



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DO SUDOESTE DA BAHIA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**ABAD ROGER CASTILLO HINOJOSA**

**MECANISMO DE REAÇÃO DE GLICOSILAÇÃO DA CIANIDINA COM  
A D-GLICOSE UTILIZANDO A TEORIA DO FUNCIONAL DA  
DENSIDADE**

**JEQUIÉ – BA**

**MARÇO / 2018**

**ABAD ROGER CASTILLO HINOJOSA**

**MECANISMO DE REAÇÃO DE GLICOSILAÇÃO DA CIANIDINA COM  
A D-GLICOSE UTILIZANDO A TEORIA DO FUNCIONAL DA  
DENSIDADE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Química.

Área de concentração: Química Analítica, subárea de Cinética Química e Catálise.

Orientador: Prof. Dr. Juan Félix Pari Huiza

**JEQUIÉ – BA**

**MARÇO / 2018**

H554m Hinojosa, Abad Roger Castillo.

Mecanismo de reação de glicosilação da cianidina com a D-glicose utilizando a teoria do funcional da densidade/ Abad Roger Castillo Hinojosa.- Jequié, 2018.  
84f.

(Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia - UESB, sob orientação do Prof. Dr. Juan Félix Pari Huiza)

1.Cianidina 2.Glicosilação 3.Método DFT I. Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia II.Título

CDD – 540



UNIVERSIDADE ESTADUAL DO SUDOESTE DA BAHIA – UESB  
Recredenciada pelo Decreto Estadual Nº 9.996, de 02.08.2006  
Programa de Pós-Graduação em Química



## RESULTADO DA AVALIAÇÃO

Discente: Abad Roger Castillo Iñojosa

Título da Dissertação: "Mecanismo de reação de glicosilação da cianidina com a D-glicose utilizando a teoria do funcional da densidade."

Examinador: Rolando Larico Mamani

Data: 28 de março de 2018

### CONCLUSÃO:

APROVADO (A): ☒

REPROVADO (A): ☐

Rolando Larico Mamani  
Examinador

*A meu orientador, pela dedicação, suporte e  
incansável apoio ao longo do período de  
elaboração deste trabalho.*

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus pais pela dedicação constante para minha educação.

Ao Dr. Djalma Menezes de Oliveira e Dr. Cleber Galvão Novaes, que muito me ensinaram, contribuindo para meu crescimento profissional.

Ao Dr. Luiz Augusto Gesteira de Souza, pelo apoio durante o processo de utilização de programas computacionais.

À Prof. Rossana G. Juarez Montiel pela colaboração na elaboração do projeto de pesquisa.

A Priscilla Carôso, Karem Gouveia e Sidnéia Almeida pela motivação, apoio e amizade.

Aos estudantes de Iniciação Científica Suelen Aquino e Felipe Almeida pelo apoio nas atividades de pesquisa, realização das simulações e edição dos resultados.

Aos colegas do mestrado pelo recebimento caloroso durante minha estadia em Jequié.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Bahia (FAPESB) e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela concessão de bolsa de mestrado e pelo apoio financeiro para a realização da pesquisa.

Às equipes de trabalho dos estudantes de Física II e Física III pelo aporte de ideias.

Estendo também meus agradecimentos aos funcionários administrativos e docentes da UESB, em especial aos que conformam a pós-graduação em Química, pelas aulas ministradas, disposição no auxílio às dúvidas e sugestões que foram necessárias para a concretização deste trabalho.

*A única maneira de fazer um bom trabalho é amando o que você faz. Se você ainda não encontrou, continue procurando. Não se desespere. Assim como no amor, você saberá quando tiver encontrado.*

**Steve Jobs**

## LISTA DE FIGURAS

	Pág.
<b>Figura 1.</b> Diagrama de dependência da complexidade do cálculo com o tempo de processamento.	12
<b>Figura 2.</b> Diagrama de Energia respeito das coordenadas de reação nos caminhos R-1-P e R-2-3(TS)-P	13
<b>Figura 3.</b> Mecanismo de reação de substituição nucleofílica bimolecular (S <sub>N</sub> 2).	14
<b>Figura 4.</b> Estrutura da molécula de carbinol pseudo-base.	15
<b>Figura 5.</b> Estrutura básica de uma molécula de antocianidina.	16
<b>Figura 6.</b> Estrutura da molécula catiônica de cianidina.	16
<b>Figura 7.</b> Estrutura da molécula de D-glicose na sua forma cíclica.	17
<b>Figura 8.</b> Transformações estruturais do cátion <i>flavilium</i> pela influência de pH.	17
<b>Figura 9.</b> Fluxograma para estudo dos mecanismos de reação em química computacional.	21
<b>Figura 10.</b> Reação de formação da cianidina a partir de carbinol pseudo-base.	22
<b>Figura 11.</b> Glicosilação da cianidina: Sistema de reagentes: cianidina + glicose ( <b>A</b> ) e Sistema de produtos: cianidina-3-O-glicosídeo + água ( <b>B</b> ).	23
<b>Figura 12.</b> Quebra das ligações nos reagentes e formação das ligações nos produtos na reação de glicosilação.	25
<b>Figura 13.</b> Mecanismo de reação de obtenção da cianidina, visualizado pelo Avogadro.	27
<b>Figura 14.</b> Estrutura da enzima antocianidina sintase.	27
<b>Figura 15.</b> Estrutura da enzima UDP flavonoide glicosiltransferase na vitis vinífera.	28
<b>Figura 16.</b> Quebra da ligação no carbinol pseudo-base dando origem à molécula de cianidina.	28
<b>Figura 17.</b> Visualização no software Avogadro da estrutura de transição quando a hidroxila da molécula de carbinol pseudo-base é fragmentada para dar lugar a formação de cianidina.	29



- Figura 18.** Diagrama da coordenada intrínseca de reação para o mecanismo de síntese da cianidina a partir de carbinol pseudo-base. 30
- Figura 19.** Sistema de reagentes no lado esquerdo e sistema de produtos no lado direito, na reação de glicosilação da cianidina. 32
- Figura 20.** Estrutura do estado de transição na reação de glicosilação, obtida pelo método QST2 e otimizada pela tarefa “Opt”. 33
- Figura 21.** Diagrama da coordenada intrínseca de reação para o mecanismo de glicosilação. 34

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

B3LYP	Funcional com 3 parâmetros de Becke e Lee-Yang-Parr ( <i>Becke Three-parameter hybrid functional combined with Lee-Yang-Parr correlation functional</i> )
B88	Funcional de energia de intercâmbio proposto por Becke em 1988 ( <i>Becke 88 exchange functional</i> )
CAP	Centro de Aperfeiçoamento Profissional
CI	Interação de configurações ( <i>Configuration Interactions</i> )
<i>Corr</i>	Energia de correlação ( <i>Correlation energy</i> )
DFT	Teoria do funcional da densidade ( <i>Density Functional Theory</i> )
<i>Exch</i>	Energia de troca ( <i>Exchange energy</i> )
freq	Cálculo das frequências vibracionais ( <i>frequency calculation</i> )
GGA	Aproximação de gradiente generalizado ( <i>Generalized Gradient Approximation</i> )
HF	Método Hartree-Fock
HOMO	Orbital molecular ocupado mais alto ( <i>Highest Occupied Molecular Orbital</i> )
irc	Coordenada de reação intrínseca ( <i>intrinsic reaction coordinate</i> )
LDA	Aproximação de densidade local ( <i>Local Density Approximation</i> )
Opt	Otimização da geometria ( <i>Geometry Optimisation</i> )
PES	Superfície de energia potencial ( <i>Potential Energy Surface</i> )
PW91	Combinação de funcionais, energia de intercâmbio de Becke e energia de correlação proposto por Perdew-Wang em 1991 ( <i>Perdew-Wang 91 functional</i> )
QST2	Método STQN empregando duas estruturas de entrada no <i>input</i> ( <i>Quadratic Synchronous Transit method</i> )
RAM	Memória de acesso aleatório ( <i>Random Access Memory</i> )
scr <sub>f</sub>	Campo de reação autoconsistente ( <i>self-consistent reaction field</i> )
STO	Orbital tipo Slater ( <i>Slater-Type Orbital</i> )
STQN	Método quase-Newton trânsito-guiado síncrono ( <i>Synchronous Transit-Guided Quase-Newton method</i> )
TS	Estado de transição ( <i>Transition State</i> )
TDDFT	Teoria do funcional da densidade dependente do tempo ( <i>Time-Dependent Density Functional Theory</i> ).
UDP	Uridina Difosfato

UV	Radiação Ultravioleta
x.com	Arquivo de entrada para o cálculo no GAUSSIAN 09
x.log	Arquivo de saída do cálculo no GAUSSIAN 09

## LISTA DE SÍMBOLOS

$\psi$	Função de onda
$x$	Deslocamento
$t$	Tempo
$\lambda$	Comprimento de onda
$\nu$	Frequência
$m$	Massa do elétron
$p$	Momento
$h$	Constante de Planck
$V$	Energia potencial
$\hbar$	Constante de Planck dividida por $2\pi$
$i$	Número imaginário
$J$	Joule
$s$	Segundo
$E$	Energia total
$K$	Energia cinética
$\nabla$	Operador diferencial
$\mu$	Massa reduzida
$q$	Carga elétrica
$r$	Vetor posição
$M$	Massa do próton
$R$	Coordenada radial
$\theta$	Coordenada latitudinal
$\Phi$	Coordenada azimutal
$\theta$	$\theta = \cos^{-1}\left(\frac{z}{\sqrt{x^2 + y^2 + z^2}}\right)$
$\Phi$	$\Phi = \tan^{-1}\frac{y}{x}$
$b$	$b = l(l + 1)$
$m_l$	Número inteiro para uma função física (ciclo completo de ângulo $\Phi$ )
$k$	Constante de força da ligação
$n$	$n = 0, 1, 2, 3, \dots$
$c$	Velocidade da luz

$l$	$l = 0, 1, 2, \dots, n - 1$
$\rho$	$\rho = \frac{2Zr}{na_0}$
$a_0$	Constante com dimensão de comprimento
$L$	Módulo do momento angular do elétron no átomo
$\varepsilon_0$	Constante de permissividade no vácuo
$\hat{H}$	Operador hamiltoniano
$\hat{h}$	Operador hamiltoniano de elétron único
$\chi$	Função de um spin do elétron
$\phi$	Orbitais de um elétron
$C$	Constantes determinadas por aproximação variacional
$P$	Probabilidade de encontrarmos um elétron no ponto de coordenada $r$
$N$	Número de elétrons no sistema
$X$	Funcional da energia de troca
$XC$	Funcional da energia de troca e correlação
$\tau$	Elemento de volume
$\alpha$	Função de spin para cima
$\beta$	Função de spin para baixo
$k'$	Constante de velocidade
$K$	Kelvin
$E_a$	Energia de ativação
$R$	Constante universal dos gases
$T$	Temperatura absoluta
$A$	Constante de Arrhenius
$v^0$	Derivada parcial continua com respeito a uma região do arco
$s$	Comprimento do arco ao longo do caminho
$g$	Gradiente da PES em relação a $x$
$B$	Byte
$m$	Metro
$\nu_k$	Frequência de vibração
$J$	Matriz hessiana
$B$	Matriz de vetores direcionais
$D$	Matriz de constantes de força

$F$	Matriz iterativa do algoritmo
$\text{cm}^{-1}$	Frequência de vibração em números de onda

## **Mecanismo de reação de glicosilação da cianidina com a D-glicose utilizando a teoria do funcional da densidade**

Autor: Abad Roger Castillo Hinojosa

Orientador: Prof. Dr. Juan Félix Pari Huiza

**RESUMO:** No presente trabalho estudamos a reatividade da cianidina com a D-glicose desde um ponto de vista energético e estrutural, sendo a cianidina um composto químico presente nas plantas com propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias aplicadas à indústria alimentícia e farmacêutica; na sensibilização de células fotovoltaicas, requerendo também sua produção por vias químicas. No entanto, sua degradabilidade frente a espécies químicas oxidantes, exige a compreensão de sua estabilização, por causa disso se faz necessário o estudo sobre essa molécula. Utilizamos métodos de aproximação com base na teoria quântica, denominado método DFT, que permite determinar características estruturais tais como energias de ligação dos sítios ativos, distâncias moleculares de reação, parâmetros termodinâmicos e estados intermediários entre o reagente e o produto. A síntese da cianidina se dá a partir da molécula incolora de carbinol pseudo-base, utilizando o mecanismo de glicosilação para obtenção do produto estável cianidina-3-O-glicosídeo. O método DFT que utiliza aproximações dos métodos numéricos requiere da convergência QST2 para otimização e, posterior determinação das energias no caminho de reação, que evidencia que o mecanismo de glicosilação acontece por um processo endergônico com uma barreira de ativação superior aos 100 KJ·mol<sup>-1</sup>.

**Palavras-chave:** Cianidina, glicosilação, método DFT.

## **Mechanism of glucosylation reaction of cyanidin with D-glucose using the density functional theory**

Author: Abad Roger Castillo Hinojosa

Advisor: Prof. Dr. Juan Félix Pari Huiza

**ABSTRACT:** In the present work we study the reactivity of cyanidin and D-glucose from an energetic and structural point of view, cyanidin being a chemical compound present in plants with antioxidant and anti-inflammatory properties applied to the food and pharmaceutical industry; in the sensitization of photovoltaic cells, also requiring their production by chemical pathways. However, its degradability against oxidant chemical species requires the understanding of its stabilization, which is why it is necessary to study this molecule. We use approximation methods based on quantum theory, called the DFT method, which allows us to determine structural characteristics such as binding energies of the active sites, molecular reaction distances, thermodynamic parameters and intermediate states between the reagent and the product. The synthesis of cyanidin occurs from the colorless molecule of carbinol pseudo-base, using the glucosylation mechanism to obtain the stable product cyanidin-3-O-glucoside. The DFT method, which uses approximations of numerical methods, requires the QST2 convergence for optimization and subsequent determination of the energies in the reaction path, which shows that the glucosylation mechanism occurs through an endergonic process with an activation barrier higher than  $100 \text{ KJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ .

**Keywords:** Cyanidin, glucosylation, DFT method.



## SUMÁRIO

	Pág.
Lista de figuras	vii
Lista de abreviaturas e siglas	ix
Lista de símbolos	xi
Resumo	xiv
1 Introdução	01
2 Objetivos	04
3 Revisão bibliográfica	05
3.1 Teoria de Schrodinger	05
3.2 Resolução da equação de Schrodinger	05
3.2.1 Método de Hartree Fock	07
3.2.2 Método DFT	08
3.2.3 Método de Monte Carlo	09
3.3 Aplicação da teoria do orbital molecular	10
3.4 Otimização geométrica	12
3.5 Mecanismo de reação	14
3.6 Cinética química	14
3.7 Flavonoides	15
3.8 Carbinol pseudo-base	15
3.9 Antocianidinas	15
3.10 D-Glicose	16
3.11 Antocianinas	17
3.12 Estado de transição	18
3.13 Espectroscopia de infravermelho	18
3.14 Caminho de reação	19
4 Metodologia	21
4.1 Procedimentos computacionais	21
4.2 Equipamento	21
4.3 Etapas de modelagem	21
4.3.1 Desenho das moléculas	22
4.3.2 Otimização da estrutura dos sistemas	23
4.3.3 Procura pelo estado de transição	24

4.3.4	Otimização do estado de transição e cálculo de frequências	25
4.3.5	Cálculo da coordenada intrínseca de reação	26
5	Resultados e discussão	27
5.1	Simulação da síntese molecular da cianidina	27
5.1.1	Otimização dos reagentes e produtos	27
5.1.2	Quebra e formação das ligações	28
5.1.3	Estado de transição encontrado no mecanismo de obtenção da cianidina	29
5.1.4	Análise do caminho de reação para o mecanismo de obtenção da cianidina	29
5.2	Estabilização da cianidina por glicosilação	30
5.2.1	Comparação das energias de dissociação	30
5.2.2	Transformação química	32
5.2.3	Estado de transição	33
5.2.4	Coordenada intrínseca de reação	34
6	Conclusão	36
7	Perspectivas	37
8	Referências	38
	Anexo I	46
	Anexo II	54

## INTRODUÇÃO

As antocianidinas podem apresentar atividades farmacológicas para doenças degenerativas como diabetes e câncer (ABE et al., 2007). No entanto, precisam de estabilização para evitar sua degradação e fazer efetivo seu uso por longos períodos, até ser administrada ao organismo humano por meio oral ou intravenosa (AGUIRRE et al., 2016).

Trata-se de um componente que fornece cor às plantas, daí o interesse para ser utilizada como corante em alimentos, além de encontrar-se em frutos como açaí, framboesa, amora entre outras, que em alguns casos apresentam tons avermelhadas (ACQUAVIVA et al., 2003). São extraídas por métodos convencionais como maceração ou em forma de chás, conseguindo-se purificar antocianidinas em torno de miligramas (LIEDENS, 2011).

No grupo das antocianidinas encontramos a cianidina que é a mais estudada (SUI, 2015), porém ainda não alcançou aplicações significativas devida a sua fácil degradabilidade por oxidação ou variação de pH (ZORIC et al., 2013). A que faz dela uma molécula difícil para armazenar, por isso, métodos de conversão em derivados ou adição de açúcares conseguem prolongar sua utilidade como aditivo de alimentos (KHOO et al., 2017).

Nos últimos anos, a molécula de cianidina vem sendo amplamente estudada com fins aplicativos na área médica devido à comprovação dos efeitos antioxidantes de estudos *in vitro* e tratamento contra doenças cardiovasculares (ANDONI et al., 2016). A glicosilação permite ajudar a melhorar sua estabilidade, motivo pelo qual no presente trabalho estudamos a conversibilidade da cianidina para seu derivado cianidina-3-O-glicosídeo através da modelagem molecular utilizando o programa computacional GAUSSIAN 09.

A cianidina é a mais estudada por encontrar-se em muitas plantas, mas também existem outras moléculas com estrutura similar como a delfidina e a malvidina que têm reportado atividades antioxidantes frente a radicais livres (LEITE-LEGATTI et al., 2012).

Assim, na estrutura molecular da cianidina encontramos transições de elétrons entre níveis de energia, o que conhecemos como energias dos saltos eletrônicos na última camada de valência (POP et al., 2012). Característica que explica as propriedades termodinâmicas, tais como pKa e potencial redox que visam caracterizar

a cianidina com a finalidade de compreender os mecanismos de ação biológica (COUTINHO et al., 2015).

No entanto, muitos trabalhos se focalizam no estudo do mecanismo de reação que prediz as transformações estruturais da cianidina, obtendo a constante de velocidade de reação química e além de parâmetros termodinâmicos a partir dos cálculos realizados na simulação computacional (ADISAKWATTANA et al., 2009).

A teoria do funcional da densidade (do inglês DFT) é uma ferramenta amplamente utilizada, não obstante como explicaremos mais adiante é um método aproximado por sua natureza matemática e estatística, e que fornece uma ideia geral do mecanismo a ser estudado e os parâmetros a ser determinados (SONG et al., 2017). Nesse sentido, teremos certo nível de confiança que é corroborada pelos resultados experimentais, e que em algumas situações nem sempre é possível fazer estudos laboratoriais detalhados, pois temos algumas espécies químicas difíceis de separar, citamos como exemplo os compostos intermediários de uma reação que possuem tempo de vida ínfimos.

Os cálculos que são utilizados para determinar o estado de transição consideram as conformações adotadas pela estrutura da cianidina, apesar da influência da temperatura que agita incessantemente e condiciona a geometria a atravessar por mais de uma conformação à temperatura ambiente (KAZEMI et al., 2015). Da mesma maneira, mencionamos a suscetibilidade da cianidina de absorver luz em comprimentos de onda visíveis ao olho nu (ZHANG et al., 2010).

Um estudo detalhado dos orbitais moleculares mostra a facilidade de injetar um elétron a um orbital antiligante  $\pi^*$ , o que facilita a compreensão da necessidade de estabilizar a molécula colocando um impedimento histórico ou um grupo não reativo nos sítios ativos da estrutura da cianidina (GALAPPATHTHI et al., 2017).

Esses orbitais moleculares permitem as adições de fragmentos moleculares fazendo mais eficiente a recepção de luz e conversão em eletricidade utilizando contra-eletrodo de  $\text{TiO}_2$ , o que demonstra a praticidade de conversão em derivados de cianidina que se poderia obter (DE FARIA et al., 2007). Situação que depende muitas vezes do tipo de conformação que vai adotar a molécula como sensibilizante que ajude captar a luz em um painel solar de aceptores  $\pi$  heterocíclicos (LI et al., 2015). Propriedade que também é aplicado quando a cianidina é utilizado para se

desenvolver como corante de um alimento ou um medicamento contra uma doença específica, pois estas propriedades físicas dependem dos orbitais moleculares.

Dada a importância e o uso diversificado dos derivados da cianidina, propomos no presente trabalho determinar o sítio mais ativo da molécula e expor as vantagens do uso da modelagem molecular, assim como a escolha do método e as funções base respectivas que melhoram a predição (mais aproximada) das propriedades físicas e consequentemente químicas.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo geral**

Estudar o mecanismo de glicosilação da molécula de cianidina com a D-glicose utilizando o método da teoria do funcional da densidade.

### **Objetivos específicos**

Os objetivos específicos deste trabalho são:

- Descrever as características estruturais da cianidina determinando grupos ativos que originam estados intermediários.
- Estudar o mecanismo dos sítios de glicosilação da cianidina com a D-glicose.
- Prever a estabilidade do produto cianidina-3-O-glicosídeo formado em presença do solvente metanol.

## REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Os mecanismos de reação podem ser estudados no nível molecular utilizando aproximações com fundamento quântico na simulação computacional. A equação de Schrodinger descreve o comportamento entre os diferentes potenciais de ligação entre os átomos e o núcleo (estrutura eletrônica e nuclear) que podem ser descritos mediante uma função de onda da própria molécula.

### 3.1 Teoria de Schrodinger

O comportamento ondulatório de um elétron na molécula, pode ser descrita pela função de onda  $\Psi(x, t)$  com variáveis de posição  $x$  e tempo  $t$ :

$$\Psi(x, t) = \sin 2\pi\left(\frac{x}{\lambda} - vt\right) \quad (3.1)$$

A onda eletromagnética de comprimento  $\lambda$  e frequência  $\nu$  descreve o movimento de um elétron que possui massa  $m$ , e momento da partícula  $p = h/\lambda$ , sendo  $h$  a constante de Planck (KNIGHT, 2009). No entanto, para considerar o movimento da partícula que tem energia potencial  $V(x, t)$  na equação de Schrodinger (em uma única dimensão) pode ser representada da seguinte maneira:

$$-\frac{\hbar^2}{2m} \frac{\partial^2 \Psi(x, t)}{\partial x^2} + V(x, t) \Psi(x, t) = i\hbar \frac{\partial \Psi(x, t)}{\partial t} \quad (3.2)$$

Temos as seguintes equivalências:  $\hbar = \frac{h}{2\pi}$ ,  $i = \sqrt{-1}$  e  $h = 6,6262 \times 10^{-34} \text{ J}\cdot\text{s}$ .

Nesse contexto, a energia total  $E$  de uma partícula representa a soma da energia cinética,  $K$ , e a energia potencial,  $V$ , isto é,  $E = K + V$  (MCWEENY, 2014). Essa equação pode ser descrita considerando a interação entre cargas que possui dependência espacial  $r$ . Em três dimensões, a equação de Schrodinger é descrita:

$$\nabla^2 \Psi + \left(\frac{2\mu}{\hbar^2}\right) \left(E + \frac{q^2}{r}\right) \Psi(r, t) = 0 \quad (3.3)$$

Sendo  $\mu$  a massa reduzida do átomo ( $\mu = \frac{M \cdot m}{M + m}$ ), onde considera a massa  $m$  do elétron e massa  $M$  do próton. A variável  $r$  representa a distância entre o elétron e o próton respectivamente, e  $q$  a carga elétrica (GANESAN et al., 2008).

