



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MARINGÁ

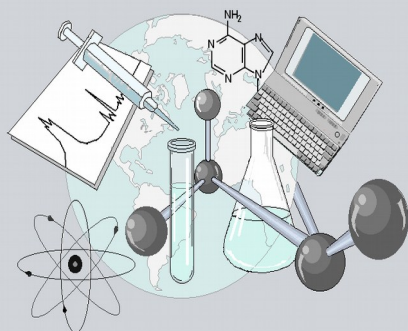
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**“ANÁLISE DA ASSOCIAÇÃO DE AMINOÁCIDOS E
RECEPTORES DE CARBOIDRATOS COM ALGUNS
CARBOIDRATOS REPRESENTATIVOS ATRAVÉS DE RMN E
CÁLCULOS TEÓRICOS”**

Tese apresentada por
Thiago de Castro Rozada ao
Programa de Pós-Graduação em
Química do Departamento de
Química do Centro de Ciências
Exatas da Universidade Estadual
de Maringá como parte dos
requisitos para a obtenção do título
de Doutor em Ciências



**Centro de
Ciências Exatas**

MARINGÁ, SETEMBRO/2015

Thiago de Castro Rozada

ANÁLISE DA ASSOCIAÇÃO DE AMINOÁCIDOS E RECEPTORES
DE CARBOIDRATOS COM ALGUNS CARBOIDRATOS
REPRESENTATIVOS ATRAVÉS DE RMN E CÁLCULOS TEÓRICOS

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química do Departamento de Química do Centro de Ciências Exatas da Universidade Estadual de Maringá como parte dos requisitos para a obtenção do título de Doutor em Ciências

Maringá, Setembro de 2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Biblioteca Central - UEM, Maringá, PR, Brasil)

R893a Rozada, Thiago de Castro
Análise da associação de aminoácidos e receptores
de carboidratos com alguns carboidratos
representativos através de RMN e cálculos teóricos /
Thiago de Castro Rozada. -- Maringá, 2015.
xix, 144 f. : il. color., figs., tabs.

Orientador: Prof. Dr. Ernani Abicht Basso.
Tese (doutorado) - Universidade Estadual de
Maringá, Centro de Ciências Exatas, Departamento de
Química, Programa de Pós-Graduação em Química, 2015.

1. Carboidrato - Reconhecimento molecular. 2.
Ressonância magnética nuclear (RMN). 3. Modelagem
molecular - Cálculos teóricos. I. Basso, Ernani
Abicht, orient. II. Universidade Estadual de
Maringá. Centro de Ciências Exatas. Departamento de
Química. Programa de Pós-Graduação em Química. III.
Título.

CDD 21.ed. 541.223

AMMA-003020



Universidade Estadual de Maringá

Centro de Ciências Exatas
Departamento de Química
Programa de Pós-Graduação em Química

Este é o exemplar definitivo da Tese apresentada por **Thiago de Castro Rozada**, perante a Comissão Julgadora do Programa de Pós-Graduação em Química em 25 de setembro de 2015.

COMISSÃO JULGADORA:

Prof. Dr. Ernani Abicht Basso
PRESIDENTE - DQI/UEM

Prof. Dra. Gisele de Freitas Gauze Bandoch
MEMBRO - DQI/UEM

Prof. Dr. Emerson Meyer
MEMBRO - DQI/UEM

Prof. Dr. Matheus Puggina de Freitas
MEMBRO - UFPA

Prof. Dr. Rogério Custódio
MEMBRO - UNICAMP

*A minha família
que sempre me apoiou
e me incentivou,
dedico esta tese.*

Agradecimentos

A minha família pelo apoio e incentivo em todas as horas.

Ao professor Dr. Ernani Basso pela orientação desde o início na iniciação científica.

A professora Dra. Monika Mazik pela orientação e oportunidade de aprendizado na *TU Bergakademie Freiberg*.

Aos professores do Grupo ECO-DM, que sempre contribuíram nas discussões sobre este trabalho.

Aos colegas de laboratório do Grupo ECO-DM, que contribuíram nas análises, discussões e momentos de descontração.

Aos colegas do Instituto de Química Orgânica da *TU Bergakademie Freiberg*, por todo o auxílio na pesquisa e na agradável convivência.

Ao CNPq e DAAD pelos auxílios e oportunidades fornecidos.

"Não Entre em Pânico."
— *Douglas Adams, O Guia do Mochileiro das Galáxias*

Resumo

Carboidratos estão envolvidos em diversos processos biológicos e são reconhecidos por proteínas através de múltiplas interações do tipo ligação de hidrogênio, $C-H \rightarrow \pi$ e forças de van der Waals entre o carboidrato e os resíduos de aminoácidos das proteínas. Entretanto, do ponto de vista molecular, esse reconhecimento ainda não é bem entendido.

Primeiramente, os efeitos estereoeletrônicos envolvidos nas conformações apresentadas pelos anômeros α e β dos carboidratos D-Glicopiranosídeo (Glc) e D-Galactopiranosídeo (Gal) e pela D-Sacarose foram investigados no nível de teoria M06-2X/6-31++G(d,p), tanto no vácuo como em água com o modelo de solvatação contínuo IEF-PCM, utilizando a teoria dos orbitais naturais de ligação (NBO) e as interações não-covalentes (NCI). As interações orbitais revelaram como cada conformação dos monossacarídeos é estabilizada e quais foram os efeitos predominantes observados. Para a D-Sacarose diferentes grupos de conformações referentes a ligação glicosídica foram avaliados e as interações do tipo ligação de hidrogênio se mostraram importantes para explicar a energia relativa observada.

A interação entre carboidrato e aminoácido foi investigada através de análise da variação de deslocamento químico de 1H dos sinais do carboidrato com a adição de aminoácido em água utilizando a técnica de excitação seletiva DPGSE 1D TOCSY e cálculos teóricos com o mesmo nível de teoria aplicado na análise dos carboidratos. Os resultados indicaram que o aminoácido L-Triptofano é mais estável na face superior do anômero α -Glc e mais estável na face inferior para o anômero β -Glc. Para a D-Galactose, o L-Triptofano na face inferior foi mais estável em ambos os anômeros. As interações intermoleculares analisadas através de superfícies de NCI e interações orbitais (NBO) foram as principais responsáveis pela estabilidade relativa observada nos complexos entre carboidrato e aminoácido.

Receptores sintéticos de carboidratos com unidades de reconhecimento baseadas em derivados éster metílico dos aminoácidos L-Triptofano e L-Alanina foram sintetizados e os complexos com carboidratos foram investigados através de titulações de espectroscopia de RMN de 1H e cálculos teóricos. As análises utilizando a espectroscopia de RMN de 1H mostraram uma afinidade moderada entre o receptor e o carboidrato e as análises de NBO e superfícies de NCI permitiram uma boa compreensão de como acontece a interação entre receptor e carboidrato, de forma que foi possível descrever as interações intermoleculares do tipo ligação de hidrogênio, $C-H - \pi$ ou van der Waals.

Abstract

Carbohydrates are involved in many biological process and they are recognized by proteins through multiples interactions like as hydrogen bonds, $C-H \rightarrow \pi$ and van der Waals between the carbohydrate and amino acids residues of the protein. However, from a molecular point of view, this recognition is not yet well understood.

Firstly, the stereo electronics effects involved in conformations showed by anomers α and β of the carbohydrates D-Glicopyranoside (Glc) and D-Galactopyranoside (Gal) and by D-Sucrose were investigated at M06-2X/6-31++G(d,p) level, both in vacuum and in water with the continuous solvation model IEF-PCM, using the natural bond orbital theory (NBO) and non-covalent interactions (NCI). Orbital interactions revealed how each conformation of mono-saccharides was stabilized and what were the predominant effect observed. Different conformations for D-Sucrose regarding the glycosidic bond were evaluated and the interactions of the type hydrogen bonding were important to explain the relative energy observed.

The interaction between a carbohydrate and amino acid was investigated by analyzing the 1H chemical shift variation of the carbohydrate signals in water with the addition of amino acid using the selective excitation technique DPGSE 1D TOCSY and theoretical calculations at the same level of theory applied in the analysis of carbohydrates. The results indicated that the amino acid L-Tryptophan on the upper face of the carbohydrate was more stable for anomer α -Glc but was more stable in the lower face for anomer β -Glc. For D-Galactose, the L-Tryptophan in the lower face was more stable in both anomers. Intermolecular interactions analyzed by NCI surfaces and orbital interactions (NBO) were mainly responsible for the relative stability observed in complexes between carbohydrate and amino acid.

Synthetic carbohydrate receptors with recognition units based in metil ester amino acid derivatives of L-Tryptophan and L-Alanine were synthesized and complexes with carbohydrates were investigated by 1H NMR titration and theoretical calculations. 1H NMR analyses showed a moderate affinity between the receptor and the carbohydrate. The analyses of NBO and NCI's surfaces allowed a good understanding of how the interaction between the receptor and carbohydrate takes place, so that it was possible to describe the intermolecular interactions of the type hydrogen bond, $C-H - \pi$ or van der Waals.

Sumário

Resumo	viii
Abstract	x
Sumário	xii
Lista de Figuras	xiv
Lista de Tabelas	xix
Lista de Abreviações e Símbolos	xxiv
1 Fundamentação Teórica	1
1.1 Reconhecimento Molecular de Carboidratos	2
1.2 Métodos de Estrutura Eletrônica	3
1.2.1 Teoria dos Orbitais Naturais de Ligação	7
1.2.2 Interações Não-covalentes	7
2 Objetivos	10
2.1 Objetivo Geral	11
2.2 Objetivo Específico	11
3 Parte Experimental	12
3.1 Síntese dos Receptores	13
3.1.1 Reagentes	13
3.1.2 Receptores Tipo 1 e 2	14
3.1.3 Receptores Tipo 3	15
3.1.4 Receptores Tipo 4	16
3.2 Análises de RMN	17
3.2.1 Interação Carboidrato-Aminoácido	18
3.2.2 Interação Receptor-Carboidrato	18
3.3 Cálculos Teóricos	19
3.3.1 Carboidratos	19

3.3.2	Interação Carboidrato-Aminoácido	20
3.3.3	Interação Receptor-Carboidrato	20
4	Resultados e Discussão	21
4.1	Carboidratos	22
4.1.1	D-Glicose	22
4.1.2	D-Galactose	30
4.1.3	D-Sacarose	35
4.2	Interação Carboidrato-Aminoácido	43
4.2.1	Análise de RMN	43
4.2.2	Cálculos Teóricos	49
4.3	Interação Receptor-Carboidrato	67
4.3.1	Síntese dos Receptores	67
4.3.2	Extração Sólido-Solução	69
4.3.3	Titulação de RMN de ^1H	71
4.3.4	Cálculos Teóricos	73
5	Conclusões	91
	Referências Bibliográficas	94
A	Tabelas Cálculos Teóricos	99
B	Espectros de RMN	124
C	Titulação RMN de ^1H	137

Lista de Figuras

1.1	Exemplos de unidades de reconhecimento utilizadas para a construção de receptores baseados em núcleos benzênicos.	4
1.2	Gráfico de gradiente de densidade reduzida versus densidade eletrônica multiplicada pelo sinal de $(\lambda_2)\rho$ para a) dímero benzeno; b) dímero ácido fórmico e c) dímero água, e representação gráfica da superfície de interações não-covalentes. Isosuperfície de 0,5 au. Escala de cores azul-verde-vermelho (-0,04 – 0,02 au) de acordo com o sinal de $(\lambda_2)\rho$	8
3.1	Estrutura dos receptores do tipo 1.	14
3.2	Estrutura dos receptores do tipo 2.	15
3.3	Estrutura dos receptores do tipo 3.	16
3.4	Estrutura dos receptores do tipo 4.	17
4.1	Isômeros da D-Glicose e porcentagens no equilíbrio em água.	22
4.2	Conformações cadeira da α -D-Glicose.	23
4.3	Conformações da D-Glicose.	24
4.4	Superfície de energia potencial para a D-Glicose calculada em M06-2X/6-31G no vácuo. a) α -D-Glc; b) β -D-Glc.	24
4.5	Superfície de energia potencial para a D-Glicose calculada em M06-2X/6-31G em água (IEF-PCM/Bondi). a) α -D-Glc; b) β -D-Glc.	25
4.6	Estruturas otimizadas em M06-2X/6-31++G(d,p) em água (IEF-PCM/Bondi) para as conformações da D-Glicose. a) α -Glc-gg ⁺ ; b) α -Glc-gt ⁻ ; c) α -Glc-tg ⁺ ; d) β -Glc-gg ⁺ ; e) β -Glc-gt ⁻ ; f) β -Glc-tg ⁺ ;	27
4.7	Orbitais σ^*_{C1-O1} e η_{O5} para a) α -Glc-gg ⁺ e b) β -Glc-gg ⁺ calculados em M06-2X/6-31++G(d,p).	29
4.8	Conformações da D-Galactose.	31
4.9	Superfície de energia potencial para a D-Galactose calculada em M06-2X/6-31G no vácuo. a) α -D-Gal; b) β -D-Gal.	31
4.10	Superfície de energia potencial para a D-Galactose calculada em M06-2X/6-31G em água (IEF-PCM/Bondi). a) α -D-Gal; b) β -D-Gal.	32

4.11	Estruturas otimizadas em M06-2X/6-31++G(d,p) em água (IEF-PCM/Bondi) para as conformações da D-Galactose. a) α -Gal-gg ⁻ ; b) α -Gal-gt ⁻ ; c) α -Gal-tg ⁻ ; d) β -Gal-gg ⁻ ; e) β -Gal-gt ⁻ ; f) β -Gal-tg ⁻ ;	34
4.12	Definição de numeração e ângulos diedros da D-Sacarose.	36
4.13	Estruturas otimizadas em M06-2X/6-31++G(d,p) em água (IEF-PCM/Bondi) para as conformações da D-Sacarose. a) S1-gt-tg-gg; b) S2-gt-gt-gg; c) S3-gt-tg-gt; d) S1-gg-tg-gg; e) S1-tg-tg-gg; f) S1-gt-tg-gg ^{ccw}	38
4.14	Superfície de interações não-covalentes para as conformações da D-Sacarose. a) S1-gt-tg-gg; b) S2-gt-gt-gg; c) S3-gt-tg-gt. Isosuperfície de 0,5 au. Escala de cores azul-verde-vermelho (-0,04 – 0,02 au) de acordo com o sinal de ($\lambda_2\rho$).	40
4.15	Gradiente de densidade reduzida versus densidade eletrônica multiplicada pelo sinal de $\lambda_2\rho$ para as conformações da D-Sacarose. a) S1-gt-tg-gg; b) S2-gt-gt-gg; c) S3-gt-tg-gt.	41
4.16	RMN de hidrogênio (500 MHz, D ₂ O) de uma mistura de D-Glicose e L-Triptofano (ambos 2 mM) na parte inferior e TOCSY 1D com irradiação do hidrogênio anomérico do anômero β (topo) e α (centro).	44
4.17	Variação de deslocamento químico de H1 e H2 do anômero α (TOCSY 1D, 500 MHz, D ₂ O) de D-Glicose (2 mM) com L-Triptofano (0, 2, 8, 16 e 32 mM, de baixo para cima, respectivamente).	45
4.18	Variação de deslocamento químico de H1 e H2 do anômero β (TOCSY 1D, 500 MHz, D ₂ O) de D-Glicose (2 mM) com L-Triptofano (0, 2, 8, 16 e 32 mM, de baixo para cima, respectivamente).	45
4.19	Variação de deslocamento químico (Hz) dos hidrogênio da D-Glicose com diferentes concentrações de L-Triptofano. a) anômero α e b) anômero β . . .	46
4.20	Representação do complexo de a) α -D-Glicose com L-Triptofano face inferior; b) α -D-Glicose com L-Triptofano face superior; c) β -D-Glicose com L-Triptofano face inferior; d) β -D-Glicose com L-Triptofano face superior. .	47
4.21	Variação de deslocamento químico (Hz) dos hidrogênio da D-Glicose com diferentes concentrações de L-Histidina. a) anômero α e b) anômero β . . .	48
4.22	Variação de deslocamento químico (Hz) dos hidrogênio da D-Galactose com diferentes concentrações de L-Triptofano. a) anômero α e b) anômero β . . .	50
4.23	Representação do complexo de a) α -D-Galactose com L-Triptofano face inferior; b) α -D-Galactose com L-Triptofano face superior; c) β -D-Galactose com L-Triptofano face inferior; d) β -D-Galactose com L-Triptofano face superior.	51
4.24	Complexo mais estável entre D-Glicose e L-Triptofano. a) α -Glc-gt_Trp_inf; b) α -Glc-gt_Trp_sup; c) β -Glc-gt_Trp_inf e d) β -Glc-gt_Trp_sup.	53

4.25	Superfície de interações não-covalentes para o complexo entre α -D-Glicose <i>gauche-trans</i> com L-Triptofano. a) face inferior e b) face superior. Isosuperfície de 0,5 au. Escala de cores azul-verde-vermelho (-0,04 – 0,02 au) de acordo com o sinal de $(\lambda_2\rho)$	53
4.26	Superfície de interações não-covalentes para o complexo entre β -D-Glicose <i>gauche-trans</i> com L-Triptofano. a) face inferior e b) face superior. Isosuperfície de 0,5 au. Escala de cores azul-verde-vermelho (-0,04 – 0,02 au) de acordo com o sinal de $(\lambda_2\rho)$	54
4.27	Complexos mais estáveis entre D-Glicose e L-Histidina. a) α -Glc-gg_His_H3, b) α -Glc-gt_His_H6, c) α -Glc-tg_His_H5, d) β -Glc-gg_His_H3, e) β -Glc-gg_His_H4, f) β -Glc-gt_His_H3, g) β -Glc-gt_His_H6, h) β -Glc-tg_His_H2, i) β -Glc-tg_His_H3, j) β -Glc-tg_His_H4.	59
4.28	Superfície de interações não-covalentes para o complexo entre D-Glicose com L-Histidina. a) α -Glc-gt_His_H6, b) β -Glc-gg_His_H3 e β -Glc-tg_His_H4. Isosuperfície de 0,5 au. Escala de cores azul-verde-vermelho (-0,04 – 0,02 au) de acordo com o sinal de $(\lambda_2\rho)$	60
4.29	Complexo mais estável entre D-Galactose e L-Triptofano. a) α -Gal-gt_Trp_inf; b) α -Gal-gt_Trp_sup; c) β -Gal-gt_Trp_inf e d) β -Gal-gt_Trp_sup.	63
4.30	Superfície de interações não-covalentes para o complexo entre α -D-Galactose <i>gauche-trans</i> com L-Triptofano. a) face inferior e b) face superior. Isosuperfície de 0,5 au. Escala de cores azul-verde-vermelho (-0,04 – 0,02 au) de acordo com o sinal de $(\lambda_2\rho)$	64
4.31	Superfície de interações não-covalentes para o complexo entre β -D-Galactose <i>gauche-trans</i> com L-Triptofano. a) face inferior e b) face superior. Isosuperfície de 0,5 au. Escala de cores azul-verde-vermelho (-0,04 – 0,02 au) de acordo com o sinal de $(\lambda_2\rho)$	64
4.32	Receptores sintetizados.	68
4.33	Espectro de RMN de ^1H parcial (500 MHz, CDCl_3) de TEB-Trp-OMe (1,01 mM) após a adição de 0,00-5,79 equivalentes de <i>n</i> -octil β -D-Glucopiranosídeo (de baixo para cima).	71
4.34	Espectro de RMN de ^1H parcial (500 MHz, CDCl_3) de TEB-Trp-OMe (1,02 mM) após a adição de 0,00-7,09 equivalentes de <i>n</i> -octil β -D-Galactopiranosídeo (de baixo para cima).	72
4.35	Variação de deslocamento químico de hidrogênio no complexo entre o receptor TEB-Trp-OMe e o carboidrato β -Glc-Ooct. a) NH_{im} ; b) H11; c) H9b.	72
4.36	Variação de deslocamento químico de hidrogênio no complexo entre o receptor TEB-Trp-OMe e o carboidrato β -Gal-Ooct. a) NH_{im} ; b) H11. . .	72

4.37	Variação de deslocamento químico de hidrogênio no complexo entre o receptor TEB-Ala-OMe e o carboidrato β -Glc-Ooct. a) NH8; b) H5a; c) H9; d) H1.	73
4.38	Variação de deslocamento químico de hidrogênio no complexo entre o receptor TEB-Ala-OMe e o carboidrato β -Gal-Ooct. a) NH8; b) H5a; c) H9; d) H1.	73
4.39	Complexo TMB-Trp-OMe com a) α -Glc-OMe ₁ ; b) α -Glc-OMe ₂ ; c) β -Glc-OMe ₁ ; d) β -Glc-OMe ₂ ; e) α -Gal-OMe ₁ ; f) α -Gal-OMe ₂ ; g) β -Gal-OMe.	76
4.40	Complexo TEB-Trp-OMe com a) α -Glc-OMe ₁ ; b) α -Glc-OMe ₂ ; c) α -Glc-OMe ₃	77
4.41	Superfície de interação não-covalente para o complexo TEB-Trp-OMe com a) α -Glc-OMe ₁ ; b) α -Glc-OMe ₂ ; c) α -Glc-OMe ₃ . Isosuperfície de 0,5 au. Escala de cores azul-verde-vermelho (-0,04 – 0,02 au) de acordo com o sinal de ($\lambda_2\rho$).	78
4.42	Complexo TEB-Trp-OMe com a) α -Gal-OMe ₁ ; b) α -Gal-OMe ₂	80
4.43	Superfície de interação não-covalente para o complexo TEB-Trp-OMe com a) α -Gal-OMe ₁ ; b) α -Gal-OMe ₂ . Isosuperfície de 0,5 au. Escala de cores azul-verde-vermelho (-0,04 – 0,02 au) de acordo com o sinal de ($\lambda_2\rho$).	81
4.44	Complexo TEB-Trp-OMe com a) β -Glc-OMe; b) β -Gal-OMe ₁ ; c) β -Gal-OMe ₂ ; d) β -Gal-OMe ₃	81
4.45	Complexo TEB-Trp-OMe com a) β -Glc-OMe; b) β -Gal-OMe ₁ ; c) β -Gal-OMe ₂ ; d) β -Gal-OMe ₃ . Isosuperfície de 0,5 au. Escala de cores azul-verde-vermelho (-0,04 – 0,02 au) de acordo com o sinal de ($\lambda_2\rho$).	83
4.46	Complexo TEB-Trp-OMe com a) β -Glc-Ooct ₁ ; b) β -Glc-Ooct ₂ ; c) β -Gal-Ooct ₁ ; d) β -Gal-Ooct ₂	84
4.47	Complexo TCB-Trp-OMe com a) α -Glc-OMe ₁ ; b) α -Glc-OMe ₂ ; c) β -Glc-OMe ₁ ; d) β -Glc-OMe ₂ ; e) α -Gal-OMe ₁ ; f) α -Gal-OMe ₂ ; g) β -Gal-OMe ₁ ; h) β -Gal-OMe ₂	86
4.48	Complexo TMB-Ala-OMe com a) α -Glc-OMe ₁ ; b) α -Glc-OMe ₂ ; c) β -Glc-OMe; d) α -Gal-OMe; e) β -Gal-OMe.	88
4.49	Complexo TEB-Ala-OMe com a) α -Glc-OMe; b) β -Glc-OMe; c) α -Gal-OMe; d) β -Gal-OMe.	89
4.50	Complexo TCB-Ala-OMe com a) α -Glc-OMe; b) β -Glc-OMe; c) α -Gal-OMe; d) β -Gal-OMe.	90
B.1	Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 1,3,5-tris(bromometil)-2,4,6-trimetilbenzeno.	125

B.2	Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 1,3,5-tris(bromometil)-2,4,6-trietilbenzeno.	126
B.3	Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 3,3',5,5'-tetrakis(bromometil)-2,2',4,4',6,6'-hexametilbifenilmetano.	127
B.4	Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do receptor baseado no núcleo trietilbenzeno com L-triptofano metil éster (TEB-Trp-OMe).	128
B.5	Espectro de RMN de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do receptor baseado no núcleo trietilbenzeno com L-triptofano metil éster (TEB-Trp-OMe).	129
B.6	Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do receptor baseado no núcleo trietilbenzeno com L-alanina metil éster (TEB-Ala-OMe).	130
B.7	REspectro de MN de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do receptor baseado no núcleo trietilbenzeno com L-Ala metil éster (TEB-Ala-OMe).	131
B.8	Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do receptor baseado no núcleo tricarbonilbenzeno com L-triptofano metil éster (TCB-Trp-OMe).	132
B.9	Espectro de RMN de ^{13}C (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do receptor baseado no núcleo tricarbonilbenzeno com L-triptofano metil éster (TCB-Trp-OMe).	133
B.10	Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do receptor baseado no núcleo tricarbonilbenzeno com L-alanina metil éster (TCB-Ala-OMe).	134
B.11	Espectro de RMN de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do receptor baseado no núcleo tricarbonilbenzeno com L-Ala metil éster (TCB-Ala-OMe).	135
B.12	Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do receptor baseado no núcleo (hexametil)difenilmetano com L-triptofano metil éster (DFM-Trp-OMe).	136

Lista de Tabelas

4.1	Energia relativa (kcal mol^{-1}) para as conformações da D-Glicose (com correção ZPE) em M06-2X/6-31++G(d,p) no vácuo e em água (IEF-PCM/Bondi) e em MP2/6-31++G(d,p) em água (IEF-PCM/Bondi).	26
4.2	Energia relativa (kcal mol^{-1}) para as principais conformações da D-Glicose em diferentes níveis de teoria.	27
4.3	Variação da energia com a hiperconjugação (kcal mol^{-1}) e energia estérica (kcal mol^{-1}) para as conformações da D-Glicose calculada em M06-2X/6-31++G(d,p).	28
4.4	Variação da energia (kcal mol^{-1}) com a remoção de orbitais para as conformações da D-Glicose calculada em M06-2X/6-31++G(d,p).	30
4.5	Ocupância de orbitais para as conformações da D-Glicose calculada em M06-2X/6-31++G(d,p).	30
4.6	Energia relativa (kcal mol^{-1}) para as conformações da D-Galactose (com correção ZPE) em M06-2X/6-31++G(d,p) no vácuo e em água (IEF-PCM/Bondi) e em MP2/6-31++G(d,p) em água (IEF-PCM/Bondi).	33
4.7	Energia relativa (kcal mol^{-1}) para as principais conformações da D-Galactose em diferentes níveis de teoria.	33
4.8	Variação da energia com a hiperconjugação (kcal mol^{-1}) e energia estérica (kcal mol^{-1}) para as conformações da D-Galactose calculada em M06-2X/6-31++G(d,p).	34
4.9	Variação da energia (kcal mol^{-1}) com a remoção de orbitais para as conformações da D-Galactose calculada em M06-2X/6-31++G(d,p).	35
4.10	Ocupância de orbitais para as conformações da D-Galactose calculada em M06-2X/6-31++G(d,p).	35
4.11	Energia relativa (kcal mol^{-1}) para as conformações da D-Sacarose (com correção ZPE) em M06-2X/6-31++G(d,p) no vácuo e em água (IEF-PCM/Bondi).	37
4.12	Energia relativa (kcal mol^{-1}) para as principais conformações da D-Sacarose em diferentes níveis de teoria.	38

4.13	Variação da energia com a hiperconjugação (kcal mol ⁻¹) e energia estérica (kcal mol ⁻¹) para as conformações da D-Sacarose calculada em M06-2X/6-31++G(d,p).	42
4.14	Ocupância de orbitais para as conformações da D-Sacarose calculada em M06-2X/6-31++G(d,p).	42
4.15	Variação de deslocamento químico (Hz) de hidrogênio da D-Glicose com diferentes concentrações de L-Triptofano.	46
4.16	Variação de deslocamento químico (Hz) de hidrogênio da D-Glicose com diferentes concentrações de L-Histidina.	48
4.17	Variação de deslocamento químico (Hz) de hidrogênio da D-Galactose com diferentes concentrações de L-Triptofano.	49
4.18	Energia relativa (kcal mol ⁻¹) para o complexo D-Glicose com L-Triptofano calculado em M06-2X/6-31++G(d,p) em água (IEF-PCM/Bondi).	52
4.19	Variação da energia (kcal mol ⁻¹) com a remoção dos efeitos hiperconjugativos para o complexo D-Glicose com L-Triptofano calculado em M06-2X/6-31++G(d,p).	55
4.20	Somatório de energia de interações orbitais hiperconjugativas (kcal mol ⁻¹) para o complexo D-Glicose com L-Triptofano calculado em M06-2X/6-31++G(d,p).	56
4.21	Somatório de energia de interações orbitais estéricas (kcal mol ⁻¹) para o complexo D-Glicose com L-Triptofano calculado em M06-2X/6-31++G(d,p).	56
4.22	Energia relativa (kcal mol ⁻¹) para o complexo D-Glicose com L-Histidina calculado em M06-2X/6-31++G(d,p) em água (IEF-PCM/Bondi).	58
4.23	Variação da energia (kcal mol ⁻¹) com a remoção dos efeitos hiperconjugativos para o complexo D-Glicose com L-Histidina calculado em M06-2X/6-31++G(d,p).	60
4.24	Somatório de energia de interações orbitais hiperconjugativas (kcal mol ⁻¹) para o complexo D-Glicose com L-Histidina calculado em M06-2X/6-31++G(d,p).	61
4.25	Somatório de energia de interações orbitais estéricas (kcal mol ⁻¹) para o complexo D-Glicose com L-Histidina calculado em M06-2X/6-31++G(d,p).	61
4.26	Energia relativa (kcal mol ⁻¹) para o complexo D-Galactose com L-Triptofano calculado em M06-2X/6-31++G(d,p) em água (IEF-PCM/Bondi).	62
4.27	Variação da energia (kcal mol ⁻¹) com a remoção dos efeitos hiperconjugativos para o complexo D-Galactose com L-Triptofano calculado em M06-2X/6-31++G(d,p).	65
4.28	Somatório de energia de interações orbitais hiperconjugativas (kcal mol ⁻¹) para o complexo D-Galactose com L-Triptofano calculado em M06-2X/6-31++G(d,p).	66

4.29	Somatório de energia de interações orbitais estéricas (kcal mol ⁻¹) para o complexo D-Galactose com L-Triptofano calculado em M06-2X/6-31++G(d,p).	66
4.30	Resultados em equivalentes para a extração sólido-solução.	70
4.31	Energia relativa para o complexo TMB-Trp-OMe com diferentes carboidratos calculada em M06-2x/6-31+G(d).	75
4.32	Energia relativa para o complexo TEB-Trp-OMe com diferentes carboidratos calculada em M06-2x/6-31+G(d).	77
4.33	Energia relativa para o complexo TEB-Trp-OMe com <i>n</i> -octil β-Glicopiranosídeo e <i>n</i> -octil β-Galactopiranosídeo calculada em M06-2x/6-31+G(d).	82
4.34	Energia relativa para o complexo TCB-Trp-OMe com diferentes carboidratos calculada em M06-2x/6-31+G(d).	86
4.35	Energia relativa para o complexo TMB-Ala-OMe com diferentes carboidratos calculada em M06-2x/6-31+G(d).	87
4.36	Energia relativa para o complexo TEB-Ala-OMe com diferentes carboidratos calculada em M06-2x/6-31+G(d).	89
4.37	Energia relativa para o complexo TCB-Ala-OMe com diferentes carboidratos calculada em M06-2x/6-31+G(d).	90
A.1	Conformações otimizadas D-Glucose (energia com correção ZPE) em M06-2X/6-31++G(d,p) no vácuo e em água (IEF-PCM/bondi).	100
A.2	Interação entre orbitais (kcal mol ⁻¹) para as conformações da D-Glucose calculada em M06-2X/6-31++G(d,p).	101
A.3	Interação entre orbitais (kcal mol ⁻¹) para as conformações da D-Glucose calculada em M06-2X/6-31++G(d,p).	102
A.4	Conformações otimizadas D-Galactose (energia com correção ZPE) em M06-2X/6-31++G(d,p) no vácuo e em água (IEF-PCM/bondi).	105
A.5	Interação entre orbitais (kcal mol ⁻¹) para as conformações da D-Galactose calculada em M06-2X/6-31++G(d,p).	106
A.6	Interação entre orbitais (kcal mol ⁻¹) para as conformações da D-Galactose calculada em M06-2X/6-31++G(d,p).	107
A.7	Conformações otimizadas D-Sacarose (energia com correção ZPE) em M06-2X/6-31++G(d,p) no vácuo.	109
A.8	Conformações otimizadas D-Sacarose (energia com correção ZPE) em M06-2X/6-31++G(d,p) em água (IEF-PCM/bondi).	110
A.9	Interação entre orbitais (kcal mol ⁻¹) para as conformações da D-Sacarose calculada em M06-2X/6-31++G(d,p).	111
A.10	Dados de energia e correções para o complexo D-Glucose com L-Triptofano calculado em M06-2X/6-31++G(d,p) em água (IEF-PCM/bondi).	116

A.11	Dados de energia e correções para o complexo D-Glicose com L-Histidina calculado em M06-2X/6-31++G(d,p) em água (IEF-PCM/bondi).	117
A.12	Dados de energia e correções para o complexo D-Galactose com L-Triptofano calculado em M06-2X/6-31++G(d,p) em água (IEF-PCM/bondi).	119
A.13	Interação intermolecular entre orbitais (kcal mol ⁻¹) para os complexos carboidrato (1) - receptor (2) calculados em M06-2X/6-31+G(d).	120
A.14	Variação da energia (kcal mol ⁻¹) com a remoção dos efeitos hiperconjugativos e energia estérica (kcal mol ⁻¹) para os complexos receptor-carboidrato calculado em M06-2X+G(d).	122
C.1	Titulação de RMN de ¹ H (500 MHz) do receptor TEB-Trp-OMe com octil β-D-glucopiranosídeo em CDCl ₃ .	138
C.2	Titulação de RMN de ¹ H (500 MHz) do receptor TEB-Trp-OMe com octil β-D-galactopiranosídeo em CDCl ₃ .	139
C.3	Titulação de RMN de ¹ H (500 MHz) do receptor DFM-Trp-OMe com octil β-D-glucopiranosídeo em CDCl ₃ .	140
C.4	Titulação de RMN de ¹ H (500 MHz) do receptor TEB-Ala-OMe com octil β-D-glucopiranosídeo em CDCl ₃ .	141
C.5	Titulação de RMN de ¹ H (500 MHz) do receptor TEB-Ala-OMe com octil β-D-galactopiranosídeo em CDCl ₃ .	142
C.6	Titulação de RMN de ¹ H (500 MHz) do receptor TCB-Ala-OMe com octil β-D-glucopiranosídeo em CDCl ₃ .	143
C.7	Titulação de RMN de ¹ H (500 MHz) do receptor TCB-Ala-OMe com octil β-D-galactopiranosídeo em CDCl ₃ .	144

List of Schemes

4.1	Síntese dos receptores do Tipo 1 e 2.	69
4.2	Síntese dos receptores do Tipo 3.	69
4.3	Síntese dos receptores do Tipo 4.	70

Lista de Abreviações e Símbolos

BSSE	Correção de sobreposição de conjunto de funções de base (do inglês <i>basis set superposition error</i>)
DFT	Teoria do funcional de densidade (do inglês <i>Density Functional Theory</i>)
DPFGSE	do inglês <i>double-pulse field-gradient spin-echo</i>
IEF-PCM	Método do Contínuo Polarizável (do inglês <i>integral equation formalism - Polarizable Continuum Model</i>)
M06-2X	Método funcional de densidade da família de funcionais Minnesota 06
MCMM	Modelo de mínimo múltiplo de Monte Carlo (do inglês <i>Monte Carlo Multiple Minimum</i>)
MP2	Método de perturbação de segunda ordem de Møller-Plesset
NBO	Teoria dos orbitais naturais de ligação (do inglês <i>Natural Bond Orbital</i>)
NCI	Interações não-covalentes (do inglês <i>Non-covalent Interactions</i>)
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
TOCSY	do inglês <i>Total Correlation Spectroscopy</i>
ZPE	Energia do ponto zero (do inglês <i>zero-point energy</i>)

Capítulo 1

Fundamentação Teórica

1.1 Reconhecimento Molecular de Carboidratos

Interações entre carboidratos e proteínas possuem grande importância uma vez que mediam diversos processos biológicos como reações alérgicas, embriogênese, desenvolvimento de tecidos, fertilização, metástase, reconhecimento de parede celular de bactérias, hidratação e estabilidade de proteínas.[1, 2] Contudo, do ponto de vista molecular, esses processos de reconhecimento em geral não são bem entendidos.[3]

Análises de raio-X [4] revelaram que a seletividade e especificidade da interação carboidrato - proteína depende de uma série de fatores como ligações de hidrogênio, interação entre ligações C-H do açúcar com resíduos aromáticos da proteína, coordenação com metal e forças de van der Waals. Estas interações são relativamente fracas quando comparadas a outras interações biológicas (com constante de associação da ordem de 10^3 - 10^4 M⁻¹),[5] mas no caso de proteínas e carboidratos, a força e a especificidade da interação aumentam com as múltiplas associações que ocorrem.[3] Entretanto, a força diretora deste processo ainda é incerta, em particular, o papel da água no reconhecimento natural de carboidratos não é bem entendido.[6, 7]

Estudos de interações do tipo CH- π entre carboidratos e compostos aromáticos modelos como o benzeno [8, 9] e 3-metilindol [10] utilizando cálculos teóricos e técnicas experimentais foram realizados e demonstraram que a interação CH- π ocorre e é mais relevante quando três ligações C-H estão orientadas para o sistema aromático.

Estudos mais aprofundados com receptores naturais podem ser problemáticos. Todavia, sistemas modelos baseados em análogos sintéticos podem ser projetados ou manipulados de diversas maneiras e utilizados para a modelagem do reconhecimento de carboidratos por proteínas.[11] Estes receptores biomiméticos podem ser explorados em diferentes aplicações como, por exemplo, no desenvolvimento de sensores de sacarídeos ou como drogas terapêuticas que intervenham no reconhecimento de carboidratos de importância biológica.[12]

O uso da espectroscopia de RMN como ferramenta para o estudo de fatores geométricos e interações moleculares é particularmente interessante, uma vez que o deslocamento químico de núcleos em solução é bastante sensível a mudanças no ambiente químico como solvente, temperatura e moléculas vizinhas.[13] Assim, a variação do deslocamento químico pode ser utilizada para a identificação das interações carboidrato-proteína, para determinação das constantes de associação e elucidação da estrutura secundária da proteína.[14, 15, 16] Um exemplo recente de aplicação da RMN nas interações carboidratos-proteínas é a determinação da interação da ligação C-H do carboidrato com o anel aromático de resíduos de aminoácidos, utilizando NOE.[17, 18]

Visando uma melhor compreensão das interações envolvidas na seletividade de carboidratos por proteínas, tem-se cada vez mais utilizado a modelagem molecular, onde

os complexos carboidrato-proteína são avaliados através de cálculos de mecânica molecular de forma a encontrar as conformações e geometrias mais estáveis para o complexo e auxiliar na análise dos dados de RMN.[11]

A síntese de receptores de carboidratos (lectinas sintéticas) busca atingir de maneira bastante satisfatória três itens:[19] 1) tamanho suficiente para encapsular o substrato; 2) um arranjo de grupos tanto polares como apolares que vá de encontro com a superfície potencial do carboidrato; 3) rigidez suficiente para prevenir a interação intramolecular ou auto-associação.

Nos últimos anos, diversos receptores tem sido sintetizados e estudados com relação a sua seletividade e capacidade de se ligar a determinados carboidratos.[20, 21, 22, 23, 24, 25, 26] Esses estudos mostraram que receptores acíclicos, como compostos contendo um núcleo triarilbenzeno trissubstituído, representam um objeto para estudos sistemáticos particularmente interessante. Dependendo da natureza das unidades de reconhecimento e das pontes usadas para conectá-las aos blocos básicos de construção, uma variedade de receptores com diferentes propriedades de ligação podem ser obtidos (Figura 1.1).

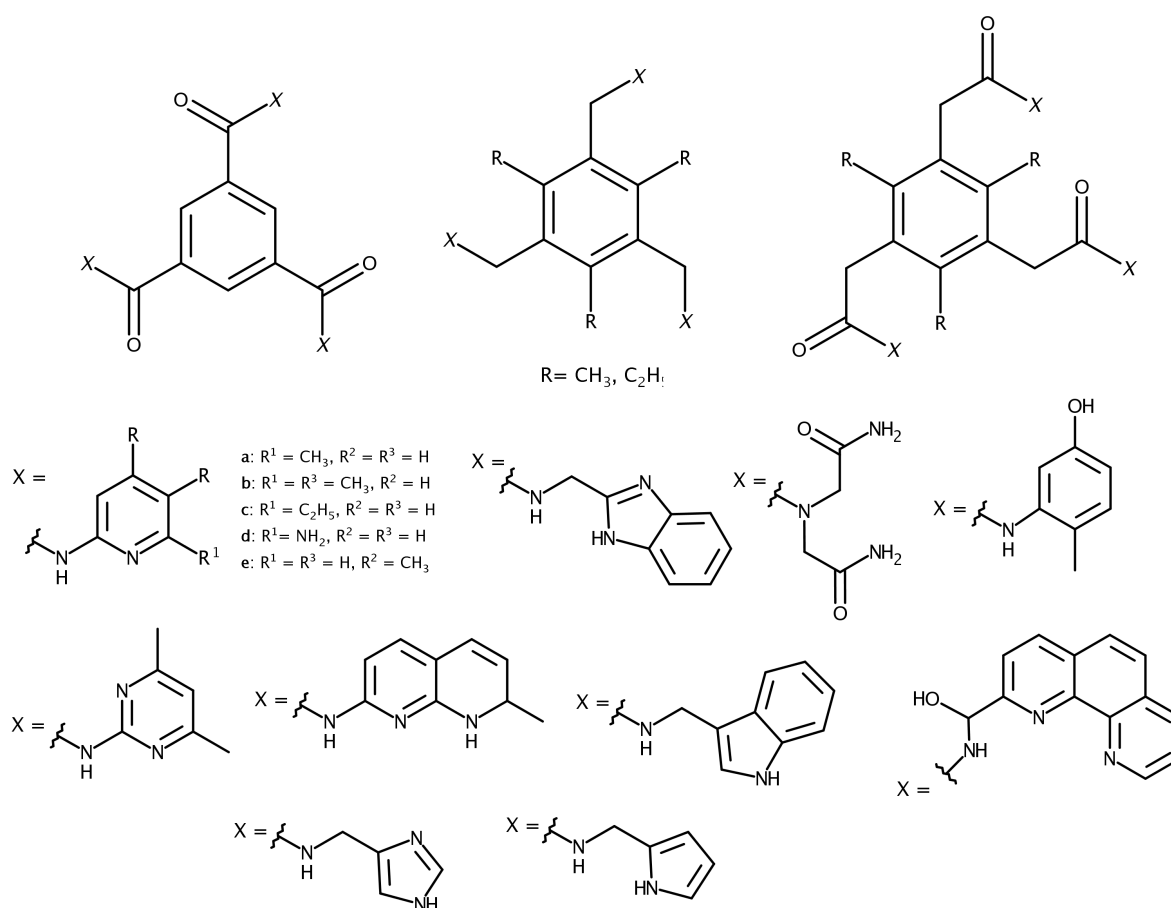


Figura 1.1. Exemplos de unidades de reconhecimento utilizadas para a construção de receptores baseados em núcleos benzênicos.

Estudos de ligação e enantiodiferenciação para a glicose utilizando aminoácidos como unidades de reconhecimento em receptor sintético baseado em trietilbenzeno foram realizados e indicaram afinidade e seletividade moderada.[27]

Embora sistemas receptores efetivos tenham sido desenvolvidos, a predição exata das preferências de ligação nos receptores artificiais ainda não foi alcançada e é esperado que estudos sistemáticos através de unidades de reconhecimento de carboidratos efetivas venham a contribuir significativamente para a solução deste problema.

1.2 Métodos de Estrutura Eletrônica

Atualmente a química computacional tem sido utilizada para o estudo de diversos sistemas químicos. Isto é resultado do grande avanço que a química teórica, ou seja, a descrição matemática da química, teve a partir do século passado e da implementação de métodos matemáticos automatizados em computadores, que tiveram sua capacidade de processamento aumentada enquanto que os custos diminuíram.

Os cálculos computacionais podem fornecer informações sobre a geometria mais estável, comprimentos de ligação, ângulos diedros, barreiras de rotação interna sobre uma ligação simples, frequências vibracionais, distribuição eletrônica, potenciais de ionização, afinidades eletrônicas, momentos de dipolo, constantes de acoplamento, entre outras.[28]

Diferentes métodos de cálculos foram desenvolvidos ao longo do tempo, sendo que cada um tem suas vantagens e desvantagens, cabendo ao pesquisador escolher um nível de teoria adequado ao sistema em que esteja trabalhando. A seguir são descritos alguns dos principais métodos utilizados assim como os conjuntos de funções de base, necessários para determinar um nível de teoria. Modelos de solvatação também são abordados.

Semi-empíricos

Cálculos semi-empíricos [29, 30] são métodos parametrizados, onde certas informações são aproximadas ou completamente omitidas, como os elétrons do núcleo e algumas integrais de dois elétrons. Para se corrigir erros devido a essa omissão de parte do cálculo, são adicionados dados experimentais que substituem algumas integrais que foram excluídas. Este tipo de cálculo é mais rápido de ser realizado quando comparado aos cálculos *ab initio*, mas seus resultados podem não ser exatos e algumas propriedades podem ser preditas erroneamente. Bons resultados em cálculos semi-empíricos são obtidos quando a molécula em estudo é semelhante as moléculas utilizadas para parametrizar o método. Quando a diferença entre elas é grande, resultados ruins podem ser obtidos. Cálculos semi-empíricos são mais utilizados na descrição de compostos orgânicos, onde existem apenas alguns elementos utilizados extensivamente e as moléculas podem possuir

um tamanho considerável.

ab initio

O termo *ab initio* vem do latim “do início” e é aplicado diretamente de princípios teóricos, os quais não incluem parâmetros experimentais.[29, 30] O método *ab initio* mais comum é o chamado Hartree-Fock (HF), no qual a equação de Schrödinger para muitos elétrons é dividida em muitas equações simples de um elétron. Cada equação de um elétron é resolvida para fornecer a função de onda do referido elétron, chamada orbital, e uma energia, chamada de energia orbital. Os orbitais descrevem o comportamento de um elétron no campo médio de todos os outros elétrons. Uma das limitações dos cálculos HF é que estes não incluem a correlação eletrônica, levando em conta apenas o efeito médio da repulsão eletrônica, onde as funções de onda de cada elétron são independentes.

A energia de correlação eletrônica pode ser obtida através de diversos métodos, como a Interação de Configurações e a teoria de perturbação de Møller-Plesset,[31] que partem do resultado HF e realizam correções sobre ele. Na Interação de Configurações, além da função de onda do estado fundamental, também são consideradas algumas funções de onda de estados excitados. Cálculos de interação de configuração podem produzir resultados bastante acurados, mas apresentam um custo computacional elevado. Com a teoria de perturbação de Møller-Plesset a correção para a correlação eletrônica é introduzida através de uma perturbação sobre a função de onda. Essa perturbação pode ser de diferentes ordens, sendo a perturbação de segunda ordem (MP2) uma das mais utilizadas devido ao equilíbrio entre qualidade de resultados e tempo de cálculo, uma vez que cálculos de MP_n , onde n é a correção de n -ésima ordem, requerem um tempo de máquina maior para serem realizados quanto maior a ordem da perturbação.

Teoria do Funcional de Densidade

Os cálculos da teoria do funcional de densidade (DFT, do inglês *Density Functional Theory*)[29, 30] são baseados na função de densidade eletrônica, que por sua vez é uma função das coordenadas no espaço. Os métodos baseados na DFT tem origem nos primeiros anos da física quântica moderna nos trabalhos de Thomas, Fermi e Dirac, na década de 1920, e nos trabalhos de Slater, na década de 1950. Mas a estrutura moderna da DFT é resultado dos trabalhos de Hohenberg e Kohn em 1964 [32] que demonstraram inequivocamente a existência de um único funcional que determina o estado de energia fundamental e a densidade exatamente. A forma aproximada do funcional foi proposta por Kohn e Sham [33] que desenvolveram uma abordagem semelhante a de Hartree-Fock e que é empregada pelos métodos DFT atuais, na qual a energia eletrônica é particionada

em diversos termos:

$$E = E^T + E^V + E^J + E^{XC} \quad (1.1)$$

onde E^T é a energia cinética, E^V inclui termos que descrevem a energia potencial de atração núcleo-elétron e de repulsão núcleo-núcleo, E^J é o termo de repulsão elétron-elétron, e E^{XC} que é o termo troca-correlação que descreve as interações elétron-elétron restantes resultados de efeitos quânticos.

Alguns métodos DFT fornecem resultados com maior precisão do que métodos HF com apenas um modesto acréscimo no custo computacional, além de incluir efeitos de correlação eletrônica, o que tem levado a grande popularidade de métodos DFT.

Conjuntos de Função de Base

Conjuntos de funções de base [29] são funções que são usadas para descrever a forma dos orbitais de um átomo. Os orbitais moleculares são expressos como uma combinação linear de funções de base mais simples centradas no núcleo que se assemelham aos orbitais atômicos. Atualmente são utilizadas combinações de funções gaussianas para descrever os orbitais devido a maior facilidade de manipulação pelos computadores dessas funções. Efeitos de difusão e polarização também podem ser adicionados as funções de base de forma a descrever de maneira mais precisa os sistemas em estudo. O custo computacional aumenta conforme mais funções de base são utilizadas para descrever o sistema em estudo, portanto a escolha do conjunto de funções de base é baseada no balanço entre uma boa descrição das propriedades do sistema em estudo e o custo computacional.

Modelos de Solvatação

O efeito de solventes também pode ser considerado nos cálculos computacionais através da inclusão de modelos de solvatação,[28] que são classificados em modelos explícitos, que consideram explicitamente as moléculas do solvente e descrevem melhor interações do tipo complexação ou ligação de hidrogênio, e os modelos contínuos, no qual o solvente é tratado como um contínuo representado por alguns parâmetros, como a constante dielétrica. O modelo do contínuo polarizável (PCM, do inglês *Polarizable Continuum Model*)[34] é um dos métodos utilizados para avaliar os efeitos de solvatação. Neste modelo de solvatação contínuo, o soluto é colocado em uma cavidade molecular definida pela junção de um conjunto de esferas de tamanhos diferentes, fora da qual localiza-se o contínuo caracterizado pela constante dielétrica do solvente em questão.

1.2.1 Teoria dos Orbitais Naturais de Ligação

A teoria dos orbitais naturais de ligação (NBO, do inglês *Natural Bond Orbital*)[35] constitui uma excelente ferramenta para avaliar efeitos eletrônicos em um determinado sistema, como por exemplo efeitos hiperconjugativos, interações de orbitais e deslocalização eletrônica.

O orbital natural de ligação (NBO) é um orbital localizado, resultado da combinação de orbitais naturais híbridos centrados nos átomos. Os NBOs correspondem, de forma muito próxima, à representação de ligações localizadas e pares isolados como as unidades básicas da estrutura molecular, de forma que é possível interpretar convenientemente as funções de onda *ab initio* em termos dos conceitos clássicos de estrutura de Lewis pela transformação destas funções para a forma NBO.

Através da teoria de NBO é possível analisar transferências eletrônicas entre orbitais doadores e orbitais aceptores, além de obter energias de estabilização relativas a essas interações através de um procedimento de perturbação de segunda ordem. É possível ainda avaliar interações não-ligantes de natureza quântica que derivam do princípio de exclusão de Pauli, sendo por isso referidas como “interações de Pauli” ou “energia de troca”. Quando dois orbitais são ortogonais, sua integral de sobreposição é nula, ao contrário de orbitais não ortogonais. Badenhoop e Weinhold [36] propuseram então que o custo energético da ortogonalização de orbitais poderia ser utilizado para determinar a energia de troca do sistema. Esta energia possui caráter desestabilizador sendo vista fisicamente como uma espécie de “pressão quântica” que tende a manter os elétrons separados.[37] Portanto, pode-se calcular a energia de troca para duas moléculas, no caso, dois conformeros e compará-las, de forma que aquele que possuir o maior valor será desestabilizado por esse tipo de interação.

1.2.2 Interações Não-covalentes

As interações não-covalentes (NCI, do inglês *Non-covalent Interactions*) são muito importantes em diversos sistemas como por exemplo na interação entre uma proteína e um fármaco e em algumas reações químicas. Interações do tipo ligação de hidrogênio, dipolo-dipolo, repulsão estérica e dispersão de London são exemplos de interações não-covalentes e apresentam uma grande variedade de energia de ligação envolvida. Yang e colaboradores [38] mostraram que interações não-covalentes possuem uma assinatura única e sua presença pode ser revelada utilizando a densidade eletrônica e suas derivadas. Pela metodologia proposta por Yang, as NCI são altamente não localizadas e se manifestam no espaço como superfícies de baixo gradiente com baixa densidade. O tipo de interação pode ser obtido pelo sinal da segunda Hessiana do autovalor e a força pode ser derivada através da densidade na superfície de interação não-covalente. Esta abordagem fornece

uma rápida e rica representação de interações de van der Waals, ligação de hidrogênio e encontros estéricos.

A Figura 1.2 apresenta o gráfico de gradiente de densidade reduzida (RDG) versus densidade eletrônica multiplicada pelo sinal de $(\lambda_2)\rho$ para três diferentes dímeros assim como a superfície de interações não-covalentes.

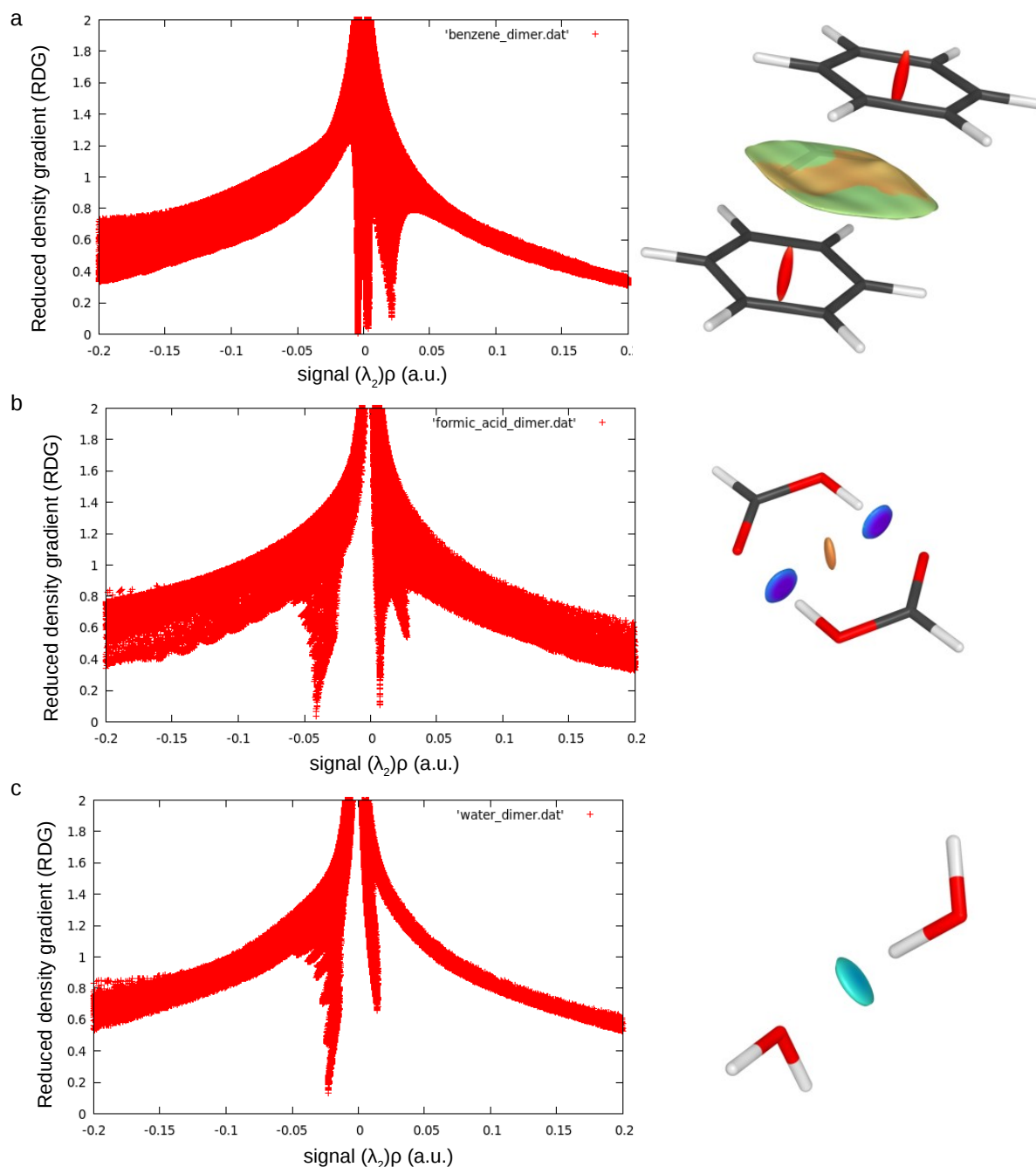


Figura 1.2. Gráfico de gradiente de densidade reduzida versus densidade eletrônica multiplicada pelo sinal de $(\lambda_2)\rho$ para a) dímero benzeno; b) dímero ácido fórmico e c) dímero água, e representação gráfica da superfície de interações não-covalentes. Isosuperfície de 0,5 au. Escala de cores azul-verde-vermelho (-0,04 – 0,02 au) de acordo com o sinal de $(\lambda_2)\rho$.

As interações não-covalentes são caracterizadas pelos picos de gradiente de densidade reduzida em valores baixos de densidade eletrônica. Valores de densidade eletrônica próximos de zero caracterizam interações do tipo van der Waals, que são as superfícies de coloração verde observadas no dímero de benzeno. As interações do tipo ligação de hidrogênio e encontros estéricos são caracterizadas por valores de densidade maiores que as de van der Waals, sendo que as interações do tipo ligação de hidrogênio apresentam sinal de $(\lambda_2)\rho$ negativo e coloração azul na superfície de NCI como pode ser observado nos dímeros de ácido fórmico e água, enquanto que interações estéricas apresentam sinal $(\lambda_2)\rho$ positivo e são representados por colorações vermelhas nas superfícies de NCI, como o observado no interior dos anéis benzênicos.

Capítulo 2

Objetivos

2.1 Objetivo Geral

Avaliar a associação carboidrato/aminoácido e carboidrato/receptor sintético por meio da RMN e cálculos teóricos. Estudar os fatores estereoeletrônicos envolvidos nas conformações adotadas tanto pelos carboidratos quanto pelos receptores nos complexos.

2.2 Objetivo Específico

- Realizar experimentos de RMN de ^1H em D_2O de amostras contendo uma mistura de carboidrato e aminoácido em diferentes concentrações;
- Determinar a variação do deslocamento químico dos hidrogênios dos carboidratos buscando identificar os sítios de associação;
- Sintetizar receptores de carboidratos que contenham aminoácidos em sua estrutura e realizar as análises de RMN;
- Utilizar a modelagem molecular para obter estruturas de mínimo dos carboidratos, receptores e complexos receptor/carboidrato e carboidrato/aminoácido;
- Realizar cálculos da teoria do funcional de densidade (DFT), da teoria dos orbitais naturais de ligação (NBO) e interações não-covalentes (NCI) para investigar os fatores estereoeletrônicos envolvidos nas preferências conformacionais adotadas pelos carboidratos e complexos.

Capítulo 3

Parte Experimental

3.1 Síntese dos Receptores

Os reagentes e solventes utilizados na síntese dos receptores não passaram por processos de purificação prévia. Esquemas de reações estão apresentados na seção 4.3.

3.1.1 Reagentes

1,3,5-tris(bromometil)-2,4,6-trimetilbenzeno e *1,3,5-tris(bromometil)-2,4,6-trietilbenzeno*: [39] Em um balão de três bocas de 100 mL equipado com condensador de refluxo e agitador magnético foram adicionados 5,28 g (175 mmol) de paraformaldeído 97% em 25 mL de solução HBr em ácido acético glacial (33%). A esta mistura foram adicionados a temperatura ambiente 18,0 mmol do derivado 1,3,5-alquilbenzeno correspondente e 6,198 g (27,5 mmol) de ZnBr₂. A mistura reacional foi mantida sob agitação por 12 horas a 95 °C. Após este período a mistura reacional foi resfriada a temperatura ambiente, foram adicionados 25 mL de água destilada e o sólido branco formado foi filtrado, lavado com 50 mL de água destilada, 50 mL de etanol gelado e seco sob vácuo, com rendimento médio de 87%.

1,3,5-tris(bromometil)-2,4,6-trimetilbenzeno: RMN de ¹H (500 MHz, clorofórmio-*d*, Figura B.1) δ 4,58 (s, 2H); 2,47 (s, 3H).

