



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

TESE DE DOUTORADO

**Explorando metodologias teóricas clássicas e quânticas
para modelagem e simulação molecular de compostos
empregados como agentes de contrastes em MRI.**

Maria Weruska Pereira de Oliveira

João Pessoa – PB – Brasil

Setembro/2020

SAPIENTIA ÆDIFICAT



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**Explorando metodologias teóricas clássicas e quânticas
para modelagem e simulação molecular de compostos
empregados como agentes de contrastes em MRI.**

MARIA WERUSKA PEREIRA DE OLIVEIRA*

Tese apresentada como requisito
para obtenção do título de Doutor
em Química pela Universidade
Federal da Paraíba.

Orientador: Prof. Dr. Gerd Bruno da Rocha

2º Orientador: Prof. Dr. Sidney Ramos de Santana

* Bolsista CAPES

João Pessoa – PB – Brasil

Setembro/2020

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

O48e Oliveira, Maria Weruska Pereira de.
Explorando metodologias teóricas clássicas e quânticas para modelagem e simulação molecular de compostos empregados como agentes de contrastes em MRI. / Maria Weruska Pereira de Oliveira. - João Pessoa, 2020.
173 f. : il.

Orientação: Gerd Bruno da Rocha.
Coorientação: Sidney Ramos de Santana.
Tese (Doutorado) - UFPB/CCEN.

1. Química. 2. Agentes de contraste. 3. Imagem por ressonância magnética. 4. Dinâmica molecular. 5. Métodos semiempíricos. 6. Sparkle/AM1. I. Rocha, Gerd Bruno da. II. Santana, Sidney Ramos de. III. Título.

UFPB/BC

CDU 547(043)

Explorando metodologias teóricas clássicas e quânticas para modelagem e simulação molecular de compostos empregados como agentes de contrastes em MRI.

Tese de Doutorado apresentada pela aluna Maria Weruska Pereira de Oliveira e aprovada pela banca examinadora em 29 de setembro de 2020.

Gerd Bruno da Rocha

Prof. Dr. Gerd Bruno da Rocha
Orientador/Presidente

Sidney Ramos de Santana

Prof. Dr. Sidney Ramos de Santana
2º. Orientador

Ricardo Oliveira Freire

Prof. Dr. Ricardo Oliveira Freire
Examinador

Sérgio Azevedo

Prof. Dr. Sérgio André Fontes Azevedo
Examinador

Otávio Luís de Santana

Prof. Dr. Otávio Luís Santana
Examinador

José Geraldo de Paiva Espínola

Prof. Dr. José Geraldo de Paiva Espínola
Examinador

*"A injustiça em qualquer lugar é uma ameaça à
justiça em todo o lugar".*

Martin Luther King Jr.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pelo amor incondicional, e por iluminar e abençoar minha vida sempre.

Agradeço aos meus pais, irmãos e irmãs, sobrinhos e sobrinhas, cunhados e cunhadas, toda a família, pela força, apoio, por todo incentivo, por todo o amor, por acreditarem até mais do que eu, em alguns momentos, enfim, por tudo. É tudo por eles.

Agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. Gerd Bruno da Rocha, pelos ensinamentos, pelas orientações, por todo o apoio e disponibilidade, por toda a compreensão nos momentos mais difíceis no decorrer da realização deste trabalho.

Agradeço também ao 2º orientador, Prof. Dr. Sidney R. Santana, pela força, compreensão, total dedicação e disponibilidade na realização desta tese, e por todos os ensinamentos a mim passados.

Agradeço aos professores que compõe a banca examinadora, pelos aconselhamentos, instruções, comentários e por toda a disponibilidade.

Agradeço a todos os professores que fazem parte do Departamento de Química da UFPB.

Agradeço aos funcionários do Departamento de Química, em especial a secretária Carminha (Coordenação de Química) e ao secretário da PPGQ/DQ Marcos Pequeno.

Agradeço a todos os colegas do LQQC em especial, a Evandro, que contribuiu nas discussões do trabalho, e a Arquimedes, que colaborou fortemente para a realização da defesa desta tese.

Agradeço aos amigos e colegas: Jefferson, Josueliton, Dr. Abdallah, Dilma, Val (Crei), Rosélia, D. Joana, Seu Enoc, D. Lourdes, Alex, pelo apoio e incentivo.

Agradeço a Capes, pela bolsa concedida.

Agradeço ao CNPq, FAPESQ, FACEPE, INAMI, Cenapad/SP pelos suportes financeiros.

Por fim, agradeço a todos que contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho.

RESUMO

A técnica de imagem por ressonância magnética (MRI) tem se tornado um dos métodos de diagnósticos mais poderosos utilizados na medicina. O grande crescimento desta técnica se deve ao uso de substâncias que são conhecidas como agentes de contrastes (ACs). Devido às suas propriedades paramagnéticas estas substâncias intensificam o contraste das imagens obtidas através do aumento da taxa de relaxação dos prótons da água nos tecidos em que estão distribuídos e, conseqüente, aumento da relaxatividade. A grande maioria dos ACs usados atualmente são complexos de coordenação contendo o íon de Gd(III), pelo fato de que este íon tem um elevado momento magnético. O objetivo desse trabalho foi o de realizar o mapeamento conformacional de complexos de Gd(III) e Mn(II) com ligantes macrocíclicos através de simulações de dinâmica molecular e metadinâmica clássicas e quânticas considerando solvente explícito e implícito, de forma a determinar suas performances em encontrar seus isômeros conformacionais que a literatura aponta que existem em solução. Os sistemas moleculares escolhidos para esse estudo foram derivados dos ligantes macrocíclicos ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético (abreviados por DOTA) e ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA). Com base nos resultados que obtivemos pudemos concluir que: (i) devido ao alto custo computacional associado a dinâmicas moleculares com potenciais quânticos não foi possível explorar plenamente o espaço conformacional desses compostos e por isso quando essas estratégias foram aplicada nem todos os isômeros conformacionais foram encontrados; (ii) a dinâmica molecular usando potenciais derivados da técnica QMDF se mostrou eficiente na busca conformacional até um certo ponto, pois apesar de ter baixo custo computacional, a mesma também não encontrou todos os isômeros conformacionais previstos para esses sistemas, por fim (iii) obtivemos sucesso em aplicar a estratégia que contou com uma combinação de dinâmicas moleculares curtas em temperaturas sorteadas aleatoriamente, numa faixa ampla de valores, com otimizações de geometria usando o método semiempírico RM1. Com essa estratégia foram encontrados os quatro conformeros estáveis para o complexo $Gd(DOTA)(H_2O)^-$, (A1, IA1, A2 e IA2), através da análise detalhada de dados geométricos (distâncias de ligação, diedros, distância entre planos, etc.,) e energéticos (ΔH_f e energia de Gibbs). Assim, a contribuição mais importante desse trabalho é a de apresentar para a comunidade um procedimento computacional simples de busca conformacional de complexos de coordenação contendo ligantes macrocíclicos levando em consideração explicitamente o efeito do solvente.

Palavras-chave: Agentes de contraste, Imagem por Ressonância Magnética, Dinâmica molecular, Métodos Semiempíricos, *Sparkle/AM1*.

ABSTRACT

Magnetic resonance imaging (MRI) has become one of the most powerful diagnostic methods used in medicine. The impressive growth of this technique is because of the use of substances that are known as contrast agents (CAs). Due to their paramagnetic properties, these substances intensify the contrast of the images obtained by increasing the relaxation rate of water protons in the tissues in which they are distributed and, increasing relaxation. The vast majority of ACs used today are coordination complexes containing the Gd(III) ion, since this ion has a high magnetic moment. This work aimed to carry out the conformational mapping of Gd(III) and Mn(II) complexes with macrocyclic ligands through classical and quantum molecular dynamics and matronymics simulations considering explicit and implicit solvent, to determine their performance in finding its conformational isomers that the literature points out that exist in solution. The molecular systems chosen for this study were derived from the macrocyclic ligands 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid (abbreviated by DOTA) and ethylenediamine tetra-acetic acid (EDTA). Based on our results, we could conclude that: (i) because of the high computational cost associated with molecular dynamics with quantum potentials, it was not possible to fully explore the conformational space of these compounds and, therefore, when these strategies were applied, not all conformational isomers were found; (ii) the molecular dynamics using potential derivatives of the QMDFFF technique proved to be efficient in the conformational search to a certain extent because despite having low computational cost, it also did not find all the conformational isomers predicted for these systems, finally (iii) we were successful in applying the strategy that featured a combination of short molecular dynamics at randomly obtained temperatures, over a wide range of values, with geometry optimizations using the RM1 semi-empirical method. With this strategy, the four stable conformers for the complex $\text{Gd}(\text{DOTA})(\text{H}_2\text{O})^-$, (A1, IA1, A2, and IA2) were found, through the detailed analysis of geometric data (connection distances, dihedrals, the distance between planes, etc. .,) and energetic (ΔH and Gibbs energy). Thus, the most important contribution of this work is to present the community with a simple computational procedure of conformational search for coordination complexes containing macrocyclic ligands, taking explicitly into account the effect of the solvent.

Keywords: MRI contrast agents, Molecular Dynamics, Semi-empirical Methods, Sparkle/AM1 Model.

SUMÁRIO

1 – Introdução	23
2 - Objetivos	28
3 – Fundamentação Teórica	30
3.1 – Referencial Teórico	31
3.2 - Imagem por Ressonância Magnética Nuclear (MRI).	34
3.3 – Princípios Físicos da Técnica de MRI.....	36
3.4 – Agentes de Contraste	37
3.5 - Relaxatividade dos Agentes de Contraste.....	38
3.6 - Troca Química dos Prótons e da Água.....	42
3.7 - Compostos de Gd (III) usados em MRI.....	43
3.7.1 - Compostos de Mn (II) usados em MRI.....	47
3.8 – Modelagem Molecular	49
3.8.1 – Mecânica Molecular.....	50
3.8.2 – Métodos de Química Quântica.....	51
3.8.2.1 - Métodos <i>Ab initio</i>	53
3.8.2.2 - Métodos Semiempíricos	54
3.8.2.2.1 - Modelo Sparkle.....	56
3.8.3 - Métodos de Simulação Molecular.....	58
3.8.3.1 - Dinâmica Molecular (DM).....	58
3.8.3.2 – Dinâmica Molecular Car-Parrinello.....	60
3.8.4 - QMDF - <i>Quantum Mechanically Derived Force Field</i>	62

3.8.5 - Análise Conformacional.....	64
3.8.5.1 - Busca Conformacional de Macrocíclicos.....	68
3.8.5.2 - Busca conformacional aplicada a complexos com metais	70
4 – Metodologia.....	72
4.1 – 1ª Etapa: Dinâmica Molecular clássica em solvente implícito de Gadolínio.....	74
4.2 - 2ª Etapa: Dinâmica Molecular do Complexo GdDOTApy	77
4.2.1 – Dinâmica Molecular usando o programa CPMD.....	80
4.2.2– Utilizando a Metadinâmica.....	82
4.2.3 - Dinâmica Molecular usando o programa QMDF.....	83
4.3 – 3ª Etapa: Dinâmica Molecular do Complexo MnEDTA Cistamina	84
4.3.1 – Dinâmica Molecular usando o programa CP2K.....	84
4.4 – 4ª Etapa: Dinâmica Molecular do Complexo GdDOTA (Isômero A e IA)	86
4.4.1 – Dinâmica Molecular usando o programa QMDF.....	86
4.4.2 – Dinâmica Molecular usando o programa TINKER.....	86
5 – Resultados e Discussões.....	89
5.1 - Análise da dinâmica molecular dos complexos BIFZEV, FALSUH, GEVQON, JOPJIH01 usando o programa Tinker.....	90
5.2 - Análise da dinâmica molecular do complexo GdDOTApy solvatado usando o CPMD.....	95
5.2.1 - Análise dos ângulos formados pelos átomos dos braços	

acetato.....	97
5.2.2 -Análise dos ângulos formados pelos átomos do anel tetraaza.....	100
5.2.3 - Análise das Distâncias entre os átomos.....	101
5.3 - Análise da dinâmica molecular do complexo GdDOTApy	109
usando o QMDFP.....	
5.3.1 - Análise dos ângulos formados pelos átomos dos braços acetato.....	109
5.3.2 - Análise dos ângulos formados pelos átomos do anel tetraaza.....	111
5.3.3 - Análise das Distâncias entre os átomos.....	112
5.4 - Análise da dinâmica molecular do complexo Mn-EDTA	
Cistamina.....	118
5.4.1 - Análise dos ângulos diedros formados pelos átomos do nitrogênio.....	121
5.4.2 - Análise das Distâncias entre os átomos.....	123
5.5 - Análise dos Resultados Obtidos para os complexos	129
GdDOTA_A e GdDOTA_IA usando o QMDFP.....	
5.5.1 - Análise da dinâmica molecular do complexo GdDOTA_A.....	131
5.5.1.1 - Análise dos ângulos formados pelos átomos do anel tetraaza.....	132

5.5.1.2 - Análise das Distâncias entre os átomos.....	134
5.5.2 - Análise da dinâmica molecular do complexo GdDOTA_IA.....	140
5.5.2.1 - Análise dos ângulos formados pelos átomos do anel tetraaza.....	143
5.5.2.2 - Análise das Distâncias entre os átomos.....	145
5.6 - Análise dos resultados obtidos para os complexos GdDOTA_A e GdDOTA_IA usando o TINKER.....	151
6- Conclusões.....	160
7 - Referências Bibliográficas.....	165