### 3.2 Resolução da equação de Schrodinger

Sendo a equação de Schrodinger uma equação diferencial parcial de segunda ordem, é possível encontrar uma solução considerando um sistema de partículas.

Para o átomo de hidrogênio que apresenta um elétron e um próton se deduz os três tipos de soluções aproximadas utilizando a matemática dos métodos numéricos, estes métodos são: Método de Numerov conhecida como o método de Hartree, o método da combinação linear das funções base resumida no método DFT e o método de Monte Carlo Quântico (CUSTODIO et al., 2002).

No entanto uma solução analítica da equação de Schrodinger seria o mais exato, porém um sistema com  $N$  elétrons, como no caso das moléculas, resulta em um tratamento matemático complexo, que precisa de bom desempenho de supercomputadores com capacidade eficiente de cálculo, devido à quantidade incomensurável de variáveis envolvidas.

Podemos simplificar o problema para o caso do átomo de hidrogênio, utilizando separação analítica de variáveis independente do tempo  $\Psi(r, \theta, \Phi) = R(r)\theta(\theta)\Phi(\Phi)$  na equação de Schrodinger, que resulta em equações diferenciais para a parte radial, latitudinal e azimutal respectivamente:

$$\frac{1}{\Phi} \frac{d^2}{d\Phi^2} \Phi = -m_l^2 \quad (3.4)$$

$$\frac{1}{\sin \theta} \frac{d}{d\theta} \left( \sin \theta \frac{d\theta}{d\theta} \right) + \left( b - \frac{m_l^2}{(\sin \theta)^2} \right) \theta = 0 \quad (3.5)$$

$$\frac{d}{dr} \left( r^2 \frac{dR}{dr} \right) + \frac{2\mu r^2}{\hbar^2} [E - V(r)] R - \frac{b}{r^2} \frac{\hbar^2}{2\mu} R = 0 \quad (3.6)$$

Onde admitimos  $b$  e  $m_l$  constantes. As soluções das equações anteriores seriam:

$$\Phi(\Phi) = e^{im_l\Phi} \quad (3.7)$$

$$\theta_{l,m_l}(\cos \theta) = \sqrt{\frac{(l-m_l)!(2l+1)}{(l+m_l)!}} P_l^{m_l}(\cos \theta) \quad (3.8)$$

$$R_{n,l}(\rho) = \rho^l e^{-\frac{\rho}{2}} L_{n-l-1}^{2l+1}(\rho) \quad (3.9)$$

As soluções são determinadas para as respectivas variáveis, utilizando  $b = l(l+1)$ ,  $\rho = \frac{2Zr}{na_0}$  e  $a_0 = \frac{\hbar}{\mu e^2}$ . Sendo  $Z$  o número atômico e determina o valor do número inteiro  $m_l = 0, \pm 1, \pm 2, \dots$  dando valores de  $l = 0, 1, 2, \dots, |m_l|$ , que a sua vez também determina os valores dos polinômios de Legendre  $P_l^{m_l}(\cos \theta)$  e polinômios da função radial  $L_{n-l-1}^{2l+1}(\rho)$ . Resultando finalmente em valores de  $n = 0, 1, 2, \dots$  que são quantizados e com esses dados se consegue obter a energia total  $E$ .



$$E = -\frac{\mu Z^2 q^4}{(4\pi\epsilon_0)^2 2\hbar^2 n^2} \quad (3.10)$$

Onde o sinal negativo aparece devido a se tratar de partículas em estados ligados, e  $\epsilon_0$  é a constante de permissividade do vácuo (OGILVIE, 2016). Devido à complexidade da solução da equação de Schrodinger utilizamos os métodos aproximados tais como HF, DFT ou CI, os quais já se encontram inseridos nos pacotes computacionais.

### 3.2.1 Método de Hartree Fock

Os sistemas com muitos átomos e a sua vez com muitos elétrons, não podem ser resolvidas pela a solução analítica da equação de Schrodinger. Portanto, utilizamos aproximações considerando as interações mais fortes como prioritários que acrescentam a variável eletrônica  $r$  e nuclear  $R$ , em forma de graus de liberdade (SOARES et al., 2007), que seriam apresentados da seguinte maneira

$$\left[ -\frac{1}{2} \sum_i \nabla_i^2 - \sum_{A,i} \frac{Z_A}{r_{Ai}} + \sum_{A>B} \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} + \sum_{i>j} \frac{1}{r_{ij}} \right] \Psi(r, R) = E_{el} \Psi(r, R) \quad (3.11)$$

onde o primeiro termo considera a energia cinética  $-\frac{1}{2} \sum_i \nabla_i^2$ , os restantes termos são a energia potencial devido ao elétron-núcleo  $\sum_{A,i} \frac{Z_A}{r_{Ai}}$ , núcleo-núcleo  $\sum_{A>B} \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}}$ , elétron-elétron  $\sum_{i>j} \frac{1}{r_{ij}}$  e  $E_{el}$  é a energia do estado fundamental. Para facilitar o cálculo no método de Hartree se considera a interação elétron-elétron  $\sum_{i>j} \frac{1}{r_{ij}} = 0$  porque a solução analítica para mais de dois corpos não é separável. No entanto a teoria de Hartree consegue separar o hamiltoniano para cada elétron como  $\hat{H} = \sum_i \hat{h}(r_i)$  (TSUNEDA, 2014).

Por exemplo para representar uma molécula de hidrogênio seria:

$$\hat{H} = \hat{h}(r_1) + \hat{h}(r_2) + V_{nn}(R_{AB}) \quad (3.12)$$

Onde  $R_{AB}$  é a distância entre os núcleos de hidrogênio que pode ser excluída pela aproximação adiabática, ficando somente  $\hat{H} = \hat{h}(r_1) + \hat{h}(r_2)$ , isto é devido a que a teoria de Hartree não considera a influência da presença do outro elétron, ficando assim cada elétron com um hamiltoniano  $\hat{h}(r_n)$  independente do outro. Para sistemas maiores como para o átomo de hélio usamos os orbitais moleculares  $\phi$  que é uma combinação linear dos orbitais atômicos  $\chi_i$ .

$$\phi = C_1\chi_1 + C_2\chi_2 \quad (3.13)$$

Considerando  $C_i$  um coeficiente do orbital molecular que substitui os coeficientes numéricos da combinação linear.

### 3.2.2 Método DFT

Deixando as interações para estruturas pequenas como a molécula de hidrogênio ou átomo de hélio, pois nem a solução analítica e muito menos a solução aproximada da teoria de Hartree resultam ser adequadas para descrever com precisão estruturas moleculares complexas. Para estruturas maiores como a molécula de cianidina, se requiere aproximações mais acuradas, um exemplo disso é o método DFT, que trata sobre a probabilidade  $P$  de encontrar elétrons em alguma região, ou posição específica  $r$ :

$$P(r'_1, r'_2, \dots, r'_N; r_1, r_2, \dots, r_N) = \frac{N(N-1)}{2} \int \Psi^*(r'_1, r'_2, \dots, r'_N) \Psi(r_1, r_2, \dots, r_N) dr_1 dr_2 \dots dr_N \quad (3.14)$$

Onde se introduz o conceito da função antissimétrica  $\Psi^*$  devido à obtenção do determinante, característica própria de uma matriz.

O método DFT, descreve a densidade eletrônica tomando em conta a interação nula entre os elétrons dos orbitais, já que o sistema composto de  $N$  elétrons é susceptível de mudanças estruturais por fatores físicos como a presença de carga elétrica em zonas específicas da molécula gerando um momento dipolar em alguns casos, fator que influi na determinação das propriedades físicas e químicas a serem obtidas pelos cálculos.

Foi o aporte dos teoremas de Hohenberg-Kohn, que acertaram que a densidade eletrônica do estado fundamental pode determinar todas as propriedades físicas e químicas, em função somente da densidade. Fato que fica explicado pelo princípio de incerteza devido à estreita relação entre densidade da nuvem eletrônica e o momento angular do elétron.

Existem diversas maneiras de implementar a densidade, não somente eletrônica, também pode ser pelos orbitais, situação que demonstrou as equações de Khon-Sham, assim não somente se pode falar de partículas, mas incluso sobre regiões específicas na estrutura molecular.

A mudança da interpretação da densidade também foi dada para a parte de energia cinética da equação de Schrodinger, que ficou conhecido como o funcional de

troca-correlação, isto porque a energia cinética total é a soma das energias cinéticas individuais.

A evolução dos tipos de aproximações deu origem a funcionais híbridos tais como B3LYP (Becke-3-Lee-Yang-Parr) que é uma combinação da aproximação da densidade local (do inglês LDA), equação de Fock e a aproximação geral de gradiente (do inglês GGA). O parâmetro da funcional de energia é representado assim:

$$E_{XC} = E_{XC}^{LDA} + 0,2 \cdot (E_X^{Fock} - E_X^{LDA}) + 0,72 \cdot \Delta E_X^{B88} + 0,81 \cdot \Delta E_C^{PW91} \quad (3.15)$$

Como pode ver-se são termos de correção (proveniente das funções base B88 e PW91) os que melhoram os cálculos, apesar de serem termos introduzidos empiricamente (FINLEY, 2006).

Nos primeiros trabalhos nesta rama da química computacional, onde se incluíram-se o método DFT, foram aplicadas como teste em vários tipos de moléculas com pesos moleculares pequenos ao redor de dezenas ( $10 - 90 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ), com resultados satisfatórios em alguns casos e em outros não, motivo por qual surgiram muitos tipos de funcionais adotados a uma propriedade específica a se determinar ou apropriadas para um grupo de estruturas semelhantes.

Esse método DFT se encontra implementado em vários programas de química computacional, facilitando assim o desenvolvimento da pesquisa e é citado em um inúmero de artigos científicos das áreas de ciências e engenharias, contribuindo assim à redução das etapas experimentais e o custo, pois reduz a precisão no cálculo.

### 3.2.3 Método de Monte Carlo

Na modelagem do método Monte Carlo para a equação de Schrodinger, temos duas técnicas mais utilizadas: o Monte Carlo de Difusão e o Monte Carlo Variacional. Este último método citaremos como exemplo por ajustar uma função de onda usando números aleatórios.

Definimos a energia a partir do teorema do valor médio (com a função de onda  $\psi$  e seu conjugado imaginário  $\psi^*$ ):

$$E = \frac{\int \psi^* \hat{H} \psi d\tau}{\int \psi^* \psi d\tau} \quad (3.16)$$

Aqui,  $\hat{H}$  é o operador hamiltoniano e  $d\tau = r^2 \sin \theta dr d\theta d\phi$  são integradas segundo  $\int d\tau = \int_0^\infty \int_0^\pi \int_0^{2\pi} r^2 \sin \theta dr d\theta d\phi$ . Na solução desta integral se pode aplicar a

aproximação das séries de Taylor (CUSTODIO et al., 2012), conhecendo até o momento três métodos de cálculo, denominados método A, (avalia função de onda, norma e energia potencial), método B (avalia norma, energia cinética e energia potencial) e método C (define a energia total média)..

Então, o cálculo é feito separando os operadores energia cinética e energia potencial, com seu respectivo passo de otimização, que visa convergir para uma curva de tipo Gaussian utilizando amostras geradas aleatoriamente que oscilam em quantidade entre  $10^3$  e  $10^8$ , dependendo do algoritmo de iteração e a capacidade de processamento do computador (KOCAK, 2017).

### 3.3 Aplicação da teoria dos orbitais moleculares

Um orbital molecular é representado pelo conjunto de base (funções analíticas) que especifica a forma do orbital atômico que é descrita por um funcional.

**Tabela 1.** Alguns funcionais utilizados na química computacional.

Funcional	Descrição
HF	Hartree-Fock, onde considera a interação de cada elétron com a média, não instantânea, densidade dos elétrons restantes.
CI	Configuração da interação, onde o movimento dos elétrons é tratado como desacoplado dos seus núcleos.
QCISD	Interação de configuração quadrática, é uma extensão de CI que corrige erros de consistência de tamanho em métodos CI de excitação única e dupla.
QCISDT	É agregado uma correlação tripla à energia QCISD.
<b>B88</b>	Funcional de energia de intercâmbio proposto por Becke em 1988, contém um parâmetro empírico que foi ajustado às energias de troca de HF para os átomos de gás nobres.
<b>PW91</b>	Combinação de funcionais, energia de intercâmbio de Becke e energia de correlação proposto por Perdew-Wang em 1991, dimensiona os dímeros de gases raros incluso quando o funcional de correlação é omitido.
MP2	Teoria de perturbação de Moller-Plesset, melhora o método HF agregando efeitos de correlação do elétron pela teoria de perturbação de Rayleigh-Schrodinger.
MP3	Terceira ordem da teoria de perturbação de Moller-Plesset.
MP4	Quarta ordem da teoria de perturbação de Moller-Plesset.
B3LYP	Apresenta uma parametrização com um tratamento de correlação GGA.

Existem vários tipos de conjuntos base já implementados nos pacotes computacionais, por exemplo no software GAUSSIAN 09 temos o conjunto base 6-

31G(d,p) que é utilizado para representar moléculas orgânicas de peso molecular de ordem  $10^2$  sem considerar átomos pesados como o cloro por não ter resultados com boa aproximação (GALVÃO, 2013).

As funções base simulam o potencial de energia no método DFT, que é representada por exemplo assim:

$$E_{DFT} = 2 \sum_{i=1}^n H_i^{Core} + \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n (J_y + X_y^{Exch+Corr}) \quad (3.17)$$

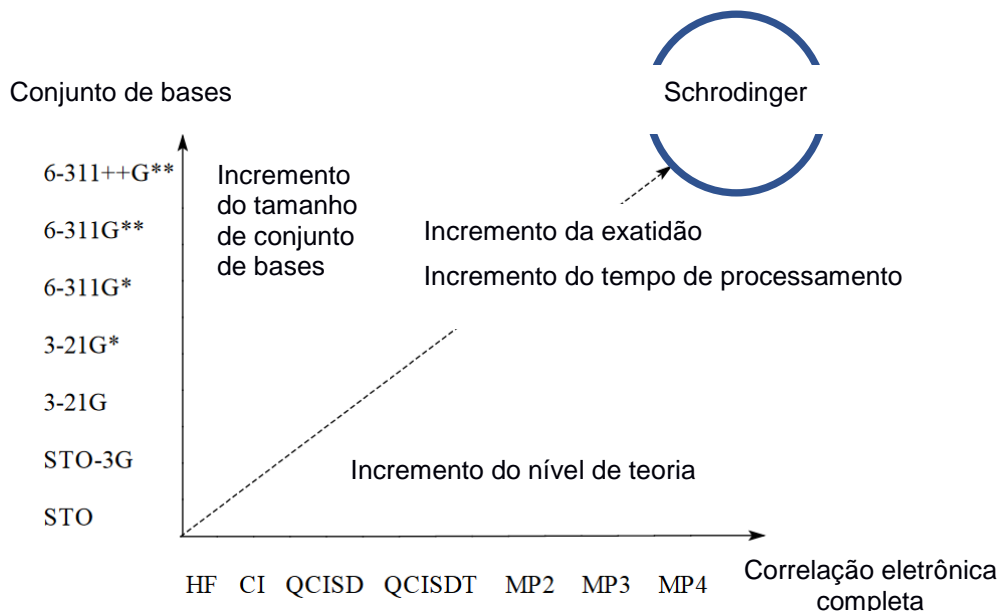
Nessa equação se adiciona termos de correção com a finalidade de chegar a solução real que seria fornecida pela solução analítica da equação de Schrodinger para o sistema escolhido (ANTIA et al., 2015).

**Tabela 2.** Alguns conjuntos base de Pople utilizados na química computacional.

Conjuntos de base de Pople	Descrição
STO	Orbital tipo Slater, onde funções de orbitais atômicos são combinadas para formar orbitais atômicos.
STO-3G	Os coeficientes de contração são obtidos pelo ajuste de mínimos quadrados dos orbitais atômicos. Disponível para os elementos de hidrogênio até iodo.
3-21G	Contém o mesmo número de gaussianas primitivas que o conjunto base STO-3G, porém os elétrons de valência são descritos em duas funções em vez de um.
3-21G*	Base tipo divisão de valência adicionada com base de polarização.
6-31G(d,p)	Equivalente a 6-31G**, agrega funções polarizadas ao hidrogênio e melhora a energia do sistema.
6-311G*	Agrega maior flexibilidade e está disponível para os elementos H - Ca, Ga - Kr e I.
6-311+G*	Aproximadamente equivalente ao conjunto base aug-cc-pVTZ (Conjunto de base tipo consistência de correlação), agrega ao conjunto base 6-311G* uma função difusa na subcamada de valência 2s e 2p.
6-311G**	Adiciona funções de polarização aos hidrogênios do conjunto base 6-311G* e se encontra disponível para os elementos H - Ca, Ga - Kr e I.
6-311+G**	Agrega funções difusas em átomos 6-311G**, ideal para ânions.
6-311++G**	Similar ao conjunto base 6-311+G**, adicionando um orbital "s" difuso aos hidrogênios.

No entanto, foram desenvolvidas funcionais com seus respectivos conjuntos de bases, as que convertidas em algoritmos informáticos, conseguem compilar qualquer sistema eletrônico, tais como moléculas, cátions, polímeros, cristais e estruturas intermediárias, sempre e quando se escolhe o funcional e conjunto de base mais adequado.

Na Figura 1, apreciamos a correlação existente entre a complexidade dos funcionais com os conjuntos de bases que também é proporcional ao tempo de cálculo e número de parâmetros a compilar no cálculo, uma descrição mais detalhada dos funcionais e conjuntos base apresentamos nas Tabelas 1 e 2.



**Figura 1.** Diagrama de dependência da complexidade do cálculo com o tempo de processamento.

Na teoria do orbital molecular representamos uma função de onda pela determinante, por exemplo nas moléculas diamagnéticas com  $n$  elétrons:

$$\Psi_{(1,2,\dots,2n)} = \frac{1}{2n!} \begin{vmatrix} \psi_1(1)\alpha(1) & \psi_1(1)\beta(1) & \dots & \psi_n(1)\beta(1) \\ \psi_1(2)\alpha(2) & & \dots & \vdots \\ \vdots & \vdots & \dots & \vdots \\ \psi_1(2n)\alpha(2n) & \psi_1(2n)\beta(2n) & \dots & \psi_n(2n)\beta(2n) \end{vmatrix} \quad (3.18)$$

onde  $\alpha$  e  $\beta$  são funções de spin. O preenchimento de orbitais moleculares segue a seguinte ordem: átomo de H (1s, 1s'); átomo de B ao F (1s, 2s, 2p<sub>x</sub>, 2p<sub>y</sub>, 2p<sub>z</sub>, 2s', 2p<sub>x</sub>', 2p<sub>y</sub>', 2p<sub>z</sub>'). Representações que são convertidas em funções de onda matemáticas sujeitas a cálculo numérico em computadores (SONG et al., 2009).

### 3.4 Otimização geométrica

Otimizar é convergir com certa precisão valores de forças físicas e energéticas, reduzindo as tensões em todas as zonas da molécula a um valor mínimo. Por exemplo em uma molécula de água, o método de otimização encontra o comprimento das ligações e o ângulo entre eles minimizadas energeticamente (TUZMEN et al., 2011).

Existe vários métodos de otimização, sendo as antigas baseadas no campo de força de Newton (dinâmica molecular), as modernas fundamentadas na teoria

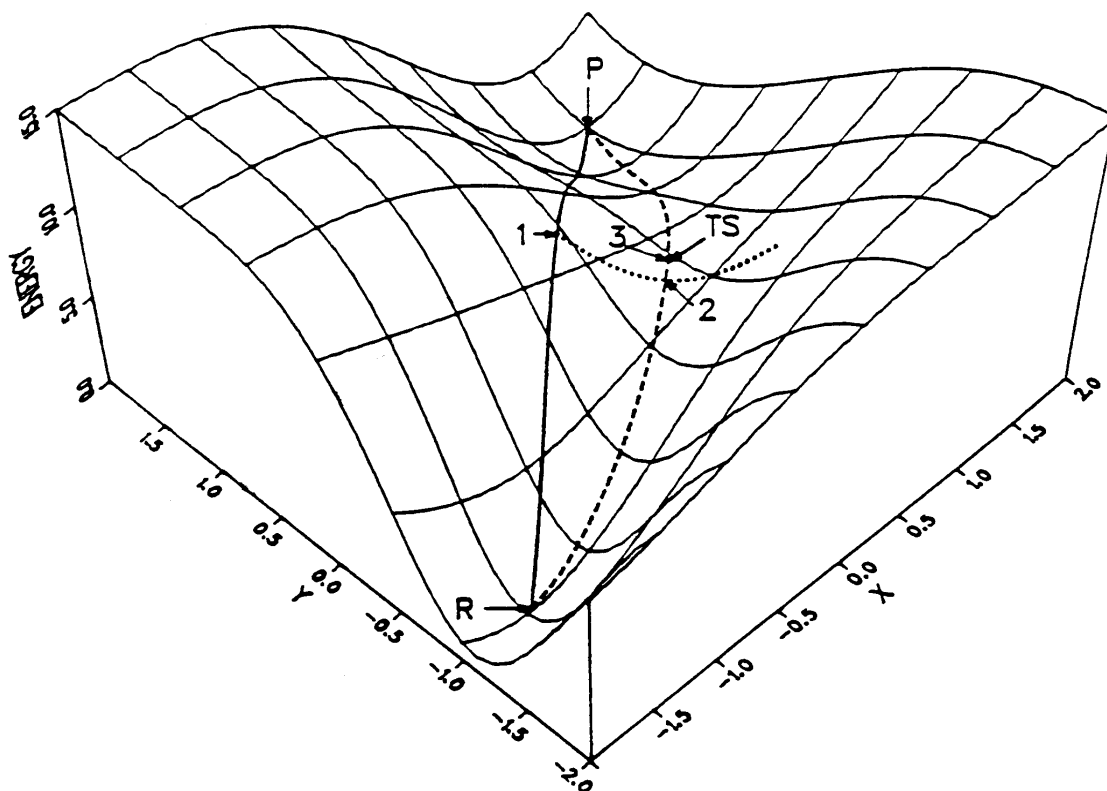
quântica (mencionadas nas seções 3.2.1 - 3.2.3) e ainda existindo um terceiro tipo denominado de semiempíricos por ter correlação com os resultados experimentais (HULSMANN et al., 2013).

Sendo assim, a otimização usa ferramentas matemáticas como a matriz hessiana, que é uma matriz quadrada da derivada de segunda ordem de uma função. Por exemplo a derivada de uma função vetorial de energia potencial que encontra um ponto crítico ou de otimização respeito da distância tridimensional  $\vec{r}$  é:

$$\frac{dV(\vec{r})}{d\vec{r}} = 0 \quad (3.19)$$

Por conseguinte uma segunda derivada determina se o valor for mínimo  $\frac{d^2V(\vec{r})}{d\vec{r}^2} < 0$  ou máximo  $\frac{d^2V(\vec{r})}{d\vec{r}^2} > 0$ ; e ao conjunto se denomina como hessiana (ZIEGLER et al., 2008).

Em um outro exemplo, se pode aplicar também para derivar a energia respeito dos caminhos de reação e encontrar o ponto de sela, que apreciamos na Figura 2:

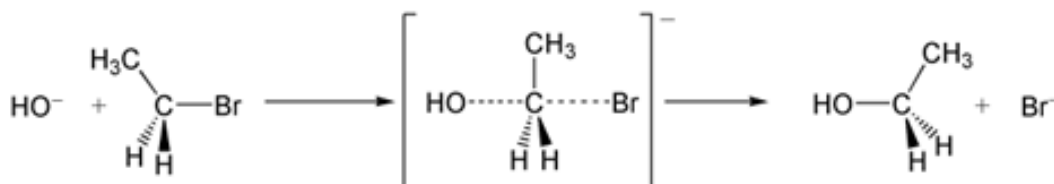


**Figura 2.** Diagrama de Energia respeito das coordenadas de reação nos caminhos R-1-P e R-2-3(TS)-P. R=reagente, P=produto e TS=estado de transição. Fonte: Adv. Chem. Phys. 27, 249-286.