1,3,5-tris(bromometil)-2,4,6-trietilbenzeno: RMN de ¹H (500 MHz, clorofórmio-*d*, Figura B.2) δ 4,59 (s, 6H); 2,95 (q, *J* = 7,6 Hz, 6H); 1,35 (t, *J* = 7,6 Hz, 9H).

3,3'-bis(bromometil)-2,2',4,4',6,6'-hexametilbifenilmetano: [40] Em um balão de três bocas de 100 mL equipado com condensador de refluxo, funil de adição e tubo secante foram adicionados 2,0 g (8 mmol) de dimesitilmetano em 40 mL de ácido acético glacial. Após 30 min sob agitação, 1,44 g (48 mmol) de paraformaldeído (97%) foram adicionados e 30 mL de uma solução de HBr (33% em ácido acético) foi adicionada gota a gota. A mistura reacional foi então aquecida enquanto uma coloração laranja persistia (2h, 60 °C). Em seguida, a solução foi resfriada a temperatura ambiente sob agitação vigorosa e um precipitado branco foi formado. Após 2h, este foi filtrado sob vácuo e lavado com 100 mL de água destilada, 20 mL de solução aquosa saturada de K₂CO₃ e mais uma vez com 100 mL de água destilada. Após a secagem sob alto vácuo o produto foi obtido como um sólido branco (85% de rendimento).

3,3',5,5'-tetrakis(bromometil)-2,2',4,4',6,6'-hexametilbifenilmetano: Em um balão de três bocas de 100 mL equipado com condensador de refluxo, funil de adição e tubo se-

cante foram adicionados 864 mg (28,8 mmol) de paraformaldeído (97%) em 35 mL de ácido acético glacial. A essa suspensão foram adicionados 600 mg (2,6 mmol) de brometo de zinco(II) e 3 mL de solução de ácido bromídrico (33% em ácido acético) gota a gota. A suspensão foi agitada a 95 °C por 30 min até a formação de uma solução clara. A essa solução foram adicionados em pequenas porções 1,05 g (2,4 mmol) de 3,3'-bis(bromometil)-2,2',4,4',6,6'-hexametilbifenilmetano e a mistura reacional foi agitada por 8h a 95 °C. Após esse período a mistura foi resfriada a temperatura ambiente e foram adicionados 50 mL de água destilada e o sólido resultante foi filtrado. Em seguida o sólido foi lavado com 15 mL de ácido acético glacial, 100 mL de água destilada, 15 mL de solução aquosa de K₂CO₃, novamente com 100 mL de água destilada e por fim com 100 mL de etanol gelado. Após secar sob alto vácuo o produto foi obtido como um sólido branco (78% de rendimento).

3,3',5,5'-tetrakis(bromometil)-2,2',4,4',6,6'-hexametilbifenilmetano: RMN de ¹H (500 MHz, clorofórmio-*d*, Figura B.3) δ 4,55 (s, 8H); 4,17 (s, 2H); 2,45 (s, 6H); 2,14 (s, 12H).

3.1.2 Receptores Tipo 1 e 2

A uma suspensão de quatro equivalentes do respectivo aminoácido éster metílico hidrocloreto e seis equivalentes de K₂CO₃ em 20 mL de CH₃CN foi adicionado um equivalente do respectivo derivado tri(bromometil)benzeno em 5 mL de CH₃CN. A reação foi aquecida em refluxo por 15 h. Após esse período a acetonitrila foi removida em rotaevaporador e o produto bruto foi solubilizado em CH₂Cl₂, lavado com água destilada (3 x 15 mL), seco sobre Na₂SO₄ anidro e rotaevaporado.[27] Rendimento médio de 44% para os receptores do tipo 2 após purificação por coluna cromatográfica (CHCl₃:MeOH 10:1).

TEB-Trp-OMe: RMN de ¹H (500 MHz, clorofórmio-*d*, Figura B.4) δ (ppm) 8,26 (d, J = 2,3 Hz, 3H); 7,60 (dd, J = 7,9; 1,1 Hz, 3H); 7,18 (ddd, J = 8,5; 1,6; 1,1 Hz, 3H); 7,15 (ddd, J = 8,5; 6,6; 1,1 Hz, 3H); 7,10 (ddd, J = 7,9; 6,6; 1,6 Hz, 3H); 6,69 (d, J = 2,3 Hz, 3H); 3,73 (s, 9H); 3,67 (dd, J = 8,1; 5,6 Hz, 3H); 3,65 (d, J = 11,4 Hz, 3H); 3,33 (d, J = 11,4 Hz, 3H); 3,21 (dd, J = 14,5; 5,6 Hz, 3H); 3,00 (dd, J = 14,5; 8,1 Hz, 3H); 2,45 (dq, J = 14,8; 7,5 Hz, 3H); 2,21 (dq, J = 14,8; 7,5 Hz, 3H); 1,53 (s, 3H); 0,85 (t, J = 7,5 Hz, 9H). RMN de ¹³C (126 MHz, clorofórmio-*d*, Figura B.5) δ (ppm) 175,5; 142,6; 136,3; 133,5; 127,2; 123,4; 121,9; 119,2; 118,6; 111,4; 110,8; 62,3; 51,8; 46,4; 29,2; 21,7; 16,5.

TEB-Ala-OMe: RMN de ¹H (500 MHz, clorofórmio-*d*, Figura B.6) δ (ppm) 3,78 (s, 9H); 3,72 (d, J = 11,3 Hz, 3H); 3,56 (d, J = 11,3 Hz, 3H); 3,47 (q, J = 7,0 Hz, 3H); 2,90

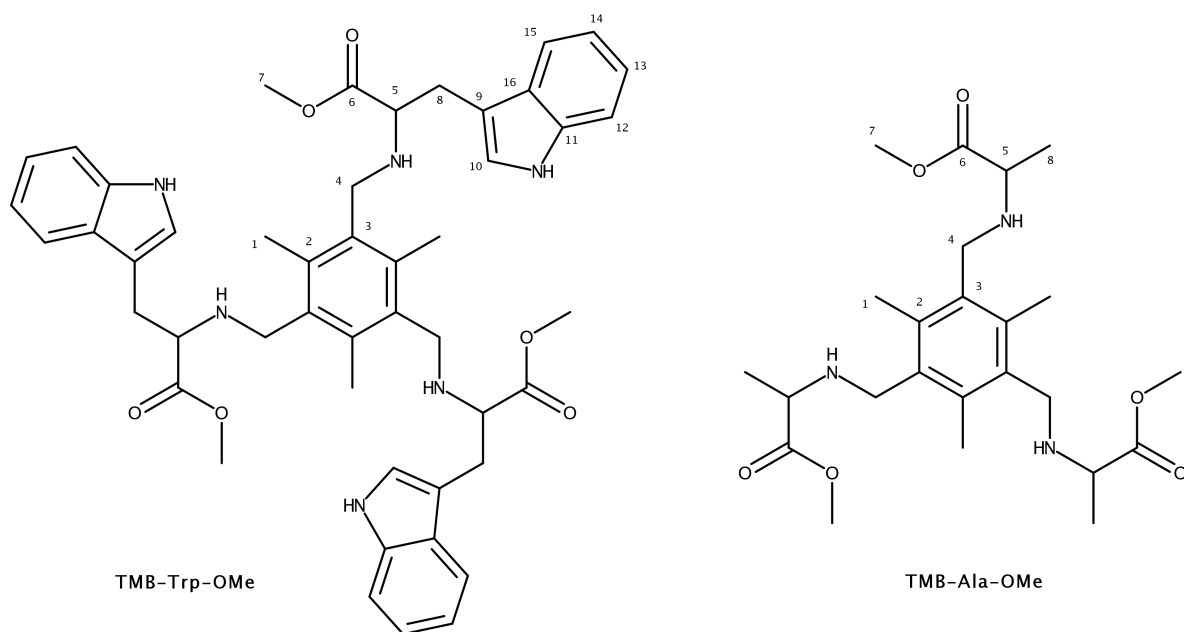


Figura 3.1. Estrutura dos receptores do tipo 1.

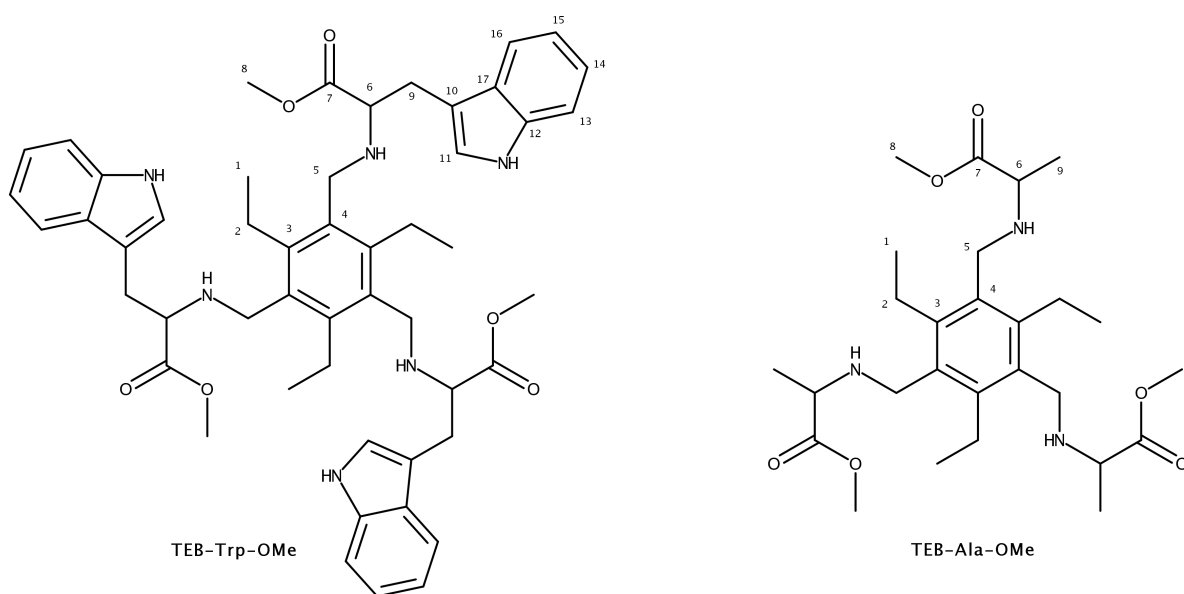


Figura 3.2. Estrutura dos receptores do tipo 2.

(dq, $J = 14,8; 7,5$ Hz, 3H); 2,79 (dq, $J = 14,8; 7,5$ Hz, 3H); 1,61 (s, 3H); 1,34 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); 1,20 (t, $J = 7,5$ Hz, 9H). RMN de ^{13}C (126 MHz, clorofórmio- d , Figura B.7) δ (ppm) 176,2; 142,7; 133,6; 57,3; 51,7; 45,7; 22,2; 19,0; 16,8.

3.1.3 Receptores Tipo 3

Uma solução com três equivalentes do respectivo aminoácido éster metílico hidrocloreto em diclorometano (30 mL) foi resfriado a 0 °C e seis equivalentes de trietilamina foram adicionados. A esta solução foi adicionado gota a gota uma solução de um equivalente de 1,3,5-benzenotricarbonil triclorado em 15 mL de CH₂Cl₂. A mistura reacional foi então levada a temperatura ambiente e mantida sob agitação por 20h. Após esse período o sólido foi filtrado em funil de Büchner, lavada com água destilada e seca sob alto vácuo.[25] Rendimento médio de 89%.

TCB-Trp-OMe: RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆, Figura B.8) δ (ppm) 10,84 (d, $J = 2,4$ Hz, 3H); 9,17 (d, $J = 7,4$ Hz, 3H); 8,44 (s, 3H); 7,56 (dt, $J = 8,0$; 1,1 Hz, 3H); 7,32 (dt, $J = 8,0$; 1,1 Hz, 3H); 7,19 (d, $J = 2,4$ Hz, 3H); 7,06 (ddd, $J = 8,0$; 7,0; 1,2 Hz, 3H); 6,98 (ddd, $J = 8,0$; 7,0; 1,1 Hz, 3H); 4,72 (ddd, $J = 9,1$; 7,4; 5,6 Hz, 3H); 3,63 (s, 9H); 3,30 (dd, $J = 14,6$; 5,6 Hz, 3H); 3,24 (dd, $J = 14,6$; 9,1 Hz, 3H). RMN de ¹³C (126 MHz, DMSO-*d*₆, Figura B.9) δ (ppm) 172,8; 166,1; 136,6; 134,6; 129,8; 127,5; 124,1; 121,5; 118,9; 118,4; 111,9; 110,3; 54,5; 52,4; 27,1.

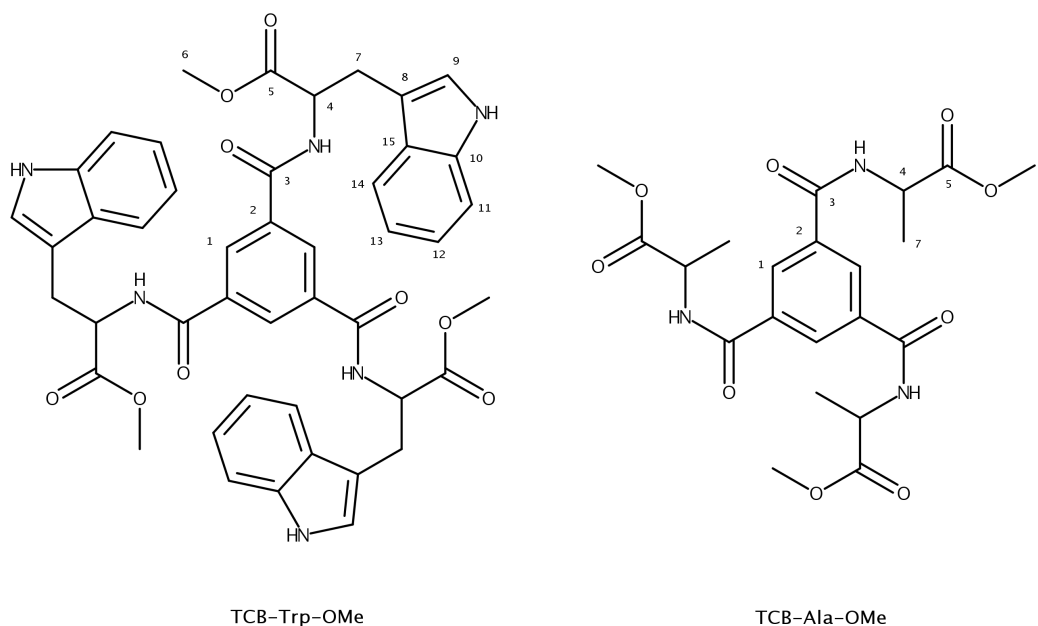


Figura 3.3. Estrutura dos receptores do tipo 3.

TCB-Ala-OMe: RMN de ¹H (500 MHz, clorofórmio-*d*, Figura B.10) δ (ppm) 8,15 (s, 3H); 7,65 (d, $J = 7,6$ Hz, 3H); 4,78 (p, $J = 7,3$ Hz, 3H); 3,80 (s, 9H); 1,59 (d, $J =$

7,3 Hz, 9H). RMN de ^{13}C (126 MHz, clorofórmio-*d*, Figura B.11) δ (ppm) 173,7; 165,9; 134,9; 128,6; 52,6; 48,8; 17,5.

3.1.4 Receptores Tipo 4

A uma suspensão de 4,4 equivalentes do respectivo aminoácido éster metílico hidrocloreto e seis equivalentes de K_2CO_3 em CH_3CN foi adicionado um equivalente de 3,3',5,5'-tetrakis(bromometil)-2,2',4,4',6,6'-hexametilbifenil em 5,0 mL de acetonitrila. A reação foi aquecida com banho de óleo a 95 °C por 15 h. Após esse período a acetonitrila foi removida em rotaevaporador e o produto bruto foi solubilizado em CH_2Cl_2 , lavado com água destilada (1 x 20 mL), solução de HCl 10 mM (1 x 20 mL) e novamente com água destilada (2 x 20 mL). A fase orgânica foi seca sob Na_2SO_4 anidro e o solvente rotaevaporado. O sólido resultante foi seco sob alto vácuo.[27] Rendimento médio de 51% após purificação por coluna cromatográfica (EtOAc: CHCl_3 8:2).

DFM-Trp-OMe: RMN de ^1H (500 MHz, clorofórmio-*d*, Figura B.12) δ 8,75 (s, 4H); 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 4H); 7,26 (d, J = 8,0 Hz, 4H); 7,13 (ddd, J = 8,0; 7,0; 1,1 Hz, 4H); 7,07 (ddd, J = 8,0; 7,0; 1,1 Hz, 4H); 6,42 (d, J = 2,2 Hz, 4H); 3,84 (d, J = 11,7 Hz, 4H); 3,82 (s, 2H); 3,75 (s, 12H); 3,70 (dd, J = 8,4; 4,8 Hz, 4H); 3,44 (d, J = 11,7 Hz, 4H); 3,21 (dd, J = 14,4; 4,8 Hz, 4H); 3,05 (dd, J = 14,4; 8,4 Hz, 4H); 2,21 (s, 6H); 1,67 (s, 12H).

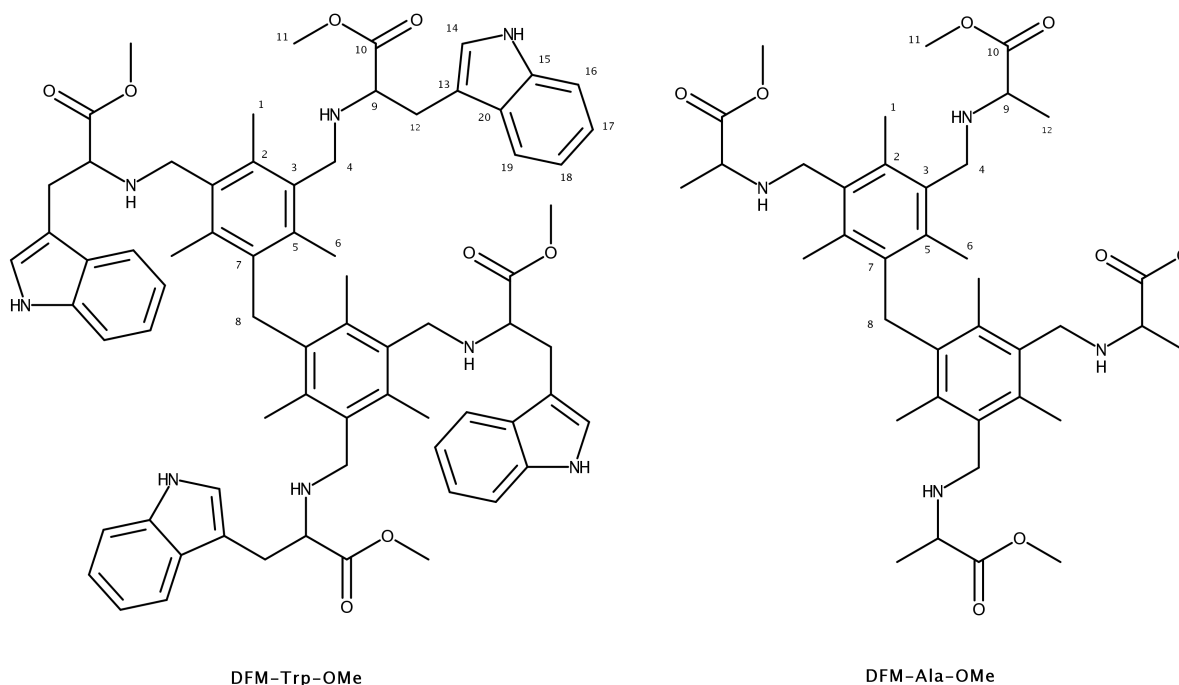


Figura 3.4. Estrutura dos receptores do tipo 4.

3.2 Análises de RMN

As análises de ressonância magnética nuclear foram realizadas em equipamentos Bruker Avance III HD 500 MHz localizados no Complexo de Centrais de Apoio à Pesquisa (COMCAP) da Universidade Estadual de Maringá (UEM) e no Instituto de Química Analítica da Faculdade de Química e Física da *Technische Universität Bergakademie Freiberg*, localizado na cidade de Freiberg, Alemanha.

3.2.1 Interação Carboidrato-Aminoácido

A análise da variação do deslocamento químico de hidrogênio para a interação entre carboidrato e aminoácido foi realizada num espectrômetro de ressonância magnética nuclear Bruker Avance III HD, operando numa frequência de 500,13 MHz para o núcleo de hidrogênio. A concentração do carboidrato foi mantida em 2 mM, enquanto que para o aminoácido foram empregadas concentrações de 0, 2, 8, 16 e 32 mM, em soluções com volume total de 0,5 mL em D₂O em um tubo de RMN de 5 mm, a 25 °C. Foi empregado um tubo de inserção contendo o sal de sódio do ácido 3-(trimetilsilil)propiónico-2,2,3,3-*d* em D₂O como referência externa. As análises de RMN de ¹H foram realizadas com número de pontos de aquisição de 128k, janela espectral de 5000 Hz, *recycling delay* (D1) de 2,0 s, com dois *dummy scans* e 128 *scans*, utilizando uma sequência de pulso de pré-saturação de água.

Os experimentos de TOCSY 1D seletivo com filtro de *zero quantum* (DPFGSE 1D TOCSY)[41] foram realizados com excitação seletiva no sinal do hidrogênio do carbono anomérico dos anômeros α e β dos monossacarídeos. Nessas análises foi utilizado 128k pontos de aquisição, janela espectral de 5000 Hz, D1 de 2,0 s, quatro *dummy scans* e 256 *scans*. Para a D-Glicose foi empregado um *mixing time* de 250 ms enquanto que para a D-Galactose o *mixing time* utilizado foi de 450 ms. Para cada análise os valores de potência e duração dos pulsos foram otimizados.

Para o processamento dos espectros foi empregado uma função de apodização exponencial de 0,1 Hz para o espectro de RMN de ¹H e 0,2 Hz para o espectro de RMN TOCSY 1D.

3.2.2 Interação Receptor-Carboidrato

A interação entre receptor e carboidrato foi avaliada através de titulações de RMN de ¹H em CDCl₃. A concentração do receptor foi mantida constante em 1 mM e a concentração do carboidrato aumentou numa relação exponencial. Em geral, vinte análises foram realizadas para cada mistura receptor/carboidrato estudada, com volume final da solução de 0,7 ou 0,8 mL. O solvente utilizado foi seco e armazenado sobre peneira molecular

numa mistura contendo 50:1 (v/v) de CDCl_3 sem referência e CDCl_3 com 1% de TMS (tetrametilsilano). As análises foram realizadas com tubos de 5 mm, janela spectral de 7500 Hz, 32k pontos de aquisição e 32 *scans*.

Para o processamento dos espectros foi empregado uma função de apodização exponencial de 0,25 Hz.

As extrações sólido-solução foram realizadas colocando-se sob forte agitação por 45 minutos uma suspensão de 20 mg do respectivo carboidrato metilado no oxigênio ligado ao carbono anomérico em uma solução de 1 mM do respectivo receptor em 1,0 mL de CDCl_3 . Após ficar sob repouso durante uma noite a mistura foi filtrada e transferida para um tubo de RMN para aquisição do espectro de RMN de ^1H nas mesmas condições utilizadas para as titulações descritas anteriormente.

3.3 Cálculos Teóricos

Os cálculos teóricos foram realizados em estações de trabalho em ambiente linux utilizando o pacote de programas Gaussian 09 [42] para os cálculos de estrutura eletrônica, o módulo NBO 5.9 [43] para as análises envolvendo a teoria dos orbitais naturais de ligação (NBO, do inglês *Natural Bond Orbital*), o programa NCIPLOT 3.0 [38] para obtenção dos dados utilizados nas análises das interações não-covalentes (NCI, do inglês *Non-covalent Interaction*), os programas PyMOL [44] e GaussView 5 para a visualização de estruturas e superfícies e o pacote de programas Schrödinger [45] para as buscas conformacionais.

A seguir estão descritos as metodologias aplicadas para cada sistema.

3.3.1 Carboidratos

Para os monossacarídeos D-Glicose e D-Galactose foram realizados cálculos de superfície de energia potencial em função dos ângulos diedros formados por O5-C5-C6-O6 e C5-C6-O6-H tanto no vácuo quanto em água, utilizando 24 passos de 15 graus. Esses cálculos foram realizados com o método DFT (do inglês *Density Functional Theory*) M06-2X [46] e o conjunto de funções de base 6-31G.[47] Para o cálculo em água foi empregado o modelo de solvatação contínuo IEF-PCM (do inglês *integral equation formalism - Polarizable Continuum Model*)[48] com a descrição da cavidade molecular pelos raios de Bondi. O método funcional híbrido M06-2X é adequado para obtenção de dados termoquímicos, cinéticos e para casos em que interações não covalentes são importantes em sistemas envolvendo átomos do grupo principal.[49] Além disso, esse método apresenta uma excelente performance na avaliação de energia para carboidratos [50] com um custo computacional favorável.

As diferentes conformações de todos os carboidratos estudados foram otimizadas com o

nível de teoria M06-2X/6-31++G(d,p), tanto no vácuo quanto em água (IEF-PCM/Bondi). Cálculos de frequência com o mesmo nível de teoria foram realizados para caracterizar as estruturas obtidas como pontos estacionários ou não, obter propriedades termodinâmicas e a energia de correção do ponto zero (ZPE, do inglês *zero-point energy*). [51] Para os monossacarídeos, cálculos de otimização e frequência para todas as conformações avaliadas também foram realizados com o método MP2 [31] e o conjunto de funções de base 6-31++G(d,p).

Cálculos de energia em MP2/6-311++G(2df,2pd) no vácuo e em água (IEF-PCM/Bondi) também foram realizados para conformações selecionadas dos carboidratos.

As análises de NBO foram realizadas no vácuo em M06-2X/6-31++G(d,p) a partir das estruturas otimizadas em água no mesmo nível de teoria. A função de onda utilizada para a análise das interações não-covalentes (NCI) foi obtida em M06-2X/6-31++G(d,p) em água (IEF-PCM/Bondi).

3.3.2 Interação Carboidrato-Aminoácido

Os complexos formados por carboidrato e aminoácido foram otimizados em M06-2X/6-31++G(d,p) em água (IEF-PCM/Bondi). Além da correção de ZPE, para determinar de maneira precisa a energia de interação nos complexos, a correção de sobreposição de conjunto de funções de base (BSSE, do inglês *basis set superposition error*) [52] foi calculada no mesmo nível de teoria utilizado.

As análises de NBO e NCI também foram realizadas no mesmo nível de teoria utilizado na otimização dos complexos.

3.3.3 Interação Receptor-Carboidrato

As diferentes conformações para o complexo entre receptor e carboidrato foram obtidas a partir de uma busca conformacional realizada com o programa MacroModel em MCMM (do inglês *Monte Carlo Multiple Minimum*) [30] no vácuo utilizando o campo de força OPLS_2005 [45] e 50000 passos. Dois complexos iniciais diferentes foram utilizados na busca conformacional diferindo na posição do carboidrato em relação ao receptor. As conformações obtidas foram agrupadas baseadas em suas geometrias e foram submetidas a cálculos de energia no vácuo com o método M06-2X e o conjunto de funções de base 6-31+G(d) no programa Gaussian 09. A correção de BSSE e as análises de NBO e NCI foram realizadas neste mesmo nível de teoria.

Capítulo 4

Resultados e Discussão

A discussão dos resultados está dividida em três partes distintas, referentes aos sistemas estudados. A primeira parte aborda a análise teórica das conformações adotadas pelos carboidratos D-Glicose, D-Galactose e D-Sacarose. A segunda parte envolve as análises de RMN e cálculos teóricos para o complexo formado por carboidrato e aminoácido, sendo abordados os complexos formados pelos monossacarídeos D-Glicose e D-Galactose com os aminoácidos L-Triptofano e L-Histidina. A terceira parte engloba a síntese dos receptores artificiais de carboidratos e as análises extração e de titulação de RMN de ^1H e cálculos teóricos do complexo formado por receptor e carboidrato.

4.1 Carboidratos

4.1.1 D-Glicose

A molécula D-Glicose é um monossacarídeo de grande importância biológica. Em soluções aquosas existem em equilíbrio diferentes isômeros dessa molécula (Figura 4.1), sendo que o mais importante é o isômero piranosídico, onde a molécula é composta por um anel de seis membros. A população no equilíbrio em água do isômero furanosídico (anel de cinco membros) ou do isômero acíclico é muito pequena.[53]

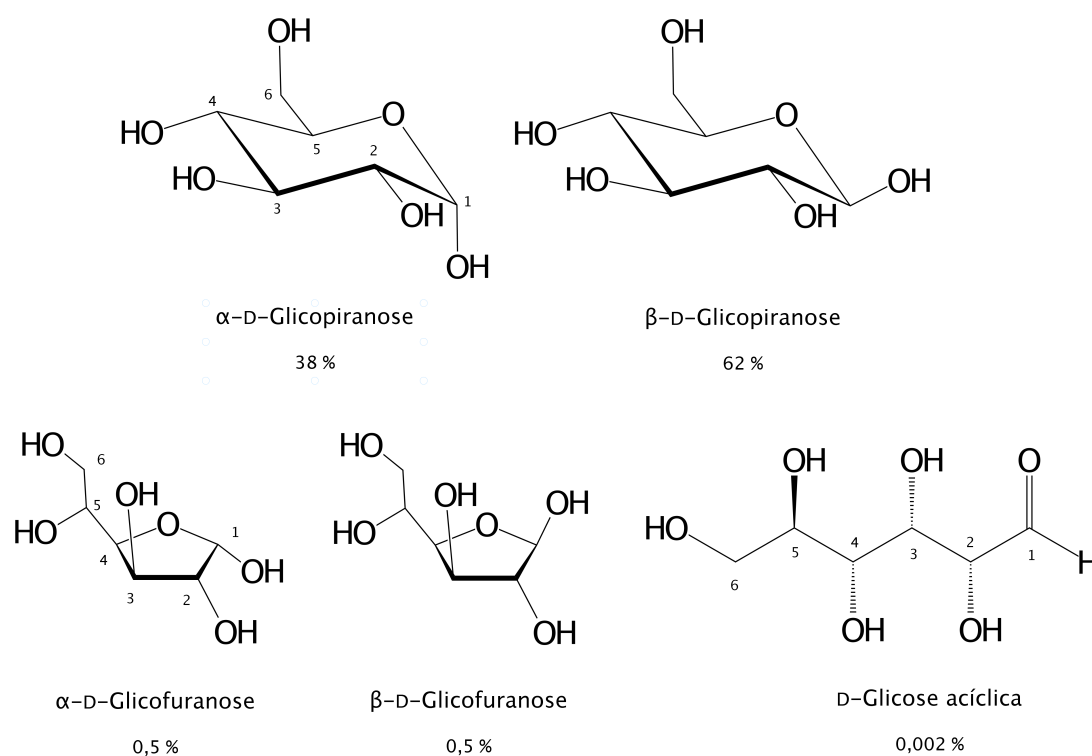


Figura 4.1. Isômeros da D-Glicose e porcentagens no equilíbrio em água.

Dessa forma o estudo teórico focou-se apenas nos anômeros α e β do isômero D-glicopiranosídico. O anômero α é o diastereoisômero no qual a hidroxila do carbono anomérico (C1) está em uma relação *cis* ao grupo hidroxila mais distante do centro estereogênico na projeção de Fischer, enquanto que o anômero β corresponde ao diastereoisômero na qual essa relação é *trans*. Na presença de solventes o anel hemiacetal se abre e pode ciclizar novamente em outras formas, tanto piranosídica como furanosídica, num processo chamado mutarotação.[53] Em equilíbrio em solução aquosa esses anômeros apresentam razão de $\alpha:\beta = 38:62$. [53]

O anel piranosídico apresenta diferentes conformações possíveis (cadeira e barco, por exemplo) que, em geral, apresentam pequenas barreiras energéticas para a interconversão. O D-glicopiranosídeo apresenta duas conformações cadeira possíveis, 4C_1 e 1C_4 (Figura 4.2), sendo que a primeira conformação apresenta os substituintes do anel na posição equatorial (exceto a hidroxila em C1 do anômero α), enquanto que na segunda os substituintes estão em posições axiais.

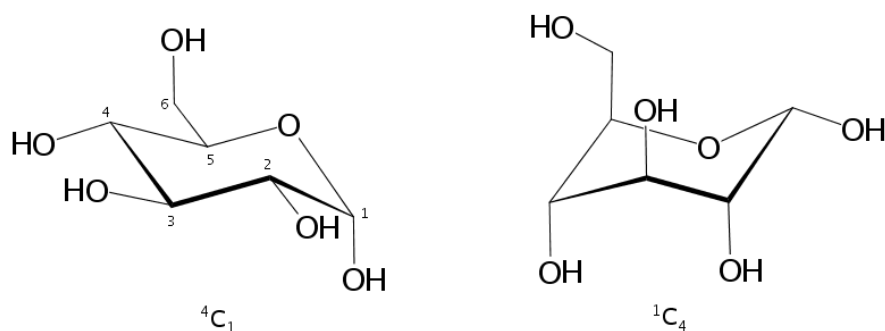


Figura 4.2. Conformações cadeira da α -D-Glicose.

A conformação 4C_1 do D-glicopiranosídeo (Glc) possui diferentes orientações relacionadas ao ângulo diedro formado por O5-C5-C6-O6, que assume três diferentes conformações (Figura 4.3). A conformação *gauche-gauche* (gg) apresenta O6 com uma relação *gauche* com ambos O5 e C4. Na conformação *gauche-trans* (gt), O6 assume uma conformação *gauche* em relação a O5 e *trans* em relação a C4. Para a conformação *trans-gauche* (tg) a relação de O6 é *trans* e *gauche* com O5 e C4, respectivamente.

As hidroxilas assumem um arranjo tanto no sentido horário como no sentido anti-horário, sendo que a orientação anti-horária é a mais estável.[54] Essa preferência na fase gasosa é governada por um balanço de interações estéricas, eletrostáticas e hiperconjugativas. As análises de QTAIM e NCI indicaram que as ligações de hidrogênio formando anéis de cinco membros são fracas ou inexistentes e a orientação das hidroxilas é induzida pela repulsão entre os pares de elétrons do oxigênio endocíclico com o oxigênio ligado ao carbono anomérico.[55]

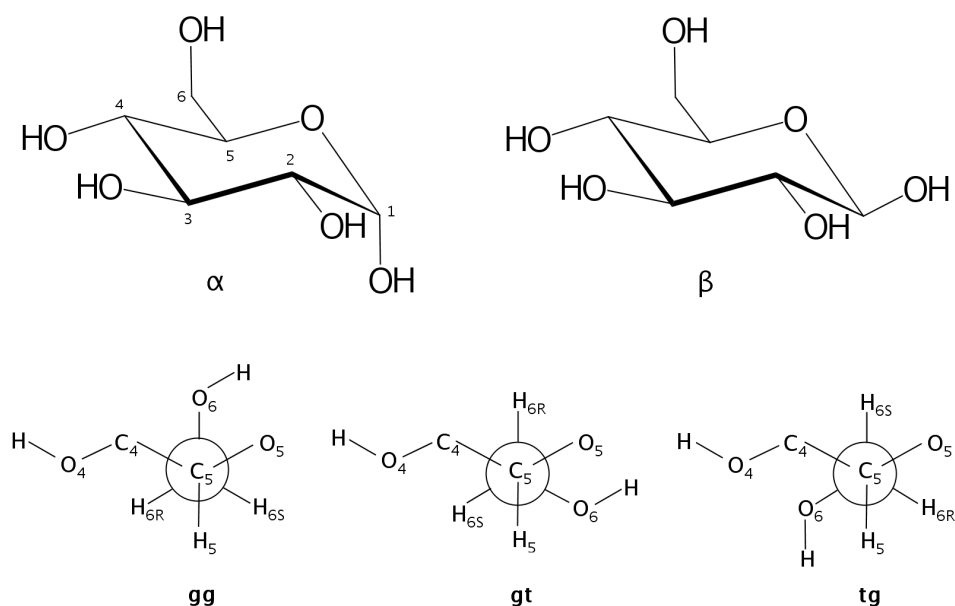


Figura 4.3. Conformações da D-Glicose.

Desse modo, cálculos de superfície de energia potencial em função dos diedros O5-C5-C6-O6 e C5-C6-O6-H foram realizados em M06-2X/6-31G tanto no vácuo (Figura 4.4) quanto em água (Figura 4.5) de modo a se observar os pontos de mínimo relacionados as conformações gg, gt e tg de ambos os anômeros de Glc.

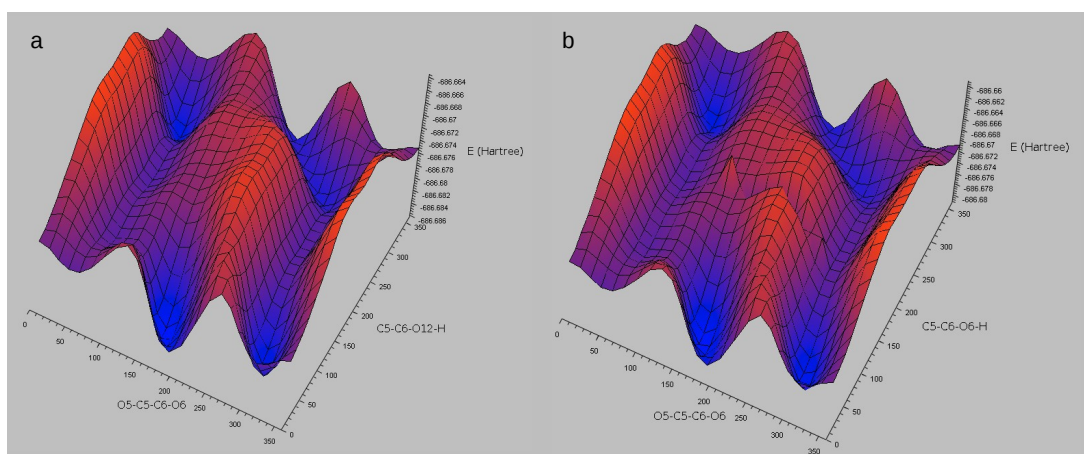


Figura 4.4. Superfície de energia potencial para a D-Glicose calculada em M06-2X/6-31G no vácuo. a) α -D-Glc; b) β -D-Glc.

Para o anômero α no vácuo foram observados sete pontos de mínimo. Desses sete pontos, quatro apresentaram energia relativa menor que $2,50 \text{ kcal mol}^{-1}$. Em água foram observados nove pontos de mínimo. Para o anômero β no vácuo também foram observados sete pontos de mínimo. Embora novamente três deles não sejam muito pronunciados e

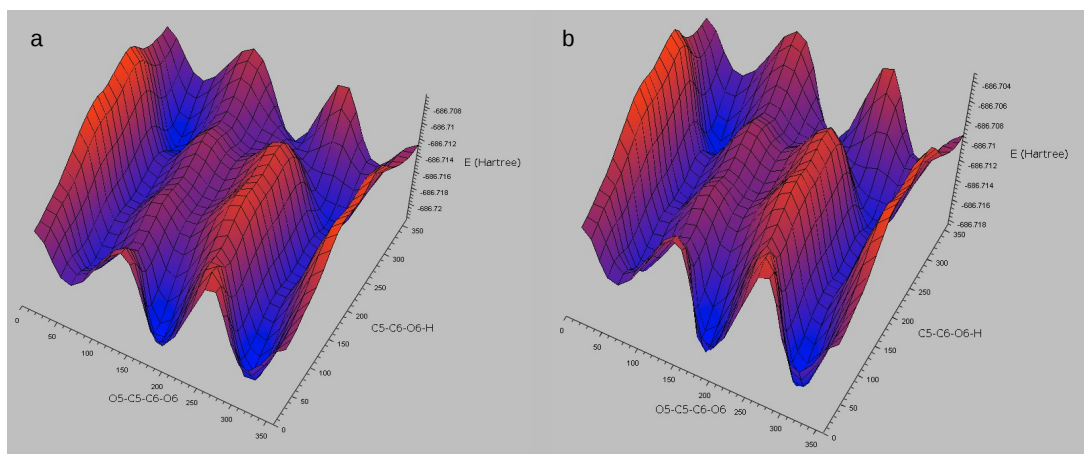


Figura 4.5. Superfície de energia potencial para a D-Glicose calculada em M06-2X/6-31G em água (IEF-PCM/Bondi). a) α -D-Glc; b) β -D-Glc.

apresentem uma maior energia relativa. Em água o mesmo comportamento do anômero α foi observado.

De uma maneira geral, a superfície de energia potencial em água apresentou pontos de mínimo mais pronunciados do que os observados no vácuo. Novas orientações da hidroxila em C6 foram observadas e todas as conformações foram posteriormente otimizadas em M06-2X/6-31++G(d,p) tanto no vácuo como em água, neste caso utilizando o modelo de solvatação contínuo IEF-PCM com a descrição da cavidade molecular pelos raios de Bondi. Cálculos de otimização em MP2/6-31++G(d,p) utilizando o mesmo modelo de solvatação em água também foram realizados. A energia relativa observada está expressa na Tabela 4.1.

Para cada uma das três conformações possíveis dos dois anômeros da D-Glicose (α -gg, α -gt, α -tg, β -gg, β -gt e β -tg) foram avaliados três rotâmeros que diferem na orientação da hidroxila de C6 (ângulo diedro C5-C6-O6-H). Essas variações são expressas pelos índices superiores $-$ e $+$, ou a ausência dele e referem-se a um ângulo diedro negativo, positivo e próximo de 180° , respectivamente. Os valores dos ângulos diedros e momentos de dipolo estão expressos na Tabela A.1 no Apêndice. Para a D-Glicose também foram otimizadas conformações com um arranjo das hidroxilas no sentido horário (entradas 19-24 na Tabela 4.1).

Com os níveis de teoria empregados, o anômero α foi mais estável que o anômero β , mas com a diferença de energia diminuindo com a solvatação em água.

Comparando-se a energia relativa observada no vácuo com a energia relativa observada em água percebe-se uma diminuição da energia relativa dos rotâmeros menos estáveis para cada conformação, sendo que em água foi possível observar alguns rotâmeros dos conformeros *trans-gauche* que não foram observados no vácuo (entradas 7, 9, 16 e 18 na Tabela 4.1).

Tabela 4.1. Energia relativa (kcal mol⁻¹) para as conformações da D-Glicose (com correção ZPE) em M06-2X/6-31++G(d,p) no vácuo e em água (IEF-PCM/Bondi) e em MP2/6-31++G(d,p) em água (IEF-PCM/Bondi).

Entrada	Conf.	M06-2X		MP2
		$\Delta E_{vác}$	$\Delta E_{água}$	$\Delta E_{água}$
1	α -gg ⁻	1,86	0,78	0,76
2	α -gg ⁺	0,00	0,00	0,00
3	α -gg	2,43	0,69	0,78
4	α -gt ⁻	0,13	0,05	0,07
5	α -gt ⁺	2,59	0,99	1,05
6	α -gt	2,30	1,00	1,07
7	α -tg ⁻	^a	2,84	3,15
8	α -tg ⁺	0,12	0,78	1,19
9	α -tg	^a	3,10	3,39
10	β -gg ⁻	3,03	1,08	1,06
11	β -gg ⁺	0,90	0,28	0,27
12	β -gg	3,62	1,14	1,08
13	β -gt ⁻	1,10	0,24	0,19
14	β -gt ⁺	3,60	0,93	0,97
15	β -gt	3,34	1,02	1,08
16	β -tg ⁻	^b	3,17	3,31
17	β -tg ⁺	1,20	1,18	1,44
18	β -tg	^b	3,38	3,49
19	α -gg ^{+cw}	0,59	1,57	1,84
20	α -gt ^{-cw}	2,18	1,85	2,08
21	α -tg ^{-cw}	0,93	2,45	3,10
22	β -gg ^{+cw}	3,27	2,07	2,40
23	β -gt ^{-cw}	4,60	2,51	2,58
24	β -tg ^{cw}	3,51	3,01	3,76

^a converteu para α -tg⁺.

^b converteu para β -tg⁺.

A orientação das hidroxilas no sentido anti-horário apresentou menores energias relativas quando comparadas com as conformações equivalentes com as hidroxilas orientadas no sentido horário (índice superior cw).

Sendo assim, o rotâmero mais estável de cada uma das três conformações dos anômeros α e β da D-Glicose com as hidroxilas na orientação anti-horária foram selecionados para uma investigação mais detalhada dos efeitos estereoeletrônicos envolvidos na preferência conformacional. Essas conformações estão representadas na Figura 4.6.

Os confôrmeros α -Glc-gg⁺ e α -Glc-gt⁻ apresentam a hidroxila O6H voltada na direção de um dos pares de elétrons de O5, enquanto que no confôrmero α -Glc-tg⁺ a hidroxila O6H está voltada para um dos pares de elétrons de O4. O comportamento das conformações do anômero β são semelhantes, com a orientação mais estável da hidroxila O6H assumindo uma posição que permita uma boa interação com um par de elétrons de um

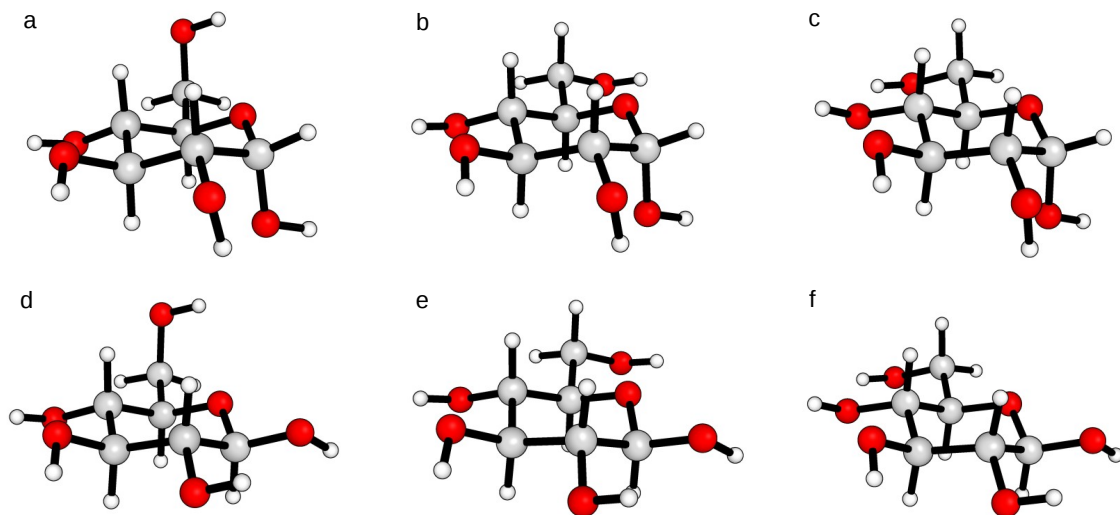


Figura 4.6. Estruturas otimizadas em M06-2X/6-31++G(d,p) em água (IEF-PCM/Bondi) para as conformações da D-Glicose. a) α -Glc-gg⁺; b) α -Glc-gt⁻; c) α -Glc-tg⁺; d) β -Glc-gg⁺; e) β -Glc-gt⁻; f) β -Glc-tg⁺;

átomo de oxigênio (O5 para as conformações *gauche-gauche* e *gauche-trans* e O4 para as conformações *trans-gauche*).

A Tabela 4.2 agrupa a energia relativa apenas dessas conformações calculadas em diferentes níveis de teoria.

Tabela 4.2. Energia relativa (kcal mol⁻¹) para as principais conformações da D-Glicose em diferentes níveis de teoria.

Entr.	Conf.	M06-2X ^a		MP2 ^a	MP2 ^b	
		$\Delta E_{vác}$	$\Delta E_{água}$	$\Delta E_{água}$	$\Delta E_{vác}$	$\Delta E_{água}$
1	α -gg ⁺	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2	α -gt ⁻	0,13	0,05	0,07	0,14	0,07
3	α -tg ⁺	0,12	0,78	1,19	0,50	0,86
4	β -gg ⁺	0,90	0,28	0,27	1,15	0,34
5	β -gt ⁻	1,10	0,24	0,19	1,15	0,27
6	β -tg ⁺	1,20	1,18	1,44	1,79	1,21

^a otimização com conjunto de funções de base 6-31++G(d,p), correção ZPE e modelo de solvatação IEF-PCM/Bondi quando em água.

^b cálculo de energia com conjunto de funções de base 6-311++G(2df,2pd) e o modelo de solvatação IEF-PCM/Bondi quando em água.

A ordem de estabilidade entre as conformações da D-Glicose não variou com a mudança do nível de teoria. As conformações α se mostraram mais estáveis que as conformações β mesmo com o modelo de solvatação em água ou o método MP2.

A análise dos fatores estereoeletrônicos envolvidos na preferência conformacional de cada anômero da D-Glicose foi realizada para as conformações mais estáveis no nível de

teoria M06-2X/6-31++G(d,p) utilizando a teoria dos orbitais naturais de ligação (NBO).

O primeiro aspecto investigado foi a importância do efeito hiperconjugativo presente em cada conformero. Para isso realizou-se cálculos de energia onde os orbitais ligantes continham a ocupância máxima possível (dois elétrons), de maneira semelhante a descrição de Lewis. Ou seja, não ocorria a transferência de elétrons de um orbital doador (geralmente um orbital ligante) para um orbital receptor (orbitais do tipo anti-ligante). Essa energia é então comparada a energia obtida antes desse processo e a variação de energia indica a importância das interações hiperconjugativas para cada conformero. A variação de energia obtida e a energia estérica envolvida em cada conformação de D-Glicose estão expressos na Tabela 4.3. No caso da energia estérica, este é um efeito desestabilizante devido a interação repulsiva entre orbitais ocupados.

Tabela 4.3. Variação da energia com a hiperconjugação (kcal mol⁻¹) e energia estérica (kcal mol⁻¹) para as conformações da D-Glicose calculada em M06-2X/6-31++G(d,p).

Entrada	Conf.	$\Delta E_{hiperconj.}$		Energia
		Vácuo	Água	Estérica
1	α -gg ⁺	483,453	474,877	405,00
2	α -gt ⁻	482,334	473,498	405,59
3	α -tg ⁺	484,872	476,135	406,74
4	β -gg ⁺	476,980	467,094	403,79
5	β -gt ⁻	475,924	465,964	404,58
6	β -tg ⁺	478,403	468,415	405,64

Observou-se que as conformações do anômero α sofrem uma maior influência dos efeitos hiperconjugativos do que as conformações do anômero β , enquanto que para o anômero β as interações estéricas são levemente menores. Ao se comparar os diferentes conformeros dentro de cada anômero pode-se observar que a conformação *trans-gauche* possui o maior efeito estabilizante devido as interações hiperconjugativas, mas também o maior efeito desestabilizante envolvido com as interações estéricas.

Uma análise mais detalhada pode ser feita ao se observar as interações específicas entre os orbitais. Na Tabela A.2 no Apêndice estão expressas as energias envolvidas na interação entre os orbitais doadores e receptores para a D-Glicose, onde a energia relacionada com cada interação tem um caráter estabilizante.

A principal diferença observada entre os anômeros α e β está relacionada as interações envolvendo o orbital σ^*_{C1-O1} (entradas 1-5, Tabela A.2). A posição da hidroxila O1H em axial no anômero α permite um excelente sobreposição do orbital η_{O5} com o σ^*_{C1-O1} (Figura 4.7). No anômero β a posição equatorial da hidroxila O1H não permite uma sobreposição tão eficiente entre esses orbitais. Como resultado, uma análise da energia das interações envolvendo a hidroxila O1H, a ligação C1H1 e os pares elétrons de O5 e

O1 (entradas 1-25, Tabela A.2) apresenta uma diferença média de 8,46 kcal mol⁻¹ entre os dois anômeros, sendo o anômero α o mais estável.

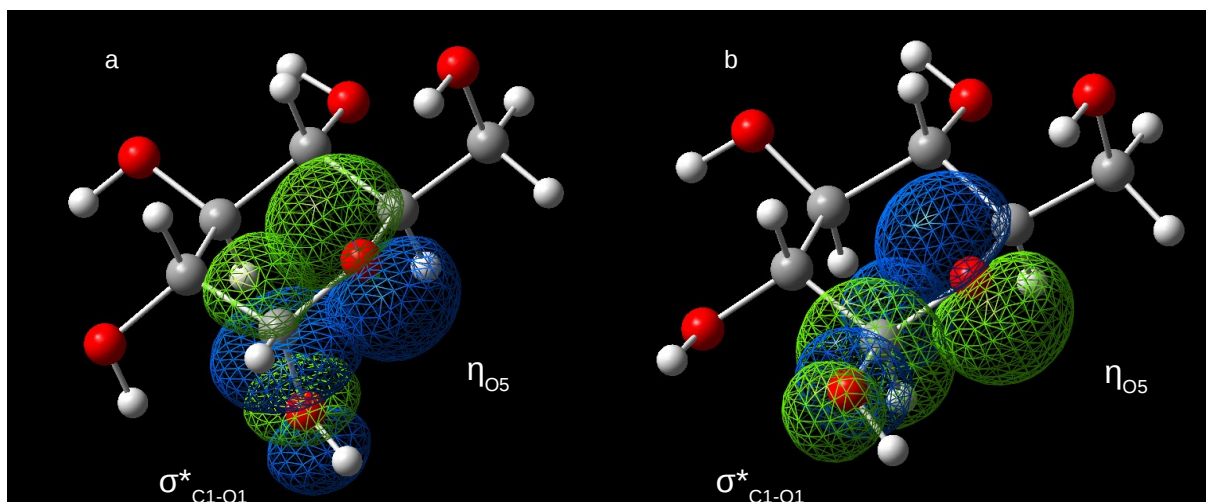


Figura 4.7. Orbitais σ^*_{C1-O1} e η_{O5} para a) α -Glc-gg⁺ e b) β -Glc-gg⁺ calculados em M06-2X/6-31++G(d,p).

Com relação ao diedro C5-C6-O6-H pode-se observar que os confôrmeros *trans-gauche* apresentam uma maior energia hiperconjugativa de estabilização relativa aos orbitais envolvidos nesse diedro (entradas 26-48, Tabela A.2), principalmente devido a interações do tipo ligação de hidrogênio entre os pares de elétrons de O4 e o orbital σ^*_{O6-H} . Entretanto, esta conformação também apresenta maiores contribuições de repulsão entre orbitais ocupados do que as demais conformações (Tabela A.3, no Apêndice). Dessa forma, a maior estabilidade observada para as conformações *gauche-gauche* pode ser entendida com base no balanço entre as interações estabilizantes (interações entre orbitais com alta ocupância e orbitais com baixa ocupância) e desestabilizantes (interações entre orbitais com alta ocupância).

Para verificar a importância dos efeitos hiperconjugativos de algumas interações específicas foram realizados cálculos de NBO em que determinados orbitais de baixa ocupância eram impedidos de atuar como orbitais receptores, de modo que a variação de energia forneceu uma estimativa da contribuição da deslocalização eletrônica para estes orbitais na estabilidade de cada confôrmero. Os orbitais avaliados foram σ^*_{C1-O1} , σ^*_{C6-O6} , σ^*_{C6-H6a} , σ^*_{C6-H6b} e σ^*_{O6-H} e a variação de energia está expressa na Tabela 4.4.

A análise desses dados indica a importância das interações envolvendo o orbital σ^*_{C1-O1} para o anômero α e do orbital σ^*_{O6-H} para os confôrmeros *trans-gauche*. As demais variações de energia estão relacionadas ao ângulo diedro C5-C6-O6-H e levam a um ligeiro favorecimento da conformação *gauche-gauche*. Para este ângulo diedro as variações mais pronunciadas para cada confôrmero estão relacionadas a interação com o orbital doador σ_{C5-H5} . No caso dos confôrmeros *gauche-trans* e *trans-gauche* a geometria da molécula

Tabela 4.4. Variação da energia (kcal mol⁻¹) com a remoção de orbitais para as conformações da D-Glicose calculada em M06-2X/6-31++G(d,p).

Confômero	σ^*_{C1-O1}	σ^*_{C6-O6}	σ^*_{C6-H6a}	σ^*_{C6-H6b}	σ^*_{O6-H}
α -gg ⁺	20,825	6,295	9,193	7,588	3,996
α -gt ⁻	20,706	4,999	7,470	10,184	4,139
α -tg ⁺	20,790	4,731	10,302	7,615	8,452
β -gg ⁺	13,761	6,082	9,106	7,609	3,795
β -gt ⁻	13,718	4,951	7,486	9,987	4,136
β -tg ⁺	13,708	4,642	10,129	7,619	8,451

posiciona uma ligação C-H com um ângulo próximo a 180° em relação a ligação C5-H5, enquanto que no caso do confômero *gauche-gauche* é a ligação C6-O6 que apresenta esse ângulo diedro.

Dados de ocupância dos orbitais σ^*_{C1-O1} , σ^*_{C6-O6} e σ^*_{O6-H} também apresentam essa tendência (Tabela 4.5), onde o orbital σ^*_{C1-O1} apresenta maior ocupância para as conformações do anômero α , o orbital σ^*_{C6-O6} apresenta maior ocupância para os confômeros *gauche-gauche* e o orbital σ^*_{O6-H} apresenta maior ocupância para o confômero *trans-gauche*. Valores de ocupância mais altos para orbitais do tipo receptores indicam maior deslocalização eletrônica para esses orbitais.

Tabela 4.5. Ocupância de orbitais para as conformações da D-Glicose calculada em M06-2X/6-31++G(d,p).

Confômero	σ^*_{C1-O1}	σ^*_{C6-O6}	σ^*_{O6-H}
α -gg ⁺	0,05114	0,01172	0,00790
α -gt ⁻	0,05074	0,00858	0,00830
α -tg ⁺	0,05112	0,00695	0,01602
β -gg ⁺	0,02959	0,01113	0,00740
β -gt ⁻	0,02938	0,00844	0,00833
β -tg ⁺	0,02943	0,00680	0,01604

4.1.2 D-Galactose

A D-Galactose difere da D-Glicose na posição da hidroxila em C4, que está na posição axial na D-Galactose. Ela também apresenta dois anômeros e possibilidade de três confômeros principais (Figura 4.8) como a D-Glicose. A proporção em equilíbrio em água entre os anômeros do anel piranosídico é de $\alpha:\beta = 30:64$, com uma contribuição de 6% dos anômeros do isômero furanosídico da D-Galactose (2,5 e 3,5 % para α e β , respectivamente).[53]

As possíveis conformações dos anômeros α e β de D-Galactopiranosose foram investigadas através de superfícies de energia potencial calculadas em M06-2X/6-31G, variando-se os

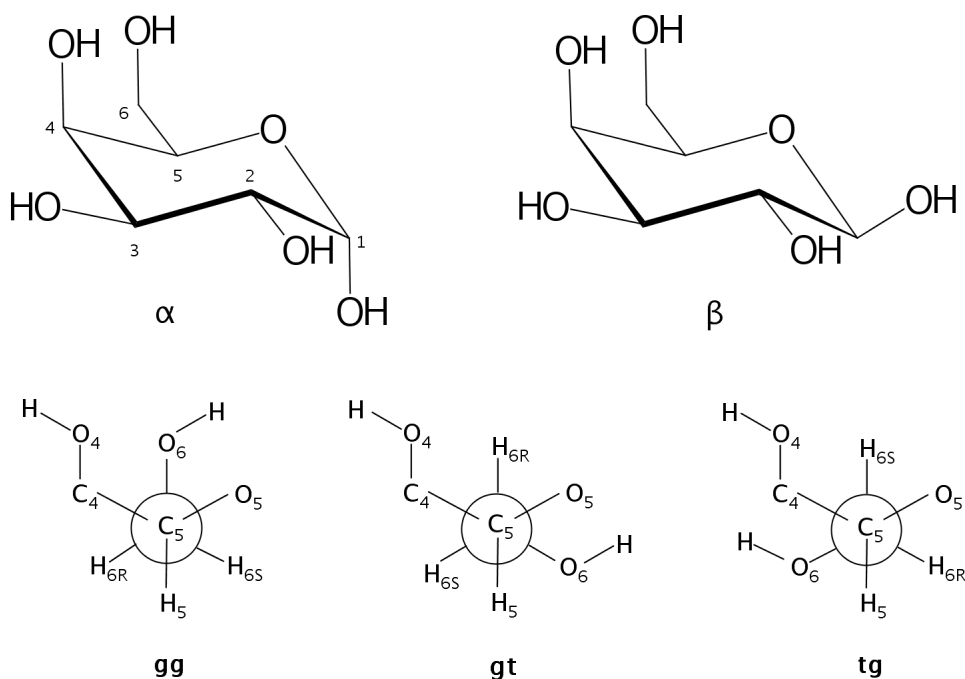


Figura 4.8. Conformações da D-Galactose.

ângulos diedros O5-C5-C6-O6 e C5-C6-O6-H, tanto no vácuo (Figura 4.9) quanto em água (Figura 4.10, com o modelo de solvatação IEF-PCM/Bondi). Novamente a inclusão do modelo de solvatação em água levou a mínimos mais pronunciados que os observados no vácuo.