LISTA DE FIGURAS

Figura 3.1- Imagem por RMN de um cérebro humano com tumor, (a) sem uso de contraste e (b) com agente de contraste à base de gadolínio.....	35
Figura 3.2 - Representação esquemática de um complexo de Gd (III) com uma molécula de água na esfera interna, rodeado por moléculas de água na esfera externa.....	40
Figura 3.3 - Estrutura do ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético.....	44
Figura 3.4 - Estrutura de compostos de Gd(III) empregados em MRI.....	45
Figura 3.5. Ligantes macrocíclicos.....	69
Figura 4.1 - Estruturas planas dos complexos de gadolínio.....	75
Figura 4.2 -Estrutura molecular do DOTA.....	78
Figura 4.3 -Estrutura molecular do complexo de GdDOTApy.....	80
Figura 4.4. Estrutura inicial do complexo GdDOTApy solvatado.....	81
Figura 4.5 -Estrutura do complexo de Mn-EDTA isolado (a) e inserido numa caixa com moléculas de H ₂ O (b).....	85
Figura 5.1 - Superposição das estruturas dos complexos de Gd(III) considerados nesse estudo.	91
Figura 5.2 - Histograma relacionando números de isômeros e quantidade de complexos para a estrutura BIFZEV.....	93
Figura 5.3 - Histograma relacionado número de isômeros e quantidade de complexos para a estrutura FALSUH.....	94
Figura 5.4 - Diagrama esquemático mostrando as conformações adotadas pelo complexo [Gd(DOTA).H ₂ O] ⁻ ,	96
Figura 5.5 - Diagrama esquemático mostrando detalhes angulares das conformações adotadas pelo complexo [Gd(DOTA.H ₂ O)] ⁻	97

.....	
Figura 5.6 - Estrutura molecular do GdDOTApy com ênfase para os átomos dos braços acetatos.....	98
Figura 5.7 - Gráfico de distribuição dos valores dos ângulos diedrais formados entre os átomos dos braços acetato do composto GdDOTApy..	99
Figura 5.8 - Estrutura molecular do GdDOTApy com ênfase para os átomos do anel tetraaza no composto GdDOTApy.....	100
Figura 5.9 - Gráfico de distribuição dos valores dos ângulos diedrais formados entre os átomos do anel tetraaza do composto GdDOTApy.....	101
Figura 5.10 - Estrutura molecular do GdDOTApy com ênfase para os átomos de oxigênio ligados ao gadolínio.....	102
Figura 5.11 - Gráfico dos valores das distâncias obtidas entre o gadolínio e os átomos de oxigênio no composto GdDOTApy.....	103
Figura 5.12 - Estrutura molecular do GdDOTApy com ênfase para os átomos de nitrogênio do anel tetraaza no composto GdDOTApy.....	104
Figura 5.13 - Gráfico dos valores das distâncias obtidas entre o gadolínio e os átomos de nitrogênio do anel tetraaza no composto GdDOTApy.....	105
Figura 5.14 - Estrutura molecular do GdDOTApy com ênfase para o átomo de oxigênio da molécula de água coordenada ao gadolínio.....	106
Figura 5.15 -Gráfico dos valores das distâncias obtidas entre o gadolínio e a água coordenada no composto GdDOTApy.....	107
Figura 5.16 - Gráfico da variação de temperatura durante a dinâmica molecular do composto GdDOTApy.....	108
Figura 5.17 - Gráfico da variação de energia durante a dinâmica molecular do composto GdDOTApy.....	108
Figura 5.18 - Estrutura molecular do GdDOTApy com ênfase para os átomos dos braços acetatos.....	109

Figura 5.19 - Gráfico de distribuição dos valores dos ângulos diedrais formados entre os átomos dos braços acetato do composto GdDOTApy...	110
Figura 5.20 - Estrutura molecular do GdDOTApy com ênfase para os átomos do anel tetraaza.....	111
Figura 5.21 - Gráfico de distribuição dos valores dos ângulos diedrais formados entre os átomos do anel tetraaza do composto GdDOTApy.....	112
Figura 5.22 - Estrutura molecular do GdDOTApy com ênfase para os átomos de oxigênio ligados ao gadolínio.....	113
Figura 5.23 - Gráfico dos valores das distâncias obtidas entre o gadolínio e os átomos de oxigênio no composto GdDOTApy.....	114
Figura 5.24 - Estrutura molecular do GdDOTApy com ênfase para os átomos de nitrogênio do anel tetraaza.....	115
Figura 5.25 - Gráfico dos valores das distâncias obtidas entre o gadolínio e os átomos de nitrogênio do anel tetraaza no composto GdDOTApy.....	116
Figura 5.26 - Estrutura molecular do GdDOTApy com ênfase para o átomo de oxigênio da molécula de água coordenada ao gadolínio.....	117
Figura 5.27 - Gráfico dos valores das distâncias obtidas entre o gadolínio e a água coordenada no composto GdDOTApy.....	118
Figura 5.28 - Estrutura molecular do Mn-EDTA cistamina.....	119
Figura 5.29 - Gráfico de distribuição dos valores dos ângulos diedrais formados entre os átomos dos braços do composto Mn-EDTA cistamina..	120
Figura 5.30 - Estrutura molecular do Mn-EDTA cistamina com ênfase para os átomos de nitrogênio.....	121
Figura 5.31 - Gráfico de distribuição dos valores dos ângulos diedrais formados entre os átomos de nitrogênio do composto Mn-EDTA cistamina	122
Figura 5.32 - Estrutura molecular do Mn-EDTA cistamina com ênfase	123

para os átomos de oxigênio ligados ao manganês.....	
Figura 5.33 - Gráfico dos valores das distâncias obtidas entre o manganês e os átomos de oxigênio no composto Mn-EDTA cistamina.....	124
Figura 5.34 - Estrutura molecular do Mn-EDTA cistamina com ênfase para as distâncias entre o manganês e os átomos de nitrogênio.....	125
Figura 5.35 - Gráfico dos valores das distâncias obtidas entre o manganês e os átomos de nitrogênio do anel no composto Mn-EDTA cistamina	126
Figura 5.36 - Gráfico dos valores das distâncias obtidas entre o manganês e a água coordenada no composto Mn-EDTA cistamina.....	127
Figura 5.37 - Gráfico da variação de energia durante a dinâmica molecular do composto Mn-EDTA cistamina.....	128
Figura 5.38 - Gráfico da variação de temperatura durante a dinâmica molecular do composto Mn-EDTA cistamina.....	129
Figura 5.39 - Estrutura molecular do GdDOTA conformação A.....	130
Figura 5.40 - Estrutura molecular do GdDOTA_A com ênfase para os átomos dos braços acetatos.....	131
Figura 5.41 - Gráfico de distribuição dos valores dos ângulos diedrais formados entre os átomos dos braços acetato do composto GdDOTA_A..	132
Figura 5.42 - Estrutura molecular do GdDOTA_A com ênfase para os átomos do anel tetraaza.....	133
Figura 5.43 - Gráfico de distribuição dos valores dos ângulos diedrais formados entre os átomos do anel tetraaza do composto GdDOTA_A.....	134
Figura 5.44 - Estrutura molecular do GdDOTA_A com ênfase para os átomos de oxigênio ligados ao gadolínio.....	135
Figura 5.45 - Gráfico dos valores das distâncias obtidas entre o gadolínio e os átomos de oxigênio no composto GdDOTA_A.....	136

Figura 5.46 - Estrutura molecular do GdDOTA_A com ênfase para os átomos de nitrogênio do anel tetraaza.....	137
Figura 5.47 - Gráfico dos valores das distâncias obtidas entre o gadolínio e os átomos de nitrogênio do anel tetraaza no composto GdDOTA_A.....	138
Figura 5.48 - Estrutura molecular do GdDOTA_A com ênfase para o átomo de oxigênio da molécula de água coordenada ao gadolínio no composto GdDOTA_A	139
Figura 5.49 - Gráfico dos valores das distâncias obtidas entre o gadolínio e a água coordenada no composto GdDOTA_A.....	140
Figura 5.50 - Estrutura molecular do GdDOTA_IA com ênfase para os átomos dos braços acetatos.....	141
Figura 5.51 - Gráfico de distribuição dos valores dos ângulos diedrais formados entre os átomos dos braços acetato do composto no composto GdDOTA_A	142
Figura 5.52 - Estrutura molecular do GdDOTA_IA com ênfase para os átomos do anel tetraaza.....	143
Figura 5.53 - Gráfico de distribuição dos valores dos ângulos diedrais formados entre os átomos do anel tetraaza do composto GdDOTA_A.....	144
Figura 5.54 - Estrutura molecular do GdDOTA_IA com ênfase para os átomos de oxigênio ligados ao gadolínio.....	145
Figura 5.55 - Gráfico dos valores das distâncias obtidas entre o gadolínio e os átomos de oxigênio no composto GdDOTA_IA.....	146
Figura 5.56 - Estrutura molecular do GdDOTA_IA com ênfase para os átomos de nitrogênio do anel tetraaza.....	147
Figura 5.57 - Gráfico dos valores das distâncias obtidas entre o gadolínio e os átomos de nitrogênio do anel tetraaza no composto GdDOTA_IA.....	148
Figura 5.58 - Estrutura molecular do GdDOTA_IA com ênfase para o átomo de oxigênio da molécula de água coordenada ao	149

gadolínio.....	
Figura 5.59 - Gráfico dos valores das distâncias obtidas entre o gadolínio e a água coordenada no composto GdDOTA_IA.....	150
Figura 5.60. Estrutura cristalográfica da molécula [Gd(DOTA)·H ₂ O] ⁻ ...	151
Figura 5.61. Superposições de todas as estruturas de acordo com as conformações: a) A1, b) IA1, c) IA2 e d) A2.	159

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Distâncias de ligação (Å) de átomos coordenados ao metal central em complexos macrocíclicos, determinados por análise de raio-x e para o composto GdDOTApy.....	100
Tabela 2. Convenções adotadas para distinção dos isômeros conformacionais de compostos do tipo [Ln(DOTA)].....	150
Tabela 3. Comparação de dados geométricos dos confórmeros gerados com seu correspondente valor experimental para a molécula de [Gd(DOTA)·H ₂ O] ⁻	151
Tabela 4. Valores médios dos ângulos diedrais $\theta_{N-C-C-N}$ e $\theta_{N-C-C-N}$. Veja as figuras 5.60, 5.4 e 5.5 para os rótulos das conformações da molécula [Gd(DOTA)·H ₂ O] ⁻	154
Tabela 5. Valores médios de Ω , Ψ , D_{planos} , ΔH_f e G para os confórmeros encontrados na busca conformacional. Veja a figura 5.5 para a definição dos parâmetros.....	155

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

MRI - *Magnetic Resonance Imaging* (Imagem por Ressonância Magnética).

T₁, T₂- Tempos de relaxação nuclear.

Gd – Gadolínio

MM – Mecânica Molecular

MC – Monte Carlo

DM – Dinâmica molecular

QM - Mecânica Quântica

Ĥ-Operador Hamiltoniano

ψ - Função de Onda

E – Energia do sistema

∇_i^2 - Operador Laplaciano

Ab-initio– Primeiros princípios

HF - *Hartree-Fock*

GTO – *Gaussian Type Orbitals* (Orbitais do tipo Gaussianos).

STO – *Slater Type Orbitals* (Orbitais do tipo Slater).

CPU - *Central Processing Unit* (Unidade Central de Processamento).

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

AM1 - (*Austin Model 1*)

PM3 -(*Parametric Method 3*)

RM1 - (*Recife Model 1*)

RHF – *Hartree-Fock Restrito*

ECP - *Effective Core Potential* ou potencial efetivo do caroço.

SCF - *Self-Consistent Field* (Campo autoconsistente).

RMSD - *Root Mean Square Deviation*

ΔH_f - calor de formação

HFR - *Hartree-Fock-Roothaan*

c - concentração molal

q - número de moléculas de água ligadas por íon de Gd (III) (número de hidratação).

P_m - fração molar das águas coordenadas.

τ_m - tempo de vida da molécula de solvente na esfera interna do complexo.

$1/T_{1m}$ - taxa de relaxação longitudinal dos prótons da água ligada.

$1/T_{2m}$ - taxa de relaxação transversal dos prótons da água ligada.

$\Delta\omega_m$ - diferença no deslocamento químico entre a água coordenada e água do meio

k_{ex} - taxa de troca da água

τ_r - tempo de correlação rotacional

r_{G-dH} - distância do Gd ao H.

τ_m - tempo de permanência da água coordenada na esfera interna,

τ_c - tempo de correlação total.

ΔS^\ddagger - entropia de ativação para o processo de troca.

ΔH^\ddagger - entalpia de ativação para o processo de troca.

κ_{ex}^{298} - taxa de troca a 298,15 K

E_b - energia de deformação da ligação;

E_θ - energia de deformação do ângulo de valência;

E_ϕ - energia de deformação do ângulo torcional ou diedral;

E_{nb} - energia de interação total dos átomos não ligados.

k_b - constante de força.

r_o - comprimento de ligação ideal.

k_θ - força de ligação mantendo o ângulo em seu valor ideal de θ_o

k_ϕ - altura da barreira para rotação em torno do ângulo de torsão.

m - periodicidade.

