

**UFRRJ**

**INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM  
QUÍMICA**

**FÍSICO-QUÍMICA**

**DISSERTAÇÃO**

**Estudo teórico para obtenção dos confôrmeros mais  
estáveis em solução aquosa para a D-manose**

**Renato Ramos de Andrade**

**2012**



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

Estudo teórico para obtenção dos confôrmeros mais  
estáveis em solução aquosa para a D-manose

**RENATO RAMOS DE ANDRADE**

*Sob a orientação da Professora*

**Clarissa Oliveira da Silva**

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

Seropédica, RJ  
Março de 2012

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

**RENATO RAMOS DE ANDRADE**

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

DISSERTAÇÃO APROVADA EM 06 / 03 / 2012.

---

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

---

Roy Edward Bruns. D. Sc. (DFQ – IQM/UNICAMP)

---

Glauco Favilla Bauerfeldt. D. Sc. (Dequim – ICE/UFRRJ)

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por toda boa obra realizada na minha vida. Pelos momentos de alegria, tristeza, luta, vitória etc. Por que todas as coisas contribuem juntamente para o bem daqueles que amam a Deus, daqueles que são chamados pelo seu decreto (Rm 8.28). De sorte que tudo que fazemos, fazemos para honra e glória de Deus (1Co 10.31)

Agradeço a meus pais – Genilson de Andrade Silva e Luiza Helena Pereira Ramos de Andrade – por todo amor, investimento e esperança em mim depositado. Por serem exemplos de conduta e caráter. Ao meu irmão – Fernando Ramos de Andrade – pela ajuda e força em todos os momentos. A minha noiva – Cristiane Coimbra Aurora – pelos momentos de incrível felicidade, força e confiança em mim depositado mesmo nos momentos mais difíceis. A eles um eterno obrigado do fundo do meu coração! Eu amo vocês!

Agradeço a Clarissa Oliveira da Silva, minha orientadora pela oportunidade de trabalhar em um ambiente em que a principal preocupação é a formação do profissional e não meramente o número que ele obtém. Onde temos não só uma profissional que é um exemplo de caráter e honestidade, mas uma amiga para todas as horas. Trabalhamos juntos desde dezembro de 2007 e espero que essa parceria dure por muito tempo. Obrigado mais uma vez!!!

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

## RESUMO

ANDRADE, Renato Ramos. **Estudo teórico para obtenção dos confôrmeros mais estáveis em solução aquosa para D-manose**. Dissertação (Mestrado em Química, Físico-Química). Instituto de Ciências Exatas, Departamento de Química, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica. RJ, 2012.

Os resultados obtidos experimentalmente para os monossacarídeos são sempre uma média das várias conformações presentes no sistema. Faz-se necessário o estudo teórico para obtenção individual das conformações mais estáveis. Diante disso o objetivo deste trabalho é selecionar os confôrmeros mais estáveis da D-manose em solução aquosa, na temperatura ambiente, e validá-los através da comparação com o valor de rotação específica experimental. Partiu-se de duas conformações iniciais (um anômero  $\alpha$  e um anômero  $\beta$ ), construídas no vácuo e geometricamente otimizadas utilizando B3LYP/6-31+G\*. Partindo-se das respectivas geometrias anoméricas iniciais, um total final de 1458 possibilidades conformacionais ( $729 \alpha + 729 \beta$ ) foram obtidas supondo que somente posições estreladas para os átomos de hidrogênio dos grupos hidroxila ao longo da ligação C-OH são energeticamente favorecidas ( $3 (C1) \times 3 (C2) \times 3 (C3) \times 3 (C4) \times 3 (C5) \times 3 (C6) = 729$ ). Cálculos "single-point" no vácuo foram realizados para as 1458 possibilidades conformacionais utilizando B3LYP/6-31+G\*. 97 possibilidades conformacionais foram selecionadas (aquelas que apresentaram valor de energia relativa menor que 10 kcal/mol, tomando como referencia a respectiva geometria inicial) e tiveram a geometria otimizada no vácuo utilizando B3LYP/6-31+G\*, o que reduziu o conjunto de 97 possibilidades conformacionais para 64 confôrmeros. Cálculos de otimização de geometria e frequência vibracional foram realizados e calculou-se a rotação específica para o sistema. O valor de razão anomérica ( $\alpha:\beta$ ) obtido foi 50:50. O resultado de abundancia rotamérica se aproximou do dado experimental apenas para o rotâmero *gt*. Duas conformações apresentaram um comportamento um tanto peculiar na mudança do vácuo para solução. A conformação  $\beta_{336661}$  apresentou um aumento drástico no seu valor de abundancia enquanto a conformação  $\alpha_{111166}$  uma diminuição. Analisando o processo de solvatação, constatou-se que quando utiliza-se o valor de energia livre de Gibbs em solução sem computar a entropia, há alteração nos valores de população de Boltzmann, que passam a reproduzir o valor experimental de razão anomérica ( $\alpha:\beta$ ), indicando que a entropia para o sistema solvatado talvez não esteja sendo bem descrita. O resultado de rotação específica também aproxima-se do dado experimental, quando os novos valores de população são utilizados.

**Palavra-chave:** Monossacarídeo, razão anomérica, rotação específica.

## ABSTRACT

ANDRADE, Renato Ramos. **Theoretical study for obtaining the most stable D-mannose conformers in aqueous solution.** Dissertação (Mestrado em Química, Físico-Química). Instituto de Ciências Exatas, Departamento de Química, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica. RJ, 2012.

Experimental results obtained for monosaccharides are always an average of the several conformations of the system. A theoretical study is necessary to obtain the most stable individual conformations. The goal of this work is to select the most stable conformers of D-mannose in aqueous solution at room temperature, and validate them by comparing the experimental value of specific rotation with those obtained from the selected conformations. We started from two initial conformations ( $\alpha$  anomer and  $\beta$  anomer), geometrically optimized in vacuum using B3LYP/6-31+G\*. Starting from the respective anomeric initial geometries, 1458 possible conformations ( $729 \alpha + 729 \beta$ ) were obtained assuming that staggered conformations of the hydrogen atoms of hydroxyl groups with regard to the C-OH bond are energetically favored ( $3 (C1) \times 3 (C2) \times 3 (C3) \times 3 (C4) \times 3 (C5) \times 3 (C6) = 729$ ). Single-point calculations in vacuum were performed for all 1458 conformational possibilities using B3LYP/6-31+G\*. 97 conformational possibilities were selected (those which had relative energy values lower than 10 kcal/mol, from the energy value of the initial geometry, taken as reference), and their geometry optimized in vacuum from B3LYP/6-31+G\* calculations, which reduced the original set from 97 to 64 conformers. Geometry optimization and vibrational frequency calculations were performed and used to calculate the specific rotation for the system. The anomeric ratio value ( $\alpha:\beta$ ) obtained was 50:50. The result of rotameric abundance approached to the experimental data only for the *gt* rotamer. Two conformations presented a peculiar behavior when solvated: the relative abundance of  $\beta_{336661}$  conformation showed a drastic increase, while the conformation  $\alpha_{111166}$  has decreased very much.

Analyzing the solvation process, it was found that when we use the value of Gibbs free energy in solution without computing the entropy, there are changes in the values of the Boltzmann population, which can reproduce the experimental value of anomeric ratio ( $\alpha:\beta$ ), suggesting that the entropy for the system perhaps is not properly computed from the harmonic approximation. The specific rotation value also is closer to the experimental data when the new population values are used.

**Key words:** Monosaccharide, anomeric ratio, specific rotation.

## ÍNDICE

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	10
<b>2. FUNDAMENTOS TEÓRICOS</b>	19
2.1 O Método Variacional	21
2.2 O método <i>ab initio</i> Hartree-Fock	21
2.3 Teoria do Funcional de Densidade (DFT)	24
2.4 Termodinâmica Estatística	29
2.5 Modelo do Contínuo de Polarização (PCM)	35
<b>3. METODOLOGIA</b>	37
<b>4. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	40
<b>5. CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS</b>	61
<b>6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	63
<b>7. ANEXOS</b>	
ANEXO 1	70
ANEXO 2	72
ANEXO 3	74
ANEXO 4	77
ANEXO 5	81
ANEXO 6	88
ANEXO 7	92
ANEXO 8	94

## ÍNDICE DE TABELAS

- Tabela 1: Dados geométricos e energéticos (B3LYP/6-31+G\*), dos confôrmeros  $\alpha$  da D-manose selecionados. As colunas com os valores de  $\sigma$  indicam os valores dos ângulos diedro após o cálculo de otimização de geometria.....42
- Tabela 2: Dados geométricos e energéticos (B3LYP/6-31+G\*), dos confôrmeros  $\beta$  da D-manose selecionados. As colunas com os valores de  $\sigma$  indicam os valores dos ângulos diedro após o cálculo de otimização de geometria.....43
- Tabela 3: Dados geométricos e energéticos (B3LYP/6-31+G\*), dos confôrmeros  $\alpha$  da D-manose selecionados. As colunas com os valores de  $\sigma$  indicam os valores dos ângulos diedro após o cálculo de otimização de geometria.....47
- Tabela 4: Dados geométricos e energéticos (B3LYP/6-31+G\*), dos confôrmeros  $\beta$  da D-manose selecionados. As colunas com os valores de  $\sigma$  indicam os valores dos ângulos diedro após o cálculo de otimização de geometria.....48
- Tabela 5: Valores de abundancia relativa anomérica e para os grupos hidroximetilênicos da D-manose. Cálculos realizados utilizando o funcional B3LYP e funções de base 6-31+G\* para o sistema no vácuo e 6-31+G\*\* para o sistema em solução.....50
- Tabela 6: Valores de energia livre de Gibbs relativa em solução ( $\Delta G_{T=298K}^{sol}$ ), onde o referencial é a conformação de menor energia (mínimo global). Valores de energia livre de Gibbs relativa ( $\Delta G_{T=298K}^{vac}$ ) e energia interna relativa ( $\Delta U_{eq}^{vac}$ ) no vácuo, onde o referencial é a conformação de menor energia de cada conjunto de anômeros. Na última coluna temos a energia interna relativa  $\Delta U_{eq}^{vac}$ , com a conformação de menor energia (mínimo global) como referencial. Todos os resultados aqui apresentados estão em kcal/mol.....53
- Tabela 7: Valores de razão anomérica ( $\alpha:\beta$ ) e  $[\alpha]_D$  em solução para os confôrmeros estudados. Os valores de  $[\alpha]_D$  foram obtidos utilizando funcional B3LYP com conjunto de funções de base 6-311++G(2d,2p). Nas notações B1/B1 e B3/B1, o termo antes da barra é o nível de cálculo usado para o cálculo da população. O termo depois da barra é o nível de cálculo usado na otimização de geometria.....57

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Tipos dos carboidratos.....	11
Figura 2: Classificação quanto ao tipo de carbonila presente na cadeia. (a) aldotriose e (b) cetotriose.....	11
Figura 3: Projeções de Fischer dos epímeros da glicose. (a) glicose, (b) manose e (c) galactose.....	12
Figura 4: Anômeros da glicose. (a) anômero $\alpha$ e (b) anômero $\beta$ .....	13
Figura 5: Posições possíveis para os grupos hidroxilas. A orientação do grupo hidroximetilênico é determinada pelo ângulo diedro definido pelos átomos O6-C6-C5-O5.....	15
Figura 6: Formas piranosídicas da D-manose. (a) anômero $\alpha$ e (b) anômero $\beta$ .....	18
Figura 7: Representação das esferas de cavitação segundo o modelo PCM.....	35
Figura 8: Geometrias de partida da D-manose. Os ângulos diedros são: $\sigma_1=H1-O1-C1-O5$ ; $\sigma_2=H2-O2-C2-C1$ ; $\sigma_3=H3-O3-C3-C2$ ; $\sigma_4=H4-O4-C4-C3$ ; $\sigma_5=O6-C6-C5-C4$ e $\sigma_6=H6-O6-C6-C5$ .....	37
Figura 9: Valor de corte de 8 kcal/mol na energia para os confôrmeros $\alpha$ .....	40
Figura 10: Valor de corte de 8 kcal/mol na energia para os confôrmeros $\beta$ .....	41
Figura 11: Valores de abundância relativa para o sistema no vácuo e em solução para os 32 confôrmeros obtidos para um valor de corte na energia de 8 kcal/mol.....	45
Figura 12: Valor de corte de 10 kcal/mol na energia para os confôrmeros $\alpha$ . A linha tracejada marca o valor de corte de 8 kcal/mol.....	46
Figura 13: Valor de corte de 10 kcal/mol na energia para os confôrmeros $\beta$ . A linha tracejada marca o valor de corte de 8 kcal/mol.....	47
Figura 14: Valores de abundância relativa para os 64 confôrmeros obtidos para um valor de corte na energia de 10 kcal/mol.....	49
Figura 15: Valores de população para o sistema no vácuo e solução, à temperatura de 298,15K, e em solução só com os termos eletrostáticos e não eletrostáticos na situação de equilíbrio.....	58
Figura 16: Valores de entropia para os 65 confôrmeros da D-manose obtidos no vácuo e em solução.....	58
Figura 17: Valores de entropia para a D-xilose no vácuo e em solução.....	59

## 1. INTRODUÇÃO

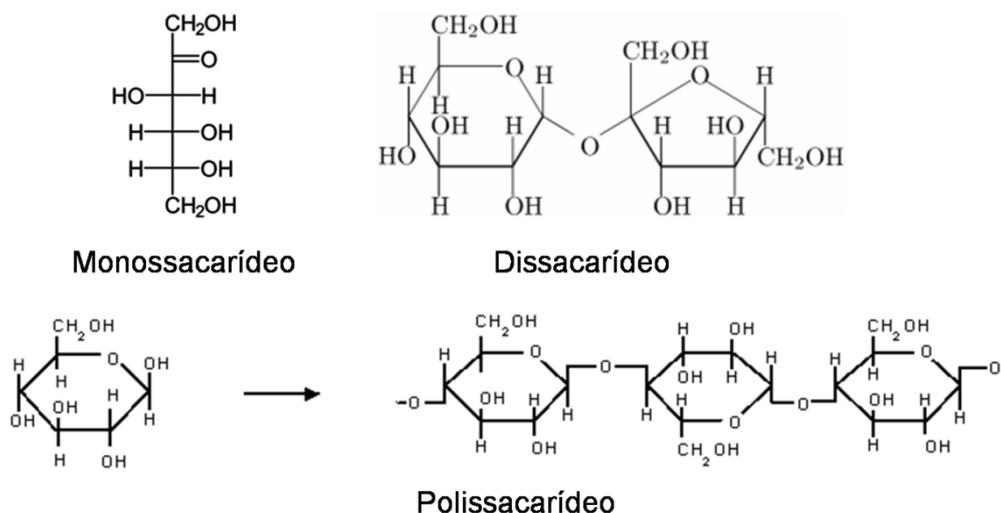
Os carboidratos ou hidratos de carbono ( $C_n(H_2O)_n$ ) são os itens mais importantes de nossa dieta diária, ingeridos na forma de açúcares, fibras e amidos. Eles funcionam como sistemas químicos de armazenamento de energia e, ao serem metabolizados, transformam-se em água e dióxido de carbono, com liberação de calor ou outros tipos de energia. Os compostos desta classe são elementos estruturais de vegetais, como plantas, flores e árvores<sup>1</sup>. A glicose,  $C_6(H_2O)_6$ , e muitos outros compostos simples desta classe são as estruturas fundamentais de construção dos carboidratos complexos.

Além das funções já citadas, o estudo das atividades e aplicações biológicas dos carboidratos tem crescido de forma surpreendente. Podemos encontrar na literatura vários trabalhos relacionados à atividade antibacteriana de carboidratos, como por exemplo, no combate ao *Streptococcus* *sabrinus*<sup>2</sup>, *Haemophilus influenzae* do tipo b (causadora de pneumonia e meningite)<sup>3</sup>, *Bacillus anthracis*<sup>4</sup>, *Mycobacterium Tuberculosis*<sup>5</sup> e a *Listeria* *ssp*<sup>6</sup>. Com atividade antiviral podemos citar trabalhos no combate ao vírus da varíola<sup>7</sup>, da dengue tipo 2<sup>8,9</sup> e do HIV<sup>10</sup>.

Apresentam ainda atividade antitumoral frente à leucemia humana<sup>11,12,13</sup>, à células cancerígenas humanas cervicais<sup>14</sup>. São usados como agentes antiprotozoários na luta contra o parasita causador da leishmaniose (parasita do gênero *Leishmania*)<sup>15</sup>, doença de Chagas (causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*)<sup>16</sup>, atividade antifúngica<sup>17,18</sup>. Apresentam atividade inseticida<sup>19</sup>, atividade antimicrobiana, citotóxica e herbicida<sup>20</sup>.

Diante das inúmeras aplicações destes compostos, pode-se constatar a importância desta classe de moléculas, evidenciando que o estudo de suas estruturas e conformações é necessário para um entendimento maior de suas funções, como veremos a seguir.

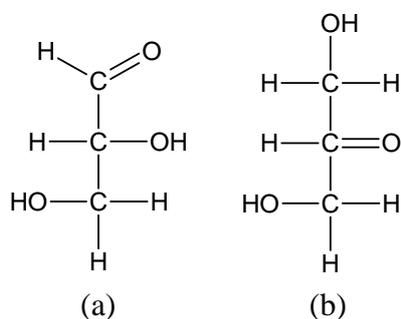
Carboidratos é o nome geral dado às formas monoméricas (monossacarídeos), diméricas (dissacarídeos), triméricas (trissacarídeos), oligoméricas (oligossacarídeos) e poliméricas (polissacarídeos) de um açúcar (Figura 1).



**Figura 1:** Tipos dos carboidratos.

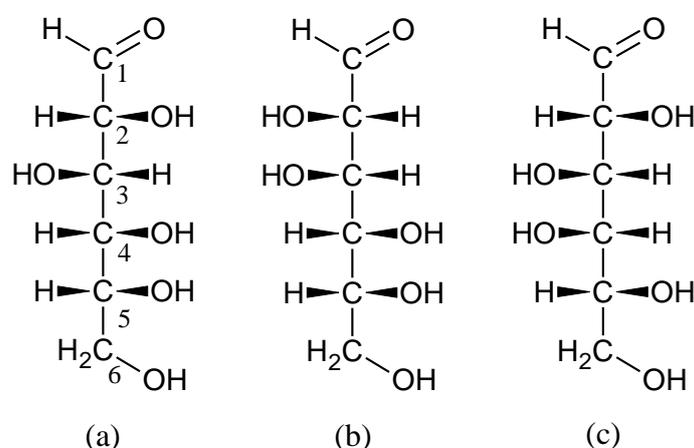
Um monossacarídeo, também chamado de açúcar simples, é um aldeído ou cetona com pelo menos dois grupos hidroxila na molécula. Assim, as duas substâncias mais simples desta classe de compostos são o 2,3-di-hidróxi-propanal (gliceraldeído) e a 1,3-di-hidróxi-propanona (1,3-di-hidróxi-acetona), mostradas na Figura 2.

Os açúcares com grupos carbonila de aldeído são classificados como aldoses e os que têm função cetona, como cetoses. Com base no comprimento da cadeia, isto é, no número de átomos de carbono da cadeia, os açúcares são chamados de trioses (três), tetroses (quatro), pentoses (cinco), hexoses (seis) etc. O 2,3-di-hidróxi-propanal (gliceraldeído) é, portanto, uma aldotriose, e a 1,3-di-hidróxi-propanona, uma cetotriose (Figura 2).



**Figura 2:** Classificação quanto ao tipo de carbonila presente na cadeia. (a) aldotriose e (b) cetotriose.

Todos os carboidratos possuem centros de assimetria (ou centros quirais), e consequentemente, atividade ótica. Para os carboidratos com mais de um átomo de carbono assimétrico, a nomenclatura D (dextrorrotatório) e L (levorrotatório) refere-se à configuração absoluta do carbono assimétrico mais distante do grupamento aldeído ou cetona (carbonila), que é aquele de maior número, quando da numeração para fins de nomenclatura. Os carboidratos que diferem na configuração em apenas um centro de simetria são chamadas de epímeros (D-glicose e D-manose são epímeras no carbono 2, D-glicose e D-galactose são epímeras no carbono 4), Figura 3. Todos os açúcares com importância biológica têm a configuração D.

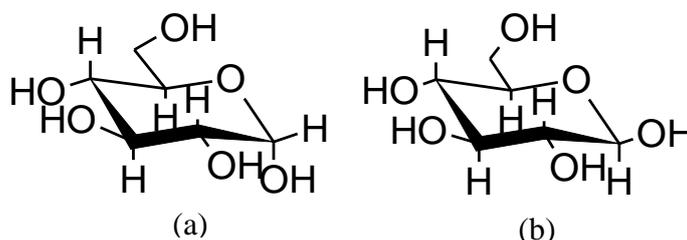


**Figura 3:** Projeções de Fischer dos epímeros da glicose. (a) glicose, (b) manose e (c) galactose.

Os açúcares são compostos hidróxi-carbonilados que fornecem hemiacetais cíclicos por uma reação intramolecular. Assim, a glicose e as outras hexoses, bem como as pentoses, estão em equilíbrio com os hemiacetais correspondentes, com grande predominância destes últimos. A estrutura do anel de 5 átomos (pentose) é chamada de furanose, derivado do furano, enquanto que a estrutura do anel de 6 átomos (hexose) é chamada de piranose, nome derivado de um éter cíclico de seis átomos. Este último por sua vez pode ocorrer em muitas conformações distintas (por exemplo, cadeira (C), bote (B), bote torcido (S)), onde ainda se tem essas conformações de diferentes formas ( ${}^1C_4$  ou  ${}^4C_1$ ,  ${}^{2,5}B$  ou  $B_{3,0}$ ,  ${}^1S_3$  ou  ${}^3S_5$ ), onde os super e subscritos indicam que os átomos (por exemplo, C1, C2, C3, C4, C5 ou O) estão apontados acima e abaixo do plano definido pelos quatro átomos restantes, presentes nestas conformações para anéis piranosídicos.

Por fim, cada conformação pode ocorrer ainda com diferentes orientações para os grupos hidroxila e hidroximetilênicos presentes nesses compostos.

Observa-se que ao ciclizar, o átomo de carbono da carbonila se transforma em um novo centro quiral e, em conseqüência, formam-se dois hemiacetais que são diastereoisômeros, que diferem entre si na configuração do carbono do grupo hemiacetal (carbono anomérico). Ele pode ser  $\alpha$  (substituinte encontra-se na posição axial em relação ao plano definido pelo anel) ou  $\beta$  (substituinte encontra-se na posição equatorial em relação ao plano definido pelo anel), a Figura 4 traz os anômeros  $\alpha$  e  $\beta$  da glicose.



**Figura 4:** Anômeros da glicose. (a) anômero  $\alpha$  e (b) anômero  $\beta$ .

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

Na técnica de cristalografia de raios-X, faz-se uso de cristais perfeitos, que não são fáceis de ser obtidos para carboidratos, mesmo que sejam mais viáveis para os monossacarídeos que para oligossacarídeos<sup>21</sup>. No entanto para monossacarídeos, o principal interesse e preocupação é o seu comportamento em solução aquosa (na tentativa de reprodução do meio biológico), ou em glicopeptídeos, e não em seu estado cristalino; e não podemos assumir que a geometria de tal sistema flexível seja independente do meio ambiente<sup>22</sup>. Na técnica de ressonância magnética nuclear, as propriedades obtidas através dos espectros são valores médios para estruturas não rígidas, não guardando relação com uma conformação única. Então, na maioria dos casos, somos capazes de encontrar muitas combinações distintas de conformações que se assemelham aos dados experimentais. Um complicador adicional surge quando a propriedade medida tem valores semelhantes para conformações distintas. Por exemplo, os valores de constante de acoplamento ( $J$ ) obtidos a partir de espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) que são frequentemente utilizados para validar conformações

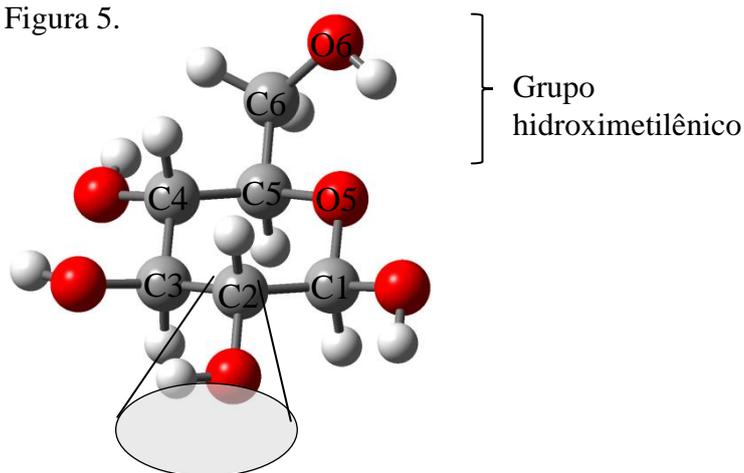
de carboidratos não cobrem uma grande variedade de valores. O intervalo varrido pela propriedade é de no máximo 10 Hz para as diferenças entre as orientações *gt* e *gg* ou *tg* e *gg* (orientações do grupo hidroximetilênico)<sup>23</sup>. Embora *J* seja calculado por relações empíricas entre ângulos diedros, seus valores para dissacarídeos ou medidas diretas de monossacarídeos<sup>24,25,26,27</sup>, têm sido disponibilizados em muitos trabalhos que nos ajudaram a atingir o nível de conhecimento conformacional em que nos encontramos<sup>28</sup>. Porém, isoladas, estas informações não são suficientes para resolver o problema conformacional dos carboidratos.

Sem dúvida, o monossacarídeo mais estudado é a glicose. O valor experimental da razão anomérica ( $\alpha:\beta$ ) para a glicose na forma piranosídica em solução aquosa é relatado como sendo 62:38. Outras formas para a cadeia carbônica como furanosídica e aberta, tem uma ocorrência insignificante (0,4% e 0,0040%, respectivamente)<sup>29,30,31,32</sup>. Esta relação se inverte para o sistema isolado. Este fenômeno é atribuído ao efeito anomérico, que faz com que o anômero  $\alpha$  seja energeticamente favorecido em detrimento ao  $\beta$ . Em alguns trabalhos, este efeito é atribuído a repulsões eletrostáticas entre os pares de elétrons isolados dos átomos O1 e O5. Em outros trabalhos, o efeito anomérico é dito ocorrer por conta da deslocalização (hiperconjugação) do par de elétrons isolado do átomo de oxigênio O5 do anel, para o orbital antiligante  $\sigma^*_{C1O1}$ .<sup>33,34,35,36</sup>

Muitos trabalhos teóricos em solução aquosa utilizando dinâmica clássica e modelos do contínuo de solvatação reproduzem a razão anomérica ( $\alpha:\beta$ ) para a glicose, mas há um em particular, realizado por Monteni e Parrinello<sup>37</sup>, que vai mais além. Estes autores relataram diferenças notáveis no esquema de solvatação para ambos os anômeros. Nas simulações realizadas, as moléculas de água que solvataram o sítio anomérico eram menos fortemente ligadas e tinham um menor tempo de residência no anômero  $\beta$  em comparação com  $\alpha$ . Segundo estes autores, o anômero  $\beta$  que é mais abundante em solução aquosa, permite que as moléculas do solvente fluam mais livremente em torno do seu sítio anomérico, enquanto que o anômero  $\alpha$  tende a se ligar mais fortemente a elas. Segundo estes autores, a diferença na solvatação dos dois anômeros é, portanto, mais qualitativa do que quantitativa.