Então, o trabalho dos computadores é simular a técnica de derivação mediante métodos numéricos usando algoritmos desenhados para tal fim.

### 3.5 Mecanismo de reação

Os mecanismos de reação explicam o comportamento dos reagentes até a formação dos produtos, atravessando por espécies intermediárias as quais são denominadas de estados de transição (TS) ou conhecido também na matemática como ponto de sela.



**Figura 3.** Mecanismo de reação de substituição nucleofílica bimolecular ( $S_N2$ ).

Na Figura 3 se apresenta o estado de transição carregado negativamente, onde o átomo de carbono central mostra cinco ligações, uma condição instável. A condição instável tem uma vida curta na maioria dos casos, fatíveis de serem estudados pelos pacotes computacionais como GAUSSIAN 09 baseados nas aproximações quânticas, conseguindo determinar vários parâmetros físicos como configuração estável energeticamente sob a influência dos meios solventes que melhora ou diminui a velocidade de uma reação química.

O termo aproximação explica que não há garantias dentro dos métodos disponíveis de realmente encontrar o estado de transição correto. No entanto, na matemática aplicada, um estado de transição é determinado pelo ponto crítico em uma dimensão de uma superfície de energia potencial, este ponto é um de vários pontos possíveis (ALVES, 2016).

### 3.6 Cinética química

A velocidade de reação controla a velocidade de um mecanismo de quebra e formação de ligações, por exemplo, na alquilação da molécula de cinidina. A influência de fatores tais como temperatura, polaridade do solvente e pH determinam a estrutura que se modifica durante a glicosilação, em nosso caso o modelamento computacional fornece o gráfico do caminho de reação versus energia de ativação em uma superfície de energia potencial.

Com os valores do mecanismo e energia de ativação  $E_a$  é possível encontrar a ordem de reação. Normalmente os experimentos laboratoriais conseguem determinar o valor da constante de velocidade  $k'$  da reação na equação de Arrhenius



$$k' = A \cdot e^{\frac{-E_a}{RT}} \quad (3.20)$$

onde  $A$  é conhecido como “constante de Arrhenius” ou “fator pré-exponencial”,  $R$  é a constante de gases ( $8,314 \text{ JK}^{-1}\text{mol}^{-1}$ ) e  $T$  é a temperatura absoluta (CRICH, 2010).

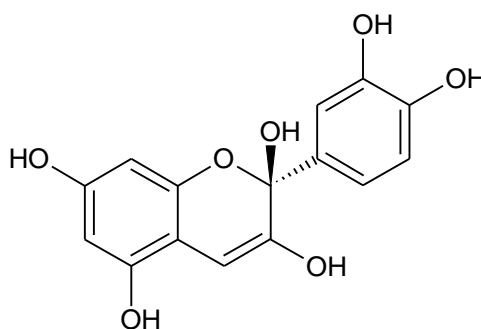
### 3.7 Flavonoides

Os flavonoides são substâncias encontradas em plantas, onde cumprem funções de proteção de agentes bióticos e abióticos que induzem ao estresse, citamos como exemplo a proteção da radiação UV proveniente da radiação cósmica, solar, natural ou antropogênica (DALY, 2015).

Seu uso como medicina natural ou sintética é alvo de pesquisas no tratamento e prevenção de doenças produzidas pelo estresse, tais como o câncer e a diabetes (VALLE, 2016). Sua ampla variedade de estruturas tem sido classificada como flavonas, flavonóis, flavononas e antocianinas (PANCHE et al., 2016).

### 3.8 Carbinol pseudo-base

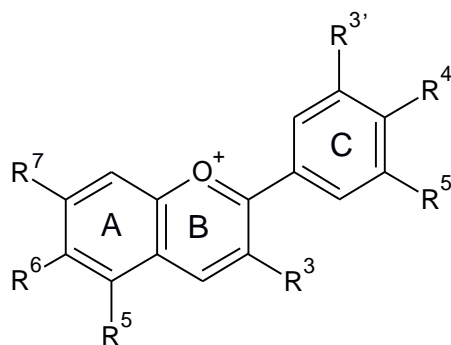
A molécula de carbinol pseudo-base é formado em pequenas quantidades pelo incremento do pH ou períodos extensos de armazenagem de antocianidinas, geralmente surgem como produto da perda de cor em vinhos (COULTATE, 2009).



**Figura 4.** Estrutura da molécula de carbinol pseudo-base.

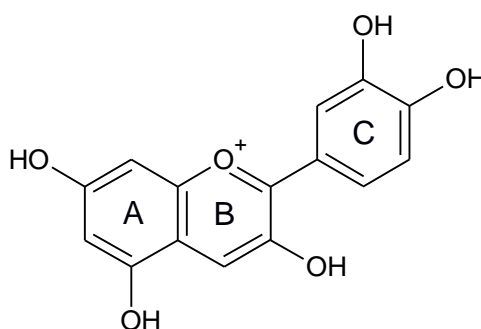
### 3.9 Antocianidinas

As antocianidinas tem sido usado como medicina natural ou também proveniente da síntese orgânica, sendo alvo de pesquisas no tratamento de doenças. Sua coloração varia desde roça, vermelho até azul, pelo que é utilizado como corante de alimentos (CORTEZ et al., 2016). A estrutura básica de uma antocianina apresentamos na Figura 5.



**Figura 5.** Estrutura básica de uma molécula de antocianidina.

Uma antocianidina muito conhecida é a cianidina, que em solução aquosa pode perder até um 73% da coloração original após de 8 h de armazenagem a 25 °C e pH 2, apresentando uma estabilidade inferior ao da cianidina-3-O-glicosídeo, somente sua estabilidade é melhorada no pH 7, mas nos outros pHs, a estabilidade da cianidina é inferior ao da cianidina-3-O-glicosídeo (RAKIC et al., 2015).



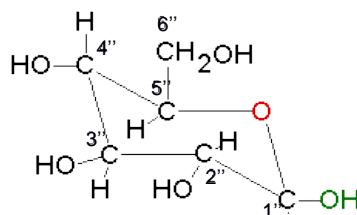
**Figura 6.** Estrutura da molécula catiônica de cianidina.

A estrutura do cátion de cianidina é a forma predominante em soluções fortemente ácidas. Encontra-se como responsável da cor de flores, caules, folhas e frutos das plantas, coloração que se deve à variação das estruturas pela substituição de grupos, ao pH do meio ou à agregação com outras espécies (DAAYF et al., 2008). Como se sabe o carbinol pseudo-base é uma espécie incolor, não obstante a cor vermelha da cianidina faz dela muito atrativa em aplicações como corante de alimentos ou em painéis solares de material orgânico, por ter um gap inferior (DE LA CRUZ, 2013).

### 3.10 D-Glicose

A D-glicose é um monossacárido de fontes naturais mais abundante, que existe na forma cíclica e de cadeia aberta quando se encontra em solução; e é uma molécula que fornece energia para as células dos organismos, em solução aquosa apresenta

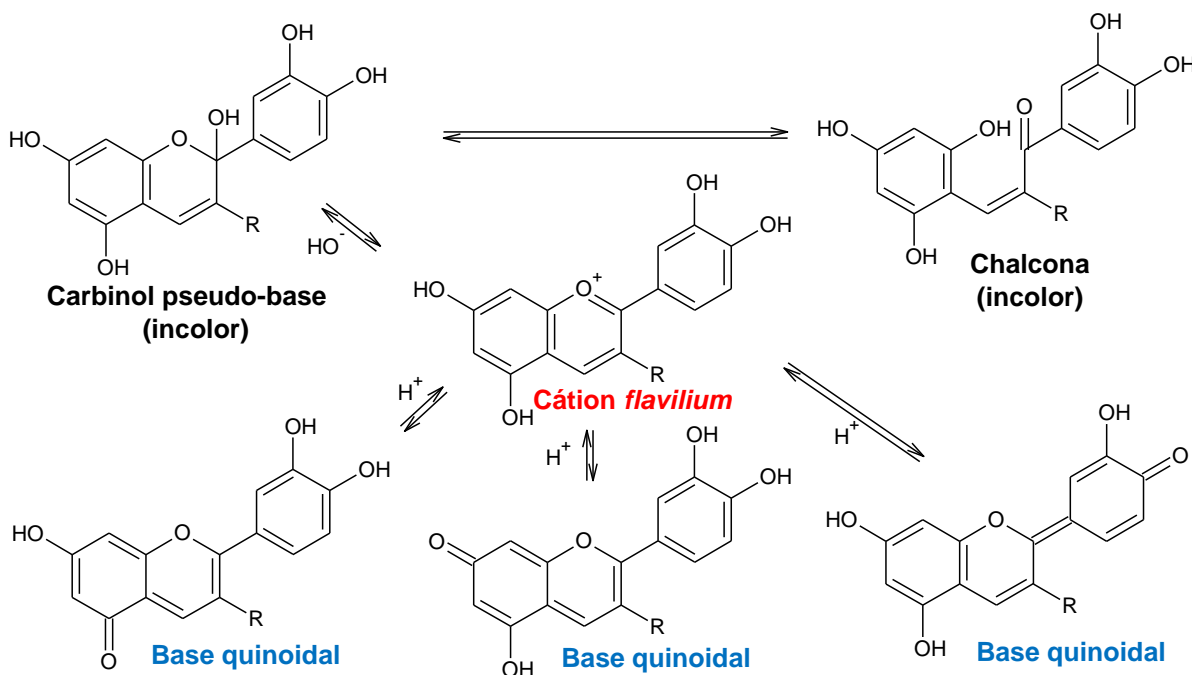
um comportamento redutor que é próprio de um aldeído (glicose em estrutura de cadeia linear) (BERECHE, 2011).



**Figura 7.** Estrutura da molécula de D-glicose na sua forma cíclica.

### 3.11 Antocianinas

O cátion 2-fenilbenzopirílio é glicosilada usualmente na posição C3 e menos frequentemente nas posições C5 ou C7, sendo o glicosídeo a glicose, galactose, arabinose, xilose, ramnose ou frutose, entre elas as mais comuns nas plantas são os glicosídeos de cianidina e delphinidina. Para o propósito deste trabalho tentaremos prever os parâmetros influentes na reação da glicose com a cianidina. No entanto, a cianidina sofre diversas reações de tautomerização sob variações de pH, além da degradabilidade que diminuem ou anulam a intensidade da coloração de suas soluções aquosas, fenômeno que pode evitar-se quando a estrutura da cianidina é glicosilada (TATSUZAWA et al., 2013).



**Figura 8.** Transformações estruturais do cátion *flaviium* pela influência de pH.

Leopoldini e colaboradores modelaram antocianinas para cálculos de determinação de energias de dissociação das ligações das hidroxilas, potenciais de ionização e otimização de estruturas em nível B3LYP no conjunto de bases 6-311+G\* (LEOPOLDINI et al., 2010).

O glicosídeo de cianidina pode coexistir em quatro conformações, que apresentamos na Figura 8, onde o grupo R representa à glicose. No entanto, existem outros fatores influentes na obtenção da cianidina-3-O-glicosídeo, como o solvente, que pode estabilizar a estrutura do cátion *flavilium* (substância de cor vermelha), porém foram reportadas por BORKOWSKY e colaboradores, estruturas não estabilizadas que conseguem descolorir com facilidade, convertendo-se em chalcona (BORKOWSKI et al., 2005).

O solvente utilizado para o presente estudo foi o metanol, por ser um solvente polar e não apresentar características doadoras ou aceptores de prótons que interfiram no equilíbrio da cianidina sob presença de acetaldeído que se encontra em vinhos (SHERIDAN et al., 2016). Por outro lado, a cianidina existe na natureza dissolvida em solução aquosa.

### 3.12 Estado de transição

Um estado de transição é um ponto máximo de uma função de energia potencial em um diagrama de energia versus caminho de reação, é um diagrama que fornece a energia de ativação e encontrando a constante de Arrhenius teremos a constante de velocidade de reação. O GAUSSIAN 09 faz uma aproximação quadrática de transição síncrona para se aproximar à região quadrada do estado de transição (HAN et al., 2014).

O algoritmo usado é o Quase-Newton denominada QST2 pertencente ao método *Synchronous Transit-Guided Quase-Newton (STQN)* que faz aproximação partindo da estrutura de reagente e procurando a estrutura intermédia entre reagente e o produto. A estrutura do estado de transição encontrada otimiza-se até encontrar um mínimo local com o método de otimização de Berny, sendo que, suas coordenadas cartesianas são compiladas utilizando a palavra-chave Opt = TS (TRUHLAR, 2015).

### 3.13 Espectroscopia de infravermelho

O espectro infravermelho da molécula de cianidina é calculado no GAUSSIAN 09 com a tarefa “freq”, se faz com o objetivo de analisar os modos normais de vibração

determinando as constantes de força das ligações na estrutura de transição (MARIANO et al., 2008).

O comportamento da vibração segue a função potencial de Lennard-Jones ou de Morse no redor do ponto de equilíbrio, constituindo uma ligação com propriedades de torção, flexão e alongamento. No entanto, um terceiro tipo de função potencial denominada oscilador harmónico obedece às forças harmônicas pela lei de Hooke. Desta maneira se consegue simplificar a equação de Schrodinger para o potencial da oscilação harmônica (ALEKSA et al., 2015).

No caso das oscilações anarmônicas (adotado a quebra de uma ligação), é descrito melhor no modelo de Morse e pode ser aproximada também pelo método *ab initio* variacional, que é uma solução aproximada da equação de Schrodinger, cuja solução matricial resulta em um autovalor negativo, por conseguinte em uma frequência imaginária (JAFARPOUR et al., 2002).

### 3.14 Caminho de reação

A definição do caminho de reação é descrita pela equação

$$v^0 = \frac{dx(s)}{ds} = - \frac{g}{|g|} \quad (3.21)$$

que representa  $x(s)$  como caminho da reação,  $s$  é o comprimento de arco ao longo do caminho e  $g$  é a primeira derivada da superfície de energia potencial, conseguindo a convergência com a iteração de Newton-Raphson (HRATCHIAN, 2012).

Então, o arco se encontra sob a superfície de energia potencial, tanto o produto como o reagente se encontram sob um vale, necessitando o reagente adquirir uma suficiente energia para atravessar o ponto alto no estado de transição que representa um ponto de sela. Portanto, o caminho de reação é aproximado pela série de Taylor que pode ser derivada com respeito ao comprimento de onda (Eq. 3.21) (PIELA, 2014).

Uma interpretação do caminho de reação na química é quando apresentamos a estabilidade energética frente a mudanças estruturais, que trazem consigo a variação das posições das ligações que sofrem fragmentação, as que se reorganizam e formam novas ligações, fato que acontece nos orbitais de fronteira das espécies químicas (PEREIRA et al., 2016).

Finalmente, os dados de energia de ativação se conseguem da diferença entre a energia do estado de transição e a energia do reagente, e a termodinâmica fornece a entalpia da reação fazendo a diferença entre a energia do reagente e a energia do produto. Enquanto sejam diferenças nos cálculos anteriores, as correções de energia em ponto zero ficam anuladas (KARTON et al., 2007).

## METODOLOGIA

### 4.1 Procedimentos computacionais

Para estudos do estado de transição que é um ponto máximo de uma função de energia potencial foi utilizada o programa computacional GAUSSIAN 09 (FRISCH et al., 2009), para a visualização utilizou-se os softwares Avogadro (HANWELL et al., 2012) e Gabedit (ALLOUCHE, 2011), e para obter resultados o software GaussSum (O'BOYLE et al., 2007).

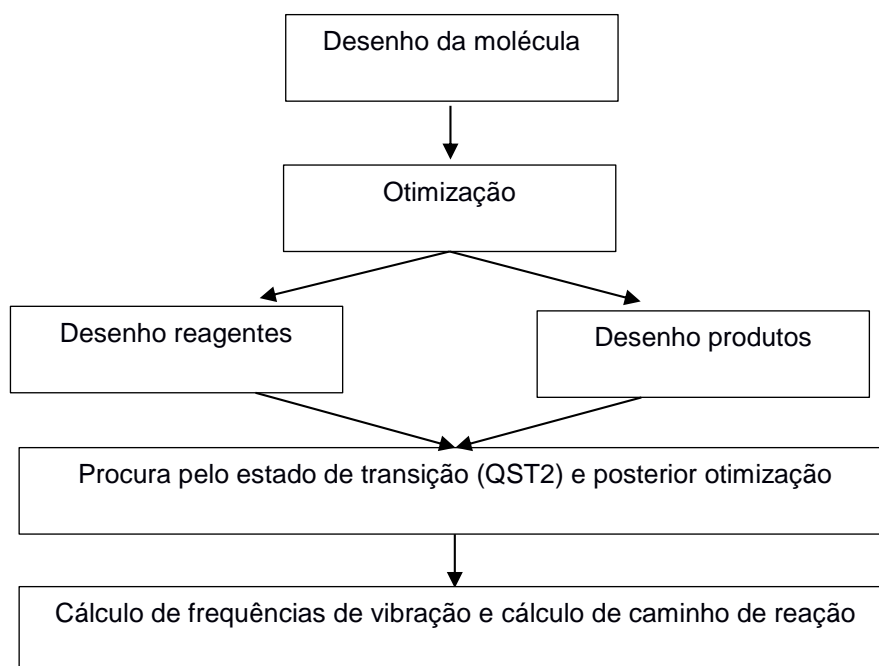
### 4.2 Equipamento

No desenvolvimento deste trabalho dispôs-se de computadores de Laboratório de física computacional no módulo CAP Campus Jequié – Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, que apresentam configuração de processador de 4 núcleos, memória RAM de 4 GB no sistema operacional Linux.

O desenho das moléculas foi feito em visualizadores, a compilação foi realizada no GAUSSIAN 09, e os resultados interpretados com a ajuda dos visualizadores. Além de fazer alguns gráficos em Microsoft Excel versão 2016 (Microsoft Corp., Estados Unidos) e ChemSkecth (ACD/ChemSketch Freeware, 2015).

### 4.3 Etapas de modelagem

No desenvolvimento de estudo de mecanismos usou-se a sequência do seguinte fluxograma:



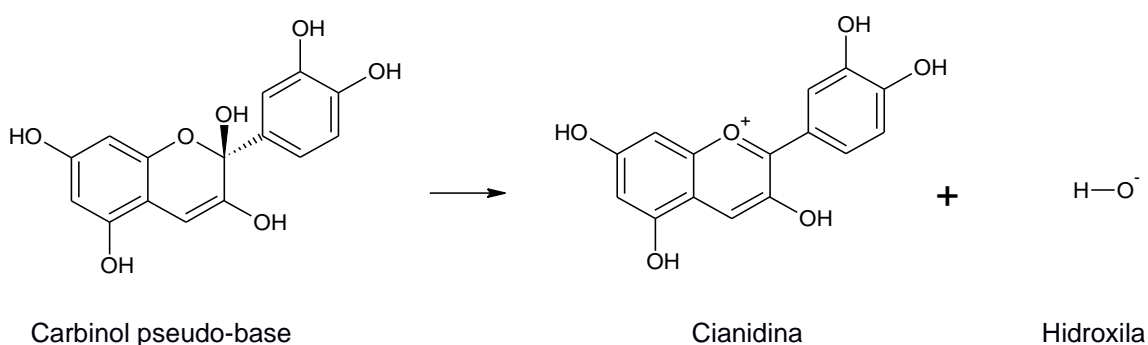
**Figura 9.** Fluxograma para estudo dos mecanismos de reação em química computacional.

### 4.3.1 Desenho das moléculas

O desenho das moléculas é feito no visualizador Avogadro, onde se inicia com o desenho da estrutura de produtos, consequentemente o sistema de reagentes que foram pré-otimizadas no mesmo visualizador, pois o programa trabalha com dados já tabelados sobre a distância das ligações e ângulos (PIRHADI et al., 2016).

Considera-se a estrutura distorcida dos anéis da cianidina, fato que é reportado pela ressonância magnética nuclear que analisa a vizinhança dos átomos de carbono e hidrogênio na molécula. Isso explica não ter assumido a estrutura simétrica do grupo ciclo-hexatrieno que apresenta ressonância dos elétrons, devido ao apresentar substituintes retiradores de elétrons (ALBINSSON et al., 2007).

Estudaram-se dois mecanismos: Processo de síntese da cianidina a partir do carbinol pseudo-base e a glicosilação da cianidina, este último processo com visa a evitar a descoloração (processo inverso ao processo de síntese a partir de carbinol pseudo-base). Para a obtenção do estado de transição se planejou o mecanismo apresentado na Figura 10, onde vemos a reação: carbinol pseudo-base  $\rightarrow$  cianidina + hidroxila, reação que acontece na natureza mediante biossíntese.



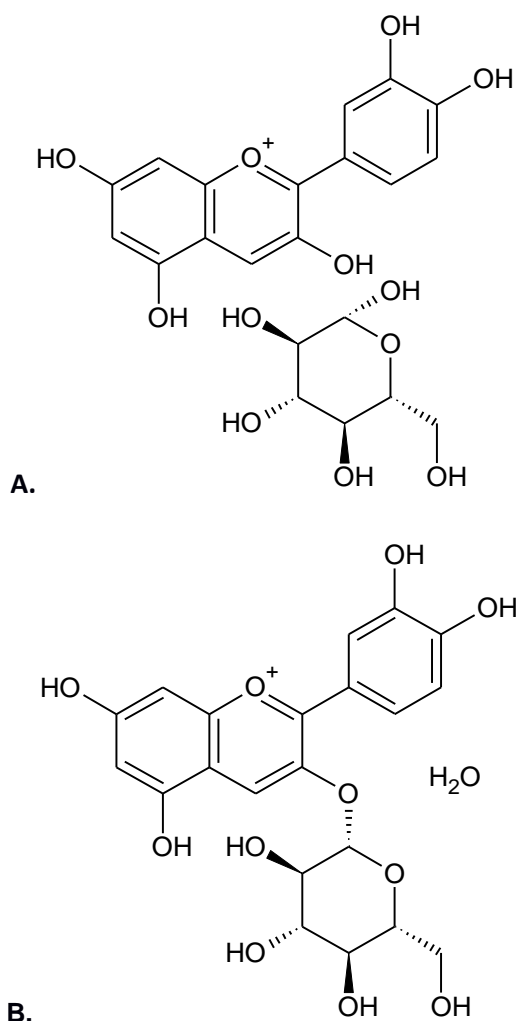
**Figura 10.** Reação de formação da cianidina a partir de carbinol pseudo-base.

Para explicar a glicosilação plantearam-se o desenho da Figura 11 onde se apreciam a estrutura inicial (reagentes) e a estrutura final (produtos), nessas ilustrações se distingue a cercania (em torno de 0,3 nm) entre a cianidina e a glicose, que é um requisito para que aconteça a reação. Na explicação macroscópica entenderam-se como a posição no momento anterior ao choque ou atração elétrica por formação de dipolos, que existe entre os átomos da cianidina e a glicose.

A estrutura desenhada dos sistemas é otimizada mantendo a numeração de cada átomo, apenas aqueles involucrados na quebra e formação das ligações

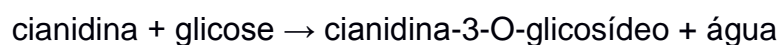


participam, incluso determinamos os sítios de interação quando as moléculas dos reagentes estão próximas ou afastadas nas seguintes posições:



**Figura 11.** Glicosilação da cianidina: Sistema de reagentes: cianidina + glicose (A) e Sistema de produtos: cianidina-3-O-glicosídeo + água (B).

Os dois sistemas se resumem em uma reação química:



que é o mecanismo de glicosilação. As coordenadas da estrutura pré-otimizada do sistema de reagentes se ajustam às posições e numerações dos átomos no sistema de produtos (HUGHES et al., 2011), logo se faz uma pré-otimização leve para gerar o arquivo de entrada para a busca do estado de transição. Além de considerar a carga de +1, que é a carga positiva da cianidina, no *input* do arquivo de GAUSSIAN 09.