ϕ_{offset} - deslocamento de fase que é relacionado ao mínimo de energia tomado a partir de um arranjo de referência.

d_{ij} - distância entre os dois núcleos.

$i, j, \mathbf{A}, \mathbf{B}$ e \mathbf{C} - constantes ajustáveis

E_δ - deformação fora do plano

δ - ângulo entre o plano definido por três átomos e o vetor que parte do centro destes átomos para um quarto átomo ligado.

k_δ - constante de força correspondente.

q_i - carga parcial no átomo i.

q_j - carga parcial no átomo j.

ϵ - constante dielétrica.

\mathbf{F} e \mathbf{G} - constantes derivadas empiricamente que reproduzem a energia da ligação de hidrogênio.

MPBT - (*Møller-Pleset Perturbation Theory*)

MR-CI - (*Multireference Configuration Interaction*)

*Capítulo 1 -
Introdução*

1 - Introdução

Como podemos constatar, o mundo atual tem apresentado grande desenvolvimento tecnológico. Diante disto, o uso do computador para determinação das propriedades físicas e químicas envolvidas em processos moleculares é cada vez mais frequente¹.

A utilização de programas computacionais para determinação de tais propriedades faz parte da modelagem molecular. Sendo assim, a modelagem molecular pode ser definida como a produção, manipulação, cálculo e previsão de estruturas moleculares, bem como suas propriedades físico-químicas associadas, através da utilização de um ambiente computacional².

A base da modelagem molecular é que todas as propriedades moleculares importantes, como estabilidade, reatividade e propriedades eletrônicas, estão relacionadas à estrutura molecular.

Desta forma, a simulação computacional tem se tornado uma ferramenta importante e moderna para a solução de diversos problemas em várias áreas do conhecimento, como por exemplo: no estudo de interações intermoleculares, no desenho de novas drogas baseado em estrutura, etc.¹. Através da química computacional obtemos excelentes resultados de cálculos de propriedades químicas, como por exemplo: cinética de reação, propriedades magnéticas, reatividade, estabilidade conformacional, etc³.

Um dos pontos importantes que nos motivou a desenvolver este trabalho é a química de coordenação de ligantes macrocíclicos, uma área que tem apresentado constante desenvolvimento nos últimos anos⁴.

Um ligante macrocíclico contém átomos doadores que podem formar ligações coordenadas com o metal central. De acordo com a química de coordenação podemos definir um macrocíclico como uma molécula cíclica com três ou mais potenciais átomos doadores em um anel de, no mínimo, nove átomos⁵.

Estes compostos supramoleculares possuem grande aplicabilidade, principalmente quando estão coordenados a íons lantanídeos e empregados como agentes de contraste em Imagem por Ressonância Magnética (MRI, do inglês *Magnetic Resonance Imaging*). Desta forma, este ramo da química vem se destacando muito e desperta grande interesse dos pesquisadores⁴.

Entretanto, mesmo com este crescente interesse na área, estudos que envolvem a modelagem molecular de compostos macrocíclicos de lantanídeos ainda são relativamente escassos devido à dificuldade de tratar estes sistemas.

Existem inúmeras dificuldades na aplicação de mecânica molecular em compostos de coordenação devido à complexidade que compostos envolvendo metais de transição e lantanídeos apresentam. Podemos citar para exemplificar: os diferentes estados de oxidação para o mesmo metal, resultando em moléculas com diferentes estados de spin, a variabilidade de números de coordenação que o mesmo metal pode apresentar, etc⁵. Em

todos esses casos, para uma perfeita modelagem das suas propriedades eletrônicas, estruturais, espectroscópicas e magnéticas, na maioria das vezes, faz-se necessário o emprego de métodos correlacionados e funções de base de elevada complexidade.

De fato, a modelagem molecular desses compostos encontra grandes desafios, pois ao se utilizar cálculos de campo de força, a maioria dos programas computacionais disponíveis não está eficientemente parametrizada para átomos de lantanídeos, e quando se utiliza cálculos quânticos, os sistemas moleculares possuem grande quantidade de átomos, o que levaria a alto custo computacional. Portanto, para uma adequada modelagem molecular desses sistemas é imprescindível se levar em consideração quais metodologias computacionais estão disponíveis e as mais viáveis para alcançar os objetivos pretendidos. Os detalhes computacionais ligados à modelagem molecular desse tipo de compostos serão descritos na seção de metodologias.

A geometria de compostos de coordenação de metais de transição e lantanídeos é essencialmente definida pelo ligante. Portanto, a flexibilidade do ligante e uma prévia organização, são importantes para a previsão das propriedades dos complexos metálicos. Pode-se dizer que a modelagem molecular de complexos de metais de transição e lantanídeos envolve a previsão e interpretação de estruturas, a correlação entre estrutura e propriedades termodinâmicas, reatividades e eletrônicas¹.

Portanto, diante de toda a dificuldade que existe na modelagem molecular de compostos de metais de transição e de lantanídeos, neste

trabalho propomos um estudo teórico de complexos macrocíclicos contendo o íon trivalente de gadolínio que podem ser usados como agentes de contraste em MRI. Através deste estudo buscaremos ampliar os conhecimentos sobre os desafios da modelagem molecular deste tipo de sistemas, como também desenvolver e apresentar um protocolo de metodologias teóricas para tratamento destes compostos. É conveniente também salientar que utilizamos métodos computacionais a fim de relacionar as propriedades de alguns compostos que possam vir a ser candidatos a agentes de contraste.

Capítulo 2 - Objetivos

2-Objetivos

Objetivo Geral

Aplicar diferentes metodologias de dinâmica molecular com potenciais clássicos e quânticos na tentativa de simular o comportamento dinâmico em solução de compostos que podem atuar como agentes de contrastes em Imagem por Ressonância Magnética (MRI) e mapear o espaço conformacional desses complexos.

Objetivos Específicos

- ✓ Realizar análise conformacional dos complexos de Gd(III) e Mn(II) que são usados como agentes de contraste considerando o solvente explícito e implícito.

- ✓ Prever propriedades estruturais e o comportamento dinâmico de complexos de Gd(III) e Mn(II) que são empregados como agentes de contraste em MRI.

- ✓ Propor, com base nos parâmetros da relaxatividade, complexos inéditos candidatos a potenciais agentes de contraste.

*Capítulo 3 –
Fundamentação Teórica*

3.1 - Referencial teórico

Analisando o estado da arte encontramos muitos trabalhos que ratificam a importância dos estudos relacionados à modelagem molecular de agentes de contraste empregados em MRI. Nos últimos anos a pesquisa nesta área se intensificou bastante. Muitos são os trabalhos direcionados a esta linha de pesquisa.

Para exemplificar podemos citar o artigo de Jessica, Peter Caravan e colaboradores⁶. Os objetivos deste trabalho foram: fornecer uma visão geral e atualizada acerca dos agentes de contraste aprovados para ressonância magnética, suas aplicações e os riscos associados a eles; fornecer uma compreensão dos mecanismos moleculares que aumentam o contraste em RMN; Como também, revisar a química de coordenação desses agentes e os fatores responsáveis pelo projeto de um agente seguro para uso humano.

Primeiramente os autores fizeram uma descrição dos agentes de contraste aprovados para uso. Por serem bastante estudados, eles também formam a base das descrições do mecanismo de ação, bem como da estabilidade e segurança.

Em seguida eles descrevem a teoria relacionada aos agentes de contrastes, suas aplicações, cuidados, perspectivas e novas fronteiras. Ou seja, uma revisão geral sobre o assunto destacando a importância e crescimento da pesquisa nesta área.

Outro trabalho a ser mencionado é o artigo do Thomas J. Clough e colaboradores⁷. Este trabalho tem como objetivo examinar o projeto de ligantes sintetizados para esse fim, fornecer uma visão geral dos sucessos recentes no desenvolvimento de agentes de contraste à base de gadolínio e avaliar os requisitos para uso clínico.

Neste artigo, os autores avaliam abordagens para o projeto de ligantes que se concentram em alcançar uma maior estabilidade do complexo. Inicialmente, eles estabelecem o conceito de estabilidade do complexo em termos de termodinâmica e cinética, antes de discutir e avaliar a eficácia das modificações que foram feitas às famílias de ligantes cíclicos e acíclicos usados em agentes de contraste à base de gadolínio (GBCAs).

Em outro artigo, a dinâmica em solução dos complexos de Eu (III) com os ligantes H₄DOTA(1,4,7,10-tetraazaciclododecano -1,4,7,10-ácido tetracarboxílico) e H₅DO3AP(1,4,7,10-tetraazaciclododecano-4,7,10-ácido tris (carboximetil)-1-metilfosfônico, foram investigados usando uma combinação de medida de RMN e cálculos DFT⁸. Foi constatado que em solução, um equilíbrio entre os isômeros quadrado antiprismático (SAP) e o quadrado antiprismático invertido (TSAP) desses complexos está presente. Esses dois isômeros se interconvertem por rotação dos braços ou inversão dos anéis do cicleno. Os espectros de RMN foram usados para determinar as taxas de troca com uma excelente precisão. Verificou-se que os dois processos ocorrem em taxas diferentes. Medidas adicionais de

variação de temperatura permitiram a determinação dos parâmetros de ativação correspondentes para os dois processos.

Os resultados mostram que a inversão do anel cicleno se dá de forma gradativa para os quatro anéis quelatos formados na coordenação do íon metálico. No entanto, o processo de rotação do braço pode se dar por meio de uma rotação síncrona dos braços ou um mecanismo gradual dependendo do sistema. Os resultados obtidos auxiliarão no projeto de agentes de contraste para MRI. Além disso, a metodologia desenvolvida neste trabalho pode ser posteriormente aplicada para a investigação da dinâmica em solução de outros sistemas paramagnéticos.

E por último, nesta nossa análise, citamos o trabalho de Platas-Iglesias e colaboradores⁹. Neste artigo, os autores tratam sobre a estrutura e dinâmica de complexos de lantanídeos (III) em solução e com diferentes ligantes através de análise conformacional feita com cálculos DFT fornecendo geometrias moleculares e energias relativas dos diferentes estereoisômeros destes complexos em boa concordância com os dados experimentais. Além disso, mostra que os cálculos de DFT proporcionam uma melhor compreensão dos processos dinâmicos responsáveis pela interconversão entre os isômeros quadrado-antiprismático (SAP) e quadrado-antiprismático invertido (TSAP) destes complexos em solução, que pode se dar através da inversão do anel tetraaza ou a rotação dos braços contendo grupos carboxilatos.

3.2 – Imagem por Ressonância Magnética

O fenômeno da ressonância magnética foi descoberto na década de 40, sendo descrito primeiramente por Felix Bloch e Edward Purcell em 1946¹⁰, mas só na década de 80 passou a ser utilizado como ferramenta diagnóstica na medicina. Entre 1950 e 1970, a técnica RMN foi desenvolvida para analisar as propriedades químicas e físicas em moléculas orgânicas¹¹.

A técnica de diagnóstico de Imagem por Ressonância Magnética Nuclear (MRI, do inglês *Magnetic Resonance Imaging*) é atualmente considerada uma das mais poderosas técnicas de diagnóstico¹². Quando se compara a outras técnicas, como por exemplo, a Tomografia Computadorizada, a MRI tem grande vantagem, pois não utiliza radiação ionizante e assim não expõe o paciente ao risco de radiação. Outra vantagem é que a imagem pode ser criada em qualquer direção desejada no corpo humano, além de apresentar excelente resolução na qualidade das imagens.

A técnica de MRI tornou-se bastante conhecida e vem apresentando um rápido crescimento nas últimas décadas¹². Entretanto, parte desse progresso só foi possível devido ao desenvolvimento e à utilização de substâncias conhecidas como agentes de contraste para MRI, o que contribuiu fortemente para a melhoria das imagens. Essas substâncias aumentam as taxas de relaxação dos prótons da água dos tecidos onde estão distribuídos, e com isso aumentam a relaxatividade, e assim

conseguem melhorar a definição das imagens. A relaxatividade é a propriedade molecular chave para determinar a eficiência destes compostos. Na seção 3.4 deste capítulo tratamos mais detalhadamente sobre a relaxatividade dos agentes de contraste^{12,13,14,15,16,17,18}.

Na figura 3.1 é mostrada uma imagem de um cérebro humano obtida por Ressonância Magnética Nuclear.