Os trabalhos teóricos que estão de acordo com o valor de razão anomérica ( $\alpha:\beta$ ) para a glicose referem-se principalmente à forma piranosídica na conformação cadeira

${}^4C_1$ , que tem sido relatada como mais abundante do que outras formas por diversos autores.<sup>38,39,40</sup> Com relação às orientações do grupo hidroximetilênico, muitos trabalhos podem ser encontrados dedicado a este estudo.<sup>41,42,43,44,45,46,47,48</sup> A grande maioria deles mostra que as conformações *gg* e *gt* preferidas em solução aquosa em relação a conformação *tg*, devido a concorrência entre as interações intermoleculares (O (água) -- -- HO6) e intramoleculares (O4 ---- HO6), esta última possível apenas ao rotâmero *tg*. A nomenclatura *gg*, *gt* e *tg*, refere-se ao valor do ângulo diedro (orientação do grupo hidroximetilênico) definido pelos átomos O6-C6-C5-O5 (Figura 4), que são de  $-60^\circ$ ,  $60^\circ$  e  $180^\circ$  respectivamente. As orientações do grupo hidroximetilênico são influenciadas pelas posições das hidroxilas secundárias, e a determinação destas posições é a tarefa mais difícil, porque rigorosamente, seria necessário considerar todas as 1458 possibilidades conformacionais (sendo 729 para cada anômero), se se supõe que posições estreladas para os átomos de hidrogênio dos grupos hidroxila ao longo da ligação C-OH sejam energeticamente favorecidas ( $3 (C1) \times 3 (C2) \times 3 (C3) \times 3 (C4) \times 3 (C5) \times 3 (C6) = 729$ ), Figura 5.



**Figura 5:** Posições possíveis para os grupos hidroxilas. A orientação do grupo hidroximetilênico é determinada pelo ângulo diedro definido pelos átomos O6-C6-C5-O5.

O principal desafio, portanto, surge como sendo identificar os conformeros mais estáveis entre as 1458 possibilidades, obtidas a partir da rotação em torno das hidroxilas secundárias e do grupo hidroximetilênico, para o sistema em solução aquosa à temperatura ambiente.

Se a abordagem teórica é aquela escolhida para estudar um carboidrato (haja visto que a abordagem experimental fornecerá somente dados médios), a descrição

utilizada tem que abranger os principais efeitos da estabilização destas moléculas, tais como o efeito anomérico (e exo-anomérico) e as ligações hidrogênio.<sup>49</sup> As abordagens teóricas utilizadas historicamente para estudar carboidratos são baseadas em descrições clássicas (mecânica molecular ou dinâmica), que são particularmente úteis para sistemas grandes (oligo e polissacarídeos) ou muito flexíveis. Devido à possibilidade de considerar automaticamente uma enorme variedade de conformações diferentes em uma simulação molecular, estes métodos têm dominado o estudo de carboidratos. Nestes métodos, o campo de força é a expressão-chave. Muitas parametrizações diferentes foram encontradas na literatura para incorporar interações específicas entre carboidratos<sup>50,51</sup>, principalmente porque a transferabilidade dos parâmetros do campo de força para a família dos carboidratos não pode ser assegurada na maioria dos casos, mesmo quando os dados são obtidos com precisão.<sup>52,53</sup>

Completando esse cenário, há os métodos de mecânica quântica, que são muito eficientes na quantificação dos efeitos eletrônicos, porque nele não são necessárias parametrizações. No entanto, eles consistem em cálculos realizados em geometrias selecionadas, fato que se confronta com a questão física relacionada à flexibilidade dos carboidratos. Matematicamente trata-se de uma superfície de energia potencial, com uma grande densidade de mínimos. Através da adoção de métodos mecânico quânticos, a profundidade de cada região, que é um mínimo sobre a superfície de energia potencial, pode ser determinada com precisão. No entanto, é necessário assegurar que as conformações mais estáveis estão incluídas na superfície de energia potencial. Portanto, se um estudo *ab initio* está para ser executado, um protocolo deve ser estabelecido para "caminhar" sobre a superfície de energia potencial, a fim de evitar a perda de uma ou mais conformações na amostragem.

Na maioria dos trabalhos teóricos encontrados na literatura que fazem uso de métodos quanto-mecânicos, um conjunto de conformações é geralmente escolhido com base em alguns critérios iniciais e testado em sua capacidade de reproduzir uma propriedade, que geralmente é a razão anomérica.

Se todas as conformações possíveis (1458 para a glicose) não são consideradas, os critérios utilizados serão, de alguma forma, qualitativos, e baseados principalmente na análise de conformações onde os efeitos de cooperatividade estão magnificados (orientações dos grupos hidroxila no sentido horário ou anti-horário).<sup>54</sup> No entanto, dois problemas principais podem ser identificados nestes procedimentos: o primeiro está

relacionado aos critérios utilizados na amostragem conformacional em si, e o segundo está relacionado com o processo de validação das conformações encontradas.

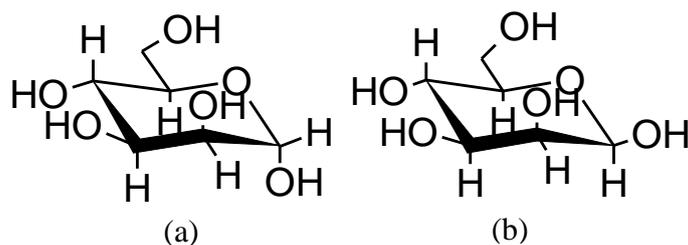
No primeiro caso, o procedimento obviamente favorece as conformações que apresentam o efeito de cooperatividade, que é discutido por Klein<sup>54</sup>, quer através da escolha da geometria de partida, quer com as conformações finais obtidas após uma busca conformacional parcial. Este é um resultado muito frequente encontrado em muitos estudos teóricos, não só para a glicose<sup>55</sup>, mas para outros monossacarídeos.<sup>56,57,58,59</sup>

O segundo problema diz respeito à etapa de validação. O problema agora é a precisão do cálculo da propriedade selecionada. Em quase todos os casos (mesmo quando o nível teórico é muito sofisticado), tem-se que a diferença dos valores da propriedade para confôrmeros distintos tem a mesma magnitude que o erro do cálculo teórico para tal propriedade. Uma ilustração rápida deste problema pode ser dada da seguinte forma: os onze confôrmeros da glicose que parecem responder pelo seu equilíbrio tautomérico em solução aquosa foram recentemente identificados<sup>60</sup>, depois de uma varredura completa na superfície de energia potencial da glicose usando mecânica molecular (todas as 1458 conformações foram computadas pela mecânica molecular). A abundância relativa encontrada para os rotâmeros *gg:gt:tg* (após a introdução de melhorias no nível da descrição para as conformações mais estáveis) foi de 27:66:5. Se apenas os anômeros  $\beta$  são considerados, a proporção correspondente continua a ser, coincidentemente, a mesma. Valores para esta proporção mais recentes, de 31:59:10, foram encontrados por Suzuki *et al.*<sup>61</sup> (eles revisaram os valores de Nishida *et al.*<sup>62</sup>), em perfeito acordo com os valores experimentais de 32:59:9.<sup>63</sup> Uma mudança muito pequena no conjunto das conformações, incluindo uma nova conformação presente em estudos teóricos anteriores<sup>64,65</sup>, fornece ainda uma proporção de 34:57:8.<sup>66</sup> Considerando que a diferença de energia que responde por essas populações é menor do que a precisão dos níveis de cálculo utilizados, faz-se necessário o uso de uma propriedade diferente da razão anomérica (ou ainda da energia de hidratação e das constantes de acoplamento) para a validação das conformações obtidas, antes que se assumam que os conjuntos distintos de confôrmeros são de fato equivalentes.

Diante disso, uma propriedade a ser utilizada seria a rotação específica  $[\alpha]_D$ , uma vez que esta parece ser extremamente sensível às diferentes conformações.<sup>66,67</sup>

Tendo em conta as considerações anteriores, esta dissertação tem como objetivo selecionar os conformeros mais estáveis da D-manose em solução aquosa, na temperatura ambiente, e validá-los através da comparação do valor calculado para a rotação específica  $[\alpha]_D$  desta solução, com o respectivo dado experimental, haja visto que este procedimento já foi aplicado para a glicose e para a xilose. Utilizou-se o procedimento de amostragem conformacional sobre a superfície de energia potencial desenvolvido em ocasião anterior.<sup>68</sup>

Na Figura 6, tem-se a forma piranosídica para D-manose e seus dois anômeros  $\alpha$  e  $\beta$ .



**Figura 6:** Formas piranosídicas da D-manose. (a) anômero  $\alpha$  e (b) anômero  $\beta$ .

A manose é um epímero da glicose, onde o grupamento hidroxila ligado ao átomo de carbono 2 encontra-se na posição axial. Como no caso da glicose, há um grande número de grupamentos hidroxila nesta molécula que podem assumir diversas orientações, que são, portanto o alvo do presente trabalho.

## 2. FUNDAMENTOS TEÓRICOS

Provavelmente, a ideia mais fundamental da teoria quântica é a de que quer a luz, quer as partículas materiais como os elétrons, se propagam como ondas, mas tem comportamento de partículas quando são emitidas ou absorvidas.<sup>69</sup>

Associado ao comportamento ondulatório das partículas em movimento está o fato de que os processos físicos envolvendo o mundo do muito pequeno, nomeadamente a escala dos átomos e das moléculas, acontecem através de estados do sistema com energia descontínua. Daí o nome de física quântica ou mecânica quântica.

Foram muitos os físicos envolvidos na fundamentação desta teoria, e muitas as contribuições relevantes. Talvez se possam citar como mais relevantes: a ideia de que a luz é emitida e absorvida em quantidades discretas (quanta), devido a Max Planck (1900); a ideia de que, nas interações com a matéria, os quantas de luz se comportam como partículas, devido a Einstein (1905); o modelo de átomo de Bohr (1913), segundo o qual o elétron no átomo de hidrogênio só pode estar em determinados estados de energia, havendo emissão ou absorção de luz quando passa de um estado para outro; a descoberta do efeito Compton (início dos anos 1920); a ideia de que as partículas em movimento tem comportamento de ondas, devido a Louis de Broglie (1923); a primeira formulação da mecânica quântica, por Heisenberg (1925), mais tarde desenvolvida por Heisenberg, Born e Jordan; a formulação da equação de Schrödinger, mecânica ondulatória (1926); a confirmação experimental de que os elétrons tem comportamento ondulatório, por Davinsson e Germer e independentemente, por George Thomson (1927); a demonstração de que as equações de Heisenberg e de Schrödinger são matematicamente equivalentes, devido a Schrödinger, Eckart e Dirac, e a formulação, por este último, de uma “álgebra quântica” (1927).<sup>69</sup>

Louis de Broglie, em 1924, demonstrou que uma partícula material (com massa em repouso não nula) como o elétron, tinha também, em movimento, comportamento ondulatório, sendo igualmente válida a Equação 1,<sup>69</sup> onde  $p$  é o momento linear,  $h$  a constante de Planck (com valor  $6,62608 \times 10^{-34}$  J.s) e  $\lambda$  o comprimento de onda.

$$p = \frac{h}{\lambda} \quad (1)$$

A confirmação experimental de que os elétrons se propagam como ondas, veio logo a seguir. Independentemente um do outro e ambos em 1927, Davidsson (com

colaboração de Germer) e George P. Thomson confirmaram que os elétrons se difratam quando incidem sobre um cristal.

Em 1926, o físico austríaco Schrödinger desenvolveu a equação de onda da mecânica ondulatória. Essa equação (Equação 2), hoje chamada equação de Schrödinger, é a base dos cálculos dos valores de energia de átomos e moléculas.

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

A Equação 2, é a equação de Schrödinger para três dimensões, estado transiente (dependente do tempo). Para resolver os chamados problemas estacionários que constituem muitos dos desafios da química e inclusive os do presente trabalho, podemos usar a equação de Schrödinger para o estado estacionário, isto é, independente do tempo (Equação 3).

$$\left[ -\frac{\hbar}{2m} \nabla^2 + V(x,y,z) \right] \psi(x,y,z) = E\psi(x,y,z) \quad (3)$$

Onde,  $\nabla^2 = \left( \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2} \right)$  é o laplaciano,  $\hbar$  é a constante de Planck dividida por  $2\pi$ ,  $m$  é a massa da partícula e  $\psi(x,y,z)$  é a amplitude da onda associada ao movimento da partícula (função de onda).  $V(x,y,z)$  é o potencial a que a partícula esta sujeita, e  $E$  é a energia total da partícula. Todo o conteúdo de dentro dos colchetes constitui um operador matemático, chamado de hamiltoniano, que usualmente se representa por  $H$ . Pode-se, portanto, escrever a equação de Schrödinger abreviadamente, na forma:

$$H\psi(x,y,z) = E\psi(x,y,z) \quad (4)$$

Forma esta que é de uma equação de autovalor, (operador) x (função) = (fator constante) x (função). Resolver a equação de Schrödinger é determinar os autovalores e as autofunções correspondentes do operador hamiltoniano do sistema. Na realidade, a cada propriedade de interesse de um determinado sistema corresponde um operador, que pode ou não fornecer uma equação de autovalor.

Na maior parte dos problemas de química, o que se pretende primeiramente é calcular os valores possíveis da energia  $E$  do sistema.

### 2.1. O Método Variacional<sup>69</sup>

Alguns dos mais poderosos métodos de cálculo em química quântica baseiam-se no princípio variacional, que pode enunciar-se através do teorema seguinte. Consideremos um sistema descrito pelo hamiltoniano  $H$  e uma função de onda qualquer,  $\psi_{\text{arb}}$ , arbitrária que satisfaz às necessárias condições dos limites associados com o problema de interesse. Verifica-se que

$$W[\psi_{\text{arb}}] = \frac{\langle \psi_{\text{arb}} | H | \psi_{\text{arb}} \rangle}{\langle \psi_{\text{arb}} | \psi_{\text{arb}} \rangle} \geq E_0 \quad (5)$$

em que  $W[\psi_{\text{arb}}]$  é o funcional de  $\psi_{\text{arb}}$  definido pela Equação 5 e  $E_0$  é a verdadeira energia (aquela da solução exata) do estado fundamental do sistema. De acordo com a equação 5, o valor da energia do sistema descrito por qualquer função de onda aproximada  $\psi_{\text{arb}}$  excede sempre o valor mais baixo desse hamiltoniano. Este princípio pode assim ser usado para obter soluções aproximadas da equação de Schrödinger quando não é possível obter soluções exatas. No método variacional, devem ser testadas funções de onda consideradas aceitáveis, com parâmetros ajustáveis, fazendo variar esses parâmetros de modo a minimizar a energia do sistema descrito por  $\psi_{\text{arb}}$ .

### 2.2. O método *ab initio* Hartree-Fock<sup>69</sup>

O objetivo central da química quântica é a obtenção de soluções da equação de Schrödinger para determinação de propriedades de sistemas atômicos e moleculares. Dentre os diversos métodos usados hoje em dia, o método usado de partida mais popular é o método de Hartree-Fock (HF) que além de ser capaz de fornecer uma boa solução aproximada para o problema de muitos elétrons, tem a vantagem de servir como um ponto de partida para outros métodos.

O método Hartree-Fock consiste numa alternativa para a resolução da equação de Schrödinger, através da adoção de algumas restrições e aproximações.

Em primeiro lugar, a função de onda  $\psi$  tem de ser normalizável e, em segundo lugar, tem de ser antissimétrica com respeito à permutação de quaisquer dois elétrons, por que os elétrons são férmions, ou seja, possuem spin fracionário.

A natureza da teoria HF implica no uso de métodos iterativos, sendo, por isso, uma teoria de campo auto-consistente (self consistente field, SCF). É também uma teoria aproximada que se baseia no método variacional ( $E_{\text{HF}} \geq E_{\text{fundamental}}$ ).

Suponhamos uma molécula com N elétrons e M núcleos. O hamiltoniano não relativístico para esse sistema é:

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

Na aproximação de Born-Oppenheimer, trabalhamos separadamente com os hamiltonianos eletrônicos,  $H_{\text{ele}}$ , e nuclear,  $H_{\text{nuc}}$ . Nessas condições, em unidades atômicas,  $H_{\text{ele}}$  é da forma:

$$H_{\text{ele}} = - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \nabla_i^2 - \sum_{A=1}^M \sum_{i=1}^N \frac{Z_A}{|r_i - R_A|} + \sum_{i=1}^N \sum_{i < j}^N \frac{1}{|r_j - r_i|} \quad (6)$$

em que o primeiro termo é o de energia cinética dos N elétrons; o segundo o de energia potencial, atração, dos elétrons pelos núcleos e o terceiro termo o das interações elétron-elétron.

A resolução da equação  $H_{\text{ele}}\psi_{\text{ele}}(x,y,z) = E_{\text{ele}}\psi_{\text{ele}}(x,y,z)$ , fornece a função de onda eletrônica  $\psi_{\text{ele}}$  e a energia eletrônica  $E_{\text{ele}}$ . A energia total,  $E_{\text{total}}$  é a soma de  $E_{\text{ele}}$  e do termo de repulsão nuclear, que é constante,

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

isto é,  $E_{\text{total}} = E_{\text{ele}} + E_{\text{RN}}$ .

É claro que não é possível resolver a equação de Schrödinger envolvendo o hamiltoniano da Equação 6, pois sua solução se baseia na descrição da variação simultânea de coordenadas geométricas de mais de dois corpos.

Se ao assumir que o sistema de N elétrons pode ser descrito como uma soma de N sistemas de um elétron que se move num campo gerado pelos núcleos “estacionários” e num campo médio resultante da distribuição espacial de todos os outros elétrons, o problema reduz-se ao de N elétrons independentes.

Analisando o hamiltoniano, Equação 6, vê-se que contém operadores envolvendo um só elétron e operadores envolvendo dois elétrons,

$$H_{\text{ele}} = \sum_i^N h(i) + \sum_i^N \sum_{i < j}^N \frac{1}{|r_i - r_j|} = H_{\text{mono}} + V_{\text{ee}}$$

onde,

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

em que  $H_{\text{mono}}$  é a soma de operadores monoelétrônicos  $h(i)$ .  $V_{\text{ee}}$  é o operador que representa as interações elétron-elétron (é uma soma de operadores de dois elétrons) que pode ser escrito para um sistema de N elétrons e M núcleos na forma:

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

onde,

osoc = spin-orbitais ocupados

$J_b$  = operador de Coulomb (integral coulombiana)

$K_b$  = operador de permuta (integral de troca)

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

$$f = h(i) + \sum_{b=1} (J_b - K_b)$$

Assim, as equações de HF são

$$f \psi_a = \epsilon_a \psi_a \quad (7)$$

sendo  $\psi_a$  a auto-função ou orbital molecular e  $\epsilon_a$  o auto-valor associado à auto-função  $\psi_a$ .

Neste formalismo, segundo Rootham,  $\psi_a$  vem descrito como uma combinação linear de funções ditas funções de base para a parte espacial dos spin-orbitais. As funções de base mais utilizadas em cálculos HF são as funções do tipo Slater e as funções do tipo Gaussianas.

Logo, a partir da solução da Equação 7 obtém-se a energia (autovalor) associada a um dado operador de Fock, sendo este relacionado a uma determinada conformação (coordenadas de posição para os átomos constituintes de cada molécula estudada).

### 2.3. Teoria do Funcional de Densidade (DFT)<sup>70</sup>

Este método é baseado na noção de que a energia total de um sistema, incluindo todas as interações, é um funcional único da densidade eletrônica, e que o valor mínimo desse funcional corresponde à energia do estado fundamental.

O uso da densidade eletrônica,  $\rho(r)$ , como variável básica foi legitimado com a publicação de dois teoremas por Hohenberg e Kohn, em 1964, que fornecem, então, os fundamentos da DFT. O desenvolvimento da metodologia computacional para fazer cálculos DFT leva a equações matemáticas semelhantes às de Hartree-Fock-Roothan.

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

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

A escolha da  $\rho(r)_{ap}$  deve-se levar em conta se ela determina o verdadeiro potencial externo ( $v$ -representável) e se representa todos os  $N$  elétrons do sistema ( $N$ -representável).  $\rho(r)_{ap}$  é  $N$ -representável se forem satisfeitas estas condições:

$$\begin{aligned} \rho(r) &\geq 0 \\ \int \rho(r) dr &= N \\ \int |\nabla \rho(r)^{1/2}|^2 dr &< \infty \end{aligned}$$

O problema da  $v$ -representatividade pode ser contornado por meio da formulação de Levy da procura restrita (*Levy Constrained Search*). A procura restrita consiste em testar todas as densidades tentativas e, para cada uma delas, encontrar as funções de onda que minimizem o funcional e que gerem aquela densidade eletrônica.

Em 1965, Kohn e Sham rescreveram a equação para a energia total de um sistema, tornando explícito a repulsão elétron-elétron de Coulomb e definindo uma nova função universal  $G[\rho]$ :

$$E_v[\rho] = G[\rho] + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{|r_1-r_2|} dr_1 dr_2 + \int \rho(r)v(r)dr \quad (8)$$

em que

$$G[\rho] = T_s[\rho] + E_{xc}[\rho]$$

$T_s[\rho]$  é o funcional de energia cinética de um sistema de elétrons que não interagem e tem a mesma densidade eletrônica do sistema de elétrons que interagem.  $E_{xc}[\rho]$  inclui não só o termo de interação elétron-elétron não clássica (troca e correlação) mas também a parte residual da energia cinética,  $T[\rho] - T_s[\rho]$ , em que  $T[\rho]$  é a energia cinética exata para o sistema de elétrons que interagem.

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

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

O operador  $H^{KS}$  descreve um sistema de elétrons que não interagem, como não contém nenhuma interação elétron-elétron.

Para obter-se a função de onda,  $\psi^{KS}$ , do estado fundamental desse sistema de referencia de elétrons que não interagem, deve-se utilizar a mesma aproximação empregada no método Hartree-Fock.  $\psi^{KS}$  será aproximada por um produto anti-simetrizado de N funções de onda de um elétron, representado pelo determinante de Slater.

Portanto os orbitais Kohn-Sham (KS),  $\psi_i^{KS}$ , são obtidos a partir da equação de Schrödinger de um elétron:

$$\left(-\frac{1}{2}\nabla^2+v_{ef}\right)\psi_i^{KS}=\epsilon_i\psi_i^{KS} \quad (9)$$

A conexão entre esse sistema hipotético e o sistema real pode ser estabelecida escolhendo-se o potencial efetivo, de forma que a densidade eletrônica resultante seja igual à densidade eletrônica fundamental. Então, a energia cinética é calculada, precisamente, mediante um procedimento auto-consistente:

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

O potencial efetivo é obtido minimizando-se a expressão da energia descrita na Equação 8, com a restrição de que as funções de um elétron sejam ortonormais, ou seja,

$$\left\langle\psi_i^{KS}\left|\psi_j^{KS}\right.\right\rangle=\delta_{ij}$$

$$v_{ef}(r)=v(r)+\int\frac{\rho(r_1)}{|r-r_1|}dr_1+v_{XC} \quad (10)$$

em que

$$v_{XC}(r)=\frac{\delta E_{XC}[\rho]}{\delta\rho(r)} \quad (11)$$

As Equações 9, 10 e 11 representam o esquema Kohn-Sham autoconsistente (KS-SCF). Como o potencial efetivo depende da densidade eletrônica, as equações de

Kohn-Sham são resolvidas por meio de um procedimento autoconsistente. A energia total é determinada usando-se a Equação 8.

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

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

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

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

$$E_X[\rho^\alpha, \rho^\beta] = 2^{1/3} C_x \int [(\rho^\alpha)^{4/3} + (\rho^\beta)^{4/3}] d\mathbf{r}$$

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

O termo de correlação,  $E_C[\rho^\alpha, \rho^\beta]$ , contém a correlação eletrônica não incluída na energia de Coulomb e na energia de troca e a contribuição da diferença entre  $T$  e  $T_s$ . Volsko, Wilk e Nusair propuseram a descrição do funcional da correlação no limite de um gás homogêneo como sendo:

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

Em que a função de polarização de spin é definida como

$$\zeta = \frac{\rho^\alpha - \rho^\beta}{\rho} = \frac{\rho^\alpha - \rho^\beta}{\rho^\alpha + \rho^\beta}$$

Para um sistema não polarizado em que  $\rho^\alpha$  é igual a  $\rho^\beta$ , a aproximação é chamada de aproximação da densidade local (LDA).

Devido à similaridade existente entre os métodos HF e DFT apontada por Kohn e Sham, e como o método HF inclui um termo de troca em parte de sua formulação, o funcional híbrido HF/DFT foi proposto para incorporar a não localidade do método DFT. Assim, Becke formulou funcionais que incluem uma mistura de termos de troca HF e de DFT com termos de correlação DFT, definindo o termo de troca-correlação como:

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

Onde os coeficientes  $c_{\text{HF}}$  e  $c_{\text{DFT}}$  definem constantes.

Os métodos híbridos melhoram, significativamente, os funcionais de troca e correlação. Por exemplo, o funcional de três parâmetros de Becke<sup>71</sup> é definido pela seguinte expressão:

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

O parâmetro  $c_0$  permite que qualquer mistura de funcionais de troca local seja feita. Além disso, a diferença entre os funcionais de troca gradiente-corrigido e local de Becke e LDA também é incluída, escalada pelo fator  $c_X$ . Similarmente, o funcional de correlação local VWN3 é utilizado, e deve ser, opcionalmente, corrigido pela correção de correlação de LYP através do parâmetro  $c_C$ . No funcional B3LYP, os valores dos parâmetros são aqueles especificados por Becke, os quais foram determinados por Becke ajustando-se energias de atomização, potenciais de ionização e afinidades ao  $H^+$

e energias atômicas para os átomos da primeira linha da tabela periódica, e valem:  $c_0 = 0,20$ ,  $c_X = 0,72$  e  $c_C = 0,81$ .