#### 4.3.2 Otimização da estrutura dos sistemas

Na otimização pelo programa GAUSSIAN no sistema de reagentes e de produtos, se consideram todas as moléculas como se estivessem em estado fundamental (ALAVA et al., 2005). As otimizações foram feitas pelo DFT, onde o

funcional que prediz confiavelmente os resultados experimentais é o B3LYP com a base 6-31G(d,p) (CÂNDIDO et al., 2016).

A estrutura otimizada serve como arquivo de entrada para fazer o cálculo da busca pelo estado de transição, assim também nos fornece o valor da energia total (energia cinética + energia potencial) da estrutura otimizada que será utilizada como a energia inicial para o sistema de reagentes, energia final para a estrutura de produtos e a energia máxima atingida no caminho de reação para a estrutura do estado de transição.

Os resultados de energia fornecidos pelo software são expressos em unidades hartree equivalente a  $2625,499638 \pm 0,000065 \text{ KJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ , a conversão indica que os cálculos *ab initio* dada para a molécula sozinha é convertida a  $\text{KJ} \cdot \text{mol}^{-1}$  que representa  $6,02214086 \times 10^{23}$  moléculas.

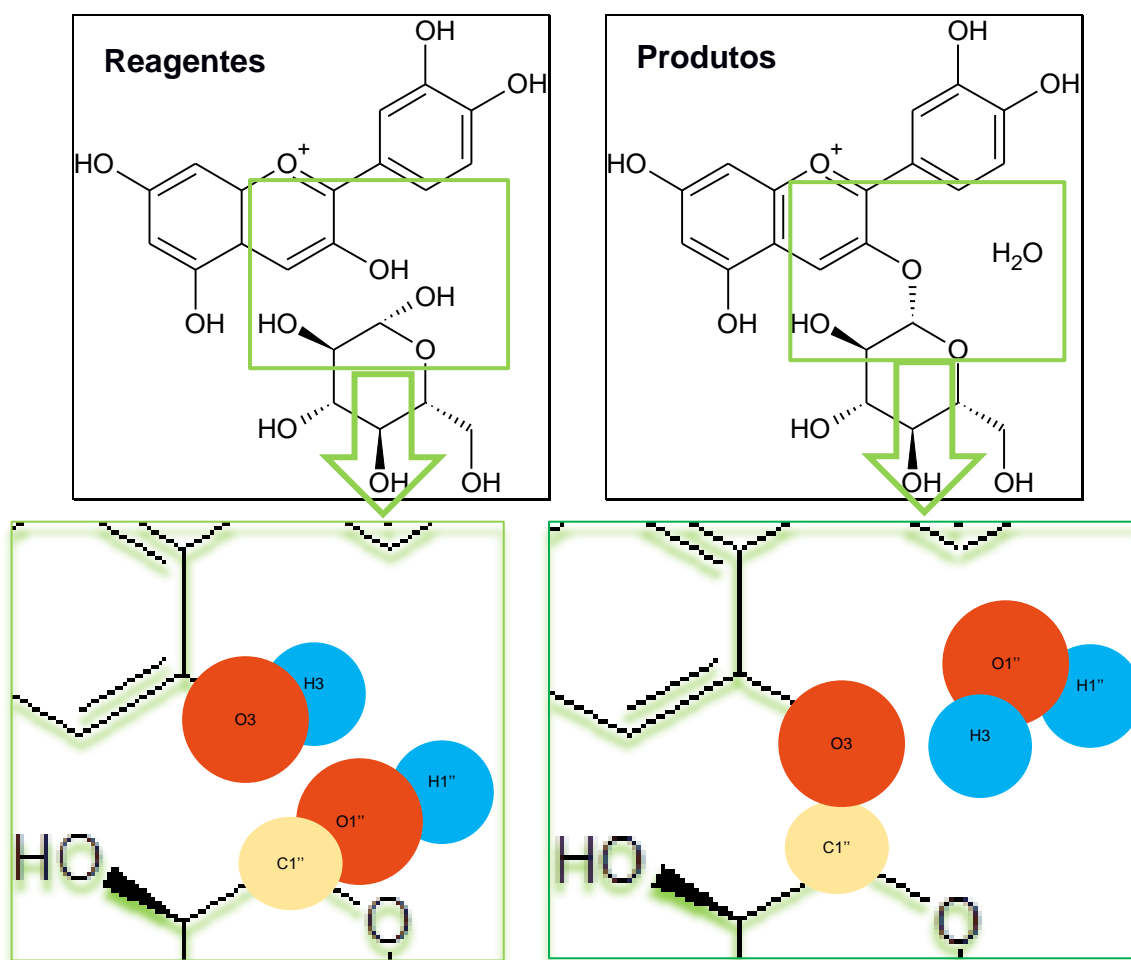
#### 4.3.3 Procura pelo estado de transição

As posições e numerações ajustadas no sistema de reagentes junto aos produtos foram trasladadas para o arquivo de entrada de GAUSSIAN, onde a estrutura intermediária entre reagentes e produtos foi encontrada através da convergência QST2 (ÁNEZ et al., 2013).

O calor de formação das ligações determina qual ligação é a mais susceptível de fragmentar, sendo a ligação C-H de  $339 \text{ KJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ , C-O  $257 \text{ KJ} \cdot \text{mol}^{-1}$  e O-H  $428 \text{ KJ} \cdot \text{mol}^{-1}$  fracas (SIMÕES et al., 2008). Realizam-se cálculos das energias do hidrogênio ligado às hidroxilas na molécula de cianidina, através da diferença entre a energia da estrutura com a ligação fragmentada e a energia da estrutura no estado fundamental.

Para encontrar os valores da energia de ruptura e formação de ligações se simularam tanto a estrutura fragmentada (retirando o próton saliente) como a estrutura formada. E por convenção na termodinâmica encontramos as energias de um mecanismo de reação realizando as operações que pertencem a seguinte expressão: Energia de quebra = (somatória da energia de produtos) – (somatória da energia de reagentes) (CHEN et al., 2001).

A energia de ativação normalmente é associada à diferença entre a energia do estado de transição menos a energia do sistema de reagentes (valores lidos no software Avogadro para a energia mínima da molécula calculada no GAUSSIAN 09).



**Figura 12.** Quebra das ligações nos reagentes e formação das ligações nos produtos no processo de glicosilação.

Na Figura 12 apresentamos a quebra O3-H3 que tem um valor de energia de fragmentação calculada pela otimização de geometria, caso similar se aplica para determinar a energia da ligação O1''-C1'' na molécula de glicose, estes dados resultam em valores positivos porque agrega-se energia para quebrar uma ligação em contrapartida ao fato de formar as ligações H3-O1'' e C1''-O3, onde se liberam uma determinada quantidade de energia.

#### 4.3.4 Otimização do estado de transição e cálculo de frequências

O estado de transição obtido na etapa de busca é usado novamente como *input* de uma nova tarefa "Opt=TS", que otimiza a estrutura do estado de transição encontrado na tarefa "Opt=QST2", para uma estrutura de energia mais baixa.

O cálculo de vibrações  $v_k = \frac{\sqrt{k}}{2\pi c} \mu$  é dado pela matriz hessiana dada na equação:

$$J = BDB^{-1} \quad (4.1)$$

Onde,  $B^{-1}$  é a matriz inversa de  $B$ , sendo  $B$  os vetores direcionais para as vibrações com constantes de força da ligação  $k$  representadas pela matriz  $D$  (TEIXEIRA, 2014). Para tal fim se desenvolve a tarefa “freq” no programa GAUSSIAN para localizar a frequência imaginária, reportado com um sinal menos (negativo).

A frequência imaginária serve para compreender as oscilações da ligação que naturalmente conseguem quebrar com uma suficiente energia de ativação, dando lugar à formação de novas ligações e consequentemente os produtos (KARTHIKEYAN et al., 2014). Estudo que é conseguido fazendo um cálculo de coordenada intrínseca de reação, do qual obteremos o gráfico energético de ativação, com coordenada de energia versus coordenada do caminho de reação.

#### 4.3.5 Cálculo da coordenada intrínseca de reação

Escolheu-se um método para a determinação do caminho de reação, que nosso caso foi o método de Page-Maclver (NUNEZ et al., 2006), que é uma aproximação quadrática local implementada como algoritmo no programa GAUSSIAN 09, cuja hessiana  $J$  é representada pela seguinte equação:

$$L^T FL = J \quad (4.2)$$

Aqui denotamos  $T$  como a transposição da matriz das coordenadas da estrutura,  $F$  é a matriz iterativa do algoritmo e  $L$  é a matriz ortogonal da coluna de autovalores de  $F$  (LIPKOWITZ et al., 2007).

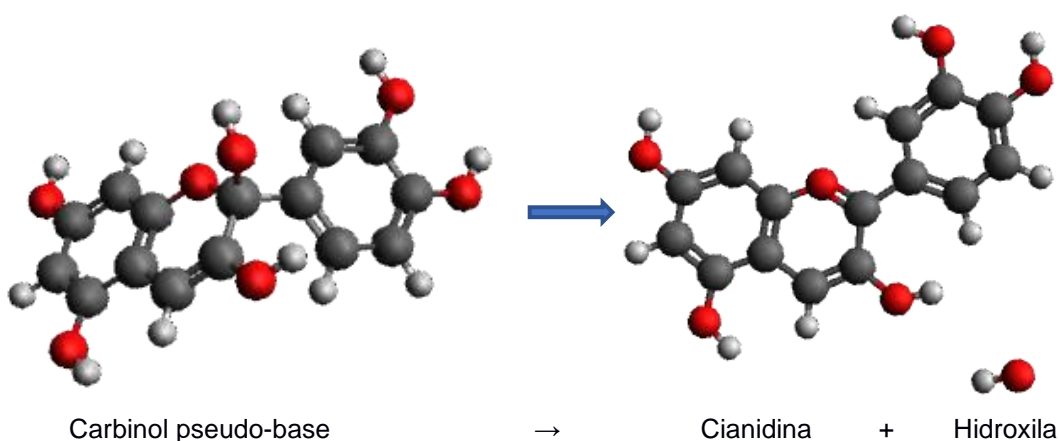
Foi realizada a tarefa “irc” como comando do arquivo de entrada do GAUSSIAN 09, resultando em uma tabela de energia versus coordenada de reação que é reportado no arquivo de saída de GAUSSIAN 09, que posteriormente se insere em um diagrama de coordenada intrínseca de reação.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 Simulação da síntese molecular da cianidina

#### 5.1.1 Otimização dos reagentes e produtos

Para o estudo do mecanismo de obtenção da cianidina que acontece por um fenômeno de desproporção (fragmentação da molécula em dois fragmentos), foram desenhadas e otimizadas as estruturas moleculares apresentadas na Figura 13, nela o carbinol pseudo-base se fragmenta em cianidina e ânion hidroxila.

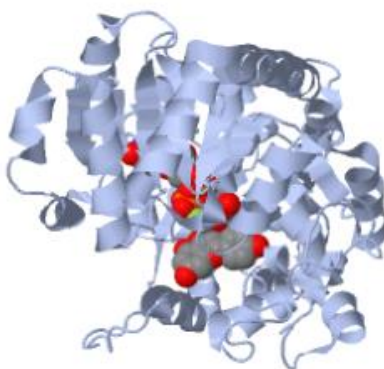


**Figura 13.** Mecanismo de reação de obtenção da cianidina, visualizado pelo Avogadro.

Por outro lado, o mecanismo de biossíntese utiliza duas enzimas (a antocianidina sintase e a UDP flavonoide glicosiltransferase), porém é um mecanismo de reação complexa sujeito a inúmeras aproximações, no entanto os cálculos *ab initio* ajudam a compreender o mecanismo de reação estudando as estruturas das enzimas apresentadas na Figura 14 e 15 (NAKAJIMA et al., 2001).



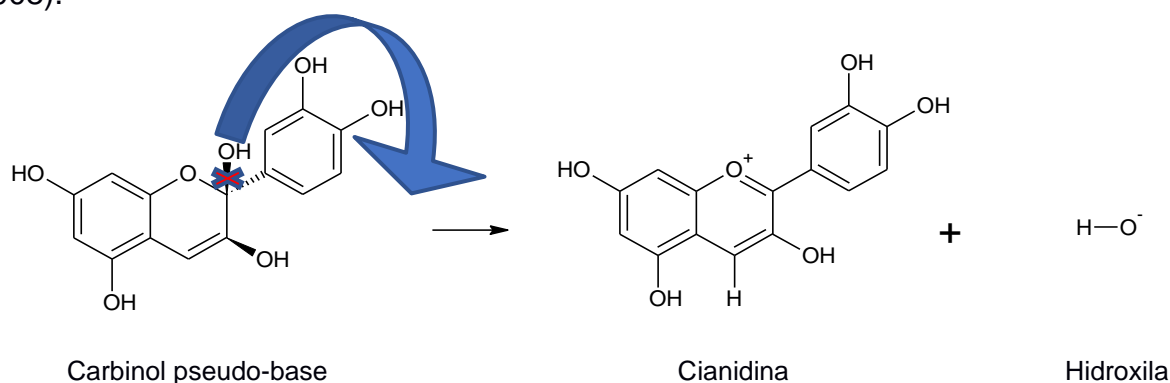
**Figura 14.** Estrutura da enzima antocianidina sintase. Fonte: Pubmed.



**Figura 15.** Estrutura da enzima UDP flavonoide glicosiltransferase na *vitis vinífera*. Fonte: Elsevier.

### 5.1.2 Quebra e formação das ligações

A hidroxila localizada no carbono 2 da molécula de carbinol pseudo-base, é suscetível para reagir com o íon hidrônio e abandona a molécula devido à hidrólise ácida:  $\text{H}_3\text{O}^+ + \text{OH}^- \rightarrow 2 \text{H}_2\text{O}$ . A reação é mostrada na Figura 16, onde no cálculo não se especificou o meio ácido com o hidrônio por razões de simplicidade no processo de simulação computacional. A presença do íon hidrônio deve-se ao incremento de pH e a saída do grupo é favorecida pela agitação térmica da estrutura (WELCH et al., 2008).



**Figura 16.** Quebra da ligação no carbinol pseudo-base dando origem à molécula de cianidina.

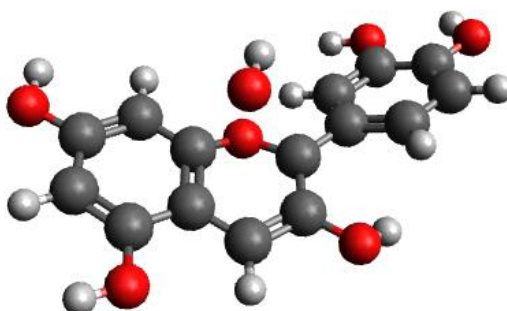
Da representação estrutural das moléculas nas Figuras 13 e 16 também percebemos a mudança de hibridização no carbono 2, transformando-se de uma geometria tetraédrica para uma triangular (devido à perda do ânion  $\text{OH}^-$ ) pelo incremento de ressonância ou deslocamento de elétrons nas duplas ligações conjugadas.

### 5.1.3 Estado de transição encontrado no mecanismo de obtenção da cianidina

A estrutura intermediária chamada de estado de transição encontrado pelo cálculo QST2 é otimizado com a tarefa “Opt” como podemos observar na Figura 17, o cálculo determina que a frequência imaginária apropriada é  $-292,82\text{ cm}^{-1}$ , que é responsável pelas oscilações da ligação C-O no carbono 2, com comprimento que varia entre  $0,14\text{ nm}$  -  $0,36\text{ nm}$ , sendo  $0,14\text{ nm}$  o valor mais baixo no momento de estar a hidroxila ligada ao carbinol pseudo-base, e de outro lado  $0,36\text{ nm}$  é o valor mais alto quando essa ligação está fragmentada.

A tendência de perder o ânion hidroxila é facilitado pelo meio ácido. Em pHs básicos predomina a forma carbinol pseudo-base pela presença de hidroxilas ( $\text{OH}^-$ ) na solução de metanol, como especifica SIPAHLI e colaboradores (SIPAHLI et al., 2017). Indicando um mecanismo de eliminação com formação do cátion oxônio.

A energia potencial na estrutura de transição foi  $-2903922,748\text{ KJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ , valor superior com respeito da energia na estrutura das moléculas no sistema de produtos ( $-2903764,500\text{ KJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ).



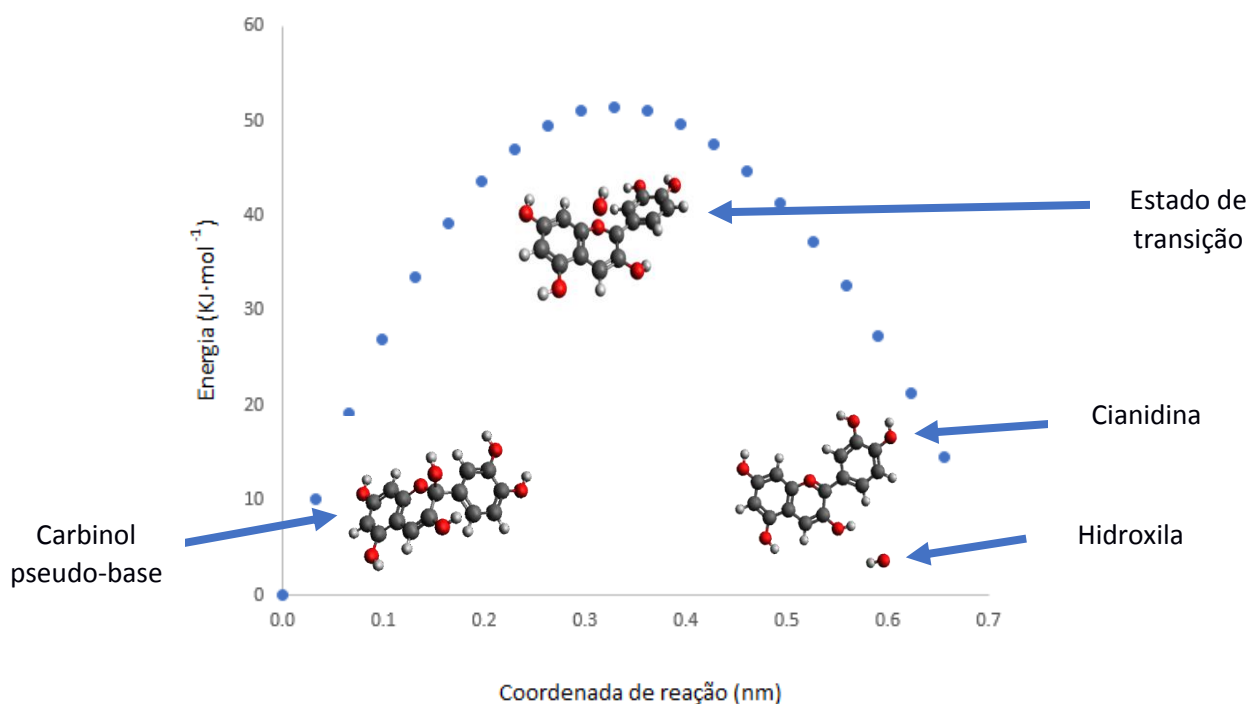
**Figura 17.** Visualização no software Avogadro da estrutura de transição quando a hidroxila da molécula de carbinol pseudo-base é fragmentada para dar lugar a formação de cianidina.

### 5.1.4 Análise do caminho de reação para o mecanismo de obtenção da cianidina

O estudo “irc” mostrado na Figura 18, estabelece que o mecanismo de obtenção requer de uma maior quantidade de energia de ativação ( $51,459\text{ KJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ , considerando que este valor corresponde para o cátion de cianidina que tem carga +1 neutralizada pela hidroxila e sob influência do meio solvente metanol) no processo de desproporção de carbinol pseudo-base formando o produto cianidina, devido a que a altura da curva é maior com relação à energia de ativação para degradação de cianidina ao redor de  $31,5\text{ KJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  em pH ácido reportados na literatura (LOYPIMAI

et al., 2015). A metodologia de obtenção da energia de ativação e a entalpia se pode verificar no artigo de Da Silva e colaboradores (DA SILVA et al., 2016).

O fato de a energia dos produtos estar acima com respeito dos reagentes indica que o mecanismo é um processo endotérmico ( $14,59778 \text{ KJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ). Além disso, o tipo de mecanismo corresponde ao de eliminação com formação de ligação dupla e de um grupo oxônio (oxigênio com carga positiva).



**Figura 18.** Diagrama da coordenada intrínseca de reação para o mecanismo de síntese da cianidina a partir de carbinol pseudo-base.

## 5.2 Estabilização da cianidina por glicosilação

### 5.2.1 Comparação das energias de dissociação

Como temos 11 posições de substituição (6 do tipo C-H e 5 do O-H) que são sítios disponíveis para ativação na molécula de cianidina, foram realizados distintos cálculos de energia de desprotonação no GAUSSIAN 09, e de todos esses, escolhemos aquela com menor energia de fragmentação da ligação no sistema de reagentes cianidina e glicose, esses valores são mostrados na Tabela 3 para diferentes posições das ligações hidroxila na cianidina. Espécies supramoleculares de cianidina reportam energias de desprotonação ao redor de  $242 \text{ KJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  (BILER, 2017).



Os resultados dos cálculos de energia potencial foram lidos pelos softwares Avogadro e GaussSum a partir de arquivos de saída (extensão “x.log”) na tarefa “Opt”. Para a energia de fragmentação se utilizou os valores extraídos da energia potencial da molécula pelo Avogadro, onde essa energia de ruptura equivale à seguinte expressão:

$$(E. \text{ do sistema reagente} + E. \text{ do cátion } H^+) - (E. \text{ da cianidina})$$

Sendo a E. da cianidina =  $-4509777,963 \text{ KJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  e a E. do cátion  $H^+$  =  $-424,512 \text{ KJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ .

**Tabela 3.** Energia de quebra das ligações C-H e O-H na molécula de cianidina.

Posição da ligação na cianidina	E. do sistema reagente extraído pelo Avogadro ( $\text{KJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ )	E. do sistema reagente extraído pelo GaussSum ( $\text{KJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ )	E. de fragmentação da ligação ( $\text{KJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ )
<b>O3-H3</b>	-4508764,786	-4505804,1789324	<b>588,665</b>
C4-H4	-4508600,508	-4505636,7621364	752,943
O5-H5	-4508707,209	-4505759,1028581	646,242
C6-H6	-4508535,138	-4505544,2592729	818,313
O7-H7	-4508749,486	-4505771,4024313	603,965
C8-H8	-4508576,626	-4505586,0175821	776,825
C2'-H2'	-4508450,715	-4505480,3751957	902,736
O3'-H3'	-4508734,791	-4505753,3501259	618,660
O4'-H4'	-4508734,479	-4505762,7880357	618,972
C5'-H5'	-4508525,360	-4505534,1058095	828,091
C6'-H6'	-4508539,819	-4505804,1788274	813,632

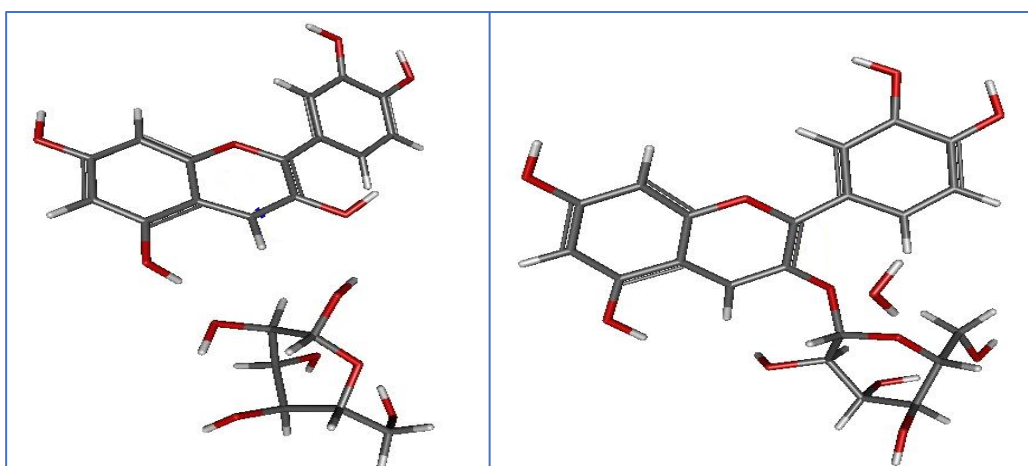
NAKAJIMA (2006) e colaboradores, encontraram valores ao redor de  $133,9 \text{ KJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  para a extração de hidrogênio no carbono 3 do cátion *flavilium* com grupo carboxila no carbono 4 em presença de ferro por cálculos de dinâmica molecular, esse valor reportado é inferior ao valor calculado de  $588,7 \text{ KJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ . Concordamos que essa diferença de energia é devida à presença do grupo cetona (mais reativo que a hidroxila) que apresenta menor energia de ativação.