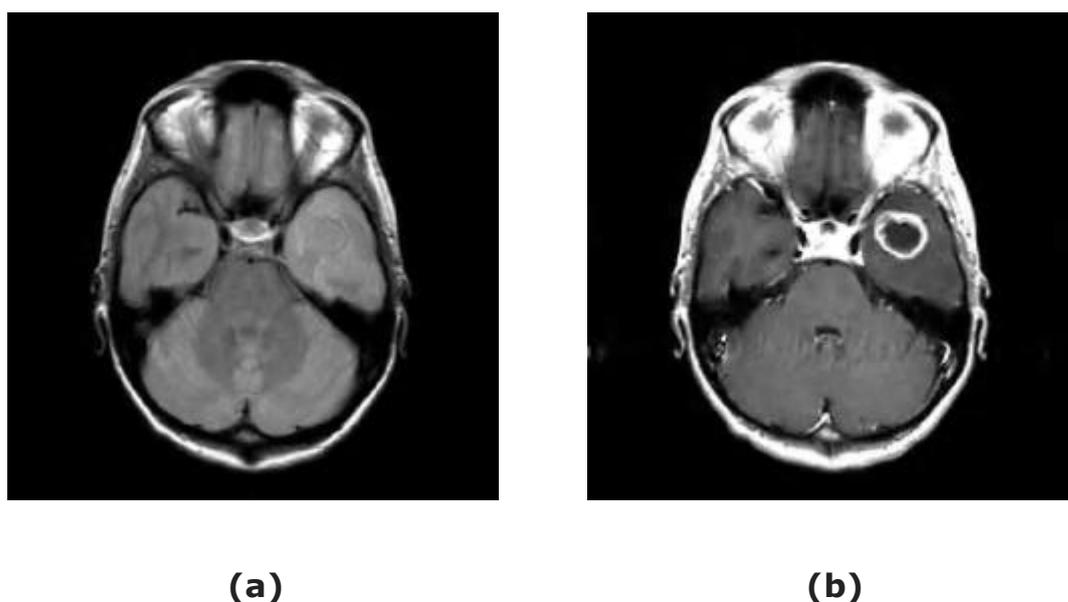


Figura 3.1. Imagem por RMN de um cérebro humano com tumor, (a) sem uso de contraste e (b) com agente de contraste à basede gadolínio¹⁹.

A fim de se obter uma melhor resolução das imagens dos órgãos e tecidos do corpo humano de uma forma menos invasiva, proporcionando um diagnóstico mais preciso, é que se tem colocado grande esforço no estudo destes compostos. Portanto, a busca por novos agentes de contraste é um campo de grande pesquisa e em constante crescimento nos últimos anos.

3.3 - Princípios Físicos da Técnica de MRI

A Imagem por Ressonância Magnética Nuclear (MRI) é uma técnica que se baseia nas propriedades magnéticas do núcleo de hidrogênio (^1H), que é o menor núcleo atômico existente e contém apenas um próton. Este tem carga positiva, e devido ao movimento de giro (spin) em torno do seu próprio eixo gera-se um pequeno campo magnético¹².

No corpo humano há uma grande concentração de átomos de hidrogênio, e, portanto, de prótons. Quando estes prótons não se encontram sob a influência de nenhum campo magnético exterior, o spin magnético de cada um deles está apontando para uma direção diferente (aleatória), de maneira que a soma vetorial de todos é igual a zero, ou seja, a magnetização total é nula¹⁰.

Quando o paciente é colocado na presença de um campo magnético externo é possível obter um sinal de RMN. Nessa situação, os spins dos prótons começam a sentir o efeito do campo magnético externo e orientam-se em duas orientações possíveis: paralelo (menor energia) ou antiparalelo (maior energia) ao campo. Devido à diferença de energia dos dois estados, a população no estado de energia mais baixa é maior do que o estado de energia mais alta. A partir daí a soma vetorial de todos os spins já não é mais zero, e agora se tem uma magnetização total paralelo ao campo externo¹⁰.

Embora já havendo uma magnetização diferente de zero, esta ainda não pode ser medida, pois mesmo com todos os momentos magnéticos

individuais precessando em torno do campo magnético aplicado (B_0) a uma frequência angular igual a ω , não existe coerência de fase entre eles e, portanto, não existirá componente de magnetização no plano transversal. Desta forma, para que uma corrente elétrica seja induzida em uma bobina é preciso deslocar a magnetização para um eixo perpendicular ao campo, o qual é chamado de eixo transversal¹⁰.

Para isto é necessário emitir uma onda eletromagnética de radiofrequência (*rf*). Isto é feito utilizando um segundo campo magnético (B_1). Uma vez que a magnetização se encontra sobre o eixo transversal, a onda de *rf* é desligada. Assim, ocorre o que é chamado de FID (*free induction decay*), o sinal gradualmente decai como resultado do retorno do vetor magnetização ao alinhamento com B_0 , e então os spins começam a fazer o processo de relaxação, isto é, voltam ao seu estado inicial de equilíbrio, e assim, pode-se começar a medir a magnetização através de uma bobina elétrica que capta o sinal emitido pelo conjunto de spins ao fazer o processo de relaxação. Este sinal é transmitido ao computador que o decodifica, transformando em imagem¹⁰.

3.4 - Agentes de contraste

Cada vez mais a técnica de MRI se populariza e torna-se indispensável no diagnóstico final de determinadas doenças. O sucesso destes métodos de imagem está diretamente relacionado ao emprego de substâncias conhecidas como agentes de contraste. Estes são usados para intensificar as diferenças entre o tecido normal e doente. Os agentes de

contraste atuam aumentando a taxa de relaxação dos prótons da água, devido ao seu elevado paramagnetismo^{12,13,14,15,16,17,18}.

A maioria dos agentes de contraste usados atualmente em exames de imagem são compostos contendo o íon Gd(III), no entanto, algumas pesquisas mostram que outros sistemas moleculares contendo Fe(III) e Mn(II) por exemplo, apresentam também bons resultados quando empregados como agentes de contraste em MRI¹⁹. Porém, é relevante frisar que o uso de agentes de contraste baseados em Gd(III) é o que mais prevalece, devido às suas características intrínsecas, como por exemplo, momento magnético elevado (possui sete elétrons desemparelhados, tornando-se o mais paramagnético entre os íons estáveis dos metais), longo tempo de relaxação eletrônica e alta estabilidade termodinâmica e cinética quando complexados^{12,13,14,15,16,17,18,20,21,22,23}.

3.5 - Relaxatividade dos agentes de contraste

O princípio do exame de MRI se baseia na capacidade que o átomo de hidrogênio possui de produzir sinal de RMN e de estar majoritariamente presente em substâncias do corpo humano, como água e gorduras, por exemplo¹². Através das interações dipolares entre os elétrons desemparelhados do íon metálico e os prótons da molécula de água é que ocorre a relaxação paramagnética dos ¹H. E este fato está

diretamente ligado à intensificação no contraste das imagens obtidas através da MRI¹³.

A eficiência dos agentes de contraste em MRI é medida pelo parâmetro denominado relaxatividade, que nada mais é do que a habilidade que os compostos paramagnéticos têm de aumentar as taxas de relaxação dos spins dos prótons da água¹³. A relaxação dos prótons da água em torno de um centro paramagnético é descrita através da abordagem de Solomon, Bloembergen e colaboradores^{24,25,26,27,28,29}.

A relaxação paramagnética dos prótons da água se origina das interações do tipo dipolo-dipolo entre os spins dos prótons e o campo magnético local flutuante, o qual é causado pelos spins eletrônicos desemparelhados da substância paramagnética¹³.

Para o processo de relaxação são consideradas duas contribuições distintas: da esfera interna, que está relacionada às interações entre os spins eletrônicos do metal e os spins dos prótons da água na primeira esfera de coordenação do metal, e da esfera externa, resultante das moléculas de água que estão se difundindo aleatoriamente próximas ao centro paramagnético. Podemos visualizar essa esquematização na figura 3.2.

Então, é correto dizer que a relaxatividade dos prótons está diretamente relacionada à eficiência da substância paramagnética em intensificar a taxa de relaxação dos prótons da água¹³.

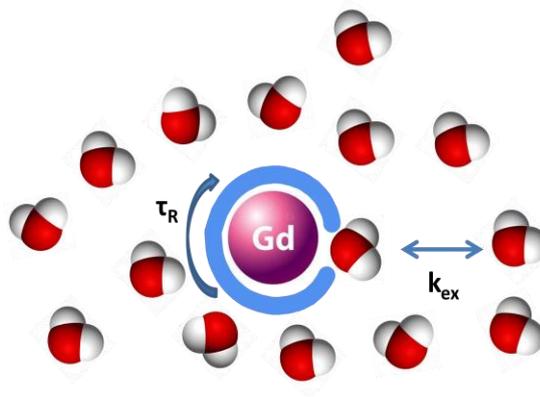


Figura 3.2. Representação esquemática de um complexo de Gd (III) com uma molécula de água na esfera interna, rodeado por moléculas de água na esfera externa.

A taxa de relaxação paramagnética total intensificada devido à substância paramagnética é dada na Equação (1) ou na Equação (2) quando expressa em relaxatividades:

$$\left(\frac{1}{T_{i,p}}\right) = \left(\frac{1}{T_{i,p}}\right)^{IS} + \left(\frac{1}{T_{i,p}}\right)^{OS} \quad (1)$$

$$r_i = r_i^{IS} + r_i^{OS} \quad (2)$$

onde IS e OS correspondem à contribuição da esfera interna e externa, respectivamente¹³. A primeira se deve às interações entre os spins eletrônicos do Gd (III) e os spins dos prótons da água na primeira esfera de coordenação do metal. A segunda está relacionada às moléculas do solvente (H₂O), que estão se difundindo em torno do centro metálico e que também sentem o efeito paramagnético.

A contribuição da esfera externa tem pouca influência para a relaxatividade total, devido ao fato das moléculas de água estarem distante do centro paramagnético. E, portanto, essa parcela é quase sempre total ou parcialmente desprezada. Desta forma, o

desenvolvimento de agentes de contraste que apresentem uma alta relaxatividade envolve principalmente um aumento da parcela de esfera interna.

A contribuição de esfera interna para a relaxatividade do próton resulta da troca química entre os prótons da água coordenada e o meio.

As taxas de relaxação longitudinal e transversal de esfera interna, respectivamente, $1/T_1$ e $1/T_2$, dos núcleos do solvente (somente observáveis em sinais de RMN) são dadas pelas Equações (3) e (4)^{21,22}:

$$\left(\frac{1}{T_1}\right)^{IS} = \frac{cq}{55,5} \frac{1}{T_{1m} + \tau_m} = P_m \frac{1}{T_{1m} + \tau_m} \quad (3)$$

$$\left(\frac{1}{T_2}\right)^{IS} = \frac{P_m}{\tau_m} \frac{T_{2m}^{-2} + \tau_m^{-1} T_{2m}^{-1} + \Delta\omega_m^2}{(\tau_m^{-1} + T_{2m}^{-1})^2 + \Delta\omega_m^2} \quad (4)$$

onde c é a concentração molal, q é o número de moléculas de água ligadas por íon de Gd (III) (número de hidratação), P_m é a fração molar das águas ligadas e τ_m é o tempo de vida da molécula de solvente na esfera interna do complexo (igual ao inverso da taxa de troca da água, $1/k_{ex}$). Ainda nessas equações, $1/T_{1m}$ e $1/T_{2m}$ são as taxas de relaxação longitudinal e transversal dos prótons da água ligada e $\Delta\omega_m$ é a diferença no deslocamento químico entre a água coordenada e a água do meio¹³.

A taxa de relaxação é geralmente expressa pelas equações modificadas de Solomon-Bloembergen. A combinação destas equações com as equações para relaxação do spin eletrônico constitui uma teoria

para descrever a taxa de relaxação paramagnética intensificada que é observada para propriedades microscópicas, e esta teoria é conhecida como a teoria de Solomon-Bloembergen-Morgan (SBM)^{30,31}.

A busca por agentes de contraste mais eficazes envolve a otimização de diversos parâmetros que regem a relaxatividade. Entre estes podemos citar: o número de moléculas de água coordenadas com o íon metal (q), o tempo de vida da água ligada ao metal τ_m e o tempo de correlação rotacional (τ_r), que é o tempo de reorientação da molécula¹³.

3.6 -Troca química dos prótons e da água

A troca dos prótons da água coordenada pode ocorrer tanto pela troca de uma molécula de água inteira por outra molécula de água do meio solvente como também via troca de prótons da própria molécula de água. Assim, a taxa de troca da água sempre representa um limite inferior para a taxa de troca do próton¹³.

O tempo de permanência da água coordenada na esfera interna, τ_m , que é o inverso da taxa de troca, desempenha um duplo papel na determinação da relaxatividade. Ele modula a eficiência da troca química do metal da esfera interna para o meio, e também contribui para o tempo de correlação total, τ_c , o qual governa as interações dipolo-dipolo entre os spins nucleares e spins eletrônicos. O tempo de permanência da água coordenada na esfera interna ($\tau_m = \frac{1}{k_{ex}}$) obedece à Equação (5), onde $\Delta S^\#$ e

$\Delta H^\#$ são a entropia e entalpia de ativação para o processo de troca, e $k_{ex}^{298,15}$ é a taxa de troca a 298,15K¹³.

$$\frac{1}{\tau_m} = k_{ex} = \frac{k_B T}{h} \cdot e^{\left(\frac{\Delta S^\#}{R} - \frac{\Delta H^\#}{RT}\right)} = \frac{k_{ex}^{298,15} T}{298,15} \cdot e^{\frac{\Delta H^\#}{R} \left(\frac{1}{298,15} - \frac{1}{T}\right)} \quad (5)$$

Como podemos observar pelas equações 3 e 4 um valor pequeno para o τ_m implica em um aumento das taxas de relaxação. Observamos também através da equação 5 que o τ_m é inversamente proporcional ao κ_{ex} , então quando se tem um τ_m pequeno o κ_{ex} é grande, ou seja, há um aumento da taxa de troca e conseqüentemente, um aumento na relaxatividade total.