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

## 2.4. Termodinâmica Estatística<sup>72</sup>

O objetivo central da Termodinâmica Estatística é a previsão de propriedades de substâncias a partir das propriedades dos átomos e moléculas que as compõem. Ou seja, fazer a ligação entre as propriedades microscópicas e as propriedades macroscópicas da matéria uma vez que as propriedades obtidas experimentalmente são, na realidade, propriedades médias.

A lei de distribuição de Boltzmann especifica como diferentes estados de um sistema são ocupados através de seus níveis de energia acessíveis. Isto se faz possível através dos princípios da Termodinâmica e da propriedade macroscópica entropia, que se relaciona à propriedade microscópica distribuição de probabilidade.

A entropia ( $S$ ) é uma grandeza macroscópica, definida da seguinte forma:  $S = k \ln W$ , onde  $k$  é a constante de Boltzmann ( $1,38065 \times 10^{-23} \text{ JK}^{-1}$ ) e  $W$  é a multiplicidade dos graus de liberdade microscópicos de um sistema, sendo escrita da seguinte forma:

$$W = \frac{N!}{n_1! n_2! \dots n_t!}$$

onde  $N$  é o número total de níveis de energia e  $n_1, n_2, \dots, n_t$  são os números de moléculas em cada nível ocupado numa dada configuração.

Definindo-se probabilidade ( $p_i$ ) como a razão entre o número de moléculas  $n_i$  associada à ocupação do nível de energia  $E_i$  com o número total de níveis de energia  $N$ :

$$p_i = \frac{n_i}{N}$$

Pode-se demonstrar utilizando a aproximação de Stirling que a entropia também se expressa em termos de  $p_i$ :

$$\frac{S}{k} = - \sum_{i=1}^t p_i \ln p_i \quad (12)$$

Dado um sistema fechado, isocórico e isotérmico, a condição de equilíbrio termodinâmico requer que a função energia livre de Helmholtz (F) assumo seu valor mínimo. Então, esta condição de equilíbrio se expressa como  $dF = dU - TdS = 0$ , onde U é a energia interna do sistema.

A lei da distribuição de Boltzmann fornece a distribuição capaz de conferir energia livre de Helmholtz mínima ao sistema, sujeita a restrição de que

$$\sum_{i=1}^t p_i = 1.$$

Tomando a energia interna macroscópica U como a média sobre os níveis de energia microscópica  $E_i$ :

$$U = \langle E \rangle = \sum_{i=1}^t p_i E_i$$

segue que:

$$dU = d\langle E \rangle = \sum_{i=1}^t E_i dp_i \quad (13)$$

uma vez que  $E_i$  é unicamente definido pela física do sistema e, sendo assim, é uma quantidade definida e constante.

Derivando a expressão da entropia como função de  $p_i$  (Equação 12), obtém-se:

$$dS = -k \sum_{i=1}^t (1 + \ln p_i) dp_i \quad (14)$$

Substituindo as Equações 13 e 14 na relação  $dF = dU - TdS = 0$ , e utilizando o método dos multiplicadores de Lagrange, a condição de equilíbrio pode ser expressa como:

$$dF = \sum_{i=1}^t [E_i + kT(1 + \ln p_i) + \alpha] dp_i = 0$$

onde  $\alpha$  é o multiplicador de Lagrange. Da igualdade acima segue que:

$$\ln p_i = -\frac{E_i}{kT} - \frac{\alpha}{kT} - 1$$

Isolando-se  $p_i$

$$p_i = \left( e^{-E_i/kT} \right) \left( e^{-1-\alpha/kT} \right)$$

dividindo ambos os lados por

$$\sum_{i=1}^t p_i = 1$$

$$\frac{p_i}{\sum_{i=1}^t p_i} = \frac{\left( e^{-E_i/kT} \right) \left( e^{-1-\alpha/kT} \right)}{\left( e^{-1-\alpha/kT} \right) \left( \sum_{i=1}^t e^{-E_i/kT} \right)}$$

forneendo:

$$p_i = \frac{\left( e^{-E_i/kT} \right)}{\left( \sum_{i=1}^t e^{-E_i/kT} \right)} = \frac{e^{-E_i/kT}}{Q} \tag{15}$$

A Equação 15 é a lei da distribuição de Boltzmann, sendo Q a função de partição do sistema definido como:

$$Q = \sum_{i=1}^t e^{-E_i/kT}$$

A função de partição Q faz a conexão entre as propriedades termodinâmicas macroscópicas e as microscópicas. Ela representa o número de estados efetivamente acessíveis para um sistema a uma dada temperatura T e a magnitude do termo kT

determina se um estado  $i$  é ou não efetivamente acessível. Então, conclui-se que o termo  $kT$  se constitui numa importante unidade de referência de energia, de modo que estados que têm energia mais alta que  $kT$  são relativamente inacessíveis e não populados numa dada temperatura  $T$ , enquanto estados que tem energia mais baixa que  $kT$  são bem populados à temperatura  $T$ .

A lei da distribuição de Boltzmann se aplica a sistemas de qualquer grau de complexidade. As probabilidades  $p_i$ , podem representar estados  $i = 1, 2, \dots, t$  de átomos em um gás ideal ou estados cujas energias dependam das configurações de um sistema complexo de subsistemas interagentes. No entanto, os cálculos são mais simples se um sistema é composto por subsistemas não interagentes.

Suponhamos um sistema formado por subsistemas não interagentes e distinguíveis. Neste caso, a energia de tal sistema é a soma das energias de cada subsistema, e a função de partição do sistema é o produto das funções de partição individuais:

$$Q = q^N \quad (16)$$

onde  $q$  denota a função de partição para cada subsistema.

Substituindo a distribuição de Boltzmann, Equação 15, na Equação 12 e depois de resolver todas as relações matemáticas, chega-se a seguinte equação:

$$\frac{S}{k} = \ln Q + \frac{U}{kT} \quad (17)$$

Substituindo  $Q$  dado pela Equação 16 na Equação 17, obtem-se:

$$S = kN \ln q + \frac{U}{T}$$

Assim, partindo de modelos microscópicos e da função de partição  $Q$  de um sistema, pode-se calcular teoricamente propriedades termodinâmicas macroscópicas tais como energia interna e entropia.

Para prever as propriedades de substâncias e materiais a partir das propriedades dos átomos ou moléculas que as compõem é necessário conhecer os níveis de energia acessíveis uma vez que para sistemas microscópicos a energia é quantizada.

Níveis de energia podem ser obtidos a partir da espectroscopia ou da mecânica quântica. No que diz respeito à mecânica quântica e sua descrição ondulatória da matéria, esses níveis de energia podem ser obtidos a partir da resolução da equação de Schrödinger. No entanto, quando se consideram somente os termos cinético e potencial correspondentes às interações entre os elétrons e núcleos que compõem um dado sistema, os níveis de energia obtidos correspondem à situação na qual o referido sistema se encontra estático. Sendo assim, para que possam ser incorporados os movimentos de translação, rotação e vibração, o efeito da temperatura sobre a energia do sistema, modelos quanto-mecânicos correspondentes a estes movimentos e respectivos potenciais precisam ser considerados.

Uma vez que estas quantidades de energias associadas aos referidos movimentos são calculadas e agrupadas num único termo, e posteriormente adicionadas à energia interna calculada para o sistema estático (em equilíbrio) após a introdução da correção de energia de ponto zero (ZPE), diz-se que estas constituem o termo de correção térmica para a energia interna.

Para a descrição dos movimentos translacionais, rotacionais e vibracionais, modelos simples tais como o de partícula na caixa, o rotor rígido e oscilador harmônico, bem como o modelo de gás ideal, são frequentemente utilizados, fornecendo os respectivos níveis de energia associados a estes movimentos.

Logo, as funções de partição para os movimentos de translação (Equação 18), rotação (Equação 19) e vibração (Equação 20) podem ser obtidas e, a partir da expressão para um gás ideal, as contribuições à energia interna provenientes destes movimentos podem ser contabilizados e adicionadas a esta última, fornecendo a energia do sistema numa dada temperatura T.

$$q^{\text{trans}} = \frac{V}{\Lambda^3} \quad (18)$$

onde V é o volume da “caixa” e  $\Lambda^3$ , que possui unidade de volume e é dado por:

$$\Lambda^3 = \left( \frac{h^2}{2\pi mkT} \right)^{3/2}$$

$$q^{\text{vib}} = \frac{e^{-h\nu/2kT}}{1 - e^{-h\nu/2kT}} \quad (19)$$

$$q^{\text{rot}} = \frac{(\pi I_a I_b I_c)^{1/2}}{\sigma} \left( \frac{8\pi^2 kT}{h^2} \right)^{3/2} \quad (20)$$

Sendo  $q^{\text{rot}}$  válida para moléculas não lineares,  $I_a$ ,  $I_b$  e  $I_c$  são os três momentos de inércia principais e  $\sigma$  é um fator de simetria nuclear e rotacional que representa o número de orientações equivalentes de uma molécula.

A energia de um gás ideal é dada por:

$$U = NkT^2 \left( \frac{\partial \ln q}{\partial T} \right)$$

onde  $N$  é o número de moléculas.

Substituindo as funções de partição translacional, vibracional e rotacional, obtem-se as respectivas contribuições à energia interna de um sistema calculada à temperatura de  $0K$ :

$$\langle E^{\text{trans}} \rangle = \frac{3}{2} kT \quad (21)$$

$$\langle E^{\text{vib}} \rangle = kT \quad (22)$$

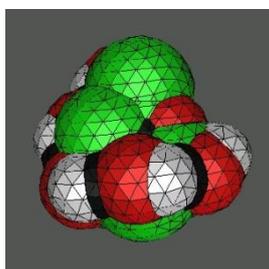
$$\langle E^{\text{rot}} \rangle = \frac{3}{2} kT \quad (23)$$

onde as Equações 21, 22 e 23 descrevem as componentes de correção da energia interna para os movimentos translacionais, vibracionais e rotacionais, respectivamente, que frequentemente são agrupadas, fornecendo um único termo de correção, dito termo de correção térmica para a energia interna:

$$U_{\text{term}} = \langle E^{\text{trans}} \rangle + \langle E^{\text{vib}} \rangle + \langle E^{\text{rot}} \rangle = 4kT$$

## 2.5 O Modelo do Contínuo Polarizável (PCM).

As informações a respeito da geometria das conformações em solução aquosa foram obtidas com o modelo de contínuo polarizável – PCM.<sup>73,74</sup> Nesta abordagem, a cavidade molecular é representada por esferas sobrepostas, uma para cada átomo ou grupo de átomos, cujo raio depende da natureza do átomo, Figura 7. Os raios das esferas utilizadas neste trabalho foram 2,28 Å para os grupos CH ou CH<sub>2</sub>, 1,80 Å para os átomos de O e 1,44 Å para os átomos de H hidrolisáveis.<sup>81</sup> Para obtenção do potencial eletrostático gerado pelo dielétrico, é utilizado o método da superfície aparente de cargas. A densidade eletrônica é determinada por cálculos de estrutura eletrônica *ab initio*, de forma que a polarização do soluto seja incluída.



**Figura 7:** Representação das esferas de cavitação segundo o modelo PCM.

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

$$H^0 \psi^0 = E^0 \psi^0 \text{ no vácuo}$$

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

onde:

$H^0$  é o hamiltoniano do soluto no vácuo

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

Dependendo da forma do potencial de interação  $V_R$ , três métodos podem ser adotados: “Polarizable Continuum Model – PCM”, “Conductor Screening Model – COSMO” e “Integral Equation Formalism – IEF”. Neste trabalho foi utilizado o IEFPCM.<sup>75,76</sup>

O autovalor do operador hamiltoniano que contém o potencial de interação soluto-solvente tem “status” de energia livre, e se denomina energia livre em solução ( $G_{\text{sol}}$ ). Esta grandeza se decompõe em várias componentes, como indicado abaixo.<sup>77</sup>

$$G_{\text{sol}} = G_{\text{ele}} + G_{\text{cav}} + G_{\text{rep-disp}} + G_{\text{MM}}$$

onde,  $G_{\text{ele}}$ ,  $G_{\text{cav}}$ ,  $G_{\text{rep-disp}}$  e  $G_{\text{MM}}$  são, respectivamente, as componentes eletrostáticas, de cavitação, de dispersão-repulsão e de movimento molecular da energia livre de Gibbs em solução (sendo estas três últimas denominadas componentes não eletrostáticas ( $G_{\text{noele}}$ )).<sup>77</sup> A componente  $G_{\text{MM}}$  é ignorada na versão do modelo PCM utilizada neste trabalho. As componentes não eletrostáticas da energia livre de Gibbs em solução são obtidas por expressões empíricas, que são funções somente da geometria do sistema.

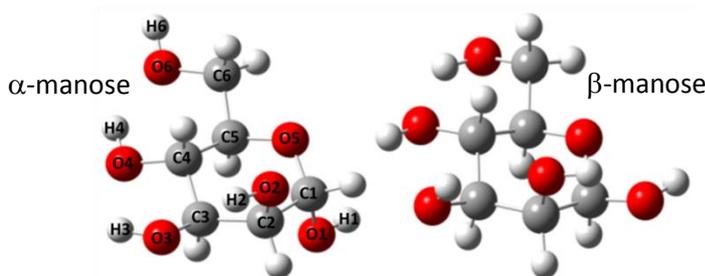
### 3. METODOLOGIA

Neste estudo conformacional de monossacarídeos, a informação relevante é a orientação dos grupos funcionais ligados ao anel monossacarídico. Na D-manose tem-se 4 grupamentos hidroxila e um grupamento hidroximetilênico.

Partiu-se de duas conformações iniciais (um anômero  $\alpha$  e um anômero  $\beta$ ), Figura 7, construídas no vácuo e otimizadas com funcional B3LYP e conjunto de funções de base 6-31+G\*, descrição que se mostrou adequada para aspectos geométricos de carboidratos<sup>56,78,79</sup>. Estas conformações foram obtidas a partir do trabalho de Momany *et al.*<sup>56</sup> que estudaram as conformações cadeira ( ${}^4C_1$  e  ${}^1C_4$ ), bote e bote torcido, chegando àquelas de menor energia interna para a D-manose no vácuo à temperatura de 298,15 K.

Muito embora haja informação experimental (para o sistema solvatado) sobre a baixa abundância relativa de conformações com grupos hidroximetilênicos com orientação *tg*<sup>80</sup>, como a análise conformacional inicial é para o sistema no vácuo, partimos dessa orientação, uma vez que ela costuma apresentar-se bastante estável para o sistema no vácuo (graças ao efeito de cooperatividade<sup>54</sup>).

Assim procedendo, como para cada um dos 6 ângulos diedros da manose há 3 possibilidades de arranjo, geram-se no final 729 possibilidades conformacionais, por rotação de 120° no ângulo diedro de cada hidroxila (A Figura 8 traz os átomos que definem cada ângulo diedro). Partindo-se das respectivas geometrias anoméricas iniciais, um total final de 1458 conformações (729  $\alpha$ + 729  $\beta$ ) foi obtido. Esta etapa de construção de todas as possibilidades conformacionais tem que ser feita com muita cautela, para não haver perda de nenhuma conformação, o que mais tarde poderia inviabilizar a reprodução do dado experimental.



**Figura 8:** Geometrias de partida da D-manose. Os ângulos diedros são:  $\sigma_1$ =H1-O1-C1-O5;  $\sigma_2$ =H2-O2-C2-C1;  $\sigma_3$ =H3-O3-C3-C2;  $\sigma_4$ =H4-O4-C4-C3;  $\sigma_5$ =O6-C6-C5-C4 e  $\sigma_6$ =H6-O6-C6-C5.

Para as 1458 conformações possíveis, foram obtidos os valores de energia para o anômeros  $\alpha$  e  $\beta$ , através de cálculos do tipo “single-point” no vácuo, utilizando o funcional B3LYP com um conjunto de funções de base do tipo 6-31+G\*.

Do total de 1458 conformações, selecionaram-se aquelas que apresentaram valor de energia relativa menor que 8 kcal/mol, tomando como referência a respectiva geometria inicial, ou seja, aquela otimizada. Esta seleção identificou 45 (28 para o anômero  $\alpha$  e 17 para o anômero  $\beta$ ) conformações distintas. Não existe um critério estabelecido para a escolha do valor de corte de 8 kcal/mol na energia, mas o mesmo foi adotado como uma primeira tentativa de redução do número de confôrmeros selecionados para as etapas posteriores podendo ser aumentado caso seja necessário.

Logo após a seleção das 45 conformações de menor energia oriundas dos cálculos “single-point”, realizaram-se cálculos de otimização de geometria (sem nenhum parâmetro geométrico “congelado”) e correções térmicas e entrópicas foram introduzidas através de cálculos de frequência vibracional utilizando-se o funcional B3LYP com um conjunto de funções de base do tipo 6-31+G\*. Em seguida, obteve-se a população de Boltzmann para o sistema no vácuo.

Em seguida, com as conformações oriundas do cálculo de otimização e frequência vibracional da etapa anterior, foram realizados cálculos de otimização de geometria, em solução aquosa. O cálculo da população de Boltzmann foi realizado para o sistema, de onde se obteve a abundância relativa de cada conformação.

As informações a respeito da geometria destas conformações em solução aquosa foram obtidas com o modelo de solvatação Polarizable Continuum Model (PCM). Nesta abordagem, a cavidade molecular é representada por esferas sobrepostas, uma para cada átomo ou grupo de átomos, cujo raio depende da natureza das espécies<sup>74,75</sup>. Os raios das esferas que definem a cavidade são os seguintes: 2,40Å para CH ou grupo CH<sub>2</sub>, 1,80Å para o átomo de oxigênio e 1,44Å para os átomos de hidrogênio ligado a átomos de oxigênio dos grupos hidroxila<sup>81</sup>. Nesta versão do PCM, calculamos a energia de solvatação como a soma das componentes eletrostáticas e não eletrostáticas. Este último termo é obtido a partir do cálculo dos termos repulsão, dispersão e cavitação<sup>82</sup>.

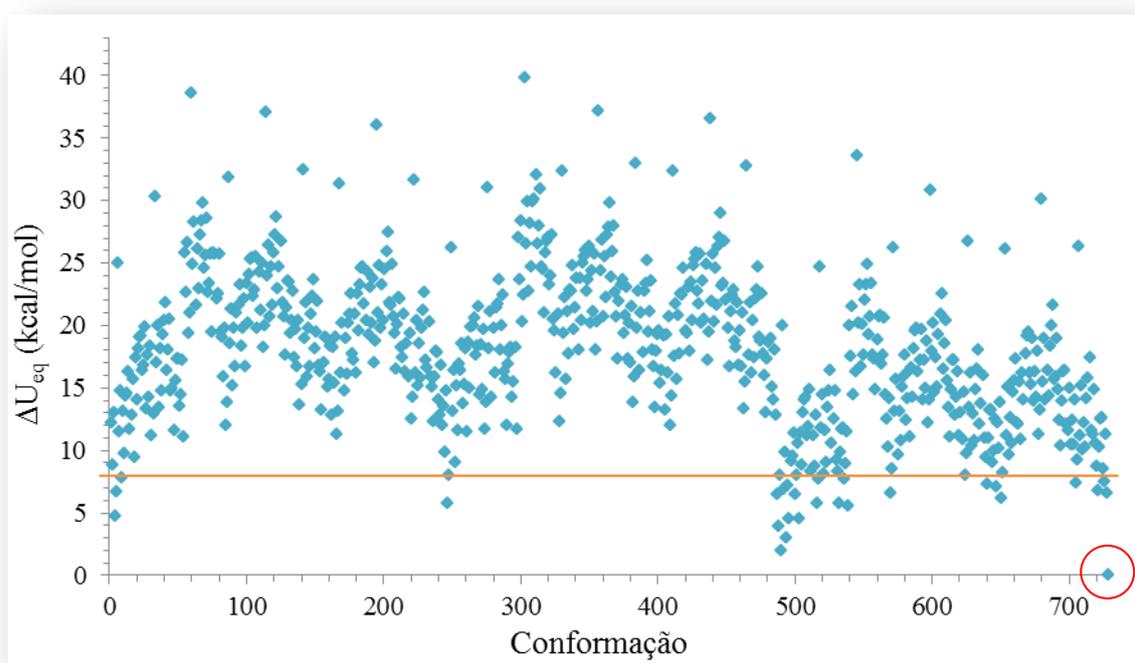
Para a validação das conformações obtidas, foi realizado o cálculo da rotação específica,  $[\alpha]_D$ , utilizando o funcional B3LYP com um conjunto de funções de base 6-311++G (2d,2p), descrição que se mostrou eficiente para o cálculo desta propriedade em sistema rígidos<sup>83</sup>.

Todos os cálculos descritos acima foram executados no programa Gaussian 2003, em sua versão B.04<sup>84</sup>.

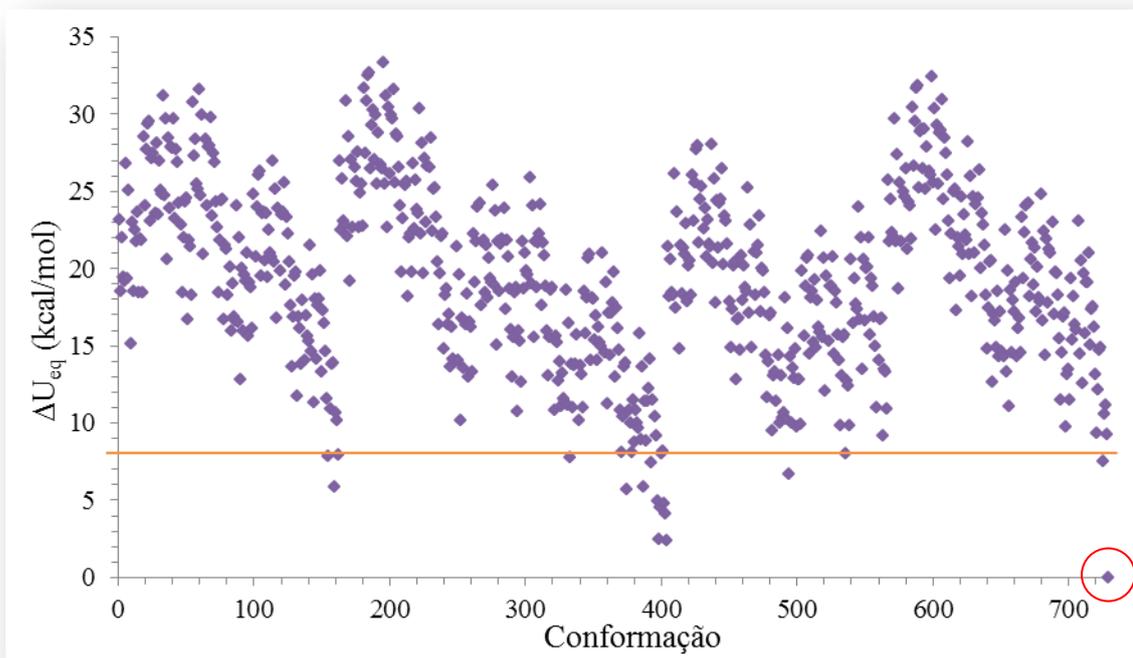
#### 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os valores de energia obtidos no cálculo “single-point” das 1458 possibilidades conformacionais (729 para o anômero  $\alpha$  e 729 para o anômero  $\beta$ ) são exibidos nas Figuras 9 e 10, para os anômeros  $\alpha$  e  $\beta$ , respectivamente. A energia interna relativa, de equilíbrio no vácuo, ( $\Delta U_{eq}$ ) é definida como  $\Delta U_{eq} = U_{eq} - U_{eq}(\text{referência})$ , onde a referência tanto para o anômero  $\alpha$  como para o anômero  $\beta$  é sua respectiva conformação inicial (única geometria otimizada, nesta etapa, do conjunto, e destacada com um círculo nas figuras a seguir).

Do total de 1458 possibilidades conformacionais, selecionaram-se aquelas que apresentaram  $\Delta U_{eq}$  menor que 8 kcal/mol (representada pela linha horizontal de cor laranja nas Figuras 9 e 10), tomando como referência a geometria inicial. Estas compõem um total de 45 conformações, sendo 28 para o anômero  $\alpha$  e 17 para o anômero  $\beta$ . Pode-se observar pelas Figuras 8 e 9 que o confôrmero tomado como referência está sobre o eixo das abscissas, ou seja, é a conformação de menor energia. Qualquer aumento na linha de corte para energia sempre terá a respectiva geometria inicial como referência.



**Figura 9:** Valor de corte de 8 kcal/mol na energia para os confôrmeros  $\alpha$ .



**Figura 10:** Valor de corte de 8 kcal/mol na energia para os confôrmeros  $\beta$ .

Antes de prosseguir, chama atenção nas figuras anteriores a forma periódica de distribuição dos valores de energia de “single point”. Talvez esta distribuição sugira algum efeito presente no sistema que tenha sido preservado mesmo com uma descrição sem otimização dos parâmetros geométricos, e que tenha influência hierarquizante na energia do sistema.

Em seguida, para este conjunto de 45 conformações, realizaram-se cálculos de otimização de geometria utilizando-se o funcional B3LYP com um conjunto de funções de base do tipo 6-31+G\* para se chegar às geometrias de menor energia. Com o cálculo de otimização de geometria, uma redução no número de conformações foi observada para ambos os anômeros, uma vez que algumas conformações convergiram para outras, uma vez que nos cálculos de otimização de geometria para o sistema isolado, pode ocorrer uma mudança brusca na geometria fazendo com que um confôrmero que antes da otimização de geometria era classificado como *gg*, após a otimização de geometria este confôrmero passa para *tg*. Para os confôrmeros  $\alpha$ , após o cálculo de otimização de geometria, tem-se que o confôrmero de menor energia do cálculo “single-point” não se

mantém como tal após o cálculo de otimização de geometria, pois não era o mínimo global do conjunto de confôrmeros  $\alpha$ .

As Tabelas 1 e 2 exemplificam o exposto acima. Cada linha representa confôrmeros que após o cálculo de otimização de geometria, convergiram para uma mesma geometria. A nomenclatura de cada conformação das Tabelas 1 e 2, indica os valores dos ângulos diedros da conformação antes do cálculo de otimização de geometria (por exemplo:  $\alpha_{p611131}$ , confôrmero  $\alpha$  de ângulos diedros  $\sigma_1 = 60^\circ$ ,  $\sigma_2 = 180^\circ$ ,  $\sigma_3 = 180^\circ$ ,  $\sigma_4 = 180^\circ$ ,  $\sigma_5 = -60^\circ$  e  $\sigma_6 = 180^\circ$ ). A letra p indica que foi o confôrmero de partida, ou seja, a conformação inicial. Os valores dos ângulos diedro após o processo de otimização de geometria também são reportados nas tabelas a seguir, mas explicitamente em cada coluna.