Portanto, a ligação que requer menor energia para fragmentar é a ligação O-H no carbono 3 (ligação O3-H3 na Figura 12), por isso que se estudou o mecanismo de reação envolvido nessa fragmentação e formação de novas ligações, deduzindo assim o tipo de reação orgânica envolvida na hidroxila do anel B no cátion *flavilium*. Em contrapartida, o carbono 2 da estrutura de carbinol pseudo-base favorece a

formação da cianidina e o carbono 3 estabiliza a cianidina por glicosilação, o estudo de síntese tenta obter a molécula de cianidina que seja factível de armazenagem por longos períodos.

### 5.2.2 Transformação química

Determinamos que o sítio ativo que requer menor energia de protonação é aquela encontrada para o carbono 3 da cianidina sob influência da hidroxila da glicose.



**Figura 19.** Sistema de reagentes no lado esquerdo e sistema de produtos no lado direito, na reação de glicosilação da cianidina.

Diante dessa situação, nosso problema agora é determinar qual a distância mais apropriada para acontecer a reação. Sendo assim, foi desenhada a estrutura do sistema de reagentes e produtos no software Avogadro, e para melhor visualização utilizamos o software Gabedit como mostradas na Figura 19.

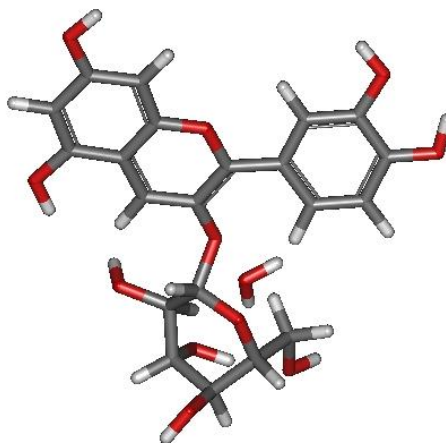
Fizemos inúmeras tentativas de cálculos (até 10) para determinar a distância adequada de reação entre moléculas de reagentes, procurando distâncias entre 0,26 nm e 0,45 nm, até obter a convergência na otimização QST2, encontrando uma distância ótima de 0,18 nm. Da mesma maneira foi necessária modelar outros mecanismos de síntese de moléculas como a digoxina, ácido benzoico, etanol e ácido acético para conhecer o comportamento do mecanismo de reação envolvidos e as distâncias ótimas entre os reagentes com que reagem para acontecer a reação.

Recapitulando, de acordo com o planejado e mostrado na Figura 12, teríamos quebras nas ligações O3-H3 e C1''-O1'' e formação das ligações C1''-O3 e O1''-H3, confirmando a hipótese inicial proposto na secção 4.3.3, devido a que a quebra e formação depende da possibilidade de acontecer tal reação, e o cálculo no

GAUSSIAN 09 confirma a ocorrência desse fenômeno. A energia de ruptura dessa ligação está discriminada na posição da ligação O3-H3 na Tabela 3.

### 5.2.3 Estado de transição

Devido a que o estado de transição das reações químicas possui um tempo de vida da ordem  $10^{-15}$  s, sendo possível estudar esse tempo com a técnica de laser de femtosegundo (SCHRAMM, 2013). No entanto, na modelação foi possível obter a estrutura instável pelo método de otimização QST2.



**Figura 20.** Estrutura do estado de transição na reação de glicosilação, obtida pelo método QST2 e otimizada pela tarefa “Opt”.

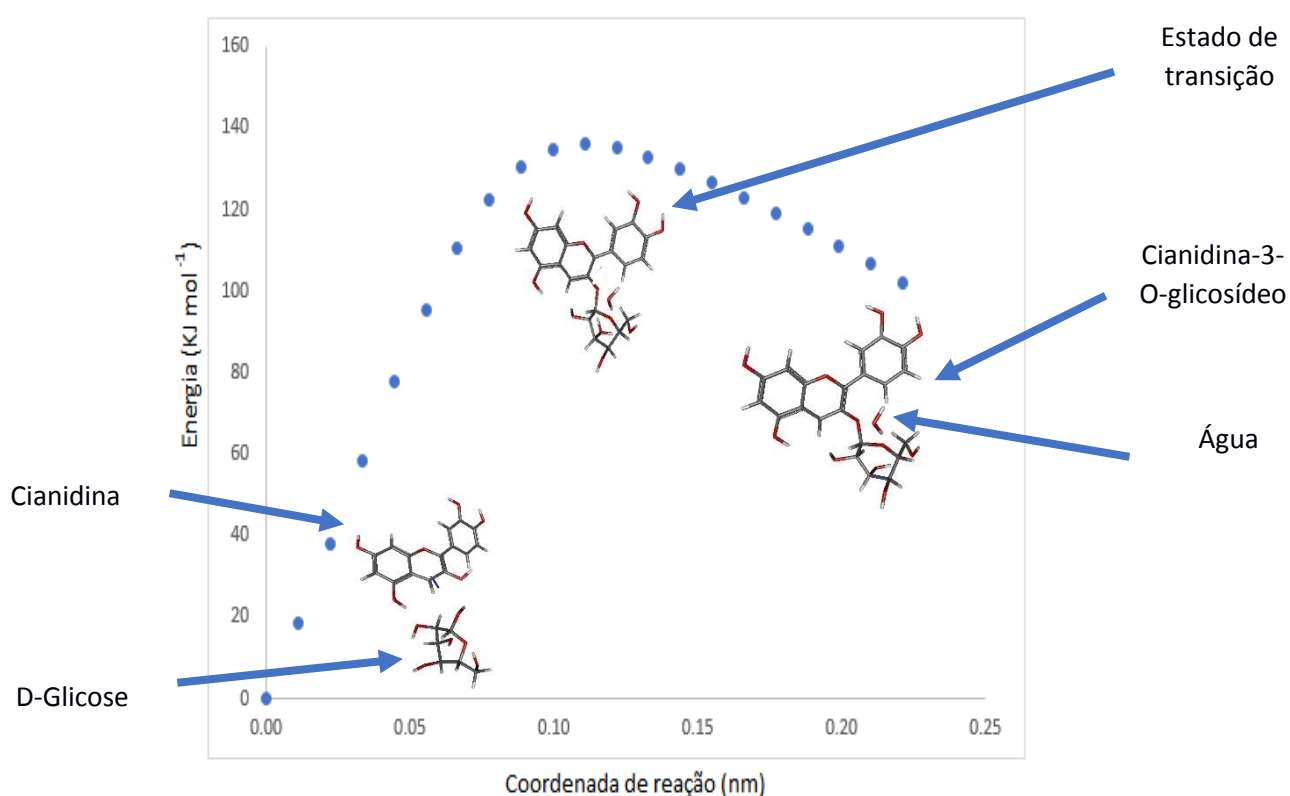
Entretanto, uma vez obtida a saída do arquivo, foi necessária uma posterior otimização (tarefa “Opt” no GAUSSIAN 09) da estrutura obtida, com a finalidade de reduzir o valor energético da molécula (estrutura que apresentamos na Figura 20), a mesma que foi utilizada para cálculo “irc”. Além disso, se determinou que a dissociação e formação de água, é possível por substituição nucleofílica de acordo ao movimento dos átomos e concorda com a publicação de HUANG e colaboradores (HUANG et al., 2012).

O valor de energia reportado no software Avogadro para a estrutura do estado de transição foi de  $-4509685,682 \text{ KJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ , valor inferior com respeito da energia do sistema de produtos. Fato que contradiz a teoria do estado de transição, onde a estrutura do estado de transição é maior que a energia dos produtos. A possível explicação é que o estado intermediário obtido é um dos muitos existentes. Sendo que a estrutura da Figura 20 se encontra no caminho de reação e corresponde a um estado de transição secundário.

### 5.2.4 Coordenada intrínseca de reação

Para localizar a estrutura de transição em um gráfico de caminho de reação versus energia potencial como podemos ver no diagrama da Figura 19. Os resultados demonstram que a energia de ativação necessária para que aconteça a reação é de  $136 \text{ KJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  ( $E.$  estado de transição –  $E.$  dos reagentes).

O calor absorvido no sistema dos arredores é de  $102,1 \text{ KJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  ( $E.$  dos reagentes –  $E.$  dos produtos), explicando um comportamento endotérmico da reação. A distância ideal entre os reagentes de acordo ao gráfico fica entre 0,10 e 0,15 nm, valor que é inferior à distância ótima reportado na análise gráfica da Figura 21. Indicamos que a carga +1 de cianidina se manteve tanto no início como reagente e no final como cianidina-3-O-glicosídeo e o meio de reação esteve baixo influência do solvente metanol.



**Figura 21.** Diagrama da coordenada intrínseca de reação para o mecanismo de glicosilação.

No entanto, o baixo valor reportado pela coordenada intrínseca de reação explicaria a alta reatividade da cianidina, comportamento que se deve às altas energias dos orbitais HOMO (*highest occupied orbital molecular*), propriedade que

influi na molécula incrementando a capacidade de doação de elétrons e finalmente a capacidade de captura de radicais livres (POP et al., 2012).

Isso também, explica que apesar da energia de dissociação ter um valor alto de  $589 \text{ KJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ , existe o processo exotérmico da formação de água e ciandina-3-O-glicosídeo que diminuiriam esse valor até aproximadamente  $102 \text{ KJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ .

## CONCLUSÃO

O estudo computacional envolvendo reações químicas permite localizar o sítio ativo mais reativo de uma molécula, em nosso caso, trata-se da cianidina, e para determiná-lo realizamos cálculos teóricos que possuam convergência no método DFT envolvendo a energia potencial. Embora sejam predições teóricas facilitam a obtenção de parâmetros químicos tais como energia de ativação, energia de ionização e constante de força da ligação, de muito interesse para execução do processo experimental.

Cálculos DFT nos permitem determinar a menor energia de quebra da ligação numa posição específica nas moléculas. Em nosso caso, dos cinco possíveis sítios ativos da cianidina, a posição no carbono 3, se mostra mais acessível para glicosilação com eliminação de água. Sendo a glicosilação uma alternativa para estabilização da estrutura estável da cianidina frente a mudanças de pH (presença de doadores ou aceptores de prótons).

O estudo teórico do processo de glicosilação demonstra que a reação química acontece por um processo endotérmico e corresponde a um mecanismo de substituição nucleofílica no carbono 3 da cianidina (sítio mais ativo) e pela presença de nucleófilos como o metanol na forma de solvente.

Por tanto, a glicosilação de cianidina requer uma energia neta em torno de  $102,1 \text{ KJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  para a formação de cianidina-3-O-glicosídeo, e uma energia de ativação de aproximadamente  $140 \text{ KJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  (de acordo ao gráfico do caminho de reação), calor que pode ser fornecido da agitação térmica ou outra fonte similar, o valor é aproximado por ser um cálculo *ab initio*. Além disso, é necessário acondicionar o experimento químico para um pH inferior a 7, evitando desse jeito sua conversão em carbinol pseudo-base.

Finalmente, o uso de ferramentas computacionais nos permite explicar os processos termodinâmicos (estrutura, comprimento de ligações, sítios ativos e entalpia de reação) e cinéticos (constante de velocidade de reação e energia de ativação) desde um ponto de vista molecular no processo de glicosilação da cianidina.

## PERSPECTIVAS

A modelação em programas computacionais de moléculas orgânicas é uma técnica que facilita o trabalho dos químicos na área de síntese, como explicamos na presente dissertação. No entanto, os resultados obtidos são aproximados, e ainda mais ao se trabalhar com uma única molécula usando GAUSSIAN 09.

O tempo computacional exigido para simulação de moléculas orgânicas abarca desde horas até dias, problema que pode ser resolvido com o uso de supercomputadores com bom desempenho. Além disso, é recomendável estudar os cálculos para dois ou mais moléculas no arquivo de entrada (extensão “x.com”), considerando o incremento do tempo no cálculo, porém melhora a exatidão das propriedades moleculares. Nesse caso, também é importante a convergência QST2 que é submetido à interação intermolecular.

A glicosilação de ciandina como qualquer outra reação química, pode ser estudada em detalhe, pois sabemos que a glicose em solução se apresenta tanto em forma cíclica e cadeia linear. Além disso, é preciso contornar algumas moléculas como a D-glicose que apresentam centros de tipo estereogênico, que durante o estudo do mecanismo de reações podem mudar de um estereoisômero a outro.

No entanto, existem simulações que usam dinâmica molecular, uma conhecida é o método Monte Carlo, que trabalha com N moléculas, e desenvolve um estudo teórico mais probabilístico dos mecanismos de reações na química orgânica. Além de utilizar ferramentas da quimiometria e estatística, mostram-se promissórios para o desenvolvimento conjunto com os métodos *ab initio*.

É necessário também aperfeiçoar as condições estruturais da molécula, na realidade nunca fica estática, devido aos diferentes graus de liberdade no movimento translacional, rotacional ou vibracional. Uma alternativa a ser considerada inclui acrescentar a variável tempo no método, substituindo DFT por TDDFT (Teoria do funcional da densidade dependente do tempo), isto é possível porque as vibrações também podem estar em função do tempo.

Todas as contribuições mencionadas anteriormente facilitam a pesquisa no campo da química orgânica, podendo favorecer ao desenvolvimento de novos produtos, ou a síntese industrial de fármacos já disponíveis no mercado, reduzindo os custos das mesmas, e favorecendo à população.

## REFERÊNCIAS

1. ABE, L. T.; DA MOTA, R. V.; LAJOLO, F. M.; GENOVESE, M. I. Compostos fenólicos e capacidade antioxidante de cultivares de uvas *Vitis labrusca* L. e *Vitis vinífera* L. **Ciênc. Tecnol. Aliment.**, v. 27, n. 2, p. 394-400, 2007.
2. AGUIRRE, F. J. A.; GARCÍA, J. R.; RUIZ, N. R. M.; ROBLES, A. I. C.; DÍAZ, S. O. M.; PARRILLA, E. Á.; AGUILAR, G. A. G.; ROSA, L. A.; JIMÉNEZ, A. R.; MEDRANO, A. W. Cyanidin-3-O-glucoside: Physical-Chemistry, Foodmics and Health Effects. **Molecules**, v. 21, n. 9, 1264, 2016.
3. ACQUAVIVA, R.; RUSSO, A.; GALVANO, F.; GALVANO, G.; BARCELLONA, M. L.; LI VOLT, G.; VANELLA, A. Cyanidin and cyanidin 3-O-[beta]-D-glucoside as DNA cleavage protectors and antioxidants. **Cell Biology & Toxicology**, v. 19, n. 4, p. 243-252, 2003.
4. LIEDENS, N. **Extração, purificação e fracionamento das antocianinas do bagaço de uva**. 2011. 45 f. Trabalho de Conclusão do Curso (Engenharia química), Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2011.
5. SUI, X. **Impact of food processing on anthocyanins**. 2015. 222 f. Tese (Doutorado em filosofia da ciência alimentar e tecnologia), National University of Singapore, Singapura, 2015.
6. ZORIC, Z.; UZELAC, V. D.; PEDISIC, S.; KURTANJEK, Z.; GAROFULIC, I. E. Kinetics of the degradation of anthocyanins, phenolic acids and flavonols during heat treatments of freeze-dried sour cherry marasca paste. **Food technol. Biotechnol.**, v. 52, n. 1, p. 101-108, 2013.
7. KHOO, H. E.; AZLAN, A.; TANG, S. T.; LIM, S. M. Anthocyanidins and anthocyanins: colored pigment as food, pharmaceutical ingredients, and the potential health benefits. **Food Nutr. Res.**, v. 61, n. 1, 1361779, 2017.
8. ANDONI, M.; MEDELEANU, M.; ȘTEFĂNUȚ, M.; CĂȚA, A.; IENASȚU, I.; TĂNASIE, C.; POP, R. Theoretical determination of the redox electrode potential of cyanidin. **Journal of the Serbian Chemical Society**, v. 81, n. 2, p. 177-186, 2016.
9. LEITE-LEGATTI, A. B.; BATISTA, A. G.; DRAGANO, N. R. V.; MARQUES, A. C.; MALATA, L. G.; RICCIO, M. F.; EBERLIN, M. N.; MACHADO, A. R. T.; CARVALHO-SILVA, L. V.; RUIZ, A. L. T. G.; CARVALHO, J. E.; PASTORE, G. M.; MARÓSTICA J. Jaboticaba peel: Antioxidant compounds, antiproliferative and antimutagenic activities. **Food Research international**, v. 49, n. 1, p. 596-603, 2012.



10. POP, R.; STEFANUT, M. N.; CATA, A.; TANASIE, C.; MEDELEANU, M. Ab initio study regarding the evaluation of the antioxidant character of cyanidin, delphinidin and malvidin. **Cent. Eur. J. Chem.**, v. 10, n. 1, p. 180-196, 2012.
11. COUTINHO, I.; FREITAS, A.; MAÇANITA, A.; LIMA, J. C. Effect of water content on the acid-base equilibrium of cyanidin-3-glucoside. **Food Chem.**, v. 172, p. 476-480, 2015.
12. ADISAKWATTANA, S.; CHAROENLERTKUL, P.; YIBCHOK-ANUN, S. A-glucopsidase inhibitory activity of cyanidin-3-galactoside and synergistic effect with acarbose. **Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry.**, v. 24, n. 1, p. 65-69, 2009.
13. SONG, L.; WANG, T.; ZHANG, X.; CHUNG, L. W.; WU, Y. A combined DFT/IM-MS study on the reaction mechanism of cationic Ru(II)-catalyzed hydroboration of alkynes. **ACS Catal.**, v. 7, n. 2, p. 1361-1368, 2017.
14. KAZEMI, M.; AQVIST, J. Chemical reaction mechanism in solution from brute force computational Arrhenious plot. **Nature Human Behaviours.**, v. 6, 7293, 2015.
15. ZHANG, Y.; SUN, J.; HU, X.; LIAO, X. Spectral alteration and degradation of cyanidin-3-glucoside exposed to pulsed electric field. **J. Agric. Food Chem.**, v. 58, n. 6, p. 3524-3531, 2010.
16. GALAPPATHTHI, K.; LIM, A.; EKANAYAKE, P.; PETRA, M. I. Cyanidin-Based novel organic sensitizer for efficient dye-sensitized solar cells: DFT/TDDFT study. **International Journal of Photoenergy.**, v. 2017, 8564293, 2017.
17. DE FARIA, E. H.; MARÇAL, A. L.; NASSAR, E. J.; CLUFFI, K. J.; CALEFI, P. S. Sol-Gel TiO<sub>2</sub> thin films sensitized with the mulberry pigment cyanidin. **Mat. Res.**, v. 10, n. 4, 2007.
18. LI, M.; KOU, L.; DIAO, L.; ZHANG, Q.; LI, Z.; WU, Q.; LU, W.; PAN, D.; WEI, Z.; Theoretical study of WS-9-based organic sensitizers for unusual Vis/NIR absorption and highly efficient dye-sensitized solar cells. **J. Phys. Chem. C.**, v. 119, n. 18, p. 9782–9790, 2015.
19. KNIGHT, R. **Física, uma abordagem estratégica. Volume 3: Eletricidade e magnetismo.** 2 ed., Traduzido por Manuel Andrade Nieto. Porto Alegre: Editora Artmed, 2009, 1300 p.
20. MCWEENY, R. **Quantum mechanics of many-particle systems: atoms, molecules – and more.** 12 ed. Italia: Editora: Creative Commons Attribution-Share Alike 3.0, 2014, 205 p.

21. GANESAN, L. R.; BALAJI, M. Schrodinger equation for the hydrogen atom – A simplified treatment. **E-journal of Chemistry**, v. 5, n. 3, p. 659-662, 2008.
22. CUSTODIO, R.; POLITI, J. R. S.; SEGALA, M.; HAIDUKE, R. L. A.; CYRILLO, M. Quatro alternativas para resolver a equação de Schrödinger para o átomo de hidrogênio. **Quim. Nova**, v. 25, n. 1, p. 159-170, 2002.
23. OGILVIE, J. F. The hydrogen atom according to wave mechanics. Spherical polar, paraboloidal, ellipsoidal, spheroconical coordinates and implications of multiple coordinate systems. **Ciencia y tecnología**, v. 32, n. 2, p. 69-84, 2016.
24. SOARES, C. S.; SILVA, C. O. Determinação teóricas das conformações mais estáveis da treolase bem solução aquosa. **Quim. Nova**, v. 31, n. 2, p. 280-284, 2007.
25. TSUNEDA, T. **Density functional theory in quantum chemistry**. Japão: Editora Springer, 2014, 197 p.
26. FINLEY, J. P. Using the local density approximation and the LYP, BLYP and B3LYP functionals within Reference-State One-Particle Density-Matrix Theory. **Journal of Interface Between Chemistry and Physics**, v. 102, n. 7, p. 627-639, 2006.
27. CUSTODIO, R.; CUSTODIO, M. R.; CREATTO, E. J. Resolvendo a equação de Schrodinger utilizando procedimentos numéricos fundamentais. **Quim. Nova**, v. 35, n. 10, p. 2076-2082, 2012.
28. KOCÁK, J. **A new method for the solution of the Schrodinger equation**. 2017. 65 f. Dissertação (Mestrado em fisico-química). Faculty of Science, Charles University, Praga, República Checa.
29. GALVÃO, T. L. P. **Estudo termoquímico experimental e computacional de derivados da pirimidina**. 2013. 332 f. Tese (Doutorado em Química) Departamento de química e bioquímica, Universidade do Porto, Porto, Portugal, 2013.
30. ANTIA, A. D.; AKPAN, I. O.; IKOT, A. N.; MAGSHOODI, E.; ZARRINKAMAR, S.; HASSANABADI, H. Analytical solutions os Schrödinger equation with new solvable potential family  $V(r) = a/r^2 - B/r + Crd+1$  via Nikiforov-Uvarov (nu) method. In **ANNALES UNIVER SITATIS MARIAE CURIE – SKŁODOWSKA. LXX**, 2015., Lublin – Polônia. Disponível em: <<https://journals.umcs.pl/aaa/article/download/2319/2636>>. Acesso em: 28 jan. 2017.
31. SONG, L.; HAN, J.; LIN, Y.; XIE, W.; GAO, J. Explicit polarization (X-Pol) potential using ab initio molecular orbital theory and density functional theory. **J. Phys. Chem. A**, v. 113, n. 43, p. 11656–11664, 2009.