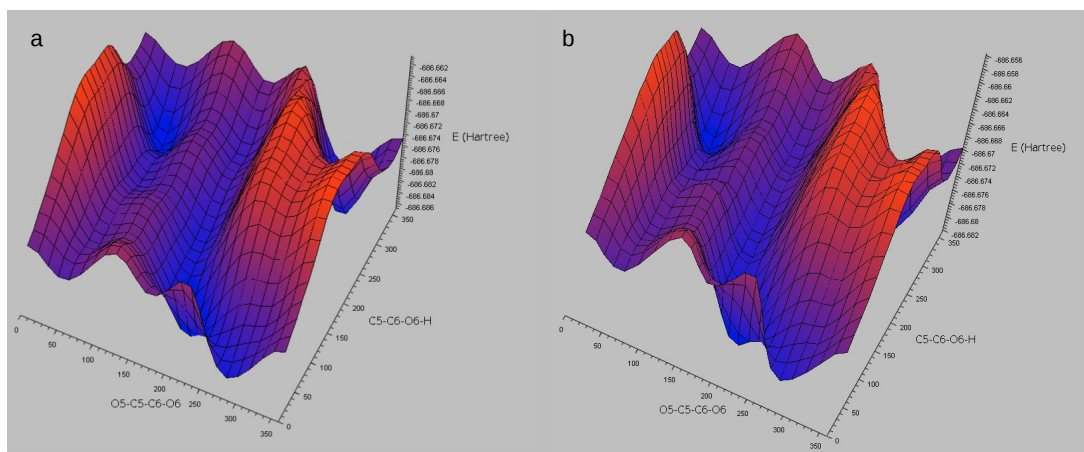


Figura 4.9. Superfície de energia potencial para a D-Galactose calculada em M06-2X/6-31G no vácuo. a) α -D-Gal; b) β -D-Gal.

Com base nesses resultados foram otimizados três rotâmeros diferindo na orientação da hidroxila O6H (ângulo diedro C5-C6-O6-H) para cada um dos três confôrmeros (*gauche*-

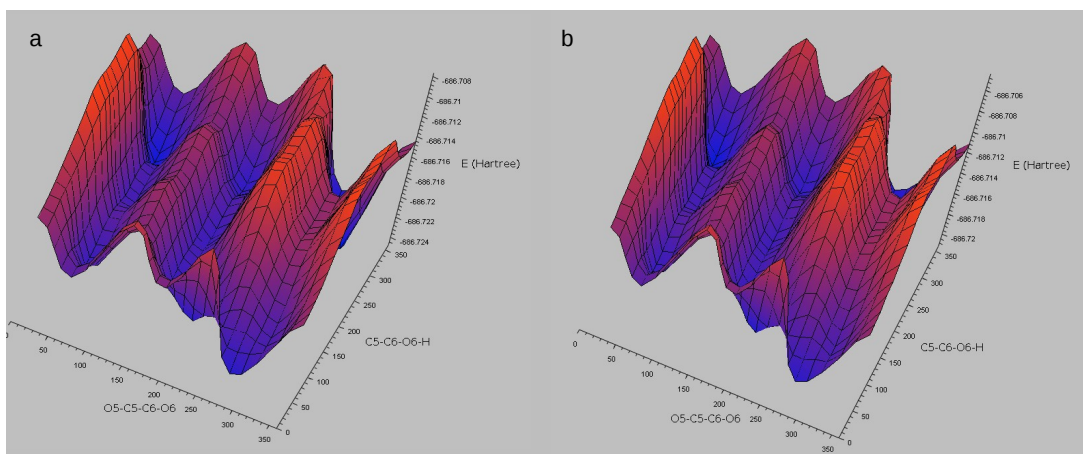


Figura 4.10. Superfície de energia potencial para a D-Galactose calculada em M06-2X/6-31G em água (IEF-PCM/Bondi). a) α -D-Gal; b) β -D-Gal.

gauche, *gauche-trans* e *trans-gauche*) de cada um dos dois anômeros (α e β). Os resultados estão expressos na Tabela 4.6. Informações a respeito de cada um dos ângulos diedros e momento de dipolo calculados no vácuo e em água estão expressos na Tabela A.4 no Apêndice.

Tabela 4.6. Energia relativa (kcal mol^{-1}) para as conformações da D-Galactose (com correção ZPE) em M06-2X/6-31++G(d,p) no vácuo e em água (IEF-PCM/Bondi) e em MP2/6-31++G(d,p) em água (IEF-PCM/Bondi).

Entrada	Conf.	M06-2X		MP2
		ΔE_{vac}	$\Delta E_{\text{água}}$	$\Delta E_{\text{água}}$
1	$\alpha\text{-gg}^-$	0,60	0,00	0,37
2	$\alpha\text{-gg}^+$	^a	1,99	2,35
3	$\alpha\text{-gg}$	7,77	3,04	3,25
4	$\alpha\text{-gt}^-$	0,00	0,03	0,07
5	$\alpha\text{-gt}^+$	2,99	0,68	0,70
6	$\alpha\text{-gt}$	2,01	0,69	0,73
7	$\alpha\text{-tg}^-$	2,39	0,95	1,14
8	$\alpha\text{-tg}^+$	0,41	0,98	1,34
9	$\alpha\text{-tg}$	1,40	1,15	1,36
10	$\beta\text{-gg}^-$	2,04	0,39	0,58
11	$\beta\text{-gg}^+$	^b	2,21	2,48
12	$\beta\text{-gg}$	9,31	3,37	3,49
13	$\beta\text{-gt}^-$	1,37	0,09	0,00
14	$\beta\text{-gt}^+$	4,33	0,88	0,78
15	$\beta\text{-gt}$	3,37	0,81	0,67
16	$\beta\text{-tg}^-$	3,79	1,10	1,15
17	$\beta\text{-tg}^+$	1,56	1,23	1,30
18	$\beta\text{-tg}$	2,61	1,16	1,37

^a converteu para $\alpha\text{-gg}^-$.

^b converteu para $\beta\text{-gg}^-$.

Os rotâmeros mais estáveis observados foram aqueles em que a hidroxila O6H formava interações do tipo ligação de hidrogênio com os pares de elétrons dos átomos de O5 e O4 nos cômformeros *gauche-gauche* e *gauche-trans* tanto no vácuo quanto em água. Mas para os cômformeros *trans-gauche* o comportamento observado foi diferente no vácuo e em água. Para este cômformero, o rotâmero α -tg⁺ com o ângulo diedro C5-C6-O6-H em torno de 76,0° (Tabela A.4) foi mais estável no vácuo, enquanto que em água o rotâmero α -tg⁻ com o ângulo diedro C5-C6-O6-H de valor negativo (em torno -70,0°) passou a ser o mais estável. Esse comportamento pode ser entendido com base na diferença de momento de dipolo entre esses cômformeros (Tabela A.4). A diferença de energia observada entre os diferentes rotâmeros do cômformero *trans-gauche* foi relativamente pequena em água, ao passo que era bem pronunciada no vácuo.

Para a D-Galactose, embora os rotâmeros *trans-gauche* também tenham sofrido uma diminuição na energia relativa em água, eles passaram a ser menos estáveis que os cômformeros *gauche-gauche* quando comparada a energia relativa no vácuo.

As estruturas mais estáveis em água para cada um dos cômformeros da D-Galactose são apresentadas na Figura 4.11. Os resultados dos cálculos de otimização e energia em diferentes níveis de teoria para estas conformações estão expressos na Tabela 4.7.

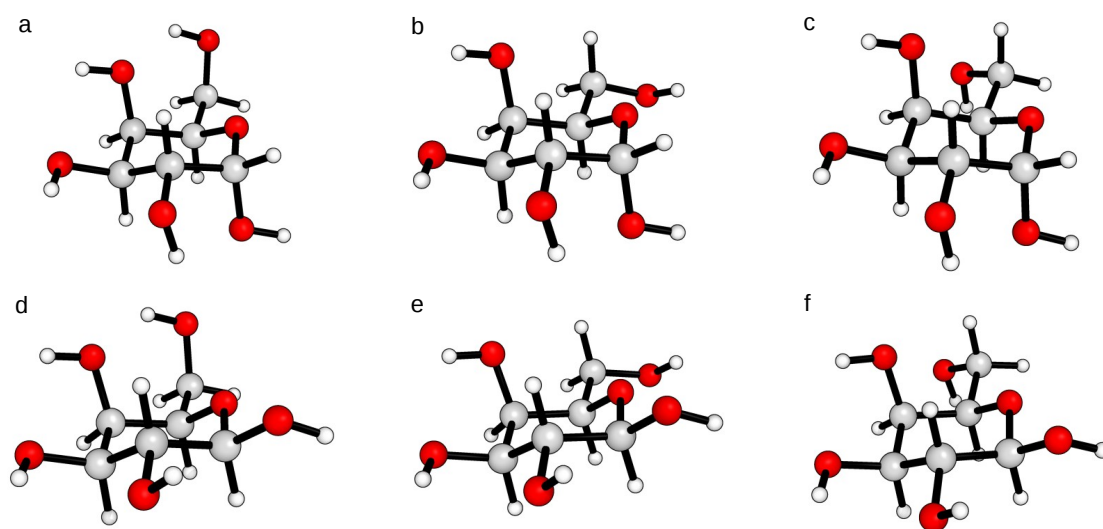


Figura 4.11. Estruturas otimizadas em M06-2X/6-31++G(d,p) em água (IEF-PCM/Bondi) para as conformações da D-Galactose. a) α -Gal-gg⁻; b) α -Gal-gt⁻; c) α -Gal-tg⁻; d) β -Gal-gg⁻; e) β -Gal-gt⁻; f) β -Gal-tg⁻;

Para a D-Galactose em água é importante ressaltar a pequena diferença de energia entre as conformações α -Gal-gg⁻, α -Gal-gt⁻ e β -Gal-gt⁻.

A análise dos efeitos estereoeletrônicos envolvidos na preferência conformacional foi realizada de maneira semelhante ao apresentado para a D-Glicose utilizando a teoria dos orbitais naturais de ligação (NBO). De acordo com os dados expressos na Tabela 4.8, o

Tabela 4.7. Energia relativa (kcal mol⁻¹) para as principais conformações da D-Galactose em diferentes níveis de teoria.

Entr.	Conf.	M06-2X ^a		MP2 ^a	MP2 ^b	
		$\Delta E_{vác}$	$\Delta E_{água}$	$\Delta E_{água}$	$\Delta E_{vác}$	$\Delta E_{água}$
1	α -gg ⁻	0,60	0,00	0,37	0,88	0,07
2	α -gt ⁻	0,00	0,03	0,07	0,00	0,00
3	α -tg ⁻	0,41	0,95	1,14	2,37	0,96
4	β -gg ⁻	2,04	0,39	0,58	2,98	0,42
5	β -gt ⁻	1,37	0,09	0,00	1,62	0,24
6	β -tg ⁻	1,56	1,10	1,15	4,27	1,27

^a otimização com conjunto de funções de base 6-31++G(d,p), correção ZPE e modelo de solvatação IEF-PCM/Bondi quando em água.

^b cálculo de energia com conjunto de funções de base 6-311++G(2df,2pd) e o modelo de solvatação IEF-PCM/Bondi quando em água.

efeito hiperconjugativo foi bastante pronunciado para as conformações *gauche-gauche*, seguido pelas conformações *gauche-trans* e *trans-gauche*. Entretanto, foi observado também uma maior energia estérica para os confôrmeros *gauche-gauche*.

Tabela 4.8. Variação da energia com a hiperconjugação (kcal mol⁻¹) e energia estérica (kcal mol⁻¹) para as conformações da D-Galactose calculada em M06-2X/6-31++G(d,p).

Entrada	Conf.	$\Delta E_{hiperconj.}$		Energia
		Vácuo	Água	Estérica
1	α -gg ⁻	494,763	484,553	410,02
2	α -gt ⁻	485,043	476,102	407,87
3	α -tg ⁻	484,357	474,454	406,15
4	β -gg ⁻	489,089	477,045	408,48
5	β -gt ⁻	479,089	468,763	406,67
6	β -tg ⁻	478,726	466,946	404,90

A principal interação orbital que leva a estabilização das conformações *gauche-gauche* observada foi entre os orbitais η_{O4} e σ^*_{O6-H} (Tabela A.5 no Apêndice). Essa interação não foi observada para as demais conformações devido a orientação não ser favorável.

A Tabela A.6 no Apêndice apresenta as interações entre orbitais ocupados para as conformações da D-Galactose.

A diferença de energia observada para as conformações da D-Galactose pode ser entendida com o balanço das interações hiperconjugativas (incluindo as interações do tipo ligação de hidrogênio), repulsão estérica e momento de dipolo, que em água diminui a energia relativa dos confôrmeros que apresentam maiores momentos de dipolo (Tabela A.4).

As informações nas Tabela 4.9 e Tabela 4.10 reforçam a importância dos efeitos hiperconjugativos para a estabilidade das conformações *gauche-gauche*, que difere das demais

conformações nas interações envolvendo o orbital σ^*_{O6-H} .

Tabela 4.9. Variação da energia (kcal mol⁻¹) com a remoção de orbitais para as conformações da D-Galactose calculada em M06-2X/6-31++G(d,p).

Confôrmnero	σ^*_{C1-O1}	σ^*_{C6-O6}	σ^*_{C6-H6a}	σ^*_{C6-H6b}	σ^*_{O6-H}
α -gg ⁻	21,379	6,417	7,731	9,695	9,207
α -gt ⁻	20,951	5,160	7,519	9,700	3,937
α -tg ⁻	21,160	4,845	8,583	8,512	3,160
β -gg ⁻	13,966	6,162	7,734	9,730	9,208
β -gt ⁻	13,810	5,094	7,524	9,523	3,939
β -tg ⁻	13,921	4,804	8,434	8,498	3,136

Tabela 4.10. Ocupância de orbitais para as conformações da D-Galactose calculada em M06-2X/6-31++G(d,p).

Confôrmnero	σ^*_{C1-O1}	σ^*_{C6-O6}	σ^*_{O6-H}
α -gg ⁻	0,05331	0,01177	0,01679
α -gt ⁻	0,05173	0,00899	0,00782
α -tg ⁻	0,05247	0,00700	0,00614
β -gg ⁻	0,03021	0,01109	0,01676
β -gt ⁻	0,02974	0,00880	0,00786
β -tg ⁻	0,03002	0,00697	0,00606

Em relação aos efeitos estereoeletrônicos observados na D-Glicose, a D-Galactose difere no confôrmnero que tem interação com O4. Enquanto que no primeiro caso a geometria favorece a interação $\eta_{O4} \rightarrow \sigma^*_{O6-H}$ no confôrmnero *trans-gauche*, para a segunda molécula a geometria permite essa interação no confôrmnero *gauche-gauche*. Essa diferença de geometria também leva a uma diferença de energia relacionada ao efeito estérico mais pronunciada nas conformações da D-Galactose do que o observado na D-Glicose (Tabela A.3 e Tabela A.6), principalmente para a conformação *gauche-gauche*.

4.1.3 D-Sacarose

A D-Sacarose é um dissacarídeo constituído por uma unidade de glicose e uma de frutose conectada numa sequência α -D-Glc-(1→2)- β -D-Fru (Figura 4.12). Na forma cristalina, a D-Sacarose apresenta os ângulos diedro ϕ (O5-C1-O1-C8) e ψ (C1-O1-C8-O8) da ligação glicosídica com valores de 108° e -55°, respectivamente.[56] Mas o comportamento em água em relação a ligação glicosídica não é muito claro, uma vez que alguns estudos de RMN apontam para resultados onde uma única conformação rígida semelhante a estrutura cristalina está presente [57, 58, 59, 60, 61] enquanto que outros sugerem que deve-se levar em consideração diferentes conformações para se obter uma boa correlação

entre os dados experimentais e teóricos.[62, 63, 64, 65, 66, 67, 68] Essas diferenças observadas estão relacionadas ao fato de que a interpretação dos dados de RMN dependem dos modelos estruturais para essas moléculas flexíveis. E esses modelos estruturais são altamente dependentes do campo de força e modelo de solvatação utilizados para descrever a molécula.

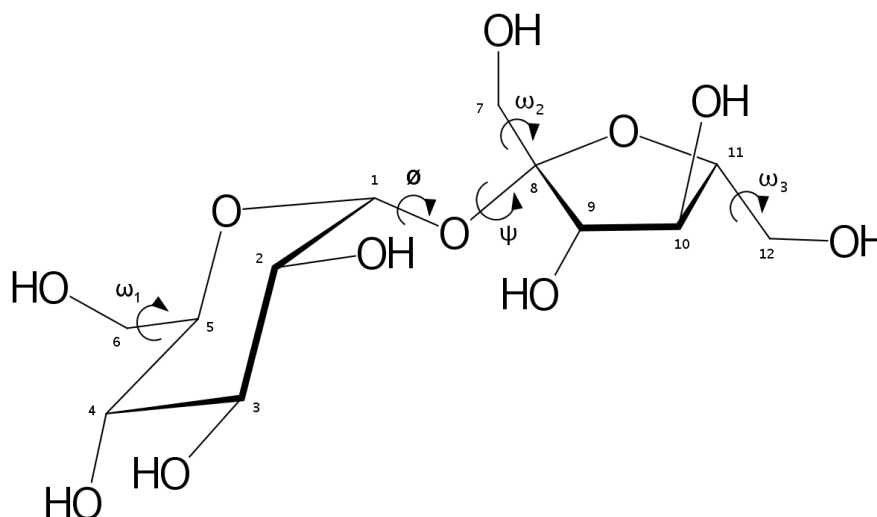


Figura 4.12. Definição de numeração e ângulos diedros da D-Sacarose.

A maior parte dos trabalhos envolvendo o estudo de diferentes conformações da D-Sacarose em água envolvem cálculos de dinâmica molecular com diferentes campos de força. A partir de um levantamento na literatura [62, 69, 70, 71] e de cálculos de busca conformacional a partir da estrutura cristalina (MCMM/OPLS_2005), diferentes conformações da D-Sacarose foram selecionadas para investigação dos efeitos estereoeletrônicos envolvidos na ligação glicosídica empregando o nível de teoria M06-2X/6-31++G(d,p) e utilizando a teoria dos orbitais naturais de ligação (NBO) e interações não-covalentes (NCI).

A Tabela 4.11 apresenta as energias relativas observadas para essas conformações tanto no vácuo quanto em água utilizando o modelo de solvatação implícito.

As estruturas foram agrupadas de acordo com os ângulos diedros ϕ e ψ da ligação glicosídica em sete grupos diferentes (S1-7) e identificadas com relação a orientação adotada pelos diedros ω_1 (O5-C5-C6-O6), ω_2 (O8-C8-C7-O7) e ω_3 (O8-C11-C12-O12) apresentados na Figura 4.12 em *gauche-gauche*, *gauche-trans* e *trans-gauche*. Os valores para os ângulos diedros calculados no vácuo e em água estão expressos nas Tabela A.7 e Tabela A.8, respectivamente.

No vácuo, apenas as conformações do grupo S1 tem contribuição significativa para o equilíbrio (entradas 1-4, Tabela 4.11). Com a inclusão do modelo de solvatação contínuo

Tabela 4.11. Energia relativa (kcal mol⁻¹) para as conformações da D-Sacarose (com correção ZPE) em M06-2X/6-31++G(d,p) no vácuo e em água (IEF-PCM/Bondi).

Entrada	Confômero	ΔE_{vac}	$\Delta E_{água}$
1	S1-gg-tg-gg	0.38	0.08
2	S1-gt-tg-gg	0.58	0.00
3	S1-tg-tg-gg	0.00	1.01
4	S1-gt-tg-gg ^{ccw}	2.27	0.75
5	S2-gg-gt-tg	10.09	6.95
6	S2-gg-gt-gg	5.67	2.07
7	S2-gg-tg-gg	7.51	5.11
8	S2-gt-gt-gg	7.16	1.79
9	S2-tg-gt-gg	9.74	7.58
10	S2-tg-gt-gg	5.73	3.10
11	S3-gt-tg-gt	7.73	3.21
12	S3-tg-tg-tg	8.21	4.49
13	S4-gg-gt-tg	10.92	7.67
14	S4-gg-gt-tg	9.55	8.34
15	S4-gg-gt-gt	10.38	6.95
16	S4-gt-gg-gt	9.20	5.74
17	S4-gt-gt-tg	11.21	7.57
18	S4-tg-gt-tg	11.46	8.50
19	S4-tg-gt-gt	7.84	5.39
20	S5-gg-tg-gg	7.90	4.15
21	S6-gg-tg-tg	7.72	8.13
22	S7-gg-tg-gg	8.19	4.89

ocorreu uma diminuição bem pronunciada na energia relativa observada, mas com o grupo S1 ainda predominante no equilíbrio.

Na comparação referente ao ângulo diedro ω_1 das conformações do grupo S1, pode-se observar que no vácuo a conformação *trans-gauche* era a mais estável, mas passou a ser a menos estável das três conformações em água.

Com relação a orientação das hidroxilas, o arranjo no sentido horário (S1-gt-tg-gg) se mostrou mais estável que o arranjo no sentido anti-horário (S1-gt-tg-gg^{ccw}).

De forma a se avaliar os efeitos esteroeletrônicos envolvidos na preferência conformacional da D-Sacarose foi selecionada a conformação mais estável de S1-3 em água para análises de NBO e NCI. As diferentes conformações do grupo S1 também foram analisadas por NBO para investigar as influências na porção glicosídica da molécula. A energia relativa calculada em diferentes níveis de teoria para essas conformações estão reunidas na Tabela 4.12 e as estruturas estão apresentadas na Figura 4.13.

A variação do ângulo diedro ϕ observado para as conformações mais estáveis de S1-3 ficam num intervalo menor que 20 graus. Para a conformação do grupo S1 o ângulo diedro é de 110,8°, enquanto que para as conformações do grupo S2 e S3 os ângulos diedros são

Tabela 4.12. Energia relativa (kcal mol⁻¹) para as principais conformações da D-Sacarose em diferentes níveis de teoria.

Entrada	Confômero	M06-2X ^a		MP2 ^b	
		$\Delta E_{vác}$	$\Delta E_{água}$	$\Delta E_{vác}$	$\Delta E_{água}$
1	S1-gt-tg-gg	0,58	0,00	0,25	0,00
2	S2-gt-gt-gg	7,16	1,79	8,14	2,29
3	S3-gt-tg-gt	7,73	3,21	9,32	3,21
4	S1-gg-tg-gg	0,38	0,08	0,00	0,44
5	S1-tg-tg-gg	0,00	1,01	0,31	1,44
6	S1-gt-tg-gg ^{ccw}	2,27	0,75	2,45	0,66

^a otimização com conjunto de funções de base 6-31++G(d,p), correção ZPE e modelo de solvatação IEF-PCM/Bondi quando em água.

^b cálculo de energia com conjunto de funções de base 6-311++G(2df,2pd) e o modelo de solvatação IEF-PCM/Bondi quando em água.

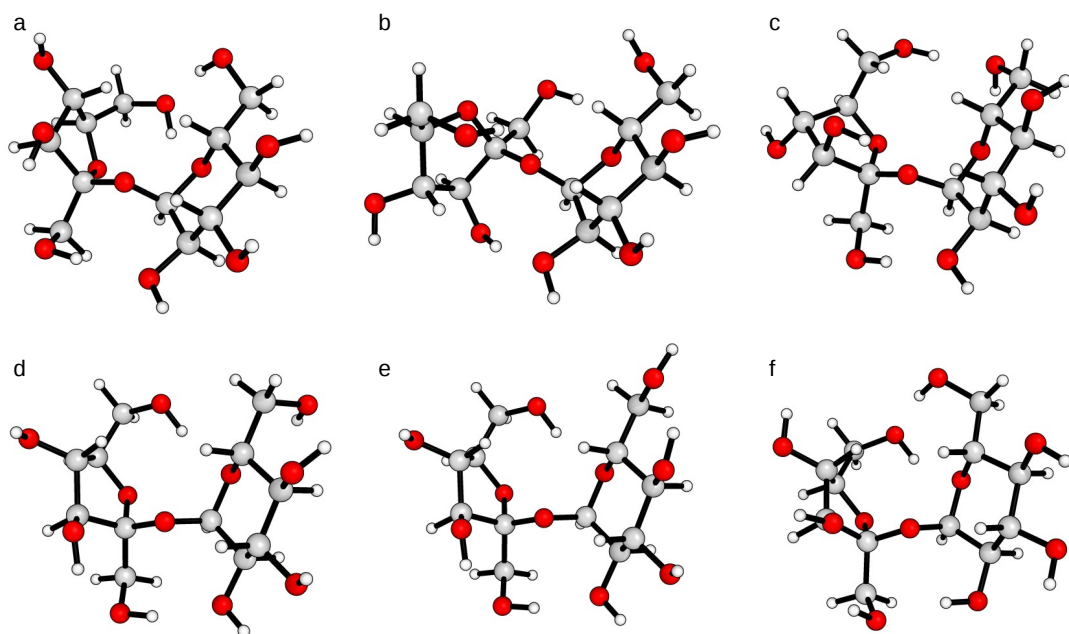


Figura 4.13. Estruturas otimizadas em M06-2X/6-31++G(d,p) em água (IEF-PCM/Bondi) para as conformações da D-Sacarose. a) S1-gt-tg-gg; b) S2-gt-gt-gg; c) S3-gt-tg-gt; d) S1-gg-tg-gg; e) S1-tg-tg-gg; f) S1-gt-tg-gg^{ccw}.

bem próximos, com valores de 93,8 e 95,5°, respectivamente. Com relação ao ângulo diedro ψ , as variações observadas entre os diferentes grupos são maiores. A conformação S1 apresenta um ângulo diedro de -44,9°, enquanto que para a conformação do grupo S2 é de -160,1°. Para S3 é de -61,9°. Com base nesses ângulos e nas estruturas a-c apresentadas na Figura 4.13 pode-se observar que a principal diferença entre a conformação S1 e S2 está relacionada com a orientação da parte furanosídica da D-Sacarose, enquanto que a principal diferença entre as conformações S1 e S3 são as interações do tipo ligações de

hidrogênio observadas.

As interações do tipo ligação de hidrogênio intramolecular são responsáveis pela conformação apresentada pela estrutura cristalina da D-Sacarose e foi uma característica observada para todas as conformações dos grupos S1-3. A estrutura cristalina possui uma interação entre O2 e a hidroxila O7-H (distância de 1,85 Å) e uma entre O5 e O12-H (distância de 1,89 Å). As conformações estudadas da D-Sacarose também apresentam interações do tipo ligação de hidrogênio. Essas interações podem ser observadas na Figura 4.14, que mostra a superfície de interações não-covalentes (NCI), onde as superfícies de coloração azul representam interações não-covalentes atrativas fortes do tipo ligações de hidrogênio, a verde representa interações do tipo van der Waals e a vermelha interações do tipo estérica. A Figura 4.15 apresenta o gráfico de gradiente de densidade reduzida versus densidade eletrônica multiplicada pelo sinal do autovalor da segunda Hessiana para os três conformêros dos grupos S1-3 da D-Sacarose.

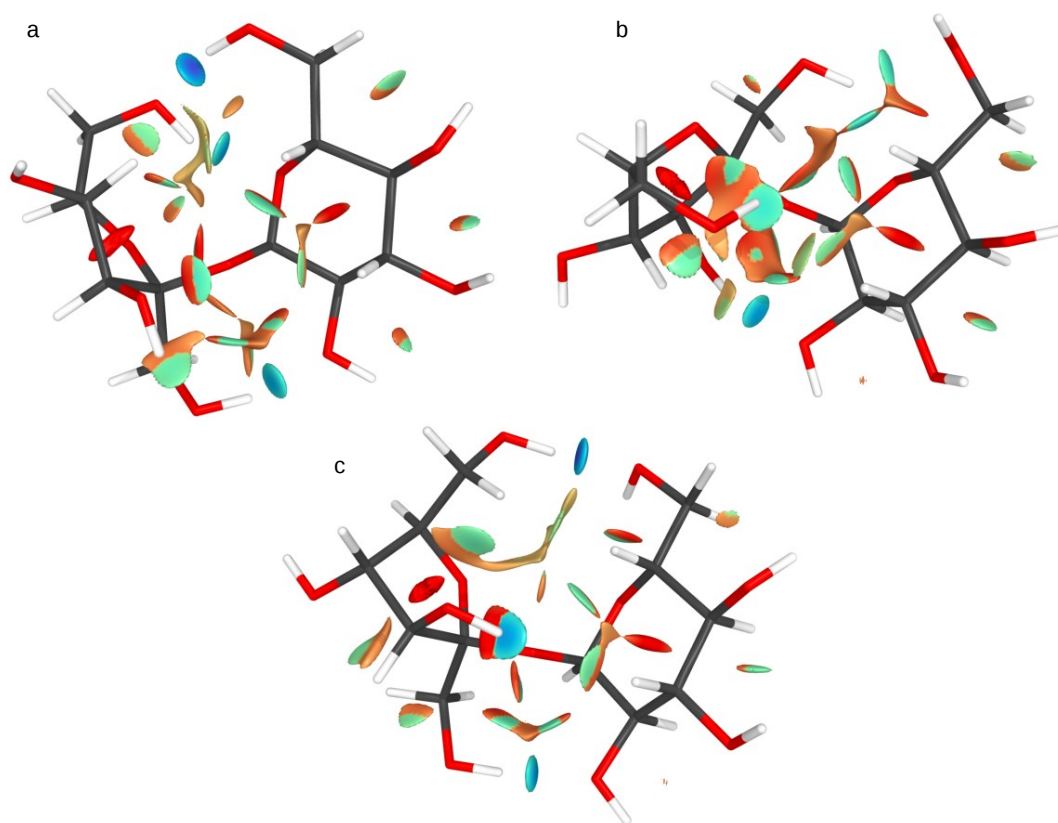


Figura 4.14. Superfície de interações não-covalentes para as conformações da D-Sacarose. a) S1-gt-tg-gg; b) S2-gt-gt-gg; c) S3-gt-tg-gt. Isosuperfície de 0,5 au. Escala de cores azul-verde-vermelho (-0,04 – 0,02 au) de acordo com o sinal de $(\lambda_2\rho)$.

Para a conformação do grupo S1 foram observados três pontos de interação caracterizados como ligação de hidrogênio pela análise de NCI. A primeira entre o O5 e a hidroxila O12-H (1,97 Å), a segunda entre O12 e a hidroxila O6-H (1,82 Å) e a terceira entre O2

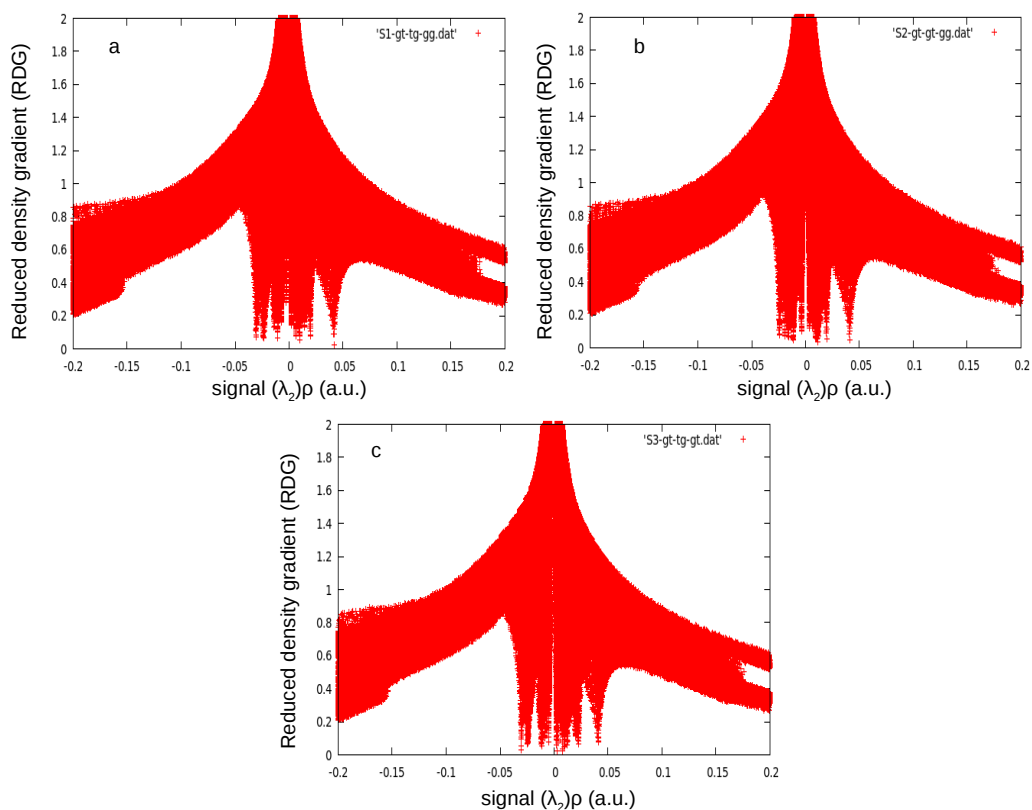


Figura 4.15. Gradiente de densidade reduzida versus densidade eletrônica multiplicada pelo sinal de $\lambda_2\rho$ para as conformações da D-Sacarose. a) S1-gt-tg-gg; b) S2-gt-gt-gg; c) S3-gt-tg-gt.

e a hidroxila O7-H (1,97 Å). Para a conformação do grupo S2 apenas uma interação foi observada, entre O2 e a hidroxila O9-H (1,94 Å). E para a conformação do grupo S3 foram observadas três interações. A primeira entre O1 e a hidroxila O9-H (2,01 Å). A segunda entre O2 e a hidroxila O7-H (1,93 Å). E a terceira entre O6 a hidroxila O12-H (1,84 Å).

A importância das interações hiperconjugativas para a maior estabilidade da conformação do grupo S1 em relação as conformações do grupo S2 e S3 pode ser observada pela variação da energia ao se remover esses efeitos conforme dados apresentados na Tabela 4.13. A conformação S1-gt-tg-gg apresenta o maior efeito estabilizante devido a essas interações. A preferência por essa conformação frente as demais conformações do grupo S1 também estão correlacionadas com um maior efeito hiperconjugativo. Entretanto, a conformação mais estável do grupo S1 também apresenta a maior repulsão estérica entre os orbitais ocupados. Uma das razões para esse maior efeito estérico está na maior proximidade dos grupos hidroxilas proporcionados pelas interações do tipo ligação de hidrogênio.

Uma análise mais detalhada de quais efeitos estão envolvidos na preferência conformacional para a D-Sacarose pode ser feita através da análise das interações de NBO expressas na Tabela A.9. As entradas 1-27 envolvem as interações do tipo ligação de hidrogênio

Tabela 4.13. Variação da energia com a hiperconjugação (kcal mol^{-1}) e energia estérica (kcal mol^{-1}) para as conformações da D-Sacarose calculada em M06-2X/6-31++G(d,p).

Entrada	Confômero	$\Delta E_{\text{hiperconj.}}$		Energia
		Vácuo	Água	Estérica
1	S1-gt-tg-gg	1005,850	991,662	835,34
2	S2-gt-gt-gg	997,713	981,088	827,59
3	S3-gt-tg-gt	996,652	981,135	832,25
4	S1-gg-tg-gg	993,202	980,545	829,01
5	S1-tg-tg-gg	994,186	981,725	832,76
6	S1-gt-tg-gg ^{ccw}	1011,711	995,378	835,74

entre pares de elétrons dos átomos de oxigênio com os orbitais σ^* de ligações O-H. As entradas 28-67 apresentam as interações que envolvem as ligações C1-O1 e O1-C8, envolvidas na ligação glicosídica. As entradas 68-72 agrupam interações via espaço observadas entre o grupo piranosídico e o grupo furanosídico que são diferentes de ligações de hidrogênio, ou seja, interações via espaço que não envolvem $\text{O} \cdots \text{H}-\text{O}$. Por fim, as entradas 73-95 apresentam as interações envolvidas no diedro ω_1 .

As interações do tipo ligação de hidrogênio favorecem a conformação do grupo S1 (37,56 kcal mol^{-1}), seguida pela conformação do grupo S3 e S2 (34,04 e 27,29 kcal mol^{-1} , respectivamente). A conformação do grupo S2 é a que apresenta maior efeito estabilizante envolvendo os orbitais das ligações C1-O1 e O1-C8 (110,02 kcal mol^{-1}), mas com uma diferença pequena para a conformação do grupo S1 (109,50 kcal mol^{-1}). Para a conformação do grupo S3 essas interações apresentam uma energia de 104,90 kcal mol^{-1} . Interações via espaço diferentes de ligações de hidrogênio só foram observadas para as conformações do grupo S2 e S3 (1,26 e 2,40 kcal mol^{-1} , respectivamente).

De uma maneira geral, observou-se uma grande contribuição das interações do tipo ligação de hidrogênio e interações envolvendo os orbitais da ligação glicosídica para o confômero do grupo S1, o que se sobrepõe ao maior efeito das interações estéricas observado para esse grupo. A conformação S2 apresenta uma energia de estabilização apenas levemente menor que a conformação do grupo S3, mas com uma interação estérica que favorece essa conformação sobre a do grupo S3. Embora a energia de estabilização das conformações do grupo S2 e S3 sejam próximas elas diferem no tipo de interações. Para a conformação do grupo S3 são as interações do tipo ligação de hidrogênio e demais interações via espaço que se destacam sobre as interações do confômero do grupo S2, enquanto que para este último confômero são as interações envolvidas na ligação glicosídica e no diedro ω_1 que se destacam sobre a conformação do grupo S3.

A Tabela 4.14 apresenta a ocupância de alguns dos orbitais do tipo anti-ligante das diferentes conformações da D-Sacarose.

Tabela 4.14. Ocupância de orbitais para as conformações da D-Sacarose calculada em M06-2X/6-31++G(d,p).

Confômero	σ^*_{O7-H}	σ^*_{O12-H}	σ^*_{O6-H}	σ^*_{O9-H}	σ^*_{C1-O1}	σ^*_{C8-O1}
S1-gt-tg-gg	0,02316	0,02883	0,03103	0,00977	0,05448	0,07749
S2-gt-gt-gg	0,02641	0,01881	0,00504	0,02864	0,05748	0,08299
S3-gt-tg-gt	0,02572	0,03049	0,00670	0,01476	0,05926	0,07330
S1-gg-tg-gg	0,02570	0,02860	0,00726	0,01148	0,05464	0,07873
S1-tg-tg-gg	0,02649	0,02823	0,00476	0,01127	0,05458	0,07859
S1-gt-tg-gg ^{ccw}	0,00953	0,02966	0,03091	0,00465	0,05689	0,07655

A ocupância para os quatro primeiros orbitais indicam interações do tipo ligação de hidrogênio, onde estão apresentados os orbitais receptores envolvidos. A interação envolvendo o orbital σ^*_{O7-H} é relevante para os três grupos de conformações. As interações envolvendo o orbital σ^*_{O12-H} é mais pronunciado nas conformações do grupo S1 e S3, enquanto que interações envolvendo o orbital σ^*_{O9-H} tem maior relevância para a conformação do grupo S2. Pode-se destacar também o diferencial das interações envolvendo o orbital σ^*_{O6-H} para a maior estabilidade da conformação S1-gt-tg-gg.

Com relação as conformações relacionadas com o ângulo diedro ω_1 para as conformações do grupo S1, observou-se que a conformação S1-gt-tg-gg (com a conformação *gauche-trans* para o referido ângulo diedro) apresenta a maior variação de energia com a remoção das interações hiperconjugativas tanto no vácuo como em água. Essa conformação apresenta a maior interação estérica (835,34 kcal mol⁻¹), seguida pela conformação S1-tg-tg-gg e S1-gg-tg-gg (832,76 e 829,01 kcal mol⁻¹, respectivamente).

A maior estabilidade da conformação *gauche-trans* está diretamente relacionada com a interação envolvendo os pares de elétrons não ligantes do oxigênio O12 com o orbital σ^*_{O6-H} (4,71 e 12,36 kcal mol⁻¹). Esta interação não é possível para as conformações *gauche-gauche* e *trans-gauche*. Sem considerar a interação $\eta_{O12} \rightarrow \sigma^*_{O6-H}$ a energia envolvendo os orbitais relacionados com o ângulo diedro ω_1 é maior para a conformação *gauche-gauche* (19,30 kcal mol⁻¹), seguida pela conformação *gauche-trans* (18,65 kcal mol⁻¹) e *trans-gauche* (13,97 kcal mol⁻¹).

4.2 Interação Carboidrato-Aminoácido

O estudo da interação entre carboidrato e aminoácido foi realizado através de análises de RMN de ¹H, utilizando a sequência de pulso DPGFSE 1D TOCSY, e de cálculos teóricos. Primeiramente serão apresentados os dados referentes as análises de RMN para a D-Glicose com L-Triptofano e L-Histidina, e para D-Galactose com L-Triptofano. Na subseção seguinte será apresentada a análise dos cálculos teóricos para estes complexos.

4.2.1 Análise de RMN

A interação entre carboidrato e aminoácido foi investigada através da variação do deslocamento químico dos hidrogênios do carboidrato devido a presença de um aminoácido. A concentração do carboidrato foi mantida em 2 mM enquanto que diferentes análises com a concentração do aminoácido em 0, 2, 8, 16 e 32 mM foram realizadas. As análises foram realizadas em um espectrômetro de ressonância magnética nuclear operando a 500,13 MHz para o núcleo de hidrogênio utilizando óxido de deutério (D_2O) como solvente em soluções de 0,5 mL em tubos de 5 mm. O sal de sódio do ácido 3-(trimetilsilil)propionico-2,2,3,3- d_4 foi utilizado como referência em D_2O dentro de um tubo de inserção, de forma que apenas o carboidrato e o aminoácido permanecessem em contato na solução.

Como em água os monossacarídeos estudados apresentam em equilíbrio os anômeros α e β , e como existe a sobreposição de alguns sinais do carboidrato com o aminoácido, foi utilizada uma sequência de pulso que permite obter somente os sinais de um mesmo sistema de *spin*. Foi empregada uma técnica de excitação seletiva TOCSY 1D utilizando uma técnica de escultura de irradiação com gradiente de pulso. Esse experimento pode ser utilizado para identificar impurezas, analisar misturas, substâncias com unidades glicosídicas ou peptídeos, sobreposição de sinais e também para determinar constante de acoplamento $^2,3J_{CH}$. [72]

A técnica envolve um pulso de radiofrequência seletivo aplicado em um determinado hidrogênio do sistema de *spin* que se deseja analisar. Para cada experimento foram otimizados os pulsos duros (curta duração e alta potência) e de irradiação utilizados. Diferentes *mixing time* foram empregados para cada um dos carboidratos de forma que a transferência de magnetização atingisse os passos necessários para todo o sistema de *spin*.

A Figura 4.16 apresenta o resultado dos experimentos realizados para a mistura de 2 mM de D-Glicose com 2 mM de L-Triptofano. O espectro de RMN de 1H na parte inferior corresponde a um experimento convencional apenas com pré-saturação da água. Nesse espectro pode ser observado os sinais de ambos os anômeros da D-Glicose assim como os sinais referentes ao L-Triptofano. O espectro do centro é referente a técnica TOCSY 1D quando o sinal do hidrogênio anomérico da α -D-Glicose foi irradiado. Nesse espectro só são observados os hidrogênios do mesmo sistema de *spin* do sinal irradiado, ou seja, apenas os hidrogênios do anômero α da D-Glicose. No espectro superior estão os sinais apenas do anômero β da D-Glicose, resultado da irradiação seletiva do hidrogênio anomérico de β -Glc.

A aplicação desta técnica de irradiação seletiva permitiu uma clara atribuição dos sinais de cada anômero da D-Glicose assim como a remoção de qualquer interferência de sobreposição de sinais entre os anômeros ou devido aos sinais do aminoácido.

Exemplos da variação do deslocamento químico de hidrogênio para os anômeros α

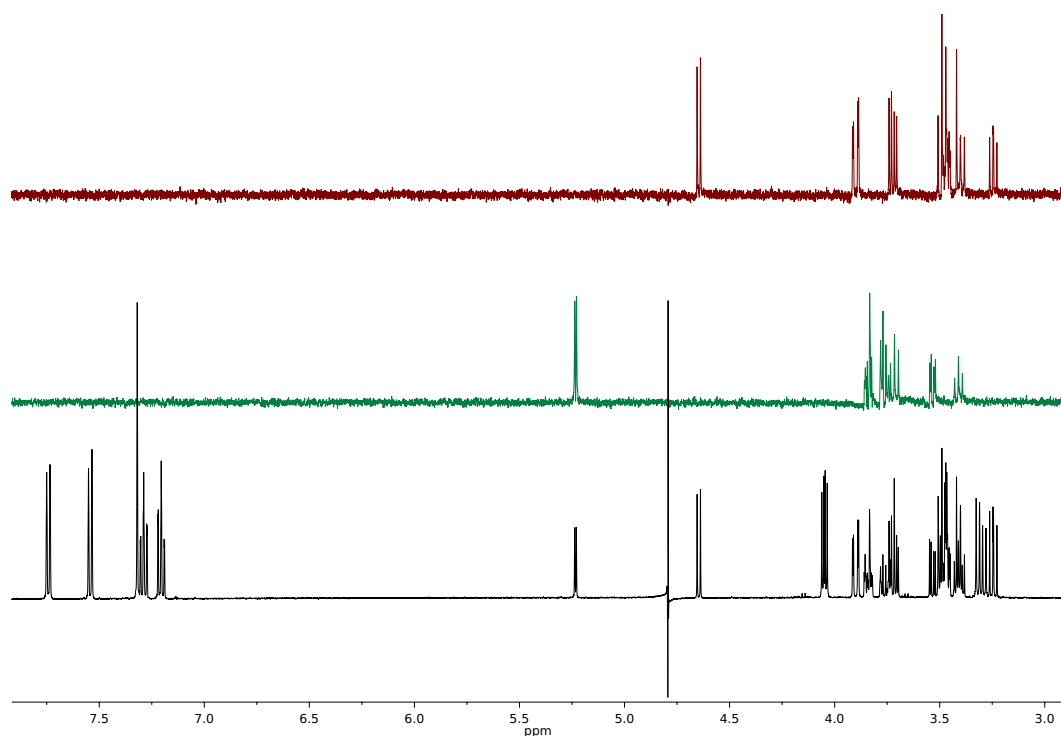


Figura 4.16. RMN de hidrogênio (500 MHz, D₂O) de uma mistura de D-Glicose e L-Triptofano (ambos 2 mM) na parte inferior e TOCSY 1D com irradiação do hidrogênio anomérico do anômero β (topo) e α (centro).

e β em função da concentração do aminoácido podem ser observados na Figura 4.17 e Figura 4.18, respectivamente.

A variação do deslocamento químico de hidrogênio de cada sinal com a presença do aminoácido foi calculada como a diferença em Hz para o sinal correspondente do carboidrato sem a presença do aminoácido. A variação observada para a interação entre D-Glicose com L-Triptofano está expressa na Tabela 4.15 e na forma de gráfico na Figura 4.19.

A análise desses dados demonstram que a variação observada para cada hidrogênio do carboidrato é diferente. De uma maneira geral a presença do aminoácido levou a uma maior blindagem dos hidrogênios do carboidrato. Para o anômero α , o efeito de blindagem foi maior para os hidrogênios da face superior do anel do carboidrato (H2, H4 e H1) do que os hidrogênios da face inferior (H3 e H5). Para o anômero β foi observado que os hidrogênios da face inferior do carboidrato (H1, H3 e H5) sofreram um efeito de blindagem maior que os hidrogênios da face superior (H2 e H4).

Esse efeito de blindagem é condizente com um modelo no qual o cone de blindagem gerado pelo grupo aromático indol do L-Triptofano fica posicionado em cada uma das faces do carboidrato, mas com preferência por uma delas. Ou seja, os hidrogênios da face do carboidrato na qual o complexo é mais estável sofrem um efeito de blindagem maior

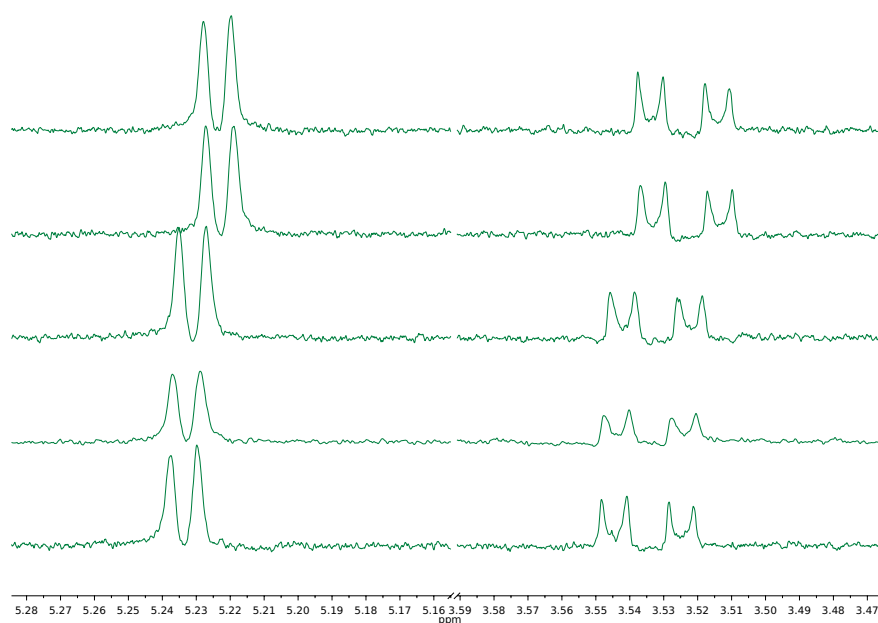


Figura 4.17. Variação de deslocamento químico de H1 e H2 do anômero α (TOCSY 1D, 500 MHz, D₂O) de D-Glicose (2 mM) com L-Triptofano (0, 2, 8, 16 e 32 mM, de baixo para cima, respectivamente).

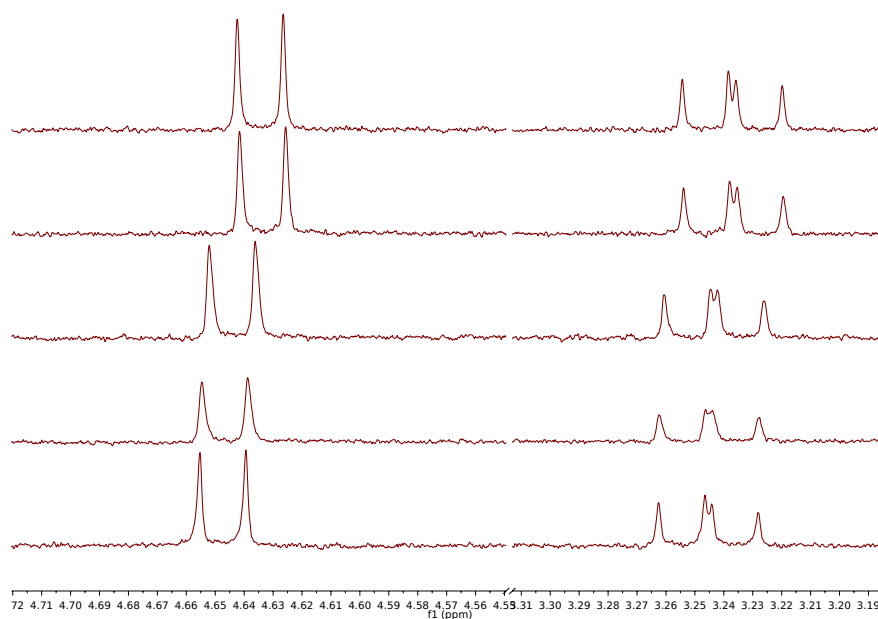


Figura 4.18. Variação de deslocamento químico de H1 e H2 do anômero β (TOCSY 1D, 500 MHz, D₂O) de D-Glicose (2 mM) com L-Triptofano (0, 2, 8, 16 e 32 mM, de baixo para cima, respectivamente).

que os hidrogênios da face oposta do carboidrato. Uma representação destas interações pode ser vista na Figura 4.20.

Os resultados da análise da variação do deslocamento químico para a D-Glicose com a

Tabela 4.15. Variação de deslocamento químico (Hz) de hidrogênio da D-Glicose com diferentes concentrações de L-Triptofano.

Anômero	Hidrogênio	Concentração Aminoácido			
		2 mM	8 mM	16 mM	32 mM
α	H1	-0,35	-1,25	-5,30	-4,90
	H6a	-0,25	-1,25	-5,25	-4,95
	H5	-0,25	-1,05	-4,70	-4,45
	H6b	-0,50	-1,45	-6,00	-5,65
	H3	-0,35	-0,90	-3,90	-3,65
	H2	-0,40	-1,30	-5,70	-5,30
	H4	-0,45	-1,20	-5,55	-5,15
β	H1	-0,40	-1,75	-6,90	-6,50
	H6a	-0,30	-1,45	-6,00	-5,65
	H6b	-0,30	-1,45	-5,90	-5,55
	H3	-0,15	-1,30	-5,65	-5,30
	H5	-0,70	-2,15	-8,25	-7,80
	H4	-0,20	-1,35	-5,35	-5,10
	H2	-0,10	-0,95	-4,35	-4,10

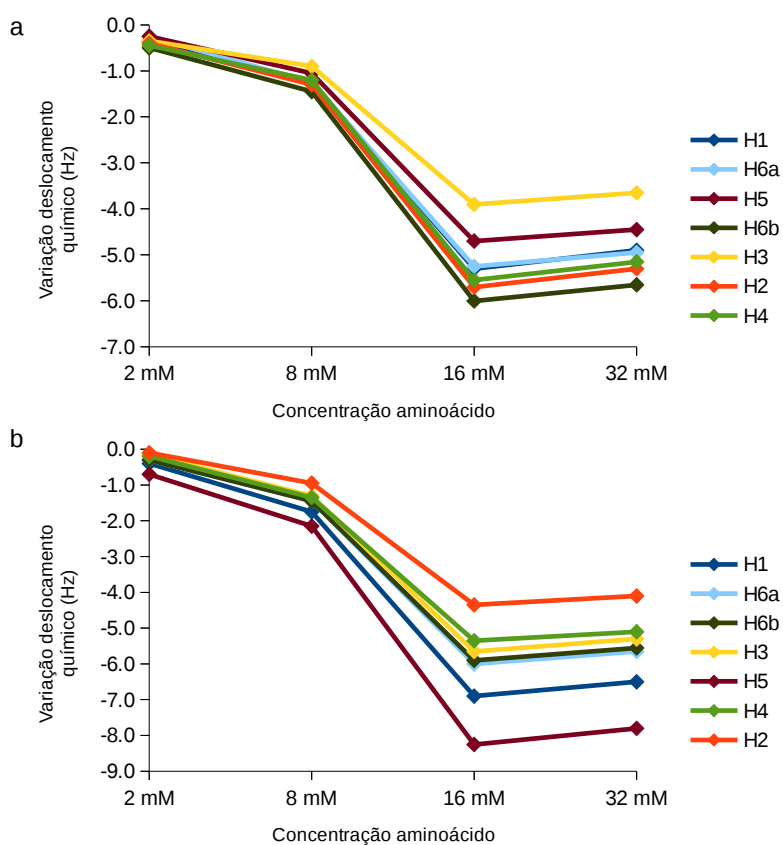


Figura 4.19. Variação de deslocamento químico (Hz) dos hidrogênio da D-Glicose com diferentes concentrações de L-Triptofano. a) anômero α e b) anômero β .

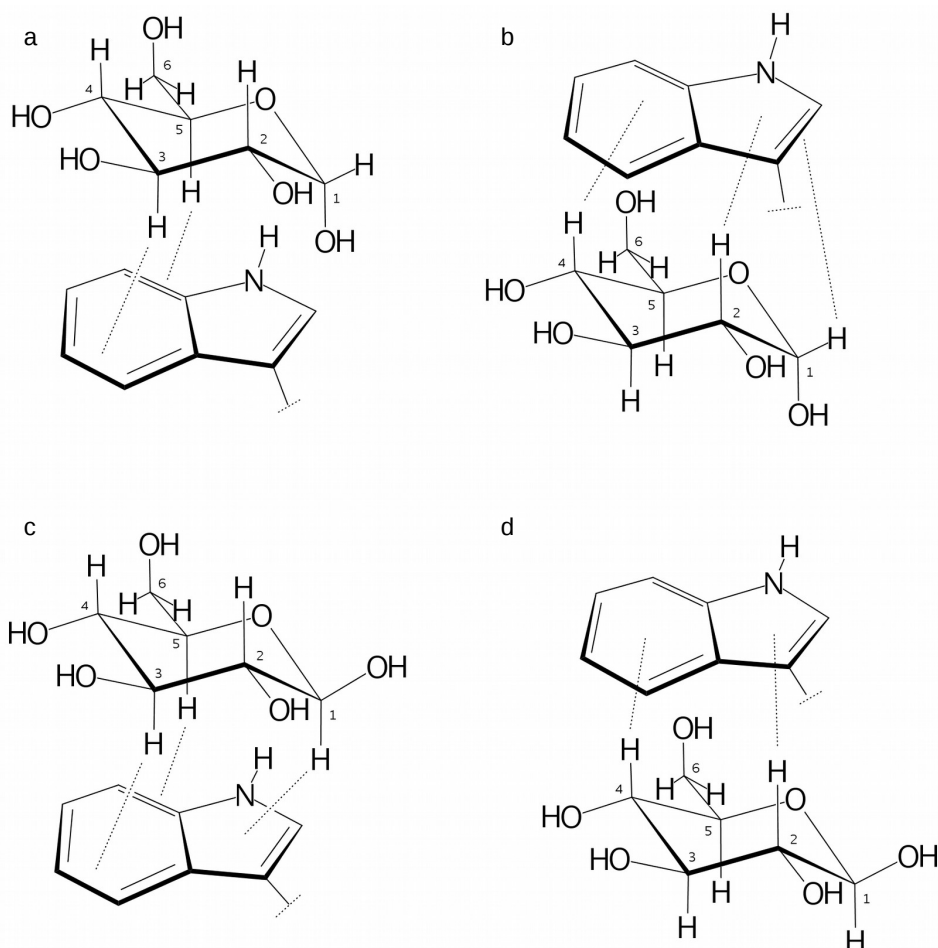


Figura 4.20. Representação do complexo de a) α -D-Glicose com L-Triptofano face inferior; b) α -D-Glicose com L-Triptofano face superior; c) β -D-Glicose com L-Triptofano face inferior; d) β -D-Glicose com L-Triptofano face superior.

L-Histidina estão expressos na Tabela 4.16 e Figura 4.21.

A presença da L-Histidina não produziu efeitos de blindagem tão pronunciados quanto os observados com o aminoácido aromático L-Triptofano. Em baixas concentrações do aminoácido alguns hidrogênios sofreram um efeito de desblindagem em relação ao deslocamento químico do carboidrato sem a presença do aminoácido (H2-4 em ambos os anômeros da D-Glicose com 2 mM da L-Histidina). De uma maneira geral, não se observou diferenças significativas na variação do deslocamento químico entre os hidrogênios de cada anômero. Para o anômero β , entretanto, foi observado um efeito de blindagem bem mais pronunciado para H5.

As variações de deslocamento químico de hidrogênio da D-Galactose com L-Triptofano estão expressas na Tabela 4.17 e Figura 4.22.

Para o anômero α da D-Galactose os maiores efeitos de blindagem observados foram para os hidrogênios H3-6, com destaque para H4, enquanto que H1 e H2 apresentaram os

Tabela 4.16. Variação de deslocamento químico (Hz) de hidrogênio da D-Glicose com diferentes concentrações de L-Histidina.