**Tabela 1:** Dados geométricos e energéticos (B3LYP/6-31+G\*), dos confôrmeros  $\alpha$  da D-manose selecionados. As colunas com os valores de  $\sigma$  indicam os valores dos ângulos diedro após o cálculo de otimização de geometria.

Conformação	$\Delta U_{eq}(\text{kcal/mol})$	$\sigma_1(^{\circ})$	$\sigma_2(^{\circ})$	$\sigma_3(^{\circ})$	$\sigma_4(^{\circ})$	$\sigma_5(^{\circ})$	$\sigma_6(^{\circ})$
$\alpha_{111166}$	0,00	60	180	180	180	60	60
$\alpha_{611166}$	0,00	60	180	180	180	60	60
$\alpha_{613131}$	0,33	60	180	180	180	300	180
$\alpha_{631131}$	0,33	60	180	180	180	300	180
$\alpha_{p611131}$	0,33	60	180	180	180	300	180
$\alpha_{111131}$	0,33	60	180	180	180	300	180
$\alpha_{111133}$	0,33	60	180	180	180	300	300
$\alpha_{611133}$	0,33	60	180	180	180	300	300
$\alpha_{613133}$	0,33	60	180	180	180	300	300
$\alpha_{666613}$	0,56	60	60	60	60	180	300
$\alpha_{666666}$	0,56	60	60	60	60	60	60
$\alpha_{636613}$	1,45	60	300	60	60	180	300
$\alpha_{613666}$	1,48	60	180	300	60	60	60
$\alpha_{611113}$	1,50	60	180	180	180	180	300

$\alpha_{636666}$	1,55	60	300	60	60	60	60
$\alpha_{611313}$	1,64	60	180	180	300	180	300
$\alpha_{613613}$	1,67	60	180	300	60	180	300
$\alpha_{611366}$	1,68	60	180	180	300	60	60
$\alpha_{613636}$	1,69	60	180	300	60	300	60
$\alpha_{611336}$	1,97	60	180	180	300	300	60
$\alpha_{666661}$	2,30	60	60	60	60	60	180
$\alpha_{611161}$	2,85	60	180	180	180	60	180
$\alpha_{311131}$	3,88	300	180	180	180	300	180
$\alpha_{611311}$	4,32	60	180	180	300	180	180
$\alpha_{661131}$	4,48	60	60	180	180	300	180
$\alpha_{611111}$	4,66	60	180	180	180	180	180
$\alpha_{666131}$	4,72	60	60	60	180	300	180
$\alpha_{611361}$	5,54	60	180	180	300	60	180

$U_{eq}$  é a energia interna do sistema na posição de equilíbrio no vácuo. O valor de referencia para  $U_{eq}$  é -687,194356hartree.

**Tabela 2:** Dados geométricos e energéticos (B3LYP/6-31+G\*), dos confôrmeros  $\beta$  da D-manose selecionados. As colunas com os valores de  $\sigma$  indicam os valores dos ângulos diedro após o cálculo de otimização de geometria.

Conformação	$\Delta U_{eq}$ (kcal/mol)	$\sigma_1(^{\circ})$	$\sigma_2(^{\circ})$	$\sigma_3(^{\circ})$	$\sigma_4(^{\circ})$	$\sigma_5(^{\circ})$	$\sigma_6(^{\circ})$
$\beta_{136636}$	0,00	300	300	60	60	300	60
$\beta_{333636}$	0,00	300	300	60	60	300	60
$\beta_{p336636}$	0,00	300	300	60	60	300	60
$\beta_{336336}$	0,00	300	300	60	60	300	60
$\beta_{611163}$	0,01	60	180	180	180	60	60
$\beta_{336613}$	0,40	300	300	60	60	180	300
$\beta_{136613}$	0,40	300	300	60	60	180	300
$\beta_{136666}$	0,58	300	300	60	60	60	60
$\beta_{336666}$	0,58	300	300	60	60	60	60

$\beta_{336166}$	0,58	300	300	60	60	60	60
$\beta_{666636}$	1,60	60	60	60	60	300	60
$\beta_{336663}$	2,27	300	300	60	60	60	300
$\beta_{336631}$	2,52	300	300	60	60	180	180
$\beta_{336611}$	2,52	300	300	60	60	180	180
$\beta_{336616}$	2,65	300	300	60	60	180	60
$\beta_{336661}$	3,42	300	300	60	60	60	180
$\beta_{331166}$	4,25	300	300	180	180	60	60

$U_{eq}$  é a energia interna do sistema na posição de equilíbrio no vácuo. O valor de referencia para  $U_{eq}$  é 687,194126 hartree.

Nas Tabelas 1 e 2, como mencionado anteriormente, cada linha identifica um confôrmero, proveniente muitas vezes de conformações iniciais distintas. Assim sendo, o processo de otimização de geometria diminuiu o número de confôrmeros, isto é, tem-se não mais 45 confôrmeros para o cálculo de frequência vibracional, e sim 32 ( $22\alpha + 10\beta$ ), uma redução de 29%, que representa uma grande economia de tempo.

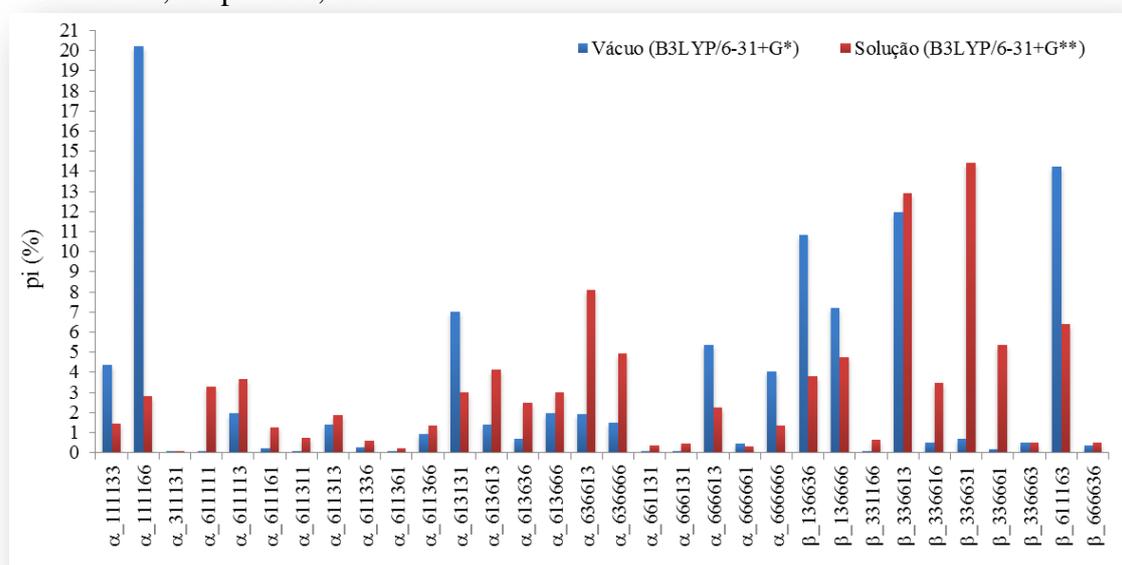
Logo após a etapa de otimização de geometria, correções térmicas e entrópicas foram introduzidas através de cálculos de frequência vibracional utilizando o funcional B3LYP com um conjunto de funções de base do tipo 6-31+G\*. Em seguida calculou-se a população de Boltzmann ( $p_i$ ) para o sistema no vácuo, ANEXO 1.

Concluída a etapa de verificação dos confôrmeros mais abundantes para o sistema isolado, procedeu-se ao cálculo em solução aquosa, utilizando como ponto de partida a respectiva geometria encontrada no cálculo de otimização e frequência vibracional da etapa anterior, isto é, para o sistema no vácuo. Para o cálculo em solução, adotou-se o modelo de contínuo polarizável (PCM), descrito em nível B3LYP e com um conjunto de funções de base do tipo 6-31+G(d,p). Cada conformação foi otimizada em solução e correções térmicas e entrópicas foram introduzidas, ANEXO 2.

Através do cálculo de população, chega-se a uma proporção para a abundância relativa  $\alpha:\beta$  de 54:46 para o sistema no vácuo. Resultado este que segue a tendência do dado experimental que revela uma proporção de 65,5% do anômero  $\alpha$  e 34,5% de  $\beta$ <sup>80,85,86</sup>. Entretanto, o dado experimental refere-se ao sistema em solução, enquanto que aquele teórico recém obtido, ainda é para os confôrmeros no vácuo. Os valores de abundância relativa para o sistema em solução foram de 47% para o anômero  $\alpha$  em

relação ao  $\beta$  que possuiu 53%. A Figura 11 traz os valores individuais de abundância relativa ( $p_i$ = população de Boltzmann) dos 32 confôrmeros para o sistema no vácuo e em solução.

Observa-se que ocorreu uma inversão na população, onde os anômeros  $\beta$  passaram a ser mais abundantes em solução que aqueles  $\alpha$ . Portanto, ainda que não seja uma conclusão imediatamente visível a partir da Figura 11, a solvatação favorece os confôrmeros  $\beta$ . Entretanto, de um modo particular, pode-se observar que dois confôrmeros destacam-se neste sentido. Enquanto  $\alpha_{111166}$  sofre uma redução em seu valor de população de 20,2% para 2,8% com a solvatação, o confôrmeros  $\beta_{336631}$  aumenta de 0,7% para 14,4%.

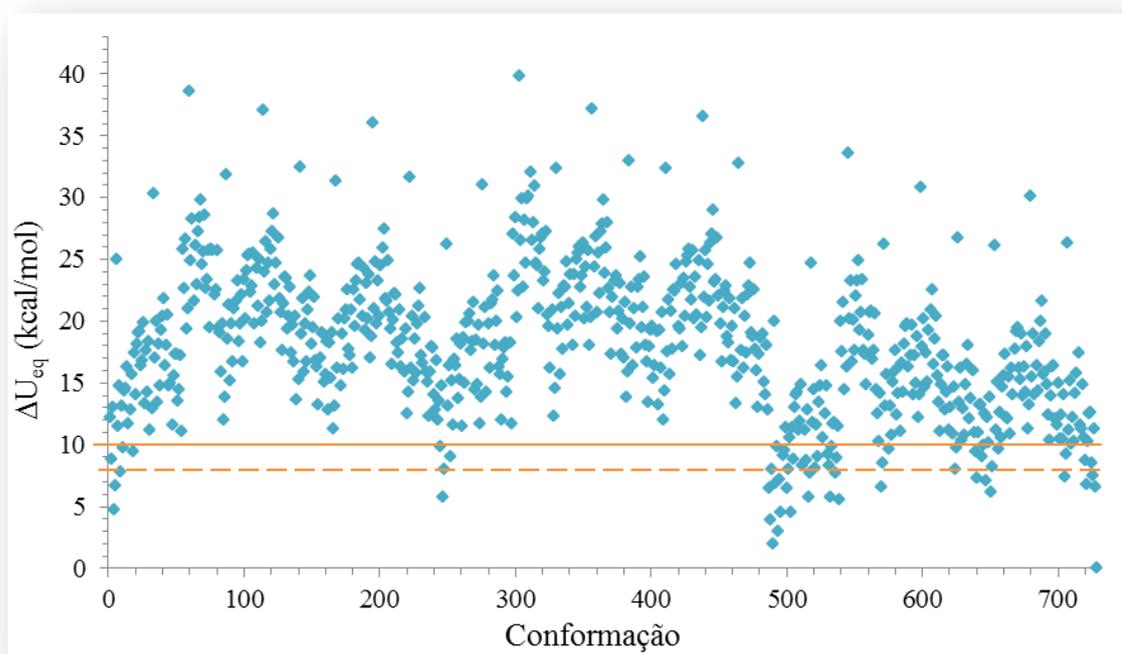


**Figura 11:** Valores de abundância relativa para o sistema no vácuo e em solução para os 32 confôrmeros obtidos para um valor de corte na energia de 8 kcal/mol.

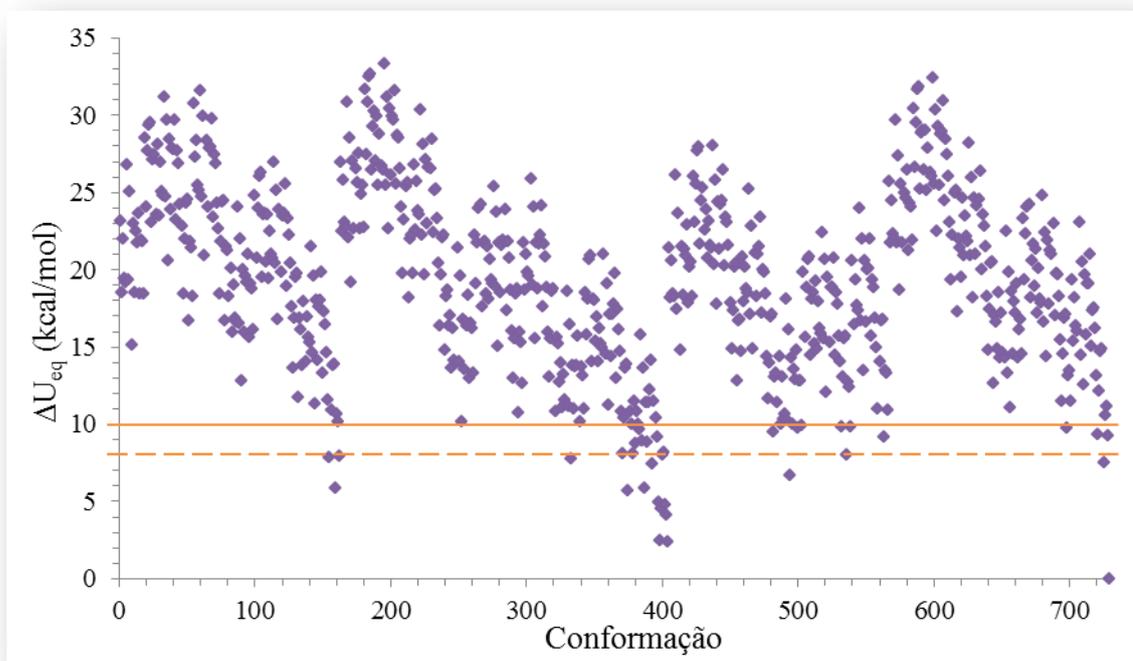
Este resultado não segue a tendência experimental, pois o processo de solvatação aumentou a abundância relativa dos anômeros  $\beta$ , em vez de diminuí-la, como seria necessário para que o resultado experimental fosse alcançado. Isto sugere que talvez se esteja perdendo alguma conformação  $\alpha$  representativa, ou seja, uma conformação que possuiu um alto valor de  $\Delta U_{eq}$  (no conjunto de dados “single point”), mas que poderia ser um mínimo relativo na superfície de energia potencial importante para a amostragem, após otimização de geometria.

Diante disso, aumentou-se o valor de corte para 10 kcal/mol, na tentativa de encontrar uma possível conformação perdida (Figuras 12 para o anômero  $\alpha$  e 13 para o

$\beta$ ). Realizaram-se mais 52 cálculos de otimização, 31 para o anômero  $\alpha$  e 21 para o  $\beta$ . Das 31 novas conformações selecionadas para o anômero  $\alpha$ , obteve-se 20 novas conformações que não haviam sido encontradas anteriormente com o cálculo de otimização de geometria para aquelas conformações com valor de corte menor que 8 kcal/mol. Já para as 21 possibilidades conformacionais para o anômero  $\beta$ , obteve-se 12 novas conformações. Somando-se todas as novas conformações ( $\alpha$  e  $\beta$ ) 32 conformações no total foram encontradas a mais, para um aumento no valor de corte de 8 para 10 kcal/mol. Nas Tabelas 3 e 4 se encontram os resultados para os anômeros  $\alpha$  e  $\beta$  respectivamente.



**Figura 12:** Valor de corte de 10 kcal/mol na energia para os confôrmeros  $\alpha$ . A linha tracejada marca o valor de corte de 8 kcal/mol.



**Figura 13:** Valor de corte de 10 kcal/mol na energia para os confôrmeros  $\beta$ . A linha tracejada marca o valor de corte de 8 kcal/mol.

**Tabela 3:** Dados geométricos e energéticos (B3LYP/6-31+G\*), dos confôrmeros  $\alpha$  da D-manose selecionados. As colunas com os valores de  $\sigma$  indicam os valores dos ângulos diedro após o cálculo de otimização de geometria.

Conformação	$\Delta U_{eq}$ (kcal/mol)	$\sigma_1(^{\circ})$	$\sigma_2(^{\circ})$	$\sigma_3(^{\circ})$	$\sigma_4(^{\circ})$	$\sigma_5(^{\circ})$	$\sigma_6(^{\circ})$
$\alpha$ _666636	0,36	60	60	60	60	300	60
$\alpha$ _636636	1,22	60	300	60	60	300	60
$\alpha$ _666611	2,80	60	60	60	60	180	180
$\alpha$ _636611	3,85	60	300	60	60	180	180
$\alpha$ _311166	3,90	300	180	180	180	60	60
$\alpha$ _311133	4,03	300	180	180	180	300	300
$\alpha$ _613611	4,43	60	180	300	60	180	180
$\alpha$ _661166	4,50	60	60	180	180	60	60
$\alpha$ _661133	4,54	60	60	180	180	300	300
$\alpha$ _666133	4,61	60	60	60	180	300	300
$\alpha$ _613616	4,63	60	180	300	60	180	60
$\alpha$ _636661	4,72	60	300	60	60	60	180

$\alpha$ _611116	4,84	60	180	180	180	180	60
$\alpha$ _613661	5,23	60	180	300	60	60	180
$\alpha$ _611316	5,26	60	180	180	300	180	60
$\alpha$ _311113	5,28	300	180	180	180	180	300
$\alpha$ _613313	5,29	60	180	300	300	180	300
$\alpha$ _613366	5,40	60	180	300	300	60	60
$\alpha$ _636133	5,57	60	300	60	180	300	300
$\alpha$ _636131	5,75	60	300	60	180	300	180

$U_{eq}$  é a energia interna do sistema na posição de equilíbrio no vácuo. O valor de referencia para  $U_{eq}$  é -687,194356 hartree.

**Tabela 4:** Dados geométricos e energéticos (B3LYP/6-31+G\*), dos confôrmeros  $\beta$  da D-manose selecionados. As colunas com os valores de  $\sigma$  indicam os valores dos ângulos diedro após o calculo de otimização de geometria.

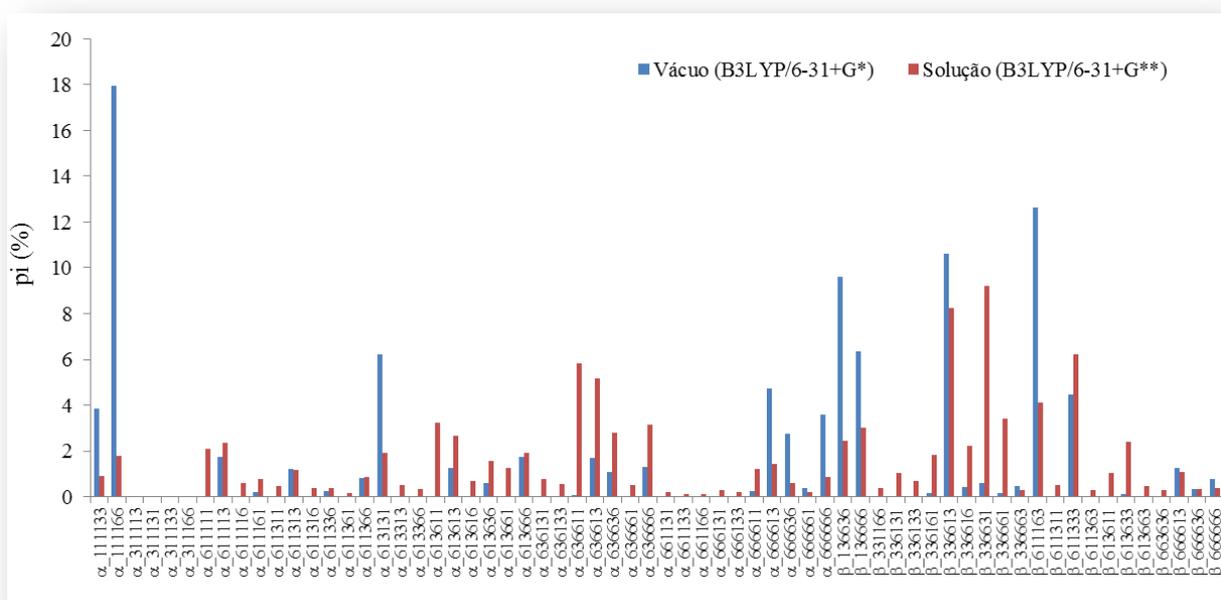
Conformação	$\Delta U_{T=0K}$ (kcal/mol)	$\sigma_1(^{\circ})$	$\sigma_2(^{\circ})$	$\sigma_3(^{\circ})$	$\sigma_4(^{\circ})$	$\sigma_5(^{\circ})$	$\sigma_6(^{\circ})$
$\beta$ _611333	0,20	60	180	180	180	300	300
$\beta$ _666613	1,04	60	60	60	60	180	300
$\beta$ _666666	1,18	60	60	60	60	60	60
$\beta$ _613633	2,61	60	180	300	60	300	60
$\beta$ _336161	3,42	300	300	60	60	60	180
$\beta$ _663636	4,03	60	60	300	60	300	60
$\beta$ _336133	4,43	300	300	60	180	300	300
$\beta$ _336131	4,47	300	300	60	180	300	180
$\beta$ _613663	5,09	60	180	300	60	60	300
$\beta$ _611311	5,44	60	180	180	300	180	180
$\beta$ _611363	5,44	60	180	180	300	60	300
$\beta$ _613611	5,87	60	180	300	60	180	180

$U_{eq}$  é a energia interna do sistema na posição de equilíbrio no vácuo. O valor de referencia para  $U_{eq}$  é -687,194126 hartree.

Passada esta etapa de otimização dos novos confôrmeros selecionados por conta de um aumento do valor de corte, correções térmicas e entrópicas foram introduzidas

nestas novas conformações, sempre utilizando funcional B3LYP e um conjunto de funções de base do tipo 6-31G\*. Em seguida ordenaram-se crescentemente em energia os 64 confôrmeros e calculou-se a população de Boltzmann ( $p_i$ ) para o sistema no vácuo. Chega-se assim a uma proporção de 52% de abundância relativa para os anômeros  $\alpha$  em relação aos  $\beta$  que se apresentam em 48% (ANEXO 3). Comparando-se este resultado com o obtido anteriormente para o sistema no vácuo, vemos que apesar de terem sido introduzidas novas conformações, o valor de abundância relativa se manteve o mesmo.

Cálculos de otimização de geometria em solução e correções térmicas e entrópicas foram introduzidas para as novas conformações e a população de Boltzmann calculada. Os novos valores de abundância relativa para o sistema foram de 50% para os anômeros  $\alpha$  e  $\beta$  (ANEXO 3 para o sistema no vácuo e ANEXO 4 para o sistema solvatado). A Figura 14 traz os resultados de população de cada conformação para o sistema no vácuo e em solução.



**Figura 14:** Valores de abundância relativa para os 64 confôrmeros obtidos para um valor de corte na energia de 10 kcal/mol.

A Tabela 5 a seguir reúne os valores de abundância relativa encontrados, bem como aqueles experimentais em solução aquosa, tanto para a proporção anomérica como para a orientação dos grupos hidroximetilênicos.

A partir da Tabela 5, observa-se que aumentando-se o valor de corte da energia para seleção dos confôrmeros, de 8 para 10 kcal/mol não houve variação significativa dos valores de abundância relativa  $\alpha:\beta$  no conjunto de confôrmeros estudado, que mostrasse correspondência com o dado experimental. Os resultados teóricos encontrados favorecem os anômeros  $\beta$ , pois estes se mostram mais abundantes do que aqueles  $\alpha$  do que deveriam ser (considerando-se os dados experimentais), mostrando que a solvatação de alguma forma “super” estabiliza os anômeros  $\beta$ . Esse resultado vai em sentido contrário ao experimental, pois em solução tem-se os anômeros  $\alpha$  com maior valor de população.

**Tabela 5:** Valores de abundancia relativa anômérica e para os grupos hidroximetilênicos da D-manose. Cálculos realizados utilizando o funcional B3LYP e funções de base 6-31+G\* para o sistema no vácuo e 6-31+G\*\* para o sistema em solução.

	Presente trabalho		Experimental	Outros trabalhos	
	meio	<8 kcal/mol	<10 kcal/mol	teóricos	
			Ref.80,85,86	Momany <i>et al.</i> <sup>87</sup>	
$\alpha:\beta$	Vácuo	54:46	52:48	-	37:63
	Solução	47:53	50:50	65:35	66:34
$gg:gt:tg$ (total)	Vácuo	51:25:24	47:24:29	-	40:16:44
	Solução	33:55:13	26:50:24	55:45:00	29:44:27
$gg:gt:tg$ ( $\alpha$ )	Vácuo	29:12:12	26:11:15	-	9:4:23
	Solução	15:24:8	12:28:10	36:29:00	14:32:20
$gg:gt:tg$ ( $\beta$ )	Vácuo	22:13:11	21:13:15	-	31:12:21
	Solução	18:31:4	14:22:13	19:16:00	15:12:7

Observando-se os resultados de abundância para os rotâmeros  $gg$ ,  $gt$  e  $tg$ , tem-se que para a amostragem com valor de corte na energia < 8 kcal/mol, quando o sistema passa do vácuo para solução tem-se um aumento do rotâmero  $gt$ , e uma diminuição daqueles  $gg$  e  $tg$ . Esta diminuição, entretanto, ainda não foi suficiente para reproduzir o dado experimental, uma vez que, apesar do rotâmero  $tg$  tenha seu valor de abundância

relativa diminuído, o rotâmero *gg* também sofreu uma redução no seu valor de abundância relativa. Para amostragens com valores de corte  $< 10$  kcal/mol, quando o sistema passou do vácuo para solução teve-se um aumento do rotâmero *gt*, um diminuição daquele *gg* enquanto os valores de *tg* permaneceram constantes. Apesar da melhora no resultado de razão anomérica,  $\alpha:\beta$ , em solução para valores  $< 10$  kcal/mol, os valores de abundância relativa para os rotâmeros *gg*, *gt* e *tg* quando comparado com os valores  $< 8$  kcal/mol foram menos satisfatórios porque os rotâmero *gg* e *tg* tiveram seus valores de abundância relativa ainda mais distante dos respectivos resultados experimental.