Sendo assim, essa variável pode ser usada como forma da relaxatividade de uma molécula ser maximizada, e como o κ_{ex} pode ser extraído de cálculos de modelagem molecular, torna-se então um importante parâmetro no planejamento racional desses compostos.

3.7 - Compostos de Gd (III) usados em MRI

O íon lantanídeo trivalente Gd(III) tem o maior número possível de elétrons desemparelhados (configuração eletrônica 4f⁷), sendo o mais paramagnético entre os íons estáveis do metal, além disso, possui um tempo de relaxação eletrônico longo^{13,14}. No entanto, na forma livre este íon é tóxico, por isso deve ser complexado a fim de reduzir sua toxicidade, obter uma rápida eliminação pelo corpo e melhorar sua especificidade

para determinados tecidos ou órgãos. Sendo assim, para sua utilização in vivo é necessária a complexação com ligantes polidentados para formar compostos de alta estabilidade cinética e termodinâmica a fim de evitar a sua dissociação^{14,15,16,17,18,20,21,22}. Os ligantes mais comumente usados no design de agentes de contrastes são os PACs (Poliamino-Carboxilatos) porque formam compostos particularmente estáveis com íons lantanídeos. Um dos compostos mais utilizados desta classe de ligantes é o DOTA (ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético), ver Figura 3.3.

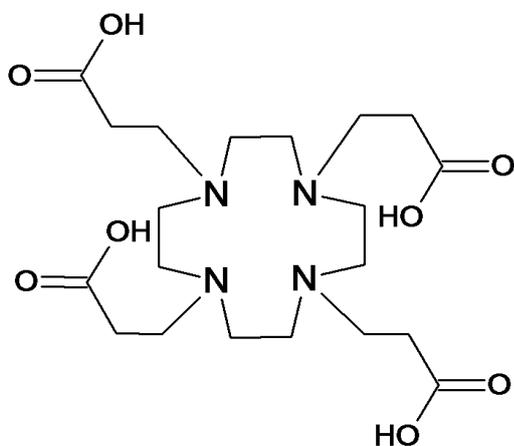


Figura 3.3. Estrutura do ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético.

Quelatos ou complexos de coordenação de Gd(III) contendo moléculas de PACs como ligantes são a mais importante classe de agentes de contraste disponíveis comercialmente (ver figura 3.4)¹⁸. O primeiro agente de contraste aprovado para utilização in vivo foi $[\text{Gd}(\text{DTPA})(\text{H}_2\text{O})]^{2-}$ (Magnevist), depois veio o $[\text{Gd}(\text{DOTA})(\text{H}_2\text{O})]^{-}$ (Dotarem), o Gd-DTPA-BMA (BMA = bismetilamida, Omniscan) e o Gd-

HPDO3A (HPDO3A = ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1-(2-hidroxipropil) - 4,7,10 triacético, Prohance)³².

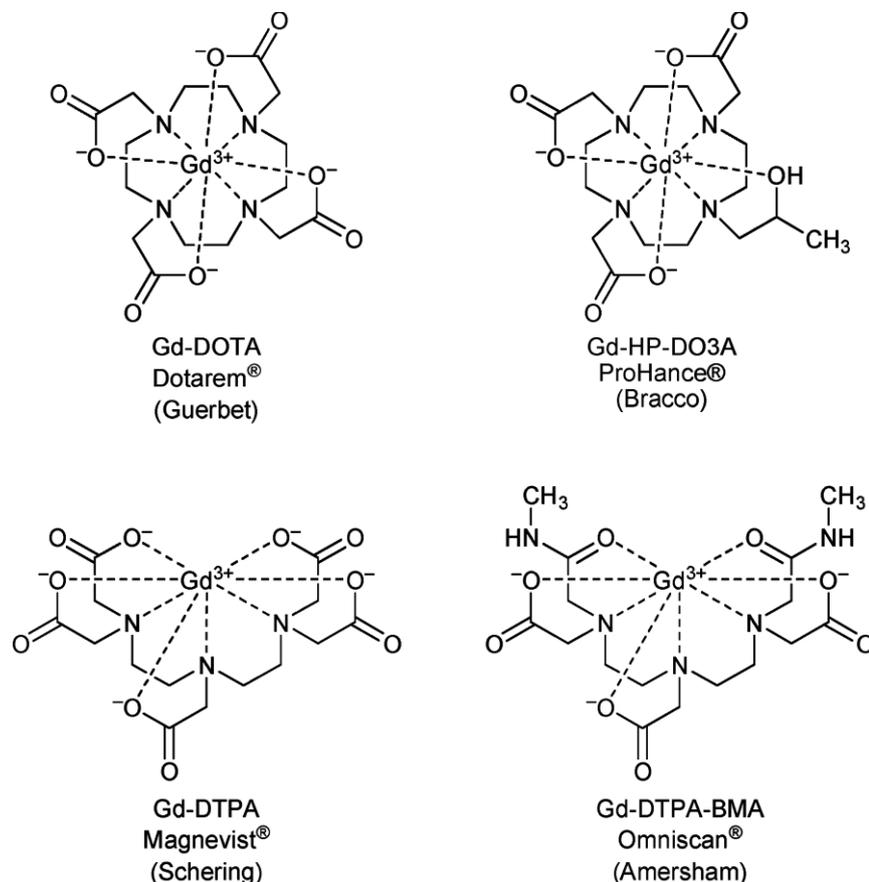


Figura 3.4. Estrutura de compostos de Gd(III) empregados em MRI. Adaptada do trabalho de P. Hermann e colaboradores¹⁸.

Compostos do tipo [Ln(DOTA)]⁻ existem como formas isoméricas em solução, onde os isômeros obtidos a partir destes compostos diferem entre si pela dinâmica de rotação dos braços acetatos e inversão dos anéis^{18,33,34,35}. Nestes isômeros os quadrados paralelos definidos pelos átomos de oxigênio e pelos átomos de nitrogênio estão rotacionados, um em relação ao outro, por um ângulo de 40° em um isômero e 20° no

outro isômero, gerando uma geometria quadrado antiprismático (A) e antiprismático invertido (IA), respectivamente^{18,33,34,35}. Estes resultados são de extrema relevância, pois é observado que a molécula de água coordenada nestes dois isômeros apresenta diferentes taxas de troca com o meio solvente, de modo que a taxa de troca total é significativamente afetada pela composição diastereoisoméricas. Assim, se o objetivo maior é conseguir melhorar qualitativamente as imagens obtidas em exames de ressonância, deve-se aumentar a relaxatividade, e isto pode ser alcançado maximizando a taxa de troca da água coordenada com o meio solvente (k_{ex}). Por esse motivo é importante realizar o mapeamento do espaço conformacional dessas moléculas em solução.

Cálculos teóricos destes complexos tornam-se uma importante ferramenta para estudar suas estruturas e dinâmica, e identificar os pontos importantes que contribuem para o seu uso em técnicas de diagnóstico, bem como desenvolver agentes mais eficientes, uma vez que os disponíveis comercialmente hoje em dia ainda não atingiram sua potencialidade.

Oliveira, M.W.P. conduziu um estudo sobre compostos macrocíclicos de Gd(III), bem como a análise conformacional (no vácuo) destes compostos, em um trabalho anterior³⁶. Nesse trabalho foram usadas dinâmicas moleculares clássicas e subsequente otimizações de geometria com métodos semiempíricos. As conclusões baseadas nos resultados encontrados foram que essas ferramentas computacionais foram

eficientes em mapear o espaço conformacional desse tipo de complexos de coordenação.

Este passo foi muito relevante para que pudéssemos dar seguimento ao nosso estudo, e assim realizar cálculos quânticos considerando o solvente para complexos de lantanídeos que são empregados como agentes de contraste em MRI.

3.7.1 - Compostos de Mn (II) usados em MRI

A administração de agentes de contraste (ACs) tornou-se essencial para melhorar a sensibilidade do método de diagnóstico. A maioria dos agentes se baseia em íons paramagnéticos coordenados a complexos estáveis (o que impede a toxicidade in vivo dos íons metálicos livres), os quais reduzem o tempo de relaxação dos prótons da água em tecidos do corpo, resultando em um maior contraste nas imagens.

Atualmente, praticamente todos os agentes de contraste são complexos de Gd(III), e uma grande quantidade de dados tem sido publicada sobre as suas propriedades em solução. Nos últimos anos, uma nova doença, chamada Fibrose Sistêmica Nefrogênica (NSF), foi identificada em pacientes com doença renal grave ou que se submeteram a transplante de fígado³⁷. Estes problemas chamam a atenção sobre as alternativas existentes para agentes de contrastes que não sejam à base de Gd(III). Entre estas alternativas está o íon Mn(II), que contém cinco elétrons desemparelhados e lenta relaxação eletrônica, sendo assim, tem

um grande potencial de aplicação. Além disso, a troca de água em complexos de Mn(II) é suficientemente rápida permitindo valores razoavelmente elevados para a relaxatividade.

Outra vantagem é que o manganês é um elemento biogênico, uma concentração sérica de 0,5-1,2 $\mu\text{g/L}$, sendo essencial para o desenvolvimento normal e funcionamento do corpo³⁷. Particularmente, o manganês desempenha um papel chave como cofator em um número de enzimas biológicas críticas, incluindo a superóxido dismutase (SOD), que é uma importante enzima que tem um papel fundamental como antioxidante. Ela elimina o íon radical superóxido, catalisando sua dismutação em O_2 e H_2O_2 , e muitos compostos antioxidantes têm sido desenvolvidos como mímicos da SOD³⁷.

Em resumo, complexos Mn(II) de alto spin têm muitas características que os tornam atraentes como agentes de contraste para MRI, incluindo rápida troca de água, relaxatividade razoável, etc. O íon Mn(II) é considerado o cátion biológico mais "natural", quando comparado com o Gd(III). Sendo assim, considerável esforço de pesquisa também está sendo gasto na identificação de potenciais candidatos a agentes de contraste baseados em Mn(II)³⁷.

A principal desvantagem é que o Mn(II) tem menos sítios de coordenação do que Gd(III) por isso tem sido difícil identificar complexos que são tanto termodinamicamente estáveis e cineticamente inertes. No entanto, o Mn(DPDP), onde DPDP = N,N-dipiridoxiletlenodiamina -N,N-diacetato-5,5-bisfosfato, foi aprovado para imagiologia médica anos atrás

e, embora não seja amplamente usado, ele passou pelos critérios de segurança estabelecidos pela FDA (*Food and Drug Administration*). Considerando o recente interesse no íon Mn(II) para seu uso em imagem por ressonância magnética, pode-se vislumbrar novos tipos de complexos de Mn(II) que podem resultar em alta relaxatividade, proporcionando um alto contraste.

3.8 - Modelagem e simulação Molecular

As abordagens computacionais para modelagem molecular podem ser divididas em duas grandes categorias: métodos que usam a mecânica quântica e métodos que usam a mecânica clássica.

Na abordagem clássica temos os cálculos que são baseados em campo de força empíricos também chamados de mecânica molecular (MM)³⁸.

Dentro dos métodos quânticos encontramos os métodos *ab initio*, os métodos baseados em funcionais da densidade (DFT, do inglês *Density Functional Theory*) e os métodos semiempíricos.

Temos também os que são conhecidos como métodos híbridos, os quais tratam diferentes regiões do sistema molecular com diferentes métodos, podendo ser QM/MM (parte do sistema molecular é quântico e parte é clássico) ou QM/QM (partes diferentes do sistema são tratadas com métodos de mecânica quântica diferentes)³⁸.

3.8.1 - Mecânica Molecular

A mecânica molecular utiliza os princípios da física clássica. Nesta abordagem as moléculas são consideradas como um conjunto de átomos unidos por forças newtonianas harmônicas, ou seja, os movimentos dos núcleos são tratados por forças harmônicas ou elásticas, enquanto que os elétrons são tratados indiretamente, admitindo-se que estes têm uma distribuição ótima em torno dos núcleos³⁸.

O conjunto das equações que tratam os potenciais de interação entre os átomos é chamado comumente de "campo de força". Nos cálculos de mecânica molecular, os campos de força geralmente assumem a forma:

$$U_{TOTAL} = \sum (E_b + E_\theta + E_\phi + E_{nb}) \quad (6)$$

onde os termos que expressam a energia total (U) são as energias associadas com comprimentos de ligação, ângulos de ligação, ângulos diedros e interações entre átomos não ligados. O conjunto destas funções individuais forma o campo de força que pode ser usado para descrever um sistema molecular^{1,38,39,40,41}.

A mecânica molecular é um método muito útil para determinar aspectos estruturais de moléculas de diversos tipos. Devido ao seu baixo custo computacional essa categoria de métodos é amplamente utilizada em sistemas moleculares com grande quantidade de átomos, como as de interesse biológico que requerem uma demanda computacional maior e,

portanto, tornam-se relativamente inviáveis de serem tratadas por métodos de orbitais moleculares³⁸.

Uma das principais deficiências da mecânica molecular é que os campos de força não possuem parâmetros de boa qualidade para todos os átomos da tabela periódica e isso faz com que determinadas classes de moléculas não possam ser devidamente modeladas, como por exemplo os complexos de coordenação. Além disso, o arcabouço teórico que fundamenta os métodos de mecânica molecular é incompatível quando o desejo é a modelagem de fenômenos químicos e físicos em que efeitos eletrônicos são relevantes ou variam significativamente (como, por exemplo, a quebra e formação de ligações químicas, e transições espectroscópicas)^{42,43}.