Anômero	Hidrogênio	Concentração Aminoácido			
		2 mM	8 mM	16 mM	32 mM
α	H1	-0,10	-0,30	-0,50	-1,40
	H6a	-0,10	-0,35	-0,70	-1,60
	H5	-0,15	-0,30	-0,50	-1,40
	H6b	-0,05	-0,40	-0,50	-1,55
	H3	0,00	-0,15	-0,30	-1,20
	H2	0,10	-0,10	-0,40	-1,35
	H4	0,20	-0,05	-0,30	-1,25
β	H1	-0,20	-0,30	-0,75	-1,40
	H6a	-0,10	-0,25	-0,85	-1,55
	H6b	-0,10	-0,25	-0,75	-1,50
	H3	0,05	-0,10	-0,55	-1,15
	H5	-0,35	-0,55	-1,60	-1,85
	H4	0,00	-0,20	-0,65	-1,30
	H2	0,00	-0,05	-0,55	-1,05

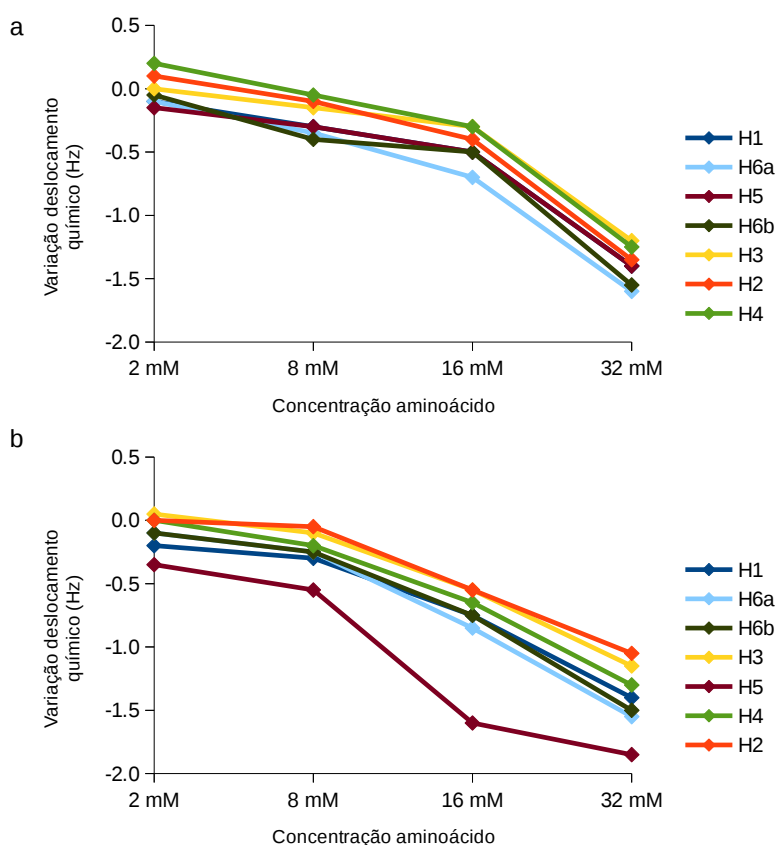


Figura 4.21. Variação de deslocamento químico (Hz) dos hidrogênio da D-Glicose com diferentes concentrações de L-Histidina. a) anômero α e b) anômero β .

Tabela 4.17. Variação de deslocamento químico (Hz) de hidrogênio da D-Galactose com diferentes concentrações de L-Triptofano.

Anômero	Hidrogênio	Concentração Aminoácido			
		2 mM	8 mM	16 mM	32 mM
α	H1	-0,20	-1,10	-2,25	-5,20
	H5	-0,80	-2,10	-4,15	-9,00
	H4	-0,60	-2,40	-4,75	-10,85
	H3	-0,45	-1,75	-3,50	-8,10
	H2	-0,45	-1,30	-2,40	-5,60
	H6	-0,55	-1,70	-3,25	-7,45
β	H1	-0,45	-2,20	-4,25	-9,60
	H4	-0,30	-2,65	-5,25	-11,85
	H6	-0,30	-1,75	-3,45	-7,45
	H5	-0,55	-3,10	-6,20	-14,15
	H3	-0,55	-2,80	-5,50	-12,30
	H2	-0,25	-1,30	-2,50	-5,50

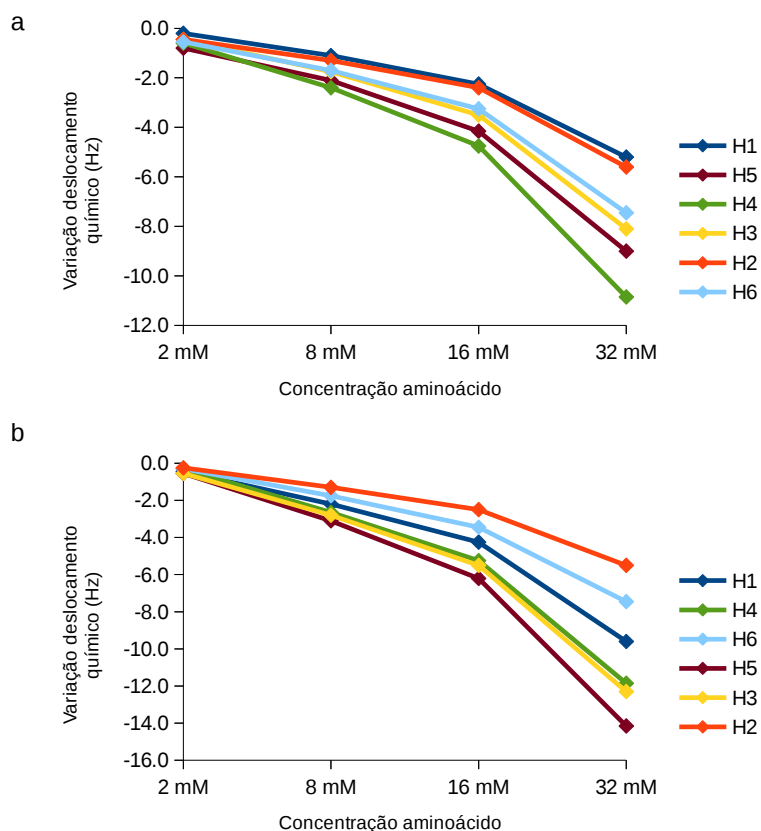


Figura 4.22. Variação de deslocamento químico (Hz) dos hidrogênios da D-Galactose com diferentes concentrações de L-Triptofano. a) anômero α e b) anômero β .

menores efeitos de blindagem em relação ao carboidrato sem a presença do aminoácido.

No anômero β a maior blindagem foi observada para H5, enquanto que H2 apresentou a menor blindagem. H1 apresentou um efeito de blindagem maior no anômero β do que o observado no anômero α .

O maior efeito de blindagem observado para os hidrogênios H3-5 é condizente com um modelo no qual esses hidrogênios da D-Galactose ficam orientados para o cone de blindagem gerado pelo grupo aromático indol do L-Triptofano (Figura 4.23).

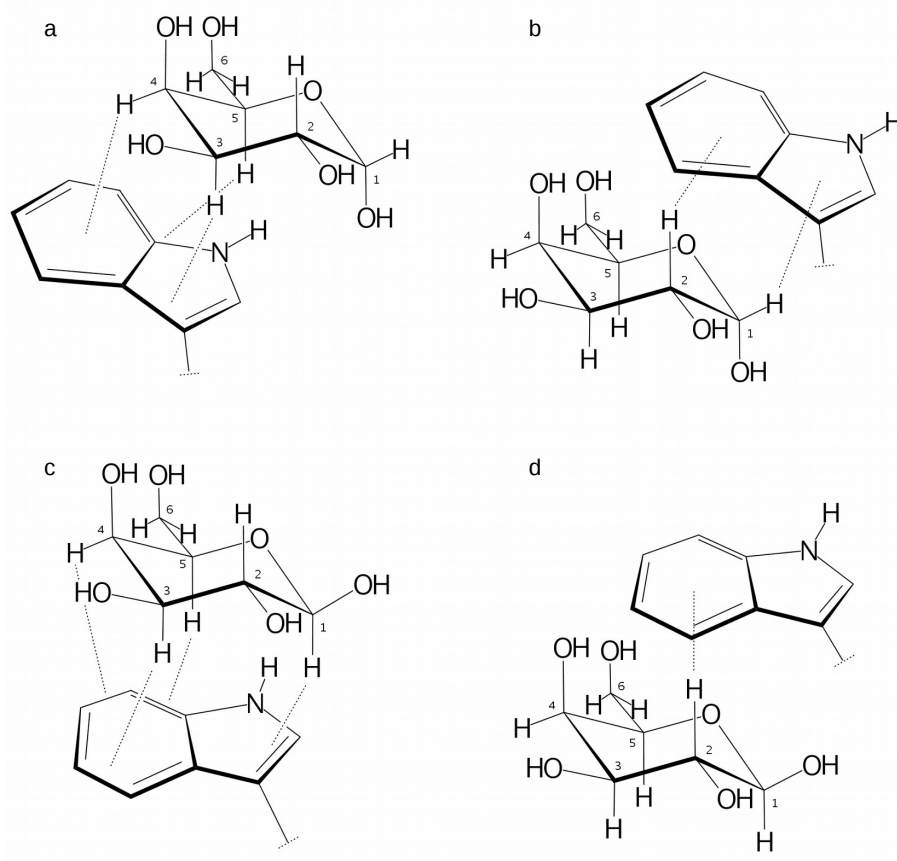


Figura 4.23. Representação do complexo de a) α -D-Galactose com L-Triptofano face inferior; b) α -D-Galactose com L-Triptofano face superior; c) β -D-Galactose com L-Triptofano face inferior; d) β -D-Galactose com L-Triptofano face superior.

4.2.2 Cálculos Teóricos

Os complexos formados pelo carboidrato e o aminoácido foram otimizados em M06-2X/6-31++G(d,p) em água com o modelo de solvatação IEF-PCM. Diferentes orientações entre o carboidrato e o aminoácido foram utilizadas, mas sempre buscando a interação do radical do aminoácido com os hidrogênios do carboidrato. Ou seja, orientações do complexo em que ocorrem apenas interações do tipo ligação de hidrogênio entre o grupo amino ou carboxílico do aminoácido com as hidroxilas do carboidrato não foram investigadas.

As conformações dos carboidratos empregadas foram as obtidas a partir da análise teórica da D-Glicose e D-Galactose apresentadas na primeira seção deste capítulo. A mesma conformação inicial do aminoácido foi utilizada em todos os cálculos realizados.

D-Glicose – L-Triptofano

Para o complexo D-Glicose com L-Triptofano, o aminoácido foi posicionado com o grupo indol ao longo da face superior ou inferior do carboidrato na conformação 4C_1 . O complexo mais estável de ambas as faces para cada um dos dois anômeros em cada uma das três conformações do carboidrato (*gauche-gauche*, *gauche-trans* e *trans-gauche*) está expresso na Tabela 4.18 (mais informações podem ser obtidas na Tabela A.10 no Apêndice). A Figura 4.24 mostra os complexos mais estáveis para o anômero α e β com o L-Triptofano na face superior e inferior do carboidrato.

Tabela 4.18. Energia relativa (kcal mol⁻¹) para o complexo D-Glicose com L-Triptofano calculado em M06-2X/6-31++G(d,p) em água (IEF-PCM/Bondi).

Entrada	Estrutura	ΔE (kcal mol ⁻¹) ^a
1	α -Glc-gg_Trp_inf	0,60
2	α -Glc-gg_Trp_sup	0,41
3	α -Glc-gt_Trp_inf	0,33
4	α -Glc-gt_Trp_sup	0,00
5	α -Glc-tg_Trp_inf	1,88
6	α -Glc-tg_Trp_sup	1,48
7	β -Glc-gg_Trp_inf	0,19
8	β -Glc-gg_Trp_sup	0,71
9	β -Glc-gt_Trp_inf	0,18
10	β -Glc-gt_Trp_sup	0,57
11	β -Glc-tg_Trp_inf	0,94
12	β -Glc-tg_Trp_sup	1,56

^a Com correção ZPE e BSSE

Para o anômero α da D-Glicose foi observado que o L-Triptofano na face superior do carboidrato é mais estável. Enquanto que para o anômero β o complexo é mais estável com o aminoácido na face inferior do carboidrato.

Em ambos os anômeros, o complexo com a conformação *gauche-trans* do carboidrato foi o mais estável, seguido pela conformação *gauche-gauche*. A conformação *trans-gauche* foi a menos estável para ambos os anômeros nos complexos com L-Triptofano.

Para o anômero α , o complexo α -Glc-gt_Trp_sup se destaca como mais estável, enquanto que para o anômero β a energia de β -Glc-gg_Trp_inf e β -Glc-gt_Trp_inf são equivalentes (0,19 e 0,18 kcal mol⁻¹, respectivamente).

Superfícies representando interações não-covalentes (NCI) foram calculadas para os complexos entre D-Glicose e L-Triptofano de modo a se investigar o que determina a pre-

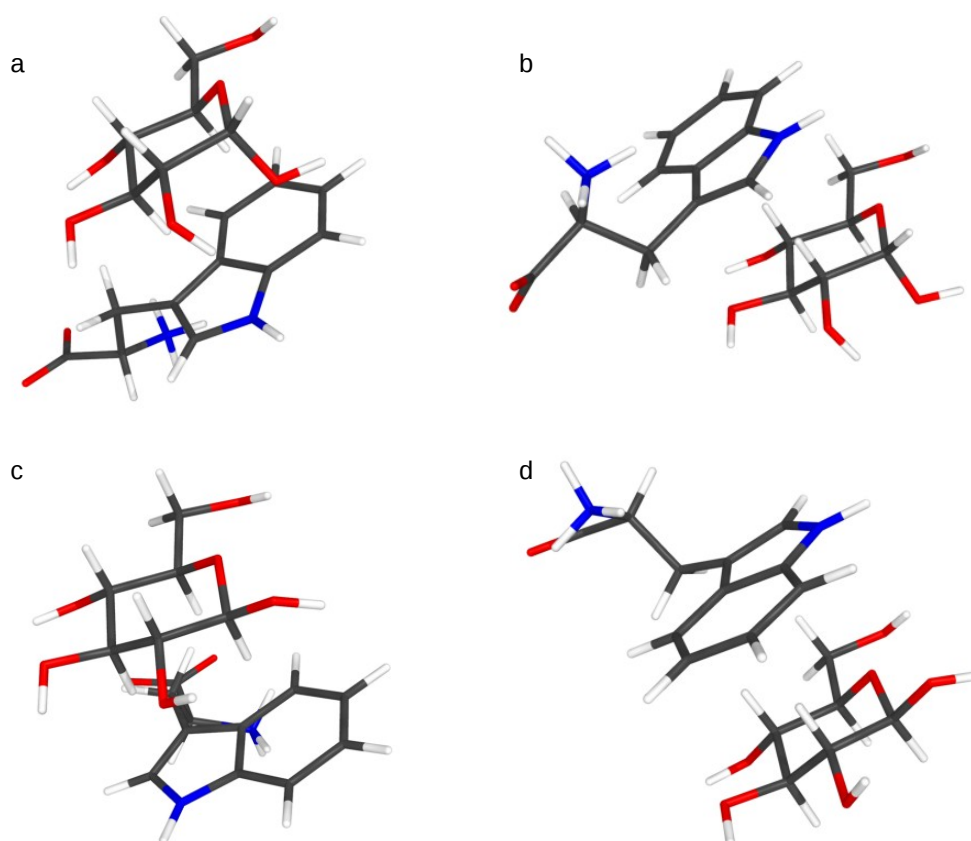


Figura 4.24. Complexo mais estável entre D-Glicose e L-Triptofano. a) α -Glc-gt_Trp_inf; b) α -Glc-gt_Trp_sup; c) β -Glc-gt_Trp_inf e d) β -Glc-gt_Trp_sup.

ferência conformacional observada. A Figura 4.25 e Figura 4.26 apresentam a superfície de interações não-covalentes para a conformação *gauche-trans* dos anômeros α e β , respectivamente.

Para o complexo α -Glc-gt_Trp_inf, na qual o L-Triptofano está na face inferior da α -D-Glicose, foram observadas interações do tipo van der Waals bem pronunciadas entre os hidrogênios H3 e H5 do carboidrato com o grupo indol do L-Triptofano. Estes hidrogênios ficaram posicionados aproximadamente no centro de cada um dos dois anéis que constituem o indol. Observou-se também interações do tipo van der Waals envolvendo o hidrogênio H6a e os oxigênios O1, O4 e O6. A superfície de interações não-covalentes do lado do aminoácido apresenta principalmente interações do tipo estérica, enquanto que na superfície no lado do carboidrato predominam as interações do tipo van der Waals, com as interações do tipo estérica localizadas principalmente num alinhamento que corresponde as ligações carbono-carbono do indol. Para este complexo, o carboidrato não ficou totalmente alinhado com o radical indol do aminoácido. A região próxima a hidroxila do carbono anomérico do carboidrato está mais afastada do aminoácido do que a região ao redor do carbono C4.

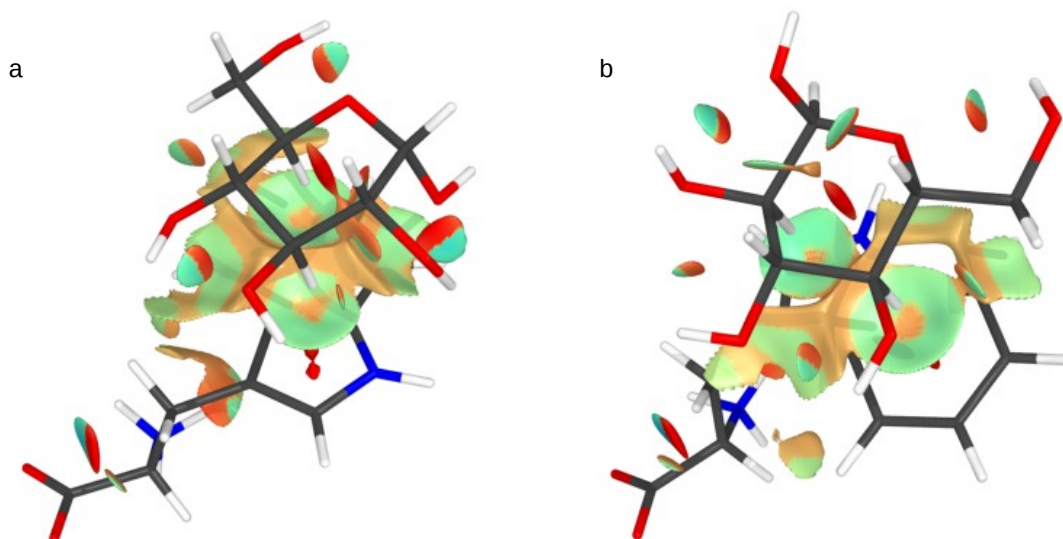


Figura 4.25. Superfície de interações não-covalentes para o complexo entre α -D-Glicose *gauche-trans* com L-Triptofano. a) face inferior e b) face superior. Isosuperfície de 0,5 au. Escala de cores azul-verde-vermelho (-0,04 – 0,02 au) de acordo com o sinal de $(\lambda_2\rho)$.

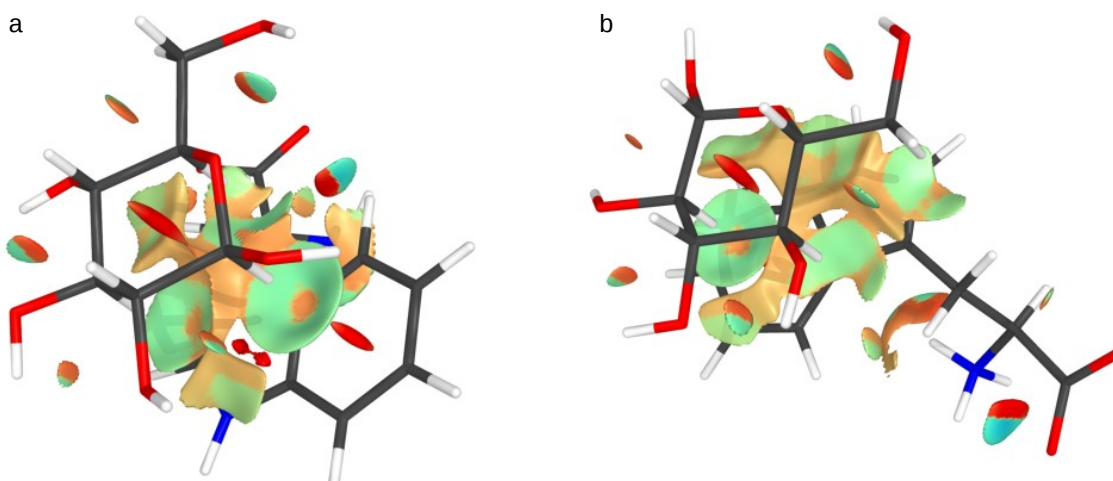


Figura 4.26. Superfície de interações não-covalentes para o complexo entre β -D-Glicose *gauche-trans* com L-Triptofano. a) face inferior e b) face superior. Isosuperfície de 0,5 au. Escala de cores azul-verde-vermelho (-0,04 – 0,02 au) de acordo com o sinal de $(\lambda_2\rho)$.

Para o complexo α -Glc-gt_Trp_sup, onde o L-Triptofano está na face superior da α -D-Glicose, são os hidrogênios H2 e H4 do carboidrato que estão orientados para o centro dos dois anéis que constituem o indol e apresentam as interações do tipo van der Waals mais pronunciadas. Outra interação de destaque é a que envolve o hidrogênio H6b. Os oxigênios O3 e O5 também apresentaram interações do tipo van der Waals com o radical indol do aminoácido. Nesta conformação o hidrogênio H1 na posição equatorial está

voltado para longe do grupo indol e não apresenta nenhuma interação intermolecular. Novamente ao se observar a superfície de interações não-covalentes pelo lado do aminoácido as interações com os hidrogênios do carboidrato são predominantemente estéricas, isto é, a superfície é de coloração laranja. As interações do tipo estérica na superfície de NCI pelo lado do carboidrato novamente se concentram sobre as ligações carbono-carbono do aminoácido. Neste complexo o carboidrato está mais alinhado com o aminoácido, principalmente devido as interações com H2, H4 e H6b, que aparentam serem mais efetivas do que as observadas no complexo da α -D-Glicose *gauche-trans* com L-Triptofano na face inferior.

Para o complexo β -Glc-gt_Trp_inf, no qual o L-Triptofano está na face inferior da β -D-Glicose, as interações do tipo van der Waals são mais pronunciadas para os hidrogênios H1, H3 e H5, onde H1 e H3 estão aproximadamente centralizados em cada um dos dois anéis do indol. Interações do tipo van der Waals também foram observadas para os oxigênios O2 e O4. O carboidrato está bem alinhado com o aminoácido e a distribuição dos efeitos do tipo estérico assemelham-se aos observados para o anômero α da D-Glicose.

Considerando-se o complexo β -Glc-gt_Trp_sup, no qual o L-Triptofano está na face superior da β -D-Glicose, a interação do tipo van der Waals mais pronunciada foi a envolvendo o hidrogênio H2, que está orientado para o centro do anel benzênico do indol. Os hidrogênios H4 e H6b também apresentam interações do tipo van der Waals, mas não estão orientados diretamente sobre o indol. Interações desse tipo também foram observadas envolvendo os oxigênios O1, O3 e O5. As interações do tipo estérica seguem o mesmo padrão observado nos demais casos estudados, ou seja, sobre as ligações carbono-carbono do aminoácido no lado da superfície de NCI do carboidrato e predominantemente do lado da superfície de NCI do lado do aminoácido.

A variação de energia com a remoção dos efeitos hiperconjugativos está expressa na Tabela 4.19. A energia no vácuo apresentou uma discrepância entre os complexos devido a maneira como o NBO descreveu alguns orbitais do aminoácido. Alguns complexos apresentaram dois orbitais do tipo Lewis com baixa ocupância no aminoácido, o que gerou diferenças consideráveis na variação de energia com a remoção dos efeitos hiperconjugativos. Essa discrepância, porém, não foi observada no cálculo em água. Entretanto a variação total da energia com a remoção dos efeitos hiperconjugativos não forneceu nenhum padrão claro de comportamento baseado na orientação do aminoácido em relação ao carboidrato para o complexo formado por D-Glicose e L-Triptofano.

A análise das interações intermoleculares, por sua vez, podem ser utilizadas para demonstrar a preferência do L-Triptofano pela face superior no anômero α da D-Glicose e pela face inferior no anômero β . Na Tabela 4.20 estão agrupados os dados de energia de interação entre orbitais doadores e receptores obtidos pela análise de NBO. A contribuição das interações intermoleculares com orbitais do carboidrato atuando como doadores estão

Tabela 4.19. Variação da energia (kcal mol⁻¹) com a remoção dos efeitos hiperconjugativos para o complexo D-Glicose com L-Triptofano calculado em M06-2X/6-31++G(d,p).

Entrada	Estrutura	$\Delta E_{vác}$	$\Delta E_{água}$
1	α -Glc-gg_Trp_inf	1551,491	1655,861
2	α -Glc-gg_Trp_sup	1705,440	1659,415
3	α -Glc-gt_Trp_inf	1550,286	1655,011
4	α -Glc-gt_Trp_sup	1550,065	1658,672
5	α -Glc-tg_Trp_inf	1555,317	1657,303
6	α -Glc-tg_Trp_sup	1554,098	1656,173
7	β -Glc-gg_Trp_inf	1699,725	1651,263
8	β -Glc-gg_Trp_sup	1651,733	1697,309
9	β -Glc-gt_Trp_inf	1694,083	1648,058
10	β -Glc-gt_Trp_sup	1694,824	1649,575
11	β -Glc-tg_Trp_inf	1553,150	1650,396
12	β -Glc-tg_Trp_sup	1548,496	1648,915

na quinta coluna e a contribuição das interações intermoleculares com os orbitais do aminoácido atuando como doadores está expresso na última coluna.

Tabela 4.20. Somatório de energia de interações orbitais hiperconjugativas (kcal mol⁻¹) para o complexo D-Glicose com L-Triptofano calculado em M06-2X/6-31++G(d,p).

Entrada	Estrutura	Intramolecular		Intermolecular	
		Carboidrato	Aminoácido	Carb. → Amin.	Amin. → Carb.
1	α -Glc-gg_Trp_inf	267,34	852,40	0,74	3,17
2	α -Glc-gg_Trp_sup	265,72	1217,79	3,73	3,87
3	α -Glc-gt_Trp_inf	266,45	852,98	0,69	3,05
4	α -Glc-gt_Trp_sup	268,04	849,80	0,19	4,84
5	α -Glc-tg_Trp_inf	270,57	855,59	0,32	4,15
6	α -Glc-tg_Trp_sup	271,71	856,14	0,16	4,78
7	β -Glc-gg_Trp_inf	260,27	1219,56	0,91	5,76
8	β -Glc-gg_Trp_sup	258,29	1213,56	2,74	4,23
9	β -Glc-gt_Trp_inf	259,15	1212,15	0,87	5,43
10	β -Glc-gt_Trp_sup	258,34	1205,54	0,84	3,82
11	β -Glc-tg_Trp_inf	261,99	860,51	0,39	5,30
12	β -Glc-tg_Trp_sup	264,16	856,79	0,20	5,37

As interações intermoleculares, principalmente com os orbitais do aminoácido atuando como doadores e os orbitais do carboidrato atuando como receptores, foram maiores no complexo com o L-Triptofano na face superior do anômero α da D-Glicose e com o L-Triptofano na face inferior do anômero β da D-Glicose. Os valores relativamente altos de interação intermolecular com os orbitais do carboidrato atuando como doadores observados para a conformação *gauche-gauche* dos dois anômeros da D-Glicose com o L-Triptofano na face superior são resultados de ligações de hidrogênio entre η_{O6} e σ^*_{N-H} observados

apenas nesses dois complexos que foram de 2,07 e 1,12 kcal mol⁻¹ no complexo com o anômero α e de 1,55 e 0,69 kcal mol⁻¹ no complexo com o anômero β .

As interações intermoleculares estabilizantes entre orbitais doadores e receptores observadas se sobrepõe as interações desestabilizantes entre orbitais ocupados expressos na Tabela 4.21, onde as interações intermoleculares repulsivas são maiores para os complexos mais estáveis devido a maior proximidade entre as moléculas do carboidrato e aminoácido nesses complexos.

Tabela 4.21. Somatório de energia de interações orbitais estéricas (kcal mol⁻¹) para o complexo D-Glicose com L-Triptofano calculado em M06-2X/6-31++G(d,p).

Entrada	Estrutura	Intramolecular		Intermolecular	Total
		Carboidrato	Aminoácido	Carb. → Amin.	
1	α -Glc-gg_Trp_inf	406,70	493,21	10,94	910,85
2	α -Glc-gg_Trp_sup	404,22	492,52	13,84	910,57
3	α -Glc-gt_Trp_inf	407,73	493,88	10,67	912,28
4	α -Glc-gt_Trp_sup	404,80	495,06	11,53	911,39
5	α -Glc-tg_Trp_inf	407,91	494,53	10,47	912,91
6	α -Glc-tg_Trp_sup	406,17	492,75	12,07	910,99
7	β -Glc-gg_Trp_inf	404,71	492,68	16,39	913,78
8	β -Glc-gg_Trp_sup	403,49	492,70	13,19	909,37
9	β -Glc-gt_Trp_inf	405,51	493,44	14,84	913,78
10	β -Glc-gt_Trp_sup	404,26	494,36	11,38	910,00
11	β -Glc-tg_Trp_inf	406,22	494,19	13,88	914,30
12	β -Glc-tg_Trp_sup	405,36	492,94	12,11	910,41

Para o complexo do anômero α da D-Glicose com L-Triptofano não foi observada uma diferença de energia estérica total muito significativa entre a orientação do aminoácido na face superior ou inferior do carboidrato. Entretanto, para o anômero β essa diferença entre o complexo com o aminoácido na face inferior ou na face superior do carboidrato é mais pronunciada.

De uma maneira geral, as interações intermoleculares observadas pela análise de NBO mostraram que as interações onde os orbitais do carboidrato atuam como doadores são aquelas principalmente envolvendo pares de elétrons isolados dos átomos de oxigênio com orbitais π^* do aminoácido no caso do anômero α . Para o anômero β foram observados também interações envolvendo orbitais σ_{C-H} do carboidrato com os orbitais π^* do aminoácido. As interações intermoleculares observadas para os orbitais do aminoácido atuando como doadores foram principalmente de orbitais π do aminoácido com orbitais σ^*_{C-H} do carboidrato.

Dessa forma, os cálculos teóricos mostraram que a orientação dos hidrogênios do carboidrato para o sistema π do grupo indol do aminoácido L-Triptofano estão diretamente envolvidos na estabilidade do complexo. Além disso, as interações intermoleculares obser-

vadas são determinantes para explicar a preferência do aminoácido por uma das faces do carboidrato nos complexos entre D-Glicose e L-Triptofano, onde os complexos mais estáveis observados foram aqueles que apresentaram as maiores interações intermoleculares.

A preferência do aminoácido por uma das faces de cada anômero do carboidrato foi concordante com os efeitos de blindagem dos hidrogênios da D-Glicose observados nas análises de RMN de ^1H com a presença de L-Triptofano. Para o anômero α foi observado a maior estabilidade dos complexos nos quais o L-Triptofano está na face superior da D-Glicose, o que posiciona os hidrogênios H2 e H4 no cone de blindagem do grupo indol do aminoácido. E para o anômero β , os complexos mais estáveis observados foram aqueles em que o L-Triptofano está na face inferior da D-Glicose, direcionando então os hidrogênios H1, H3 e H5 para o cone de blindagem do grupo indol.

D-Glicose – L-Histidina

O aminoácido L-Histidina possui o radical imidazol, que é consideravelmente menor que o radical indol do L-Triptofano, de maneira que enquanto o indol foi capaz de ocupar toda uma face do carboidrato, o imidazol ocupava apenas uma porção do carboidrato. Dessa forma, foram otimizadas diferentes orientações da L-Histidina para as três conformações (*gauche-gauche*, *gauche-trans* e *trans-gauche*) dos anômeros α e β da D-Glicose com os diferentes hidrogênios do carboidrato posicionados sobre o centro do imidazol da L-Histidina (Tabela A.10 no Apêndice). Na Tabela 4.22 estão reunidos os dez complexos mais estáveis observados enquanto que as estruturas estão apresentadas na Figura 4.27.

Tabela 4.22. Energia relativa (kcal mol^{-1}) para o complexo D-Glicose com L-Histidina calculado em M06-2X/6-31++G(d,p) em água (IEF-PCM/Bondi).

Entrada	Estrutura	ΔE (kcal mol^{-1}) ^a
1	α -Glc-gg_His_H3	2,43
2	α -Glc-gt_His_H6	1,53
3	α -Glc-tg_His_H5	2,33
4	β -Glc-gg_His_H3	0,00
5	β -Glc-gg_His_H4	2,17
6	β -Glc-gt_His_H3	0,62
7	β -Glc-gt_His_H6	1,58
8	β -Glc-tg_His_H2	2,37
9	β -Glc-tg_His_H3	1,18
10	β -Glc-tg_His_H4	2,70

^a Com correção ZPE e BSSE

Dentre os dez complexos apresentados na Tabela 4.22 e Figura 4.27, apenas três são referentes ao anômero α . Nestes complexos estão representadas as três diferentes conformações da D-Glicose e foi observado que cada uma apresentou um complexo com o centro

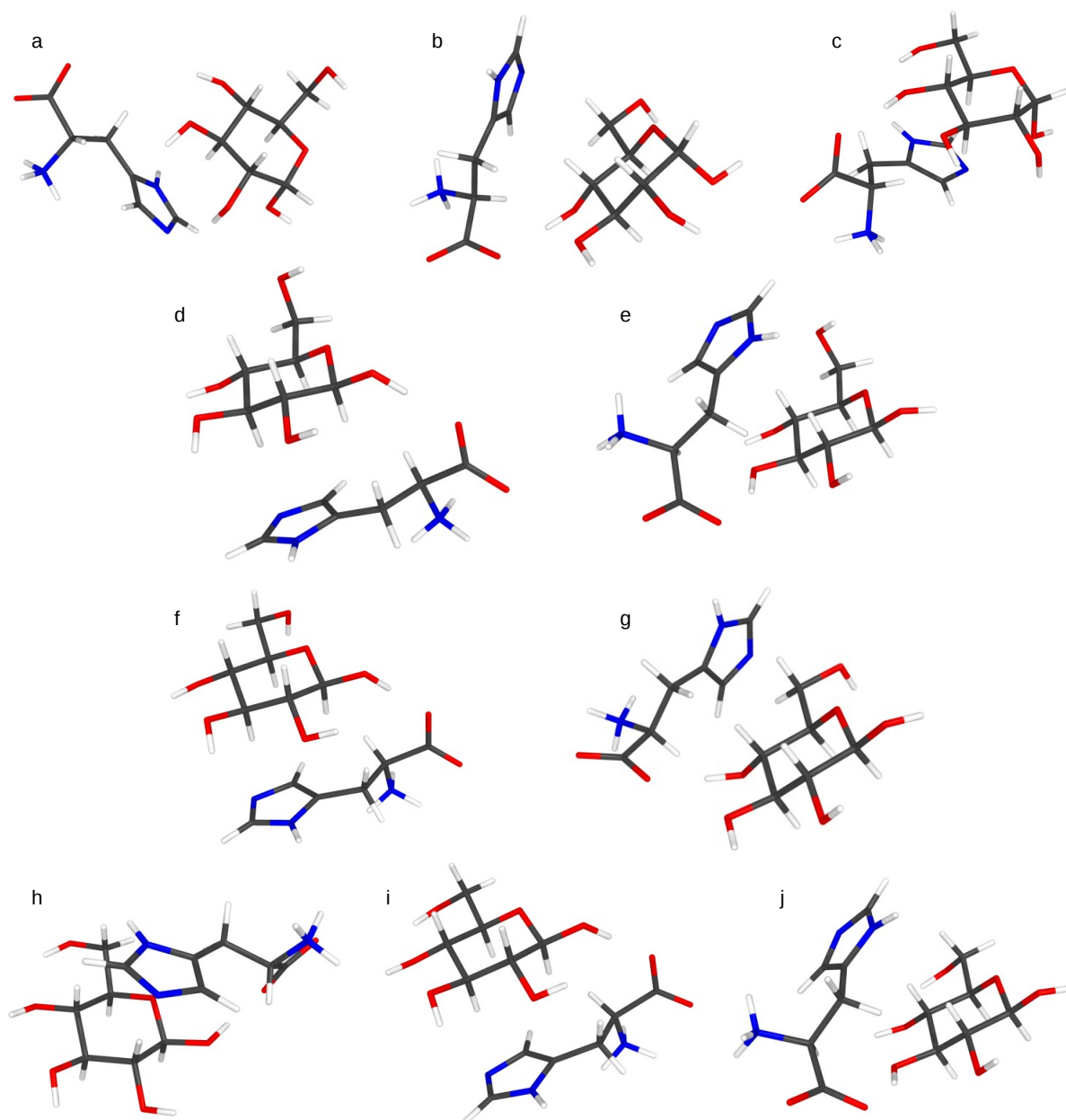


Figura 4.27. Complexos mais estáveis entre D-Glicose e L-Histidina. a) α -Glc-gg_His_H3, b) α -Glc-gt_His_H6, c) α -Glc-tg_His_H5, d) β -Glc-gg_His_H3, e) β -Glc-gg_His_H4, f) β -Glc-gt_His_H3, g) β -Glc-gt_His_H6, h) β -Glc-tg_His_H2, i) β -Glc-tg_His_H3, j) β -Glc-tg_His_H4.

do grupo imidazol da L-Histidina orientado para diferentes hidrogênios do carboidrato. No complexo mais estável observado para o anômero α o aminoácido L-Histidina está posicionado em uma das laterais do carboidrato, de forma que os hidrogênios H6a e H6b do carboidrato estavam voltados ao grupo imidazol do aminoácido (Figura 4.27b). Para o complexo com o grupo imidazol centrado no hidrogênio H3 não foi observada interação do tipo ligação de hidrogênio entre os oxigênios do grupo carboxílico do aminoácido e as hidroxilas do carboidrato.

Para o anômero β , foi observado que o centro do grupo imidazol da L-Histidina orientado no hidrogênio H3 da D-Glicose levou aos complexos mais estáveis para cada conformação (Figura 4.27d, Figura 4.27f e Figura 4.27i).

Superfícies de interações não-covalentes (NCI) foram calculadas para analisar os efeitos esteroeletônicos envolvidos nos complexos formados pela D-Glicose e L-Histidina. Na Figura 4.28 estão representados exemplos dessas superfícies para o grupo imidazol centrado no hidrogênios H6, H3 e H4, uma vez que os demais complexos com o grupo imidazol centrado nos mesmos hidrogênios do carboidrato apresentaram interações semelhantes.

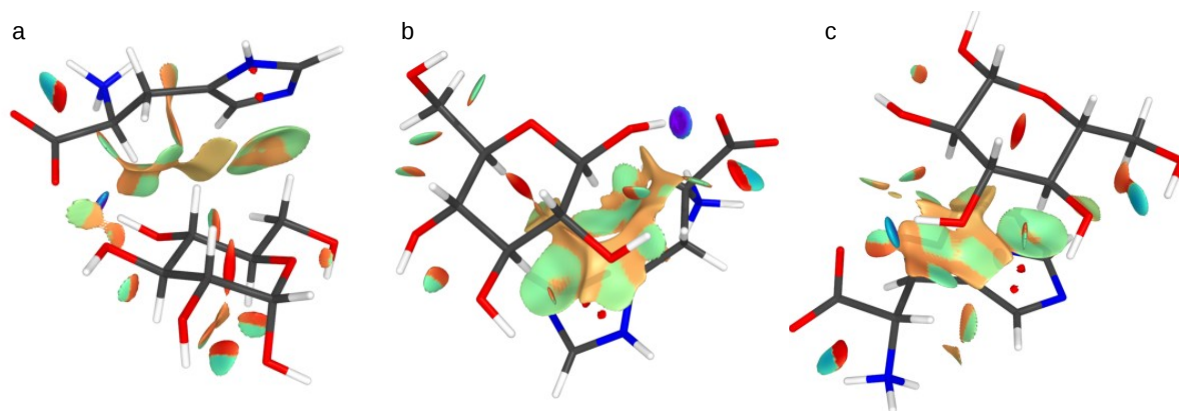


Figura 4.28. Superfície de interações não-covalentes para o complexo entre D-Glicose com L-Histidina. a) α -Glc-gt_His_H6, b) β -Glc-gg_His_H3 e β -Glc-tg_His_H4. Isosuperfície de 0,5 au. Escala de cores azul-verde-vermelho (-0,04 – 0,02 au) de acordo com o sinal de $(\lambda_2 \rho)$.

Diferentemente do observado nas análises da D-Glicose com L-Triptofano, os complexos com a L-Histidina exibiram interações do carboidrato com ligações carbono-hidrogênio nas posições β e γ do aminoácido. Além disso, fortes interações do tipo ligação de hidrogênio envolvendo pares de elétrons livres de átomos de oxigênio do grupo carboxílico do aminoácido com hidroxilas do carboidrato foram observadas. Por exemplo, para os três complexos do anômero β com o grupo imidazol centrado no hidrogênio H3 foram observadas interações do hidrogênio H1 do carboidrato com a região do aminoácido envolvendo os carbonos β , γ e a dupla ligação carbono-carbono do grupo imidazol e interações do tipo ligação de hidrogênio entre $\eta_{O_{\text{carboxílico}}} \rightarrow \sigma^*_{O1-H}$.

Para o anômero β , as interações hiperconjugativas nos complexos nos quais o imidazol está centrado no hidrogênio H3 do carboidrato foram maiores do que as conformações equivalentes com o grupo imidazol centrado em outro hidrogênio do carboidrato, conforme pode ser observado na variação de energia no vácuo com a remoção dos efeitos hiperconjugativos apresentados na Tabela 4.23.

Novamente a ordem de estabilidade observada nos complexos pode ser compreendida com base na análise das interações intermoleculares entre o carboidrato e o aminoácido, conforme dados apresentados na Tabela 4.24. A energia das interações intermoleculares

Tabela 4.23. Variação da energia (kcal mol⁻¹) com a remoção dos efeitos hiperconjugativos para o complexo D-Glicose com L-Histidina calculado em M06-2X/6-31++G(d,p).

Entrada	Estrutura	$\Delta E_{vác}$	$\Delta E_{água}$
1	α -Glc-gg_His_H3	1269,628	1232,843
2	α -Glc-gt_His_H6	1299,244	1270,324
3	α -Glc-tg_His_H5	1300,202	1279,816
4	β -Glc-gg_His_H3	1303,582	1253,155
5	β -Glc-gg_His_H4	1286,205	1258,225
6	β -Glc-gt_His_H3	1304,194	1251,505
7	β -Glc-gt_His_H6	1293,987	1262,227
8	β -Glc-tg_His_H2	1294,537	1285,388
9	β -Glc-tg_His_H3	1304,508	1256,155
10	β -Glc-tg_His_H4	1290,089	1262,051

observadas nos complexos formados por D-Glicose e L-Histidina foram maiores que as energias observadas nos complexos D-Glicose com L-Triptofano devido as interações do tipo ligação de hidrogênio observadas nos complexos com L-Histidina.

Tabela 4.24. Somatório de energia de interações orbitais hiperconjugativas (kcal mol⁻¹) para o complexo D-Glicose com L-Histidina calculado em M06-2X/6-31++G(d,p).

Entrada	Estrutura	Intramolecular		Intermolecular	
		Carboidrato	Aminoácido	Carb. $\rightarrow$ Amin.	Amin. $\rightarrow$ Carb.
1	α -Glc-gg_His_H3	267,30	598,52	0,92	9,65
2	α -Glc-gt_His_H6	270,43	601,17	2,03	31,24
3	α -Glc-tg_His_H5	275,02	589,04	3,07	26,98
4	β -Glc-gg_His_H3	263,95	594,80	2,32	40,48
5	β -Glc-gg_His_H4	260,61	602,60	2,70	21,76
6	β -Glc-gt_His_H3	263,30	596,38	2,24	39,41
7	β -Glc-gt_His_H6	258,36	596,53	1,46	37,86
8	β -Glc-tg_His_H2	262,25	590,69	4,65	36,38
9	β -Glc-tg_His_H3	267,59	594,25	2,23	41,11
10	β -Glc-tg_His_H4	264,64	604,61	2,89	22,32

Assim como observado para o L-Triptofano, nos complexos com L-Histidina as interações são maiores quando os orbitais do aminoácido atuam como doadores e os orbitais do carboidrato atuam como receptores. Foi observado também que para o anômero β , os complexos envolvendo a interação do grupo imidazol do aminoácido com o hidrogênio H3 do carboidrato apresentaram as maiores energias relacionadas com as interações intermoleculares. Outro ponto de destaque foi a baixa energia envolvida nas interações intermoleculares para o complexo α -Glc-gg_His_H3 (Entrada 4) quando comparado aos demais complexos. Para este complexo não foi observado interação envolvendo $\eta_{Ocarboxílico} \rightarrow \sigma^*_{O-H}$. O aminoácido não está posicionado tão próximo do carboidrato, o que fica

evidenciado também pela baixa energia estérica intermolecular observada (Tabela 4.25).

Tabela 4.25. Somatório de energia de interações orbitais estéricas (kcal mol⁻¹) para o complexo D-Glicose com L-Histidina calculado em M06-2X/6-31++G(d,p).

Entrada	Estrutura	Intramolecular		Intermolecular	Total
		Carboidrato	Aminoácido	Carb. → Amin.	
1	α -Glc-gg_His_H3	403,59	402,64	13,02	819,26
2	α -Glc-gt_His_H6	402,64	405,50	21,41	829,56
3	α -Glc-tg_His_H5	411,04	403,75	21,78	836,57
4	β -Glc-gg_His_H3	406,35	403,84	26,75	836,94
5	β -Glc-gg_His_H4	405,34	404,46	19,04	828,84
6	β -Glc-gt_His_H3	404,99	404,17	25,89	835,04
7	β -Glc-gt_His_H6	401,24	404,53	23,92	829,70
8	β -Glc-tg_His_H2	406,72	403,14	25,09	834,95
9	β -Glc-tg_His_H3	408,64	403,90	26,38	838,92
10	β -Glc-tg_His_H4	406,69	404,28	20,07	831,05

A energia estérica intermolecular observada foi menor nos complexos em que o grupo imidazol do aminoácido estava centrado nos hidrogênios H6 do carboidrato. Isso está relacionado ao fato de que nesses complexos o aminoácido ficou posicionado em uma parte lateral do carboidrato.

A L-Histidina apresentou mais interações do tipo ligação de hidrogênio do que o L-Triptofano. Entretanto, o L-Triptofano apresentou maiores superfícies de interações não-covalentes distribuída ao longo de toda uma face do carboidrato, ao passo que as superfícies de NCI com a L-Histidina ficaram restritas a regiões menores do carboidrato. O fato de o radical aromático do L-Triptofano ocupar toda uma face do carboidrato permitiu uma sistematização e comparação de resultados melhor das interações intermoleculares envolvidas nos complexos com a D-Glicose das análises de variação do deslocamento químico de ¹H com os cálculos teóricos do que os complexos com a L-Histidina.

D-Galactose – L-Triptofano

No caso dos complexos formados por D-Galactose e L-Triptofano foi observado que o aminoácido posicionado na face inferior em ambos os anômeros (α e β) do carboidrato são mais estáveis (Tabela 4.26). A conformação *gauche-trans* foi a mais estável com o aminoácido na face inferior do carboidrato tanto no anômero α como no anômero β , mas nos complexos com o aminoácido na face superior do carboidrato a diferença de energia entre a conformação *gauche-gauche* e *gauche-trans* foi pequena. Em todos os casos, o conformero *trans-gauche* foi o menos estável.

A Figura 4.29 apresenta os complexos mais estáveis de cada anômero do carboidrato na conformação *gauche-trans* e com o aminoácido posicionado em ambas as faces do

Tabela 4.26. Energia relativa (kcal mol⁻¹) para o complexo D-Galactose com L-Triptofano calculado em M06-2X/6-31++G(d,p) em água (IEF-PCM/Bondi).

Entrada	Estrutura	ΔE (kcal mol ⁻¹) ^a
1	α -Gal-gg_Trp_inf	0,36
2	α -Gal-gg_Trp_sup	1,50
3	α -Gal-gt_Trp_inf	0,00
4	α -Gal-gt_Trp_sup	1,56
5	α -Gal-tg_Trp_inf	1,27
6	α -Gal-tg_Trp_sup	2,58
7	β -Gal-gg_Trp_inf	0,57
8	β -Gal-gg_Trp_sup	2,11
9	β -Gal-gt_Trp_inf	0,25
10	β -Gal-gt_Trp_sup	2,01
11	β -Gal-tg_Trp_inf	1,38
12	β -Gal-tg_Trp_sup	3,22

^a Com correção ZPE e BSSE

carboidrato.

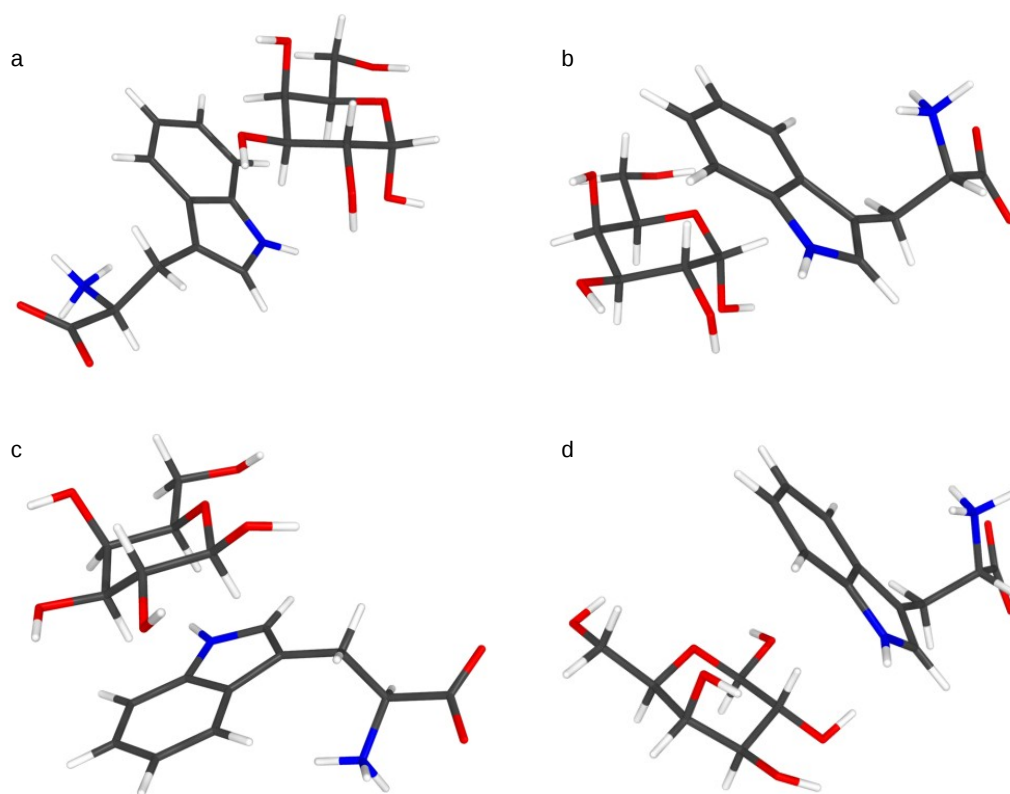


Figura 4.29. Complexo mais estável entre D-Galactose e L-Triptofano. a) α -Gal-gt_Trp_inf; b) α -Gal-gt_Trp_sup; c) β -Gal-gt_Trp_inf e d) β -Gal-gt_Trp_sup.

Para o anômero α da D-Galactose foi observado que o L-Triptofano na face inferior do

carboidrato assume uma posição em que o indol fica alinhado com os hidrogênios H3-5 do carboidrato (Figura 4.29a). No caso do L-Triptofano na face superior do carboidrato, o alinhamento observado foi com os hidrogênios H1-2 do carboidrato (Figura 4.29b).

Para o anômero β da D-Galactose com o L-Triptofano na face inferior do carboidrato, o carboidrato e o grupo indol do aminoácido estão bem alinhados, com os hidrogênios H1, H3 e H5 do carboidrato voltados para o grupo indol do aminoácido (Figura 4.29c). Entretanto, para o aminoácido na face superior do carboidrato foi observado um pequeno alinhamento entre carboidrato e aminoácido localizado entre o hidrogênio H1 e a hidroxila O4-H.

A análise das superfícies de interações não-covalentes (NCI) para os complexos da α -D-Galactose *gauche-trans* e β -D-Galactose *gauche-trans* com L-Triptofano em ambas as faces do carboidrato (Figura 4.30 e Figura 4.31 para os anômeros α e β , respectivamente) permite compreender as orientações do aminoácido em relação ao carboidrato apresentadas nestes complexos.

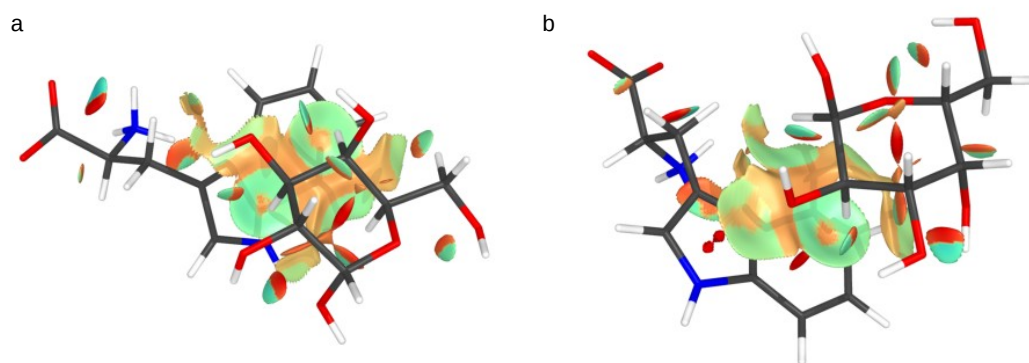


Figura 4.30. Superfície de interações não-covalentes para o complexo entre α -D-Galactose *gauche-trans* com L-Triptofano. a) face inferior e b) face superior. Isosuperfície de 0,5 au. Escala de cores azul-verde-vermelho (-0,04 – 0,02 au) de acordo com o sinal de $(\lambda_2\rho)$.

No caso do anômero α da D-Galactose com o L-Triptofano na face inferior do carboidrato foram observados três pontos de interação do tipo van der Waals envolvendo os hidrogênios H3, H4 e H5 do carboidrato com o aminoácido, sendo que nos dois primeiros casos cada hidrogênio (H3 e H4) está voltado aproximadamente para o centro de um dos anéis que formam o indol. Também foi observado interações do tipo van der Waals menos efetivas envolvendo o hidrogênio H6a e os oxigênios O1 e O3. Por outro lado, a superfície de NCI do L-Triptofano na face superior do anômero α da D-Galactose mostrou uma interação que envolve apenas os hidrogênios H1 e H2, além do oxigênio O4 no caso do confôrmero *gauche-trans*.

Para o anômero β da D-Galactose foi observado uma grande diferença na superfície de NCI entre o L-Triptofano na face inferior ou na face superior do carboidrato. No primeiro caso foram observadas fortes interações do tipo van der Waals envolvendo os hidrogênios

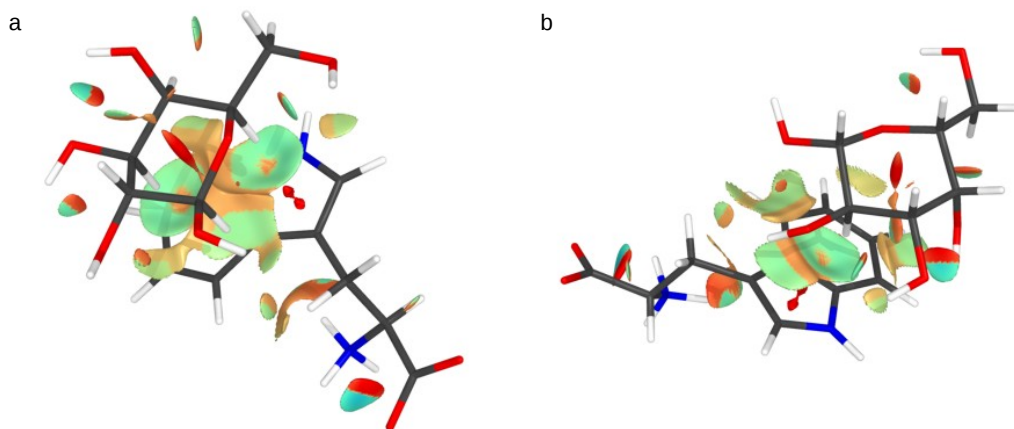


Figura 4.31. Superfície de interações não-covalentes para o complexo entre β -D-Galactose *gauche-trans* com L-Triptofano. a) face inferior e b) face superior. Isosuperfície de 0,5 au. Escala de cores azul-verde-vermelho (-0,04 – 0,02 au) de acordo com o sinal de $(\lambda_2\rho)$.

H1, H3 e H5 do carboidrato com o aminoácido. Para este anômero, os hidrogênios H3 e H5 estavam aproximadamente centrados nos anéis que formam o indol. No segundo caso a superfície de NCI observada foi bastante fragmentada, com apenas o hidrogênio H2 apresentando interações do tipo van der Waals. As demais interações atrativas observadas estavam todas relacionadas aos átomos de oxigênio do carboidrato.

O comportamento das interações do tipo estérica observados nos complexos entre D-Galactose e L-Triptofano foram semelhantes as interações discutidas para os complexos da D-Glicose com o L-Triptofano.

A remoção dos efeitos hiperconjugativos levou a resultados diferentes para os anômeros α e β no vácuo e em água (Tabela 4.27). Para o anômero α da D-Galactose no vácuo foi observada uma diferença pequena da variação de energia entre o complexo com o aminoácido na face inferior e na face superior do carboidrato. Já para o cálculo em água foi observado uma diferença um pouco mais pronunciada para os complexos com o aminoácido na face inferior do carboidrato. Para o anômero β da D-Galactose o comportamento observado no vácuo e em água foi o oposto do observado para o anômero α , onde no vácuo foi observada uma variação pronunciada em favor do complexo com o L-Triptofano na face inferior do carboidrato, enquanto que em água a diferença entre os complexos com o aminoácido na face inferior ou na face superior do carboidrato foi bem pequena.

A análise das interações de orbitais intermoleculares (Tabela 4.28) mostrou que os complexos com o L-Triptofano na face inferior do carboidrato tem uma maior energia estabilizante do que os complexos com o L-Triptofano na face superior do carboidrato. As interações foram mais pronunciadas quando os orbitais do aminoácido atuam como doadores e os orbitais do carboidrato atuam como receptores.

As repulsões estéricas intermoleculares (Tabela 4.29) novamente foram maiores para

Tabela 4.27. Variação da energia (kcal mol⁻¹) com a remoção dos efeitos hiperconjugativos para o complexo D-Galactose com L-Triptofano calculado em M06-2X/6-31++G(d,p).

Entrada	Estrutura	ΔE_{vac}	$\Delta E_{\acute{a}gua}$
1	α -Gal-gg_Trp_inf	1565,472	1666,438
2	α -Gal-gg_Trp_sup	1565,526	1662,855
3	α -Gal-gt_Trp_inf	1554,385	1657,473
4	α -Gal-gt_Trp_sup	1561,271	1653,756
5	α -Gal-tg_Trp_inf	1555,477	1656,586
6	α -Gal-tg_Trp_sup	1554,774	1652,314
7	β -Gal-gg_Trp_inf	1560,142	1657,910
8	β -Gal-gg_Trp_sup	1556,235	1658,019
9	β -Gal-gt_Trp_inf	1551,246	1650,485
10	β -Gal-gt_Trp_sup	1545,927	1648,630
11	β -Gal-tg_Trp_inf	1550,462	1648,292
12	β -Gal-tg_Trp_sup	1545,259	1646,189

Tabela 4.28. Somatório de energia de interações orbitais hiperconjugativas (kcal mol⁻¹) para o complexo D-Galactose com L-Triptofano calculado em M06-2X/6-31++G(d,p).

Entrada	Estrutura	Intramolecular		Intermolecular	
		Carboidrato	Aminoácido	Carb. → Amin.	Amin. → Carb.
1	α -Gal-gg_Trp_inf	279,54	857,08	0,39	3,93
2	α -Gal-gg_Trp_sup	278,09	859,85	0,43	2,21
3	α -Gal-gt_Trp_inf	270,35	855,33	0,43	4,00
4	α -Gal-gt_Trp_sup	268,82	886,30	0,20	2,53
5	α -Gal-tg_Trp_inf	270,05	856,75	0,36	3,81
6	α -Gal-tg_Trp_sup	267,78	859,25	0,46	2,23
7	β -Gal-gg_Trp_inf	269,88	858,49	0,24	4,20
8	β -Gal-gg_Trp_sup	269,38	854,89	0,52	3,09
9	β -Gal-gt_Trp_inf	262,00	857,57	0,30	4,40
10	β -Gal-gt_Trp_sup	259,91	856,00	0,39	3,05
11	β -Gal-tg_Trp_inf	258,01	856,12	0,23	4,58
12	β -Gal-tg_Trp_sup	260,57	855,51	0,45	2,75

os complexos mais estáveis devido a maior proximidade entre carboidrato e aminoácido. Um ponto de destaque foi a grande diferença na energia estérica entre a posição do L-Triptofano no anômero β da D-Galactose. Essa grande diferença foi resultado da distância que o aminoácido assumiu do carboidrato nos complexos com o L-Triptofano na face superior da D-Galactose.

Para os complexos entre D-Galactose e L-Triptofano foi observado que o aminoácido na face inferior foi mais estável em ambos os anômeros α e β . A maior estabilidade está relacionada as interações intermoleculares envolvendo os orbitais π do aminoácido com os hidrogênios H3-5 do carboidrato no anômero α e hidrogênios H1, H3 e H5 no anômero β . Estas orientações posicionam esses hidrogênios na região do cone de blindagem do anel

Tabela 4.29. Somatório de energia de interações orbitais estéricas (kcal mol⁻¹) para o complexo D-Galactose com L-Triptofano calculado em M06-2X/6-31++G(d,p).