32. TUZMEN, C.; EMAN, B.; Identification of ligand binding protein using de Gaussian ligand model. **Plos ONE**, v. 6, n. 1, e16474, 2011.
33. HULSMANN, N.; KOPP, S.; HUBER, M.; REITH, D. Efficient gradient and hessian calculations for numerical optimization algorithms applied to atomistic molecular simulations. **J. Phys.** v. 410, 012007, 2013.
34. ZIEGLER, T.; SETH, M.; KRYKUNOV, M.; AUTSCHBACH, J. A revised electronic Hessian for approximate time-dependent density functional theory. **The Journal of Chemical Physics**, v. 147, n. 16, 164306, 2017.
35. ALVES, A. C. **Propriedades estruturais e eletrônicas de filmes finos de  $\beta$ -PbO<sub>2</sub>**. 2016. 63 f. Dissertação (Mestrado em Ciência dos Materiais). Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Ilha Solteira, 2016.
36. CRICH, D. Mechanism of a chemical glycosylation reaction. **Acc. Chem. Res.**, v. 43, n. 8, p. 1144–1153, 2010.
37. DALY, J. G. Contamination and UV lasers: lesson learned. **Optomechanical engineering**, v. 9573, 95730C, 2015.
38. VALLE, I. F. A. **Análise do efeito dos flavonoides na resposta glicêmica e insulinêmica: uma revisão de literatura**. 2016. 37 f. Trabalho de Conclusão do Curso (Nutrição). Universidade de Brasília, Brasília, 2016.
39. PANCHE, A. N.; DIWAN, A. D.; CHANDRA, S. R. Flavonoids: an overview. **J. Nutr. Sci.**, v. 5, e47, p. 1-15, 2016.
40. COULTATE, T. P.; **Food – The Chemistry of its components**. 5° Edição. Cambridge. The Royal Society of Chemistry, 2009, 480 f.
41. CORTEZ, R.; LUNA-VITAL, D. A.; MARGULIS, D.; MEJIA, E. G. Natural pigments: Stabilization methods of anthocyanins for food applications. **Comprehensive reviews**, v. 16, 2017.
42. RAKIC, V. P.; SKRT, M. A.; MILJKOVIC, M. N.; KOSTIC, D. A.; SOKOLOVIC, D. T.; ULRIH, N. E. P. Effects of pH on the stability of cyaniding and cyaniding-3-O-b-glucopiranoside in aqueous solution. **Hem. Ind.**, v. 69, n. 5, p. 511-522, 2015.
43. DAAYF F.; LATTANZIO V. **Recent advances in polyphenol research**. Volume 1, United Kingdom. Wiley-Blackwell, 2008, 379 f.
44. DE LA CRUZ, S. R. **Caracterización fisicoquímico y concentración de antocianinas en el fruto de *Lacca lacca* (*Gaultheria glomerata* (Cav.) Sleumer)**. 2013. 84 f. Trabalho de conclusão do Curso (Engenharia Agroindustrial). Universidad Nacional de Huancavelica, Peru, 2013.

45. BERECHÉ, R. P. **Modelagem e integração energética do processo de produção de etanol a partir da biomassa de cana de açúcar**. 2011. 287 f. Tese (Doutorado em Engenharia Mecânica). Universidade de Campinas, Campinas, 2011.
46. TATSUZAWA, F.; ITO, S.; SATO, M.; MURAOKA, H.; KATO, K.; OGAWA, S. A tetra-acylated cyanidin 3-sophoroside-5-glucoside from the purple-violet flowers of *Moricandia arvensis* (L.) DC. (Brassicaceae), **Phytochemistry Letters**, v. 6, p. 170-173, 2013.
47. LEOPOLDINI, M.; RONDINELLI, F.; RUSSO, N.; TOSCANO, M. Pyranoanthocyanins: A theoretical investigation on their antioxidant activity. **J. Agric. Food Chem.**, v. 58, n. 15, p. 8862-8871, 2010.
48. BORKOWSKI, T.; SZYMUSIAK, H.; GLISZCZYŃSKA-SWIGŁO A.; TYRAKOWSKA B. The effect of 3-O- $\beta$ -glucosylation on structural transformations of anthocyanidins. **Food Research International**, v. 38, n. 8-9, p. 1031–1037, 2005.
49. SHERIDAN, M. K.; ELIAS, R. J. Reaction of acetaldehyde with wine flavonoids in the presence of sulfur dioxide. **J. Agric. Food Chem.**, v. 64, n. 64(45), p. 8615-8624, 2016.
50. HAN, K.; CHU, T. **Reaction rate constant computations**. Cambridge. Royal Society of Chemistry, 2014, 514 f.
51. TRUHLAR, D. G. Transition state theory for enzyme kinetics. **Arch. Biochem. Biophys.**, v. 582, p.10-17, 2015.
52. MARIANO, A.; VENTURA, E.; MONTE, S. A.; BRAGA, C. F.; CARVALHO, A. B.; ARAÚJO, R. C. M. U. O ensino de reações orgânicas usando química computacional: Reações de adição eletrofílica a alquenos. **Quim. Nova**, v. 31, n. 5, p. 1243-1249, 2008.
53. ALEKSA, V.; OZERENSKIS, D.; PUCETAITE, M.; COTTER, C.; GUIRGIS, G. A.; SABLINSKAS, V. Infrared and Raman spectra, DFT-calculations and spectral assignments of germacyclohexane. **American Institute of Physics**. v. 1653, p. 020010, 2015.
54. JAFARPOUR, M.; AFSHAR, D. Calculation of energy eigenvalues for the quantum anharmonic oscillator with a polynomial potential. **J. Phys. A: Math. Gen.** v. 35, p. 87-82, 2002.

55. HRATCHIAN, H. P. Using efficient predictor-corrector reaction path integrators for studies involving projected frequencies. **Journal of chemical theory and computation**, v. 8, n. 12, p. 5013-5019, 2012.
56. PIELA, L. **Ideas of quantum chemistry**, Edição 2. Polônia. Varsóvia. University of Warsaw, 2014, 1037 f.
57. PEREIRA, D. H.; LA PORTA, F. A.; SANTIAGO, R. T.; GARCIA, D. R.; RAMALHO, T. C. Novas perspectivas sobre o papel dos orbitais moleculares de fronteira no estudo da reatividade química: Uma revisão. **Rev. Virtual Quim.**, v. 8, n. 2, p. 425-423, 2016.
58. KARTON, A.; MARTIN, J. M. L. Heats of formation of beryllium, boron, aluminum, and silicon re-examined by means of W4 theory. **J. Phys. Chem. A**, v. 111, p. 5936-5944.
59. FRISCH, M. J.; TRUCKS, G. W.; SCHLEGEL, H. B.; SCUSERIA, G. E.; ROBB, M. A.; CHEESEMAN, J. R.; SCALMANI, G.; BARONE, V.; MENNUCCI, B.; PETERSSON, G. A.; NAKATSUJI, H.; CARICATO, M.; LI, X.; HRATCHIAN, H. P.; IZMAYLOV, A. F.; BLOINO, J.; ZHENG, G.; SONNENBERG, J. L.; HADA, M.; EHARA, M.; TOYOTA, K.; FUKUDA, R.; HASEGAWA, J.; ISHIDA, M.; NAKAJIMA, T.; HONDA, Y.; KITAO, O.; NAKAI, H.; VREVEN, T.; MONTGOMERY, J. A.; PERALTA, J. E.; OGLIARO, F.; BEARPARK, M.; HEYD, J. J.; BROTHERS, E.; KUDIN, K. N.; STAROVEROV, V. N.; KOBAYASHI, R.; NORMAND, J.; RAGHAVACHARI, K.; RENDELL, A.; BURANT, J. C.; IYENGAR, S. S.; TOMASI, J.; COSSI, M.; REGA, N.; MILLAM, J. M.; KLENE, M.; KNOX, J. E.; CROSS, J. B.; BAKKEN, V.; ADAMO, C.; JARAMILLO, J.; GOMPERTS, R.; STRATMANN, R. E.; YAZYEV, O.; AUSTIN, A. J.; CAMMI, R.; POMELLI, C.; OCHTERSKI, W.; MARTIN, R. L.; MOROKUMA, K.; ZAKRZEWSKI, V. G.; VOTH, G. A.; SALVADOR, P.; DANNENBERG, J. J.; DAPPRICH, S.; DANIELS, A. D.; FARKAS, O.; FORESMAN, J. B.; ORTIZ, J. B.; CIOSLOWSKI, J.; FOX, D. J. **Gaussian 09**, Revision A. 02, Wallingford, 2009.
60. HANWELL, M. D.; CURTIS, D. E.; LONIE, D. C.; VANDERMEERSCH, T.; ZUREK, E.; HUTCHISON, G. R. Avogadro: An advanced semantic chemical editor, vizualization, and analysis plataform. **Journal of cheminformatics**, v. 4, n. 17, 2012.
61. ALLOUCHE, A. R. A graphical user interface for computational chemistry softwares. **Journal of Computational Chemistry**, v. 32, n. 1, p. 174-182, 2011.

62. O'BOYLE, N. M.; TENDERHOLT, A. L.; LANGNER, K. M. Software News and Updates - cclib: A library for package-independent computational chemistry algorithms. **J. Comput. Chem.**, v. 29, n. 5, p. 839-845, 2007.
63. ACD/Structure Elucidator, version 15.01, **Advanced Chemistry Development, Inc.**, Toronto, Canada, 2015.
64. PIRHADI, S.; SUNSERI, J.; KOES, D. R. Open source molecular modeling. **Journal of molecular graphic and modelling**, v. 69, p. 127-243, 2016.
65. ALBINSSON, B.; ENG, M. P.; PETTERSSON, K.; WINTERS, M. U. Electron and energy transfer in donor-acceptors systems with conjugated molecular bridges. **Physical chemistry chemical physics**, v. 9, n. 44, p. 5847-5864, 2007.
66. HUGHES, J. P.; REES, S.; KALINDIJIAN, S. B.; PHILPOTT, K. L. Principles of early drug discovery. **British Journal of pharmacology**, v. 162, n. 6, p. 1239-1249, 2011.
67. ALAVA, M. J.; BASSO, V.; COLAIOR, F.; DANTE, L.; DURIN, G.; MAGNI, A.; ZAPPERI, S. Ground-state optimization and hysteric demagnetization: The random field ising model. **Physical review B**, v. 71, n. 6, 066423, 2005.
68. CÂNDIDO, K. F.; RAMALHO, S. S.; CUNHA, W. F.; SILVA FILHO, D. A. Estratégias para a redução do custo computacional no processo de otimização das geometrias do estado fundamental e do primeiro estado excitado de moléculas orgânicas. **Revista virtual de química**, v. 8, n. 2, p. 356-368, 2016.
69. ÁNEZ, R.; DÍAZ, L.; SIERRAALTA, A.; COLL, D. Comparative study between a second derivative transition state search and a first derivative Hamilton-Jacobi minimum energy path. **Scientific Journal from the experimental faculty of sciences**, v. 21, n. 1, p. 52-58, 2013.
70. SIMÕES, J. A. M.; PIEDADE, M. E. M. **Molecular energetics condensed-phase thermochemical techniques**. Volume 1. Estados Unidos de América. Oxford University Press, 2008, 304 f.
71. CHEN, J.; HUNG, Y.; LIU, D.; FUNG, H.; LIN, K. Reaction pathway, energy barrier, and rotational state distribution for  $\text{Li} (2^2\text{P}_j) + \text{H}_2 \rightarrow \text{LiH}(\text{X}^1\text{S}^+) + \text{H}$ . **The journal of chemical physics**. v. 114, n. 21, 9395, 2001.
72. TEIXEIRA, V. E. **Estudo teórico DFT do mecanismo de inserção de etileno por catalisadores do tipo ferro bis-imino piridina e níquel a-diimina**. 2014. 166 f. Dissertação (Mestrado em Química), Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2014.



73. KARTHIKEYAN, M.; VYAS, R. **Practical chemoinformatics**. 1 ed. India: Editora Springer, 2014, 529 f.
74. NUNEZ, S.; TRESADEM, G.; HILLIER, I. H.; BURTON, N. A. An analysis of reaction pathway for proton tunneling in methylamine dehydrogenase. **The royal society publishing**, v. 361, n. 1472, p. 1387-1398, 2006.
75. LIPKOWITZ, K. B.; CUNDARI, T. R. **Reviews in computational chemistry**. Estados Unidos de América: Editora Wiley-Vch, 2007, 225 f.
76. NAKAJIMA, J.; TANAKA, Y.; YAMAZAKI, M.; SAITO, K. Reaction mechanism from leucoanthocyanidin to anthocyanidin-3-glucoside, a key reaction for coloring in anthocyanin biosynthesis. **Journal of biological chemistry**, v.276, n.28, p.25797-25803, 2001.
77. WELCH, C. R.; WU, Q. SIMON, J. E. Recent advances in anthocyanins analysis and characterization. **Curr. Anal. Chem.**, v. 4, n. 2, p. 75-101, 2008.
78. SIPAHLI, S.; MOHANALALL, V.; MELLEM, J. J. Stability and degradation kinetics of crude anthocyanin extracts from *H. sabdariffa*. **Food Sci. Technol.**, v. 37, n. 2, p. 209-2015, 2017.
79. LOYPIMAI, P.; MOONGNGAM, A.; CHOTTANOM, P. Thermal and pH degradation kinetics of anthocyanins in natural food colorant prepared from black rice bran. **J. Food Sci. Technol.**, v. 53, n. 1, p. 461-470, 2015.
80. DA SILVA, W. B.; ALBERNAZ, A. F. Kinetic mechanism study of reaction  $C_2H + C_2H_2$  via TST. **Rev. Virtual Quim.** v. 8, n. 2, p. 394-404, 2016.
81. BILER, M. **Molecular insights in tracking optical properties and antioxidant activities of polyphenols**. 2017. 112 f. Tese (Doutorado em Biofísica/Química teórica), Palacký University Olomouc (República Checa) e University de Limoges (França), 2017.
82. NAKAJIMA, J.; SATO, Y.; HOSHINO, T.; YAMAZAKI, M.; SAITO, K.; Mechanistic study on the oxidation of anthocyanidin synthase by quantum mechanical calculation. **Jouranl of biological chemistry**, v. 281, n. 30, p. 21387-21398, 2006.
83. SCHRAMM, V. L. Transition states, analogues and drug development. **A.C.S. Chem. Biol.**, v. 8, n. 1, p. 71-81, 2013.
84. HUANG, M.; GARETT, G. E.; BIRLIRAKIS, N.; BOHÉ, L.; PRATT, D. A.; CRICH, D. Dissecting the mechanisms of a class of chemical glycosylation using primary  $^{13}C$  kinetic isotopic effects. **Nat. chem.** v. 4, p. 663-667, 2012.

## ANEXO I

## PROCEDIMENTO PARA SEQUÊNCIA DE CÁLCULOS

## 1. Otimização

Desenhar a estrutura no Avogadro

Gerar o arquivo extensão .com

No encabeçado escrever o seguinte:

%mem=3000MB

%NProcShared=4

#n B3LYP/6-31G(d,p) Opt SCRF=(Solvent=CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH)

Title

0 1

## 2. Espectroscopia de infravermelho e propriedades termodinâmicas

Criar um novo arquivo “.com” com as coordenadas tiradas do arquivo de saída de Gaussian obtida na otimização.

No encabeçado deve aparecer o seguinte:

%mem=3000MB

%NProcShared=4

#n B3LYP/6-31G(d,p) Freq SCRF=(Solvent=CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH)

Title

0 1

As propriedades termodinâmicas se mostram como:

- Thermochemistry -  
-----

```

Zero-point correction=          0.356509
(Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=    0.372172
Thermal correction to Enthalpy=   0.373116
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.315009
Sum of electronic and zero-point Energies=
585.633472
Sum of electronic and thermal Energies=
585.617808
Sum of electronic and thermal Enthalpies=
585.616864
Sum of electronic and thermal Free Energies=
585.674971

      E (Thermal)          CV          S
      KCal/Mol          Cal/Mol-Kelvin    Cal/Mol-
Kelvin
Total                233.541             62.833
122.297
Electronic            0.000             0.000
0.000
Translational          0.889             2.981
41.846
Rotational             0.889             2.981
31.970
Vibrational            231.764             56.872
48.481

```



### 3. Procedimento para estudo de mecanismos

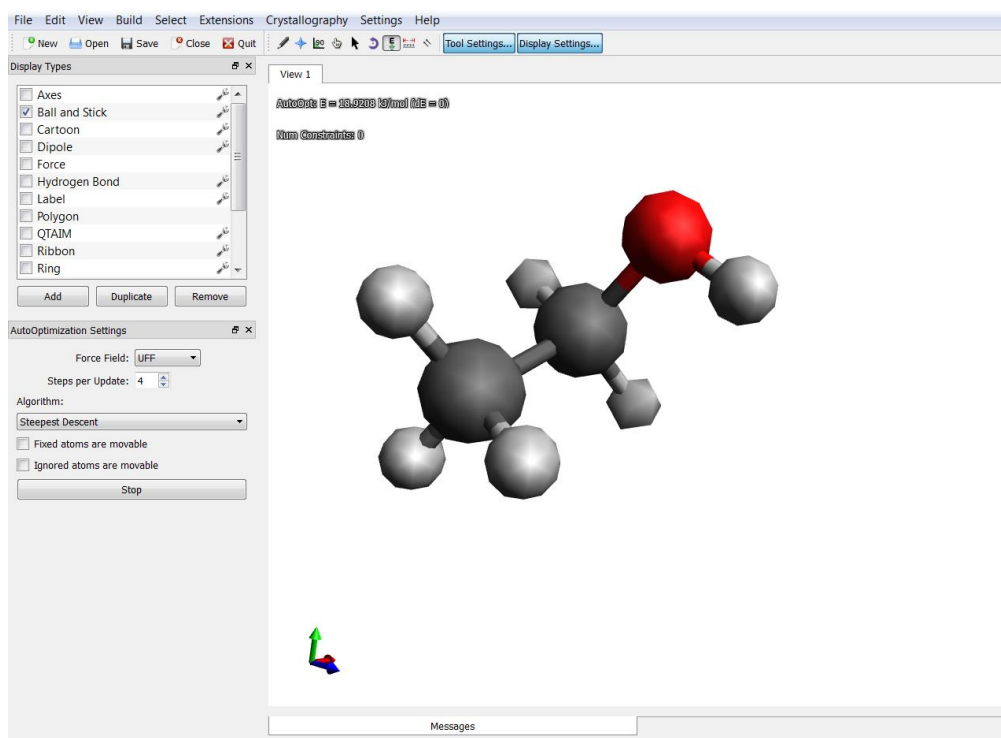
Para o estudo de mecanismo de reação vamos explicar mediante o seguinte exemplo:

#### Síntese de etanol a partir de eteno



Desenhamos o etanol e otimizamos:

#### 1. Otimização na mesma janela de Avogadro



Geramos o arquivo de entrada Gaussian em *extensions*  
O arquivo gerado de “etanol.com” seria assim:

```
etanol.com.txt - WordPad
Base Ver
[Icons]
[Font: Courier New, 11]
[Buttons: Bold, Italic, Underline, Strikethrough, Text Color, Background Color, Bulleted List, Numbered List, Decrease Indent, Increase Indent, Paragraph Style, Language, Spell Check, Find, Replace, Insert, Select All]
[Area de Transferência]
[Tipos de Letra]
[Parágrafo]
[Editar]

%mem=3000MB
%nProcShared=2
#n B3LYP/6-31G(d,p) Opt

Title|

0 1
C      -0.38573      -1.25868      -0.01767
C      1.13578      -1.19026      0.01804
H      -0.81867      -0.43124      0.58344
H      -0.72722      -2.22689      0.40492
H      -0.74530      -1.17517      -1.06518
H      1.50725      -1.30292      1.06209
O      1.58465      0.01571      -0.53569
H      1.55512      -2.03063      -0.57462
H      1.45851      0.71294      0.16016
```

## 2. Otimização no Gaussian

O arquivo anteriormente gerado apresenta depois de cálculo a seguinte saída na última folha do relatório:

```

XXX=      -2.4133   YYY=      -2.2490   ZZZ=
0.2892   XYY=      -3.3091
XXY=      -1.4571   XXZ=      2.2575   XZZ=
-2.5266   YZZ=      -1.0800
YYZ=      0.8239   XYZ=      1.7182
Hexadecapole moment (field-independent basis, Debye-Ang**3):
XXXX=      -160.0301   YYYY=      -54.6873   ZZZZ=
-33.3809   XXXY=      6.6260
XXXZ=      -3.1148   YYYY=      3.8933   YYYZ=
-2.1961   ZZZX=      -1.4345
ZZZY=      -1.0898   XXYZ=      -32.8601   XXZZ=
-31.1005   YYZZ=      -13.2209
XXYZ=      -2.0924   YYXZ=      -1.3208   ZZXY=
0.6397
N-N= 8.146742498166D+01 E-N=-5.248177969332D+02 KE= 1.536337447460D+02
1\1\GINC-CALCULATO\Fopt\RB3LYP\6-31G(d,p)\C2H6O1\LUIZ\11-Apr-2018\0\#
n B3LYP/6-31G(d,p) Opt\Title\0,1\N,-0.3773279965,-1.2540051107,-0.00
51299284\N,1.1468836096,-1.2023556019,0.0418099286\H,-0.8178173808,-0.
4628216605,0.6139547856\H,-0.7499020917,-2.2134038767,0.3704230655\H,-
0.7333055334,-1.1198966916,-1.0308322102\H,1.4994629145,-1.3618861299,
1.0737047319\O,1.6760704295,0.0020748313,-0.501490389\H,1.5704250009,-
2.0073363697,-0.5675791677\H,1.3499010478,0.7324906098,0.0406291837\
version=EM64L-G09RevA.02\State=1-AHF=-155.0466725\RMSD=6.793e-09\RMSF=
1.450e-05\Dipole=-0.41615,-0.019005,0.4961318\Quadrupole=-1.4709175,1.
7871395,-0.316222,-0.6444553,0.8071286,1.2417536\FG=C01 [X(C2H6O1)]\
THERE'S A SUCKER BORN EVERY MINUTE

-- PHINEAS TAYLOR (P.T.) BARNUM
Job cpu time: 0 days 0 hours 3 minutes 7.3 seconds.
File lengths (MBytes): RWF= 9 Int= 0 D2E= 0 Chk= 2
Scr= 1
Normal termination of Gaussian 09 at Wed Apr 11 21:31:45 2018.