Quando se compara o resultado obtido neste trabalho com aquele obtido por Momany *et al.*<sup>87</sup>, para o sistema no vácuo, observa-se que no presente trabalho, chega-se a um valor de razão anomérica  $\alpha:\beta$ , de 52:48. Muito embora não haja um resultado experimental para comparação, a tendência de que no vácuo os anômeros $\alpha$  sejam mais abundantes é observada. Nos resultados do referido autor, tem-se os anômeros $\beta$  como mais estáveis (37:63). Essa inversão no valor de razão anomérica pode ser devida ao aumento do conjunto de funções de base, uma vez que Momany *et al.*<sup>87</sup> utilizou B3LYP/6-311++G(d,p), que normalmente favorece artificialmente os anômeros $\beta$ <sup>37,88</sup>, ou ainda a falta de alguma conformação  $\alpha$  relevante no conjunto utilizado por tais autores. Agora, comparando-se os resultados para o sistema em solução, o trabalho de Momany *et al.*<sup>87</sup> consegue reproduzir o resultado experimental de razão anomérica (66 $\alpha$ :34 $\beta$ ), mas não os resultados de abundancia relativa para os rotâmeros *gg*, *gt* e *tg*, obtendo-se uma alta população de rotâmero *tg*. Ainda vale constatar que todas as conformações selecionadas por Momany *et al.*<sup>87</sup>, estão presentes no grupo de conformações selecionadas até aqui e correspondem a somente 53% do nosso conjunto de trabalho.

Trabalhando-se apenas com as 12 conformações obtidas por Momany *et al.*<sup>87</sup>, (presentes dentre as 65 obtidas neste trabalho), e utilizando os valores de energia livre de Gibbs em solução obtidos no presente trabalho, obtém-se um valor de razão anomérica  $\alpha:\beta$  para o sistema de 65:35 e de população rotamérica *gg:gt:tg* 67:11:22. Apesar do primeiro estar de acordo com o valor experimental, o último resultado difere bastante.

Vale relatar que na amostragem realizada neste trabalho, foram encontradas 24 conformações com valores de energia menor que daquelas conformações propostas por Momany *et al.*<sup>87</sup>.

Uma possível justificativa para uma população de anomeros  $\alpha$  menor que aquela experimentalmente observada poderia ser o fato de haver alguma conformação  $\alpha$  ainda não amostrada, abundante em solução, porém com energia “single point” no vácuo maior que 10 kcal/mol, que sua referência. Talvez um ou mais mínimo(s) na superfície de energia potencial dos anomeros  $\alpha$  tivesse energia acima dos valores de corte selecionados, pois uma conformação que tem um alto valor de energia no cálculo de geometria de ponto único pode converter-se em um mínimo local importante para a análise conformacional após as etapas de otimização de geometria e de solvatação. Por esta razão, a próxima etapa realizada foi a otimização de todas as conformações  $\alpha$  que restavam como uma última tentativa de localizar a conformação que porventura faltasse. Então, todas as 632 conformações  $\alpha$  restantes tiveram suas geometrias otimizadas no vácuo.

Analisando os resultados obtidos (ANEXO 5), pode ser identificada uma conformação com valor de energia menor que 2 kcal/mol (após os cálculos de otimização de geometria no vácuo, a partir do anômero  $\alpha$  mais estável) que não havia sido selecionada anteriormente. Essa conformação está hachurada na cor amarela (ANEXO 5). Esta nova conformação foi introduzida no conjunto das 64 anteriores, e repetiu-se para ela o processo de otimização de geometria e frequência vibracional utilizando a mesma descrição B3LYP/6-31+G(d,p) em solução (ANEXO 6). Entretanto, o valor de abundância para a nova conformação introduzida foi somente de 0,16%. Os novos valores de abundância anomérica  $\alpha:\beta$  e para os grupos hidroximtilênicos *gg:gt:tg*, após sua inclusão no conjunto de conformações de trabalho foram 50:50 e 26:50:24 respectivamente, em nada diferindo dos valores anteriores, e sempre bastante distante dos dados experimentais. Em poucas palavras, a inclusão desta conformação não alterou o quadro anterior.

Nesta altura, em relação ao procedimento de amostragem cabe somente questionar se o processo de solvatação poderia tornar representativos conformeros que em fase gasosa tenham energia relativa maior que 2 kcal/mol a partir de sua referência,

fato que nos obrigaria a introduzir novas conformações  $\alpha$ , com valores de energia maiores que este.

A Tabela 6 traz os valores de energia livre de Gibbs para os 65 confôrmeros do sistema no vácuo e em solução, e os valores de energia interna para estes no vácuo. Os confôrmeros com valores de energia maiores que 2 kcal/mol na otimização de geometria no vácuo e menores que 1,5 kcal/mol (que equivale a 7% de abundancia relativa) para o sistema solvatado estão hachurados de cor amarela.

Com os valores apresentados na Tabela 6, percebe-se quantitativamente o quanto a solvatação estabiliza os confôrmeros estudados. Observa-se que um confôrmero com alto valor de energia na superfície de energia potencial no vácuo pode diminuir muito sua energia em solução, devido a interação com o solvente. A partir do conjunto analisado, tal estabilização pode chegar até quase 6 kcal/mol. Porém, no ANEXO 5, mostrou-se que todos os possíveis confôrmeros até quase 6 kcal/mol (otimizados no vácuo) já haviam sido selecionados anteriormente.

**Tabela 6:** Valores de energia livre de Gibbs relativa em solução ( $\Delta G_{T=298K}^{sol}$ ), onde o referencial é a conformação de menor energia (mínimo global). Valores de energia livre de Gibbs relativa ( $\Delta G_{T=298K}^{vac}$ ) e energia interna relativa ( $\Delta U_{eq}^{vac}$ ) no vácuo, onde o referencial é a conformação de menor energia de cada conjunto de anômeros. Na última coluna temos a energia interna relativa  $\Delta U_{eq}^{vac,global}$ , com a conformação de menor energia (mínimo global) como referencial. Todos os resultados aqui apresentados estão em kcal/mol.

Conformação	$\Delta G_{T=298K}^{sol}$	$\Delta G_{T=298K}^{vac}$	$\Delta U_{eq}^{vac}$	$\Delta U_{eq}^{vac,global}$
$\alpha_{111133}$	1,36	0,91	0,33	0,33
$\alpha_{111166}$	0,96	0,00 <sup>f</sup>	0,00 <sup>h</sup>	0,00 <sup>j</sup>
$\alpha_{166663}$	2,39	2,09	1,90	1,90
$\alpha_{311113}$	3,17	4,72	5,28	5,28
$\alpha_{311131}$	3,27	3,84	3,88	3,88
$\alpha_{311133}$	3,42	4,23	4,03	4,03
$\alpha_{311166}$	3,36	3,52	3,90	3,90
$\alpha_{611111}$	0,87	3,80	4,66	4,66

$\alpha_{611113}$	0,81	1,38	1,50	1,50
$\alpha_{611116}$	1,62	4,20	4,84	4,84
$\alpha_{611161}$	1,46	2,66	2,85	2,85
$\alpha_{611311}$	1,77	3,70	4,32	4,32
$\alpha_{611313}$	1,21	1,58	1,64	1,64
$\alpha_{611316}$	1,91	4,64	5,26	5,26
$\alpha_{611336}$	1,91	2,54	1,97	1,97
$\alpha_{611361}$	2,47	4,94	5,54	5,54
$\alpha_{611366}$	1,41	1,84	1,68	1,68
$\alpha_{613131}$	0,93	0,63	0,33	0,33
$\alpha_{613313}$	1,72	4,09	5,29	5,29
$\alpha_{613366}$	1,96	4,46	5,41	5,41
$\alpha_{613611}$	0,62	3,81	4,43	4,43
$\alpha_{613613}$	0,74	1,58	1,67	1,67
$\alpha_{613616}$	1,54	4,05	4,63	4,62
$\alpha_{613636}$	1,04	2,00	1,69	1,69
$\alpha_{613661}$	1,18	4,43	5,23	5,23
$\alpha_{613666}$	0,93	1,39	1,48	1,48
$\alpha_{636131}$	1,48	5,36	5,75	5,75
$\alpha_{636133}$	1,66	5,52	5,57	5,57
$\alpha_{636611}$	0,27	3,28	3,85	3,85
$\alpha_{636613}$	0,34	1,40	1,45	1,45
$\alpha_{636636}$	0,70	1,65	1,22	1,22
$\alpha_{636661}$	1,72	3,99	4,72	4,72
$\alpha_{636666}$	0,64	1,55	1,55	1,55
$\alpha_{661131}$	2,22	4,22	4,48	4,48
$\alpha_{661133}$	2,56	4,53	4,54	4,54
$\alpha_{661166}$	2,49	3,91	4,51	4,51
$\alpha_{666131}$	2,05	4,92	4,72	4,72
$\alpha_{666133}$	2,29	5,08	4,61	4,61

$\alpha_{666611}$	1,20	2,58	2,80	2,80
$\alpha_{666613}$	1,10	0,79	0,56	0,56
$\alpha_{666636}$	1,60	1,11	0,36	0,36
$\alpha_{666661}$	2,28	2,26	2,31	2,31
$\alpha_{666666}$	1,40	0,95	0,56	0,56
$\beta_{136636}$	0,79	0,16	0,00 <sup>i</sup>	0,14
$\beta_{136666}$	0,66	0,40	0,58	0,73
$\beta_{331166}$	1,87	3,71	4,24	4,39
$\beta_{336131}$	1,30	4,10	4,47	4,61
$\beta_{336133}$	1,54	4,35	4,43	4,57
$\beta_{336161}$	0,96	2,63	3,42	3,56
$\beta_{336613}$	0,06	0,10	0,40	0,55
$\beta_{336616}$	0,85	1,99	2,65	2,80
$\beta_{336631}$	0,00 <sup>e</sup>	1,82	2,52	2,66
$\beta_{336661}$	0,58	2,63	3,42	3,56
$\beta_{336663}$	2,00	1,98	2,27	2,42
$\beta_{611163}$	0,48	0,00 <sup>g</sup>	0,01	0,16
$\beta_{611311}$	1,71	4,30	5,44	5,58
$\beta_{611333}$	0,23	0,61	0,20	0,34
$\beta_{611363}$	2,09	5,05	5,44	5,58
$\beta_{613611}$	1,29	4,80	5,87	6,01
$\beta_{613633}$	0,80	2,68	2,61	2,75
$\beta_{613663}$	1,78	4,67	5,09	5,24
$\beta_{663636}$	2,01	3,52	4,03	4,17
$\beta_{666613}$	1,28	1,37	1,04	1,19
$\beta_{666636}$	1,99	2,17	1,60	1,74
$\beta_{666666}$	1,87	1,67	1,18	1,33

<sup>e</sup>-687,090123 hartree é a energia livre de Gibbs de referencia para o sistema em solução aquosa, à temperatura de 298,15K

<sup>f</sup>-687,034625 hartree é a energia livre de Gibbs de referencia para o sistema no vácuo, à temperatura de 298,15K para os anômeros $\alpha$

<sup>g</sup>-687,034294 hartree é a energia livre de Gibbs de referencia para o sistema no vácuo, à temperatura de 298,15K para os anômeros $\beta$ .

<sup>h</sup>-687,194356 hartree é a energia interna no equilíbrio, de referência do sistema no vácuo para os anomeros  $\alpha$ .

<sup>i</sup>-687,194126 hartree é a energia interna no equilíbrio, de referência do sistema no vácuo para os anomeros  $\beta$ .

<sup>j</sup>-687,194356 hartree é a energia interna no equilíbrio, referência para o sistema no vácuo.

Considerando o exposto, acreditamos não estar havendo perda de nenhum conformero fisicamente relevante no processo de amostragem conformacional realizado.

Antes de uma análise mais detida nas componentes da energia dos anomeros, que possa responder pela discrepância entre os valores de abundância anomérica  $\alpha:\beta$  observada para os dados teóricos e experimentais, vale a pena observar como variam os dados de  $[\alpha]_D$  para estes diferentes conjuntos conformacionais. A Tabela 7 traz estes dados, onde B1=B3LYP/6-31+G(d,p) e B3=B3LYP/6-311++G(2d,2p).

Esta propriedade mostrou-se bastante sensível às diferenças conformacionais estudadas, e como no seu cálculo obrigatoriamente utiliza-se uma descrição B3LYP/6-311++G(2d,2p), pode-se também avaliar os valores tanto de população quanto de rotação específica,  $[\alpha]_D$  neste nível de cálculo também.

Pode-se observar na Tabela 7 que o aumento no valor de corte para energia de 8 kcal/mol para 10 kcal/mol e conseqüentemente o aumento no número de conformações, não surtiu efeito significativo no valor de razão anomérica. Mas observa-se que para a rotação específica, o aumento no valor de corte na energia, e por conseguinte, a introdução de novas conformações faz-se o sistema caminhar para o valor de  $[\alpha]_D$  experimental que é de  $+14,4^\circ/(\text{dm}(\text{g}/\text{cm}^3))$ .<sup>89</sup>

Uma análise interessante acontece quando são selecionados os conformeros obtidos por Momany *et al.*<sup>87</sup>, dentre aqueles 65 conformeros deste trabalho, e usando-se os valores de energia livre de Gibbs calculados anteriormente para obter os valores de  $p_i$ , muito embora acerte-se na razão anomérica ( $\alpha:\beta$ ), 65:35, o valor de  $[\alpha]_D$  obtido ( $-14,6^\circ/(\text{dm}(\text{g}/\text{cm}^3))$ ), é muito aquém do dado experimental.

Vale relatar que aqueles conformeros anteriormente mencionados (Figura 11) que sofreram uma mudança brusca na população na passagem do sistema do vácuo para solução,  $\alpha_{111166}$  (sofreu uma diminuição no seu valor de população) e  $\beta_{336631}$  (sofreu um aumento no seu valor de população) possuem valor de rotação específica de  $94,5^\circ$  e  $-43,0^\circ$ , respectivamente.

**Tabela 7:** Valores de razão anomérica ( $\alpha:\beta$ ) e  $[\alpha]_D$  em solução para os confôrmeros estudados. Os valores de  $[\alpha]_D$  foram obtidos utilizando funcional B3LYP com conjunto de funções de base 6-311++G(2d,2p). Nas notações B1/B1 e B3/B1, o termo antes da barra é o nível de cálculo usado para o cálculo da população. O termo depois da barra é o nível de cálculo usado na otimização de geometria.

	Descrição	< 8 kcal/mol	< 10 kcal/mol
$\alpha:\beta$ (%)	B1/B1	47:53	50:50
	B3/B1 <sup>a</sup>	46:54	50:50
$[\alpha]_D$ ( $^{\circ}/(\text{dm}(\text{g}/\text{cm}^3))$ )	B1/B1	3,69	6,01
	B3/B1 <sup>b</sup>	6,02	10,53

<sup>a</sup>No ANEXO 7, estão presentes os valores de  $p_i$  e  $[\alpha]_D$  para cada conformação para o raio de corte < que 8 kcal/mol.

<sup>b</sup>No ANEXO 8, estão presentes os valores de  $p_i$  e  $[\alpha]_D$  para cada conformação para o raio de corte < que 10 kcal/mol.

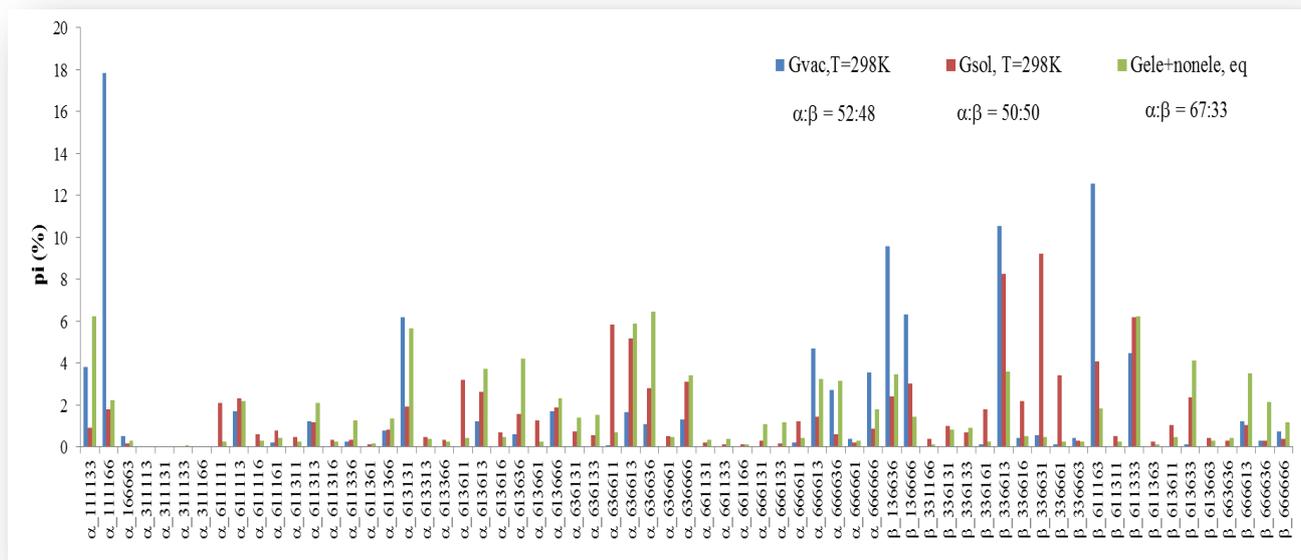
Diante do exposto acima, pode-se concluir não haver perda de informação, ou seja, não houve perda de conformação. Somente algum equívoco no cálculo da energia em solução aquosa, que se reflete na população.

Como com a amostragem conformacional utilizada não houve perda de informação, resta-nos então avaliar o processo de solvatação em detalhes, que parece magnificar artificialmente a estabilização dos anômeros  $\beta$ . Na Figura 15 a seguir, reportamos os valores de população obtidos para os 65 confôrmeros no vácuo ( $G_{\text{vac}}$ ,  $T=298,15\text{K}$ ), em solução ( $G_{\text{sol},T=298,15\text{K}}$ ) e somente com as componentes eletrostáticas e não-eletrostáticas do soluto em solução na situação de equilíbrio ( $G_{\text{ele+nonele,eq}}$ ), ou seja, sem computar a entropia. Os dados de população anomérica encontram-se também exibidos.

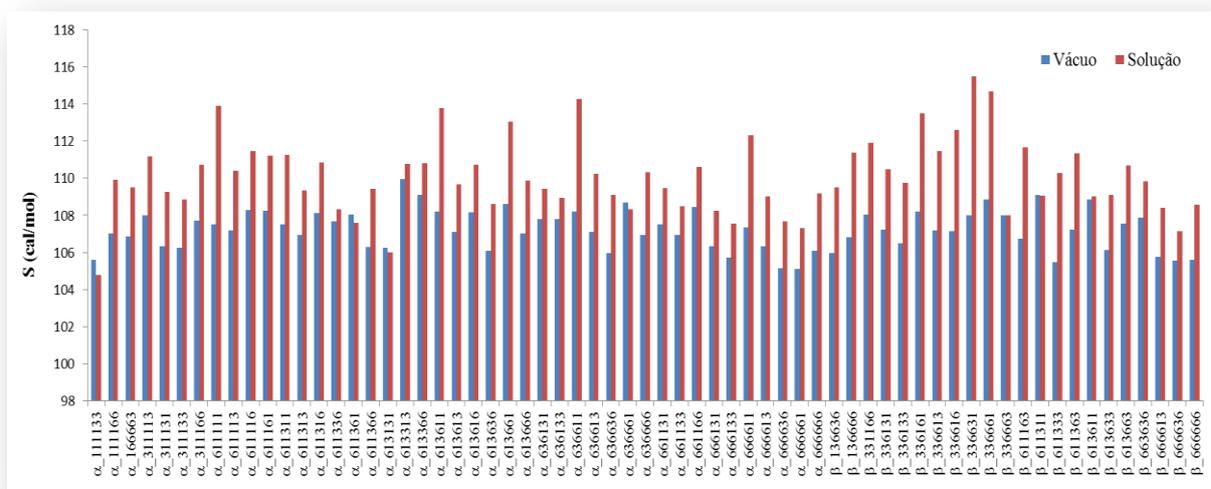
Observando-se os resultados da Figura 15, percebe-se que quando o sistema passa do vácuo para a solução ocorre uma pequena diminuição na população dos anomeros  $\alpha$  em relação aos  $\beta$ . Como citado anteriormente, há duas conformações que sofrem uma mudança drástica do seu valor de população, uma tendo seu valor aumentado ( $\beta_{336661}$ ) e o outro tendo seu valor diminuído ( $\alpha_{111166}$ ). Portanto, a solvatação de alguma forma parece favorecer muito mais os anômeros  $\beta$  do que os  $\alpha$ , como constatado também por Parrinello *et al.*<sup>37</sup> Ainda analisando os resultados da Figura 15, vê-se que quando o cálculo da população é realizado utilizando o valor de energia livre de Gibbs em solução no equilíbrio, isto é, sem computar a entropia,

reproduz-se o valor experimental de razão anomérica. Adicionalmente, o valor encontrado de população para os rotâmeros *gg:gt:tg* foi de 19:29:51, ainda muito distante do dado experimental, enquanto que o valor de rotação ótica foi de  $16,7^\circ/(\text{dm}(\text{g}/\text{cm}^3))$ . Isto pode sugerir que a entropia para o sistema em solução aquosa talvez não esteja sendo bem contabilizada ou descrita.

Por esta razão, reportamos na Figura 16, os valores de entropia no vácuo e em solução para as 65 conformações da D-manose estudadas.



**Figura 15:** Valores de população para o sistema no vácuo e solução, à temperatura de 298,15K, e em solução só com os termos eletrostáticos e não eletrostáticos na situação de equilíbrio.

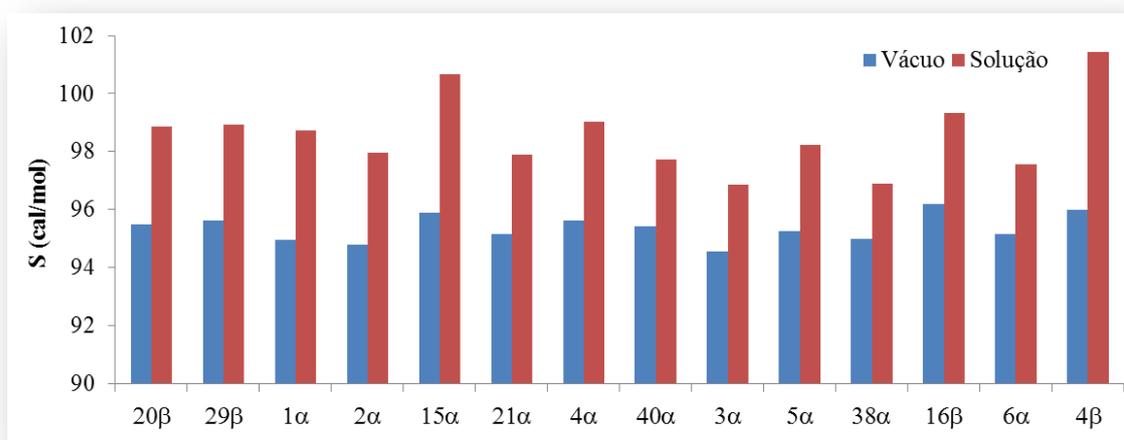


**Figura 16:** Valores de entropia para os 65 conformâmeros da D-manose obtidos no vácuo e em solução.

Observando a Figura 16, chama a atenção que os anômeros  $\alpha$ -111133,  $\alpha$ -611361,  $\alpha$ -613131,  $\alpha$ -636661 tenham valores de entropia menor em solução que para o sistema no vácuo. Há também alguns outros confômeros ( $\alpha$  e  $\beta$ ) com valores de entropia muito semelhantes nestes dois meios distintos. Estes resultados seriam de alguma forma surpreendentes, pois imagina-se que a entropia de um sistema tão polihidroxiado aumente em um solvente como a água. É necessário lembrar que na D-manose, em relação à glicose, haveria uma ruptura do efeito de cooperatividade existente nos carboidratos, por conta da posição axial do grupamento hidroxila ligado ao átomo de carbono 2, e isto sim, poderia de algum modo afetar a entropia do sistema solvatado, mas certamente nunca diminuindo seu valor, quando comparado com aquele de entropia do sistema no vácuo.

Talvez esta nova orientação assumida pelo grupamento hidroxila imponha a necessidade de um tratamento mais rigoroso para a vibração molecular do sistema solvatado, por conta do aspecto fortemente direcional da nova ligação hidrogênio soluto-solvente formada, exatamente com o grupamento hidroxila ligado ao átomo de carbono C2 do soluto. Seria então interessante, investigar como os efeitos da consideração de correções ao modelo harmônico de vibração afetariam a entropia do sistema.

Somente para comparação, vêm abaixo reportados os valores de entropia encontrados para a D-xilose tanto no vácuo quanto em solução, na Figura 17. Os cálculos foram realizados utilizando a combinação B3LYP/6-31+G(d,p).



**Figura 17:** Valores de entropia para a D-xilose no vácuo e em solução.

Na Figura 17, pode-se observar para todos os confôrmeros um aumento da entropia quando o sistema passa do vácuo para a solução. Esse aumento deve-se ao fato de que no vácuo, tem-se somente interações intramoleculares. Com a adição do solvente, além da interação intramolecular têm-se presentes no sistema interações intermoleculares entre soluto (D-xilose) e solvente (H<sub>2</sub>O) através das hidroxilas secundárias. Como poderia ser esperado, esta possibilidade tende sempre a aumentar a entropia do sistema.

## 5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Os resultados obtidos na busca dos confôrmeros mais estáveis para a D-manose nos permitem chegar às seguintes conclusões para o sistema isolado e em solução aquosa, quando se utiliza o modelo de solvatação PCM para descrição dos efeitos do solvente:

Realizando uma amostragem em um conjunto de possibilidades conformacionais construídas a partir de cálculos “single-point” com valor de corte para a energia de 8 kcal/mol a partir do mínimo global, viu-se que o mesmo não foi suficiente para a descrição do sistema. Os resultados mostraram que para o sistema no vácuo a tendência dos anômeros  $\alpha$  serem mais abundantes é atingida, porém quando o sistema é solvatado ocorre uma inversão tornando os anômeros  $\beta$  mais abundantes. Resultado este em desacordo com os dados experimentais. Quando se comparam as abundâncias para a orientação dos grupos hidroximetilênico, embora tenha-se chegado a um valor de abundância próxima do experimental para o rotâmero *gt*, o mesmo não ocorreu para os outros rotâmeros *gg* e *tg*.

Vale ainda mencionar que duas conformações apresentaram um comportamento um tanto peculiar na mudança do vácuo para solução. A conformação  $\beta_{336661}$  apresentou um aumento drástico no seu valor de abundância enquanto a conformação  $\alpha_{111166}$  uma diminuição.