Entrada	Estrutura	Intramolecular		Intermolecular	Total
		Carboidrato	Aminoácido	Carb. → Amin.	
1	α -Gal-gg_Trp_inf	411,00	494,94	13,70	919,63
2	α -Gal-gg_Trp_sup	411,09	495,31	11,13	917,53
3	α -Gal-gt_Trp_inf	408,32	494,78	13,89	916,98
4	α -Gal-gt_Trp_sup	408,40	494,12	11,09	913,62
5	α -Gal-tg_Trp_inf	406,49	494,58	13,42	914,49
6	α -Gal-tg_Trp_sup	406,60	494,96	11,16	912,72
7	β -Gal-gg_Trp_inf	408,69	494,61	14,12	917,43
8	β -Gal-gg_Trp_sup	410,70	493,18	9,35	913,23
9	β -Gal-gt_Trp_inf	407,09	494,58	14,10	915,77
10	β -Gal-gt_Trp_sup	407,36	493,99	8,60	909,95
11	β -Gal-tg_Trp_inf	404,96	495,58	14,30	914,84
12	β -Gal-tg_Trp_sup	405,55	493,38	8,13	907,06

indólico e estão em acordo com os dados de deslocamento químico de ¹H observados nas análises de RMN.

No comparativo com o complexo da D-Glicose com L-Triptofano é importante realçar que o anômero α da D-Galactose apresentou maior estabilidade com o aminoácido na face inferior devido a hidroxila O4-H da D-Galactose estar na posição axial, o que permite a interação do grupo indol com três hidrogênios do carboidrato (H3-5), enquanto que na face superior era permitido interação apenas com o hidrogênio H2. Isso levou a complexos em que o aminoácido está mais voltado para um lado apenas do carboidrato. Para a D-Glicose, a face inferior apresentava apenas dois hidrogênios para interação e contava com a hidroxila do carbono anomérico na posição axial, aumentando a interação estérica nesta face caso o aminoácido se aproximasse mais. Fator estérico esse semelhante ao que a hidroxila O4-H provoca na face superior da D-Galactose.

4.3 Interação Receptor-Carboidrato

A síntese de receptores artificiais para carboidratos e o estudo da associação destes com alguns carboidratos foi desenvolvido no Instituto de Química Orgânica da *Technische Universität Bergakademie Freiberg*, Alemanha, sob supervisão da professora doutora Monika Mazik. Foram sintetizados receptores com o sítio de reconhecimento constituído por éster metílicos de aminoácidos, no caso L-Triptofano e L-Alanina.

Nas subseções seguintes são discutidos a síntese dos receptores, as análises realizadas de extração sólido-solução e titulação por RMN de ¹H e os cálculos teóricos.

4.3.1 Síntese dos Receptores

Quatro tipos de receptores artificiais com unidade de reconhecimento baseada em aminoácidos foram sintetizados (Figura 4.32). Os receptores do tipo 1 possuem o núcleo trimetilbenzeno (**TMB**) derivado do mesitileno enquanto que os receptores do tipo 2 possuem o núcleo trietilbenzeno (**TEB**). Nos receptores do tipo 3 o núcleo utilizado foi o tricarbonilbenzeno (**TCB**) baseado no ácido trimésico. Para o receptor do tipo 4, o núcleo foi baseado no difenilmetano (**DFM**). Os aminoácidos empregados nas unidades de reconhecimento do receptor foram o L-Triptofano metil éster (**Trp-OMe**) e a L-Alanina metil éster (**Ala-OMe**). Os derivados de aminoácidos foram escolhidos de forma a se avaliar as interações envolvendo o grupo aromático indol do L-Triptofano com o carboidrato e as interações relacionadas apenas com o grupo amino-éster e o carboidrato.

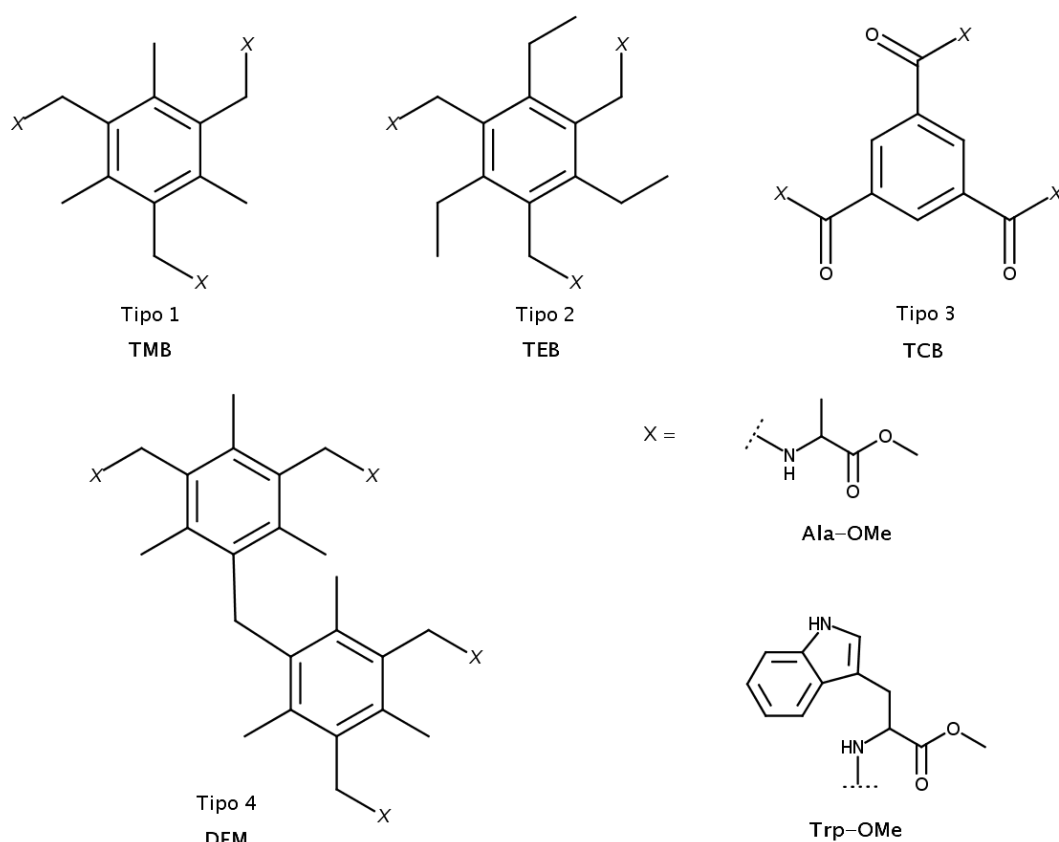
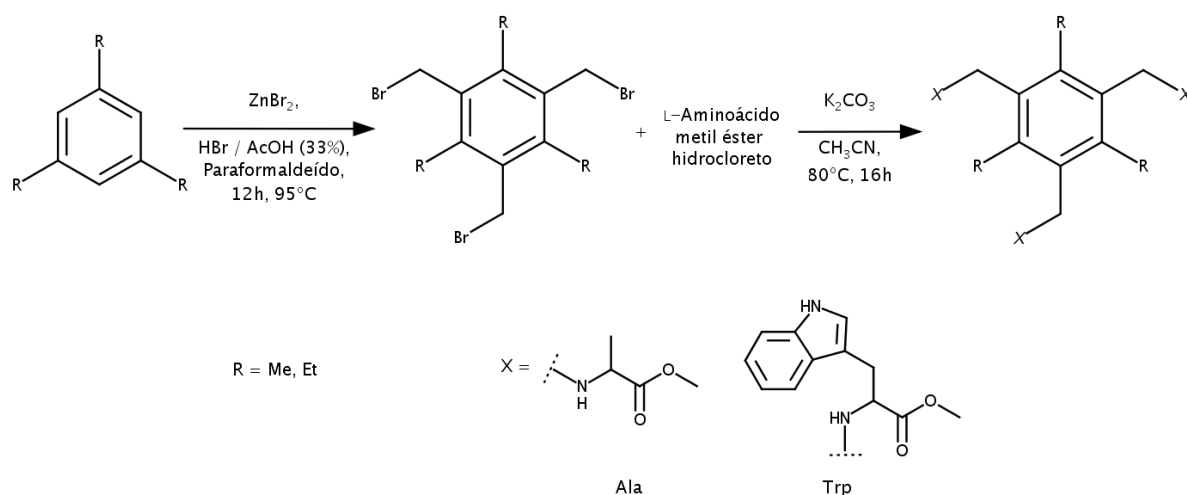


Figura 4.32. Receptores sintetizados.

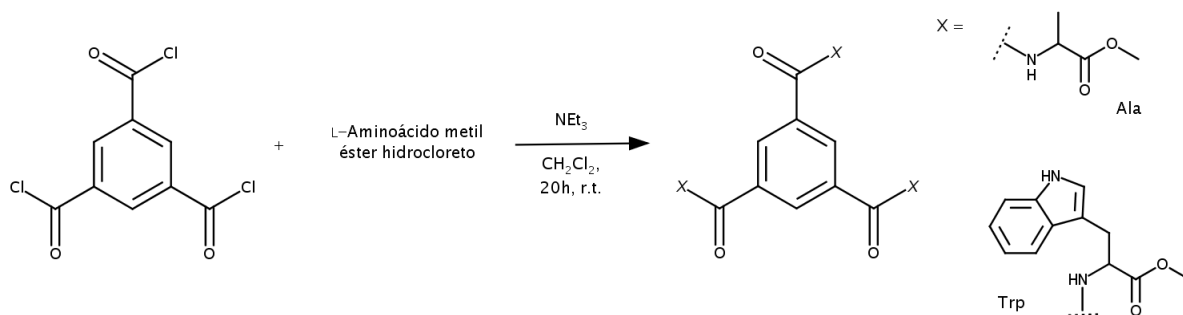
O Esquema 4.1 demonstra a reação utilizada para a síntese dos receptores do tipo 1 e 2. A reação foi realizada utilizando o L-aminoácido metil éster hidrocloreto e o respectivo derivado 1,3,5-tris(bromometil)benzeno. O carbonato de potássio foi usado como base para desprotonar o grupo amino, permitindo então uma reação do tipo S_N2 com o nitrogênio do aminoácido atuando como nucleófilo no ataque ao carbono ligado ao halogênio.



Esquema 4.1. Síntese dos receptores do Tipo 1 e 2.

Os receptores do tipo 2 (**TEB-Trp-OMe** e **TEB-Ala-OMe**) foram obtidos como sólidos levemente amarelados após purificação por coluna cromatográfica utilizando clorofórmio:metanol 10:1 como eluente e sílica gel 60 (0,063 - 0,200 mm) como fase estacionária. Os receptores do tipo 1 (**TMB-Trp-OMe** e **TMB-Ala-OMe**) foram sintetizados, mas a purificação por coluna cromatográfica não foi eficiente para isolar o receptor completamente puro.

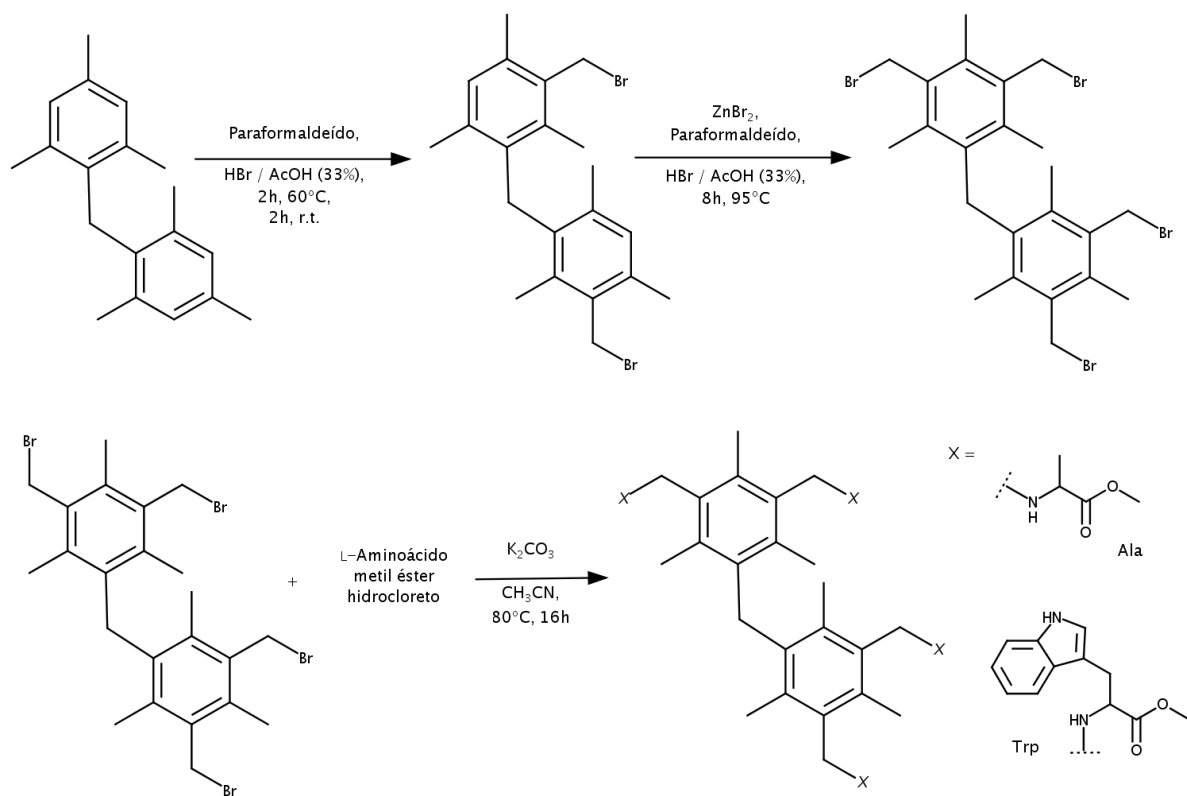
Os receptores do tipo 3 (**TCB-Trp-OMe** e **TCB-Ala-OMe**) foram sintetizados conforme Esquema 4.2. Nesta reação o nitrogênio do grupo amino realiza um ataque nucleofílico ao carbono carbonílico do cloreto de ácido, com o cloreto atuando como grupo abandonador. Trietilamina foi utilizado como base para tornar o nitrogênio do aminoácido nucleofílico o suficiente. Como o derivado hidrocloreto do aminoácido metil éster foi empregado, foram necessários seis equivalentes de trietilamina para cada equivalente do 1,3,5-benzenotricarbonil triclorado.



Esquema 4.2. Síntese dos receptores do Tipo 3.

Os receptores foram obtidos como sólidos brancos ao final da reação sem a necessidade de purificação posterior.

O Esquema 4.3 apresenta a reação utilizada para a obtenção dos receptores do tipo 4 (DFM-Trp-OMe e DFM-Ala-OMe). A reação utilizada foi semelhante a reação para obter os receptores do tipo 1 e 2.



Esquema 4.3. Síntese dos receptores do Tipo 4.

Os receptores foram obtidos como sólidos levemente amarelados após purificação por coluna cromatográfica utilizando EtOAc:CHCl₃ 8:2 como eluente e sílica gel 60 (0,063 - 0,200 mm) como fase estacionária.

4.3.2 Extração Sólido-Solução

O processo de extração sólido-solução seguido pela análise de RMN de ¹H foi realizada para verificar quantos equivalentes do carboidrato metilado insolúvel em CDCl₃ passava para uma solução contendo 1 mM do receptor. Ou seja, devido a solubilidade do receptor em CDCl₃ o carboidrato que complexasse seria detectado no espectro de RMN de ¹H e com base nas integrais relativas do sinal da metila do carboidrato e de um sinal de referência do receptor a relação entre receptor e carboidrato extraído para a solução pode ser calculada (Tabela 4.30). Foram utilizados os carboidratos metil α -D-glicopiranosideo (α -Glc-OMe), metil β -D-glicopiranosideo (β -Glc-OMe), metil α -D-galactopiranosideo (α -Gal-OMe) e metil β -D-galactopiranosideo (β -Gal-OMe).

Tabela 4.30. Resultados em equivalentes para a extração sólido-solução.

Receptor	Carboidrato			
	α -Glc-OMe	β -Glc-OMe	α -Gal-OMe	β -Gal-OMe
TEB-Trp-OMe	^a	0,060	0,208	0,056
DFM-Trp-OMe	0,047	0,117	0,386	0,082
TEB-Ala-OMe	0,063	0,065	0,850	0,022
TCB-Ala-OMe	0,090	0,081	0,267	0,065

^a Solução insuficiente para a análise de RMN de ^1H .

Apenas os receptores solúveis em CDCl_3 foram empregados. O receptor **TCB-Trp-OMe** não foi solúvel em clorofórmio e portanto não foi empregado nas análises de RMN de ^1H .

De uma maneira geral, poucos equivalentes dos carboidratos foram extraídos pelos receptores em solução. Isso é um indicativo de baixa associação entre receptor e carboidrato que pode se originar de uma forte interação intramolecular do receptor que o tornaria menos disponível para interagir com o carboidrato.

O processo de extração sólido-solução também foi necessário para determinar a proporção de carboidrato a ser utilizado nas titulações de RMN de ^1H em relação ao receptor.

4.3.3 Titulação de RMN de ^1H

Titulações de RMN de ^1H em CDCl_3 foram empregadas para analisar as interações entre receptor e carboidrato e o programa WinEQNMR2 [73] foi utilizado para a análise dos dados. No Apêndice C estão compilados os dados de deslocamento químico de todas as análises de titulação de RMN de ^1H realizadas.

Apenas os receptores solúveis em CDCl_3 foram utilizados nas titulações com os carboidratos *n*-octil β -D-Glicopiranosideo (β -Glc-Ooct) e *n*-octil β -D-Galactopiranosideo (β -Gal-Ooct). Os derivados *n*-octil dos carboidratos foram empregados devido a solubilidade destes no meio orgânico utilizado nas análises.

A complexação entre receptor e os carboidratos foi evidenciada pela variação de diversos sinais do receptor no espectro de RMN de ^1H com a adição do carboidrato, como pode ser observado na Figura 4.33 e Figura 4.34 para o receptor **TEB-Trp-OMe** com β -Glc-Ooct e β -Gal-Ooct, respectivamente.

A análise da variação do deslocamento químico de hidrogênio do receptor em função da razão molar entre carboidrato:receptor para o complexo **TEB-Trp-OMe** com β -Glc-Ooct (Figura 4.35) e com β -Gal-Ooct (Figura 4.36) não apresentou saturação na variação dos sinais do receptor com a adição de 5,5 equivalentes do carboidrato. Isso é condizente com uma afinidade moderada para os complexos.

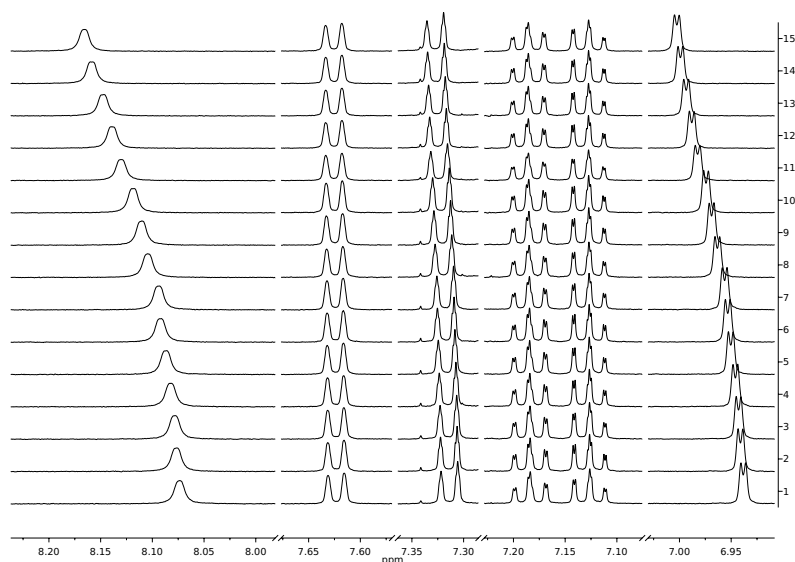


Figura 4.33. Espectro de RMN de ^1H parcial (500 MHz, CDCl_3) de **TEB-Trp-OMe** (1,01 mM) após a adição de 0,00-5,79 equivalentes de *n*-octil β -D-Glucopiranosídeo (de baixo para cima).

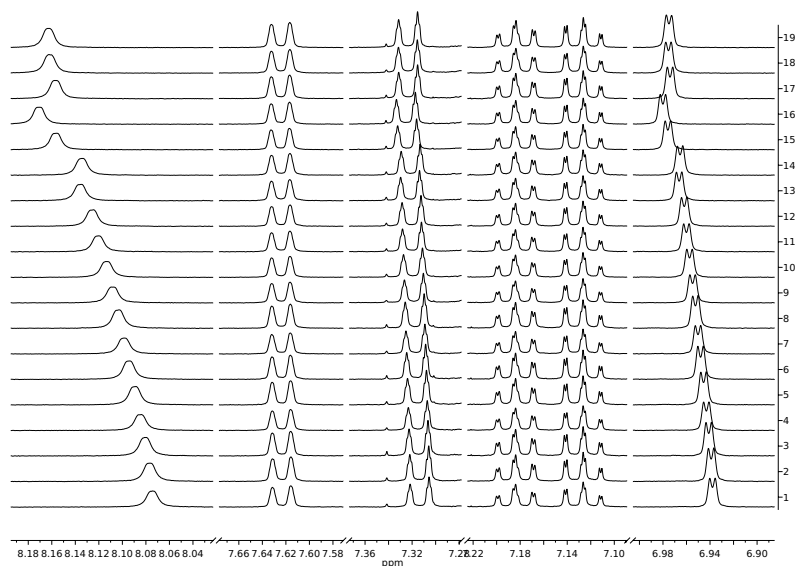


Figura 4.34. Espectro de RMN de ^1H parcial (500 MHz, CDCl_3) de **TEB-Trp-OMe** (1,02 mM) após a adição de 0,00-7,09 equivalentes de *n*-octil β -D-Galactopiranosídeo (de baixo para cima).

A variação do deslocamento químico de hidrogênio para o complexo entre o receptor **TEB-Ala-OMe** e o carboidrato β -Glc-Ooct (Figura 4.37) indicou uma saturação na variação dos sinais do receptor com cerca de 2,5 equivalentes do carboidrato enquanto que com o carboidrato β -Gal-Ooct (Figura 4.38) a saturação foi observada com cerca de 5,5 equivalentes do carboidrato.

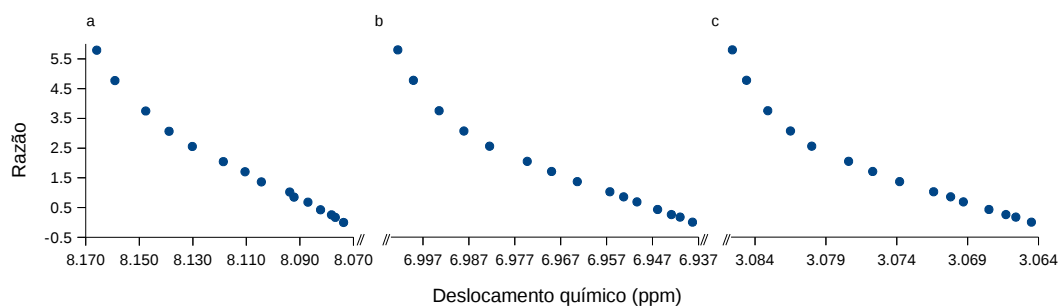


Figura 4.35. Variação de deslocamento químico de hidrogênio no complexo entre o receptor **TEB-Trp-OMe** e o carboidrato β -Glc-Ooct. a) NH_{im} ; b) H11; c) H9b.

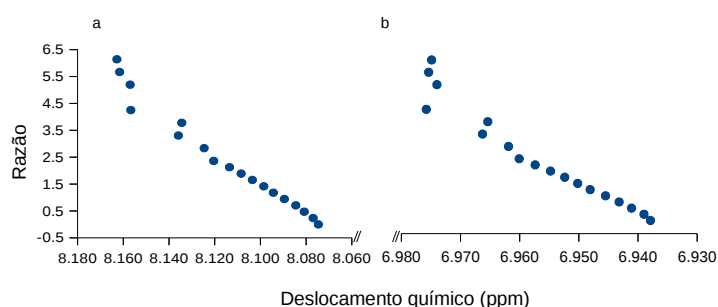


Figura 4.36. Variação de deslocamento químico de hidrogênio no complexo entre o receptor **TEB-Trp-OMe** e o carboidrato β -Gal-Ooct. a) NH_{im} ; b) H11.

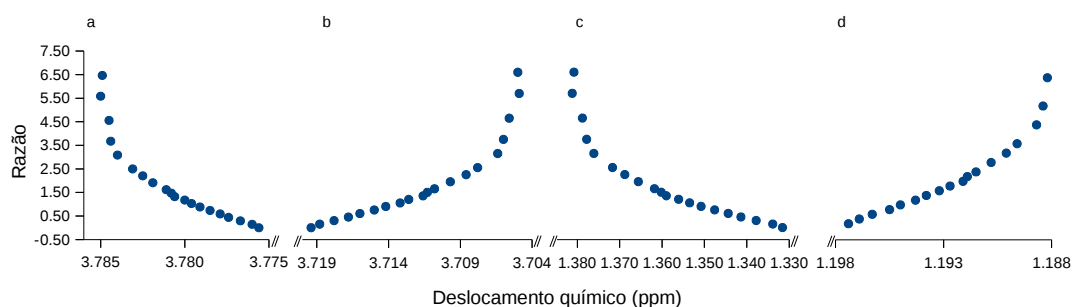


Figura 4.37. Variação de deslocamento químico de hidrogênio no complexo entre o receptor **TEB-Ala-OMe** e o carboidrato β -Glc-Ooct. a) NH_8 ; b) H5a; c) H9; d) H1.

A saturação na variação do deslocamento químico dos sinais do receptor parecem ocorrer mais rapidamente com o carboidrato β -Glc-Ooct do que com o carboidrato β -Gal-Ooct. Além disso, no receptor com a unidade de reconhecimento baseada na L-Alanina a saturação pode ser observada mais facilmente.

Tentativas de titulações utilizando o receptor **DFM-Trp-OMe** também foram realizadas de forma a comparar a complexação com o monossacarídeo *n*-octil β -D-Glicopiranosídeo (β -Glc-Ooct) e o dissacarídeo *n*-dodecil β -D-Maltosídeo (β -Mal). Entretanto, não foi possível obter complexação entre o receptor e o dissacarídeo, indicando uma grande auto-associação do receptor.

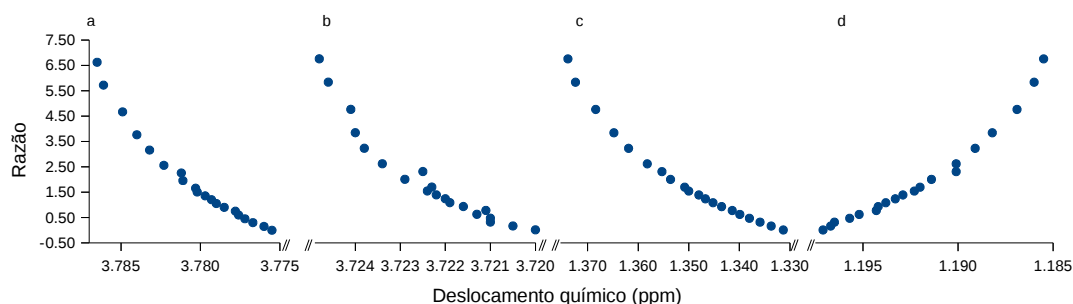


Figura 4.38. Variação de deslocamento químico de hidrogênio no complexo entre o receptor **TEB-Ala-OMe** e o carboidrato β -Gal-Ooct. a) NH8; b) H5a; c) H9; d) H1.

Cálculos de constante de associação para os complexos formados por receptor e carboidrato obtidos a partir dos dados das titulações de RMN de ^1H também foram realizados, mas devido a complexidade do sistema, novas análises serão necessárias para a correta atribuição da estequiometria dos complexos.

4.3.4 Cálculos Teóricos

Cálculos de busca conformacional utilizando o método MCMM (do inglês *Monte Carlo Multiple Minimum*) [30] foram realizados para se obter as geometrias mais estáveis para cada complexo formado por receptor e carboidrato. Essa busca conformacional foi realizada com o campo de força OPLS_2005 utilizando 50000 passos. Como ponto inicial para a busca conformacional, cada receptor foi manualmente posicionado de forma que o núcleo central aromático estivesse voltado para uma das faces do carboidrato, sendo que foram utilizadas ambas as faces (superior e inferior) do carboidrato como pontos de partida para a busca conformacional. As estruturas obtidas dentro de uma janela de $21,0 \text{ kJ mol}^{-1}$ do mínimo global foram salvas e os confôrmeros redundantes foram eliminados utilizando um desvio atômico máximo de $0,5 \text{ \AA}$. As conformações obtidas a partir das duas orientações iniciais do carboidrato foram então comparadas baseadas na sua geometria e energia para selecionar complexos representativos para análises mais detalhadas das interações intermoleculares entre receptor e carboidrato por meio da teoria dos orbitais naturais de ligação (NBO) e superfícies de interações não-covalentes (NCI). A energia de cada conformação selecionada para cada complexo foi então calculada em M06-2X/6-31+G(d) no vácuo, juntamente com a correção de sobreposição de funções de base (BSSE).

Os receptores do tipo 1-3 (**TMB-Trp-OMe**, **TEB-Trp-OMe**, **TCB-Trp-OMe**, **TMB-Ala-OMe**, **TEB-Ala-OMe** e **TCB-Ala-OMe**) foram estudados com os carboidratos metil α -D-glicopiranosideo (α -Glc-OMe), metil β -D-glicopiranosideo (β -Glc-OMe), metil α -D-galactopiranosideo (α -Gal-OMe) e metil β -D-galactopiranosideo (β -Gal-OMe). Para o receptor **TEB-Trp-OMe** também foram utilizados os carboidratos *n*-octil β -D-

glicopiranosídeo (β -Glc-Ooct) e *n*-octil β -D-galactopiranosídeo (β -Gal-Ooct). As conformações selecionadas após a busca conformacional para todos os complexos são apresentadas a seguir, juntamente com as energias relativas e principais considerações. Uma discussão mais detalhada dos efeitos estereoeletrônicos envolvidos nas interações intermoleculares para os complexos entre receptor e carboidrato é apresentada apenas para o receptor **TEB-Trp-OMe**.

TMB-Trp-OMe

O receptor do tipo 1 **TMB-Trp-OMe** é baseado no núcleo trimetilbenzeno, com a unidade de reconhecimento derivado do L-Triptofano. A Tabela 4.31 apresenta a energia relativa para os complexos com esse receptor. Foram avaliadas duas conformações com cada carboidrato, exceto por β -Gal-OMe, na qual apenas a conformação mais estável foi avaliada uma vez que as demais conformações com diferença estrutural significativa apresentaram uma energia relativa muito alta em relação ao mínimo global. As conformações avaliadas são apresentadas na Figura 4.39.

Tabela 4.31. Energia relativa para o complexo **TMB-Trp-OMe** com diferentes carboidratos calculada em M06-2x/6-31+G(d).

Entrada	Carboidrato	ΔE (kcal mol ⁻¹) ^a
1	α -Glc-OMe_1	0,81
2	α -Glc-OMe_2	4,23
3	β -Glc-OMe_1	3,95
4	β -Glc-OMe_2	6,27
5	α -Gal-OMe_1	0,83
6	α -Gal-OMe_2	0,00
7	β -Gal-OMe	2,65

^a Com correção BSSE

De uma maneira geral, os complexos e conformações envolvendo o receptor **TMB-Trp-OMe** orientou uma porção lateral do carboidrato para o núcleo aromático do receptor, enquanto que um ou dois grupos indólicos do L-Triptofano interagia com uma das faces do carboidrato. Os complexos com os carboidratos derivados da D-Glicose apresentaram interações intermoleculares do tipo ligação de hidrogênio mais fortes do que os complexos com os carboidratos derivados da D-Galactose (Tabela A.13 no Apêndice). Foi observado também que os complexos ou conformações com maiores interações intermoleculares do tipo ligação de hidrogênio também apresentaram maiores interações estéricas intermoleculares (Tabela A.14 no Apêndice). Uma correlação entre a energia relativa observada e as interações hiperconjugativas pode ser feita, onde os complexos mais estáveis foram os que apresentaram maiores variações de energia ao se remover o efeito hiperconjugativo

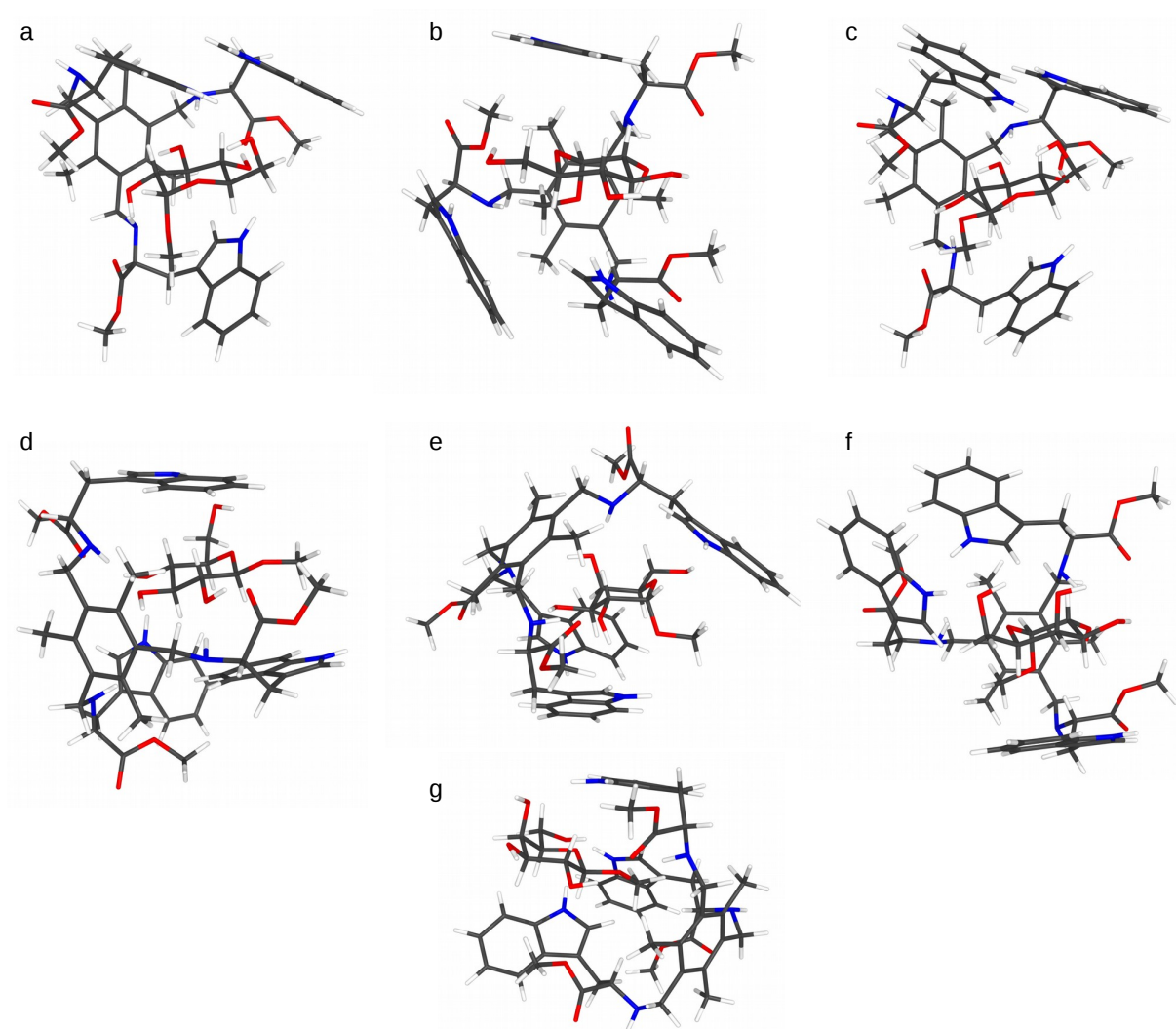


Figura 4.39. Complexo **TMB-Trp-OMe** com a) α -Glc-OMe₁; b) α -Glc-OMe₂; c) β -Glc-OMe₁; d) β -Glc-OMe₂; e) α -Gal-OMe₁; f) α -Gal-OMe₂; g) β -Gal-OMe.

(Tabela A.14 no Apêndice). A única exceção é o complexo entre o receptor **TMB-Trp-OMe** e o carboidrato β -Glc-OMe₂, onde embora esta conformação tenha apresentado a maior variação de energia para os carboidratos derivados da D-Glicose com a remoção dos efeitos hiperconjugativos, ela também apresentou maior efeito estérico, principalmente intermolecular.

TEB-Trp-OMe

O receptor **TEB-Trp-OMe** possui um núcleo baseado no trietilbenzeno (receptor do tipo 2) ao qual foi incorporado o derivado éster metílico do L-Triptofano. Este receptor pode interagir com as hidroxilas do carboidrato através de interações do tipo ligação de hidrogênio envolvendo o grupo amino do indol, o grupo amino proveniente do aminoácido e a carbonila do éster. Além disso, tanto o grupo aromático indólico quanto o núcleo

benzênico do receptor podem interagir com o carboidrato. Existem cinco ligações simples entre o grupo indol proveniente do aminoácido e o núcleo aromático do receptor. Essas ligações permitem uma grande mobilidade para as unidades de reconhecimento do receptor e diversas conformações foram obtidas para os complexos entre receptor e carboidrato.

A Tabela 4.32 apresenta a energia relativa para as diferentes conformações dos complexos formados pelo receptor **TEB-Trp-OMe** com quatro diferentes carboidratos (α -Glc-OMe, β -Glc-OMe, α -Gal-OMe e β -Gal-OMe).

Tabela 4.32. Energia relativa para o complexo **TEB-Trp-OMe** com diferentes carboidratos calculada em M06-2x/6-31+G(d).

Entrada	Carboidrato	ΔE (kcal mol ⁻¹) ^a
1	α -Glc-OMe_1	3,18
2	α -Glc-OMe_2	4,83
3	α -Glc-OMe_3	8,06
4	β -Glc-OMe	7,23
5	α -Gal-OMe_1	0,00
6	α -Gal-OMe_2	4,73
7	β -Gal-OMe_1	4,20
8	β -Gal-OMe_2	3,03
9	β -Gal-OMe_3	15,59

^a Com correção BSSE

Os complexos com os carboidratos α metilados foram mais estáveis que os complexos com os carboidratos β metilados. Também foi observado que a energia dos complexos envolvendo a D-Galactose foram menores que os complexos com a D-Glicose.

A Figura 4.40 apresenta as três conformações selecionadas do complexo formado pelo receptor **TEB-Trp-OMe** e o carboidrato α -Glc-OMe.

A conformação α -Glc-OMe_1 no complexo com **TEB-Trp-OMe** não apresenta o carboidrato completamente envolto pelo receptor. A face inferior do carboidrato não está voltada para nenhum dos grupos indol ou o núcleo aromático do receptor (Figura 4.40a). Para a conformação α -Glc-OMe_2 foi observado o posicionamento de um grupo indol do receptor na face inferior do carboidrato e um grupo indol na face superior do carboidrato (Figura 4.40b). Para a conformação α -Glc-OMe_3 os grupos indol do receptor envolvem a maior parte do carboidrato (Figura 4.40c).

As análises de superfície de interações não-covalentes (NCI) mostraram que as principais interações intermoleculares para a conformação α -Glc-OMe_1 foram interações do tipo ligação de hidrogênio (Figura 4.41a). O complexo assumiu uma conformação de forma a maximizar as interações desse tipo, sendo que poucas interações intermoleculares com os anéis aromáticos do receptor foram observadas. Os hidrogênios H5, H6a e H6b por exemplo não interagem com nenhuma parte do receptor. Entretanto, todas as hidroxilas

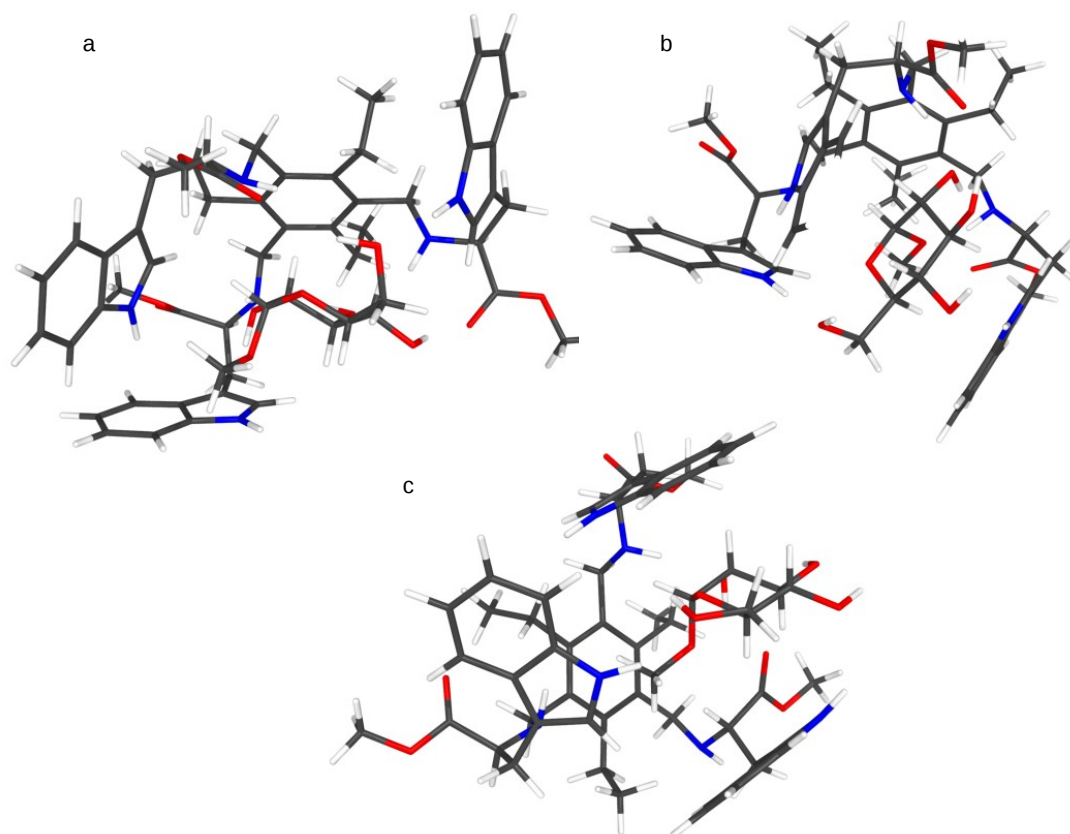


Figura 4.40. Complexo **TEB-Trp-OMe** com a) α -Glc-OMe₁; b) α -Glc-OMe₂; c) α -Glc-OMe₃.

do carboidrato apresentaram interações com os grupos amino e carbonílico do receptor.

Para a conformação α -Glc-OMe₂ foram observadas superfícies de NCI maiores envolvendo dois grupos indol posicionados na face superior e face inferior do carboidrato (Figura 4.41b). Além disso, uma grande superfície de NCI de interações intermoleculares foi observada envolvendo o núcleo aromático do receptor e a lateral do carboidrato formada pelos carbonos C1 e C2, a hidroxila O2-H e o grupo O1-Me. As interações do tipo ligação de hidrogênio foram menores nessa conformação do que as observadas na conformação α -Glc-OMe₁. As interações intermoleculares com os grupos indol observadas na conformação α -Glc-OMe₂ foram concentradas no anel heterocíclico de cinco membros do indol. Interações intermoleculares com o anel benzênico do indol não foram observadas.

Na conformação α -Glc-OMe₃ novamente foi observado um grupo indol posicionado na face superior do carboidrato e outro na face inferior, mas com a superfície de NCI se estendendo por todo o grupo indol (Figura 4.41c), e não se concentrando apenas na região do anel heterocíclico do grupo indol como no caso da conformação α -Glc-OMe₂. Entretanto, para esta conformação foram observadas poucas interações do tipo ligação de hidrogênio.

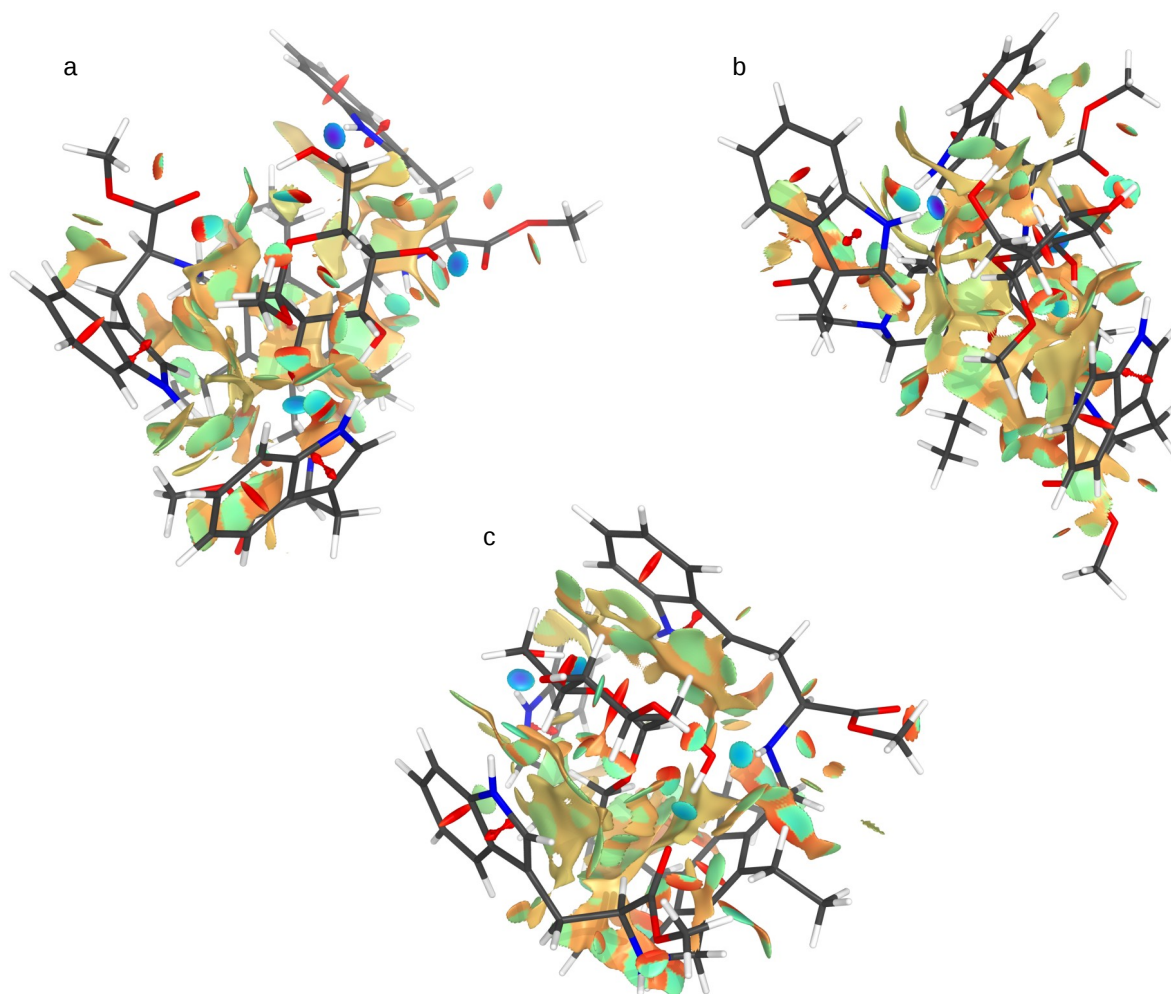


Figura 4.41. Superfície de interação não-covalente para o complexo **TEB-Trp-OMe** com a) α -Glc-OMe₁; b) α -Glc-OMe₂; c) α -Glc-OMe₃. Isosuperfície de 0,5 au. Escala de cores azul-verde-vermelho (-0,04 – 0,02 au) de acordo com o sinal de $(\lambda_2\rho)$.

As análises de NBO (Tabela A.13 no Apêndice) mostraram que as interações intermoleculares foram maiores para o conformero α -Glc-OMe₁ (82,28 kcal mol⁻¹) dentre essas três conformações do complexo com **TEB-Trp-OMe**. A principal contribuição para a maior energia estabilizante devido a interações intermoleculares observada para essa conformação foi relacionada as interações do tipo ligação de hidrogênio, que foram maiores para a conformação α -Glc-OMe₁. No caso da conformação α -Glc-OMe₃ os destaques foram as interações intermoleculares do tipo C-H— π e as interações classificadas na Tabela A.13 como van der Waals (interações intermoleculares que não foram classificadas dentre os tipos ligação de hidrogênio, C-H— π ou polar).

Com relação as interações estéricas entre os orbitais ocupados (Tabela A.14) que tem um caráter desestabilizante, foi observada maior energia para a conformação mais estável α -Glc-OMe₁, principalmente relacionada a interações intermoleculares. Isto está diretamente relacionado a maior proximidade entre o receptor e o carboidrato que é pro-

porcionada pelas interações do tipo ligação de hidrogênio observadas nesta conformação. A menor energia estérica total observada para a conformação α -Glc-OMe_3 está relacionada com a pequena interação estérica intramolecular do receptor, uma vez que nessa conformação os grupos indol do L-Triptofano não ficaram voltados para o próprio receptor.

A Figura 4.42 apresenta os dois confôrmeros do complexo formado pelo receptor **TEB-Trp-OMe** e o carboidrato α -Gal-OMe.

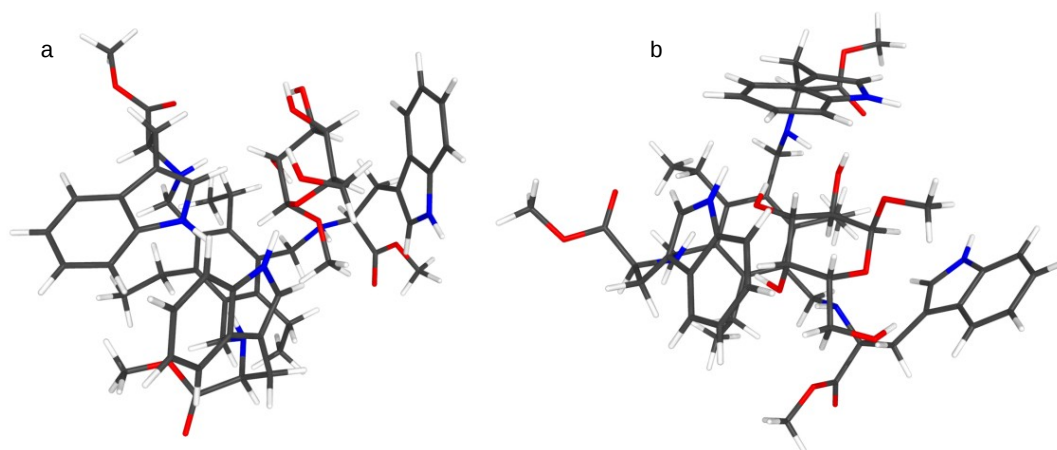


Figura 4.42. Complexo **TEB-Trp-OMe** com a) α -Gal-OMe_1; b) α -Gal-OMe_2.

A primeira conformação (entrada 5 na Tabela 4.32) foi a conformação mais estável observada utilizando esse receptor. Entretanto, nesta conformação o carboidrato não está completamente envolto pelo receptor e a maior parte da superfície de interações não-covalentes (NCI) envolve interações intramoleculares do receptor (Figura 4.43a). Essas interações foram importantes para a maior estabilidade desse complexo como pode ser observado pela alta variação de energia com a remoção das interações hiperconjugativas ($4353,670 \text{ kcal mol}^{-1}$, Tabela A.14). A segunda conformação selecionada (entrada 6 na Tabela 4.32) apresenta o carboidrato melhor envolvido pelo receptor do que a primeira conformação. Enquanto que para a conformação α -Gal-OMe_1 as interações intermoleculares entre carboidrato e receptor se restringem a pequenas interações do tipo van der Waals dos hidrogênios e hidroxilas da lateral do carboidrato formada pelos carbonos C1 e C2 com um grupo indol e o anel aromático do núcleo do receptor, a conformação α -Gal-OMe_2 apresenta interações intermoleculares com os três grupos indol e o anel aromático do núcleo do receptor (Figura 4.43b). Nesta conformação os hidrogênios de ligações C-H do carboidrato interagem com os grupos aromáticos do receptor (indol e benzênico) enquanto as hidroxilas do carboidrato apresentam ligações de hidrogênio com os grupos amino do receptor, tanto os grupos amino do indol quanto os grupo amino do aminoácido que o conecta ao núcleo do receptor. A maior interação intermolecular do confôrmero α -Gal-OMe_2 também pode ser observada na análise de NBO realizada (Tabela A.13), onde esse complexo apresentou uma energia de $61,92 \text{ kcal mol}^{-1}$ referente a interações hiper-

conjugativas intermoleculares, enquanto que o confôrmero α -Gal-OMe_ apresentou uma energia de 53,87 kcal mol⁻¹. O fato de o carboidrato no confôrmero α -Gal-OMe_2 estar mais envolvido pelo receptor também pode ser observado pela maior energia envolvida nas interações repulsivas intermoleculares observadas nesse confôrmero (71,51 kcal mol⁻¹ para a conformação α -Gal-OMe_2 contra 50,59 kcal mol⁻¹ para a conformação α -Gal-OMe_1, Tabela A.14). Para a conformação α -Gal-OMe_1 pode ser observado uma maior energia estérica intramolecular resultado da maior proximidade entre os grupos indol do receptor.

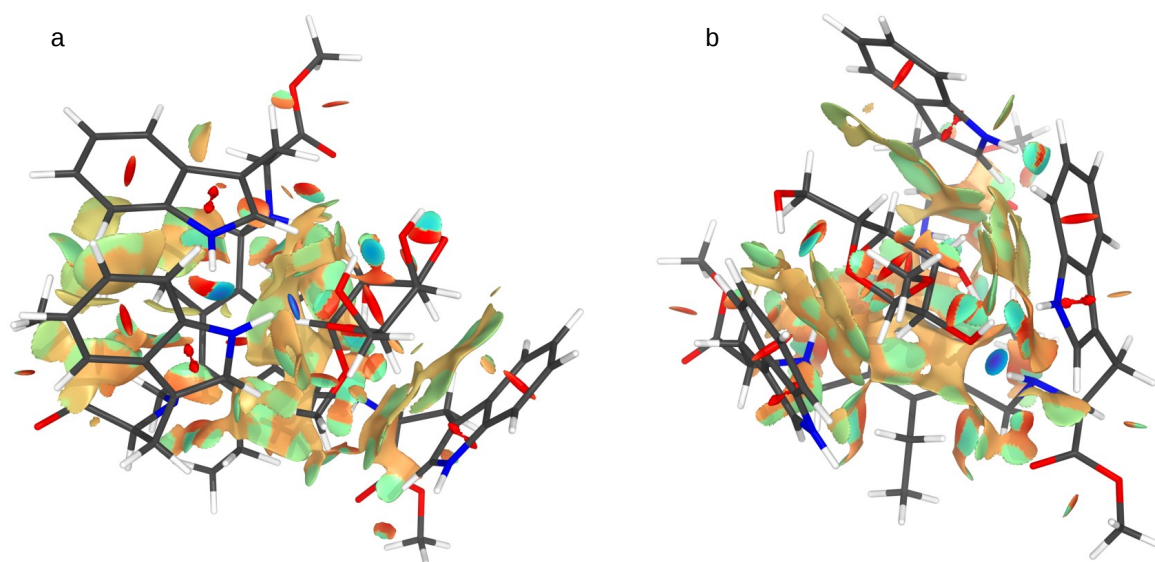


Figura 4.43. Superfície de interação não-covalente para o complexo **TEB-Trp-OMe** com a) α -Gal-OMe_1; b) α -Gal-OMe_2. Isosuperfície de 0,5 au. Escala de cores azul-verde-vermelho (-0,04 – 0,02 au) de acordo com o sinal de $(\lambda_2\rho)$.

Os complexos entre o receptor **TEB-Trp-OMe** com os carboidratos β -Glc-OMe e β -Gal-OMe estão apresentados na Figura 4.44.

A partir dos resultados da busca conformacional, apenas uma conformação foi selecionada para o complexo entre o receptor **TEB-Trp-OMe** e o carboidrato β -Glc-OMe. Esta conformação posiciona um grupo indol na face superior e um grupo indol na face inferior do carboidrato, enquanto que o terceiro grupo indol participa de interações do tipo ligação de hidrogênio com o carboidrato. Neste complexo não foi observado uma interação intermolecular muito grande envolvendo o anel aromático do núcleo do receptor. A análise de NBO (Tabela A.13) indicou o maior efeito de interações intermoleculares para esse complexo (103,31 kcal mol⁻¹), em grande parte devido as interações do tipo ligação de hidrogênio, que foram bem pronunciadas.

Para o complexo entre o receptor **TEB-Trp-OMe** com o carboidrato β -Gal-OMe foram selecionadas três conformações a partir da busca conformacional. Na conformação β -Gal-OMe_1 o carboidrato não está completamente envolto pelo receptor, mas apresenta

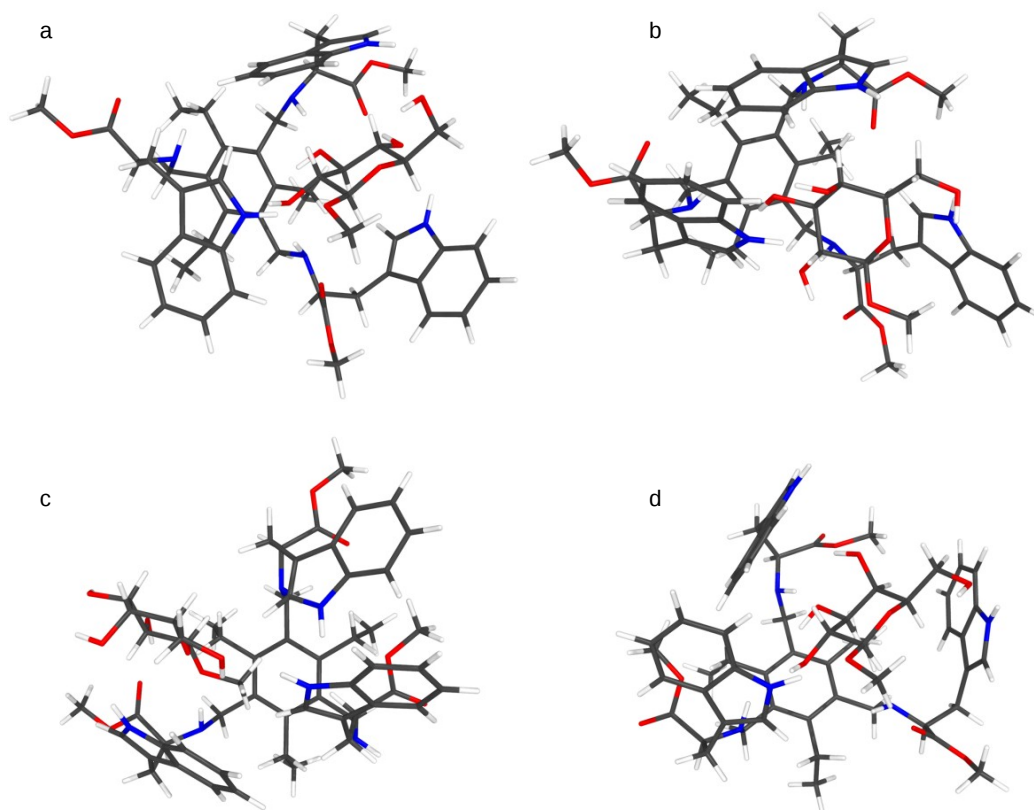


Figura 4.44. Complexo **TEB-Trp-OMe** com a) β -Glc-OMe; b) β -Gal-OMe₁; c) β -Gal-OMe₂; d) β -Gal-OMe₃.

superfícies de NCI (Figura 4.45b) relativamente grandes envolvendo dois grupos indol e o anel aromático do núcleo do receptor. No entanto poucas interações intermoleculares do tipo ligação de hidrogênio foram observadas. A conformação β -Gal-OMe₂ foi a mais estável para os complexos entre receptor **TEB-Trp-OMe** e os β -carboidratos. Entretanto, esta conformação não apresenta o carboidrato bem envolvido pelo receptor. Apenas um grupo indol e o núcleo aromático do receptor possuem interações intermoleculares pronunciadas com o carboidrato (Figura 4.45c). A variação de energia com a remoção do efeito hiperconjugativo foi semelhante ao do complexo com o carboidrato β -Glc-OMe (4341,792 e 4341,752 kcal mol⁻¹ para o β -Gal-OMe₁ e β -Glc-OMe, respectivamente), entretanto, a conformação β -Gal-OMe₁ apresentou uma energia estérica consideravelmente menor que o complexo com β -Glc-OMe (Tabela A.14 no Apêndice) principalmente devido ao menor efeito estérico intermolecular, uma vez que as conformações do complexo com β -Gal-OMe não apresentaram o carboidrato tão envolto pelo receptor como o complexo com o carboidrato β -Glc-OMe. A conformação β -Gal-OMe₃ foi a que apresentou o carboidrato mais envolto pelo receptor para o complexo entre o receptor **TEB-Trp-OMe** com o carboidrato β -Gal-OMe, conseqüentemente foi a conformação que apresentou maior interação intermolecular dentre as três conformações (Figura 4.45d).