3.8.2 – Métodos de Química Quântica

Diferente da mecânica clássica, a mecânica quântica trata explicitamente os elétrons através de suas equações, por isto descreve mais exatamente o comportamento dos sistemas atômico-moleculares³⁸.

Teoricamente, esta abordagem pode prever qualquer propriedade de átomos ou moléculas. Porém, as equações da mecânica quântica só são resolvidas exatamente para sistemas monoelétrônicos, como o átomo de hidrogênio e a molécula de H_2^+ (na aproximação de Born-Oppenheimer).

Para se conseguir soluções aproximadas da solução exata em sistemas de muitos elétrons diversas abordagens teóricas foram desenvolvidas³⁸.

O estudo de qualquer sistema eletrônico existente na natureza tem sempre como ponto de partida a equação de Schrödinger, que é a base para todos os métodos quânticos de química computacional e é descrita da seguinte forma:

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \quad (7)$$

onde \hat{H} é o operador Hamiltoniano, Ψ é função de onda, e E a energia do sistema.

A função de onda Ψ é uma função das posições dos elétrons e núcleos, contém todas as informações sobre a molécula e a partir dela, em princípio, podem ser calculadas todas as suas propriedades físicas observáveis. A fim de obter uma solução fisicamente relevante da equação de Schrödinger, a função de onda deve ser contínua, de valor único, normalizável e antissimétrica³⁸.

O operador Hamiltoniano não-relativístico envolvendo n elétrons e m núcleos, em unidades atômicas, é em geral:

$$\begin{aligned} \hat{H} = & -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \nabla_i^2 - \frac{1}{2} \sum_{\alpha=1}^m \frac{1}{M_\alpha} \nabla_\alpha^2 - \sum_{i=1}^n \sum_{\alpha=1}^m \frac{Z_\alpha}{|r_i - R_\alpha|} + \sum_{i=1}^n \sum_{j>i}^n \frac{1}{|r_i - r_j|} \\ & + \sum_{\beta=1}^m \sum_{\alpha=1}^m \frac{Z_\alpha Z_\beta}{|R_\beta - R_\alpha|} \end{aligned} \quad (8)$$

Onde os dois primeiros termos referem-se às energias cinéticas dos elétrons e núcleos, respectivamente. O terceiro e quarto termo

representam as energias de interação elétron-núcleo e elétron-elétron, e o quinto termo representa a energia de interação núcleo-núcleo.

Os métodos quânticos podem ser divididos em métodos *ab initio*, DFT e métodos semiempíricos.

3.8.2.1 - Métodos *ab initio*

O termo *ab initio* vem do latim e significa "a partir do princípio". São cálculos derivados diretamente de princípios teóricos, sem adição de dados experimentais como acontece na mecânica molecular.

Um dos mais importantes tipos de cálculo *ab initio* é o método de *Hartree-Fock-Roothaan* (HFR), onde não são consideradas explicitamente as interações de repulsão elétron-elétron. Esse método é tido como ponto de partida para cálculos mais sofisticados que capturam grandes parcelas da correlação eletrônica, tais como: *Møller-Pleset Perturbation Theory*, *Multireference Configuration Interaction*, *Coupled-Cluster*, etc.

Uma das vantagens deste método é que ele divide a equação de Schrödinger de n -elétrons em n equações simples de um elétron. Cada equação de um elétron é resolvida para produzir uma função de onda de um único elétron.

O pressuposto fundamental da teoria HFR é que cada elétron é considerado imerso no campo médio dos outros elétrons. Isto permite um enorme progresso na realização de cálculos de orbital molecular.

Além desse detalhe, o método HFR usa um procedimento iterativo, denominado de campo auto consistente (SCF) para resolver suas

equações. A auto consistência é alcançada através de um processo no qual um conjunto de orbitais moleculares é assumido inicialmente e a matriz de densidade eletrônica é calculada. Esta nova matriz densidade é então usada para calcular um novo operador Hamiltoniano, e estes por sua vez são utilizados para calcular uma nova matriz densidade. O processo é continuado até que a convergência ocorre³⁸.

Por causa dessas simplificações, as energias de cálculos HFR são sempre maiores que a energia exata (fato do método ser variacional) e tendem a um valor limite chamado limite de Hartree-Fock-Roothaan³⁸.

Em geral, cálculos *ab initio* produzem resultados qualitativos muito bons, e podem chegar a resultados quantitativamente exatos quando se consideram métodos que tratam explicitamente a correlação eletrônica, como os que citamos anteriormente.

Contudo, a maior desvantagem dos métodos *ab initio* é que eles têm um elevado custo computacional, mesmo o método de HFR que é o mais simples. Estes métodos requerem enormes quantidades de tempo de CPU, memória e espaço em disco, e isto limita o tamanho dos sistemas que podem ser tratados³⁸.

3.8.2.2 - Métodos Semiempíricos

No intuito de sanar dificuldades existentes no tratamento de sistemas moleculares grandes quando se usa métodos *ab initio*, é que foram desenvolvidos os métodos semiempíricos. Estes métodos possuem

o mesmo formalismo dos métodos *ab initio*, porém a eles são adicionados parâmetros que podem ser baseados em dados experimentais.

O principal objetivo destes métodos é desenvolver um tratamento quantitativo de propriedades moleculares com baixo custo computacional, e apresentando boa exatidão e confiabilidade.

A grande maioria dos métodos semiempíricos é baseada nas equações do método HFR, porém algumas partes das suas equações são totalmente omitidas, aproximadas e ainda substituídas por parâmetros derivados do experimento ou ajustados segundo técnicas de otimização de funções³⁸.

Geralmente, os elétrons mais internos não são incluídos nas equações desses métodos e somente um conjunto de base mínima é utilizado. Além disso, todas as integrais de dois-elétrons de três e quatro centros e algumas de dois centros são omitidas. Assim, para corrigir os erros introduzidos por omissão de partes do cálculo, o método é parametrizado³⁸. Os parâmetros são obtidos por ajuste de resultados de dados experimentais ou cálculos *ab initio* ou ainda retirados diretamente de dados experimentais. Muitas vezes, esses parâmetros substituem algumas das integrais não calculadas explicitamente.

Os métodos semiempíricos são usados essencialmente para o cálculo de um número muito grande de moléculas pequenas, como por exemplo, no planejamento de fármacos ou para o projeto de moléculas para diversas outras finalidades. Também são usados para inúmeros e repetitivos cálculos de um mesmo tipo de sistema (Dinâmica Molecular ou

Monte Carlo) e para o cálculo de uma molécula com muitos átomos ($N_{\text{at}} > 10$ mil). Estas situações tornam-se praticamente impossíveis de serem tratadas por métodos *ab initio*⁴⁴.

A vantagem dos cálculos semiempíricos é que eles são muito mais rápidos do que os cálculos *ab initio*. A desvantagem é que os resultados podem não ser tão exatos e menos propriedades podem ser preditas com confiabilidade. Outra desvantagem é que o procedimento de parametrização é difícil e por isso a grande maioria dos métodos não possui parâmetros para todos os átomos da tabela periódica.

3.8.2.2.1 – Modelo *Sparkle*

O modelo semiempírico *Sparkle Model for the Calculation of Lanthanide Complexes*⁴⁵ tem sido bastante aplicado com o objetivo de calcular e prever a geometria do estado fundamental de complexos de lantanídeos.

Este modelo possibilita o cálculo de propriedades espectroscópicas, tais como, posição de níveis excitados (singletos e tripletos) e espectros eletrônicos da parte dos ligantes. A partir desses valores podemos construir equações de taxas que envolvem mecanismos de transferência de energia para determinar rendimentos quânticos e eficiência de luminescência para estes complexos^{46,47,48,49,50}.

Esse modelo considera que os orbitais *4f* dos íons lantanídeos não participam efetivamente da ligação química entre o íon e os átomos da

primeira esfera de coordenação quando coordenados a ligantes volumosos, o que pode ser evidenciado pelos baixos valores das integrais de *overlap* associadas a este tipo de ligação, de caráter bastante eletrostático.

Assim, o íon lantanídeo passou a ser representado por um potencial eletrostático, correspondente a uma carga pontual indicada pelo seu estado de oxidação sobre um potencial exponencial repulsivo, ambos centrados na posição do núcleo do íon lantanídeo. Tal representação é designada por *sparkle* e está disponível no programa MOPAC^{51,52}. Dizendo de outra forma, o *sparkle* é uma carga no centro de um potencial exponencial esférico repulsivo $\exp(-\alpha R_{AB})$, onde α é o parâmetro que representa a dureza do *Sparkle*.

Desde a sua primeira versão foram feitas várias reparametrizações com o objetivo de aumentar a exatidão do modelo e torná-lo ainda mais abrangente a um maior número de ligantes. Em 2013 foi publicado o método PM7, e também os parâmetros do modelo *sparkle* para ser usado com PM7, permitindo a predição de geometrias de complexos de metais que contêm íons lantanídeos trivalentes⁵³. O *Sparkle/PM7* está disponível no pacote de *software* MOPAC2012⁵².

O modelo *Sparkle* representa uma forma fácil, rápida e de exatidão competitiva frente aos métodos mais sofisticados, para determinar a geometria de complexos de lantanídeos, a partir da qual cálculos *ab initio* mais elaborados podem ser feitos para a predição dos estados eletrônicos excitados e de espectros de absorção dos complexos^{54,55}.

3.8.3 - Métodos de Simulação Molecular

3.8.3.1 - Dinâmica molecular

A metodologia da Dinâmica Molecular (DM) é fundamentada nos princípios da mecânica clássica e fornece informações sobre o comportamento dinâmico microscópico, dependente do tempo, dos átomos individuais que compõem o sistema. A partir destas informações, as propriedades macroscópicas (pressão, energia interna, volume, temperatura, entropia, energia livre, etc) são determinadas pela mecânica estatística.

O método de simulação de dinâmica molecular envolve o cálculo do movimento dependente do tempo de cada átomo na molécula, através da resolução da equação de movimento de Newton. Para este processo a energia total, que é a soma da energia cinética com a energia potencial de interação entre as partículas, e sua derivada, que está relacionada à força sobre cada partícula, em termos de coordenadas nucleares são necessárias^{1,38,42}. Essas quantidades estão resumidas nas equivalências mostradas nas equações 9 e 10.

$$m_i a_i = m_i \frac{\partial^2 r_i}{\partial t^2} = F_i, i = 1, 2, \dots, N \quad (9)$$

$$F_i = \frac{\partial U}{\partial r_i} \quad (10)$$

onde m_i é a massa, a_i é a aceleração, F_i é a força em que a partícula i está sujeita e r_i são as suas coordenadas. Finalizando, U é a energia potencial de interação e t é o tempo^{1,38,42}.

Em uma simulação de DM busca-se observar a evolução temporal do sistema em estudo através da determinação do movimento das partículas. Devido às interações entre estas partículas, o sistema é capaz de manter tanto o equilíbrio mecânico quanto o térmico, e no caso de perturbações externas o sistema pode atingir uma nova configuração de equilíbrio.

A partir de posições e velocidades iniciais e do conhecimento da força que atua em um desses átomos num determinado instante, as equações de Newton são resolvidas para cada um dos átomos das moléculas da amostra. Assim, as posições e velocidades de cada molécula são calculadas ao fim de intervalos de tempo sucessivos, obtendo-se a evolução temporal do sistema⁴².

Por causa desses detalhes, os métodos de dinâmica molecular são usados quando processos dependentes do tempo são necessários, como em investigações cinéticas.

Há diversas razões para o uso por muitos pesquisadores dos métodos de dinâmica molecular clássica. Uma é o tempo computacional para se calcular as propriedades de interesse químico em sistemas macromoleculares. Aliado a este fato está o interesse da indústria de fármacos no desenvolvimento de novos compostos ou medicamentos.

3.8.3.2 – Dinâmica Molecular Car-Parrinello

O método de Dinâmica Molecular Car-Parrinello foi desenvolvido por Robert Car e Michelle Parrinello em 1985, com base nas ideias de recozimento simulado de Kirkpatrick et al.⁵⁶, eles apresentaram um novo método para minimização do funcional de energia. Este método de dinâmica molecular une a dinâmica molecular clássica dos núcleos atômicos com o cálculo da estrutura eletrônica através da Teoria do Funcional da Densidade (DFT)^{57,58}. Diferente do método de dinâmica molecular clássica, em que as interações entre os átomos são descritas por parâmetros ajustados dos dados experimentais, no método de dinâmica molecular de Car-Parrinello as interações são obtidas por primeiros princípios^{57,58}.

Na dinâmica molecular de Car-Parrinello os elétrons são tratados quanticamente e os núcleos classicamente, de modo que a ligação entre eles é realizada através da Lagrangiana estendida e a estrutura eletrônica é calculada auto-consistentemente, fazendo com que as funções de onda eletrônica sigam o movimento dos íons adiabaticamente, levando os elétrons ao estado de menor energia, permitindo que eles realizem pequenas oscilações ao redor do estado fundamental^{57,58}.