```

## 3. Busca do estado de transição

Colamos as coordenadas do relatório de otimização na segunda parte de um novo arquivo para cálculo QST2:

```

etanol1.com.txt - WordPad
Base Ver
Courier New 11
N I S abc X X
Área de Transferência Tipo de Letra Parágrafo Editar
1 2 3 4 5
%mem=3000MB
%nProcShared=2
#n B3LYP/6-31G(d,p) Opt=(QST2)

Title

0 1
C -0.30075 -1.42977 0.73695
C 1.00785 -1.65548 0.81735
H -0.75407 -0.63079 1.31587
H -0.91883 -2.02905 0.07588
H 0.15448 0.25463 -1.23613
H 1.62883 -1.04113 1.46262
O 1.12839 0.36907 -1.37551
H 1.46592 -2.43854 0.22162
H 1.48259 0.61392 -0.48316

Title

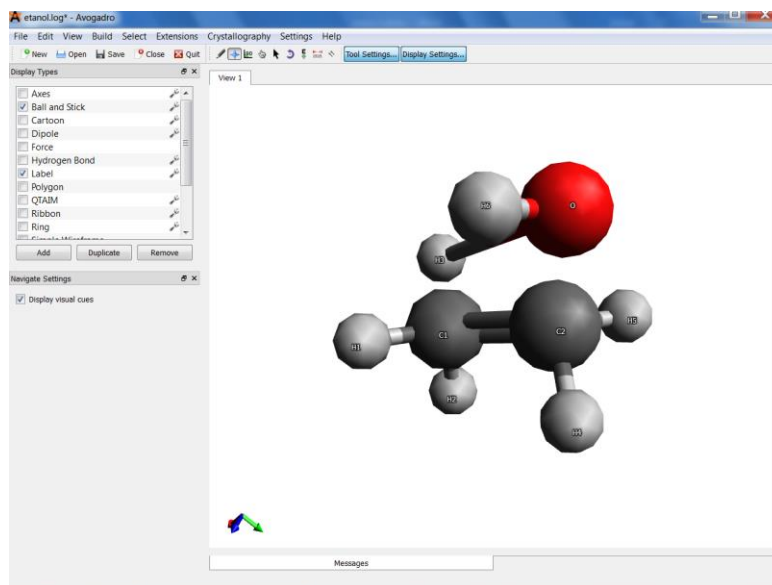
0 1
C -0.3773279965 -1.2540051107 -0.0051299284
C 1.1468836096 -1.2023556019 0.0418099286
H -0.8178173808 -0.4628216605 0.6139547856
H -0.7499020917 -2.2134038767 0.3704230655
H -0.7333055334 -1.1198966916 -1.0308322102
H 1.4994629145 -1.3618861299 1.0737047319
O 1.6760704295 0.0020748313 -0.501490389
H 1.5704250009 -2.0073363697 -0.5675791677
H 1.3499010478 0.7324906098 0.0406291837

```

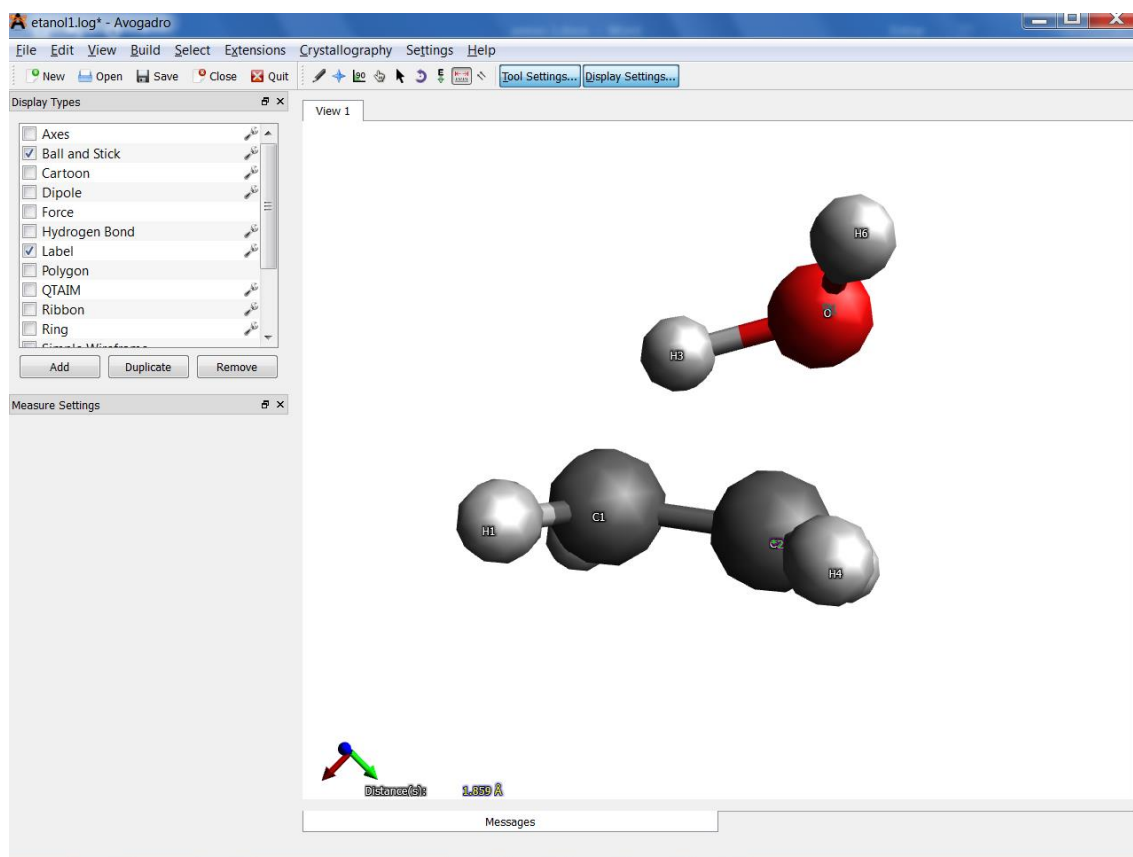
Primeira parte

Segunda parte

As coordenadas da primeira parte foram obtidas abrindo o arquivo etanol.log com o Avogadro e tirando as ligações O-C2, H3-C1 e mudando a ligação C1=C2 de uma simples para uma dupla, tal como apresentamos a continuação:



Logo fazemos otimização grosseira no mesmo Avogadro e ficaria assim:



Esta última estrutura apresenta as seguintes coordenadas:

```
%NProcShared=2
%n B3LYP/6-31G(d,p) Opt

Title

0 1
C      -0.30075      -1.42977      0.73695
C      1.00785      -1.65548      0.81735
H      -0.75407      -0.63079      1.31587
H      -0.91883      -2.02905      0.07588
H      0.15448       0.25463     -1.23613
H      1.62883     -1.04113      1.46262
O      1.12839       0.36907     -1.37551
H      1.46592     -2.43854      0.22162
H      1.48259       0.61392     -0.48316
```

Que são inseridas na primeira parte do cálculo QST2, considerando graficamente a distância entre os reagentes de água e eteno ao redor de 0,3 nm.

A saída do cálculo QST2, apresenta as seguintes coordenadas:

```
-27.1552 YYYZ=          -15.1198
XYZZ=          -1.3528 YXXZ=          -0.5428 ZZXY=
0.1216
N-N= 7.903401398989D+01 E-N=-5.199296517286D+02 KE= 1.535505359073D+02
1\1\GINC-CALCULATO\FTS\RB3LYP\6-31G(d,p)\C2H6O1\LUIZ\11-Apr-2018\0\#n
B3LYP/6-31G(d,p) Opt=(QST2)\Title\0,1\C,-0.40359531,-1.2092068492,0
.4446327435\C,1.0099727893,-1.3442755489,0.4896225871\H,-0.89315753,-0
.6897069357,1.264150544\H,-0.9787761832,-2.0079515934,-0.0150174558\H,
0.1168306195,-0.2950096098,-0.5374282305\H,1.592829749,-0.8795075086,1
.2818769672\O,1.3009261072,-0.1141792183,-0.8736658479\H,1.5097105746,
-2.1739336256,-0.0005587312\H,1.6396691836,0.7266308894,-0.5181225764\
\Version=EM64L-G09RevA.02\State=1-A\HF=-154.935764\RMSD=2.682e-09\RMSF
=5.306e-05\Dipole=0.3343042,0.1781212,0.560432\Quadrupole=-0.3382941,1
.9919721,-1.653678,0.4441482,1.2581814,0.8897654\PG=C01 [X(C2H6O1)]\0

NATURE REVEALS EVERY SECRET ONCE.
- RALPH WALDO EMERSON

Job cpu time: 0 days 0 hours 12 minutes 56.7 seconds.
File lengths (MBytes): RWF= 9 Int= 0 D2E= 0 Chk= 2
Scr= 1
Normal termination of Gaussian 09 at Wed Apr 11 22:09:14 2018.
```

Estas coordenadas serão agora otimizadas com o arquivo de entrada:

```
%mem=3000MB
%n B3LYP/6-31G(d,p) Opt=(TS,CalcFC,Cartesian,MaxStep=100)

Title

0 1
C      -0.40359531     -1.2092068492     0.4446327435
C      1.0099727893     -1.3442755489     0.4896225871
H      -0.89315753     -0.6897069357     1.264150544
H      -0.9787761832     -2.0079515934     -0.0150174558
H      0.1168306195     -0.2950096098     -0.5374282305
H      1.592829749     -0.8795075086     1.2818769672
O      1.3009261072     -0.1141792183     -0.8736658479
H      1.5097105746     -2.1739336256     -0.0005587312
H      1.6396691836     0.7266308894     -0.5181225764
```

E finalmente estes resultados apresentamos no arquivo de saída:

```

-32.8350 XXXY=          U.0320          2.9505 YYYZ=
  XXXZ=          -9.8705 YYYX=          -2.3942
-0.3616 ZZZX=          -0.5421 XXYY=          -36.9466 XXZZ=
  ZZZY=          -27.1541 YYZZ=          -15.1262
  XXYZ=          -1.3494 YYXZ=          -0.5441 ZZZY=
0.1228
N=N= 7.903537477566D+01 E=N=-5.199329164170D+02 KE=
1.535502456276D+02
1\1\GINC-CALCULATO\FTS\RB3LYP\6-31G(d,p)\C2H6O1\LUIZ\11-Apr-2018\0\#n
B3LYP/6-31G(d,p) Opt=(TS,CalcFC,Cartesian,MaxStep=100)\Title\0,1\C,
-0.4038434264,-1.2087247755,0.4447792267\C,1.009841866,-1.3437955569,0
.4902113342\H,-0.8944074448,-0.6926175872,1.2658728761\H,-0.9779688354
,-2.0074500946,-0.0163295701\H,0.1164742623,-0.2931029231,-0.536779721
3\H,1.5924540579,-0.8804807447,1.2835226874\O,1.300183839,-0.114588929
,-0.8733524228\H,1.5096942459,-2.1731667892,-0.0004536639\H,1.64198143
55,0.7267874001,-0.5219807464\Version=EM64L-G09RevA.02\State=1-A\HF=-
154.935765\RMSD=7.053e-09\RMSF=3.933e-06\Dipole=0.3377636,0.17979,0.55
79999\Quadrupole=-0.3376141,1.9870666,-1.6494524,0.4530441,1.249795,0.
8754847\PG=C01 [X(C2H6O1)]\@

THERE IS AN OLD, OLD RECIPE IN MAINE FOR STEWING COOT. PLACE THE
BIRD IN A KETTLE OF WATER WITH A RED BUILDING BRICK FREE OF MORTAR AND
BLEMISHES. PARBOIL THE COOT AND BRICK TOGETHER FOR THREE HOURS.
POUR OFF THE WATER, REFILL THE KETTLE, AND AGAIN PARBOIL FOR THREE
HOURS.
ONCE AGAIN POUR OFF THE WATER, FOR THE LAST TIME ADD FRESH WATER,
AND LET THE COOT AND BRICK SIMMER TOGETHER OVERNIGHT. IN THE MORNING,
THROW AWAY THE COOT AND EAT THE BRICK.
Job cpu time: 0 days 0 hours 3 minutes 11.8 seconds.
File lengths (Mbytes): RWF= 10 Int= 0 D2E= 0 Chk= 2
Scr= 1
Normal termination of Gaussian 09 at Wed Apr 11 22:26:40 2018.
  
```

Valores que serão utilizados para o cálculo de frequências e irc.

#### 4. Determinação de frequências

Entrada de frequências:

```

%mem=3000MB
%nProcShared=2
#n B3LYP/6-31G(d,p) Freq

Title

0 1
C -0.4038434264 -1.2087247755 0.4447792267
C 1.009841866 -1.3437955569 0.4902113342
H -0.8944074448 -0.6926175872 1.2658728761
H -0.9779688354 -2.0074500946 -0.0163295701
H 0.1164742623 -0.2931029231 -0.5367797213
H 1.5924540579 -0.8804807447 1.2835226874
O 1.300183839 -0.114588929 -0.8733524228
H 1.5096942459 -2.1731667892 -0.0004536639
H 1.6419814355 0.7267874001 -0.5219807464
  
```

## Saída de frequências:

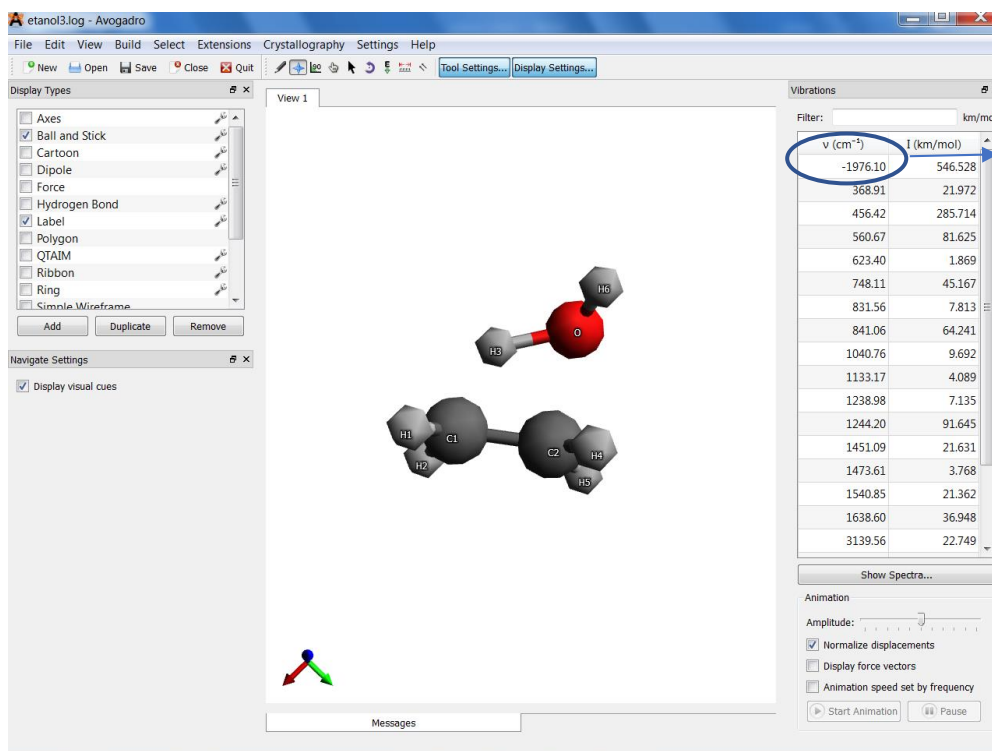
```

10591698,-0.21421564,-0.11351864,-0.00035462,0.00285364,-0.00061265,0.
00040406,-0.00042493,0.00237929,-0.00445394,-0.00080149,0.00069473,0.0
0566635,-0.00463209,-0.00539974,0.00096746,-0.01447625,0.00298328,-0.1
0916437,0.22678823,-0.00007065,-0.00116930,0.00765725,0.05206927,-0.11
755624,-0.10833019,-0.00047280,-0.00249343,0.00255495,-0.00029824,0.00
209031,-0.00174101,0.00593977,0.00152417,-0.00156459,0.01096356,-0.016
61022,-0.00464777,-0.00300390,0.01677141,-0.00218810,-0.06290428,0.115
22063,0.11068092,-0.00136133,-0.00261281,0.00901926,-0.00578989,0.0017
5190,0.01023601,0.00002453,-0.00102354,0.00116505,-0.00000920,0.000676
92,-0.00083597,0.00801256,-0.01580918,-0.01591969,0.00032176,-0.000614
70,0.00008138,-0.08232490,-0.12852312,-0.06966157,0.00083324,0.0021354
4,-0.00222273,0.08029323,-0.00379069,0.00486285,-0.00022299,-0.0007757
9,-0.00516524,-0.01040946,0.00001241,-0.00089639,0.00061054,0.00015158
,-0.00035952,0.00038482,-0.00434640,-0.00104726,0.00719401,0.00059286,
0.00149953,0.00014938,-0.13568191,-0.37611453,-0.14966109,-0.00018115,
-0.00108394,0.00222267,0.14401909,0.37830451,0.00688339,-0.00284210,-0.
00175617,-0.00224855,0.00303228,0.01518190,0.00046066,0.00111574,-0.0
0061647,0.00011070,0.00025655,-0.00053710,0.00582543,0.00139309,-0.003
27589,-0.00043923,0.00005624,-0.00017520,-0.07890128,-0.15525989,-0.08
739991,0.00017063,0.00251598,-0.00242146,0.06813825,0.14973212,0.08100
030\\0.00000113,-0.00000032,-0.00000397,-0.00000140,0.00000040,0.00000
161,-0.00000271,0.00000331,0.00000180,-0.00000038,-0.00000085,-0.00000
068,0.00000049,-0.00000055,-0.00000082,-0.00000055,0.00000162,0.000001
62,-0.00000113,-0.00001367,-0.00000566,-0.00000021,0.00000015,0.000001
50,0.00000477,0.00000993,0.00000461\\\\@

DEMOCRATS BUY MOST OF THE BOOKS THAT HAVE BEEN
BANNED: REPUBLICANS FORM CENSORSHIP COMMITTEES AND
READ THEM AS A GROUP.
Job cpu time: 0 days 0 hours 3 minutes 2.0 seconds.
File lengths (Mbytes): RWF= 9 Int= 0 D2E= 0 Chk= 1
Scr= 1
Normal termination of Gaussian 09 at Wed Apr 11 22:40:58 2018.

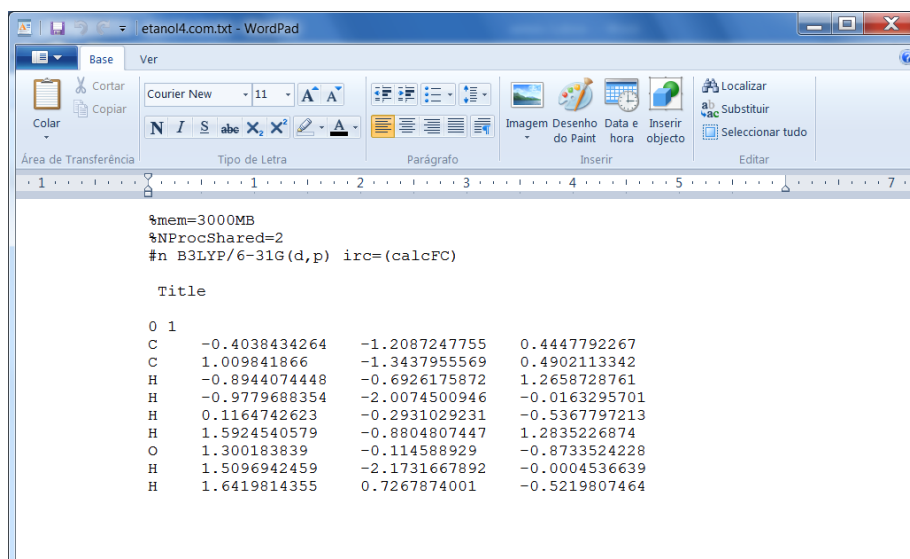
```

## Apresentação gráfica de frequências:



## 5. Cálculo do caminho de reação

Entrada para cálculo irc:



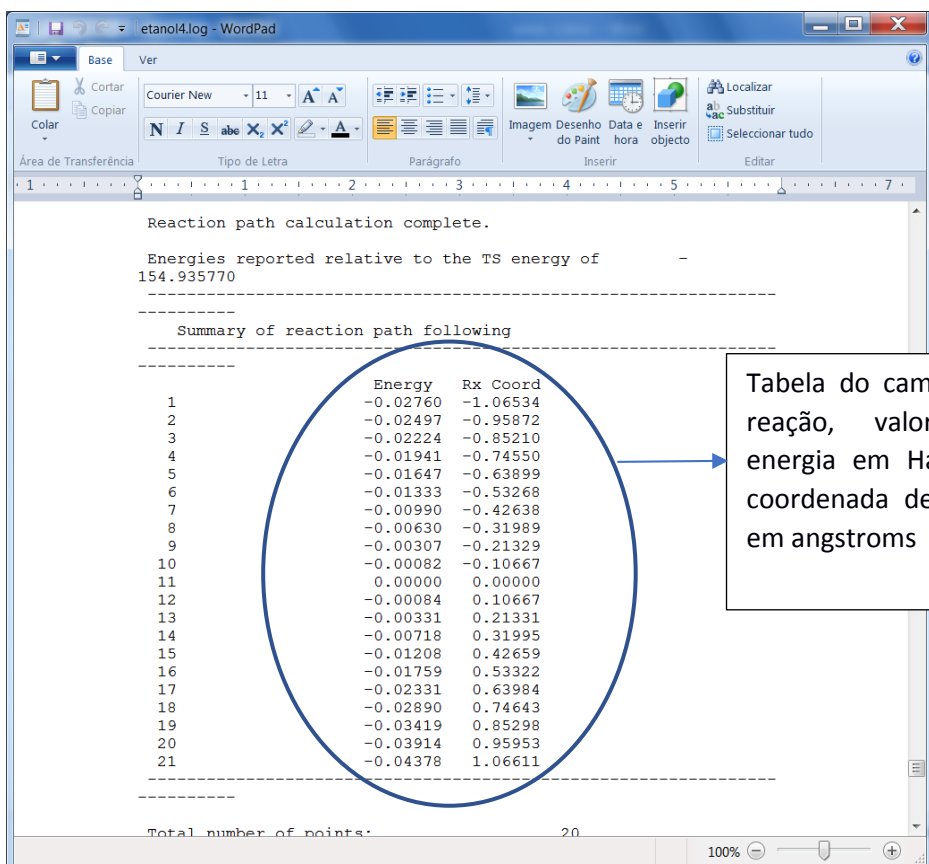
```

%mem=3000MB
%nProcShared=2
#n B3LYP/6-31G(d,p) irc=(calcFC)

Title

0 1
C -0.4038434264 -1.2087247755 0.4447792267
C 1.009841866 -1.3437955569 0.4902113342
H -0.8944074448 -0.6926175872 1.2658728761
H -0.9779688354 -2.0074500946 -0.0163295701
H 0.1164742623 -0.2931029231 -0.5367797213
H 1.5924540579 -0.8804807447 1.2835226874
O 1.300183839 -0.114588929 -0.8733524228
H 1.5096942459 -2.1731667892 -0.0004536639
H 1.6419814355 0.7267874001 -0.5219807464
  
```

Saída do cálculo irc:



```

Reaction path calculation complete.

Energies reported relative to the TS energy of
154.935770

-----
Summary of reaction path following
-----

```

	Energy	Rx Coord
1	-0.02760	-1.06534
2	-0.02497	-0.95872
3	-0.02224	-0.85210
4	-0.01941	-0.74550
5	-0.01647	-0.63899
6	-0.01333	-0.53268
7	-0.00990	-0.42638
8	-0.00630	-0.31989
9	-0.00307	-0.21329
10	-0.00082	-0.10667
11	0.00000	0.00000
12	-0.00084	0.10667
13	-0.00331	0.21331
14	-0.00718	0.31995
15	-0.01208	0.42659
16	-0.01759	0.53322
17	-0.02331	0.63984
18	-0.02890	0.74643
19	-0.03419	0.85298
20	-0.03914	0.95953
21	-0.04378	1.06611

Total number of points: 20

Tabela do caminho de reação, valores de energia em Hartree e coordenada de reação em angstroms

Com esta tabela já podemos apresentar em um gráfico de caminho de reação com energia potencial ( $\text{KJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) versus caminho de reação (nm).