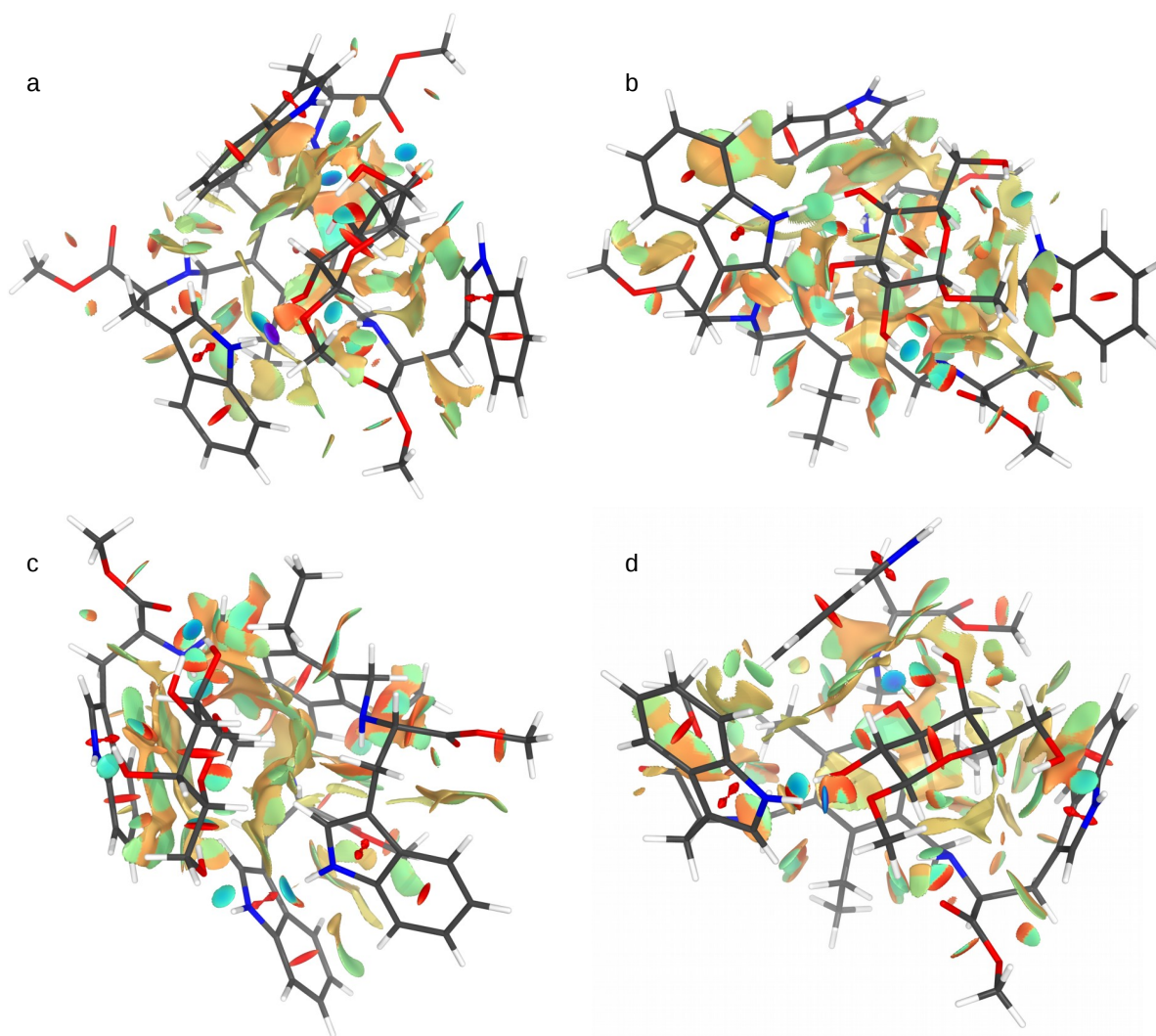


Figura 4.45. Complexo **TEB-Trp-OMe** com a) β -Glc-OMe; b) β -Gal-OMe₁; c) β -Gal-OMe₂; d) β -Gal-OMe₃. Isosuperfície de 0,5 au. Escala de cores azul-verde-vermelho (-0,04 – 0,02 au) de acordo com o sinal de $(\lambda_2\rho)$.

Análises para o complexo entre o receptor **TEB-Trp-OMe** com os carboidratos *n*-octil β -Glicopiranosídeo e *n*-octil β -Galactopiranosídeo também foram realizados e as conformações analisadas estão apresentadas na Tabela 4.33 e Figura 4.46.

Tabela 4.33. Energia relativa para o complexo **TEB-Trp-OMe** com *n*-octil β -Glicopiranosídeo e *n*-octil β -Galactopiranosídeo calculada em M06-2x/6-31+G(d).

Entrada	Carboidrato	ΔE (kcal mol ⁻¹) ^a
1	β -Glc-Ooct_1	3,16
2	β -Glc-Ooct_2	0,00
3	β -Gal-Ooct_1	2,26
4	β -Gal-Ooct_2	0,56

^a Com correção BSSE

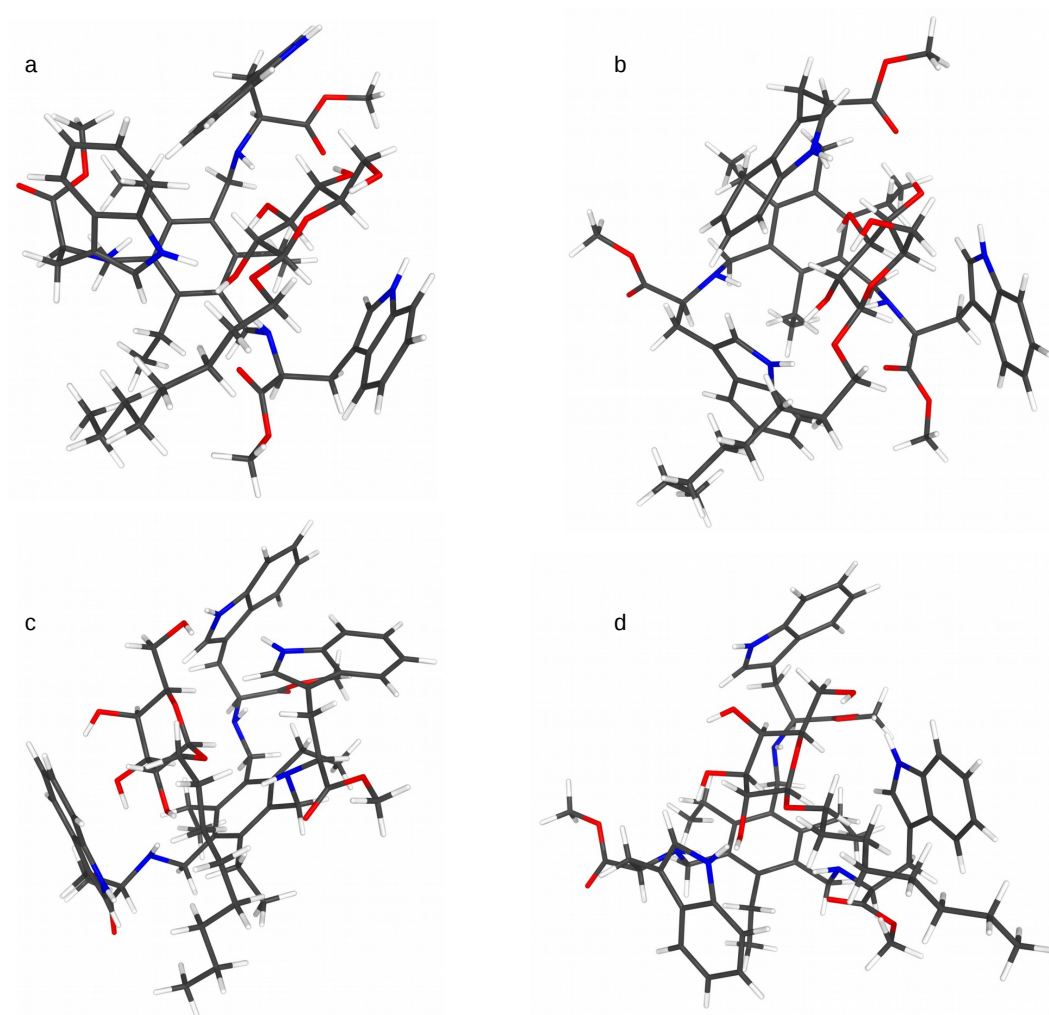


Figura 4.46. Complexo **TEB-Trp-OMe** com a) β -Glc-Ooct_1; b) β -Glc-Ooct_2; c) β -Gal-Ooct_1; d) β -Gal-Ooct_2.

O carboidrato β -Glc-Ooct ficou mais envolto pelo receptor **TEB-Trp-OMe** do que o carboidrato β -Gal-Ooct. Ambas as conformações avaliadas com o carboidrato derivado da β -D-Glicose apresentaram interações de grupos indol com a face superior e inferior do carboidrato, enquanto que para o derivado da β -D-Galactose foram observadas interações do anel aromático do núcleo do receptor com a face inferior do carboidrato. Apenas a conformação β -Gal-Ooct_1 apresentou interação do hidrogênio H2 (face superior do carboidrato) com um grupo indol. Nas quatro conformações foi observado superfícies de NCI intermoleculares envolvendo o radical *n*-octil dos carboidratos. As conformações β -Glc-Ooct_2 e β -Gal-Ooct_2 foram as que apresentaram maiores interações intermoleculares desse tipo.

Para esses complexos apenas as interações intermoleculares estabilizantes foram analisadas. As análises de interações estéricas ou de remoção das interações hiperconjugativas não foram aplicadas devido ao tamanho do sistema. A análise de NBO indicou que a

conformação mais estável β -Glc-Oct_2 foi a que apresentou maiores interações intermoleculares (Tabela A.13), principalmente do tipo ligação de hidrogênio. Nessa conformação foram observadas interações intermoleculares do tipo ligação de hidrogênio envolvendo as carbonilas do grupo éster.

A principal diferença dos complexos entre o receptor **TEB-Trp-OMe** e os carboidratos com o grupo *n*-octila para os complexos com o grupo metila foi na interação de grupos indol com o carboidrato. Para os carboidratos com o grupo metila foram observadas conformações em que os três grupos indol do receptor interagem com o carboidrato, enquanto que nos carboidratos com o grupo *n*-octila foram observadas conformações com no máximo dois grupos indol interagindo com o carboidrato. O grupo *n*-octila não assumiu uma conformação completamente alternada, mas sim uma conformação que permitia envolver partes de grupos indol de forma que superfícies de NCI intermoleculares bem pronunciadas foram observadas.

De uma maneira geral através da análise de NBO para todos os complexos envolvendo o receptor **TEB-Trp-OMe** pode ser observado que as interações intermoleculares mais fortes foram provenientes dos complexos ou conformações com mais interações do tipo ligação de hidrogênio, indicando que essas interações orbitais tem uma maior energia estabilizante envolvida. As análises de superfícies de NCI por sua vez mostraram como as interações intermoleculares podem ser deslocalizadas por todo um sistema, como nas interações entre uma face do carboidrato com sistemas aromáticos como o grupo indol do L-Triptofano ou o núcleo aromático do receptor, e não restritas apenas a determinados pares de átomos.

Pode ser observado também que conformações nas quais os grupos aromáticos do receptor apresentavam mais interações do tipo C-H— π com o carboidrato apresentavam maiores superfícies de NCI e maiores energias envolvidas nas interações intermoleculares observadas nas análises de NBO.

As maiores interações intermoleculares estéricas foram observadas nos complexos ou conformações com maiores interações intermoleculares do tipo ligação de hidrogênio devido a maior proximidade entre receptor e carboidrato nestes sistemas. Nos complexos ou conformações em que o carboidrato não estava muito envolvido pelo receptor e que não apresentavam muitas interações intermoleculares predominava o efeito das interações estéricas intramoleculares, principalmente as referentes ao receptor.

A compreensão do ponto de vista molecular de como ocorre a interação entre um carboidrato e um receptor é importante para o desenvolvimento de receptores mais eficientes ou fármacos que interajam com carboidratos. Além disso, essa compreensão pode auxiliar no estudo de interações de carboidratos com sistemas mais complexos como proteínas.

TCB-Trp-OMe

O receptor **TCB-Trp-OMe** apresenta o núcleo do receptor baseado no tricarbonil-benzeno, diferenciando-se dos receptores do tipo 1 e 2 pela presença de uma carbonila conectando a unidade de reconhecimento baseado no L-Triptofano e o núcleo do receptor. Além disso, esse receptor não apresenta outros substituintes no núcleo do receptor como os grupos metila e etila.

A Tabela 4.34 apresenta a energia relativa para os complexos com o receptor **TCB-Trp-OMe**. Foram avaliadas duas conformações com cada carboidrato. Essas conformações são apresentadas na Figura 4.47.

Tabela 4.34. Energia relativa para o complexo **TCB-Trp-OMe** com diferentes carboidratos calculada em M06-2x/6-31+G(d).

Entrada	Carboidrato	ΔE (kcal mol ⁻¹) ^a
1	α -Glc-OMe_1	2,08
2	α -Glc-OMe_2	7,08
3	β -Glc-OMe_1	7,54
4	β -Glc-OMe_2	7,37
5	α -Gal-OMe_1	0,00
6	α -Gal-OMe_2	6,38
7	β -Gal-OMe_1	7,08
8	β -Gal-OMe_2	9,67

^a Com correção BSSE

Para os complexos entre o receptor **TCB-Trp-OMe** e os carboidratos derivados da D-Glicose foram observados superfícies de NCI relativamente menores que as observadas nos complexos com o receptor **TEB-Trp-OMe**. As principais interações intermoleculares foram do tipo ligação de hidrogênio, com o carboidrato tendo poucas interações com o núcleo aromático do receptor. A carbonila do núcleo do receptor apresentou conjugação com o grupo amino ligado a ela, mas com a carbonila sempre voltada pra o lado oposto ao qual estava o carboidrato. Desta forma, não foram observadas interações intermoleculares entre o carboidrato e a carbonila do núcleo do receptor. O grupo amino, por sua vez, ficou orientado diretamente para a região onde se encontrava o carboidrato e participava de interações do tipo ligação de hidrogênio.

Com os derivados do carboidrato D-Galactose as interações com o núcleo aromático do receptor foram maiores do que com as observadas com os carboidratos derivados de D-Glicose. Três conformações apresentaram o núcleo aromático do receptor interagindo com a face inferior do carboidrato. Apenas a conformação β -Gal-OMe_1 apresentou o grupo metila orientado para o núcleo aromático do receptor. As interações intermoleculares do tipo ligação de hidrogênio foram menores para os complexos entre o receptor **TCB-Trp-OMe** e os carboidratos derivados da D-Galactose, assim como as interações

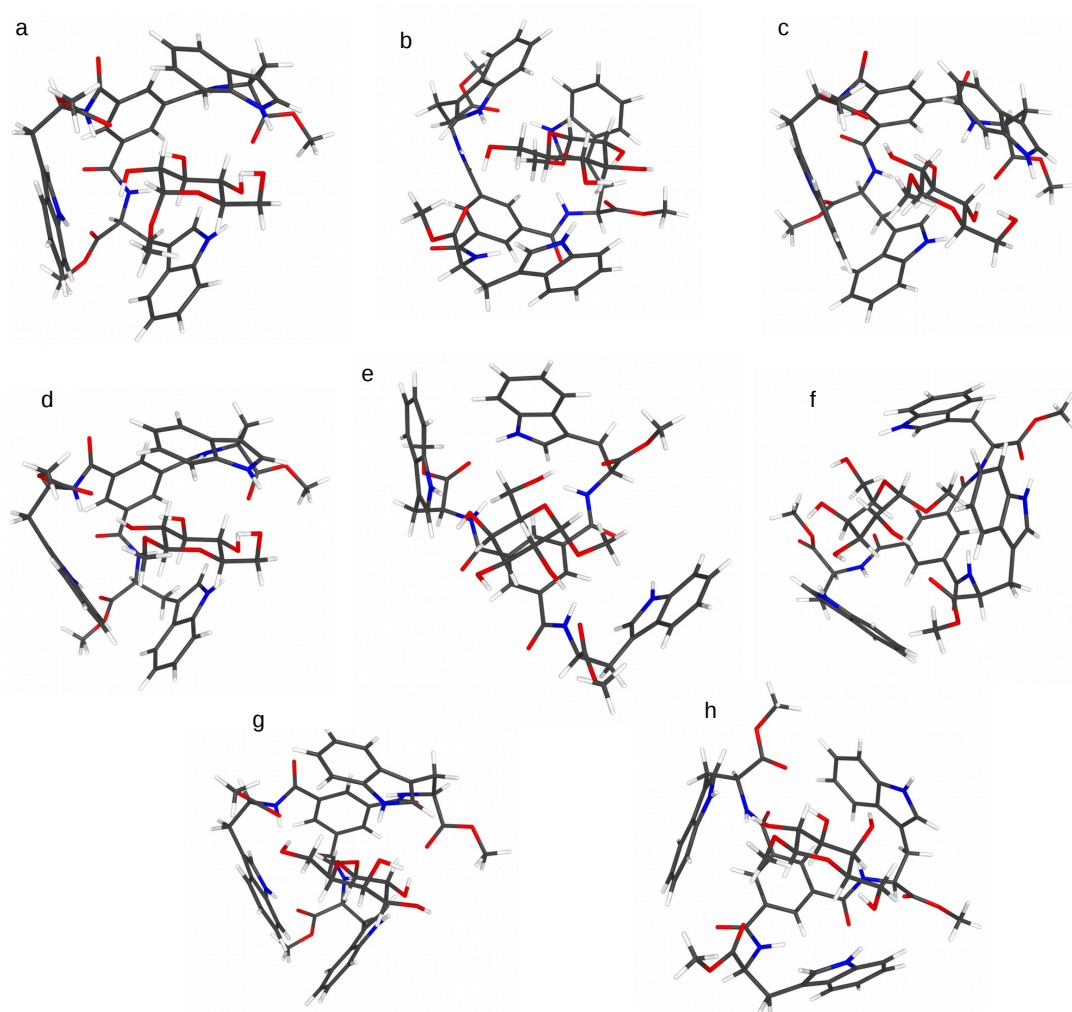


Figura 4.47. Complexo **TCB-Trp-OMe** com a) α -Glc-OMe₁; b) α -Glc-OMe₂; c) β -Glc-OMe₁; d) β -Glc-OMe₂; e) α -Gal-OMe₁; f) α -Gal-OMe₂; g) β -Gal-OMe₁; h) β -Gal-OMe₂.

estéricas intermoleculares. Novamente não foi observado interação intermolecular entre as carbonilas do núcleo do receptor e o carboidrato.

TMB-Ala-OMe

Os receptores utilizando o derivado da L-Alanina foram investigados para observar qual a influência do grupo éster nas interações intermoleculares entre receptor e carboidrato, uma vez que nesse receptor o grupo indol do L-Triptofano foi substituído por um grupo metil da L-Alanina.

A energia relativa observada para os complexos entre o receptor **TMB-Ala-OMe** com diferentes carboidratos está expressa na Tabela 4.35 e as geometrias dos diferentes complexos ou conformações estão apresentados na Figura 4.48.

Sem a presença do grupo indol do L-Triptofano os hidrogênios das ligações C-H do carboidrato ficaram orientados para o anel aromático do núcleo do receptor. No caso

Tabela 4.35. Energia relativa para o complexo **TMB-Ala-OMe** com diferentes carboidratos calculada em M06-2x/6-31+G(d).

Entrada	Carboidrato	ΔE (kcal mol ⁻¹) ^a
1	α -Glc-OMe_1	0,00
2	α -Glc-OMe_2	3,56
3	β -Glc-OMe	6,59
4	α -Gal-OMe	7,44
5	β -Gal-OMe	3,25

^a Com correção BSSE

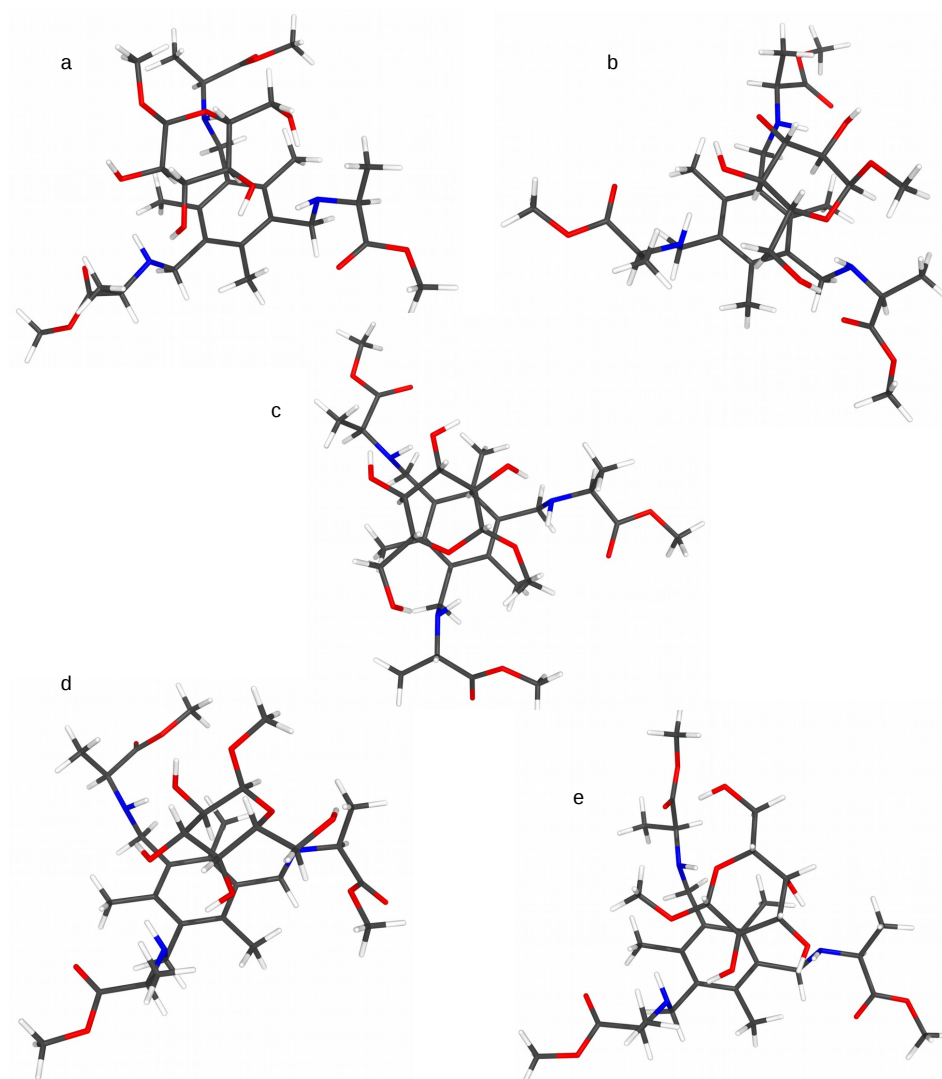


Figura 4.48. Complexo **TMB-Ala-OMe** com a) α -Glc-OMe_1; b) α -Glc-OMe_2; c) β -Glc-OMe; d) α -Gal-OMe; e) β -Gal-OMe.

dos complexos mais estáveis com o receptor **TMB-Ala-OMe** obtidos pela busca conformacional essa interação foi observada com a face superior do carboidrato. As principais interações intermoleculares observadas foram do tipo ligação de hidrogênio, envolvendo

as hidroxilas e oxigênios do carboidrato e principalmente os grupos amino do receptor. Interações intermoleculares envolvendo uma das carbonilas de éster do receptor só foram observadas nos complexos α -Glc-OMe₂ e β -Gal-OMe.

TEB-Ala-OMe

A energia relativa observada para os complexos entre o receptor **TEB-Ala-OMe** com diferentes carboidratos está expressa na Tabela 4.36 e as geometrias dos diferentes complexos ou conformações estão apresentados na Figura 4.49.

Tabela 4.36. Energia relativa para o complexo **TEB-Ala-OMe** com diferentes carboidratos calculada em M06-2x/6-31+G(d).

Entrada	Carboidrato	ΔE (kcal mol ⁻¹) ^a
1	α -Glc-OMe	0,00
2	β -Glc-OMe	1,81
3	α -Gal-OMe	8,01
4	β -Gal-OMe	4,04

^a Com correção BSSE

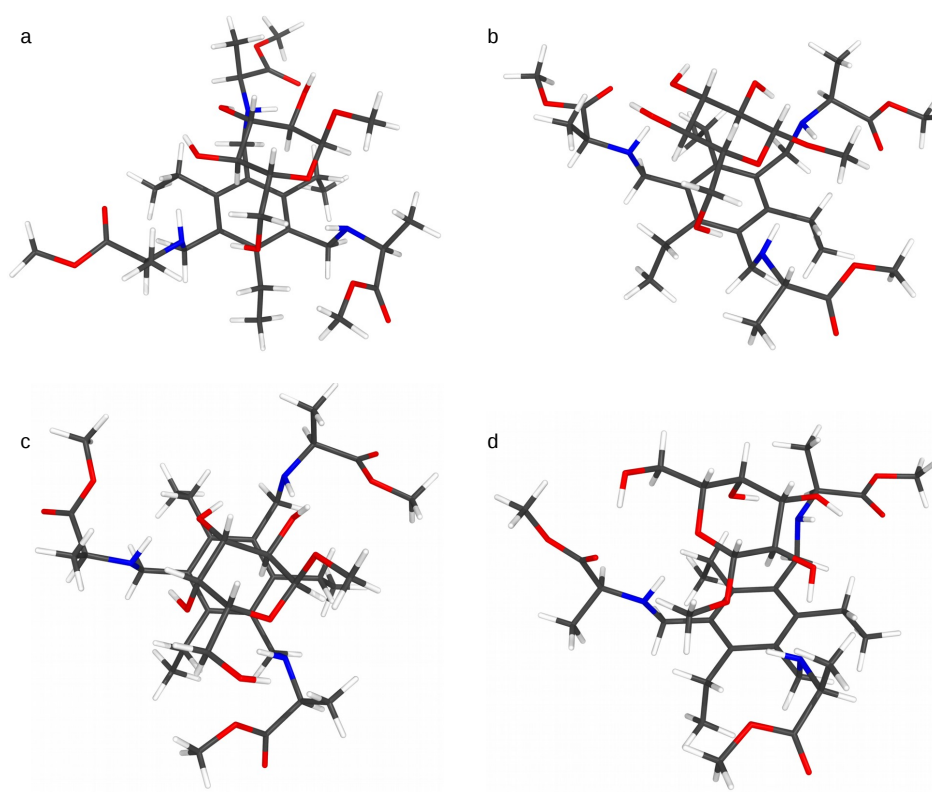


Figura 4.49. Complexo **TEB-Ala-OMe** com a) α -Glc-OMe; b) β -Glc-OMe; c) α -Gal-OMe; d) β -Gal-OMe.

O comportamento dos complexos com o receptor **TEB-Ala-OMe** foi semelhante ao observado para os complexos com o receptor **TMB-Ala-OMe**. Foram observadas interações intermoleculares envolvendo o núcleo aromático do receptor e a face superior do carboidrato assim como ligações de hidrogênio, envolvendo principalmente os grupos amino do receptor, sendo que os complexos com os derivados dos carboidratos β apresentaram maiores interações intermoleculares desse tipo (Tabela A.13). As interações intermoleculares do tipo C-H— π nos complexos com o receptor **TEB-Ala-OMe** observadas nas análises de NBO foram menores que as observadas nos complexos com o receptor **TEB-Trp-OMe**.

TCB-Ala-OMe

A energia relativa observada para os complexos entre o receptor **TCB-Ala-OMe** com diferentes carboidratos está expressa na Tabela 4.37 e as geometrias dos diferentes complexos ou conformações estão apresentados na Figura 4.50.

Tabela 4.37. Energia relativa para o complexo **TCB-Ala-OMe** com diferentes carboidratos calculada em M06-2x/6-31+G(d).

Entrada	Carboidrato	ΔE (kcal mol ⁻¹) ^a
1	α -Glc-OMe	0,00
2	β -Glc-OMe	1,66
3	α -Gal-OMe	4,72
4	β -Gal-OMe	7,36

^a Com correção BSSE

Para os complexos envolvendo o receptor **TCB-Ala-OMe** foi a face inferior do carboidrato que apresentou interação com o núcleo aromático do receptor, exceto para o complexo com o carboidrato α -Gal-OMe. Com esse receptor foram observados mais interações intermoleculares envolvendo a carbonila de éster do que nos receptores do tipo 1 e 2 com a L-Alanina. Com este derivado de amino ácido foi observado uma carbonila do núcleo do receptor voltada para o carboidrato, o que não havia sido observado nos complexos com o receptor **TCB-Trp-OMe**.

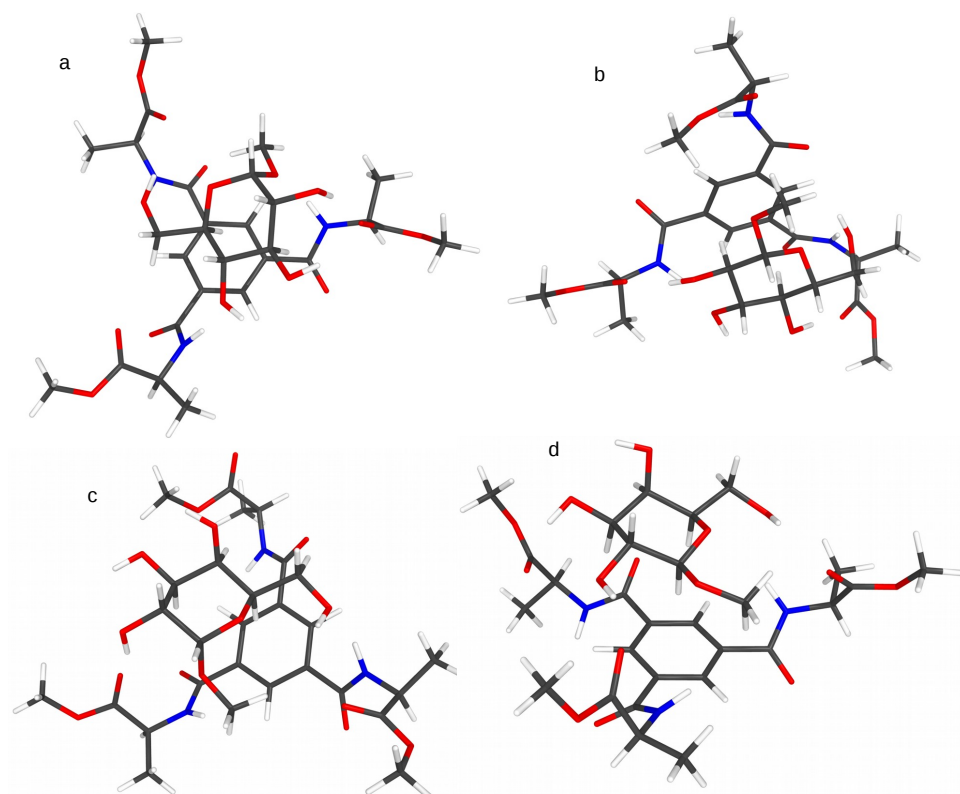


Figura 4.50. Complexo **TCB-Ala-OMe** com a) α -Glc-OMe; b) β -Glc-OMe; c) α -Gal-OMe; d) β -Gal-OMe.

Capítulo 5

Conclusões

Um estudo teórico foi realizado para os carboidratos D-Glicose, D-Galactose e D-Sacarose. O uso de um modelo de solvatação contínuo em água diminuiu a diferença de energia relativa entre os anômeros α e β para a D-Glicose e D-Galactose, embora com o anômero α ainda sendo mais estável. Uma diminuição na energia relativa para os diferentes grupos de conformações da D-Sacarose também foi observada com o modelo de solvatação em água. A análise de NBO auxiliou na compreensão dos fatores estereoeletrônicos envolvidos na preferência conformacional observada para os carboidratos, assim como a análise de superfícies de NCI forneceu uma excelente visualização das interações não-covalentes para a D-Sacarose. Para os monossacarídeos foi observada a grande contribuição da interação envolvendo os orbitais $\eta_{O5} \rightarrow \sigma^*_{C1-O1}$ na estabilidade do anômero α e que a conformação *gauche-gauche* apresenta o balanço mais favorável entre as interações orbitais estabilizantes e desestabilizantes envolvendo o diedro formado por O5-C5-C6-O6. Para a D-Sacarose foi observado uma conformação predominante no equilíbrio (grupo S1) estabilizada por três diferentes ligações de hidrogênio. Outras conformações para a D-Sacarose (grupos S2 e S3) estudadas apresentaram menores interações orbitais estabilizantes do que a conformação do grupo S1.

As diferentes conformações para os carboidratos que foram avaliadas através de cálculos teóricos foram utilizadas nos sistemas envolvendo a interação entre carboidrato e aminoácido. O estudo da interação entre carboidrato e aminoácido mostrou resultados concordantes entre as análises de espectroscopia de RMN e os cálculos teóricos. As análises de DPGSE TOCSY 1D foram eficientes para determinar os deslocamentos químicos de cada sinal para cada anômero dos carboidratos sem interferência de sobreposição devido ao outro anômero ou ao aminoácido. Nessas análises foi observado um efeito de blindagem maior em uma das faces dos carboidratos na presença do L-Triptofano. Para o complexo com α -D-Glicose, os efeitos de blindagem foram maiores nos hidrogênios da face superior do carboidrato, enquanto que na β -D-Glicose foram os hidrogênios da face inferior do carboidrato que sofreram os maiores efeitos de blindagem. Para a D-Galactose, o maior efeito de blindagem foi observado para os hidrogênios da face inferior em ambos os anômeros do carboidrato. Os resultados dos cálculos teóricos foram condizentes com o modelo no qual o aminoácido tem preferência por uma das faces do carboidrato e mostraram que os complexos mais estáveis entre carboidrato e aminoácido foram aqueles que apresentaram maiores interações intermoleculares.

Os receptores com unidade de reconhecimento baseado em aminoácido foram sintetizados e a interação com carboidratos foi investigada através de titulações de RMN de ^1H , extração sólido-solução e cálculos teóricos. As análises de RMN indicaram uma associação moderada entre receptor e carboidrato. Os cálculos teóricos mostraram como ocorre a interação entre o receptor e o carboidrato, onde as análises de superfície de NCI e NBO permitiram identificar as principais interações intermoleculares envolvidas nestes

complexos. As ligações de hidrogênio apresentaram uma maior contribuição nas interações intermoleculares envolvendo as hidroxilas do carboidrato e os grupos amino e a carbonila de éster dos receptores. Interações múltiplas de ligações C-H do carboidrato com os grupos aromáticos dos receptores também foram observadas.

O uso das superfícies de NCI apresentou grande potencial para estudos de interações intermoleculares nos complexos estudados, tanto para o sistema carboidrato-aminoácido como para o sistema receptor-carboidrato. Em conjunto com a análise de NBO, as interações intermoleculares podem ser bem compreendidas e fornecer informações sobre as melhores formas de associação. Um melhor entendimento da maneira como os carboidratos interagem com outras moléculas é importante para o desenvolvimento de novos receptores ou fármacos que atuem interagindo com carboidratos.

Referências Bibliográficas

- [1] H. Lis and N. Sharon. *Lectins*. Kluwer Academic Publishers: Dordrecht, The Netherlands, 2003.
- [2] H. Lis and N. Sharon. *Chem. Rev.*, 98:637–674, 1998.
- [3] M. Mazik. *Chem.Soc.Rev.*, 38:935–956, 2009.
- [4] F. A. Quijcho. *Pure Appl. Chem.*, 61:1293–1306, 1989.
- [5] E. J. Toone. *Curr. Opin. Struct. Biol.*, 4:719–728, 1994.
- [6] R. U. Lemieux. *Acc. Chem. Res.*, 29:373–380, 1996.
- [7] E. Klein, Y. Ferrand, N. P. Barwell, and A. P. Davis. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 47:2693–2696, 2008.
- [8] M. C. Fernández-Alonso, F. J. Cañada, J. Jiménez-Barbero, and G. Cuevas. *J. Am. Chem. Soc.*, 127(20):7379–7386, 2005.
- [9] K. Ramírez-Gualito, R. Alonso-Ríos, B. Quiroz-Garcia, A. Rojas-Aguilar, D. Díaz, J. Jiménez-Barbero, and G. Cuevas. *J. Am. Chem. Soc.*, 131(50):18129–18138, 2009.
- [10] M. Kumari, P. V. Balaji, and R. B. Sunoj. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 13:6517–6530, 2011.
- [11] A. Ardá, C. Venturi, C. Nativi, O. Francesconi, F. J. Cañada, J. Jiménez-Barbero, and S. Roelens. *Eur. J. Org. Chem.*, page 64–71, 2010.
- [12] A. P. Davis and R. S. Wareham. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 38:2979–2996, 1999.
- [13] J. P. Ribeiro, S. Bacchi, G. Dell’Anna, M. Morando, F. J. Cañada, F. Cozzi, and J. Jiménez-Barbero. *J. Eur. J. Org. Chem.*, page 5891–5898, 2008.
- [14] B. Meyer and T. Peters. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 42:864–890, 2003.
- [15] L. Fielding. *Curr. Top. Med. Chem.*, 3:39–53, 2003.

- [16] K. Wüthrich. *NMR of Proteins and Nucleic Acids*. John Wiley, New York, 1986.
- [17] S. Vandenbussche, D. Díaz, M. C. Fernández-Alonso, W. Pan, S. P. Vincent, G. Cuevas, F. J. Cañada, J. Jiménez-Barbero, and K. Bartik. *Chem. Eur. J.*, 14:7570–7578, 2008.
- [18] K. Ramírez-Gualito, R. Alonso-Ríos, B. Quiroz-García, A. Rojas-Aguilar, D. Díaz, J. Jiménez-Barbero, and G. Cuevas. *J. Am. Chem. Soc.*, 131:18129–18138, 2009.
- [19] D. B. Walker, G. Joshi, and A. P. Davis. *Cell. Mol. Life Sci.*, 66:3177–3191, 2009.
- [20] M. Mazik and H. Cavga. *J. Org. Chem.*, 72:833–838, 2007.
- [21] M. Mazik and H. Cavga. *J. Org. Chem.*, 71:2957–2963, 2006.
- [22] M. Mazik, H. Cavga, and P. G. Jones. *J. Am. Chem. Soc.*, 127:9045–9052, 2005.
- [23] M. Mazik and A. Hartmann. *J. Org. Chem.*, 73:7444–7450, 2008.
- [24] M. Mazik and A. König. *J. Org. Chem.*, 71:7854–7857, 2006.
- [25] M. Mazik, W. Radunz, and R. Boese. *J. Org. Chem.*, 69:7448–7462, 2004.
- [26] M. Mazik and C. Sonnenberg. *J. Org. Chem.*, 75:6416–6423, 2010.
- [27] F. Fernández-Trillo, E. Fernandez-Megia, and R. Riguera. *J. Org. Chem.*, 75:3878–3881, 2010.
- [28] J. B. Foresman and ÆFrisch. *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods. 2 ed.* Gaussian, Inc., Pittsburgh, 1996.
- [29] D. Young. *Computational Chemistry: A Practical Guide for Applying Techniques to Real World Problems*. John Wiley, New York, 2001.
- [30] J. C. Kramer. *Essentials of Computational Chemistry*. John Wiley, Cornwall, 2003.
- [31] M. Head-Gordon, J. A. Pople, and M. J. Frisch. *Chem. Phys. Lett.*, 153:503–506, 1988.
- [32] P. Hohenberg and W. Kohn. *Phys. Rev. B*, 136:864–871, 1964.
- [33] W. Kohn and L. Sham. *Phys. Rev. A*, 140:1133–1138, 1965.
- [34] R. Cammi, B. Mennucci, and J. Tomasi. *J. Phys. Chem. A*, 104:5631–5637, 2000.
- [35] E. D. Glendening, C. R. Landis, and F. Weinhold. *WIREs Comput. Mol. Sci.*, 2:1–42, 2012.

- [36] J. K. Badenhoop and F. Weinhold. *J. Chem. Phys.*, 107:5406–5421, 1997.
- [37] V. Pophristic and L. Goodman. *Nature*, 411:565–568, 2001.
- [38] Erin R. Johnson, Shahar Keinan, Paula Mori-Sánchez, Julia Contreras-García, Aron J. Cohen, and Weitao Yang. *J. Am. Chem. Soc.*, 132(18):6498–6506, 2010.
- [39] G. Hennrich and E. V. Anslyn. *Chem. - Eur. J.*, 8:2218–2224, 2002.
- [40] X. Zhao, D. Sun, T. Hu, S. Yuan, L. Gu, H. Cong, H. He, and D. Sun. *Dalton Trans.*, 41:4320–4323, 2012.
- [41] G. Xu and J. S. Evans. *J. Magn. Reson. Ser. B*, 111:183–185, 1996.
- [42] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox. Gaussian 09 revision b.01. Gaussian Inc. Wallingford CT 2009.
- [43] A. E. Reed E. D. Glendening, J. K. Badenhoop, J. E. Carpenter, J. A. Bohmann, C. M. Morales, and F. Weinhold. Nbo 5.9. (Theoretical Chemistry Institute, University of Wisconsin, Madison, WI, 2009); <http://www.chem.wisc.edu/nbo5>.
- [44] Warren L. Delano. Pymol(tm) molecular graphics system, version 1.7.0.0. Schrodinger, LLC.
- [45] Schrödinger release 2014-2: Macromodel, version 10.4. Schrödinger, LLC, New York, NY, 2014.
- [46] Y. Zhao and D. G. Truhlar. *Theor. Chem. Acc.*, 120:215–241, 2008.
- [47] R. Krishnan, J. S. Binkley, R. Seeger, and J. A. Pople. *J. Chem. Phys.*, 72:650–654, 1980.
- [48] M. T. Cancès, B. Mennucci, and J. Tomasi. *J. Chem. Phys.*, 107:3032–3041, 1997.

- [49] Y. Zhao and D. G. Truhlar. *Acc. Chem. Res.*, 41:157–167, 2008.
- [50] W. M. C. Sameera and D. A. Pantazis. *J. Chem. Theory Comput.*, 8:2630–2645, 2012.
- [51] J. H. Jensen. *Molecular Modeling Basics*. CRC Press, Boca Raton, 2010.
- [52] S. Simon, M. Duran, and J. J. Dannenberg. *Chem. Phys.*, 105:11024–11031, 1996.
- [53] D. E. Levy and P. Fügedi. *The Organic Chemistry of Sugars*. CRC Press, Boca Raton, 2006.
- [54] J. L. Alonso, M. A. Lozoya, I. Peña, J. C. López, C. Cabezas, S. Mata, and S. Blanco. *Chem. Sci.*, 5:515–522, 2014.
- [55] J. M. Silla, R. A. Cormanich, R. Rittner, and M. P. Freitas. *Carbohydr. Res.*, 396:9–13, 2014.
- [56] G. M. Brown and H. A. Levy. *Acta Crystallogr. Sect. B*, 29:790–797, 1973.
- [57] G. Bock and R. U. Lemieux. *Carbohydr. Res.*, 100:63–74, 1982.
- [58] D. C McCain and J. L. Markley. *Carbohydr. Res.*, 152:73–80, 1986.
- [59] D. C McCain and J. L. Markley. *Carbohydr. Res.*, 108:4259–4264, 1986.
- [60] H. Kovacs, S. Bagley, and J. Kowalewski. *J. Magn. Reson.*, 85:530–541, 1989.
- [61] M. Effemey, J. Lang, and J. Kowalewski. *J. Magn. Reson. Chem.*, 38:1012–1018, 2000.
- [62] J. Xia and D. A. Case. *Biopolymers*, 97:276–288, 2012.
- [63] C. H. Dupenhoat, A. Imberty, N. Roques, V. Michon, J. Mentech, G. Descotes, and S. Perez. *J. Am. Chem. Soc.*, 113:3720–3727, 1991.
- [64] L. Poppe and H. Vanhalbeek. *J. Am. Chem. Soc.*, 114:1092–1094, 1992.
- [65] B. Adams and L. Lerner. *J. Am. Chem. Soc.*, 4827-4829:1992, 114.
- [66] J. M. Duker and A. S. Serianni. *Carbohydr. Res.*, 249:281–303, 1993.
- [67] G. Batta and K. E. Kover. *Carbohydr. Res.*, 320:267–272, 1999.
- [68] R. M. Venable, F. Delaglio, S. E. Norris, and D. I. Freedberg. *Carbohydr. Res.*, 340:863–874, 2005.

- [69] V. H. Tran and J. W. Brady. *Biopolymers*, 29:961–976, 1990.
- [70] V. H. Tran and J. W. Brady. *Biopolymers*, 29:977–997, 1990.
- [71] R. M. Venable, F. Delaglio, S. E. Norris, and D. I. Freedberg. *Carbohydr. Res.*, 340:863–874, 2005.
- [72] K. Stott, J. Stonehouse, J. Keeler, T. L. Hwang, and A. J. Shaka. *J. Am. Chem. Soc.*, 117:4199–4200, 1995.
- [73] M. J. Hynes. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, pages 311–312, 1993.

Apêndice A

Tabelas Cálculos Teóricos

Tabela A.1. Conformações otimizadas D-Glucose (energia com correção ZPE) em M06-2X/6-31++G(d,p) no vácuo e em água (IEF-PCM/bondi).

Entr.	Conf.	Vácuo				Água			
		Diedro		Dipolo (D)	ΔE (kcal.mol ⁻¹)	Diedro		Dipolo (D)	ΔE (kcal.mol ⁻¹)
		O5-C5-C6-O6	C5-C6-O6-H			O5-C5-C6-O6	C5-C6-O6-H		
1	α -gg ⁻	-81,5	-75,2	2,891	1,86	-63,6	-81,9	3,465	0,78
2	α -gg ⁺	-56,9	56,3	3,806	0,00	-60,8	58,5	5,234	0,00
3	α -gg	-65,8	-173,3	2,633	2,43	-65,1	177,9	3,937	0,69
4	α -gt ⁻	59,1	-56,8	2,896	0,13	61,4	-58,7	3,863	0,05
5	α -gt ⁺	69,6	77,2	2,118	2,59	64,0	71,0	3,494	0,99
6	α -gt	70,3	-177,7	0,978	2,30	66,6	-179,9	0,667	1,00
7	α -tg ⁻	^a	^a	^a	^a	164,0	-68,9	5,381	2,84
8	α -tg ⁺	165,6	53,3	2,920	0,12	167,6	53,4	3,654	0,78
9	α -tg	^a	^a	^a	^a	159,2	-179,6	3,478	3,10
10	β -gg ⁻	-83,0	-75,0	2,638	3,03	-63,9	-82,4	3,680	1,08
11	β -gg ⁺	-56,8	54,9	3,589	0,90	-61,1	60,7	5,101	0,28
12	β -gg	-66,2	-174,2	2,126	3,62	-65,3	178,2	3,628	1,14
13	β -gt ⁻	59,0	-56,5	3,053	1,10	61,1	-59,2	3,914	0,24
14	β -gt ⁺	68,9	77,1	1,919	3,60	64,2	72,1	3,739	0,93
15	β -gt	70,4	-177,2	0,758	3,34	66,2	-179,2	0,641	1,02
16	β -tg ⁻	^b	^b	^b	^b	163,0	-69,6	5,185	3,17
17	β -tg ⁺	165,7	53,5	3,001	1,20	168,1	53,5	3,867	1,18
18	β -tg	^b	^b	^b	^b	160,7	-178,7	3,085	3,38
19	α -gg ^{+cw}	-63,7	59,7	1,385	0,59	-61,5	59,1	2,235	1,57
20	α -gt ^{-cw}	60,0	-48,5	3,287	2,18	61,8	-58,1	4,970	1,85
21	α -tg ^{-cw}	-178,2	-80,1	1,324	0,93	-178,4	-78,3	1,510	2,45
22	β -gg ^{+cw}	-63,1	59,3	2,258	3,27	-62,6	62,3	2,889	2,07
23	β -gt ^{-cw}	58,3	-51,9	3,515	4,60	61,8	-59,2	4,541	2,51
24	β -tg ^{cw}	-175,6	-179,4	3,037	3,51	-179,9	171,7	3,068	3,01

^a converteu para α -tg⁺.

^b converteu para β -tg⁺.

Tabela A.2. Interação entre orbitais (kcal mol⁻¹) para as conformações da D-Glicose calculada em M06-2X/6-31++G(d,p).

Entrada	Interação orbital	α -gg ⁺	α -gt ⁻	α -tg ⁺	β -gg ⁺	β -gt ⁻	β -tg ⁺
1	$\eta_{O5} \rightarrow \sigma^*_{C1-O1}$	1,20	1,56	1,37	4,18	4,04	4,19
2	$\eta_{O5} \rightarrow \sigma^*_{C1-O1}$	15,54	15,08	15,36	-	-	-
3	$\sigma_{C5-O5} \rightarrow \sigma^*_{C1-O1}$	-	-	-	2,69	2,71	2,67
4	$\sigma_{C2-C3} \rightarrow \sigma^*_{C1-O1}$	-	-	-	2,61	2,60	2,52
5	$\sigma_{C2-H2} \rightarrow \sigma^*_{C1-O1}$	4,25	4,22	4,20	0,70	0,69	0,72
6	$\sigma_{C1-O1} \rightarrow \sigma^*_{C2-C3}$	-	-	-	1,18	1,18	1,22
7	$\sigma_{C1-O1} \rightarrow \sigma^*_{C5-O5}$	-	-	-	1,34	1,30	1,28
8	$\sigma_{C1-O1} \rightarrow \sigma^*_{C2-H2}$	0,95	0,95	0,95	-	-	-
9	$\sigma_{C1-H1} \rightarrow \sigma^*_{C1-C2}$	0,66	0,66	0,65	-	-	-
10	$\sigma_{C1-H1} \rightarrow \sigma^*_{C2-C3}$	2,52	2,53	2,57	-	-	-
11	$\sigma_{C1-H1} \rightarrow \sigma^*_{C5-O5}$	4,07	4,00	3,94	-	-	-
12	$\sigma_{C1-H1} \rightarrow \sigma^*_{C2-H2}$	-	-	-	2,15	2,15	2,16
13	$\sigma_{C1-C2} \rightarrow \sigma^*_{C1-H1}$	0,55	0,55	0,54	-	-	-
14	$\sigma_{C2-C3} \rightarrow \sigma^*_{C1-H1}$	1,45	1,44	1,41	-	-	-
15	$\sigma_{C5-O5} \rightarrow \sigma^*_{C1-H1}$	1,10	1,10	1,09	-	-	-
16	$\sigma_{C2-H2} \rightarrow \sigma^*_{C1-H1}$	-	-	-	2,68	2,66	2,66
17	$\eta_{O5} \rightarrow \sigma^*_{C1-H1}$	1,92	1,93	1,96	1,55	1,92	1,65
18	$\eta_{O5} \rightarrow \sigma^*_{C1-H1}$	-	-	-	5,61	4,99	5,38
19	$\eta_{O1} \rightarrow \sigma^*_{C1-H1}$	2,82	2,86	2,82	3,41	3,44	3,45
20	$\eta_{O1} \rightarrow \sigma^*_{C1-H1}$	2,75	2,73	2,82	3,09	3,06	3,09
21	$\eta_{O1} \rightarrow \sigma^*_{C1-O5}$	18,65	18,76	18,59	19,27	19,38	19,32
22	$\eta_{O1} \rightarrow \sigma^*_{C1-C2}$	1,29	1,30	1,31	1,42	1,42	1,42
23	$\eta_{O1} \rightarrow \sigma^*_{C1-C2}$	0,91	0,93	0,87	0,85	0,87	0,86
24	$\eta_{O1} \rightarrow \sigma^*_{C5-O5}$	-	-	-	0,68	0,67	0,67
25	$\eta_{O1} \rightarrow \sigma^*_{O2-H}$	1,14	1,17	1,15	-	-	-
26	$\sigma_{C6-O6} \rightarrow \sigma^*_{C5-O5}$	-	-	1,90	-	-	1,89
27	$\sigma_{C6-O6} \rightarrow \sigma^*_{C4-C5}$	-	1,46	-	-	1,45	-
28	$\sigma_{C6-O6} \rightarrow \sigma^*_{C5-H5}$	1,02	-	-	1,11	-	-
29	$\sigma_{C5-O5} \rightarrow \sigma^*_{C6-O6}$	-	-	1,91	-	-	1,88
30	$\sigma_{C4-C5} \rightarrow \sigma^*_{C6-O6}$	-	2,43	-	-	2,43	-
31	$\sigma_{C5-H5} \rightarrow \sigma^*_{C6-O6}$	4,62	0,61	0,59	4,51	0,57	0,55
32	$\sigma_{C6-H6a} \rightarrow \sigma^*_{C4-C5}$	3,45	-	-	3,44	-	-
33	$\sigma_{C6-H6a} \rightarrow \sigma^*_{C5-O5}$	0,74	4,69	-	0,75	4,66	-
34	$\sigma_{C6-H6a} \rightarrow \sigma^*_{C5-H5}$	-	-	2,56	-	-	2,78
35	$\sigma_{C6-H6a} \rightarrow \sigma^*_{O6-H}$	-	2,65	-	-	2,64	-

continua na próxima página

Tabela A.2 – continuação da página anterior

Entrada	Interação orbital	α -gg ⁺	α -gt ⁻	α -tg ⁺	β -gg ⁺	β -gt ⁻	β -tg ⁺
36	$\sigma_{C6-H6b} \rightarrow \sigma^*_{C4-C5}$	-	-	3,06	-	-	3,08
37	$\sigma_{C6-H6b} \rightarrow \sigma^*_{C5-O5}$	4,82	0,80	1,05	4,82	0,80	1,04
38	$\sigma_{C6-H6b} \rightarrow \sigma^*_{C5-H5}$	-	2,79	-	-	3,04	-
39	$\sigma_{C6-H6b} \rightarrow \sigma^*_{O6-H}$	2,63	-	-	2,61	-	-
40	$\sigma_{C5-O5} \rightarrow \sigma^*_{C6-H6a}$	-	0,89	-	-	0,87	-
41	$\sigma_{C4-C5} \rightarrow \sigma^*_{C6-H6a}$	1,14	-	-	1,14	-	-
42	$\sigma_{C5-H5} \rightarrow \sigma^*_{C6-H6a}$	-	-	2,09	-	-	2,01
43	$\sigma_{C5-O5} \rightarrow \sigma^*_{C6-H6b}$	0,91	-	-	0,89	-	-
44	$\sigma_{C4-C5} \rightarrow \sigma^*_{C6-H6b}$	-	-	0,96	-	-	0,96
45	$\sigma_{C5-H5} \rightarrow \sigma^*_{C6-H6b}$	-	2,30	-	-	2,20	-
46	$\eta_{O5} \rightarrow \sigma^*_{O6-H}$	-	0,61	-	-	-	-
47	$\eta_{O4} \rightarrow \sigma^*_{O6-H}$	-	-	2,25	-	-	2,17
48	$\eta_{O4} \rightarrow \sigma^*_{O6-H}$	-	-	4,58	-	-	4,65
49	$\sigma_{C4-O4} \rightarrow \sigma^*_{C5-O5}$	2,21	2,18	2,00	2,12	2,09	1,91
50	$\sigma_{C4-O4} \rightarrow \sigma^*_{C2-C3}$	1,20	1,19	1,13	1,22	1,22	1,15
51	$\sigma_{C5-O5} \rightarrow \sigma^*_{C4-O4}$	1,83	1,86	2,00	1,84	1,89	2,01
52	$\sigma_{C2-C3} \rightarrow \sigma^*_{C4-O4}$	3,05	3,03	3,31	2,89	2,86	3,15
53	$\sigma_{C3-H3} \rightarrow \sigma^*_{C4-O4}$	0,63	0,65	0,61	0,70	0,73	0,68
54	$\eta_{O5} \rightarrow \sigma^*_{C4-O4}$	1,03	1,09	1,20	1,35	1,41	1,51
55	Σ	91,05	91,00	92,80	82,80	81,94	84,68

Tabela A.3. Interação entre orbitais (kcal mol⁻¹) para as conformações da D-Glicose calculada em M06-2X/6-31++G(d,p).

Entrada	Interação orbital	α -gg ⁺	α -gt ⁻	α -tg ⁺	β -gg ⁺	β -gt ⁻	β -tg ⁺
1	$\sigma_{C1-O1} \rightarrow \sigma_{C2-C3}$	0,66	0,65	0,61	3,41	3,40	3,41
2	$\sigma_{C1-O1} \rightarrow \sigma_{C2-O2}$	0,59	0,59	0,61	-	-	-
3	$\sigma_{C1-O1} \rightarrow \sigma_{C2-H2}$	4,25	4,24	4,22	1,61	1,59	1,70
4	$\sigma_{C1-O1} \rightarrow \sigma_{C5-O5}$	0,55	0,52	0,55	2,99	2,99	2,92
5	$\sigma_{C1-O1} \rightarrow \sigma_{C5-H5}$	0,66	0,74	0,77	-	-	-
6	$\eta_{O5} \rightarrow \sigma_{C1-O1}$	1,33	1,63	1,45	2,61	2,44	2,61
7	$\eta_{O5} \rightarrow \sigma_{C1-O1}$	8,82	8,43	8,53	-	-	-
8	$\sigma_{C1-H1} \rightarrow \sigma_{C2-C3}$	4,54	4,55	4,55	1,17	1,17	1,08
9	$\sigma_{C1-H1} \rightarrow \sigma_{C2-O2}$	-	-	-	0,59	0,57	0,61
10	$\sigma_{C1-H1} \rightarrow \sigma_{C2-H2}$	2,06	2,05	2,12	4,97	4,99	4,96
11	$\sigma_{C1-H1} \rightarrow \sigma_{C3-H3}$	-	-	-	0,76	0,73	0,67

continua na próxima página

Tabela A.3 – continuação da página anterior

Entrada	Interação orbital	α -gg ⁺	α -gt ⁻	α -tg ⁺	β -gg ⁺	β -gt ⁻	β -tg ⁺
12	$\sigma_{C1-H1} \rightarrow \sigma_{C5-O5}$	3,95	3,98	3,84	1,91	1,98	1,94
13	$\sigma_{C1-H1} \rightarrow \sigma_{C5-H5}$	-	-	-	2,13	2,39	2,34
14	$\sigma_{C1-H1} \rightarrow \sigma_{O1-H}$	3,37	3,34	3,30	3,84	3,85	3,81
15	$\eta_{O5} \rightarrow \sigma_{C1-H1}$	5,19	5,16	5,29	2,71	3,45	2,89
16	$\eta_{O5} \rightarrow \sigma_{C1-H1}$	-	-	-	8,63	7,86	8,27
17	$\eta_{O1} \rightarrow \sigma_{C1-H1}$	7,19	7,21	7,16	6,39	6,46	6,43
18	$\eta_{O1} \rightarrow \sigma_{C1-H1}$	4,20	4,17	4,29	3,98	3,95	3,95
19	$\eta_{O2} \rightarrow \sigma_{C1-H1}$	0,59	0,59	0,58	0,71	0,68	0,72
20	$\eta_{O1} \rightarrow \sigma_{C1-C2}$	3,70	3,74	3,76	3,74	3,70	3,77
21	$\eta_{O1} \rightarrow \sigma_{C1-C2}$	1,54	1,55	1,45	1,34	1,35	1,36
22	$\eta_{O1} \rightarrow \sigma_{C1-O5}$	0,52	-	0,55	-	-	-
23	$\eta_{O1} \rightarrow \sigma_{C1-O5}$	10,75	10,76	10,78	13,40	13,44	13,50
24	$\eta_{O1} \rightarrow \sigma_{O2-H}$	1,41	1,43	1,42	-	-	-
25	$\eta_{O5} \rightarrow \eta_{O1}$	1,72	1,71	1,69	1,41	1,36	1,38
26	$\sigma_{C4-C5} \rightarrow \sigma_{C6-O6}$	0,63	3,62	-	0,65	3,64	-
27	$\sigma_{C5-O5} \rightarrow \sigma_{C6-O6}$	-	0,62	3,13	-	0,62	3,14
28	$\sigma_{C5-H5} \rightarrow \sigma_{C6-O6}$	4,60	1,16	1,16	4,49	1,16	1,18
29	$\sigma_{C4-C5} \rightarrow \sigma_{C6-H6a}$	4,63	1,00	2,26	4,66	0,99	2,22
30	$\sigma_{C5-O5} \rightarrow \sigma_{C6-H6a}$	1,26	4,88	-	1,20	4,91	-
31	$\sigma_{C5-H5} \rightarrow \sigma_{C6-H6a}$	2,02	1,16	5,25	1,98	1,21	5,18
32	$\sigma_{C6-H6a} \rightarrow \sigma_{O6-H}$	1,24	5,68	0,82	1,40	5,72	0,83
33	$\sigma_{C6-H6a} \rightarrow \eta_{O5}$	-	0,56	-	-	0,52	-
34	$\sigma_{C6-H6a} \rightarrow \eta_{O4}$	-	0,50	-	-	-	-
35	$\sigma_{C6-H6a} \rightarrow \eta_{O6}$	2,78	3,82	2,35	3,03	3,81	2,40
36	$\sigma_{C6-H6a} \rightarrow \eta_{O6}$	10,00	-	10,71	9,62	-	10,70
37	$\sigma_{C4-C5} \rightarrow \sigma_{C6-H6b}$	1,12	1,48	4,31	1,13	1,51	4,36
38	$\sigma_{C5-O5} \rightarrow \sigma_{C6-H6b}$	4,96	1,08	2,02	4,98	1,04	1,89
39	$\sigma_{C5-H5} \rightarrow \sigma_{C6-H6b}$	0,96	5,45	1,09	1,02	5,40	1,12
40	$\sigma_{C6-H6b} \rightarrow \sigma_{O6-H}$	5,69	1,29	5,33	5,72	1,33	5,35
41	$\sigma_{C6-H6b} \rightarrow \eta_{O5}$	0,60	-	-	-	-	-
42	$\sigma_{C6-H6b} \rightarrow \eta_{O6}$	3,82	2,80	4,47	3,81	2,91	4,47
43	$\sigma_{C6-H6b} \rightarrow \eta_{O6}$	-	9,76	-	-	9,63	-
44	$\eta_{O4} \rightarrow \sigma_{O6-H}$	-	-	1,53	-	-	1,47
45	$\eta_{O1} \rightarrow \sigma_{O6-H}$	-	-	3,23	-	-	3,30
46	$\sigma_{C2-C3} \rightarrow \sigma_{C4-O4}$	3,82	3,85	3,86	3,69	3,72	3,75
47	$\sigma_{C3-O3} \rightarrow \sigma_{C4-O4}$	0,61	0,61	0,59	0,59	0,58	0,56
48	$\sigma_{C3-H3} \rightarrow \sigma_{C4-O4}$	1,21	1,23	1,08	1,35	1,42	1,22

continua na próxima página

Tabela A.3 – continuação da página anterior

Entrada	Interação orbital	α -gg ⁺	α -gt ⁻	α -tg ⁺	β -gg ⁺	β -gt ⁻	β -tg ⁺
49	$\sigma_{C4-O1}1 \rightarrow \sigma_{C5-C6}$	0,60	0,61	0,70	0,58	0,58	0,68
50	$\sigma_{C4-O4} \rightarrow \sigma_{C5-O5}$	3,45	3,46	3,43	3,49	3,51	3,47
51	$\sigma_{C4-O4} \rightarrow \sigma_{C5-H5}$	0,83	0,79	0,66	0,87	0,83	0,68
52	$\eta_{O5} \rightarrow \sigma_{C4-O4}$	-	0,51	-	0,65	0,71	0,69
53	Σ	122,42	122,96	125,5	123,21	124,1	126,98

Tabela A.4. Conformações otimizadas D-Galactose (energia com correção ZPE) em M06-2X/6-31++G(d,p) no vácuo e em água (IEF-PCM/bondi).