Na dinâmica molecular Car-Parrinello utilizam-se funções de onda eletrônicas como coordenadas generalizadas e as nucleares em função da variável clássica para formar a Lagrangiana do sistema. A energia eletrônica é calculada a partir de uma função de onda, que depende das

funções das posições nucleares em um dado sistema. A Lagrangiana do método de Car-Parrinello é dada por:

$$\mathcal{L}_{CP} = \frac{\mu}{2} \sum_{i=1}^n \langle \dot{\psi}_i(r) | \dot{\psi}_i(r) \rangle + \frac{1}{2} \sum_{I=1}^N M_I \dot{R}_I^2 - E_{KS}\{\psi_i\}, \{R_I\} + \sum_{i,j} \Lambda_{ij} \langle \psi_i | \psi_j \rangle - \delta_{ij} \quad (11)$$

onde μ é um parâmetro de massa fictícia relacionado aos graus de liberdade eletrônica, M_I é a massa iônica real, E_{KS} é o funcional energia de Kohn-Sham e Λ_{ij} é um conjunto de multiplicadores de Lagrange que garantem as restrições de ortonormalidade^{57,58}.

As equações de movimento são obtidas a partir das equações associativas de Euler-Lagrange:

$$\frac{d}{dt} \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \dot{R}_I} = \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial R_I}, \quad \frac{d}{dt} \frac{\delta \mathcal{L}}{\delta \dot{\psi}_i^*} = \frac{\delta \mathcal{L}}{\delta \psi_i^*} \quad (12)$$

como na mecânica clássica, mas agora para as posições nucleares e orbitais. As equações de movimento genéricas de Car-Parrinello são encontradas sob as formas:

$$M_I \ddot{R}_I(t) = - \frac{\partial}{\partial R_I} E(\{\psi_i\}, \{R_I\}) = F_I \quad (13)$$

e

$$\mu_i \ddot{\psi}_i(t) = - \frac{\delta}{\delta \psi_i^*(t)} E[\{\psi_i\}, \{R_I\}] + \frac{\delta}{\delta \psi_i^*(t)} \Lambda_{ij} (\langle \psi_j | \psi_j \rangle - \delta_{jk}) \quad (14)$$

Um ponto importante neste método é que ele trata simultaneamente a otimização de geometria e a estrutura eletrônica, por isto ele é bastante viável do ponto de vista do custo computacional^{57,58}.

3.8.4 - QMDFF - *Quantum Mechanically Derived Force Field*

Nessa metodologia, um potencial clássico é gerado utilizando, para isto, dados de cálculos de mecânica quântica (QM, do inglês *Quantum Mechanics*) a partir de uma única estrutura de equilíbrio e a matriz Hessiana correspondente. Assim como o *input* QM, apenas a estrutura de equilíbrio, a matriz Hessiana, as cargas atômicas parciais e as ordens de ligação covalente são necessárias. Com estes dados, um campo de força (FF, do inglês *Force Field*) de uma molécula específica é gerado automaticamente sem qualquer parametrização adicional⁵⁹.

Uma vez que o potencial é completamente determinado e derivado por *input* QM (e com auxílio de uns poucos parâmetros globais e fixos), o campo de força é chamado *Quantum-Mechanically Derived Force Field* (QMDFF)⁵⁹.

No QMDFF, a energia total, E , consiste de três partes:

$$E = E_{e,QM} + E_{intra} + E_{NCI} \quad (15)$$

onde, $E_{e,QM}$ é a energia QM da estrutura de referência, E_{intra} é a energia de ligação e E_{NCI} descreve as interações não covalentes intra e intermoleculares.

$E_{e,QM}$, é uma constante para um dado campo de força e, conseqüentemente não contribui para a força ou outras propriedades derivadas. No entanto, se as energias de diferentes espécies químicas, para os quais foram gerados o FFs, são comparadas, esta quantidade deve ser levada em conta.

A parte E_{intra} contém uma soma de estiramento e encurtamento de ligação (str), ângulo de ligação e outros ângulos (torsão e inversão).

$$E_{intra} = \sum_{bonds} V_{str}^{12} + \sum_{1,3} V_{str}^{13} + \sum_{bend} V_{bend} + \sum_{torsion} V_{tors} + \sum_{inversion} V_{inv} \quad (16)$$

onde o termo $\sum_{bonds} V_{str}^{12}$ refere-se a uma ligação covalente entre os átomos, $\sum_{1,3} V_{str}^{13}$ (duas ligações entre os átomos), o termo $\sum_{bend} V_{bend}$ refere-se a ângulo de ligação, o termo $\sum_{torsion} V_{tors}$ refere-se a ângulo de torção, $\sum_{inversion} V_{inv}$ refere-se a ângulo de inversão (também denominado deformação fora do plano) e os Vs são funções potenciais correspondentes⁵⁹.

Comparações com resultados de métodos FF padrão ou semiempíricos revelam boa exatidão deste novo potencial⁵⁹. Embora mais estudos sejam necessários para validar esta abordagem, os resultados iniciais sugerem o QMDFF como uma ferramenta de rotina para o cálculo de uma vasta gama de propriedades e sistemas, por exemplo, dinâmica molecular de moléculas isoladas, solvatação explícita, moléculas flexíveis, biomoléculas, complexos de coordenação, em particular quando parametrizações padrão são indisponíveis.

3.8.5 – Análise Conformacional

A modelagem molecular é uma ferramenta importantíssima para o estudo de sistemas moleculares. Nesse sentido, para se obter os melhores resultados sempre se busca escolher o melhor método de cálculo e que apresente o menor custo computacional.

Para um estudo teórico de compostos macrocíclicos que são empregados como agentes de contraste em MRI, sempre se faz necessário uma amostragem do espaço conformacional destas moléculas⁶⁰.

Aqui introduzimos o conceito de análise conformacional, que pode ser definida como o estudo das conformações de uma molécula e suas influências em suas propriedades⁶¹.

Podemos dizer que o objetivo da análise conformacional é explorar a superfície de energia potencial de uma molécula. E para isto, é necessário utilizar um método de busca.

Dentre os métodos de busca conformacional podemos citar:

Busca sistemática

Como as conformações de uma molécula podem ser definidas como estruturas que diferem apenas pela rotação em torno de ligações simples, uma maneira de realizar uma busca conformacional é incrementar sistematicamente cada ligação simples em todo seu espaço de definição que pode ser até 360°, gerando assim todas as combinações possíveis de

ângulos de torção⁶¹. É comum então minimizar cada estrutura para encontrar a conformação de energia mínima associada.

Na busca sistemática determina-se um ângulo de torção a partir de um ponto inicial e, assim, são geradas conformações moleculares por rotação das ligações através de determinados incrementos. Ou seja, explora todo o espaço conformacional fazendo mudanças regulares e previsíveis a partir de uma conformação inicial⁴².

Limitações:

Não é viável para moléculas altamente flexíveis (muitas torções requerem a geração de um grande número de conformações para avaliação). O tamanho da molécula para que este algoritmo possa ser aplicado é bastante limitado, pois para uma molécula com n ligações a serem rotacionadas, ocorrerá um aumento exponencial no número de soluções possíveis, o que acarretaria uma explosão combinatória⁶¹.

Busca aleatória

Em cada etapa neste algoritmo, a estrutura atual é alterada aleatoriamente para gerar uma nova estrutura, que é então novamente processada. O ciclo é completado pela seleção de uma nova estrutura atual dentre aquelas geradas anteriormente. Este processo é repetido um grande número de vezes e espera-se que finalmente todo o espaço conformacional seja coberto e todas as energias de mínimo sejam localizadas⁶¹.

Limitações:

Não é possível prever quantas iterações serão necessárias para explorar completamente todo o espaço conformacional. Adicionalmente, para as moléculas com grande número de átomos torna-se complicado, pois uma pequena mudança no meio da molécula pode resultar em um grande deslocamento dos átomos nas extremidades da mesma⁶¹.

Simulated Annealing (Recozimento Simulado)

É uma técnica simples que se baseia em ideias da mecânica estatística e no algoritmo de simulação proposto por Metropolis. O método usa um parâmetro de controle para desempenhar o papel da temperatura e o algoritmo de Metropolis para gerar uma sequência de soluções para o problema. O valor do parâmetro de controle é diminuído de forma constante, aplicando o algoritmo Metropolis em cada estágio para que o sistema alcance o "equilíbrio térmico" em cada temperatura⁶¹.

Dizendo de outra forma, *Simulated Annealing* é uma técnica de minimização de energia baseada no método de Monte Carlo. Gera pequenas mudanças aleatórias na estrutura atual e, em seguida, aceita ou rejeita cada novo estado, de acordo com o critério de Metropolis. Movimentos que diminuem a energia do sistema são sempre aceitos; Movimentos que aumentam a energia do sistema são aceitos, de acordo com uma condição de probabilidade que estabelece uma analogia com a distribuição de Boltzman⁶¹.

Limitações:

Esse método requer certo esforço computacional para otimização de funções, que aumentam linearmente de acordo com o número de dimensões do problema.

É um método lento. Tende a permanecer num mínimo local a baixa temperatura.

Distância Geométrica

Determina distâncias inferiores e superiores para todos os pares de átomos na molécula. É o estudo dos problemas geométricos baseados nas distâncias entre pontos.

Uma molécula com N átomos tem $N(N - 1)/2$ distâncias interatômicas, que são mais convenientemente representadas usando uma matriz $N \times N$ em que o elemento (i, j) da matriz corresponde à distância entre os átomos i e j . Somente combinações muito restritas de distâncias podem ser usadas e, além disso, as distâncias são fortemente interdependentes⁶¹.

Uma vantagem é que este método é muito eficiente em sistemas para o qual estão disponíveis dados experimentais (NMR). Outra vantagem é que se podem gerar várias conformações que são consistentes com os dados experimentais e assim proporciona informações adicionais de conformações possíveis.

Limitação:

Requer dados experimentais

3.8.5.1 - Busca Conformacional de Macrocíclicos

Os macrocíclicos representam uma classe importante de moléculas relevantes, principalmente na área médica, devido às suas propriedades intrínsecas. Portanto, um entendimento de suas preferências conformacionais é essencial para o desenvolvimento de novos fármacos.

Existe um desafio teórico-computacional em se executar a análise conformacional de compostos macrocíclicos^{62,63,64}. Devido à sua natureza, os macrocíclicos são moléculas grandes e flexíveis, o que dificulta uma análise conformacional extensa. Portanto, uma estratégia para superar esta dificuldade é executar uma busca conformacional a partir de uma combinação de técnicas que envolvem o uso de dinâmica molecular com posterior otimização de geometria, e mais o cálculo de frequências vibracionais, como é feito no trabalho de K. Shawn Watts e colaboradores⁶⁵.

Como já foi mencionado, estudos envolvendo a química de coordenação de ligantes macrocíclicos, vem tendo grande desenvolvimento⁴. Um dos motivos para isto é que em sua grande maioria, estes complexos são cinética e termodinamicamente mais estáveis que compostos análogos com ligantes não-cíclicos. Outro ponto,

é que esses compostos supramoleculares quando coordenados a íons lantanídeos são utilizados como agentes de contraste em MRI.

Um macrocíclico caracteriza-se por ser uma molécula cíclica grande contendo um ou mais íon metálicos.

Um ligante macrocíclico contém átomos doadores que podem formar ligações coordenadas com o metal central. De acordo com a química de coordenação podemos definir um macrocíclico como uma molécula cíclica com três ou mais potenciais átomos doadores em um anel de pelo menos nove átomos⁵. A Figura 3.5 apresenta exemplos de ligantes macrocíclicos.

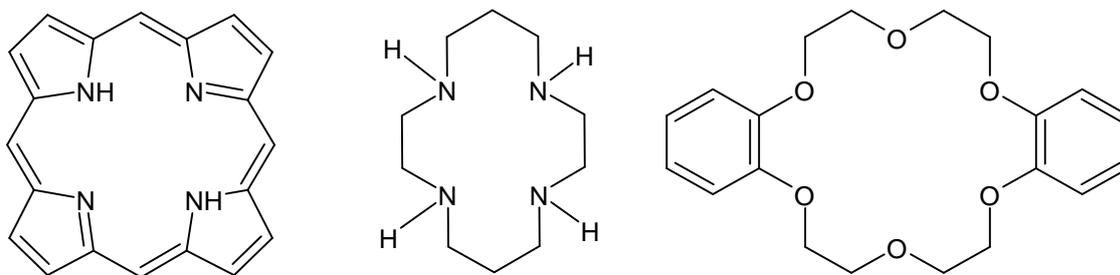


Figura 3.5. Ligantes macrocíclicos

Outro ponto a ser ressaltado é que ligantes macrocíclicos geram complexos mais estáveis que os correspondentes ligantes de cadeia aberta. Este fenômeno é descrito como efeito macrocíclico, e muitas das aplicações de ligantes macrocíclicos dependem deste efeito⁵.

3.8.5.2 - Busca conformacional aplicada a complexos com metais

O uso de mecânica molecular em moléculas orgânicas é bem mais comum do que em compostos de coordenação. Isso se deve a problemas como geometrias de coordenação variadas em compostos de metais de transição⁶¹.

As buscas conformacionais em compostos de metais de transição são complicadas pelo fato de que estes complexos são geralmente compostos de ligantes multidentados, resultando em sistemas de muitos anéis unidos ao íon metálico. Além disso, os íons metálicos podem ser encontrados em uma variedade de geometrias de coordenação (octaédrica, trigonal prismática, trigonal bipiramidal, quadrada piramidal, quadrada planar, tetraédrica etc.)⁶¹.