Realizando nova amostragem em um conjunto de possibilidades conformacionais construídas a partir de cálculos “single-point” com valor de corte para a energia de 10 kcal/mol. Novas conformações foram selecionadas, e houve um aumento na abundância dos anômeros  $\alpha$ , mas ainda assim o resultado está distante do valor experimental. O resultado de abundância relativa aproximou-se do valor experimental somente para o rotâmero *gt*. Estes resultados nos levam a concluir que um valor de corte de 10 kcal/mol ainda não é suficiente para descrever o sistema, no que diz respeito aos anômeros  $\alpha$ .

Após a otimização de geometria de todas as 632 conformações  $\alpha$  restantes, a conformação  $\alpha_{166663}$  foi encontrada, porém seu valor de abundância relativa não alterou a razão anomérica ( $\alpha:\beta$ ) para o sistema obtida considerando a amostragem

anterior. No conjunto de cálculos tipo “single-point”, esta conformação encontrava-se a 11,33 kcal/mol do mínimo global.

No trabalho de Momany *et al.*<sup>87</sup>, embora consiga-se reproduzir o resultado experimental de razão anômérica ( $\alpha:\beta$ ), os resultados de abundância relativa para os rotâmeros *gg*, *gt* e *tg* não são reproduzidos. Ainda vale constatar que todas as conformações selecionadas por Momany *et al.*<sup>87</sup>, estão presentes no grupo de conformações selecionadas anteriormente e correspondem a 53% do nosso conjunto de trabalho e foram encontradas 24 conformações com valores de energia menor que daquelas conformações propostas por Momany *et al.*<sup>87</sup>

Selecionando os conformâmeros obtidos por Momany *et al.*<sup>87</sup>, dentre aqueles 65 conformâmeros deste trabalho, e usando os valores de energia livre de Gibbs calculados anteriormente (para obter os valores de  $p_i$ ), muito embora acerte-se na razão anômérica ( $\alpha:\beta$ ) o valor de  $[\alpha]_D$  obtido é muito aquém do dado experimental.

A amostragem conformacional realizada num conjunto de conformações com energia de ponto único acima do correspondente mínimo global compreendidas num intervalo de até 10 kcal/mol acima deste foi capaz de selecionar todas as conformações relevantes, uma vez que com a introdução de novas conformações com o aumento de 8 kcal/mol para 10 kcal/mol no valor de corte para a energia, o valor de  $[\alpha]_D$  aproximou-se do valor experimental.

Como não houve perda de qualquer conformâmero relevante, resta-nos então avaliar o processo de solvatação que parece magnificar artificialmente a estabilização dos anômeros  $\beta$ .

Quando se utilizou o valor de energia livre de Gibbs em solução sem computar a entropia, houve reprodução do valor experimental de razão anômérica ( $\alpha:\beta$ ) e  $[\alpha]_D$  indicando que a entropia para o sistema solvatado talvez não esteja sendo bem descrita.

Talvez por conta da ruptura do efeito de cooperatividade ocasionada pela posição axial do grupo hidroxila (ligado ao átomo de carbono C2) no anel piranosídico, seja necessário um tratamento mais rigoroso para a vibração molecular do sistema solvatado investigando como os efeitos da consideração de correções ao modelo harmônico de vibração afetariam a entropia do sistema.

## 6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

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

- 
- <sup>17</sup>Muhizi, T.; Coma, V.; Grelier, S. *Carbohydr. Res.* 2008, *343*, 2369.
- <sup>18</sup>Hai, N.; Sardari, S.; Selecky, M.; Parang, K. *Bioorg. Med. Chem.* 2004, *12*, 6255.
- <sup>19</sup>Puterka, G. J.; Farone, W.; Palmer, T.; Barrington, A. *J. Econ. Entomol.* 2003, *96*, 636.
- <sup>20</sup>Brito-Arias, M.; Pereda-Miranda, R.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* 2004, *69*, 4567.
- <sup>21</sup>Wormald, M. R.; Petrescu, A. J.; Pao, Y-L; Glithero, A.; Elliott, T.; Dwek, R. A. Conformational studies of oligosaccharides and glycopeptides: complementarity of NMR, X-ray crystallography and molecular modelling. *Chem. Rev.* 2002, *102*, 371-386.
- <sup>22</sup>Molteni, C.; Parrinello, M. Condensed matter effects on the structure of crystalline glucose. *Chem. Phys. Lett.* 1997, *275*, 409-413.
- <sup>23</sup>Bock, K.; Duus, J. Ø. A conformational study of hydroxymethyl groups in carbohydrates investigated by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy. *J. Carbohydr. Chem.* 1994, *13*, 513-543.
- <sup>24</sup>Tvaroska, I.; Gajdos, J. Angular dependence of vicinal carbon-proton coupling constants for conformational studies of the hydroxymethyl group in carbohydrates. *Carbohydr. Res.* 1995, *271*, 151-162.
- <sup>25</sup>Tvaroska, I.; Taravel, F. R.; Utille, J. P.; Carver, J. P. Quantum mechanical and NMR spectroscopy studies on the conformations of the hydroxymethyl and methoxymethyl groups in aldohexosides. *Carbohydr. Res.* 2002, *337*, 353-367.
- <sup>26</sup>Zhao, H.; Pan, Q.; Zhang, W.; Carmichael, I.; Serianni, A. S. DFT and NMR studies of <sup>2</sup>J<sub>COH</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HCOH</sub>, and <sup>3</sup>J<sub>CCOH</sub> spin-couplings in saccharides: C-O torsional bias and H-bonding in aqueous solution. *J. Org. Chem.* 2007, *72*, 7071-7082.
- <sup>27</sup>Tvaroska, I.; Hricovíni, M.; Petráková, E. An attempt to derive a new Karplus-type equation of vicinal proton-carbon coupling constants for C-O-C-H segments of bonded atoms. *Carbohydr. Res.* 1989, *189*, 359-362.
- <sup>28</sup>Duus, J. Ø.; Gotfredsen, C. H.; Bock, K. Carbohydrate structural determination by NMR spectroscopy: modern methods and limitations. *Chem. Rev.* 2000, *100*, 4589-4614.
- <sup>29</sup>Roslund, M. U.; Tähtinen, P.; Niemitcz, M.; Sjöholm, R. Complete assignments of the <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C chemical shifts and J<sub>H,H</sub> coupling constants in NMR spectra of D-glucopyranose and all D-glucopyranosyl-D-glucopyranosides. *Carbohydr. Res.* 2008, *343*, 101-112.
- <sup>30</sup>Zhu, Y.; Zajicek, J.; Serianni, A. S. Acyclic forms of [1-<sup>13</sup>C]aldohexoses in aqueous solution: quantification by <sup>13</sup>C NMR and deuterium isotope effects on tautomeric equilibria. *J. Org. Chem.* 2001, *66*, 6244-6251.

- 
- <sup>31</sup>Angyal, S. J. Conformational analysis in carbohydrate chemistry. I. Conformational free energies. The conformations and  $\alpha$ : $\beta$  ratios of aldopyranoses in aqueous solution. *Aust. J. Chem.*, 1968, *21*, 2737-2746.
- <sup>32</sup>Eijck, B. P.; Hooft, R. W. W.; Kroon, J. Molecular dynamics study of conformational and anomeric equilibria in aqueous D-glucose. *J. Phys. Chem.* 1993, *97*, 12093-12099.
- <sup>33</sup>Tvaroska, I.; Bleha, T. Anomeric and exo-anomeric effects in carbohydrate chemistry. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, 1989, *47*, 45-123.
- <sup>34</sup>Bitzer, R. S.; Barbosa, A. G. H.; Silva, C. O.; Nascimento, M. A. C. On the generalized valence bond description of the anomeric and exo-anomeric effects: an *ab initio* conformational study of 2-methoxytetrahydropyran. *Carbohydr. Res.*, **2005**, *340*, 2172-2184.
- <sup>35</sup>Mo, Y. Computational evidence that hyperconjugative interactions are not responsible for the anomeric effect. *Nature Chem.* 2010, DOI: 10.1038/NCHEM.721
- <sup>36</sup>Salzner, U.; Schleyer, P. R. Ab initio examination of anomeric effects in tetrahydropyrans, 1,3-dioxanes, and glucose. *J. Org. Chem.* 1994, *59*, 2138-2155.
- <sup>37</sup>Molteni, C.; Parrinello, M. Glucose in aqueous solution by first principles molecular dynamics. *J. Am. Chem. Soc.* 1998, *120*, 2168-2171.
- <sup>38</sup>Barrows, S. E., Dulles, F. J., Cramer, C. J., French, A. F., and Truhlar, D. G. Relative stability of alternative chair forms and hydroxymethyl conformations of  $\beta$ -D-glucopyranose. *Carbohydr. Res.* 1995, *276*, 219-251.
- <sup>39</sup>Appell, M.; Strati, G.; Willett, J. L.; Momany, F. A. B3LYP/6-311++G\*\* study of  $\alpha$ - and  $\beta$ -D glucopyranose and 1,5-anhydro-D-glucitol:  ${}^4C_1$  and  ${}^1C_4$  chairs,  ${}^3O_B$  and  $B_{3;O}$  boats, and skew-boat conformations. *Carbohydr. Res.* 2004, *339*, 537-551.
- <sup>40</sup>Rao, V. S. R., Qasba, P. K., Baslaji, P. V., and Chandrasekaran, R. Conformation of Carbohydrates, Hardwood Academic, Amsterdam, 1998.
- <sup>41</sup>Corchado, J. C.; Sanchez, M. L.; Aguilar, M. A. Theoretical study of the relative stability of rotational conformers of  $\alpha$  and  $\beta$ -D-glucopyranose in gas phase and aqueous solution. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, *126*, 7311-7319.
- <sup>42</sup>Brown, J. W.; Wladkowski, B. D. *Ab initio* studies of the exocyclic hydroxymethyl rotational surface in  $\alpha$ -D-glucopyranose. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1190-1193.
- <sup>43</sup>Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. Quantum chemical conformational analysis of glucose in aqueous solution. *J. Am. Chem. Soc.* 1993, *115*, 5745-5753.

- 
- <sup>44</sup>Momany, F. A.; Appell, M.; Strati, G.; Willett, J. L. B3LYP/6-311++G\*\* study of monohydrates of  $\alpha$ - and  $\beta$ -D-glucopyranose: hydrogen bonding, stress energies, and effect of hydration on internal coordinates. *Carbohydr. Res.* 2004, *339*, 553-567.
- <sup>45</sup>Momany, F. A.; Appell, M.; Willett, J. L.; Bosma, W. B. B3LYP/6-311++G\*\* geometry-optimization study of pentahydrates of  $\alpha$ - and  $\beta$ -Dglucopyranose. *Carbohydr. Res.* 2005, *340*, 1638-1655.
- <sup>46</sup>Tvaroska, I.; Taravel, F. R.; Utile, J. P.; Carver, J. P. Quantum mechanical and NMR spectroscopy studies on the conformations of the hydroxymethyl and methoxymethyl groups in aldohexosides. *Carbohydr. Res.* 2002, *337*, 353-367.
- <sup>47</sup>Barnett, C. B.; Naidoo, K. J. Stereoelectronic and solvation effects determine hydroxymethyl conformational preferences in monosaccharides. *J. Phys. Chem. B* 2008, *112*, 15450-15459.
- <sup>48</sup>Spiwok, V.; Tvaroska, I. Metadynamics modeling of the solvent effect on primary hydroxyl rotamer equilibria in hexopyranosides. *Carbohydr. Res.* 2009, *344*, 1575-1581.
- <sup>49</sup>Woods, R. J. The application of molecular modelling techniques to the determination of oligosaccharide solution conformations. In *Reviews in Computational Chemistry*; Lipkowitz, K.B.; Boyd, D.B. Eds.; VCH: New York, 1996, *9*, pp.129-165.
- <sup>50</sup>Hemmingsen, L., Madsen, D. E., Esbensen, A. L., Olsen, L., and Engelsen, S. B. Evaluation of carbohydrate molecular mechanical force fields by quantum mechanical calculations. *Carbohydr. Res.*, 2004, *339*, 937-948.
- <sup>51</sup> Pérez, S., Imbert, A., Elgensen, S. B., Gruza, J., Mazeau, K., Jiménez-Barbero, J., Poveda, A., Espinosa, J-F., van Eyck, B. P., Johnson, G., French, A. D., Kouwijzer, M. L. C. E., Grootenius, P. D. J., Bernardi, A., Raimondi, L., Senderowitz, H., Durier, V., Vergoten, G., and Rasmussen, K. A comparison and chemometric analysis of several molecular mechanics force fields and parameter sets applied to carbohydrates. *Carbohydr. Res.*, 1998, *314*, 141-155.
- <sup>52</sup> Silva, C.O.; Menezes, A. O.; Coelho, A. V.; Paralovo, V. O.; Soares, C. S. Quantum mechanical calculations on carbohydrates: what they can tell us? In *Strategies for the Determination of Carbohydrates Structure and Conformation*, Hugo Verli Ed.; Transworld Research Network : Kerala, 2011; v. 1, p. 1-37.
- <sup>53</sup>Guvanch, O.; Hatcher, E.; Venable, R. M.; Pastor, R. W.; MacKerell Jr., A. D. CHARMM additive all-atom force field for glycosidic linkages between hexopyranoses. *J. Chem. Theory Comput.*, 2009, *5*, 2353-2370.
- <sup>54</sup>Klein, R. A. Electron density topological analysis of hydrogen bonding in glucopyranose and hydrated glucopyranose. *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, *124*, 13931-13937.

- 
- <sup>55</sup>Polavarapu, P. L.; Ewig, C. S. *Ab initio* computed molecular-structures and energies of the conformers of glucose. *J. Comput. Chem.* 1992, *13*, 1255–1261.
- <sup>56</sup>Appell, M.; Willet, J. L.; Momany, F. A. DFT study of  $\alpha$ - and  $\beta$ -D-mannopyranose at the B3LYP/6-311++G\*\* level. *Carbohydr. Res.* 2005, *340*, 459-468.
- <sup>57</sup>Momany, F. A.; Appell, M.; Willett, J. L.; Schnupf, U.; Bosma, W. B. DFT study of  $\alpha$ - and  $\beta$ -D galactopyranose at the B3LYP/6-311++G\*\* level of theory. *Carbohydr. Res.* 2006, *341*, 525-537.
- <sup>58</sup>Schnupf, U.; Willett, J. L.; Bosma, W. B.; Momany, F. A. DFT study of  $\alpha$ - and  $\beta$ -D-allopyranose at the B3LYP/6-311++G\*\* level of theory. *Carbohydr. Res.* 2007, *342*, 196-216.
- <sup>59</sup>Kurihara, Y.; Ueda, K. An investigation of the pyranose ring interconversion path of  $\alpha$ -L-idose calculated using density functional theory. *Carbohydr. Res.* 2006, *341*, 2565-2574.
- <sup>60</sup>Barrows, S. E., Storer, J. W., Cramer, C. J., French, A. F., and Truhlar, D. G. Factors controlling relative stability of anomers and hydroxymethyl conformers of glucopyranose. *J. Comp. Chem.* 1998, *19*, 1111-1129.
- <sup>61</sup>Suzuki, T.; Kawashima, H.; Sota, T. Conformational properties of and a reorientation triggered by sugar-water vibrational resonance in the hydroxymethyl group in hydrated  $\beta$ -glucopyranose. *J. Phys. Chem. B*, 2006, *110*, 2405-2418.
- <sup>62</sup>Nishida, Y.; Ohru, H.; Meguro, H. <sup>1</sup>H-NMR studies of (6R)- and (6S)- deuterated D-hexoses: assignment of the preferred rotamers about C5-C6 bond of D-glucose and D-galactose derivatives in solutions. *Tetrahed. Lett.*, 1984, *25*, 1575-1578.
- <sup>63</sup>Thibaudeau, C.; Stenutz, R.; Hertz, B.; Klepach, T.; Zhao, S.; Wu, Q.; Carmichael, I.; Serianni, A. S. Correlated C-C and C-O bond conformations in saccharide hydroxymethyl groups: parametrization and application of redundant <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C-<sup>1</sup>H, and <sup>13</sup>C-<sup>13</sup>C NMR *J*-couplings. *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, *126*, 15668-15685.
- <sup>64</sup>Ma, B., Schaefer III, H. F., and Allinger, N. L. Theoretical studies of the potential energy surfaces and compositions of the D-aldo- and D-ketohexoses. *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, *120*, 3411-3422.
- <sup>65</sup>Lii, J.-H., Ma, B., and Allinger, N. L. Importance of selecting proper basis set in quantum mechanical studies of potential energy surfaces of carbohydrates. *J. Comp. Chem.*, 1999, *15*, 1593-1603.
- <sup>66</sup>Silva, C. O., Vreven, T., and Mennucci, B. Density functional study of the optical rotation of glucose in aqueous solution. *J. Org. Chem.*, 2004, *69*, 8161-8164.
- <sup>67</sup>Silva, C. O.; Mennucci, B. The optical rotation of glucose prototypes: a local or a global property? *J. Chem. Theory Comp.* 2007, *3*, 62-70.

---

<sup>68</sup>Andrade, R. R.; Silva, C. O. On the Route of the Determination of Monosaccharides Conformations. *Mini-Rev. Org. Chem.* 2011, 8, 239–248.

<sup>69</sup>Alcácer, L. Introdução a Química Quântica Computacional. 1<sup>a</sup>. ed. Coleção Ensino da Ciência e da Tecnologia. Editora IST Pres. 2007.

<sup>70</sup>N. H. Morgon, Métodos de Química Teórica e Modelagem Molecular. Livraria da Física, 2007.

<sup>71</sup>A. D. Becke. *Phys. Rev. A.*, 38, 3098, 1988.

<sup>72</sup>K. A. Dill, S. Bromberg. *Molecular Driving Forces: Statistical Thermodynamics in Chemistry and Biology.* Garland Science, 2003.

<sup>73</sup>Cammi, R.; Tomasi, J. Remarks on the use of the apparent surface-charges (ASC) methods in solvation problems-iterative versus matrix-inversion procedures and the renormalization of the apparent charges. *Journal of the Computational Chemistry*, v. 16, p. 1449-1458, 1995.

<sup>74</sup>Mennucci, B; Cancès, E; Tomasi, J. *Journal Physical Chemistry*, v. 107, p. 3032-3041, 1997.

<sup>75</sup>Mennucci, B; Cancès, E; Tomasi, J. Evaluation of solvent effects in isotropic and anisotropic dielectrics and in ionic solutions with a unified integral equation method: theoretical bases, computational implementation, and numerical applications. *Journal Physical Chemistry*, v. 101, p. 10506-10517, 1997.

<sup>76</sup>Amovilli, C.; Barone, V.; Cammi, R.; Cossi, M.; Mennucci, B.; Pomelli, C. S.; Tomasi J. *Journal Advanced Quantum Chemistry*, v. 32, p. 227, 1998.

<sup>77</sup>Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cammi, R. Quantum mechanical continuum solvation models. *Chemical Reviews*, v. 105, p. 2999-3093, 2005.

<sup>78</sup>CSONKA, G.I. Proper basis set for quantum mechanical studies of potential energy surfaces of carbohydrates. *Journal of Molecular Structure (Theochem)*, v. 584, p. 1-4, Feb. 2002.

<sup>79</sup>Csonka, G.I.; French, A. D.; Johnson, G. P.; Stortz, C. A. *J. Chem. Theory Comp.* 2009, 5, 679.

<sup>80</sup>Matsuo, K., Gekko, K. Vacuum-ultraviolet circular dichroism study of saccharides by synchrotron radiation spectrophotometry. *Carbohydr. Res.*, 2004, 339, 591–597.

<sup>81</sup>Bondi, A. van der Waals volumes and radii. *J. Phys. Chem.*, 1964, 68, 441-451.

<sup>82</sup>Mennucci, B., and Cammi, R. Eds. *Continuum Solvation Models in Chemical Physics: from theory to applications.* Wiley & Sons, 2007.

---

<sup>83</sup> Stephens, P. J.; Devlin, F. J.; Cheeseman, J. R.; Frisch, M. J. Calculation of optical rotation using density functional theory. *J. Phys. Chem. A*, 2001, *105*, 5356-5371.

<sup>84</sup> Gaussian 03, Revision C.01, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, Jr., J. A.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; and Pople, J. A.; Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.

<sup>85</sup>Yuping Zhu, JaroslavZajicek, and Anthony S. Serianni, *J. Org. Chem.* 2001, *66*, 6244-6251

<sup>86</sup>Angyal, S.J. and Bethell, G.S. (1976) Conformational analysis in carbohydrate chemistry. III. The <sup>13</sup>C N.M.R. spectro of the hexuloses. *Aust. J. Chem.*, *29*, 1249-1265.

<sup>87</sup>U. Schnupf, J. L. Willett, F. Momany. DFTMD studies of glucose and epimers: anomeric ratios, rotamer populations, and hydration energies. *Carbohydr. Res.*, 2010, *345*, 503–511.

<sup>88</sup>Andrade, Renato R.; da Silva, Clarissa O. Specific rotation as a property to validate monosaccharide conformations. *Carbohydr. Res.*, v. 350, p. 62-67, 2012.

<sup>89</sup>Bates, F. J. Polarimetry, Saccharimetry and the Sugars, NBS Circular C440, U.S. Government Printing Office, Washington D.C., 1942, p. 762.

**ANEXO 1** – Cálculo de otimização de geometria e frequência vibracional no vácuo para aqueles confôrmeros com energia relativa menor que 8 kcal/mol. Utilizou-se o método DFT (Teoria do Funcional de Densidade) com o funcional B3LYP e conjunto de funções de base 6-31+G\*. Os valores de energia interna relativa e energia livre de Gibbs relativa estão em kcal/mol. As populações de Boltzmann ( $p_i$ ) estão em porcentagem.

<b>Conformação</b>	$\Delta U_{eq}$	$\Delta G_{T=298K}$	<b><math>p_i</math></b>
$\alpha_{\_111133}$	0,3336	0,9105	4,34
$\alpha_{\_111166}$	0,0000	0,0000	20,21
$\alpha_{\_311131}$	3,8820	3,8441	0,03
$\alpha_{\_611111}$	4,6639	3,8033	0,03
$\alpha_{\_611113}$	1,4994	1,3843	1,95
$\alpha_{\_611161}$	2,8478	2,6569	0,23
$\alpha_{\_611311}$	4,3173	3,7011	0,04
$\alpha_{\_611313}$	1,6426	1,5851	1,39
$\alpha_{\_611336}$	1,9755	2,5458	0,27
$\alpha_{\_611361}$	5,5436	4,9423	0,00
$\alpha_{\_611366}$	1,6859	1,8367	0,91
$\alpha_{\_613131}$	0,3322	0,6269	7,01
$\alpha_{\_613613}$	1,6736	1,5769	1,41
$\alpha_{\_613636}$	1,6936	1,9961	0,69
$\alpha_{\_613666}$	1,4844	1,3862	1,94
$\alpha_{\_636613}$	1,4532	1,3975	1,91
$\alpha_{\_636666}$	1,5542	1,5531	1,46
$\alpha_{\_661131}$	4,4836	4,2175	0,02

$\alpha_{666131}$	4,7218	4,9253	0,00
$\alpha_{666613}$	0,5597	0,7894	5,32
$\alpha_{666661}$	2,3062	2,2590	0,44
$\alpha_{666666}$	0,5653	0,9557	4,02
$\beta_{136636}$	0,1441	0,3690	10,83
$\beta_{136666}$	0,7278	0,6131	7,17
$\beta_{331166}$	4,3920	3,9157	0,03
$\beta_{336613}$	0,5492	0,3119	11,93
$\beta_{336616}$	2,7988	2,1994	0,49
$\beta_{336631}$	2,6603	2,0262	0,66
$\beta_{336661}$	3,5617	2,8382	0,17
$\beta_{336663}$	2,4178	2,1869	0,50
$\beta_{611163}$	0,1574	0,2077	14,23
$\beta_{666636}$	1,7459	2,3820	0,36

$U_{eq}$  é a energia interna no equilíbrio para o sistema no vácuo. O valor de referencia para  $U_{T=0K}$  é -687,194356 hartree.

$G_{T=298K}$  é a energia livre de Gibbs do sistema isolado, à 298,15K. O valor de referência é -687,034625hartree.

**ANEXO 2** - Cálculo de otimização de geometria e frequência vibracional em solução para aqueles confôrmeros com energia relativa menor que 8 kcal/mol. Utilizou-se o funcional B3LYP e conjunto de funções de base 6-31+G\*\*. Os valores de  $G_{eq}^{ele}$ ,  $G^{ele+nonele}$  e  $G_{T=298K}^{ele}$  estão em hartree,  $\Delta G_{T=298K}$  em kcal/mol. As populações de Boltzmann ( $p_i$ ) estão em porcentagem. A rotação específica,  $[\alpha]_D$ , foi calculada utilizando metodologia DFT com B3LYP/6-311++G(2d,2p).

Conformação	$G_{eq}^{ele}$	$G^{ele+nonele}$	$G_{T=298K}^{ele}$	$\Delta G_{T=298K}$	$p_i$	$[\alpha]_D$
$\alpha_{111133}$	-687,251576	-687,246981	-687,092549	1,361094	1,44	18,91
$\alpha_{111166}$	-687,251702	-687,246019	-687,094268	0,965171	2,82	94,53
$\alpha_{311131}$	-687,246885	-687,242590	-687,089212	3,267229	0,06	-13,43
$\alpha_{611111}$	-687,249372	-687,244010	-687,094091	0,874964	3,28	89,21
$\alpha_{611113}$	-687,251461	-687,245999	-687,094293	0,810986	3,66	68,14
$\alpha_{611161}$	-687,249912	-687,244510	-687,093200	1,459095	1,22	68,47
$\alpha_{611311}$	-687,249363	-687,243961	-687,092703	1,771186	0,72	105,67
$\alpha_{611313}$	-687,251459	-687,245949	-687,093703	1,211318	1,86	82,36
$\alpha_{611336}$	-687,250329	-687,245469	-687,091937	1,911444	0,57	64,66
$\alpha_{611361}$	-687,249152	-687,243630	-687,091715	2,466124	0,22	78,8
$\alpha_{611366}$	-687,251259	-687,245558	-687,093571	1,414232	1,32	109,87
$\alpha_{613131}$	-687,251288	-687,246891	-687,093036	0,931433	2,98	42,75
$\alpha_{613613}$	-687,251946	-687,246500	-687,094395	0,737155	4,14	44,82
$\alpha_{613636}$	-687,251379	-687,246618	-687,093223	1,042561	2,47	28,81
$\alpha_{613666}$	-687,251669	-687,246059	-687,094245	0,934159	2,97	67,23
$\alpha_{636613}$	-687,252329	-687,246930	-687,094978	0,341834	8,08	26,32
$\alpha_{636666}$	-687,252037	-687,246420	-687,094725	0,636958	4,91	45,45
$\alpha_{661131}$	-687,248981	-687,244298	-687,091269	2,219630	0,34	34,79
$\alpha_{666131}$	-687,249891	-687,245335	-687,091408	2,052691	0,45	-2,01
$\alpha_{666613}$	-687,251832	-687,246363	-687,093833	1,103808	2,23	50,31

$\alpha_{666661}$	-687,249665	-687,244192	-687,091955	2,285102	0,30	46,55
$\alpha_{666666}$	-687,251488	-687,245807	-687,093571	1,401541	1,35	72,40
$\beta_{136636}$	-687,250797	-687,246429	-687,093235	0,788272	3,80	-95,38
$\beta_{136666}$	-687,250950	-687,245591	-687,094434	0,658014	4,73	-64,38
$\beta_{331166}$	-687,248858	-687,243297	-687,092710	1,866562	0,61	-53,17
$\beta_{336613}$	-687,251557	-687,246459	-687,095117	0,065544	12,89	-56,34
$\beta_{336616}$	-687,249725	-687,244615	-687,093883	0,847090	3,44	1,67
$\beta_{336631}$	-687,249483	-687,244533	-687,095073	0,000000	14,40	-43,01
$\beta_{336661}$	-687,249053	-687,243933	-687,094310	0,585632	5,35	-85,53
$\beta_{336663}$	-687,249260	-687,244026	-687,092164	2,004040	0,49	-108,23
$\beta_{611163}$	-687,251217	-687,245822	-687,094755	0,479222	6,41	49,23
$\beta_{666636}$	-687,250440	-687,245985	-687,091399	1,995280	0,49	4,04

$G_{eq}^{ele}$  é o termo eletrostático que compõe a energia do sistema em solução, na situação de equilíbrio, em hartree.