Entr.	Conf.	Vácuo				Água			
		Diedro		Dipolo (D)	ΔE (kcal.mol ⁻¹)	Diedro		Dipolo (D)	ΔE (kcal.mol ⁻¹)
		O5-C5-C6-O6	C5-C6-O6-H			O5-C5-C6-O6	C5-C6-O6-H		
1	α -gg ⁻	-54,9	-46,3	3,680	0,60	-55,5	-50,5	5,374	0,00
2	α -gg ⁺	^a	^a	^a	^a	-50,8	50,5	6,187	1,99
3	α -gg	-58,2	173,6	3,687	7,77	-56,0	167,8	5,693	3,04
4	α -gt ⁻	60,4	-60,0	2,662	0,00	63,3	-60,7	3,794	0,03
5	α -gt ⁺	66,9	68,7	3,285	2,99	64,5	68,2	5,179	0,68
6	α -gt	72,4	-160,3	1,141	2,01	68,7	-173,9	2,008	0,69
7	α -tg ⁻	174,0	-76,2	4,042	2,39	-180,0	-70,5	6,022	0,95
8	α -tg ⁺	-167,1	76,0	2,825	0,41	178,7	81,9	3,077	0,98
9	α -tg	172,5	158,6	2,008	1,40	178,6	-179,7	3,689	1,15
10	β -gg ⁻	-53,8	-46,2	3,334	2,04	-55,1	-50,8	5,637	0,39
11	β -gg ⁺	^b	^b	^b	^b	-51,6	50,8	6,139	2,21
12	β -gg	-56,8	174,5	3,116	9,31	-56,8	169,5	5,454	3,37
13	β -gt ⁻	60,4	-59,9	2,707	1,37	62,5	-61,4	4,021	0,09
14	β -gt ⁺	66,3	69,5	2,922	4,33	64,0	69,1	5,442	0,88
15	β -gt	72,4	-159,9	0,649	3,37	67,9	-174,8	2,180	0,81
16	β -tg ⁻	174,3	-77,4	3,632	3,79	-178,5	-70,7	5,934	1,10
17	β -tg ⁺	-166,4	76,0	2,654	1,56	-176,4	79,5	3,467	1,23
18	β -tg	173,0	153,4	1,511	2,61	179,3	-179,7	3,336	1,16

^a converteu para α -gg⁻.

^b converteu para β -gg⁻.

Tabela A.5. Interação entre orbitais (kcal mol⁻¹) para as conformações da D-Galactose calculada em M06-2X/6-31++G(d,p).

Entrada	Interação orbital	α -gg ⁻	α -gt ⁻	α -tg ⁻	β -gg ⁻	β -gt ⁻	β -tg ⁻
1	$\eta_{O5} \rightarrow \sigma^*_{C1-O1}$	1,48	1,60	1,39	4,31	4,11	4,26
2	$\eta_{O5} \rightarrow \sigma^*_{C1-O1}$	15,86	15,32	15,75	-	-	-
3	$\sigma_{C5-O5} \rightarrow \sigma^*_{C1-O1}$	-	-	-	2,75	2,81	2,76
4	$\sigma_{C2-C3} \rightarrow \sigma^*_{C1-O1}$	-	-	-	2,55	2,57	2,60
5	$\sigma_{C2-H2} \rightarrow \sigma^*_{C1-O1}$	4,20	4,23	4,24	0,68	0,69	0,69
6	$\sigma_{C1-O1} \rightarrow \sigma^*_{C2-C3}$	-	-	-	1,23	1,22	1,21
7	$\sigma_{C1-O1} \rightarrow \sigma^*_{C5-O5}$	-	-	-	1,37	1,34	1,33
8	$\sigma_{C1-O1} \rightarrow \sigma^*_{C2-H2}$	0,94	0,93	0,94	-	-	-
9	$\sigma_{C1-H1} \rightarrow \sigma^*_{C1-C2}$	0,66	0,66	0,66	-	-	-
10	$\sigma_{C1-H1} \rightarrow \sigma^*_{C2-C3}$	2,62	2,60	2,58	-	-	-
11	$\sigma_{C1-H1} \rightarrow \sigma^*_{C5-O5}$	4,18	4,07	4,06	-	-	-
12	$\sigma_{C1-H1} \rightarrow \sigma^*_{C2-H2}$	-	-	-	2,13	2,11	2,12
13	$\sigma_{C1-C2} \rightarrow \sigma^*_{C1-H1}$	0,55	0,56	0,56	-	-	-
14	$\sigma_{C2-C3} \rightarrow \sigma^*_{C1-H1}$	1,41	1,42	1,44	-	-	-
15	$\sigma_{C5-O5} \rightarrow \sigma^*_{C1-H1}$	1,14	1,16	1,14	-	-	-
16	$\sigma_{C2-H2} \rightarrow \sigma^*_{C1-H1}$	-	-	-	2,68	2,68	2,71
17	$\eta_{O5} \rightarrow \sigma^*_{C1-H1}$	2,01	1,92	1,96	1,81	1,95	1,73
18	$\eta_{O5} \rightarrow \sigma^*_{C1-H1}$	-	-	-	5,65	5,25	5,57
19	$\eta_{O1} \rightarrow \sigma^*_{C1-H1}$	2,72	2,78	2,74	3,42	3,43	3,42
20	$\eta_{O1} \rightarrow \sigma^*_{C1-H1}$	2,81	2,86	2,85	3,24	3,03	3,23
21	$\eta_{O1} \rightarrow \sigma^*_{C1-O5}$	18,10	18,44	18,30	18,94	19,19	19,06
22	$\eta_{O1} \rightarrow \sigma^*_{C1-C2}$	1,30	1,32	1,31	1,44	1,40	1,43
23	$\eta_{O1} \rightarrow \sigma^*_{C1-C2}$	0,83	0,82	0,81	0,79	0,89	0,78
24	$\eta_{O1} \rightarrow \sigma^*_{C5-O5}$	-	-	-	0,69	0,68	
25	$\eta_{O1} \rightarrow \sigma^*_{O2-H}$	1,12	1,02	1,04	-	-	-
26	$\sigma_{C6-O6} \rightarrow \sigma^*_{C5-O5}$	-	-	1,96	-	-	1,92
27	$\sigma_{C6-O6} \rightarrow \sigma^*_{C4-C5}$	-	1,58	-	-	1,59	-
28	$\sigma_{C6-O6} \rightarrow \sigma^*_{C5-H5}$	0,92	-	-	1,01	-	-
29	$\sigma_{C5-O5} \rightarrow \sigma^*_{C6-O6}$	-	-	2,09	-	-	2,06
30	$\sigma_{C4-C5} \rightarrow \sigma^*_{C6-O6}$	-	2,32	-	-	2,31	-
31	$\sigma_{C5-H5} \rightarrow \sigma^*_{C6-O6}$	4,87	0,72	-	4,72	0,66	-
32	$\sigma_{C6-H6a} \rightarrow \sigma^*_{C4-C5}$	3,73	-	-	3,74	-	-
33	$\sigma_{C6-H6a} \rightarrow \sigma^*_{C5-O5}$	0,52	4,90	-	0,52	4,87	0,56
34	$\sigma_{C6-H6a} \rightarrow \sigma^*_{C5-H5}$	-	-	2,70	-	-	2,92
35	$\sigma_{C6-H6a} \rightarrow \sigma^*_{O6-H}$	2,35	2,60	2,75	2,35	2,59	2,75

continua na próxima página

Tabela A.5 – continuação da página anterior

Entrada	Interação orbital	α -gg ⁻	α -gt ⁻	α -tg ⁻	β -gg ⁻	β -gt ⁻	β -tg ⁻
36	$\sigma_{C6-H6b} \rightarrow \sigma^*_{C4-C5}$	-	-	3,33	-	-	3,35
37	$\sigma_{C6-H6b} \rightarrow \sigma^*_{C5-O5}$	5,29	0,87	0,54	5,23	0,84	0,51
38	$\sigma_{C6-H6b} \rightarrow \sigma^*_{C5-H5}$	-	2,71	-	-	2,95	-
39	$\sigma_{C5-O5} \rightarrow \sigma^*_{C6-H6a}$	-	0,95	-	-	0,93	-
40	$\sigma_{C4-C5} \rightarrow \sigma^*_{C6-H6a}$	1,01	-	-	1,00	-	-
41	$\sigma_{C5-H5} \rightarrow \sigma^*_{C6-H6a}$	-	-	2,11	-	-	2,02
42	$\sigma_{C5-O5} \rightarrow \sigma^*_{C6-H6b}$	0,86	-	-	0,85	-	-
43	$\sigma_{C4-C5} \rightarrow \sigma^*_{C6-H6b}$	-	-	1,08	-	-	1,06
44	$\sigma_{C5-H5} \rightarrow \sigma^*_{C6-H6b}$	-	2,32	-	-	2,23	-
45	$\eta_{O4} \rightarrow \sigma^*_{O6-H}$	4,28	-	-	4,44	-	-
46	$\eta_{O4} \rightarrow \sigma^*_{O6-H}$	3,46	-	-	3,27	-	-
47	$\sigma_{C4-O4} \rightarrow \sigma^*_{C5-H5}$	0,95	1,01	1,03	1,03	1,09	1,12
48	$\sigma_{C4-O4} \rightarrow \sigma^*_{C3-H3}$	0,95	0,96	0,99	0,95	0,95	0,98
49	$\sigma_{C5-H5} \rightarrow \sigma^*_{C4-O4}$	5,33	5,04	4,85	5,19	4,90	4,71
50	$\sigma_{C3-H3} \rightarrow \sigma^*_{C4-O4}$	4,85	4,66	4,69	4,87	4,70	4,70
51	Σ	101,30	92,35	89,89	92,85	83,96	81,56

Tabela A.6. Interação entre orbitais (kcal mol⁻¹) para as conformações da D-Galactose calculada em M06-2X/6-31++G(d,p).

Entrada	Interação orbital	α -gg ⁻	α -gt ⁻	α -tg ⁻	β -gg ⁻	β -gt ⁻	β -tg ⁻
1	$\sigma_{C1-O1} \rightarrow \sigma_{C2-C3}$	0,69	0,66	0,69	3,46	3,47	3,47
2	$\sigma_{C1-O1} \rightarrow \sigma_{C2-O2}$	0,57	0,56	0,57	-	-	-
3	$\sigma_{C1-O1} \rightarrow \sigma_{C2-H2}$	4,28	4,27	4,27	1,56	1,59	1,59
4	$\sigma_{C1-O1} \rightarrow \sigma_{C5-O5}$	0,56	0,53	0,56	2,94	3,02	2,93
5	$\sigma_{C1-O1} \rightarrow \sigma_{C5-H5}$	0,73	0,75	0,73	-	-	-
6	$\eta_{O5} \rightarrow \sigma_{C1-O1}$	1,49	1,64	1,41	2,67	2,48	2,64
7	$\eta_{O5} \rightarrow \sigma_{C1-O1}$	8,60	8,49	8,59	-	-	-
8	$\sigma_{C1-H1} \rightarrow \sigma_{C2-C3}$	4,65	4,63	4,63	1,20	1,16	1,18
9	$\sigma_{C1-H1} \rightarrow \sigma_{C2-O2}$	-	-	-	0,55	0,55	0,55
10	$\sigma_{C1-H1} \rightarrow \sigma_{C2-H2}$	1,97	2,02	2,01	5,00	4,99	4,99
11	$\sigma_{C1-H1} \rightarrow \sigma_{C3-H3}$	-	-	-	0,73	0,68	0,72
12	$\sigma_{C1-H1} \rightarrow \sigma_{C5-O5}$	3,97	4,07	3,91	1,86	1,86	1,89
13	$\sigma_{C1-H1} \rightarrow \sigma_{C5-H5}$	-	-	-	2,30	2,37	2,28
14	$\sigma_{C1-H1} \rightarrow \sigma_{O1-H}$	3,28	3,23	3,26	3,74	3,87	3,73
15	$\eta_{O5} \rightarrow \sigma_{C1-H1}$	5,28	5,09	5,24	2,85	3,29	2,86

continua na próxima página

Tabela A.6 – continuação da página anterior

Entrada	Interação orbital	α -gg ⁻	α -gt ⁻	α -tg ⁻	β -gg ⁻	β -gt ⁻	β -tg ⁻
16	$\eta_{O5} \rightarrow \sigma_{C1-H1}$	-	-	-	8,34	8,09	8,36
17	$\eta_{O1} \rightarrow \sigma_{C1-H1}$	7,18	7,15	7,15	6,30	6,45	6,33
18	$\eta_{O1} \rightarrow \sigma_{C1-H1}$	4,43	4,45	4,45	4,17	3,93	4,16
19	$\eta_{O2} \rightarrow \sigma_{C1-H1}$	0,61	0,59	-	0,62	0,64	0,64
20	$\eta_{O1} \rightarrow \sigma_{C1-C2}$	3,72	3,75	3,74	3,80	3,71	3,80
21	$\eta_{O1} \rightarrow \sigma_{C1-C2}$	1,41	1,37	1,40	1,25	1,40	1,23
22	$\eta_{O1} \rightarrow \sigma_{C1-O5}$	0,59	0,56	0,60	-	-	-
23	$\eta_{O1} \rightarrow \sigma_{C1-O5}$	10,76	10,70	10,73	13,31	13,42	13,38
24	$\eta_{O1} \rightarrow \sigma_{O2-H}$	1,36	1,27	1,29	-	-	-
25	$\eta_{O5} \rightarrow \eta_{O1}$	1,65	1,69	1,67	1,41	1,36	1,40
26	$\sigma_{C4-C5} \rightarrow \sigma_{C6-O6}$	-	3,68	-	-	3,69	0,54
27	$\sigma_{C5-O5} \rightarrow \sigma_{C6-O6}$	-	-	3,32	-	-	3,31
28	$\sigma_{C5-H5} \rightarrow \sigma_{C6-O6}$	4,67	1,44	0,56	4,52	1,42	0,52
29	$\sigma_{C4-C5} \rightarrow \sigma_{C6-H6a}$	4,54	1,14	1,56	4,58	1,10	1,46
30	$\sigma_{C5-O5} \rightarrow \sigma_{C6-H6a}$	0,85	5,02	0,78	0,77	5,06	0,88
31	$\sigma_{C5-H5} \rightarrow \sigma_{C6-H6a}$	2,55	0,97	5,20	2,60	1,07	5,08
32	$\sigma_{C6-H6a} \rightarrow \sigma_{O6-H}$	5,07	5,70	5,50	5,08	5,74	5,50
33	$\sigma_{C6-H6a} \rightarrow \eta_{O5}$	-	0,54	-	-	-	-
34	$\sigma_{C6-H6a} \rightarrow \eta_{11}$	-	-	0,91	-	-	0,94
35	$\sigma_{C6-H6a} \rightarrow \eta_{O6}$	4,71	3,80	3,55	4,72	3,75	3,55
36	$\sigma_{C6-H6a} \rightarrow \eta_{O6}$	-	-	0,84	-	-	0,86
37	$\sigma_{C4-C5} \rightarrow \sigma_{C6-H6b}$	1,49	1,12	4,54	1,52	1,18	4,56
38	$\sigma_{C5-O5} \rightarrow \sigma_{C6-H6b}$	5,03	1,15	1,16	5,07	1,08	1,03
39	$\sigma_{C5-H5} \rightarrow \sigma_{C6-H6b}$	0,96	5,27	1,76	0,96	5,21	1,90
40	$\sigma_{C6-H6b} \rightarrow \sigma_{O6-H}$	0,60	1,42	2,13	0,61	1,48	2,14
41	$\sigma_{C6-H6b} \rightarrow \eta_{O5}$	0,52	-	-	-	-	-
42	$\sigma_{C6-H6b} \rightarrow \eta_{O4}$	-	0,85	-	-	0,91	-
43	$\sigma_{C6-H6b} \rightarrow \eta_{O6}$	2,09	3,42	4,36	2,21	3,56	4,41
44	$\sigma_{C6-H6b} \rightarrow \eta_{O6}$	11,14	8,83	7,87	11,08	8,63	7,83
45	$\eta_{O4} \rightarrow \sigma_{O6-H}$	3,05	-	-	3,19	-	-
46	$\eta_{O4} \rightarrow \sigma_{O6-H}$	2,26	-	-	2,12	-	-
47	$\sigma_{C3-O3} \rightarrow \sigma_{C4-O4}$	0,85	0,82	0,79	0,93	0,89	0,88
48	$\sigma_{C3-H3} \rightarrow \sigma_{C4-O4}$	4,46	4,40	4,42	4,43	4,38	4,41
49	$\sigma_{C4-O11} \rightarrow \sigma_{C5-C6}$	1,16	1,18	1,24	1,20	1,22	1,29
50	$\sigma_{C4-O4} \rightarrow \sigma_{C5-H5}$	5,35	5,46	5,22	5,23	5,34	5,09
51	Σ	129,13	123,68	122,61	128,88	124,04	124,31

Tabela A.7. Conformações otimizadas D-Sacarose (energia com correção ZPE) em M06-2X/6-31++G(d,p) no vácuo.

Entr.	Confôrmero	Ângulo Diedro					Momento Dipolo (D)	ΔE (kcal.mol ⁻¹)
		O5-C1-O1-C8	C1-O1-C8-O8	O5-C5-C6-O6	O8-C8-C7-O7	O8-C11-C12-O12		
1	S1-gg-tg-gg	111,9	-52,5	-66,3	-176,6	-62,1	2,042	0,38
2	S1-gt-tg-gg	111,5	-46,0	88,4	-179,4	-59,2	3,135	0,58
3	S1-tg-tg-gg	111,4	-52,7	-173,4	-177,0	-61,7	3,016	0,00
4	S1-gt-tg-gg ^{ccw}	107,9	-36,8	78,0	171,4	-66,2	4,085	2,27
5	S2-gg-gt-tg	86,0	-168,4	-64,6	53,2	171,5	1,781	10,09
6	S2-gg-gt-gg	100,0	-162,5	-65,3	66,2	-59,4	2,715	5,67
7	S2-gg-tg-gg	97,2	-170,0	-65,6	176,8	-60,4	2,496	7,51
8	S2-gt-gt-gg	95,0	-161,4	59,7	61,6	-59,3	3,974	7,16
9	S2-tg-gt-gg	85,5	-169,1	-179,5	53,0	171,5	1,999	9,74
10	S2-tg-gt-gg	99,9	-162,0	-175,3	66,7	-59,6	3,937	5,73
11	S3-gt-tg-gt	104,9	-41,3	-62,8	173,7	172,4	4,122	7,73
12	S3-tg-tg-tg	104,8	-40,4	-178,6	173,2	172,1	4,520	8,21
13	S4-gg-gt-tg	65,9	-78,1	-63,3	47,9	173,4	3,168	10,92
14	S4-gg-gt-tg	68,7	-83,4	-64,1	52,6	172,8	1,655	9,55
15	S4-gg-gt-gt	63,2	-79,8	-63,2	50,4	69,7	3,417	10,38
16	S4-gt-gg-gt	67,3	-80,1	66,8	-74,8	74,2	2,837	9,20
17	S4-gt-gt-tg	68,3	-72,8	66,6	45,8	174,3	3,461	11,21
18	S4-tg-gt-tg	65,6	-79,0	-178,0	48,9	173,2	3,766	11,46
19	S4-tg-gt-gt	64,5	-73,7	175,0	47,8	63,4	5,747	7,84
20	S5-gg-tg-gg	111,4	60,8	-65,4	-176,2	-53,9	2,687	7,90
21	S6-gg-tg-tg	112,5	-48,6	-63,5	-178,4	176,0	2,440	7,72
22	S7-gg-tg-gg	78,5	-179,3	-66,4	-167,4	-74,5	3,400	8,19

Tabela A.8. Conformações otimizadas D-Sacarose (energia com correção ZPE) em M06-2X/6-31++G(d,p) em água (IEF-PCM/bondi).

Entr.	Confômero	Ângulo Diedro					Momento Dipolo (D)	ΔE (kcal.mol ⁻¹)
		O5-C1-O1-C8	C1-O1-C8-O8	O5-C5-C6-O6	O8-C8-C7-O7	O8-C11-C12-O12		
1	S1-gg-tg-gg	112,0	-52,5	-61,5	-176,9	-63,6	2,816	0,08
2	S1-gt-tg-gg	110,8	-44,9	83,6	179,3	-58,8	4,984	0,00
3	S1-tg-tg-gg	111,6	-53,3	179,6	-177,1	-62,9	4,315	1,01
4	S1-gt-tg-gg ^{ccw}	107,9	-40,3	81,7	171,5	-60,7	7,113	0,75
5	S2-gg-gt-tg	92,5	-171,5	-61,6	52,4	172,7	1,808	6,95
6	S2-gg-gt-gg	97,2	-159,3	-62,9	62,0	-61,0	4,415	2,07
7	S2-gg-tg-gg	90,7	-165,4	-61,7	-178,0	-60,3	3,200	5,11
8	S2-gt-gt-gg	93,8	-160,1	61,9	57,1	-61,1	6,501	1,79
9	S2-tg-gt-gg	93,2	-171,0	-178,8	51,7	-78,1	2,564	7,58
10	S2-tg-gt-gg	97,1	-158,5	179,6	61,6	-61,0	6,103	3,10
11	S3-gt-tg-gt	95,5	-61,9	53,4	173,9	68,7	7,217	3,21
12	S3-tg-tg-tg	103,1	-44,6	-178,4	173,4	174,9	6,496	4,49
13	S4-gg-gt-tg	69,2	-78,9	-62,0	44,9	176,6	4,226	7,67
14	S4-gg-gt-tg	70,5	-78,4	-61,5	46,2	172,3	2,626	8,34
15	S4-gg-gt-gt	68,8	-78,3	-62,0	44,7	67,8	4,805	6,95
16	S4-gt-gg-gt	64,2	-73,0	63,9	-53,1	67,9	3,900	5,74
17	S4-gt-gt-tg	66,1	-75,6	65,1	43,8	175,8	4,730	7,57
18	S4-tg-gt-tg	68,8	-77,0	179,9	44,0	175,7	4,973	8,50
19	S4-tg-gt-gt	67,5	-73,8	172,5	43,4	63,6	7,714	5,39
20	S5-gg-tg-gg	107,1	64,7	-62,7	-150,1	-56,3	3,407	4,15
21	S6-gg-tg-tg	90,4	45,4	-61,2	-175,1	175,0	3,076	8,13
22	S7-gg-tg-gg	74,3	-168,1	-62,1	-167,9	-63,3	4,786	4,89

Tabela A.9. Interação entre orbitais (kcal mol⁻¹) para as conformações da D-Sacarose calculada em M06-2X/6-31++G(d,p).

Entrada	Interação orbital	S1-gt-tg-gg	S2-gt-gt-gg	S3-gt-tg-gt	S1-gg-tg-gg	S1-tg-tg-gg	S1-gt-tg-gg ^{ccw}
1	$\eta_{O5} \rightarrow \sigma^*_{O7-HO7}$	-	1,53	-	-	-	-
2	$\eta_{O5} \rightarrow \sigma^*_{O7-HO7}$	-	3,57	-	-	-	-
3	$\eta_{O5} \rightarrow \sigma^*_{O12-HO12}$	3,96	-	-	3,12	2,82	4,69
4	$\eta_{O5} \rightarrow \sigma^*_{O12-HO12}$	4,46	-	-	5,58	5,53	4,48
5	$\eta_{O5} \rightarrow \sigma^*_{O6-HO6}$	-	-	0,51	-	-	-
6	$\eta_{O1} \rightarrow \sigma^*_{O2-HO2}$	-	-	-	-	-	1,21
7	$\eta_{O1} \rightarrow \sigma^*_{O9-HO9}$	-	-	3,84	-	-	-
8	$\eta_{O1} \rightarrow \sigma^*_{O12-HO12}$	-	3,07	-	-	-	-
9	$\eta_{O2} \rightarrow \sigma^*_{O7-HO7}$	3,32	-	4,74	2,83	2,60	-
10	$\eta_{O2} \rightarrow \sigma^*_{O7-HO7}$	7,04	-	7,75	9,64	10,25	-
11	$\eta_{O2} \rightarrow \sigma^*_{O9-HO9}$	-	3,17	-	-	-	-
12	$\eta_{O2} \rightarrow \sigma^*_{O9-HO9}$	-	9,57	-	-	-	-
13	$\eta_{O3} \rightarrow \sigma^*_{O2-HO2}$	-	-	-	0,51	0,75	-
14	$\eta_{O3} \rightarrow \sigma^*_{O4-HO4}$	-	-	-	-	-	0,70
15	$\eta_{O4} \rightarrow \sigma^*_{O3-HO3}$	0,63	0,71	0,7	0,52	-	-
16	$\eta_{O6} \rightarrow \sigma^*_{O4-HO4}$	-	-	-	-	2,19	-
17	$\eta_{O6} \rightarrow \sigma^*_{O4-HO4}$	-	-	-	-	6,97	-
18	$\eta_{O6} \rightarrow \sigma^*_{O7-HO7}$	-	0,91	-	-	-	-
19	$\eta_{O6} \rightarrow \sigma^*_{O7-HO7}$	-	3,89	-	-	-	-
20	$\eta_{O6} \rightarrow \sigma^*_{O12-HO12}$	-	-	2,96	-	-	-
21	$\eta_{O6} \rightarrow \sigma^*_{O12-HO12}$	-	-	13,54	-	-	-
22	$\eta_{O8} \rightarrow \sigma^*_{O12-HO12}$	1,08	0,87	-	0,69	0,75	0,93

continua na próxima página

Tabela A.9 – continuação da página anterior

Entrada	Interação orbital	S1-gt-tg-gg	S2-gt-gt-gg	S3-gt-tg-gt	S1-gg-tg-gg	S1-tg-tg-gg	S1-gt-tg-gg ^{ccw}
23	$\eta_{O7} \rightarrow \sigma^*_{O2-HO2}$	-	-	-	-	-	2,40
24	$\eta_{O7} \rightarrow \sigma^*_{O2-HO2}$	-	-	-	-	-	7,68
25	$\eta_{O20} \rightarrow \sigma^*_{O9-HO9}$	-	-	-	2,38	2,29	-
26	$\eta_{O12} \rightarrow \sigma^*_{O6-HO6}$	4,71	-	-	-	-	4,43
27	$\eta_{O12} \rightarrow \sigma^*_{O6-HO6}$	12,36	-	-	-	-	12,21
28	$\sigma_{C1-O1} \rightarrow \sigma^*_{C2-H2}$	0,82	0,85	0,95	0,85	0,87	0,83
29	$\sigma_{C1-O1} \rightarrow \sigma^*_{C8-C9}$	1,11	-	1,18	1,18	1,16	1,17
30	$\sigma_{C1-O1} \rightarrow \sigma^*_{C8-O8}$	-	1,41	-	-	-	-
31	$\sigma_{C2-H2} \rightarrow \sigma^*_{C1-O1}$	4,58	4,54	-	4,52	4,51	4,66
32	$\sigma_{C8-C9} \rightarrow \sigma^*_{C1-O1}$	3,18	0,56	4,22	3,22	3,26	2,89
33	$\sigma_{C8-O8} \rightarrow \sigma^*_{C1-O1}$	-	1,67	-	-	-	-
34	$\eta_{O5} \rightarrow \sigma^*_{C1-O1}$	2,99	2,21	1,54	2,80	2,97	3,14
35	$\eta_{O5} \rightarrow \sigma^*_{C1-O1}$	11,61	13,91	15,54	12,15	11,92	11,98
36	$\eta_{O8} \rightarrow \sigma^*_{C1-O1}$	-	0,63	-	-	-	-
37	$\sigma_{C8-O1} \rightarrow \sigma^*_{C1-C2}$	0,72	0,97	0,72	0,66	0,66	0,61
38	$\sigma_{C8-O1} \rightarrow \sigma^*_{C1-O5}$	-	-	-	0,50	-	-
39	$\sigma_{C8-O1} \rightarrow \sigma^*_{C7-H7a}$	-	0,64	-	-	-	-
40	$\sigma_{C8-O1} \rightarrow \sigma^*_{C7-H7b}$	0,80	-	0,58	0,74	0,74	0,81
41	$\sigma_{C8-O1} \rightarrow \sigma^*_{C8-O8}$	-	0,54	-	-	-	-
42	$\sigma_{C8-O1} \rightarrow \sigma^*_{C9-H9}$	0,88	0,86	-	0,83	0,84	1,00
43	$\sigma_{C1-C2} \rightarrow \sigma^*_{C8-O1}$	1,84	2,49	2,50	1,74	1,78	2,17
44	$\sigma_{C1-O5} \rightarrow \sigma^*_{C8-O1}$	0,57	-	-	0,56	0,56	0,56
45	$\sigma_{C7-H7a} \rightarrow \sigma^*_{C8-O1}$	-	6,88	-	-	-	-

continua na próxima página

Tabela A.9 – continuação da página anterior

Entrada	Interação orbital	S1-gt-tg-gg	S2-gt-gt-gg	S3-gt-tg-gt	S1-gg-tg-gg	S1-tg-tg-gg	S1-gt-tg-gg ^{ccw}
46	$\sigma_{C7-H7b} \rightarrow \sigma^*_{C8-O1}$	5,60	-	6,09	5,85	5,85	5,32
47	$\sigma_{C9-H9} \rightarrow \sigma^*_{C8-O1}$	4,49	4,97	-	4,65	4,60	4,34
48	$\sigma_{C9-C10} \rightarrow \sigma^*_{C8-O1}$	-	-	2,24	-	-	-
49	$\sigma_{C11-O8} \rightarrow \sigma^*_{C8-O1}$	0,60	-	1,00	-	-	0,64
50	$\eta_{O8} \rightarrow \sigma^*_{C8-O1}$	19,08	19,94	17,32	19,66	19,65	18,90
51	$\eta_{O1} \rightarrow \sigma^*_{C1-C2}$	0,67	1,73	1,17	0,66	0,70	0,68
52	$\eta_{O1} \rightarrow \sigma^*_{C1-O5}$	0,77	-	-	0,72	0,72	0,71
53	$\eta_{O1} \rightarrow \sigma^*_{C1-H1}$	4,59	3,38	4,26	4,55	4,59	4,45
54	$\eta_{O1} \rightarrow \sigma^*_{C2-H2}$	-	-	-	-	-	-
55	$\eta_{O1} \rightarrow \sigma^*_{C7-C8}$	0,68	3,91	2,03	1,09	1,14	0,57
56	$\eta_{O1} \rightarrow \sigma^*_{C7-H7b}$	-	-	-	-	-	-
57	$\eta_{O1} \rightarrow \sigma^*_{C8-C9}$	1,73	-	2,10	1,81	1,84	1,80
58	$\eta_{O1} \rightarrow \sigma^*_{C8-O8}$	4,71	4,04	2,04	3,66	3,59	5,17
59	$\eta_{O1} \rightarrow \sigma^*_{C9-H9}$	-	-	-	-	-	-
60	$\eta_{O1} \rightarrow \sigma^*_{C1-C2}$	4,60	1,72	2,22	4,59	4,50	3,72
61	$\eta_{O1} \rightarrow \sigma^*_{C1-O5}$	14,76	17,19	16,32	14,57	14,76	14,66
62	$\eta_{O1} \rightarrow \sigma^*_{C1-H1}$	-	2,34	1,13	-	-	-
63	$\eta_{O1} \rightarrow \sigma^*_{C2-H2}$	0,57	-	-	0,62	0,61	0,59
64	$\eta_{O1} \rightarrow \sigma^*_{C7-C8}$	7,44	2,53	5,78	7,18	7,14	7,93
65	$\eta_{O1} \rightarrow \sigma^*_{C7-H7b}$	0,68	-	-	0,58	0,57	0,68
66	$\eta_{O1} \rightarrow \sigma^*_{C8-C9}$	0,56	7,51	-	-	-	0,89
67	$\eta_{O1} \rightarrow \sigma^*_{C8-O8}$	8,87	2,60	13,97	10,77	11,03	7,84
68	$\sigma_{C1-H1} \rightarrow \sigma^*_{C7-H7a}$	-	-	0,89	-	-	-

continua na próxima página

Tabela A.9 – continuação da página anterior

Entrada	Interação orbital	S1-gt-tg-gg	S2-gt-gt-gg	S3-gt-tg-gt	S1-gg-tg-gg	S1-tg-tg-gg	S1-gt-tg-gg ^{ccw}
69	$\sigma_{C12-H12a} \rightarrow \sigma^*_{C5-H5}$	-	-	0,52	-	-	-
70	$\eta_{O9} \rightarrow \sigma^*_{C1-H1}$	-	0,60	-	-	-	-
71	$\eta_{O9} \rightarrow \sigma^*_{C12-H12a}$	-	-	0,99	-	-	-
72	$\eta_{O12} \rightarrow \sigma^*_{C10-H10}$	-	0,66	-	0,64	0,62	-
73	$\sigma_{C6-O6} \rightarrow \sigma^*_{C5-O5}$	-	-	-	-	2,12	-
74	$\sigma_{C6-O6} \rightarrow \sigma^*_{C4-C5}$	1,26	1,59	1,36	-	-	1,28
75	$\sigma_{C6-O6} \rightarrow \sigma^*_{C5-H5}$	-	-	-	1,01	-	-
76	$\sigma_{C5-O5} \rightarrow \sigma^*_{C6-O6}$	-	-	-	-	2,14	-
77	$\sigma_{C4-C5} \rightarrow \sigma^*_{C6-O6}$	2,27	2,42	2,60	-	-	2,27
78	$\sigma_{C5-H5} \rightarrow \sigma^*_{C6-O6}$	1,33	0,79	-	4,67	-	1,24
79	$\sigma_{C6-H6a} \rightarrow \sigma^*_{C4-C5}$	-	-	-	3,30	-	-
80	$\sigma_{C6-H6a} \rightarrow \sigma^*_{C5-O5}$	4,54	4,37	4,32	0,72	0,57	4,80
81	$\sigma_{C6-H6a} \rightarrow \sigma^*_{C5-H5}$	-	-	-	-	2,52	-
82	$\sigma_{C6-H6a} \rightarrow \sigma^*_{O6-HO6}$	2,35	-	2,29	-	-	2,48
83	$\sigma_{C6-H6b} \rightarrow \sigma^*_{C4-C5}$	-	-	-	-	2,83	-
84	$\sigma_{C6-H6b} \rightarrow \sigma^*_{C5-O5}$	1,64	1,08	-	4,95	0,57	1,57
85	$\sigma_{C6-H6b} \rightarrow \sigma^*_{C5-H5}$	2,49	2,79	2,73	-	-	2,61
86	$\sigma_{C6-H6b} \rightarrow \sigma^*_{O6-HO6}$	-	2,29	-	2,60	-	-
87	$\sigma_{C5-O13} \rightarrow \sigma^*_{C6-H6a}$	0,74	1,03	0,91	-	-	0,69
88	$\sigma_{C4-C5} \rightarrow \sigma^*_{C6-H6a}$	-	-	-	1,10	-	-
89	$\sigma_{C5-H5} \rightarrow \sigma^*_{C6-H6a}$	-	-	-	-	2,14	-
90	$\sigma_{C5-O5} \rightarrow \sigma^*_{C6-H6b}$	-	-	-	0,95	-	-
91	$\sigma_{C4-C5} \rightarrow \sigma^*_{C6-H6b}$	-	-	-	-	1,07	-

continua na próxima página

Tabela A.9 – continuação da página anterior

Entrada	Interação orbital	S1-gt-tg-gg	S2-gt-gt-gg	S3-gt-tg-gt	S1-gg-tg-gg	S1-tg-tg-gg	S1-gt-tg-gg ^{ccw}
92	$\sigma_{C5-H5} \rightarrow \sigma^*_{C6-H6b}$	2,03	2,31	2,27	-	-	2,06
93	$\eta_{O5} \rightarrow \sigma^*_{O6-HO6}$	-	-	0,51	-	-	-
94	$\eta_{O4} \rightarrow \sigma^*_{O6-HO6}$	-	-	-	-	-	-
95	$\eta_{O4} \rightarrow \sigma^*_{O6-HO6}$	-	-	-	-	-	-
96	Σ	165,71	157,24	158,33	155,92	159,29	166,44

Tabela A.10. Dados de energia e correções para o complexo D-Glicose com L-Triptofano calculado em M06-2X/6-31++G(d,p) em água (IEF-PCM/bondi).

Entrada	Estrutura	Energia (Hartree)	ZPE (Hartree/Partícula)	Energia BSSE (Hartree)	ΔE (kcal mol ⁻¹)
1	α -Glc-gg_Trp_inf	-1373,1706123	0,4227064	0,003125625123	0,60
2	α -Glc-gg_Trp_sup	-1373,1713087	0,4231601	0,003059464541	0,41
3	α -Glc-gt_Trp_inf	-1373,1706414	0,4223524	0,003079262282	0,33
4	α -Glc-gt_Trp_sup	-1373,1715207	0,4231132	0,002668303008	0,00
5	α -Glc-tg_Trp_inf	-1373,1694223	0,4235752	0,003106265672	1,88
6	α -Glc-tg_Trp_sup	-1373,1696536	0,4234618	0,002811931396	1,48
7	β -Glc-gg_Trp_inf	-1373,1708421	0,4225045	0,002905329322	0,19
8	β -Glc-gg_Trp_sup	-1373,1704734	0,4226153	0,003247248509	0,71
9	β -Glc-gt_Trp_inf	-1373,1711114	0,4222743	0,003384028872	0,18
10	β -Glc-gt_Trp_sup	-1373,1704102	0,4223406	0,003236438760	0,57
11	β -Glc-tg_Trp_inf	-1373,1700650	0,4225603	0,003257920346	0,94
12	β -Glc-tg_Trp_sup	-1373,1689330	0,4226480	0,003036849186	1,56

Tabela A.11. Dados de energia e correções para o complexo D-Glicose com L-Histidina calculado em M06-2X/6-31++G(d,p) em água (IEF-PCM/bondi).

Entr.	Estrutura	Energia (Hartree)	ZPE (Hartree/Partícula)	Energia BSSE (Hartree)	ΔE (kcal mol ⁻¹)
1	α -Glc-gg_His_H1	-1235,6232898	0,3644632	0,00168198892	5,06
2	α -Glc-gg_His_H2	-1235,6276981	0,3654229	0,00274491082	3,57
3	α -Glc-gg_His_H3	-1235,6290496	0,3651065	0,00260633864	2,43
4	α -Glc-gg_His_H4	-1235,6266150	0,3647330	0,00243694122	3,62
5	α -Glc-gg_His_H5	-1235,6262145	0,3640428	0,00217617295	3,27
6	α -Glc-gg_His_H6	-1235,6261932	0,3642129	0,00229966380	3,47
7	β -Glc-gg_His_H1	-1235,6247389	0,3639584	0,00235726178	4,26
8	β -Glc-gg_His_H2	-1235,6273537	0,3645725	0,00295549492	3,38
9	β -Glc-gg_His_H3	-1235,6331597	0,3648377	0,00311033181	0,00
10	β -Glc-gg_His_H4	-1235,6291725	0,3646080	0,00281016952	2,17
11	β -Glc-gg_His_H5	-1235,6247854	0,3640338	0,00223548014	4,20
12	β -Glc-gg_His_H6	-1235,6222295	0,3638675	0,00153343191	5,26
13	α -Glc-gt_His_H1	-1235,6214966	0,3647328	0,00153749958	6,27
14	α -Glc-gt_His_H2	-1235,6247185	0,3641846	0,00229328744	4,37
15	α -Glc-gt_His_H3	-1235,6273032	0,3656392	0,00259382317	3,85
16	α -Glc-gt_His_H4	-1235,6242002	0,3644056	0,00240269905	4,91
17	α -Glc-gt_His_H5	-1235,6251346	0,3650851	0,00248997512	4,80
18	α -Glc-gt_His_H6	-1235,6297514	0,3648079	0,00216583063	1,53
19	β -Glc-gt_His_H1	-1235,6236479	0,3643936	0,00246168958	5,28
20	β -Glc-gt_His_H2	-1235,6244228	0,3642671	0,00250760450	4,75
21	β -Glc-gt_His_H3	-1235,6318408	0,3644775	0,00313229745	0,62
22	β -Glc-gt_His_H4	-1235,6242739	0,3642598	0,00236303034	4,74

continua na próxima página

Tabela A.11 – continuação da página anterior

Entr.	Estrutura	Energia (Hartree)	ZPE (Hartree/Partícula)	Energia BSSE (Hartree)	ΔE (kcal mol ⁻¹)
23	β -Glc-gt_His_H5	-1235,6244473	0,3649667	0,00251306003	5,17
24	β -Glc-gt_His_H6	-1235,6297007	0,3649596	0,00204142103	1,58
25	α -Glc-tg_His_H1	-1235,6219014	0,3649309	0,00158733798	6,17
26	α -Glc-tg_His_H2	-1235,6249700	0,3646482	0,00216841790	4,43
27	α -Glc-tg_His_H3	-1235,6281007	0,3657911	0,00256111827	3,43
28	α -Glc-tg_His_H4	-1235,6245118	0,3653139	0,00220443591	5,16
29	α -Glc-tg_His_H5	-1235,6302324	0,3656027	0,00312741433	2,33
30	α -Glc-tg_His_H6	-1235,6222591	0,3641624	0,00139407338	5,34
31	β -Glc-tg_His_H1	-1235,6238332	0,3645971	0,00234966727	5,22
32	β -Glc-tg_His_H2	-1235,6291788	0,3647520	0,00298747779	2,37
33	β -Glc-tg_His_H3	-1235,6322335	0,3657752	0,00312147952	1,18
34	β -Glc-tg_His_H4	-1235,6281771	0,3645033	0,00276281989	2,70
35	β -Glc-tg_His_H5	-1235,6241787	0,3645529	0,00228533724	4,94
36	β -Glc-tg_His_H6	-1235,6207438	0,3640923	0,00136416649	6,23

Tabela A.12. Dados de energia e correções para o complexo D-Galactose com L-Triptofano calculado em M06-2X/6-31++G(d,p) em água (IEF-PCM/bondi).

Entr.	Estrutura	Energia (Hartree)	ZPE (Hartree/Partícula)	Energia BSSE (Hartree)	ΔE (kcal mol ⁻¹)
1	α -Gal-gg-2_Trp_inf	-1373,1715012	0,4235385	0,002679401756	0,36
2	α -Gal-gg-2_Trp_sup	-1373,1698584	0,4237930	0,002610926011	1,50
3	α -Gal-gt_Trp_inf	-1373,1712727	0,4227011	0,002719966174	0,00
4	α -Gal-gt_Trp_sup	-1373,1693046	0,4233954	0,002550938662	1,56
5	α -Gal-tg_Trp_inf	-1373,1700469	0,4231957	0,003020386894	1,27
6	α -Gal-tg_Trp_sup	-1373,1677713	0,4234427	0,002580915967	2,58
7	β -Gal-gg-2_Trp_inf	-1373,1706582	0,4227393	0,002971679162	0,57
8	β -Gal-gg-2_Trp_sup	-1373,1686966	0,4232148	0,002987333456	2,11
9	β -Gal-gt_Trp_inf	-1373,1708584	0,4223645	0,003033742424	0,25
10	β -Gal-gt_Trp_sup	-1373,1681896	0,4226876	0,002850890917	2,01
11	β -Gal-tg_Trp_inf	-1373,1694747	0,4226382	0,003180209794	1,38
12	β -Gal-tg_Trp_sup	-1373,1665996	0,4230462	0,002837558069	3,22

Tabela A.13. Interação intermolecular entre orbitais (kcal mol⁻¹) para os complexos carboidrato (1) - receptor (2) calculados em M06-2X/6-31+G(d,).

Recep.	Carboidrato	Total			Lig. Hidrogênio ^a			C-H - π ^b			Polar ^c			van der Waals ^d		
		1 $\rightarrow$ 2	2 $\rightarrow$ 1	Σ	1 $\rightarrow$ 2	2 $\rightarrow$ 1	Σ	1 $\rightarrow$ 2	2 $\rightarrow$ 1	Σ	1 $\rightarrow$ 2	2 $\rightarrow$ 1	Σ	1 $\rightarrow$ 2	2 $\rightarrow$ 1	Σ
TMB-Trp-OMe	α -Glc-OMe_1	47,40	34,66	82,06	38,37	18,90	57,27	0,64	4,47	5,11	0,72	3,45	4,17	7,67	7,84	15,51
	α -Glc-OMe_2	33,42	11,84	45,26	25,81	1,00	26,81	0,78	4,02	4,80	0,23	0,47	0,70	6,60	6,35	12,95
	β -Glc-OMe_1	60,76	23,78	84,54	50,85	9,12	59,97	0,76	4,14	4,90	0,89	3,44	4,33	8,26	7,08	15,34
	β -Glc-OMe_2	77,85	30,93	108,78	68,42	18,20	86,62	0,18	4,42	4,60	0,93	3,78	4,71	8,32	4,53	12,85
	α -Gal-OMe_1	45,11	18,88	63,99	38,92	5,51	44,43	0,28	4,15	4,43	0,27	0,33	0,60	5,64	8,89	14,53
	α -Gal-OMe_2	45,74	11,75	57,49	35,54	1,34	36,88	0,33	3,82	4,15	0,29	0,16	0,45	9,58	6,43	16,01
	β -Gal-OMe	46,96	24,06	71,02	38,73	11,56	50,29	0,35	3,62	3,97	0,93	1,26	2,19	6,95	7,62	14,57
TEB-Trp-OMe	α -Glc-OMe_1	49,09	33,19	82,28	42,35	20,54	62,89	0,32	3,88	4,20	1,37	2,47	3,84	5,05	6,30	11,35
	α -Glc-OMe_2	53,17	16,50	69,67	44,80	6,14	50,94	0,49	3,47	3,96	1,66	0,96	2,62	6,22	5,93	12,15
	α -Glc-OMe_3	39,67	22,78	62,45	32,81	9,09	41,90	0,64	4,38	5,02	0,38	1,13	1,51	5,84	8,18	14,02
	β -Glc-OMe	71,16	32,15	103,31	64,22	16,41	80,63	0,30	2,93	3,23	1,93	3,64	5,57	4,71	9,17	13,88
	α -Gal-OMe_1	41,17	12,70	53,87	32,42	3,32	35,74	0,45	3,86	4,31	0,79	0,16	0,95	7,51	5,36	12,87
	α -Gal-OMe_2	43,81	18,11	61,92	37,79	6,11	43,90	0,47	3,40	3,87	0,27	0,32	0,59	5,28	8,28	13,56
	β -Gal-OMe_1	28,55	16,62	45,17	22,99	4,74	27,73	0,36	3,50	3,86	0,17	0,25	0,42	5,03	8,13	13,16
	β -Gal-OMe_2	31,20	23,25	54,45	23,66	13,04	36,70	0,21	2,40	2,61	0,81	1,28	2,09	6,52	6,53	13,05
TCB-Trp-OMe	β -Gal-OMe_3	46,03	19,58	65,61	27,53	5,06	32,59	0,12	2,73	2,85	0,83	1,36	2,19	17,55	10,43	27,98
	α -Glc-OMe_1	53,12	22,37	75,49	48,56	12,20	60,76	0,20	2,15	2,35	0,90	1,43	2,33	3,46	6,59	10,05
	α -Glc-OMe_2	55,35	35,40	90,75	48,23	25,98	74,21	0,16	2,87	3,03	1,42	3,33	4,75	5,54	3,22	8,76
	β -Glc-OMe_1	59,12	42,02	101,14	52,02	29,92	81,94	0,14	3,64	3,78	1,28	4,42	5,70	5,68	4,04	9,72
	β -Glc-OMe_2	43,30	38,48	81,78	38,11	28,64	66,75	0,11	3,04	3,15	0,92	2,52	3,44	4,16	4,28	8,44
	α -Gal-OMe_1	42,67	28,16	70,83	37,42	19,93	57,35	0,42	2,92	3,34	0,90	1,46	2,36	3,93	3,85	7,78
	α -Gal-OMe_2	33,55	21,48	55,03	26,30	10,22	36,52	0,96	3,31	4,27	1,14	1,94	3,08	5,15	6,01	11,16
TCB-Trp-OMe	β -Gal-OMe_1	46,71	31,14	77,85	39,55	21,65	61,20	0,21	3,04	3,25	0,93	1,99	2,92	6,02	4,46	10,48

continua na próxima página

Tabela A.13 – continuação da página anterior

Recep.	Carboidrato	Total			Lig. Hidrogênio ^a			C-H – π ^b			Polar ^c			van der Waals ^d		
		1 $\rightarrow$ 2	2 $\rightarrow$ 1	Σ	1 $\rightarrow$ 2	2 $\rightarrow$ 1	Σ	1 $\rightarrow$ 2	2 $\rightarrow$ 1	Σ	1 $\rightarrow$ 2	2 $\rightarrow$ 1	Σ	1 $\rightarrow$ 2	2 $\rightarrow$ 1	Σ
TMB-Ala-OMe	β -Gal-OMe_2	31,53	24,69	56,22	28,78	12,98	41,76	0,00	1,22	1,22	0,48	0,74	1,22	2,27	9,75	12,02
	α -Glc-OMe_1	13,91	46,95	60,86	10,23	37,49	47,72	0,07	3,76	3,83	0,31	0,48	0,79	3,30	5,22	8,52
	α -Glc-OMe_2	19,29	41,77	61,06	15,67	30,65	46,32	0,06	3,67	3,73	0,87	1,69	2,56	2,69	5,76	8,45
	β -Glc-OMe	21,60	36,77	58,37	17,90	26,96	44,86	0,21	2,11	2,32	0,57	0,41	0,98	2,92	7,29	10,21
	α -Gal-OMe	30,82	24,49	55,31	27,20	16,72	43,92	0,00	2,26	2,26	0,41	0,24	0,65	3,21	5,27	8,48
	β -Gal-OMe	27,49	54,65	82,14	22,58	43,19	65,77	0,08	1,70	1,78	0,99	4,19	5,18	3,84	5,57	9,41
TEB-Ala-OMe	α -Glc-OMe	14,29	47,68	61,97	10,21	38,18	48,39	0,08	3,46	3,54	0,31	0,54	0,85	3,69	5,50	9,19
	β -Glc-OMe	26,42	51,82	78,24	22,51	42,79	65,30	0,09	2,08	2,17	0,48	0,93	1,41	3,34	6,02	9,36
	α -Gal-OMe	34,00	21,93	55,93	30,07	15,38	45,45	0,15	1,43	1,58	0,43	0,27	0,70	3,35	4,85	8,20
	β -Gal-OMe	29,04	57,55	86,59	24,03	45,38	69,41	0,08	1,59	1,67	1,19	4,25	5,44	3,74	6,33	10,07
TCB-Ala-OMe	α -Glc-OMe	38,97	23,74	62,71	34,06	15,85	49,91	0,21	1,27	1,48	0,77	2,03	2,80	3,93	4,59	8,52
	β -Glc-OMe	38,08	42,90	80,98	32,94	36,03	68,97	0,39	1,92	2,31	1,08	1,82	2,90	3,67	3,13	6,80
	α -Gal-OMe	23,90	23,89	47,79	18,60	15,36	33,96	0,21	1,21	1,42	0,86	2,33	3,19	4,23	4,99	9,22
	β -Gal-OMe	8,45	20,70	29,15	4,56	12,34	16,90	0,58	2,26	2,84	0,57	2,67	3,24	2,74	3,43	6,17
TEB-Trp-OMe	β -Glc-Ooct_1	64,26	27,06	91,32	55,41	8,93	64,34	0,56	6,25	6,81	1,58	2,87	4,45	6,71	9,01	15,72
	β -Glc-Ooct_2	75,70	38,10	113,80	66,97	19,17	86,14	0,34	3,11	3,45	1,85	3,99	5,84	6,54	11,83	18,37
	β -Gal-Ooct_1	54,85	29,31	84,16	44,84	16,71	61,55	0,23	2,82	3,05	1,23	0,40	1,63	8,55	9,38	17,93
	β -Gal-Ooct_2	48,25	31,52	79,77	40,11	18,33	58,44	1,06	4,38	5,44	0,52	0,50	1,02	6,56	8,31	14,87

^a interações intermoleculares envolvendo η_O ou η_N e σ^*_{OH} ou σ^*_{NH} ^b interações intermoleculares envolvendo orbitais π e σ^*_{CH} ou σ_{CH} e π^* ^c interações intermoleculares envolvendo heteroátomos diferentes de interações do tipo ligação de hidrogênio^d demais interações intermoleculares observadas

Tabela A.14. Variação da energia (kcal mol^{-1}) com a remoção dos efeitos hiperconjugativos e energia estérica (kcal mol^{-1}) para os complexos receptor-carboidrato calculado em M06-2X+G(d).

Receptor	Carboidrato	Variação Deleção	Interação Estérica			
			Carboidrato	Receptor	Carb. $\rightarrow$ Recp.	Total
TMB-Trp-OMe	α -Glc-OMe_1	4237,018	434,14	1974,66	70,49	2479,29
	α -Glc-OMe_2	4207,148	437,62	1969,33	48,82	2455,78
	β -Glc-OMe_1	4221,091	432,89	1971,94	73,07	2477,90
	β -Glc-OMe_2	4243,118	428,88	1968,09	88,89	2485,86
	α -Gal-OMe_1	4232,217	437,41	1965,67	70,21	2473,29
	α -Gal-OMe_2	4255,817	444,11	1981,02	52,92	2478,05
	β -Gal-OMe	4233,908	431,87	1971,31	61,23	2464,41
TEB-Trp-OMe	α -Glc-OMe_1	4345,724	434,39	2072,66	73,20	2580,24
	α -Glc-OMe_2	4355,840	436,43	2073,24	64,38	2574,05
	α -Glc-OMe_3	4315,443	440,79	2054,78	58,27	2553,84
	β -Glc-OMe	4341,752	424,64	2065,84	92,48	2582,96
	α -Gal-OMe_1	4353,670	442,13	2078,31	50,59	2571,04
	α -Gal-OMe_2	4332,149	437,04	2061,41	71,51	2569,97
	β -Gal-OMe_1	4289,750	433,73	2075,06	58,49	2567,28
	β -Gal-OMe_2	4341,792	432,27	2077,92	52,09	2562,29
	β -Gal-OMe_3	4307,861	428,90	2068,29	66,51	2563,69
TCB-Trp-OMe	α -Glc-OMe_1	4572,837	433,35	1990,00	68,65	2492,00
	α -Glc-OMe_2	4756,410	432,07	2005,63	63,67	2501,37
	β -Glc-OMe_1	4604,302	427,43	1996,03	77,04	2500,51
	β -Glc-OMe_2	4585,817	428,86	1998,88	66,95	2494,68

continua na próxima página

Tabela A.14 – continuação da página anterior

Receptor	Carboidrato	Variação Deleção	Interação Estérica			
			Carboidrato	Receptor	Carb. → Recp.	Total
TCB-Trp-OMe	α -Gal-OMe_1	4584,162	438,09	1996,21	58,97	2493,27
	α -Gal-OMe_2	4922,880	444,39	1994,65	55,68	2494,72
	β -Gal-OMe_1	4586,888	428,24	2011,08	58,67	2498,00
	β -Gal-OMe_2	4527,864	432,88	1995,05	54,75	2482,68
TMB-Ala-OMe	α -Glc-OMe_1	2294,010	432,71	1038,27	47,94	1518,91
	α -Glc-OMe_2	2287,724	431,33	1040,99	47,55	1519,86
	β -Glc-OMe	2284,473	425,89	1038,83	49,68	1514,40
	α -Gal-OMe	2284,635	435,86	1035,16	44,85	1515,88
	β -Gal-OMe	2301,762	425,35	1034,67	59,28	1519,30
TEB-Ala-OMe	α -Glc-OMe	2396,955	433,67	1134,62	49,34	1617,62
	β -Glc-OMe	2408,692	423,82	1133,55	58,47	1615,84
	α -Gal-OMe	2387,371	435,91	1131,11	47,75	1614,77
	β -Gal-OMe	2411,100	425,14	1129,93	62,51	1617,58
TCB-Ala-OMe	α -Glc-OMe	2606,957	434,56	1046,83	50,28	1531,67
	β -Glc-OMe	2609,555	423,28	1042,66	54,37	1520,31
	α -Gal-OMe	2588,969	434,56	1043,70	38,67	1516,94
	β -Gal-OMe	2561,868	430,06	1047,57	29,02	1506,65

Apêndice B

Espectros de RMN

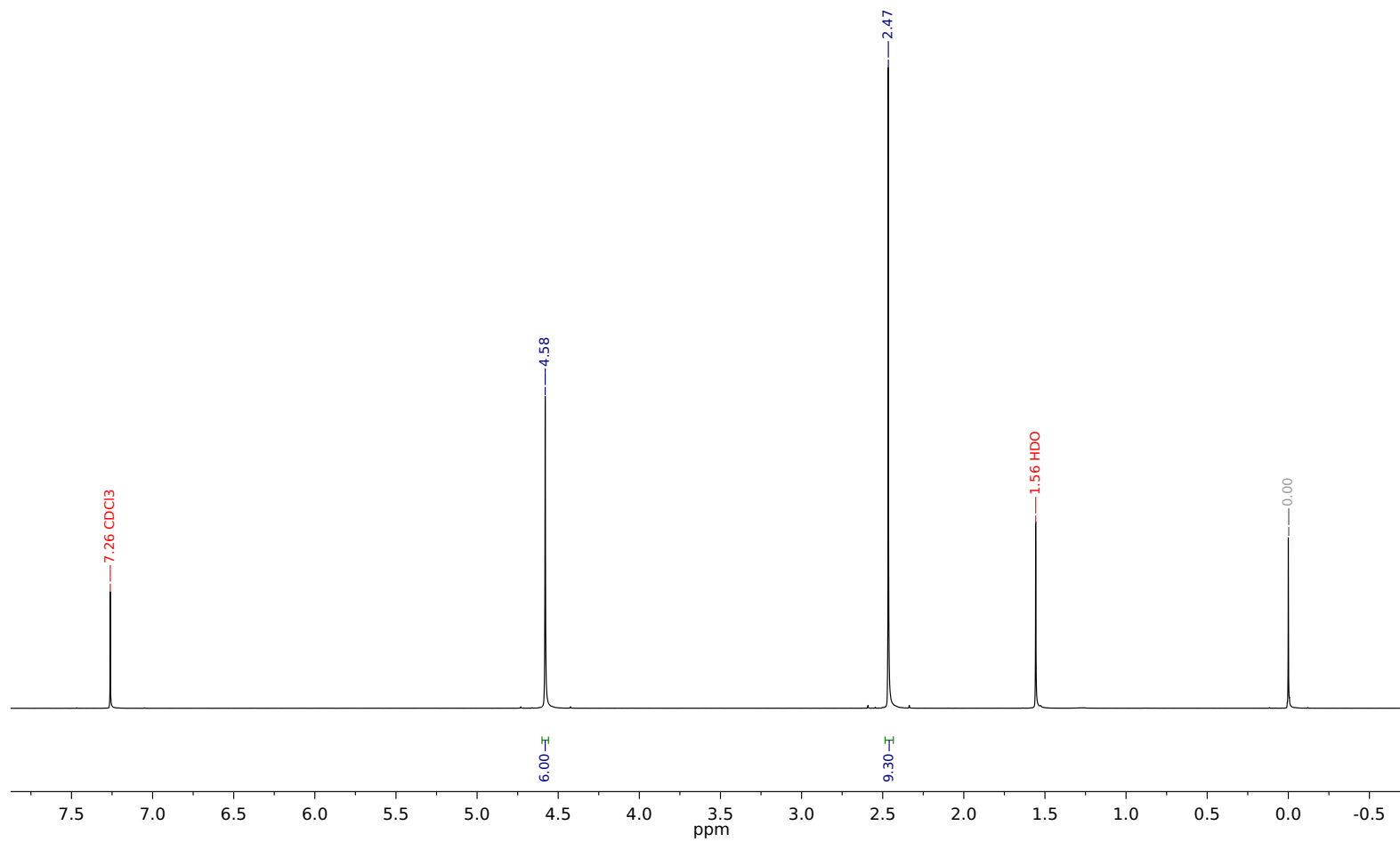


Figura B.1. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 1,3,5-tris(bromometil)-2,4,6-trimetilbenzeno.