## ANEXO II

**II.1 Desenho, Otimização e Procura pelo estado de transição (Seções 4.3.1 - 4.3.3)****II.1.1 Desenho e otimização****II.1.1.1 Desenho e otimização na reação: CP → CA + HR**

Carbinol pseudo-base (CP), Cianidina (CA) e Hidroxila (HR)

	Reagente	Produto
Arquivos de desenho	leuco1.mol	leuco2.mol

**II.1.1.2 Desenho e otimização na reação: CA + GI → CG + AU**

Cianidina (CA), Glicose (GI), Cianidina-3-O-glicosídeo (CG) e Água (AU)

	Reagente	Produto
Arquivos de desenho	a1.mol	a2.mol

**II.1.2 Procura pelo estado de transição****II.1.2.1 Procura pelo estado de transição na reação: CP → CA + HR**

	Arquivo de entrada	Arquivo de saída
Arquivos de simulação	leuco.com	leuco.log

Linha de comando:

```
#n B3LYP/6-31G(d,p) Opt=(QST2) SCRF=(Solvent=CH3OH)
```

Reagente: CP

```
Charge = 0 Multiplicity = 1
C      14.5657 -1.3488 -0.7234
C      13.5438 -0.82    0.0657
C      15.8446 -0.7781 -0.7187
C      16.1385  0.3309  0.108
C      15.0806  0.8631  0.8866
```

(Continua página seguinte)



(Continuação da página anterior)

C	13.7985	0.3006	0.8656
H	14.3637	-2.2027	-1.3582
H	16.5548	-1.2078	-1.388
H	15.2451	1.7295	1.5148
O	12.3201	-1.3902	0.0334
O	12.8086	0.8423	1.6073
C	17.4791	1.0392	0.1792
H	12.9486	1.6357	2.1443
H	11.5819	-1.06	0.5652
C	18.7973	0.5725	-0.4473
C	19.8565	1.4017	-0.397
C	19.7389	2.6898	0.3014
C	18.5068	2.9908	0.8887
O	17.465	2.1289	0.7697
C	18.3338	4.1884	1.5858
C	20.813	3.5916	0.4163
C	19.3964	5.0948	1.7035
C	20.6329	4.7952	1.119
O	19.238	6.2534	2.3749
O	22.0075	3.3011	-0.1413
H	18.3959	6.4891	2.7906
H	22.7615	3.9041	-0.0707
H	21.4527	5.4969	1.2134
H	17.3735	4.4144	2.0333
H	20.8061	1.099	-0.8309
O	18.9944	-0.6391	-1.0115
H	18.4557	-1.4122	-0.8344
O	16.5785	3.1089	-1.7708
H	15.6779	2.8886	-1.4224

Produto: CA + HR

Charge = 0 Multiplicity = 1

C	14.5657	-1.3488	-0.7234
C	13.5438	-0.82	0.0657
C	15.8446	-0.7781	-0.7187
C	16.1385	0.3309	0.108
C	15.0806	0.8631	0.8866
C	13.7985	0.3006	0.8656
H	14.3637	-2.2027	-1.3582
H	16.5548	-1.2078	-1.388
H	15.2451	1.7295	1.5148
O	12.3201	-1.3902	0.0334
O	12.8086	0.8423	1.6073
C	17.4791	1.0392	0.1792
H	12.9486	1.6357	2.1443
H	11.5819	-1.06	0.5652
C	18.7973	0.5725	-0.4473
C	19.8565	1.4017	-0.397
C	19.7389	2.6898	0.3014
C	18.5068	2.9908	0.8887
O	17.465	2.1289	0.7697
C	18.3338	4.1884	1.5858
C	20.813	3.5916	0.4163
C	19.3964	5.0948	1.7035

(Continua página seguinte)

(Continuação da página anterior)

C	20.6329	4.7952	1.119
O	19.238	6.2534	2.3749
O	22.0075	3.3011	-0.1413
H	18.3959	6.4891	2.7906
H	22.7615	3.9041	-0.0707
H	21.4527	5.4969	1.2134
H	17.3735	4.4144	2.0333
H	20.8061	1.099	-0.8309
O	18.9944	-0.6391	-1.0115
H	18.4557	-1.4122	-0.8344
O	16.5785	3.1089	-1.7708
H	15.6779	2.8886	-1.4224

**II.1.2.2 Procura pelo estado de transição na reação: CA + GI → CG + AU**

	Arquivo de entrada	Arquivo de saída
Arquivos de simulação	c.com	c.log

Linha de comando:

#n B3LYP/6-31G(d,p) Opt=(QST2) SCRF=(Solvent=CH3OH)

Reagente: CA + GI

Charge = 1 Multiplicity = 1

C							
C	1	1.39537					
C	1	1.39797	2	120.87283			
C	3	1.40874	1	120.86144	2	359.19083	0
C	4	1.42084	3	117.74189	1	0.1293	0
C	2	1.40184	1	119.57921	3	0.68633	0
H	1	1.08148	2	119.72619	3	179.90704	0
H	3	1.06971	1	116.5616	2	178.9939	0
H	5	1.08221	4	120.5761	3	181.68446	0
O	2	1.35109	1	119.02965	3	180.75173	0
O	6	1.3522	2	120.10746	1	179.97438	0
C	4	1.51934	3	124.1786	1	181.99529	0
H	11	0.96814	6	121.94492	2	178.14794	0
H	10	0.96731	2	122.5226	1	179.10964	0
C	12	1.53889	4	123.9029	3	11.23565	0
C	15	1.3672	12	116.84181	4	174.78027	0
C	16	1.48691	15	119.88899	12	356.83527	0
C	17	1.40857	16	117.28626	15	4.10025	0
O	12	1.23334	4	116.15769	3	186.06198	0
C	18	1.40336	17	120.55547	16	180.69859	0
C	17	1.42937	16	123.87336	15	187.19827	0
C	20	1.40319	18	120.25304	17	0.12886	0
C	22	1.39492	20	119.58551	18	1.42405	0
O	22	1.34865	20	121.05688	18	180.61591	0

(Continua página seguinte)

(Continuação da página anterior)

O	21	1.35447	17	122.94264	16	1.35986	0
H	24	0.96764	22	122.0837	20	2.25009	0
H	25	0.96308	21	125.35412	17	6.03541	0
H	23	1.08476	22	119.36763	20	178.20707	0
H	20	1.08684	18	120.47206	17	179.14017	0
H	16	1.07805	15	120.73754	12	180.61544	0
O	15	1.37884	12	95.62808	4	349.291	0
C	31	2.01709	15	95.27894	12	158.05585	0
C	32	1.51603	31	105.76088	15	117.93446	0
C	33	1.53192	32	106.82127	31	161.38303	0
C	34	1.54851	33	110.54437	32	294.88092	0
C	35	1.56424	34	111.88234	33	31.82849	0
O	36	1.42742	35	113.37475	34	24.41981	0
O	33	1.40334	32	108.39906	31	281.2724	0
O	34	1.40027	33	111.68134	32	171.02604	0
O	35	1.40847	34	108.91607	33	153.66912	0
C	36	1.54187	35	115.98724	34	257.0414	0
O	41	1.40471	36	111.34468	35	301.56665	0
H	38	1.37948	33	126.0805	32	282.24958	0
H	33	1.38612	32	128.44783	31	359.63072	0
H	34	1.11814	33	107.56015	32	52.89934	0
H	39	0.99264	34	106.34939	33	52.99966	0
H	35	1.11408	34	111.6394	33	272.65079	0
H	40	0.99395	35	107.3205	34	68.54005	0
H	36	1.11942	35	106.10988	34	144.11175	0
H	42	0.9924	41	107.2042	36	102.10841	0
H	31	1.06727	15	93.82146	12	78.28725	0
H	32	1.28398	31	140.96766	15	334.71312	0
O	32	1.12838	31	38.52391	15	334.831	0
H	53	1.28154	32	102.83553	31	211.97023	0
H	41	1.1124	36	108.46906	35	183.62191	0
H	41	1.10595	36	112.23266	35	66.96481	0

Produto: CG + AU

Charge = 1 Multiplicity = 1

C							
C	1	1.39539					
C	1	1.39797	2	120.87359			
C	3	1.40879	1	120.86219	2	359.18624	0
C	4	1.42089	3	117.73814	1	0.13238	0
C	2	1.40191	1	119.5774	3	0.69358	0
H	1	1.08144	2	119.72576	3	179.90141	0
H	3	1.06965	1	116.56477	2	178.99231	0
H	5	1.08217	4	120.57065	3	181.68305	0
O	2	1.35101	1	119.0301	3	180.75172	0
O	6	1.35221	2	120.10247	1	179.97438	0
C	4	1.51931	3	124.18355	1	181.99842	0
H	11	0.96818	6	121.93722	2	178.14885	0
H	10	0.96735	2	122.52277	1	179.10893	0
C	12	1.53895	4	123.89917	3	11.23525	0
C	15	1.36719	12	116.84126	4	174.78478	0
C	16	1.48689	15	119.88584	12	356.83069	0
C	17	1.4085	16	117.29278	15	4.10482	0

(Continua página seguinte)

(Continuação da página anterior)

O	12	1.23332	4	116.16192	3	186.06676	0
C	18	1.40334	17	120.56117	16	180.69438	0
C	17	1.42945	16	123.87028	15	187.19989	0
C	20	1.4032	18	120.248	17	0.13219	0
C	22	1.39491	20	119.59042	18	1.42243	0
O	22	1.34864	20	121.05332	18	180.61338	0
O	21	1.35447	17	122.9432	16	1.35952	0
H	24	0.96767	22	122.08564	20	2.24725	0
H	25	0.96319	21	125.35254	17	6.04116	0
H	23	1.08469	22	119.36748	20	178.21193	0
H	20	1.08679	18	120.47281	17	179.13963	0
H	16	1.07807	15	120.73565	12	180.61754	0
O	15	1.38426	12	120.67306	4	0.54241	0
C	31	1.41583	15	130.79085	12	154.11233	0
C	32	1.516	31	109.35736	15	115.92973	0
C	33	1.53197	32	106.81995	31	169.26644	0
C	34	1.54848	33	110.54439	32	294.87693	0
C	35	1.56433	34	111.88109	33	31.83296	0
O	36	1.42739	35	113.37311	34	24.41418	0
O	33	1.40335	32	108.39955	31	289.15449	0
O	34	1.40027	33	111.67838	32	171.02677	0
O	35	1.40845	34	108.91574	33	153.67086	0
C	36	1.54188	35	115.9844	34	257.0382	0
O	41	1.40469	36	111.34433	35	301.56822	0
H	33	1.10621	32	111.26051	31	49.81244	0
H	38	0.99508	33	106.29042	32	63.41347	0
H	34	1.11813	33	107.56346	32	52.89968	0
H	39	0.99256	34	106.3519	33	52.99987	0
H	35	1.11402	34	111.64504	33	272.6561	0
H	40	0.99394	35	107.32119	34	68.53754	0
H	36	1.11942	35	106.10838	34	144.11069	0
H	42	0.99235	41	107.21029	36	102.11403	0
H	32	2.45152	31	77.76185	15	312.15168	0
H	32	1.1126	31	112.97818	15	1.94242	0
O	51	0.98654	32	106.72827	31	304.38493	0
H	53	0.98419	51	100.94889	32	122.70268	0
H	41	1.11237	36	108.46665	35	183.62063	0
H	41	1.10597	36	112.23156	35	66.96818	0

## II.2 Otimização do estado de transição e cálculo de frequências (Seção 4.3.4)

### II.2.1 Otimização do estado de transição

#### II.2.1.1 Otimização do estado de transição na reação: CP → CA + HR

	Arquivo de entrada	Arquivo de saída
Arquivos de simulação	leuco0.com	leuco0.log

Linha de comando:

```
#p b3lyp/6-31G(d,p) Opt=(TS,CalcFC,noeigentest) SCRF=(Solvent=CH3OH)
freq=noraman
```

Charge = 0 Multiplicity = 1

C	14.50623	-1.04947	-1.02828
C	13.56547	-0.81679	-0.02796
C	15.76311	-0.45287	-0.96358
C	16.09912	0.3994	0.10788
C	15.13137	0.65077	1.10748
C	13.88894	0.04509	1.04397
H	14.23825	-1.69258	-1.8594
H	16.45708	-0.60535	-1.7814
H	15.36513	1.31433	1.93266
O	12.34596	-1.40424	-0.08808
O	12.88987	0.20522	1.96251
C	17.39598	1.06039	0.17717
H	13.15987	0.81695	2.66141
H	11.83325	-1.11505	0.68457
C	18.62178	0.53881	-0.26941
C	19.77635	1.30212	-0.1277
C	19.66602	2.6154	0.32783
C	18.38567	3.0654	0.78054
O	17.41896	2.13388	1.01137
C	18.21427	4.30987	1.40116
C	20.74709	3.55243	0.36914
C	19.28838	5.18404	1.40416
C	20.55803	4.81576	0.88248
O	19.21375	6.43889	1.90885
O	21.93231	3.10902	-0.11686
H	18.31986	6.60855	2.24119
H	22.60686	3.79731	-0.02269
H	21.3638	5.5413	0.91095
H	17.2472	4.58397	1.80677
H	20.73201	0.88977	-0.42859
O	18.73517	-0.68051	-0.87824
H	18.02257	-1.26482	-0.57671
O	17.49472	3.15479	-1.39263
H	16.57147	3.23982	-1.10845

### II.2.1.2 Otimização do estado de transição na reação: CA + GI → CG + AU

	Arquivo de entrada	Arquivo de saída
Arquivos de simulação	c2.com	c2.log

Linha de comando:

```
#n B3LYP/6-31G(d,p) opt=(TS,calcFC, cartesian,Maxstep=100)
scrf=(solvent=ch3oh)
```

```
Charge = 1 Multiplicity = 1
C      0.07064    0.6816    0.19331
C      0.13076    0.33342    1.54345
C      1.21563    0.65698   -0.59093
C      2.46117    0.2916   -0.02986
C      2.51693   -0.05081    1.34726
C      1.37185   -0.03775    2.11612
H     -0.88618    0.96846   -0.22847
H      1.15226    0.92887   -1.63295
H      3.45926   -0.33309    1.80163
O     -0.98511    0.34775    2.29637
O      1.30285   -0.36112    3.43924
C      3.68608    0.29296   -0.79992
H      2.1705   -0.61914    3.78066
H     -0.75069    0.07456    3.19964
C      3.86124    0.34491   -2.20354
C      5.15103    0.30952   -2.72489
C      6.28281    0.26097   -1.89613
C      6.06564    0.17977   -0.49774
O      4.78877    0.18725   -0.03422
C      7.08222    0.08513    0.43853
C      7.64441    0.24423   -2.34546
C      8.39378    0.07093   -0.04611
C      8.67144    0.15074   -1.42692
O      9.46371   -0.01527    0.76652
O      7.98052    0.3117   -3.65058
H      9.18513   -0.05868    1.69359
H      7.21002    0.44882   -4.21879
H      9.70043    0.1419   -1.76498
H      6.85495    0.02487    1.49615
H      5.22595    0.29296   -3.80983
O      2.77276    0.34773   -3.00662
C      2.74344    1.2941   -4.15714
C      2.79141    0.52901   -5.44512
C      2.05177    1.07698   -6.59371
C      1.0692     2.20507   -6.30148
C      0.52667    2.09355   -4.87457
O      1.61349    2.10605   -3.93243
O      4.16866    0.21436   -5.72717
O      1.17855   -0.27127   -6.93636
O      1.77439    3.43919   -6.35945
C     -0.38105    0.87758   -4.59999
O     -1.09276    0.5457   -5.80444
```

(Continua página seguinte)

(Continuação da página anterior)

H	1.71596	-0.55543	-5.99738
H	4.23651	-0.74629	-5.78978
H	2.61219	1.21315	-7.51747
H	0.21376	-0.1108	-6.72085
H	0.22917	2.19287	-7.00374
H	1.95305	3.63805	-7.28919
H	-0.01607	3.01819	-4.66745
H	-1.78628	-0.09464	-5.58965
H	2.19041	3.30124	-2.49632
H	3.62542	1.93208	-4.01635
O	2.75018	3.56109	-1.74565
H	2.2003	3.36555	-0.97606
H	-1.08515	1.12061	-3.79933
H	0.23594	0.03409	-4.26997

## II.2.2 Cálculo de frequências

### II.2.2.1 Cálculo de frequências na reação: CP → CA + HR

	Arquivo de entrada	Arquivo de saída
Arquivos de simulação	leuco2.com	leuco2.log

Linha de comando:

```
#n b3lyp/6-31G(d,p) Freq SCRF=(Solvent=CH3OH)
```

```
Charge = 0 Multiplicity = 1
```

C	14.50629	-1.04933	-1.02827
C	13.56545	-0.8165	-0.02806
C	15.76328	-0.45298	-0.96338
C	16.0993	0.39917	0.10816
C	15.1315	0.65067	1.10768
C	13.88896	0.04525	1.04396
H	14.23828	-1.69234	-1.85945
H	16.45736	-0.60562	-1.78106
H	15.36526	1.31412	1.93294
O	12.34581	-1.40368	-0.08838
O	12.88984	0.20545	1.96244
C	17.39617	1.06015	0.1774
H	13.15953	0.81782	2.66091
H	11.83301	-1.11427	0.68412
C	18.62193	0.53878	-0.26952
C	19.77647	1.30215	-0.12788
C	19.66609	2.61539	0.32777
C	18.38574	3.06524	0.7806
O	17.41923	2.13354	1.01169
C	18.21426	4.3097	1.40124
C	20.74707	3.55254	0.36901
C	19.28827	5.18397	1.40417

(Continua página seguinte)

(Continuação da página anterior)

C	20.55793	4.81584	0.88238
O	19.21356	6.43881	1.90888
O	21.9323	3.10925	-0.11708
H	18.31966	6.60839	2.24125
H	22.6068	3.79759	-0.02292
H	21.36362	5.54146	0.9108
H	17.2472	4.58368	1.80695
H	20.7321	0.8899	-0.42898
O	18.73523	-0.68032	-0.87886
H	18.02353	-1.26523	-0.57636
O	17.49413	3.15463	-1.39214
H	16.57078	3.23837	-1.10789

**II.2.2.2 Cálculo de frequências na reação: CA + GI → CG + AU**

	Arquivo de entrada	Arquivo de saída
Arquivos de simulação	c3.com	c3.log

Linha de comando:

#n B3LYP/6-31G(d,p) freq scrf=(solvent=ch3oh)

Charge = 1 Multiplicity = 1

C	0.06984	0.67969	0.19327
C	0.13047	0.33285	1.54372
C	1.21477	0.6555	-0.59108
C	2.46078	0.2919	-0.02987
C	2.517	-0.04925	1.34755
C	1.37201	-0.03657	2.11656
H	-0.88733	0.96513	-0.2287
H	1.15102	0.92623	-1.63337
H	3.45962	-0.33021	1.8021
O	-0.9853	0.34683	2.29679
O	1.30355	-0.3587	3.44
C	3.68561	0.29361	-0.80007
H	2.17148	-0.61575	3.78148
H	-0.75047	0.07465	3.20026
C	3.86075	0.34636	-2.20371
C	5.15052	0.31066	-2.72509
C	6.28232	0.26148	-1.89636
C	6.06517	0.17999	-0.498
O	4.78832	0.18746	-0.03448
C	7.08177	0.08498	0.43824
C	7.6439	0.24452	-2.34572
C	8.3933	0.07066	-0.04642
C	8.67094	0.15068	-1.42722
O	9.46325	-0.01588	0.76617
O	7.98001	0.31216	-3.65084
H	9.18467	-0.05952	1.69324
H	7.20951	0.44935	-4.21904
H	9.6999	0.14168	-1.76533

(Continua página seguinte)



(Continuação da página anterior)

H	6.8545	0.02446	1.49585
H	5.22549	0.29442	-3.81003
O	2.7722	0.35018	-3.00659
C	2.74381	1.29557	-4.1581
C	2.79176	0.52946	-5.44543
C	2.05185	1.07633	-6.59444
C	1.06945	2.20483	-6.30315
C	0.5273	2.09486	-4.87596
O	1.61447	2.10845	-3.93427
O	4.16906	0.2148	-5.7274
O	1.17859	-0.27196	-6.93564
O	1.77471	3.43882	-6.36264
C	-0.38032	0.87912	-4.59992
O	-1.09236	0.54599	-5.80384
H	1.7162	-0.55557	-5.99663
H	4.23691	-0.74586	-5.79004
H	2.61226	1.21174	-7.51832
H	0.21388	-0.11113	-6.72
H	0.22921	2.19194	-7.00515
H	1.95252	3.63699	-7.29269
H	-0.01541	3.0197	-4.66968
H	-1.78552	-0.09448	-5.58826
H	2.19079	3.29807	-2.49127
H	3.62617	1.93311	-4.0176
O	2.75098	3.55529	-1.74005
H	2.20147	3.35734	-0.97081
H	-1.0842	1.12294	-3.7993
H	0.23673	0.03593	-4.26926

## II.3 Cálculo da coordenada intrínseca de reação (Seção 4.3.5)

### II.3.1 Cálculo da coordenada intrínseca da reação: CP → CA + HR

	Arquivo de entrada	Arquivo de saída
Arquivos de simulação	leuco1.com	leuco1.log

Linha de comando:

```
#n B3LYP/6-31G(d,p) irc=(CalcFC) scrf=(solvent=ch3oh)
```

Charge = 0 Multiplicity = 1

```

C      14.50629  -1.04933  -1.02827
C      13.56545  -0.8165   -0.02806
C      15.76328  -0.45298  -0.96338
C      16.0993   0.39917   0.10816
C      15.1315   0.65067   1.10768
C      13.88896   0.04525   1.04396
H      14.23828  -1.69234  -1.85945
H      16.45736  -0.60562  -1.78106
H      15.36526   1.31412   1.93294
O      12.34581  -1.40368  -0.08838
O      12.88984   0.20545   1.96244
C      17.39617   1.06015   0.1774
H      13.15953   0.81782   2.66091
H      11.83301  -1.11427   0.68412
C      18.62193   0.53878  -0.26952
C      19.77647   1.30215  -0.12788
C      19.66609   2.61539   0.32777
C      18.38574   3.06524   0.7806
O      17.41923   2.13354   1.01169
C      18.21426   4.3097    1.40124
C      20.74707   3.55254   0.36901
C      19.28827   5.18397   1.40417
C      20.55793   4.81584   0.88238
O      19.21356   6.43881   1.90888
O      21.9323    3.10925  -0.11708
H      18.31966   6.60839   2.24125
H      22.6068    3.79759  -0.02292
H      21.36362   5.54146   0.9108
H      17.2472    4.58368   1.80695
H      20.7321    0.8899   -0.42898
O      18.73523  -0.68032  -0.87886
H      18.02353  -1.26523  -0.57636
O      17.49413   3.15463  -1.39214
H      16.57078   3.23837  -1.10789

```

### II.3.2 Cálculo da coordenada intrínseca da reação: CA + GI → CG + AU

	Arquivo de entrada	Arquivo de saída
Arquivos de simulação	c4.com	c4.log

Linha de comando:

```
#n B3LYP/6-31G(d,p) irc=(CalcFC,maxpoints=100,stepsize=20)
scr=(solvent=ch3oh)
```

```
Charge = 1 Multiplicity = 1
C      0.06984    0.67969    0.19327
C      0.13047    0.33285    1.54372
C      1.21477    0.6555    -0.59108
C      2.46078    0.2919    -0.02987
C      2.517     -0.04925    1.34755
C      1.37201   -0.03657    2.11656
H     -0.88733    0.96513   -0.2287
H      1.15102    0.92623   -1.63337
H      3.45962   -0.33021    1.8021
O     -0.9853    0.34683    2.29679
O      1.30355   -0.3587     3.44
C      3.68561    0.29361   -0.80007
H      2.17148   -0.61575    3.78148
H     -0.75047    0.07465    3.20026
C      3.86075    0.34636   -2.20371
C      5.15052    0.31066   -2.72509
C      6.28232    0.26148   -1.89636
C      6.06517    0.17999   -0.498
O      4.78832    0.18746   -0.03448
C      7.08177    0.08498    0.43824
C      7.6439     0.24452   -2.34572
C      8.3933     0.07066   -0.04642
C      8.67094    0.15068   -1.42722
O      9.46325   -0.01588    0.76617
O      7.98001    0.31216   -3.65084
H      9.18467   -0.05952    1.69324
H      7.20951    0.44935   -4.21904
H      9.6999     0.14168   -1.76533
H      6.8545     0.02446    1.49585
H      5.22549    0.29442   -3.81003
O      2.7722     0.35018   -3.00659
C      2.74381    1.29557   -4.1581
C      2.79176    0.52946   -5.44543
C      2.05185    1.07633   -6.59444
C      1.06945    2.20483   -6.30315
C      0.5273     2.09486   -4.87596
O      1.61447    2.10845   -3.93427
O      4.16906    0.2148    -5.7274
O      1.17859   -0.27196   -6.93564
O      1.77471    3.43882   -6.36264
C     -0.38032    0.87912   -4.59992
O     -1.09236    0.54599   -5.80384
```

(Continua página seguinte)

(Continuação da página anterior)

H	1.7162	-0.55557	-5.99663
H	4.23691	-0.74586	-5.79004
H	2.61226	1.21174	-7.51832
H	0.21388	-0.11113	-6.72
H	0.22921	2.19194	-7.00515
H	1.95252	3.63699	-7.29269
H	-0.01541	3.0197	-4.66968
H	-1.78552	-0.09448	-5.58826
H	2.19079	3.29807	-2.49127
H	3.62617	1.93311	-4.0176
O	2.75098	3.55529	-1.74005
H	2.20147	3.35734	-0.97081
H	-1.0842	1.12294	-3.7993
H	0.23673	0.03593	-4.26926