$G^{ele+nonele}$  é o termo eletrostático mais o termo não eletrostático (inclui as componentes de cavitação, repulsão e dispersão) que compõe a energia do sistema em solução em hartree.

$G_{T=298K}^{ele}$  é a componente eletrostática do sistema em solução, corrigida para a  $T=298,15K$ , com a adição dos termos entrópicos.

$G_{T=298K}$  é a energia livre de Gibbs em solução, à temperatura de 298K em kcal/mol. O valor de referencia é -687,090123hartree.

$$G_{T=298K} = G_{T=298K}^{ele} + [G^{ele+nonele} - G_{eq}^{ele}]$$

**ANEXO 3** - Cálculo de otimização de geometria e frequência vibracional no vácuo para aqueles confôrmeros com energia relativa menor que 10 kcal/mol. Utilizou-se o método DFT (Teoria do Funcional de Densidade) com o funcional B3LYP e conjunto de funções de base 6-31+G\*. Os valores de energia interna no equilíbrio relativa e energia livre de Gibbs relativa estão em kcal/mol. As populações de Boltzmann ( $p_i$ ) estão em porcentagem.

<b>Conformação</b>	$\Delta U_{eq}$	$\Delta G_{T=298K}$	$p_i$
$\alpha_{111133}$	0,333647	0,910517	3,85
$\alpha_{111166}$	0,000000	0,000000	17,94
$\alpha_{311113}$	5,284136	4,716365	0,01
$\alpha_{311131}$	3,882028	3,844126	0,03
$\alpha_{311133}$	4,034576	4,231927	0,01
$\alpha_{311166}$	3,902547	3,522214	0,05
$\alpha_{611111}$	4,663905	3,803338	0,03
$\alpha_{611113}$	1,499372	1,384287	1,73
$\alpha_{611116}$	4,837224	4,202434	0,01
$\alpha_{611161}$	2,847829	2,656877	0,20
$\alpha_{611311}$	4,317269	3,701054	0,03
$\alpha_{611313}$	1,642570	1,585090	1,23
$\alpha_{611316}$	5,257216	4,636044	0,01
$\alpha_{611336}$	1,975464	2,545808	0,24
$\alpha_{611361}$	5,543612	4,942269	0,00
$\alpha_{611366}$	1,685868	1,836722	0,81
$\alpha_{613131}$	0,332204	0,626882	6,22
$\alpha_{613313}$	5,288905	4,093875	0,02

$\alpha_{613366}$	5,408195	4,464734	0,01
$\alpha_{613611}$	4,434362	3,806476	0,03
$\alpha_{613613}$	1,673569	1,576933	1,25
$\alpha_{613616}$	4,627070	4,053087	0,02
$\alpha_{613636}$	1,693587	1,996109	0,61
$\alpha_{613661}$	5,230986	4,435868	0,01
$\alpha_{613666}$	1,484438	1,386170	1,72
$\alpha_{636131}$	5,746046	5,357053	0,00
$\alpha_{636133}$	5,572540	5,524598	0,00
$\alpha_{636611}$	3,853664	3,276857	0,07
$\alpha_{636613}$	1,453188	1,397465	1,69
$\alpha_{636636}$	1,223770	1,655999	1,09
$\alpha_{636661}$	4,724460	3,987199	0,02
$\alpha_{636666}$	1,554217	1,553087	1,30
$\alpha_{661131}$	4,483622	4,217495	0,01
$\alpha_{661133}$	4,544051	4,526230	0,01
$\alpha_{661166}$	4,507342	3,911897	0,02
$\alpha_{666131}$	4,721762	4,925326	0,00
$\alpha_{666133}$	4,607116	5,084714	0,00
$\alpha_{666611}$	2,798695	2,582831	0,23
$\alpha_{666613}$	0,559739	0,789408	4,73
$\alpha_{666636}$	0,365776	1,111320	2,74
$\alpha_{666661}$	2,306162	2,259036	0,39
$\alpha_{666666}$	0,565324	0,955698	3,57

$\beta_{136636}$	0,144103	0,368976	9,62
$\beta_{136666}$	0,727789	0,613077	6,37
$\beta_{331166}$	4,391974	3,915662	0,02
$\beta_{336131}$	4,613014	4,307229	0,01
$\beta_{336133}$	4,575364	4,560115	0,01
$\beta_{336161}$	3,561621	2,841365	0,15
$\beta_{336613}$	0,549184	0,311872	10,59
$\beta_{336616}$	2,798820	2,199423	0,44
$\beta_{336631}$	2,660266	2,026230	0,58
$\beta_{336661}$	3,561684	2,838228	0,15
$\beta_{336663}$	2,417796	2,186872	0,45
$\beta_{611163}$	0,157380	0,207706	12,63
$\beta_{611311}$	5,581764	4,506149	0,01
$\beta_{611333}$	0,341805	0,820783	4,48
$\beta_{611363}$	5,585153	5,254769	0,00
$\beta_{613611}$	6,013303	5,008157	0,00
$\beta_{613633}$	2,752259	2,887801	0,14
$\beta_{613663}$	5,237575	4,880145	0,00
$\beta_{663636}$	4,171247	3,728664	0,03
$\beta_{666613}$	1,188692	1,576305	1,25
$\beta_{666636}$	1,745858	2,382028	0,32
$\beta_{666666}$	1,327623	1,869352	0,76

$U_{eq}$  é a energia interna no equilíbrio para o sistema no vácuo. O valor de referência é -687,194356 hartree.

$G_{T=298K}$  é a energia livre de Gibbs do sistema isolado, à temperatura de 298,15K. O valor de referência é -687,034625 hartree.

**ANEXO 4** - Cálculo de otimização de geometria e frequência vibracional em solução para aqueles confôrmeros com energia relativa menor que 10 kcal/mol. Utilizou-se o método DFT (Teoria do Funcional de Densidade) com o funcional B3LYP e conjunto de funções de base 6-31+G\*\*. Os valores de  $G_{eq}^{ele}$ ,  $G^{ele+nonele}$  e  $G_{T=298K}^{ele}$  estão em hartree,  $\Delta G_{T=298K}$  em kcal/mol. As populações de Boltzmann ( $p_i$ ) estão em porcentagem. A rotação específica,  $[\alpha]_D$ , foi calculada utilizando metodologia DFT com B3LYP/6-311++G(2d,2p).

Conformação	$G_{eq}^{ele}$	$G^{ele+nonele}$	$G_{T=298K}^{ele}$	$\Delta G_{T=298K}$	$p_i$	$[\alpha]_D$
$\alpha_{111133}$	-687,251576	-687,246981	-687,092549	1,361094	0,92	18,91
$\alpha_{111166}$	-687,251702	-687,246019	-687,094268	0,965171	1,80	94,53
$\alpha_{311113}$	-687,247088	-687,241743	-687,090411	3,173282	0,04	16,36
$\alpha_{311131}$	-687,246885	-687,242590	-687,089212	3,267229	0,04	-13,43
$\alpha_{311133}$	-687,247149	-687,242652	-687,089162	3,424835	0,03	-37,59
$\alpha_{311166}$	-687,247292	-687,241706	-687,090351	3,362361	0,03	39,44
$\alpha_{611111}$	-687,249372	-687,244010	-687,094091	0,874964	2,10	89,21
$\alpha_{611113}$	-687,251461	-687,245999	-687,094293	0,810986	2,34	68,14
$\alpha_{611116}$	-687,249623	-687,244080	-687,093076	1,625520	0,59	128,03
$\alpha_{611161}$	-687,249912	-687,244510	-687,093200	1,459095	0,78	68,47
$\alpha_{611311}$	-687,249363	-687,243961	-687,092703	1,771186	0,46	105,67
$\alpha_{611313}$	-687,251459	-687,245949	-687,093703	1,211318	1,19	82,36
$\alpha_{611316}$	-687,249560	-687,243976	-687,092659	1,912831	0,36	142,91
$\alpha_{611336}$	-687,250329	-687,245469	-687,091937	1,911444	0,36	64,66
$\alpha_{611361}$	-687,249152	-687,243630	-687,091715	2,466124	0,14	78,8
$\alpha_{611366}$	-687,251259	-687,245558	-687,093571	1,414232	0,84	109,87
$\alpha_{613131}$	-687,251288	-687,246891	-687,093036	0,931433	1,91	42,75

$\alpha_{613313}$	-687,249956	-687,244336	-687,092996	1,723951	0,50	30,77
$\alpha_{613366}$	-687,249728	-687,243913	-687,092806	1,965558	0,33	60,49
$\alpha_{613611}$	-687,249781	-687,244486	-687,094426	0,622625	3,22	66,5
$\alpha_{613613}$	-687,251946	-687,246500	-687,094395	0,737155	2,65	44,82
$\alpha_{613616}$	-687,250057	-687,244583	-687,093136	1,544519	0,68	107,85
$\alpha_{613636}$	-687,251379	-687,246618	-687,093223	1,042561	1,58	28,81
$\alpha_{613661}$	-687,249424	-687,244004	-687,093661	1,181038	1,25	39,29
$\alpha_{613666}$	-687,251669	-687,246059	-687,094245	0,934159	1,90	67,23
$\alpha_{636131}$	-687,250110	-687,245564	-687,092313	1,478311	0,76	-31,99
$\alpha_{636133}$	-687,250386	-687,245665	-687,092205	1,656055	0,56	-56,04
$\alpha_{636611}$	-687,250190	-687,244912	-687,094970	0,270923	5,83	46,96
$\alpha_{636613}$	-687,252329	-687,246930	-687,094978	0,341834	5,17	26,32
$\alpha_{636636}$	-687,251706	-687,247017	-687,093690	0,704504	2,80	7,96
$\alpha_{636661}$	-687,249955	-687,244526	-687,092807	1,722706	0,50	19,13
$\alpha_{636666}$	-687,252037	-687,246420	-687,094725	0,636958	3,14	45,45
$\alpha_{661131}$	-687,248981	-687,244298	-687,091269	2,219630	0,22	34,79
$\alpha_{661133}$	-687,249192	-687,244393	-687,090845	2,558497	0,12	9,92
$\alpha_{661166}$	-687,249149	-687,243258	-687,092038	2,495282	0,14	85,67
$\alpha_{666131}$	-687,249891	-687,245335	-687,091408	2,052691	0,29	-2,01
$\alpha_{666133}$	-687,250146	-687,245406	-687,091207	2,294475	0,19	-26,41
$\alpha_{666611}$	-687,249777	-687,244430	-687,093560	1,198887	1,22	72,91
$\alpha_{666613}$	-687,251832	-687,246363	-687,093833	1,103808	1,43	50,31
$\alpha_{666636}$	-687,251087	-687,246343	-687,092321	1,597667	0,62	37,74
$\alpha_{666661}$	-687,249665	-687,244192	-687,091955	2,285102	0,19	46,55

$\alpha_{666666}$	-687,251488	-687,245807	-687,093571	1,401541	0,86	72,40
$\beta_{136636}$	-687,250797	-687,246429	-687,093235	0,788272	2,43	-95,38
$\beta_{136666}$	-687,250950	-687,245591	-687,094434	0,658014	3,03	-64,38
$\beta_{331166}$	-687,248858	-687,243297	-687,092710	1,866562	0,39	-53,17
$\beta_{336131}$	-687,249283	-687,245058	-687,092279	1,298188	1,03	-140,57
$\beta_{336133}$	-687,249548	-687,245160	-687,092063	1,536256	0,69	-161,47
$\beta_{336161}$	-687,249072	-687,243945	-687,093715	0,963616	1,81	-85,1
$\beta_{336613}$	-687,251557	-687,246459	-687,095117	0,065544	8,25	-56,34
$\beta_{336616}$	-687,249725	-687,244615	-687,093883	0,847090	2,20	1,67
$\beta_{336631}$	-687,249483	-687,244533	-687,095073	0,000000 <sup>c</sup>	9,22	-43,01
$\beta_{336661}$	-687,249053	-687,243933	-687,094310	0,585632	3,43	-85,53
$\beta_{336663}$	-687,249260	-687,244026	-687,092164	2,004040	0,31	-108,23
$\beta_{611163}$	-687,251217	-687,245822	-687,094755	0,479222	4,10	49,23
$\beta_{611311}$	-687,248958	-687,243911	-687,092442	1,712081	0,51	49,23
$\beta_{611333}$	-687,251247	-687,246986	-687,094014	0,232633	6,22	-24,87
$\beta_{611363}$	-687,248705	-687,243347	-687,092153	2,088735	0,27	16,68
$\beta_{613611}$	-687,249423	-687,244517	-687,092965	1,295365	1,03	34,29
$\beta_{613633}$	-687,250908	-687,246594	-687,093163	0,799782	2,39	-17,51
$\beta_{613663}$	-687,249255	-687,244149	-687,092395	1,778769	0,46	-26,97
$\beta_{663636}$	-687,248931	-687,244428	-687,091425	2,009035	0,31	-29,75
$\beta_{666613}$	-687,251609	-687,246446	-687,093248	1,279125	1,06	40,05
$\beta_{666636}$	-687,250440	-687,245985	-687,091399	1,995280	0,32	4,04
$\beta_{666666}$	-687,250880	-687,245425	-687,092599	1,869351	0,39	35,22

$G_{T=0K}^{ele}$  é o termo eletrostático que compõe a energia do sistema em solução, na situação de equilíbrio, em hartree.

---

$G^{\text{ele+nonele}}$  é o termo eletrostático mais o termo não eletrostático (inclui as componentes de cavitação, repulsão e dispersão) que compõe a energia do sistema em solução em hartree.

$G_{T=298K}^{\text{ele}}$  é a componente eletrostática do sistema em solução, corrigida para a  $T=298,15K$ , com a adição dos termos entrópicos.

$G_{T=298K}$  é a energia livre de Gibbs em solução, à temperatura de 298K,  
 $G_{T=298K} = G_{T=298K}^{\text{ele}} + [G^{\text{ele+nonele}} - G_{T=0K}^{\text{ele}}]$ , O valor de referencia é -687,095073 hartree.

**ANEXO 5** – Resultados de otimização de geometria para o sistema isolado daqueles confôrmeros que possuíam energia de até 6 kcal/mol acima da mais estável após otimização.  $\Delta U_{eq}^{SP}$  utiliza como referencial o menor valor de energia obtido do cálculo “single-point”.  $\Delta U_{eq}^{OG}$  utiliza como referencial o menor valor obtido do cálculo de otimização de geometria. Ambos os valores de energia estão em kcal/mol. Aqueles confôrmeros que foram selecionados anteriormente através dos raios de corte estão em cor vermelha. Em amarelo está a conformação que não foi selecionada anteriormente por possuir energia (S.P.) acima de 10 kcal/mol. As linhas horizontais separam confôrmeros de mesma geometria final.

Conformação	$\Delta U_{T=0K}^{SP}$ (Ref SP)	$\Delta U_{T=0K}^{OG}$ (RefGO)	$\sigma 1$	$\sigma 2$	$\sigma 3$	$\sigma 4$	$\sigma 5$	$\sigma 6$
611166	3,044490895	0,000000	60	180	180	180	60	60
111166	7,818011548	0,000000	60	180	180	180	60	60
631161	13,16111173	0,000000	60	180	180	180	60	60
113166	13,46966468	0,000000	60	180	180	180	60	60
631666	14,05661933	0,000000	60	180	180	180	60	60
616166	16,74373701	0,000000	60	180	180	180	60	60
113163	19,9498933	0,000000	60	180	180	180	60	60
611666	8,375061588	0,000063	60	180	180	180	60	60
631166	9,70288969	0,000063	60	180	180	180	60	60
611163	9,887247108	0,000063	60	180	180	180	60	60
613163	14,47563725	0,000063	60	180	180	180	60	60
111163	14,77841773	0,000063	60	180	180	180	60	60
131166	15,19254295	0,000063	60	180	180	180	60	60
631163	15,74410165	0,000063	60	180	180	180	60	60
131163	21,34590978	0,000063	60	180	180	180	60	60
116166	21,59362123	0,000063	60	180	180	180	60	60
116163	28,26100221	0,000063	60	180	180	180	60	60
111666	13,35517359	0,000126	60	180	180	180	60	60
131666	19,7541949	0,000126	60	180	180	180	60	60
616163	23,30616505	0,000126	60	180	180	180	60	60
611136	19,98765372	0,332141	60	180	180	180	300	180
613131	5,779031382	0,332204	60	180	180	180	300	180
611631	14,02365372	0,332204	60	180	180	180	300	180
111331	14,61126287	0,332204	60	180	180	180	300	180
631633	19,75418925	0,332204	60	180	180	180	300	180
113136	30,2943442	0,332204	60	180	180	180	300	180
133136	37,07832029	0,332204	60	180	180	180	300	180
p611131	0	0,332267	60	180	180	180	300	180
631131	6,556191222	0,332267	60	180	180	180	300	180

631133	8,507768657	0,332267	60	180	180	180	300	300
611331	9,585723533	0,332267	60	180	180	180	300	180
633131	12,21836455	0,332267	60	180	180	180	300	180
616131	14,50701526	0,332267	60	180	180	180	300	180
613331	14,76278081	0,332267	60	180	180	180	300	180
631331	15,94158533	0,332267	60	180	180	180	300	180
631631	19,56270708	0,332267	60	180	180	180	300	180
113331	20,37395013	0,332267	60	180	180	180	300	180
131331	21,67486119	0,332267	60	180	180	180	300	180
613136	24,70981895	0,332267	60	180	180	180	300	180
111136	24,97698635	0,332267	60	180	180	180	300	180
131631	25,31511384	0,332267	60	180	180	180	300	180
631136	26,1861178	0,332267	60	180	180	180	300	180
633136	30,79558412	0,332267	60	180	180	180	300	180
131136	31,88033117	0,332267	60	180	180	180	300	180
616136	33,5714976	0,332267	60	180	180	180	300	180
111131	4,787607625	0,332329	60	180	180	180	300	180
131131	12,05332001	0,332329	60	180	180	180	300	180
116131	19,37078064	0,332329	60	180	180	180	300	180
116136	38,63597268	0,332329	60	180	180	180	300	180
616331	23,28655473	0,332392	60	180	180	180	300	180
113131	11,15691821	0,332455	60	180	180	180	300	180
611633	14,27267291	0,333584	60	180	180	180	300	300
111333	16,27586994	0,333584	60	180	180	180	300	300
131633	25,37281401	0,333584	60	180	180	180	300	300
611133	1,99546423	0,333647	60	180	180	180	300	300
111133	6,644417873	0,333647	60	180	180	180	300	300
613133	7,662858445	0,333647	60	180	180	180	300	300
611333	11,37806717	0,333647	60	180	180	180	300	300
113133	12,90335133	0,333647	60	180	180	180	300	300
131133	13,86801304	0,333647	60	180	180	180	300	300
633133	14,05226629	0,333647	60	180	180	180	300	300
616133	16,3277487	0,333647	60	180	180	180	300	300
111633	19,17799764	0,333647	60	180	180	180	300	300
116133	21,05316821	0,333647	60	180	180	180	300	300
131333	23,28177436	0,333647	60	180	180	180	300	300
161633	24,6693251	0,333647	60	180	180	180	300	300
116331	28,38356307	0,333647	60	180	180	180	300	300
631333	17,67333848	0,333710	60	180	180	180	300	300
666331	15,83504981	0,365713	60	60	60	60	300	60
661636	16,20924156	0,365713	60	60	60	60	300	60
663633	16,36627092	0,365713	60	60	60	60	300	60

166336	17,23074752	0,365713	60	60	60	60	300	60
166633	17,84178538	0,365713	60	60	60	60	300	60
663333	21,63114257	0,365713	60	60	60	60	300	60
166333	22,6538615	0,365713	60	60	60	60	300	60
133336	22,97619268	0,365713	60	60	60	60	300	60
163333	27,42800967	0,365713	60	60	60	60	300	60
666636	8,509897799	0,365776	60	60	60	60	300	60
666336	11,64852335	0,365776	60	60	60	60	300	60
663636	12,12658243	0,365776	60	60	60	60	300	60
666633	12,57680266	0,365776	60	60	60	60	300	60
663336	15,71034977	0,365776	60	60	60	60	300	60
666333	17,39330335	0,365776	60	60	60	60	300	60
163636	18,26173766	0,365776	60	60	60	60	300	60
133636	19,37118538	0,365776	60	60	60	60	300	60
161636	21,74780044	0,365776	60	60	60	60	300	60
163633	22,16749795	0,365776	60	60	60	60	300	60
166636	14,1078116	0,365838	60	60	60	60	300	60
163336	21,82969489	0,365838	60	60	60	60	300	60
166613	12,33006384	0,559613	60	60	60	60	180	300
133613	17,60117922	0,559613	60	60	60	60	180	300
661613	14,10448391	0,559676	60	60	60	60	180	300
163113	20,1890838	0,559676	60	60	60	60	180	300
133313	21,57947779	0,559676	60	60	60	60	180	300
666613	6,769666986	0,559739	60	60	60	60	180	300
663113	14,3038909	0,559739	60	60	60	60	180	300
163613	16,47651438	0,559739	60	60	60	60	180	300
666113	10,49338977	0,559802	60	60	60	60	180	300
166113	15,84988478	0,559802	60	60	60	60	180	300
163313	20,43444586	0,559802	60	60	60	60	180	300
666313	10,27444902	0,559864	60	60	60	60	180	300
663613	10,38569462	0,559927	60	60	60	60	180	300
663313	14,35212697	0,559927	60	60	60	60	180	300
166313	15,83078149	0,560241	60	60	60	60	180	300
666166	10,03868284	0,565261	60	60	60	60	60	60
666666	6,632605625	0,565324	60	60	60	60	60	60
663366	14,8727739	0,565324	60	60	60	60	60	60
666366	10,55177894	0,565387	60	60	60	60	60	60
166166	15,17426296	0,565387	60	60	60	60	60	60
163366	20,7312813	0,565387	60	60	60	60	60	60
166666	11,96490825	0,565449	60	60	60	60	60	60
166366	15,8784415	0,565449	60	60	60	60	60	60
636336	12,13119589	1,223644	60	300	60	60	300	60

636633	13,22985734	1,223644	60	300	60	60	300	60
633336	16,46543067	1,223644	60	300	60	60	300	60
616636	16,87792814	1,223644	60	300	60	60	300	60
136336	18,14912534	1,223644	60	300	60	60	300	60
616633	20,77643943	1,223644	60	300	60	60	300	60
116636	22,18502054	1,223644	60	300	60	60	300	60
136333	23,70994954	1,223644	60	300	60	60	300	60
116633	25,74825889	1,223644	60	300	60	60	300	60
136636	15,03974301	1,223707	60	300	60	60	300	60
636333	18,01468384	1,223707	60	300	60	60	300	60
136633	18,92975343	1,223707	60	300	60	60	300	60
133333	28,71993855	1,223707	60	300	60	60	300	60
636636	9,005163831	1,223770	60	300	60	60	300	60
636313	10,75641372	1,453125	60	300	60	60	180	300
636613	7,266068185	1,453188	60	300	60	60	180	300
636113	10,91237443	1,453188	60	300	60	60	180	300
136613	13,27865628	1,453188	60	300	60	60	180	300
616613	14,89266094	1,453188	60	300	60	60	180	300
633313	15,09892474	1,453250	60	300	60	60	180	300
136113	16,69634745	1,453250	60	300	60	60	180	300
336111	20,19205506	1,453250	60	300	60	60	180	300
136313	16,75340254	1,453376	60	300	60	60	180	300
613166	8,103028472	1,484375	60	180	300	60	60	60
663166	14,07374722	1,484375	60	180	300	60	60	60
613666	5,535143346	1,484438	60	180	300	60	60	60
113666	11,09530238	1,484500	60	180	300	60	60	60
611113	3,883853291	1,499372	60	180	180	180	180	300
613113	8,720298137	1,499372	60	180	180	180	180	300
631113	10,24012924	1,499372	60	180	180	180	180	300
111111	12,26501114	1,499372	60	180	180	180	180	300
111613	14,05663753	1,499372	60	180	180	180	180	300
131613	20,15410263	1,499372	60	180	180	180	180	300
116113	22,65092538	1,499372	60	180	180	180	180	300
131611	23,32918965	1,499372	60	180	180	180	180	300
611613	8,859157315	1,499435	60	180	180	180	180	300
111113	8,875205255	1,499435	60	180	180	180	180	300
631613	14,22718408	1,499435	60	180	180	180	180	300
131113	15,93917506	1,499435	60	180	180	180	180	300
616113	17,57962551	1,499435	60	180	180	180	180	300
311611	18,64389627	1,499435	60	180	180	180	180	300
113113	14,30249093	1,499561	60	180	180	180	180	300
636666	7,082002559	1,554217	60	300	60	60	60	60