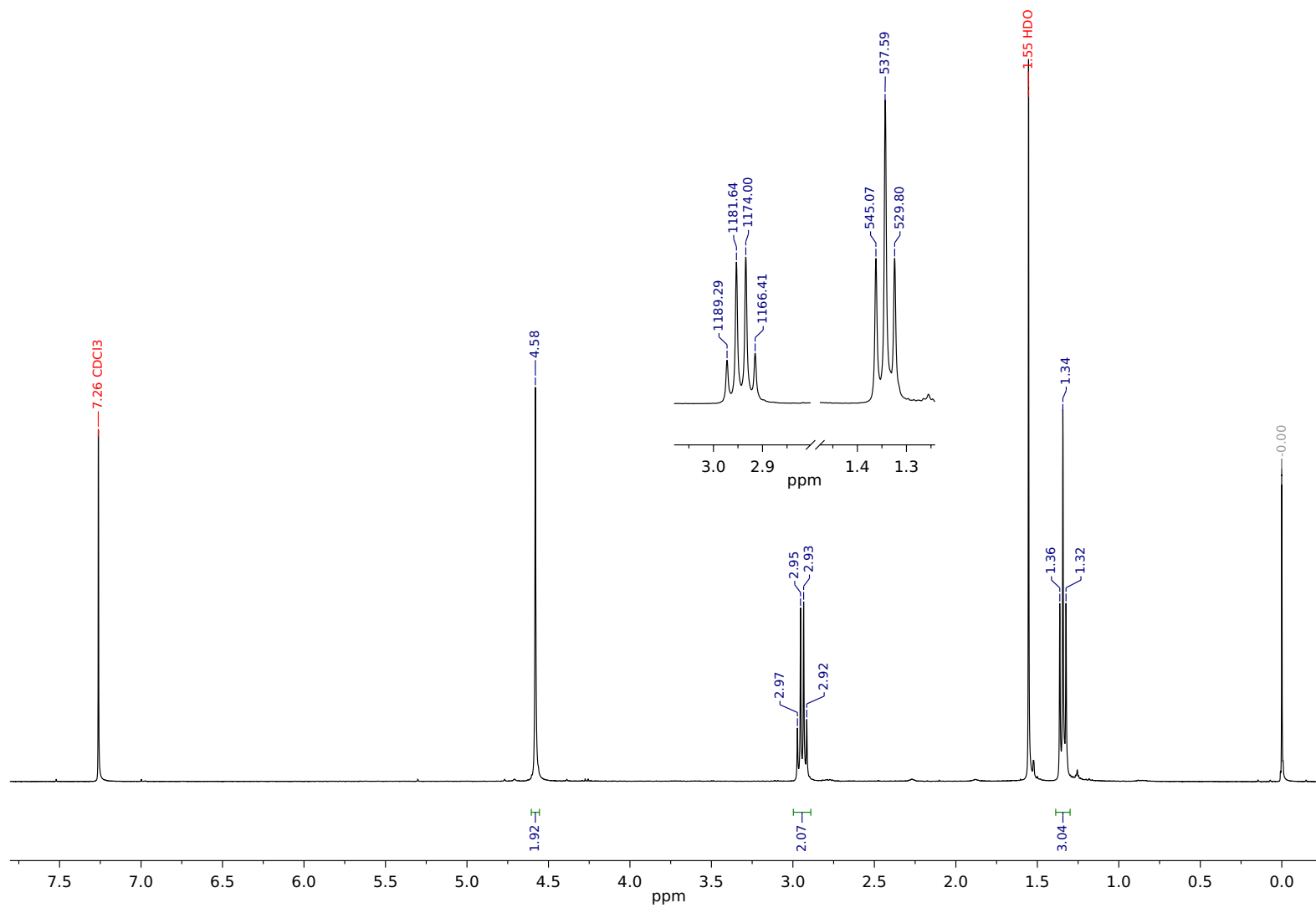


Figura B.2. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 1,3,5-tris(bromometil)-2,4,6-trietilbenzeno.

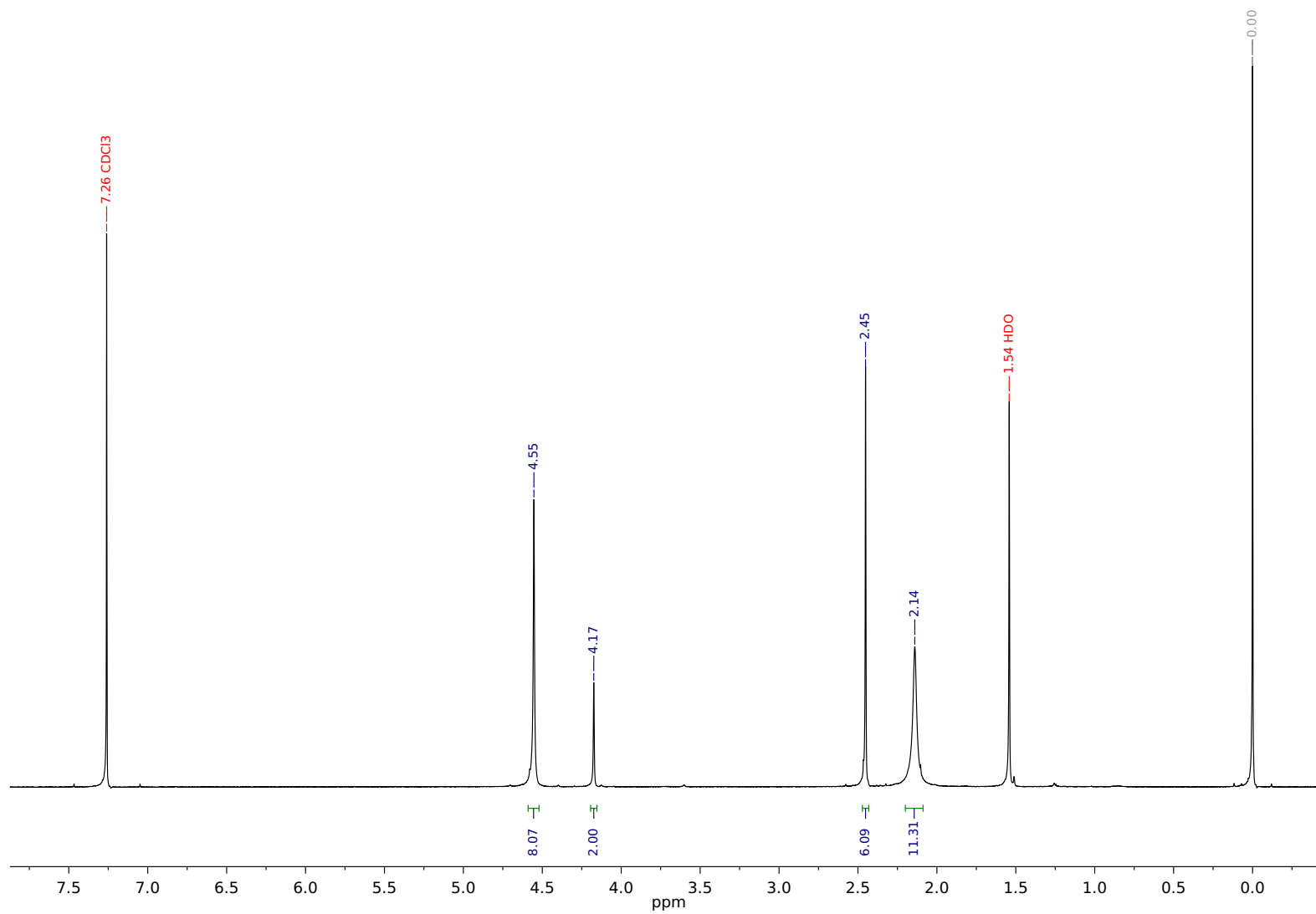


Figura B.3. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 3,3',5,5'-tetrakis(bromometil)-2,2',4,4',6,6'-hexametilbifenilmetano.

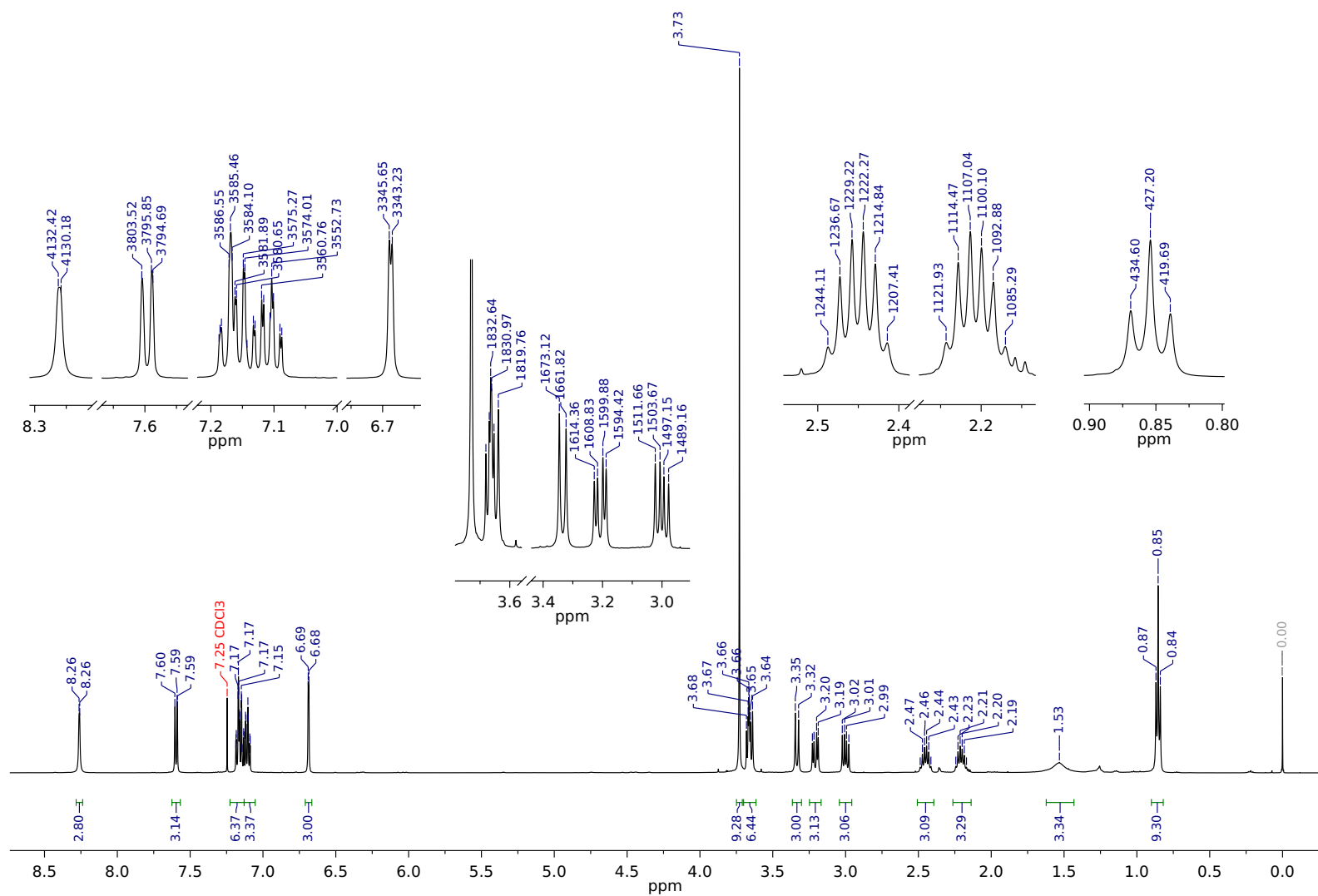


Figura B.4. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do receptor baseado no núcleo trietilbenzeno com L-triptofano metil éster (TEB-Trp-OMe).

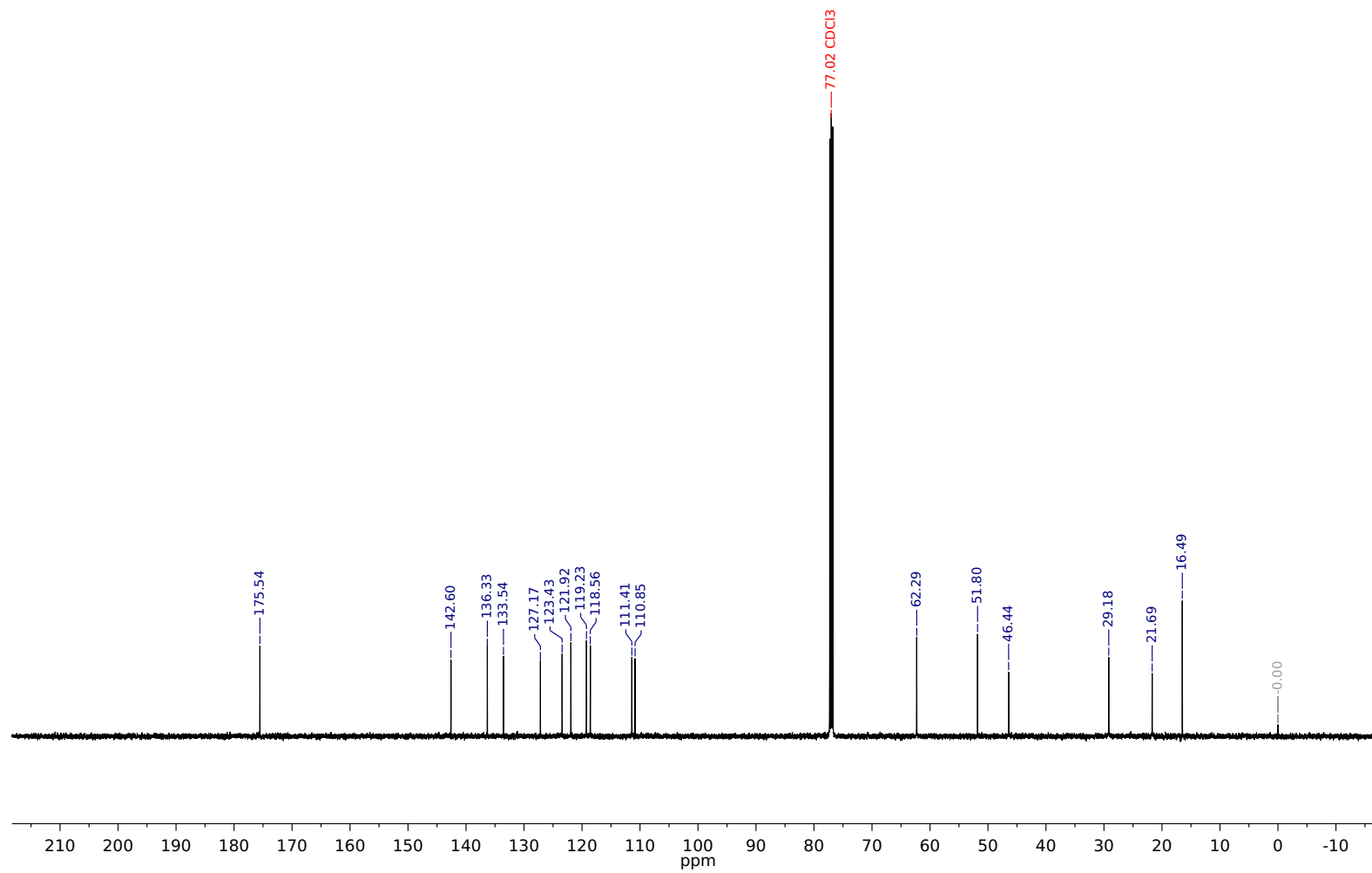


Figura B.5. Espectro de RMN de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do receptor baseado no núcleo trietilbenzeno com L-triptofano metil éster (**TEB-Trp-OMe**).

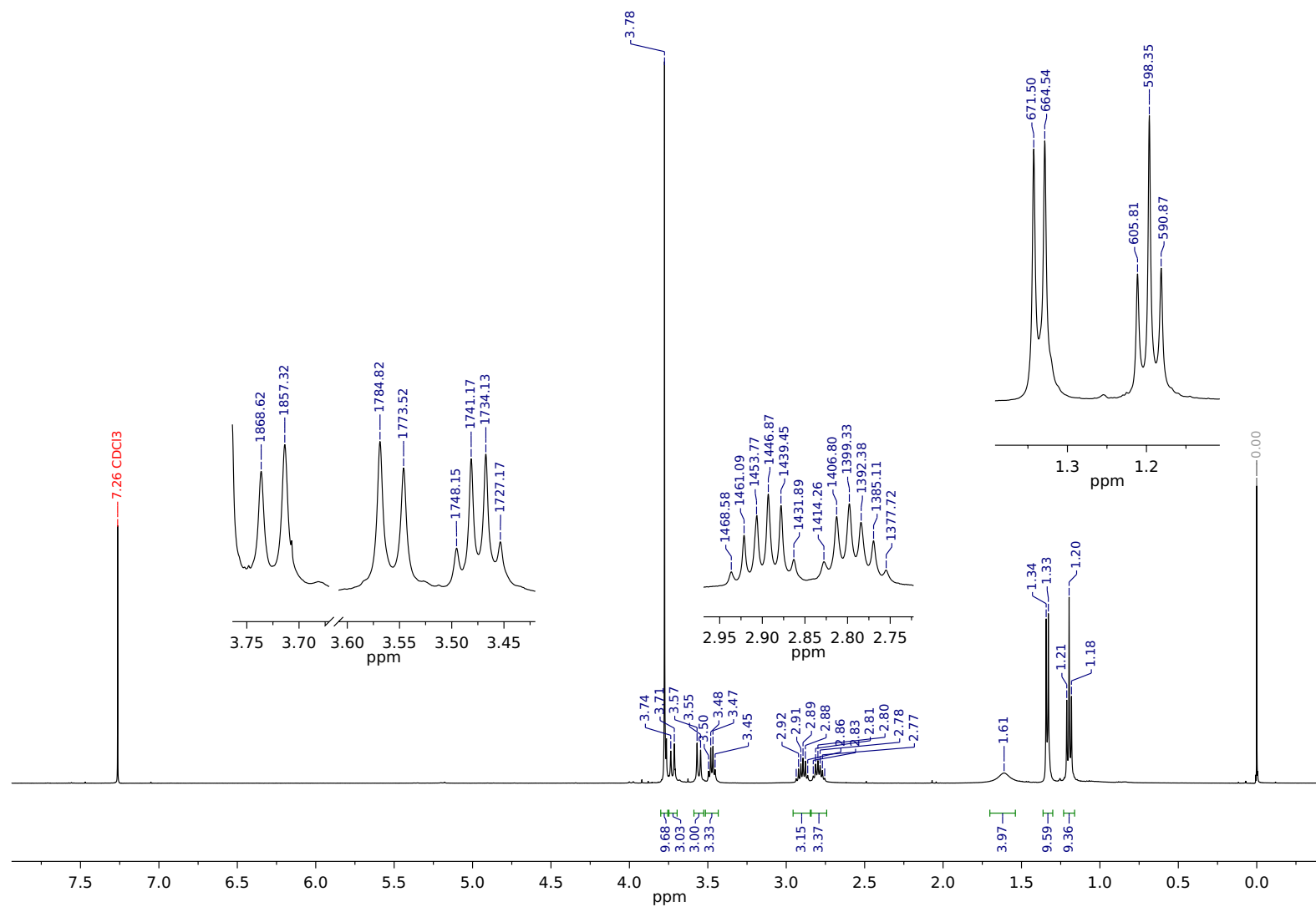


Figura B.6. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do receptor baseado no núcleo trietilbenzeno com L-alanina metil éster (TEB-Ala-OMe).

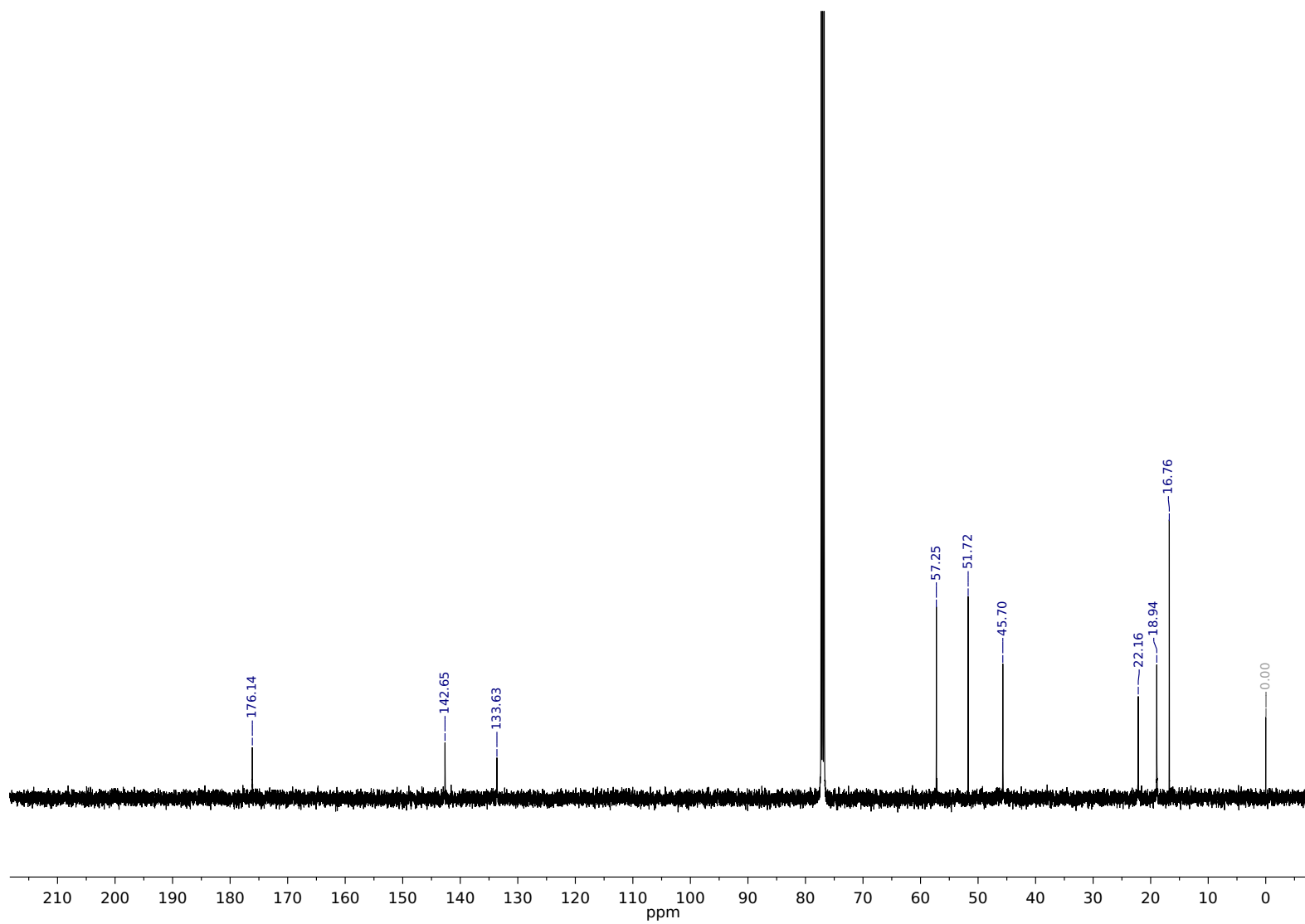


Figura B.7. REspectro de MN de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do receptor baseado no núcleo trietilbenzeno com L-Ala metil éster (**TEB-Ala-OMe**).

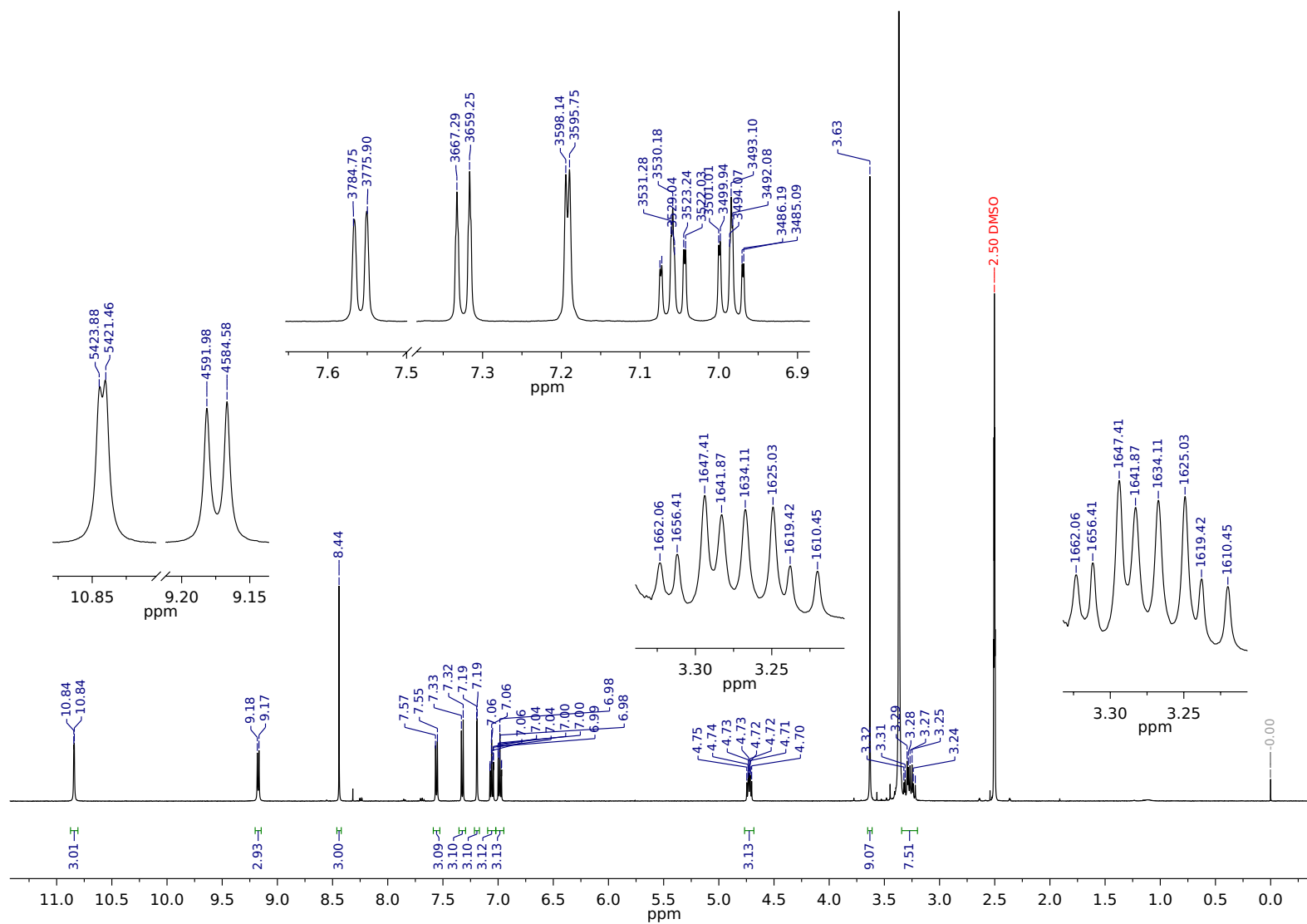


Figura B.8. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do receptor baseado no núcleo tricarbonilbenzeno com L-triptofano metil éster (TCB-Trp-OMe).

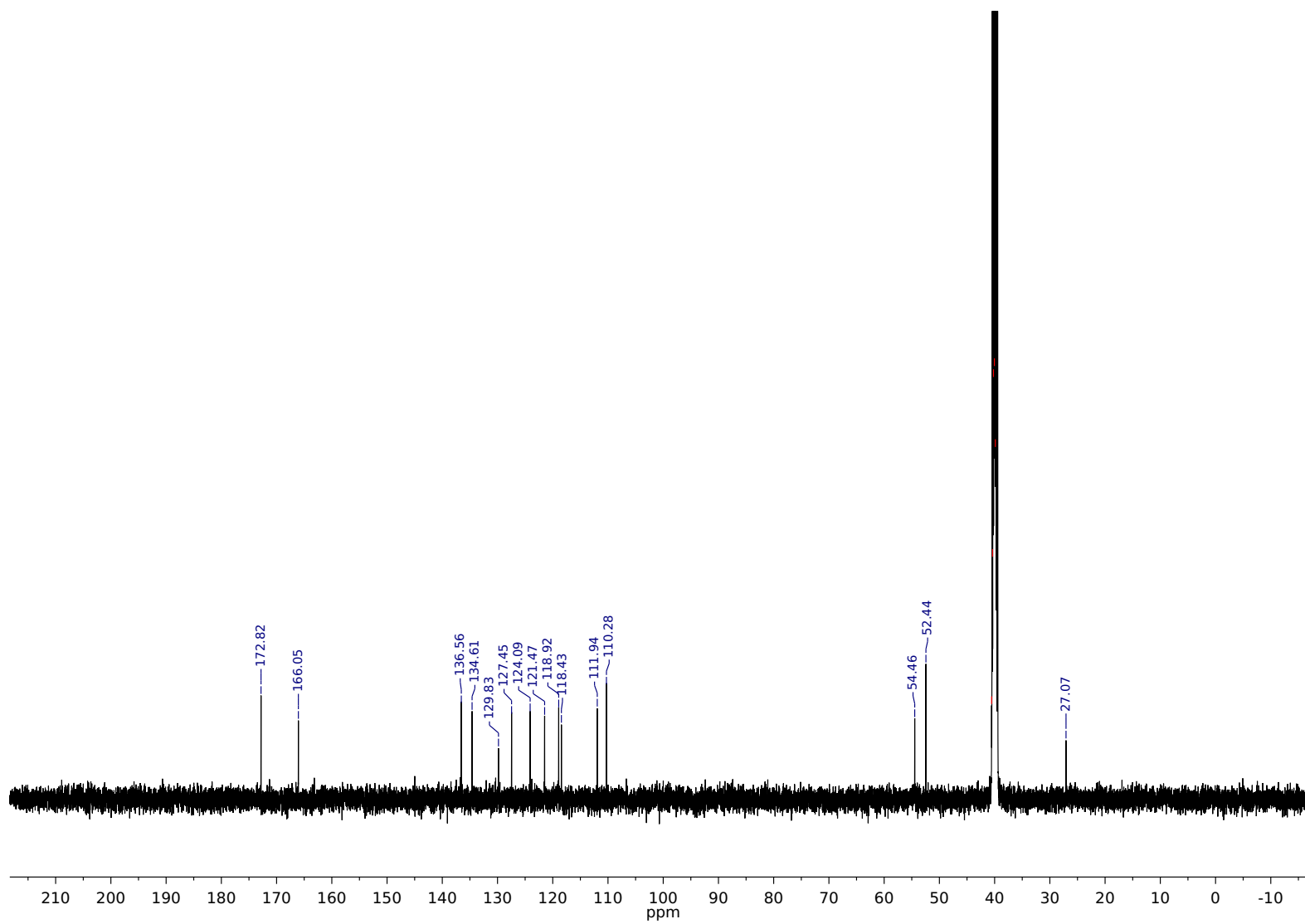


Figura B.9. Espectro de RMN de ^{13}C (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do receptor baseado no núcleo tricarbonilbenzeno com L-triptofano metil éster (TCB-Trp-OMe).

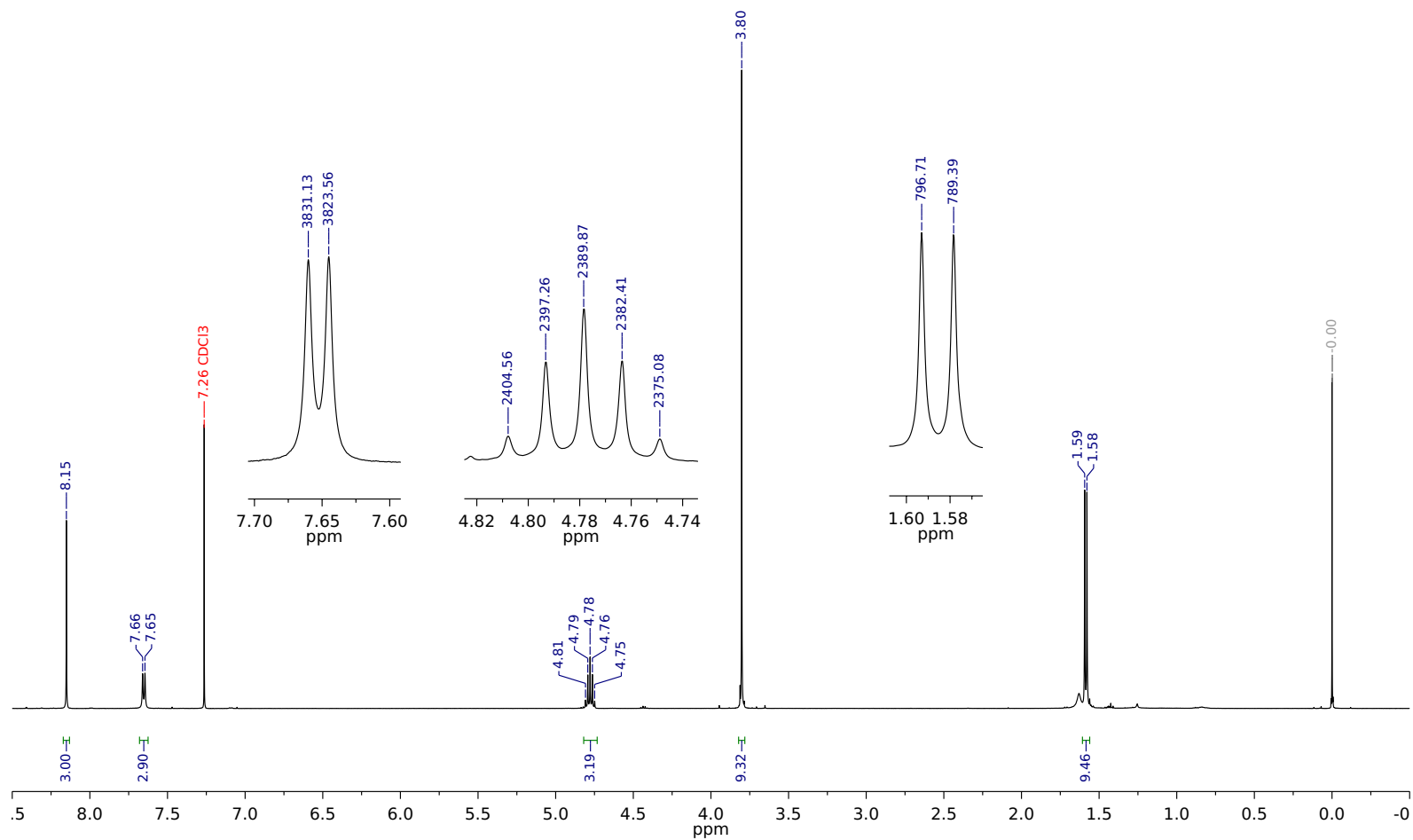


Figura B.10. Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) do receptor baseado no núcleo tricarbonilbenzeno com L-alanina metil éster (TCB-Ala-OMe).

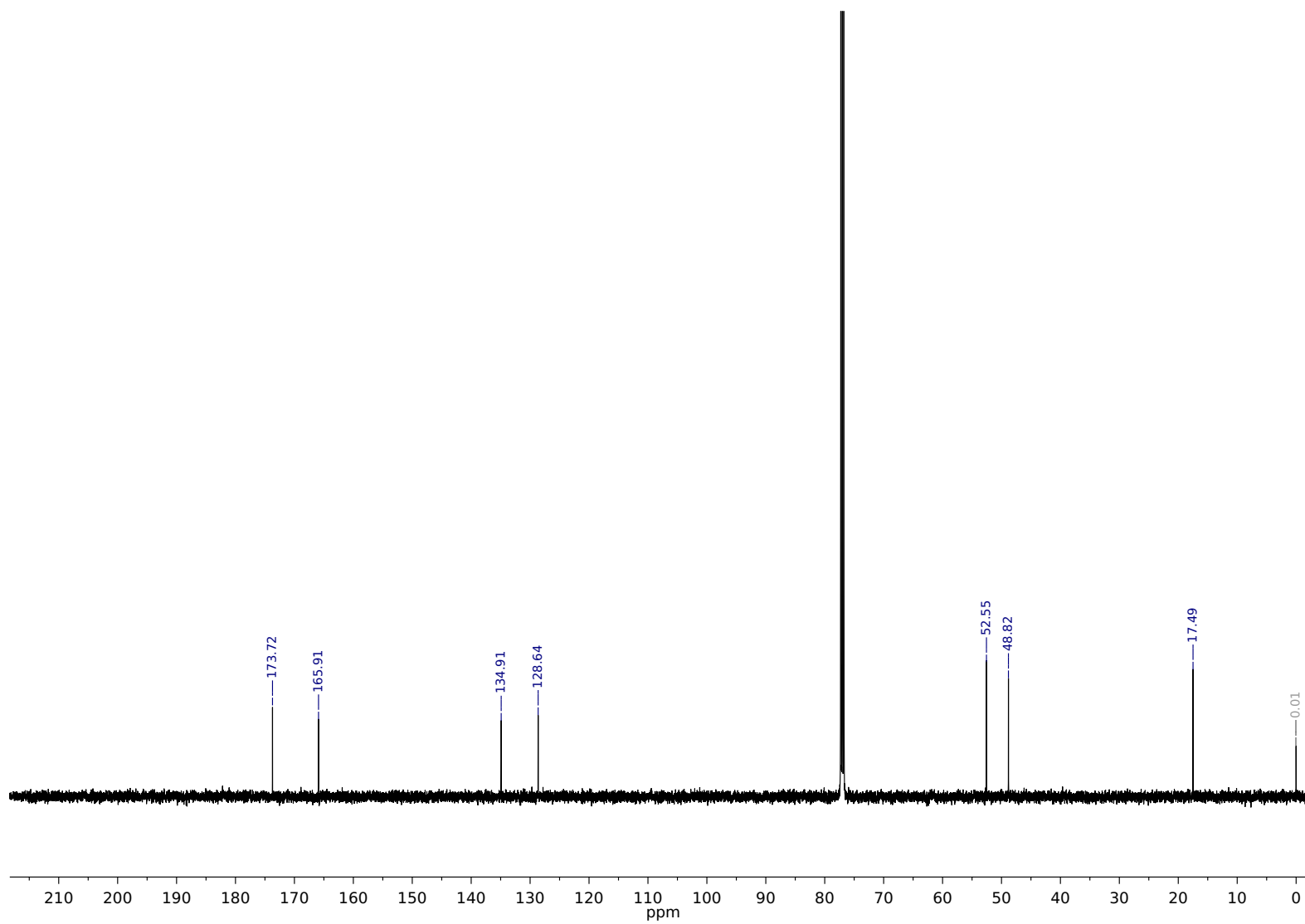


Figura B.11. Espectro de RMN de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do receptor baseado no núcleo tricarbonilbenzeno com L-Ala metil éster (**TCB-Ala-OMe**).

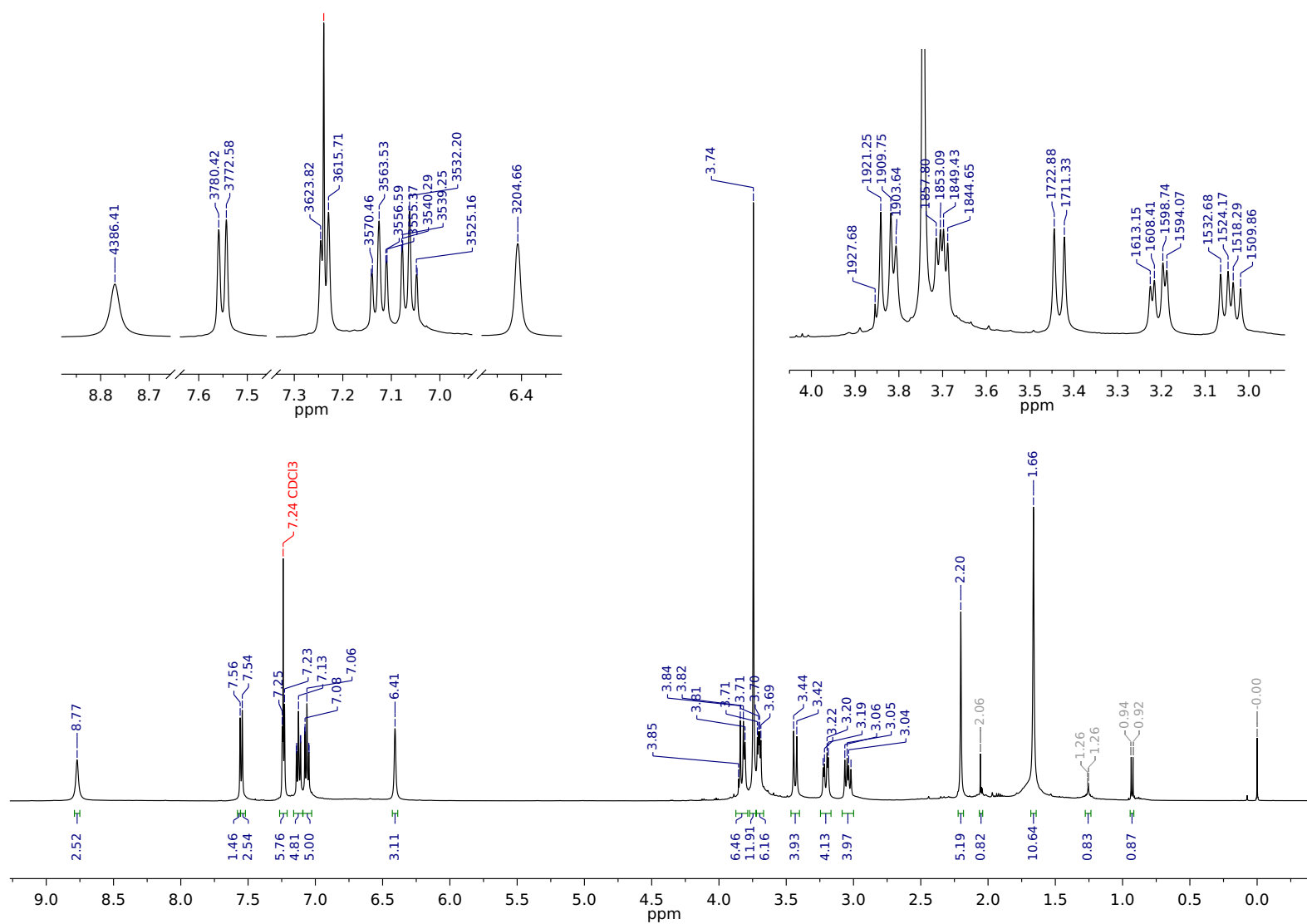


Figura B.12. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do receptor baseado no núcleo (hexametil)difenilmetano com L-triptofano metil éster (DFM-Trp-OMe).

Apêndice C

Titulação RMN de ^1H

Tabela C.1. Titulação de RMN de ^1H (500 MHz) do receptor **TEB-Trp-OMe** com octil β -D-glucopiranosídeo em CDCl_3 .

	[Carboidrato] (mol L ⁻¹)	[Receptor] (mol L ⁻¹)	Razão	Desloc. químico (ppm)		
				NHim	H11	H9b
1	0,00000000	0,00100680	0,0000	8,0737	6,9383	3,0645
2	0,00017150	0,00100680	0,1703	8,0768	6,9410	3,0656
3	0,00025725	0,00100680	0,2555	8,0782	6,9429	3,0663
4	0,00042875	0,00100680	0,4259	8,0823	6,9459	3,0675
5	0,00068600	0,00100680	0,6814	8,0870	6,9504	3,0693
6	0,00085749	0,00100680	0,8517	8,0922	6,9533	3,0702
7	0,00102899	0,00100680	1,0220	8,0938	6,9563	3,0714
8	0,00137199	0,00100680	1,3627	8,1044	6,9634	3,0738
9	0,00171499	0,00100680	1,7034	8,1105	6,9690	3,0757
10	0,00205799	0,00100680	2,0441	8,1186	6,9743	3,0774
11	0,00257248	0,00100680	2,5551	8,1302	6,9825	3,0800
12	0,00308698	0,00100680	3,0661	8,1389	6,9881	3,0815
13	0,00377298	0,00100680	3,7475	8,1476	6,9935	3,0831
14	0,00480197	0,00100680	4,7696	8,1591	6,9991	3,0846
15	0,00583096	0,00100680	5,7916	8,1659	7,0025	3,0856

Tabela C.2. Titulação de RMN de ^1H (500 MHz) do receptor **TEB-Trp-OMe** com octil β -D-galactopiranosídeo em CDCl_3 .

	[Carboidrato] (mol L $^{-1}$)	[Receptor] (mol L $^{-1}$)	Razão	Desloc. químico (ppm)		
				NHim	H11	H9b
1	0,00000000	0,00101976	0,0000	8,0746	6,9379	3,0644
2	0,00024097	0,00101976	0,2363	8,0769	6,9390	3,0647
3	0,00048194	0,00101976	0,4726	8,0808	6,9411	3,0653
4	0,00072291	0,00101976	0,7089	8,0845	6,9432	3,0658
5	0,00096388	0,00101976	0,9452	8,0895	6,9455	3,0664
6	0,00120485	0,00101976	1,1815	8,0943	6,9481	3,0669
7	0,00144581	0,00101976	1,4178	8,0985	6,9502	3,0674
8	0,00168678	0,00101976	1,6541	8,1035	6,9524	3,0678
9	0,00192775	0,00101976	1,8904	8,1084	6,9548	3,0683
10	0,00216872	0,00101976	2,1267	8,1135	6,9574	3,0688
11	0,00240969	0,00101976	2,3630	8,1204	6,9601	3,0690
12	0,00289163	0,00101976	2,8356	8,1246	6,9619	3,0693
13	0,00337357	0,00101976	3,3082	8,1359	6,9663	3,0697
14	0,00385551	0,00101976	3,7808	8,1344	6,9654	3,0696
15	0,00433744	0,00101976	4,2534	8,1567	6,9758	3,0710
16	0,00481938	0,00101976	4,7260	8,1709	6,9801	3,0710
17	0,00530132	0,00101976	5,1986	8,1570	6,9740	3,0705
18	0,00578326	0,00101976	5,6712	8,1616	6,9754	3,0705
19	0,00626520	0,00101976	6,1438	8,1628	6,9749	3,0704

Tabela C.3. Titulação de RMN de ^1H (500 MHz) do receptor **DFM-Trp-OMe** com octil β -D-glucopiranosídeo em CDCl_3 .

	[Carb.] (mol L ⁻¹)	[Receptor] (mol L ⁻¹)	Razão	Deslocamento químico (ppm)					
				NHim	H14	H4b	H12a	H12b	H1
1	0,00000000	0,00100408	0,0000	8,7706	6,3642	3,4506	3,2042	3,0776	2,2577
2	0,00020847	0,00100408	0,2076	8,7716	6,3655	3,4502	3,2043	3,0774	2,2565
3	0,00041694	0,00100408	0,4152	8,7723	6,3670	3,4498	3,2048	3,0771	2,2553
4	0,00062541	0,00100408	0,6229	8,7735	6,3686	3,4493	3,2052	3,0768	2,2539
5	0,00083388	0,00100408	0,8305	8,7741	6,3702	3,4490	3,2055	3,0765	2,2527
6	0,00104235	0,00100408	1,0381	8,7753	6,3715	3,4485	3,2058	3,0762	2,2516
7	0,00125082	0,00100408	1,2457	8,7765	6,3734	3,4481	3,2063	3,0760	2,2503
8	0,00145929	0,00100408	1,4534	8,7773	6,3753	3,4476	3,2067	3,0756	2,2486
9	0,00166776	0,00100408	1,6610	8,7779	6,3762	3,4473	3,2069	3,0754	2,2478
10	0,00187623	0,00100408	1,8686	8,7793	6,3778	3,4469	3,2073	3,0752	2,2467
11	0,00208470	0,00100408	2,0762	8,7802	6,3794	3,4465	3,2077	3,0749	2,2455
12	0,00250164	0,00100408	2,4915	8,7806	6,3810	3,4460	3,2081	3,0746	2,2441
13	0,00291858	0,00100408	2,9067	8,7819	6,3833	3,4455	3,2085	3,0743	2,2425
14	0,00333552	0,00100408	3,3220	8,7834	6,3845	3,4451	3,2088	3,0741	2,2417
15	0,00375246	0,00100408	3,7372	8,7837	6,3854	3,4449	3,2090	3,0739	2,2408
16	0,00416939	0,00100408	4,1524	8,7834	6,3860	3,4447	3,2092	3,0738	2,2402
17	0,00458633	0,00100408	4,5677	8,7850	6,3874	3,4445	3,2094	3,0737	2,2395
18	0,00500327	0,00100408	4,9829	8,7856	6,3880	3,4444	3,2096	3,0736	2,2392
19	0,00542021	0,00100408	5,3982	8,7861	6,3890	3,4443	3,2098	3,0736	2,2387

Tabela C.4. Titulação de RMN de ^1H (500 MHz) do receptor **TEB-Ala-OMe** com octil β -D-glucopiranosídeo em CDCl_3 .

	[Carboidrato] (mol L $^{-1}$)	[Receptor] (mol L $^{-1}$)	Razão	Deslocamento químico (ppm)			
				H8	H5a	H9	H1
1	0,00000000	0,00099722	0,0000	3,7756	3,7194	1,3316	1,1974
2	0,00014658	0,00099722	0,1470	3,7760	3,7188	1,3339	1,1969
3	0,00029316	0,00099722	0,2940	3,7767	3,7178	1,3378	1,1963
4	0,00043974	0,00099722	0,4410	3,7774	3,7168	1,3414	1,1955
5	0,00058632	0,00099722	0,5880	3,7779	3,7160	1,3444	1,1950
6	0,00073290	0,00099722	0,7349	3,7785	3,7150	1,3476	1,1943
7	0,00087948	0,00099722	0,8819	3,7791	3,7142	1,3508	1,1938
8	0,00102606	0,00099722	1,0289	3,7796	3,7132	1,3535	1,1932
9	0,00117264	0,00099722	1,1759	3,7800	3,7126	1,3561	1,1927
10	0,00131922	0,00099722	1,3229	3,7806	3,7116	1,3590	1,1921
11	0,00146580	0,00099722	1,4699	3,7808	3,7113	1,3602	1,1919
12	0,00161238	0,00099722	1,6169	3,7811	3,7108	1,3618	1,1915
13	0,00190554	0,00099722	1,9109	3,7819	3,7097	1,3656	1,1908
14	0,00219870	0,00099722	2,2048	3,7825	3,7086	1,3688	1,1901
15	0,00249186	0,00099722	2,4988	3,7831	3,7078	1,3717	1,1896
16	0,00307819	0,00099722	3,0868	3,7840	3,7064	1,3761	1,1887
17	0,00366451	0,00099722	3,6747	3,7844	3,7060	1,3778	1,1884
18	0,00454399	0,00099722	4,5566	3,7845	3,7056	1,3788	1,1882
19	0,00557005	0,00099722	5,5856	3,7850	3,7049	1,3812	1,1877
20	0,00644953	0,00099722	6,4675	3,7849	3,7050	1,3808	1,1878

Tabela C.5. Titulação de RMN de ^1H (500 MHz) do receptor **TEB-Ala-OMe** com octil β -D-galactopiranosídeo em CDCl_3 .

	[Carboidrato] (mol L ⁻¹)	[Receptor] (mol L ⁻¹)	Razão	Deslocamento químico (ppm)			
				H8	H5a	H9	H1
1	0,0000000	0,0009939	0,0000	3,7755	3,7195	1,3313	1,1971
2	0,0001496	0,0009939	0,1506	3,7760	3,7200	1,3337	1,1967
3	0,0002993	0,0009939	0,3011	3,7767	3,7205	1,3359	1,1965
4	0,0004489	0,0009939	0,4517	3,7772	3,7205	1,3380	1,1957
5	0,0005985	0,0009939	0,6022	3,7776	3,7208	1,3399	1,1952
6	0,0007482	0,0009939	0,7528	3,7778	3,7206	1,3414	1,1943
7	0,0008978	0,0009939	0,9033	3,7785	3,7211	1,3435	1,1942
8	0,0010474	0,0009939	1,0539	3,7790	3,7214	1,3452	1,1938
9	0,0011971	0,0009939	1,2044	3,7793	3,7215	1,3467	1,1933
10	0,0013467	0,0009939	1,3550	3,7797	3,7217	1,3480	1,1929
11	0,0014963	0,0009939	1,5055	3,7802	3,7219	1,3500	1,1923
12	0,0016460	0,0009939	1,6561	3,7803	3,7218	1,3508	1,1920
13	0,0019452	0,0009939	1,9572	3,7811	3,7224	1,3536	1,1914
14	0,0022445	0,0009939	2,2583	3,7812	3,7220	1,3553	1,1901
15	0,0025438	0,0009939	2,5594	3,7823	3,7229	1,3582	1,1901
16	0,0031423	0,0009939	3,1616	3,7832	3,7233	1,3619	1,1891
17	0,0037409	0,0009939	3,7638	3,7840	3,7235	1,3648	1,1882
18	0,0046387	0,0009939	4,6671	3,7849	3,7236	1,3684	1,1869
19	0,0056861	0,0009939	5,7210	3,7861	3,7241	1,3724	1,1860
20	0,0065839	0,0009939	6,6243	3,7865	3,7243	1,3739	1,1855

Tabela C.6. Titulação de RMN de ^1H (500 MHz) do receptor **TCB-Ala-OMe** com octil β -D-glucopiranosídeo em CDCl_3 .

	[Carboidrato] (mol L ⁻¹)	[Receptor] (mol L ⁻¹)	Razão	Deslocamento químico (ppm)				
				H1	H4	H6	H7	NH
1	0,00000000	0,00103327	0,0000	8,2869	4,7983	3,8072	1,5756	1,5514
2	0,00014921	0,00103327	0,1444	8,2867	4,7982	3,8072	1,5754	1,5527
3	0,00029841	0,00103327	0,2888	8,2868	4,7981	3,8072	1,5754	1,5534
4	0,00044762	0,00103327	0,4332	8,2876	4,7982	3,8073	1,5752	1,5547
5	0,00059683	0,00103327	0,5776	8,2882	4,7983	3,8073	1,5751	1,5555
6	0,00074603	0,00103327	0,7220	8,2880	4,7981	3,8073	1,5750	1,5561
7	0,00089524	0,00103327	0,8664	8,2888	4,7982	3,8073	1,5748	1,5570
8	0,00104445	0,00103327	1,0108	8,2888	4,7981	3,8073	1,5747	1,5577
9	0,00119365	0,00103327	1,1552	8,2891	4,7980	3,8073	1,5746	1,5585
10	0,00134286	0,00103327	1,2996	8,2891	4,7979	3,8074	1,5746	1,5591
11	0,00149207	0,00103327	1,4440	8,2899	4,7979	3,8074	1,5744	1,5603
12	0,00164127	0,00103327	1,5884	8,2898	4,7979	3,8074	1,5743	1,5609
13	0,00193968	0,00103327	1,8772	8,2908	4,7978	3,8075	1,5740	1,5630
14	0,00223810	0,00103327	2,1660	8,2911	4,7977	3,8075	1,5739	1,5650
15	0,00253651	0,00103327	2,4548	8,2915	4,7976	3,8075	1,5738	1,5685
16	0,00313334	0,00103327	3,0324	8,2925	4,7974	3,8077	1,5735	1,5782
17	0,00373016	0,00103327	3,6100	8,2921	4,7970	3,8076	1,5736	1,5850
18	0,00462540	0,00103327	4,4765	8,2929	4,7968	3,8076	1,5733	1,6085
19	0,00566985	0,00103327	5,4873	8,2903	4,7963	3,8076	1,5736	1,6273
20	0,00656509	0,00103327	6,3537	8,2899	4,7959	3,8076	1,5737	1,6415

Tabela C.7. Titulação de RMN de ^1H (500 MHz) do receptor **TCB-Ala-OMe** com octil β -D-galactopiranosídeo em CDCl_3 .

	[Carboidrato] (mol L ⁻¹)	[Receptor] (mol L ⁻¹)	Razão	Deslocamento químico (ppm)				
				H1	H4	H6	H7	NH
1	0,00000000	0,00102481	0,0000	8,2848	4,7979	3,8073	1,5761	1,5530
2	0,00014450	0,00102481	0,1410	8,2850	4,7980	3,8074	1,5761	1,5538
3	0,00028901	0,00102481	0,2820	8,2854	4,7980	3,8074	1,5760	1,5546
4	0,00043351	0,00102481	0,4230	8,2852	4,7979	3,8073	1,5760	1,5551
5	0,00057801	0,00102481	0,5640	8,2860	4,7980	3,8074	1,5759	1,5558
6	0,00072252	0,00102481	0,7050	8,2862	4,7980	3,8074	1,5759	1,5564
7	0,00086702	0,00102481	0,8460	8,2866	4,7980	3,8074	1,5758	1,5569
8	0,00101153	0,00102481	0,9870	8,2866	4,7980	3,8074	1,5758	1,5576
9	0,00115603	0,00102481	1,1280	8,2871	4,7981	3,8074	1,5758	1,5581
10	0,00130053	0,00102481	1,2690	8,2870	4,7979	3,8073	1,5756	1,5587
11	0,00144504	0,00102481	1,4100	8,2883	4,7981	3,8074	1,5755	1,5595
12	0,00158954	0,00102481	1,5511	8,2879	4,7980	3,8074	1,5755	1,5600
13	0,00187855	0,00102481	1,8331	8,2882	4,7980	3,8073	1,5755	1,5612
14	0,00216756	0,00102481	2,1151	8,2889	4,7980	3,8073	1,5753	1,5624
15	0,00245656	0,00102481	2,3971	8,2895	4,7981	3,8073	1,5751	1,5639
16	0,00303458	0,00102481	2,9611	8,2904	4,7981	3,8073	1,5750	1,5665
17	0,00361259	0,00102481	3,5251	8,2910	4,7980	3,8073	1,5750	1,5693
18	0,00447962	0,00102481	4,3711	8,2920	4,7977	3,8074	1,5747	1,5741
19	0,00549114	0,00102481	5,3582	8,2734	4,7953	3,8069	1,5767	1,5748
20	0,00635816	0,00102481	6,2042	8,2830	4,7962	3,8070	1,5756	1,5798