636166	10,36533631	1,554217	60	300	60	60	60	60
636366	10,99557974	1,554217	60	300	60	60	60	60
136666	12,86604084	1,554217	60	300	60	60	60	60
616666	14,41986856	1,554217	60	300	60	60	60	60
633366	15,58117307	1,554217	60	300	60	60	60	60
136166	15,94249396	1,554217	60	300	60	60	60	60
636163	16,16011882	1,554217	60	300	60	60	60	60
116616	19,46178967	1,554280	60	300	60	60	60	60
116666	19,46178967	1,554280	60	300	60	60	60	60
133166	20,7234619	1,554280	60	300	60	60	60	60
136366	16,77285472	1,554342	60	300	60	60	60	60
133366	21,84710076	1,554405	60	300	60	60	60	60
131311	19,83271648	1,642507	60	180	180	300	180	300
611313	4,570199256	1,642570	60	180	180	300	180	300
111313	9,75935304	1,642570	60	180	180	300	180	300
631313	10,77677077	1,642570	60	180	180	300	180	300
631311	13,11921917	1,642570	60	180	180	300	180	300
111311	13,17129497	1,642570	60	180	180	300	180	300
113313	14,81933201	1,642570	60	180	180	300	180	300
131313	16,68300784	1,642570	60	180	180	300	180	300
616313	17,65470896	1,642633	60	180	180	300	180	300
116313	22,92467662	1,642758	60	180	180	300	180	300
613613	5,789773098	1,673569	60	180	300	60	180	300
113613	11,57564434	1,673632	60	180	300	60	180	300
616366	17,61154569	1,685806	60	180	180	300	60	60
331366	18,00117794	1,685806	60	180	180	300	60	60
611366	4,528002973	1,685868	60	180	180	300	60	60
111366	9,501668569	1,685868	60	180	180	300	60	60
631366	11,04451172	1,685868	60	180	180	300	60	60
131366	16,73575633	1,685868	60	180	180	300	60	60
116366	22,6538728	1,685868	60	180	180	300	60	60
161366	16,16821307	1,685931	60	180	180	300	60	60
113366	14,78046341	1,686057	60	180	180	300	60	60
613636	7,760442525	1,693587	60	180	300	60	300	60
113636	13,5873297	1,693587	60	180	300	60	300	60
111636	16,43821494	1,693587	60	180	300	60	300	60
313336	18,00758168	1,693587	60	180	300	60	300	60
611636	11,19410132	1,693649	60	180	300	60	300	60
613633	11,84572151	1,693649	60	180	300	60	300	60
113633	17,33489912	1,693712	60	180	300	60	300	60
631636	16,34508304	1,693775	60	180	300	60	300	60
166663	16,76933439	1,905873	60	60	60	60	60	300

166661	12,81010899	1,905936	60	60	60	60	60	300
666363	14,88184267	1,905936	60	60	60	60	60	300
663663	14,97730263	1,905936	60	60	60	60	60	300
661163	15,07006179	1,905936	60	60	60	60	60	300
666163	15,14913683	1,905936	60	60	60	60	60	300
166161	16,23636505	1,905936	60	60	60	60	60	300
663363	18,97874879	1,905936	60	60	60	60	60	300
663163	18,98271026	1,905936	60	60	60	60	60	300
166163	20,38854162	1,905936	60	60	60	60	60	300
133663	22,71032046	1,905936	60	60	60	60	60	300
161663	24,33086754	1,905936	60	60	60	60	60	300
133363	26,72701762	1,905936	60	60	60	60	60	300
666663	11,32814812	1,905999	60	60	60	60	60	300
661663	18,94796314	1,905999	60	60	60	60	60	300
163663	20,95134153	1,905999	60	60	60	60	60	300
163163	24,75687028	1,905999	60	60	60	60	60	300
166363	20,31575861	1,906062	60	60	60	60	60	300
163363	24,94275317	1,906187	60	60	60	60	60	300
611336	6,452722353	1,975464	60	180	180	300	300	60
631336	12,44592164	1,975464	60	180	180	300	300	60
111336	11,67774461	1,975527	60	180	180	300	300	60
113336	16,43783655	1,975527	60	180	180	300	300	60
131336	18,37668934	1,975527	60	180	180	300	300	60
616336	19,27012678	1,975527	60	180	180	300	300	60
616333	24,85534919	1,975527	60	180	180	300	300	60
116333	29,82533381	1,975527	60	180	180	300	300	60
116336	24,5640352	1,975652	60	180	180	300	300	60
113333	21,88145191	1,975715	60	180	180	300	300	60
666661	7,553683628	2,306162	60	60	60	60	60	180
666611	8,686509861	2,798695	60	60	60	60	180	180
611161	6,844295496	2,847829	60	180	180	180	60	180
636611	9,473579966	3,853664	60	300	60	60	180	180
311131	5,742234196	3,882028	300	180	180	180	300	180
311166	9,004543224	3,902547	300	180	180	180	60	60
311133	8,068576918	4,034576	300	180	180	180	300	300
611311	7,151319823	4,317269	60	180	180	300	180	180
613611	8,360368441	4,434362	60	180	300	60	180	180
661131	6,219176936	4,483622	60	60	180	180	300	180
661166	9,695178847	4,507342	60	60	180	180	60	60
661133	8,239768549	4,544051	60	60	180	180	300	300
666133	9,20949803	4,607116	60	60	60	180	300	300
613616	9,836971635	4,627070	60	180	300	60	180	60

611111	6,450210431	4,663905	60	180	180	180	180	180
666131	7,382067801	4,721762	60	60	60	180	300	180
636661	9,959762791	4,724460	60	300	60	60	60	180
611116	8,019948658	4,837224	60	180	180	180	180	60
613661	8,974288457	5,230986	60	180	300	60	60	180
611316	9,110820828	5,257216	60	180	180	300	180	60
311113	9,892916034	5,284136	300	180	180	180	180	300
613313	9,039216289	5,288905	60	180	300	300	180	300
613366	9,223707994	5,408195	60	180	300	300	60	60
611361	7,975767562	5,543612	60	180	180	300	60	180
636133	9,794379393	5,572540	60	300	60	180	300	300
636131	8,043804706	5,746046	60	300	60	180	300	180

$U_{eq}^{SP}$  é a energia interna no equilíbrio para o sistema no vácuo oriunda do cálculo “single-point”. O valor de referencia é -687,193813414 hartree.

$U_{eq}^{OG}$  é a energia interna no equilíbrio para o sistema no vácuo oriunda do cálculo de otimização de geometria. O valor de referencia é -687,194356 hartree.

**ANEXO 6** - Cálculo de otimização de geometria e frequência vibracional em solução, com a introdução da nova conformação ( $\alpha$ -166663). Utilizou-se o método DFT (Teoria do Funcional de Densidade) com o funcional B3LYP e conjunto de funções de base 6-31+G\*\*. Os valores de  $G_{eq}^{ele}$ ,  $G^{ele+nonele}$ ,  $G_{T=298K}^{ele}$  e estão em hartree,  $\Delta G_{T=298K}$  em kcal/mol. As populações de Boltzmann ( $p_i$ ) estão em porcentagem. A rotação específica,  $[\alpha]_D$ , foi calculada utilizando metodologia DFT com B3LYP/6-311++G(2d,2p).

Conformação	$G_{eq}^{ele}$	$G^{ele+nonele}$	$G_{T=298K}^{ele}$	$\Delta G_{T=298K}$	$p_i$	$[\alpha]_D$
$\alpha$ _111133	-687,251576	-687,246981	-687,092549	1,361094	0,92	18,91
$\alpha$ _111166	-687,251702	-687,246019	-687,094268	0,965171	1,80	94,53
$\alpha$ _166663	-687,249756	-687,244128	-687,091938	2,392622	0,16	24,92
$\alpha$ _311113	-687,247088	-687,241743	-687,090411	3,173282	0,04	16,36
$\alpha$ _311131	-687,246885	-687,242590	-687,089212	3,267229	0,04	-13,43
$\alpha$ _311133	-687,247149	-687,242652	-687,089162	3,424835	0,03	-37,59
$\alpha$ _311166	-687,247292	-687,241706	-687,090351	3,362361	0,03	39,44
$\alpha$ _611111	-687,249372	-687,244010	-687,094091	0,874964	2,10	89,21
$\alpha$ _611113	-687,251461	-687,245999	-687,094293	0,810986	2,34	68,14
$\alpha$ _611116	-687,249623	-687,244080	-687,093076	1,625520	0,59	128,03
$\alpha$ _611161	-687,249912	-687,244510	-687,093200	1,459095	0,78	68,47
$\alpha$ _611311	-687,249363	-687,243961	-687,092703	1,771186	0,46	105,67
$\alpha$ _611313	-687,251459	-687,245949	-687,093703	1,211318	1,19	82,36
$\alpha$ _611316	-687,249560	-687,243976	-687,092659	1,912831	0,36	142,91
$\alpha$ _611336	-687,250329	-687,245469	-687,091937	1,911444	0,36	64,66
$\alpha$ _611361	-687,249152	-687,243630	-687,091715	2,466124	0,14	78,8
$\alpha$ _611366	-687,251259	-687,245558	-687,093571	1,414232	0,84	109,87

$\alpha_{613131}$	-687,251288	-687,246891	-687,093036	0,931433	1,91	42,75
$\alpha_{613313}$	-687,249956	-687,244336	-687,092996	1,723951	0,50	30,77
$\alpha_{613366}$	-687,249728	-687,243913	-687,092806	1,965558	0,33	60,49
$\alpha_{613611}$	-687,249781	-687,244486	-687,094426	0,622625	3,21	66,5
$\alpha_{613613}$	-687,251946	-687,246500	-687,094395	0,737155	2,65	44,82
$\alpha_{613616}$	-687,250057	-687,244583	-687,093136	1,544519	0,68	107,85
$\alpha_{613636}$	-687,251379	-687,246618	-687,093223	1,042561	1,58	28,81
$\alpha_{613661}$	-687,249424	-687,244004	-687,093661	1,181038	1,25	39,29
$\alpha_{613666}$	-687,251669	-687,246059	-687,094245	0,934159	1,90	67,23
$\alpha_{636131}$	-687,250110	-687,245564	-687,092313	1,478311	0,76	-31,99
$\alpha_{636133}$	-687,250386	-687,245665	-687,092205	1,656055	0,56	-56,04
$\alpha_{636611}$	-687,250190	-687,244912	-687,094970	0,270923	5,82	46,96
$\alpha_{636613}$	-687,252329	-687,246930	-687,094978	0,341834	5,17	26,32
$\alpha_{636636}$	-687,251706	-687,247017	-687,093690	0,704504	2,80	7,96
$\alpha_{636661}$	-687,249955	-687,244526	-687,092807	1,722706	0,50	19,13
$\alpha_{636666}$	-687,252037	-687,246420	-687,094725	0,636958	3,14	45,45
$\alpha_{661131}$	-687,248981	-687,244298	-687,091269	2,219630	0,22	34,79
$\alpha_{661133}$	-687,249192	-687,244393	-687,090845	2,558497	0,12	9,92
$\alpha_{661166}$	-687,249149	-687,243258	-687,092038	2,495282	0,14	85,67
$\alpha_{666131}$	-687,249891	-687,245335	-687,091408	2,052691	0,29	-2,01
$\alpha_{666133}$	-687,250146	-687,245406	-687,091207	2,294475	0,19	-26,41
$\alpha_{666611}$	-687,249777	-687,244430	-687,093560	1,198887	1,21	72,91
$\alpha_{666613}$	-687,251832	-687,246363	-687,093833	1,103808	1,43	50,31
$\alpha_{666636}$	-687,251087	-687,246343	-687,092321	1,597667	0,62	37,74

$\alpha_{666661}$	-687,249665	-687,244192	-687,091955	2,285102	0,19	46,55
$\alpha_{666666}$	-687,251488	-687,245807	-687,093571	1,401541	0,86	72,40
$\beta_{136636}$	-687,250797	-687,246429	-687,093235	0,788272	2,43	-95,38
$\beta_{136666}$	-687,250950	-687,245591	-687,094434	0,658014	3,03	-64,38
$\beta_{331166}$	-687,248858	-687,243297	-687,092710	1,866562	0,39	-53,17
$\beta_{336131}$	-687,249283	-687,245058	-687,092279	1,298188	1,03	-140,57
$\beta_{336133}$	-687,249548	-687,245160	-687,092063	1,536256	0,69	-161,47
$\beta_{336161}$	-687,249072	-687,243945	-687,093715	0,963616	1,81	-85,1
$\beta_{336613}$	-687,251557	-687,246459	-687,095117	0,065544	8,24	-56,34
$\beta_{336616}$	-687,249725	-687,244615	-687,093883	0,847090	2,20	1,67
$\beta_{336631}$	-687,249483	-687,244533	-687,095073	0,000000	9,21	-43,01
$\beta_{336661}$	-687,249053	-687,243933	-687,094310	0,585632	3,42	-85,53
$\beta_{336663}$	-687,249260	-687,244026	-687,092164	2,004040	0,31	-108,23
$\beta_{611163}$	-687,251217	-687,245822	-687,094755	0,479222	4,10	49,23
$\beta_{611311}$	-687,248958	-687,243911	-687,092442	1,712081	0,51	49,23
$\beta_{611333}$	-687,251247	-687,246986	-687,094014	0,232633	6,21	-24,87
$\beta_{611363}$	-687,248705	-687,243347	-687,092153	2,088735	0,27	16,68
$\beta_{613611}$	-687,249423	-687,244517	-687,092965	1,295365	1,03	34,29
$\beta_{613633}$	-687,250908	-687,246594	-687,093163	0,799782	2,38	-17,51
$\beta_{613663}$	-687,249255	-687,244149	-687,092395	1,778769	0,46	-26,97
$\beta_{663636}$	-687,248931	-687,244428	-687,091425	2,009035	0,31	-29,75
$\beta_{666613}$	-687,251609	-687,246446	-687,093248	1,279125	1,06	40,05
$\beta_{666636}$	-687,250440	-687,245985	-687,091399	1,995280	0,32	4,04
$\beta_{666666}$	-687,250880	-687,245425	-687,092599	1,869351	0,39	35,22

---

$G_{eq}^{ele}$  é o termo eletrostático que compõe a energia do sistema em solução, na situação de equilíbrio, em hartree.

$G^{ele+nonele}$  é o termo eletrostático mais o termo não eletrostático (inclui as componentes de cavitação, repulsão e dispersão) que compõe a energia do sistema em solução em hartree.

$G_{T=298K}^{ele}$  é a componente eletrostática do sistema em solução, corrigida para a  $T=298,15K$ , com a adição dos termos entrópicos.

$G_{T=298K}$  é a energia livre de Gibbs em solução, à temperatura de 298K em kcal/mol. O valor de referencia é -687,090123hartree.

$$G_{T=298K} = G_{T=298K}^{ele} + [G^{ele+nonele} - G_{T=0K}^{ele}]$$

**ANEXO 7** – Cálculo Single-point em solução segundo PCM com B3LYP/6-311++G(2d,2p) para aqueles confôrmeros com valores de energia relativa menores que 8 kcal/mol.  $G^{\text{elet+nonele}}$  e  $G^{\text{corr}}$  estão em hartree,  $\Delta G_{T=298K}$  esta em kcal/mol. A população de Boltzmann ( $p_i$ ) em porcentagem. A rotação ótica específica,  $[\alpha]_D$ , em  $^{\circ}/(\text{dm}(\text{g}/\text{cm}^3))$ .

Conformação	$G^{\text{elet+nonele}}$	$G^{\text{corr}}$	$\Delta G_{T=298K}$	pi	$[\alpha]_D$
$\alpha_{\_111133}$	-687,439242	0,159027	1,604568	1,02	18,91
$\alpha_{\_111166}$	-687,438668	0,157434	0,965171	3,00	94,53
$\alpha_{\_311131}$	-687,435161	0,157673	3,316175	0,06	-13,43
$\alpha_{\_611111}$	-687,436787	0,155281	0,794643	4,00	89,21
$\alpha_{\_611113}$	-687,438629	0,157168	0,822909	3,82	68,14
$\alpha_{\_611161}$	-687,437161	0,156712	1,457840	1,31	68,47
$\alpha_{\_611311}$	-687,436774	0,156660	1,668274	0,91	105,67
$\alpha_{\_611313}$	-687,438645	0,157756	1,181825	2,08	82,36
$\alpha_{\_611336}$	-687,438025	0,158392	1,969802	0,55	64,66
$\alpha_{\_611361}$	-687,436455	0,157437	2,355682	0,29	78,8
$\alpha_{\_611366}$	-687,438331	0,157688	1,336421	1,60	109,87
$\alpha_{\_613131}$	-687,438991	0,158252	1,275936	1,77	42,75
$\alpha_{\_613613}$	-687,439032	0,157551	0,810574	3,90	44,82
$\alpha_{\_613636}$	-687,438939	0,158156	1,248384	1,86	28,81
$\alpha_{\_613666}$	-687,438659	0,157424	0,964907	3,00	67,23
$\alpha_{\_636613}$	-687,439431	0,157351	0,434705	7,36	26,32
$\alpha_{\_636666}$	-687,438976	0,157312	0,695317	4,73	45,45
$\alpha_{\_661131}$	-687,436667	0,157712	2,395333	0,27	34,79
$\alpha_{\_666131}$	-687,437777	0,158483	2,182586	0,38	-2,01
$\alpha_{\_666613}$	-687,439075	0,157999	1,064275	2,54	50,31

$\alpha_{\_666661}$	-687,436995	0,157710	2,188465	0,38	46,55
$\alpha_{\_666666}$	-687,438562	0,157917	1,335025	1,61	72,4
$\beta_{\_136636}$	-687,438706	0,157562	1,021706	2,73	-95,38
$\beta_{\_136666}$	-687,438163	0,156516	0,706332	4,65	-64,38
$\beta_{\_331166}$	-687,436086	0,156148	1,778711	0,76	-53,17
$\beta_{\_336613}$	-687,438990	0,156440	0,139590	12,11	-56,34
$\beta_{\_336616}$	-687,437346	0,155842	0,795634	4,00	1,67
$\beta_{\_336631}$	-687,437182	0,154410	0,000000	15,33	-43,01
$\beta_{\_336661}$	-687,436529	0,154743	0,618890	5,39	-85,53
$\beta_{\_336663}$	-687,436787	0,157096	1,933759	0,58	-108,23
$\beta_{\_611163}$	-687,438543	0,156462	0,434042	7,36	49,23
$\beta_{\_666636}$	-687,438846	0,159041	1,862248	0,66	4,04

$G^{\text{ele}+\text{nonele}}$  é o termo eletrostático mais o termo não eletrostático (inclui as componentes de cavitação, repulsão e dispersão) que compõe a energia do sistema em solução em hartree.

$G^{\text{corr}}$  é o termo de correção térmica e entrópica da energia do sistema em solução.  $G^{\text{corr}} = G_{T=298K}^{\text{ele}} - G_{\text{eq}}^{\text{ele}}$ , sendo os termos  $G_{T=298K}^{\text{ele}}$  e  $G_{\text{eq}}^{\text{ele}}$  calculados para as geometrias otimizadas reportadas no ANEXO 2.

$G_{T=298K}$  é a energia livre de Gibbs do sistema em solução,  $G_{T=298K} = G_{\text{corr}} + [G_{\text{ele}+\text{nonele}}]$ , à temperatura de 298,15K. O valor de referência é -687,282772 hartree.

A rotação específica ( $[a]_D$ ) é calculada através do somatório do produto entre a rotação específica de cada conformação pela sua respectiva população de Boltzmann ( $\pi$ ) dividido por 100.  $[a]_D = 6,02 \text{ }^\circ/(\text{dm}(\text{g}/\text{cm}^3))$ .

**ANEXO 8** - Cálculo Single-point em solução segundo PCM com B3LYP/6-311++G(2d,2p) para aqueles confôrmeros com valores de energia relativa menores que 10 kcal/mol.  $G^{\text{elet+nonele}}$  e  $G^{\text{corr}}$  estão em hartree,  $\Delta G_{T=298K}$  esta em kcal/mol. A população de Boltzmann ( $p_i$ ) em porcentagem. A rotação específica,  $[\alpha]_D$  em  $^{\circ}/(\text{dm}(\text{g}/\text{cm}^3))$ .

Conformação	$G^{\text{elet+nonele}}$	$G^{\text{corr}}$	$\Delta G_{T=298K}$	$p_i$	$[\alpha]_D$
$\alpha_{\_111133}$	-687,439242	0,159027	1,604568	0,65	18,91
$\alpha_{\_111166}$	-687,438668	0,157434	0,965171	1,92	94,53
$\alpha_{\_311113}$	-687,435161	0,156677	2,690727	0,10	16,36
$\alpha_{\_311131}$	-687,435161	0,157673	3,316175	0,04	-13,43
$\alpha_{\_311133}$	-687,435396	0,157987	3,365222	0,03	-37,59
$\alpha_{\_311166}$	-687,434841	0,156941	3,057391	0,06	39,44
$\alpha_{\_611111}$	-687,436787	0,155281	0,794643	2,56	89,21
$\alpha_{\_611113}$	-687,438629	0,157168	0,822909	2,44	68,14
$\alpha_{\_611116}$	-687,436929	0,156547	1,500018	0,78	128,03
$\alpha_{\_611161}$	-687,437161	0,156712	1,457840	0,83	68,47
$\alpha_{\_611311}$	-687,436774	0,156660	1,668274	0,58	105,67
$\alpha_{\_611313}$	-687,438645	0,157756	1,181825	1,33	82,36
$\alpha_{\_611316}$	-687,436880	0,156901	1,752816	0,51	142,91
$\alpha_{\_611336}$	-687,438025	0,158392	1,969802	0,35	64,66
$\alpha_{\_611361}$	-687,436455	0,157437	2,355682	0,18	78,8
$\alpha_{\_611366}$	-687,438331	0,157688	1,336421	1,02	109,87
$\alpha_{\_613131}$	-687,438991	0,158252	1,275936	1,13	42,75
$\alpha_{\_613313}$	-687,437158	0,156960	1,615391	0,64	30,77
$\alpha_{\_613366}$	-687,436822	0,156922	1,802405	0,47	60,49
$\alpha_{\_613611}$	-687,437156	0,155355	0,609448	3,50	66,5

$\alpha_{613613}$	-687,439032	0,157551	0,810574	2,49	44,82
$\alpha_{613616}$	-687,437329	0,156921	1,483650	0,80	107,85
$\alpha_{613636}$	-687,438939	0,158156	1,248384	1,19	28,81
$\alpha_{613661}$	-687,436663	0,155763	1,174763	1,35	39,29
$\alpha_{613666}$	-687,438659	0,157424	0,964907	1,92	67,23
$\alpha_{636131}$	-687,437843	0,157797	1,710490	0,54	-31,99
$\alpha_{636133}$	-687,438102	0,158181	1,789087	0,48	-56,04
$\alpha_{636611}$	-687,437550	0,155220	0,277826	6,13	46,96
$\alpha_{636613}$	-687,439431	0,157351	0,434705	4,70	26,32
$\alpha_{636636}$	-687,439301	0,158016	0,933545	2,02	7,96
$\alpha_{636661}$	-687,437135	0,157148	1,747806	0,51	19,13
$\alpha_{636666}$	-687,438976	0,157312	0,695317	3,03	45,45
$\alpha_{661131}$	-687,436667	0,157712	2,395333	0,17	34,79
$\alpha_{661133}$	-687,436933	0,158347	2,626896	0,12	9,92
$\alpha_{661166}$	-687,436180	0,157111	2,323971	0,19	85,67
$\alpha_{666131}$	-687,437777	0,158483	2,182586	0,25	-2,01
$\alpha_{666133}$	-687,438014	0,158939	2,320203	0,19	-26,41
$\alpha_{666611}$	-687,437280	0,156217	1,072757	1,60	72,91
$\alpha_{666613}$	-687,439075	0,157999	1,064275	1,62	50,31
$\alpha_{666636}$	-687,438857	0,158766	1,682381	0,57	37,74
$\alpha_{666661}$	-687,436995	0,157710	2,188465	0,24	46,55
$\alpha_{666666}$	-687,438562	0,157917	1,335025	1,03	72,4
$\beta_{136636}$	-687,438706	0,157562	1,021706	1,74	-95,38
$\beta_{136666}$	-687,438163	0,156516	0,706332	2,97	-64,38

$\beta_{331166}$	-687,436086	0,156148	1,778711	0,49	-53,17
$\beta_{336131}$	-687,437323	0,157004	1,539152	0,73	-140,57
$\beta_{336133}$	-687,437578	0,157485	1,681210	0,57	-161,47
$\beta_{336161}$	-687,436541	0,155357	0,996874	1,82	-85,1
$\beta_{336613}$	-687,438990	0,156440	0,139590	7,74	-56,34
$\beta_{336616}$	-687,437346	0,155842	0,795634	2,56	1,67
$\beta_{336631}$	-687,437182	0,154410	0,000000	9,80	-43,01
$\beta_{336661}$	-687,436529	0,154743	0,618890	3,45	-85,53
$\beta_{336663}$	-687,436787	0,157096	1,933759	0,37	-108,23
$\beta_{611163}$	-687,438543	0,156462	0,434042	4,71	49,23
$\beta_{611311}$	-687,436834	0,156516	1,540143	0,73	49,23
$\beta_{611333}$	-687,439305	0,157233	0,439711	4,66	-24,87
$\beta_{611363}$	-687,436439	0,156552	1,810749	0,46	16,68
$\beta_{613611}$	-687,437279	0,156458	1,224456	1,24	34,29
$\beta_{613633}$	-687,438972	0,157745	0,969837	1,90	-17,51
$\beta_{613663}$	-687,437022	0,156860	1,638207	0,62	-26,97
$\beta_{663636}$	-687,437126	0,157506	1,978287	0,35	-29,75
$\beta_{666613}$	-687,439500	0,158361	1,024983	1,73	40,05
$\beta_{666636}$	-687,438846	0,159041	1,862248	0,42	4,04
$\beta_{666666}$	-687,438512	0,158281	1,594502	0,66	35,22

$G^{ele+nonele}$  é o termo eletrostático mais o termo não eletrostático (inclui as componentes de cavitação, repulsão e dispersão) que compõe a energia do sistema em solução em hartree.

$G^{corr}$  é o termo de correção térmica e entrópica da energia do sistema em solução.  $G^{corr} = G_{T=298K}^{ele} - G_{eq}^{ele}$ , sendo os termos  $G_{T=298K}^{ele}$  e  $G_{eq}^{ele}$  calculados para as geometrias otimizadas reportadas no ANEXO 4.

$G_{T=298K}$  é a energia livre de Gibbs do sistema em solução,  $G_{T=298K} = G^{corr} + G^{ele+nonele}$ , à temperatura de 298,15K. O valor de referência é -687,282772 hartree.

A rotação específica ( $[a]_D$ ) é calculada através do somatório do produto entre a rotação específica de cada conformação pela sua respectiva população de Boltzmann dividido por 100.  $[a]_D = 10,53 \text{ }^\circ/(\text{dm}(\text{g}/\text{cm}^3))$ .