A aplicação de mecânica molecular em compostos de metais de transição é complexa. Os efeitos eletrônicos dos orbitais d parcialmente preenchidos requerem cuidado especial. Os cálculos precisam levar em consideração as múltiplas geometrias disponíveis para o metal, parâmetros para a carga correta e estado de spin precisam ser aplicados⁶¹.

O objetivo de uma análise conformacional é encontrar o máximo possível de mínimos, incluindo o mínimo global, e calcular a população de Boltzmann. Ao fazer essa busca, um grande número de conformações de partida de alta energia é gerado, minimizado, comparado com as estruturas encontradas anteriormente e armazenados se forem únicas⁶².

Para uma busca completa, toda a superfície de energia potencial deve ser visitada, se apenas parte da superfície for coberta, não se pode ter certeza de que todos os mínimos importantes de baixa energia serão encontrados. Marc Zimmer publicou um artigo de revisão sobre busca conformacional de metais de transição⁶⁶. O objetivo deste estudo foi estabelecer se os dois métodos de busca conformacional foram capazes de encontrar todos os isômeros geométricos disponíveis para os compostos testados. Há outro artigo, também de mesma autoria, sobre mecânica molecular e análise conformacional de complexos de metais de transição de primeira linha no *Cambridge Structural Database (CSD)*⁶⁷. Neste artigo, foi apresentada uma visão geral de como os métodos estatísticos podem ser usados em conjunto com a mecânica molecular inorgânica para analisar estruturalmente os complexos de metais de transição.

Capítulo 4 - Metodología

4 – Metodologia

Como já foi mencionado, uma importante contribuição para a relaxatividade dos agentes de contraste é a taxa de troca da molécula de água coordenada ao íon lantanídeo (k_{ex}). Este trabalho foi iniciado tendo como foco principal o cálculo do k_{ex} para uma série de compostos de gadolínio, para com isto, em um trabalho futuro poder maximizar a relaxatividade destes compostos, visando projetar agentes de contrastes mais eficientes.

Em um trabalho anterior realizamos estudos de análise conformacional no vácuo usando dinâmica molecular e métodos semiempíricos em compostos dessa série³⁶. Desta forma, foi possível obter uma amostragem do espaço conformacional destes compostos de gadolínio e assim selecionarmos os melhores candidatos para o estudo. O elemento inovador neste trabalho é que expandimos nossa análise considerando as moléculas em solução e empregamos novas metodologias teóricas.

A decisão sobre que estratégia utilizar para atingir nossos objetivos foi bem analisada. Um grande obstáculo com o qual nos deparamos foi a falta de programas que contivessem parâmetros de campos de força para o gadolínio. Nesta fase, o nosso trabalho revelou a sua extrema importância pelo fato de podermos ampliar o nosso conhecimento sobre os desafios de se modelar esses sistemas. Permitindo, com isso,

apresentarmos estratégias computacionais para tratamento desses compostos e, portanto, gerando um protocolo a ser seguido.

Resolvemos também inserir em nossos estudos compostos de Mn(II), uma vez que existem parâmetros semiempíricos e/ou campos de força para o Manganês implementados em alguns programas com uma maior ocorrência do que para os lantanídeos. Além disto, compostos contendo manganês são bastante relevantes para atuarem como agentes de contraste, principalmente pelo fato do manganês ser um elemento endógeno. Com isso, ampliamos o nosso estudo, uma vez que aumentamos o conjunto de moléculas a serem tratadas, inclusive propondo compostos inéditos para serem analisados.

Para uma melhor compreensão dos métodos utilizados, a seção de metodologia será dividida em etapas.

4.1 - 1ª Etapa: Dinâmica molecular clássica em solvente implícito de macrocíclicos de gadolínio

Iniciamos nossos estudos realizando o mapeamento do espaço conformacional de alguns compostos macrocíclicos contendo o íon gadolínio que já são relatados na literatura. Desta forma, fizemos a análise conformacional destes complexos de Gd(III) em solução usando solvente implícito.

Foram modelados quatro complexos de Gd(III) com diferentes ligantes macrocíclicos. Os códigos CSD são: **BIFZEV**⁶⁸; **FALSUH**⁶⁹;

GEVQON; **JOPJIH01**⁷⁰ e suas estruturas planas se encontram na figura 4.1.

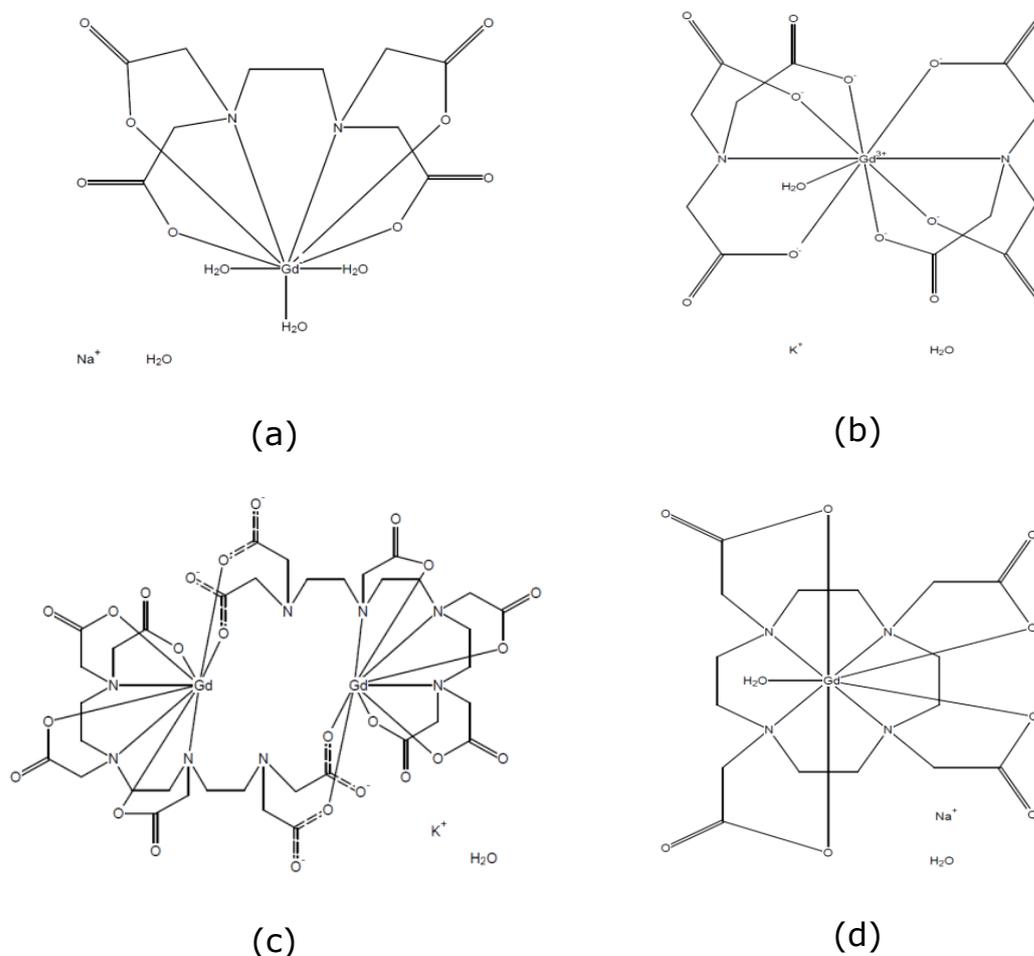


Figura 4.1. Estruturas planas de complexos de gadolínio modelados. Os códigos CSD são: (a) **BIFZEV**, (b) **FALSUH**, (c) **GEVQON** e (d) **JOPJIH01**.

- ✓ Foram realizadas simulações de dinâmica molecular dos complexos, utilizando o *software* TINKER⁷¹ com o campo de força MM2. No entanto, para isto foi necessária a implementação dos parâmetros do campo de força MM2^{72,73} no programa TINKER. Esta etapa foi realizada baseando-se na referência de T. Cundari e colaboradores⁷⁴.

- ✓ Em seguida foram feitas otimizações de geometria usando o algoritmo de *steepest descent* e um critério de convergência de 0,001 kcal/mol como critério de parada.
- ✓ A simulação de dinâmica molecular foi feita usando solvente implícito GBSA para simular a água como solvente.
- ✓ Para cada geometria otimizada realizamos 1ns de simulação de dinâmica molecular NVT em passos de 1fs com condições periódicas de contorno.
- ✓ Para equilibrar a temperatura foi usado o termostato de Berendsen.
- ✓ Para amostragem do espaço conformacional de cada complexo de Gd(III) foram utilizadas 100 estruturas.
- ✓ Foi feita uma superposição com as 100 estruturas de todos os complexos para verificar a flexibilidade do ligante macrocíclico coordenado e da molécula de água.

Após realizar as simulações de dinâmica molecular para cada complexo usamos o programa MOPAC a fim de fazer a otimização de geometria usando o modelo *Sparkle/AM1* para os 100 frames gerados na dinâmica molecular de cada complexo. A partir destes resultados foram descartadas as estruturas que não eram de mínimo. Esta análise foi feita utilizando um programa criado em nosso laboratório, escrito na linguagem Fortran, o qual identifica as estruturas de máximo e mínimo de energia. Essa consideração foi possível a partir do cálculo de coordenadas normais para cada um dos 100 frames de cada um dos complexos considerados

nesse estudo. Durante essa análise, percebemos diversos problemas com a estrutura do complexo GEVQON, então decidimos descartar este complexo e realizar a análise conformacional apenas para os outros três complexos. De posse das 100 estruturas otimizadas elaboramos o procedimento de agrupamento das estruturas com relação à medida de similaridade através do RMSD (*Root Mean Square Deviation*) e do calor de formação do estado fundamental para agrupar as 100 estruturas duas a duas.

4.2 - 2ª Etapa: Dinâmica molecular do complexo GdDOTApy

Nesta etapa, consideramos todos os fatores que contribuem para o aumento da relaxatividade, dentre os quais podemos citar: o número de moléculas de água coordenadas ao íon central, propriedades eletrônicas do íon lantanídeo, distância interatômica entre o íon lantanídeo e os prótons da água (R_{Gd-H}), tempo de correlação rotacional (τ_r), constantes de troca das moléculas de água coordenadas (k_{ex}), etc.

Após um estudo sobre os parâmetros que podem contribuir para o aumento da relaxatividade dos agentes de contraste, foram feitas substituições racionais na estrutura base do ligante mostrado na figura 4.2 para gerarmos as estruturas de estudo.

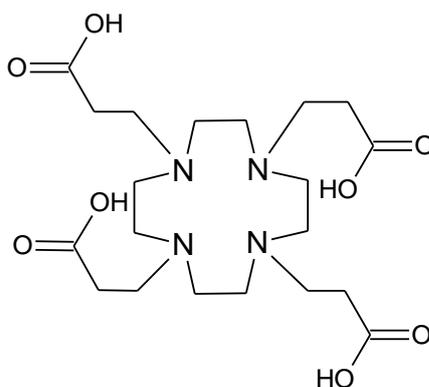


Figura 4.2. Estrutura molecular do DOTA.

O protocolo para o projeto racional de agentes de contrastes segue o mesmo protocolo do planejamento de fármacos. Desta forma, podemos variar parâmetros da estrutura do ligante macrocíclico, tais como: tamanho da cavidade, número de águas coordenadas, grupos coordenados, ramificações, grupamentos doadores e/ou receptores de elétrons, posição desses grupamentos e muitas outras mais, e avaliar o impacto dessas modificações em algum parâmetro importante para intensificar a relaxatividade de cada composto.

Especificamente para os agentes de contrastes o que se busca é um composto que apresente a maior relaxatividade possível, porém altamente estável, tanto termodinâmica quanto cineticamente, e também apresente uma rápida excreção.

A partir da literatura que investigamos, podemos destacar alguns critérios para se obter um composto macrocíclico de Gd(III), que possa ser considerado um bom candidato a agente de contraste em MRI.

- ✓ Alto peso molecular (molécula grande);

- ✓ Vários íons Gd (III) presentes na estrutura do composto;
- ✓ Alta taxa de troca da água coordenada (alto k_{ex});
- ✓ Complexos com alto número de hidratação (levando em conta a estabilidade do composto);
- ✓ Elevada estabilidade cinética e termodinâmica.

Diante do que foi exposto e com base nos parâmetros citados que são relevantes para se obter compostos de alta relaxatividade, propomos um novo sistema para ser investigado: o complexo $Gd[DOTA-Py(H_2O)]$ onde DOTA-Py é o ligante 1,4,7,10-tetraazociclododecano-1,4,7-triacético-10-piridil (ver figura 3.3). A partir desse ponto vamos nos referir a esse composto pelo código GdDOTApy.

Nosso intuito ao inserirmos a piridina foi de possibilitar um arranjo em que mais centros paramagnéticos pudessem ser adicionados e com isso aumentarmos o peso molecular, consequentemente aumentando o tempo de correlação rotacional, favorecendo, portanto, um possível aumento da relaxatividade do composto.

Outro motivo de termos a piridina na posição imaginada é que esse ligante possui um átomo de nitrogênio que pode se coordenar a outro metal e nesse caso aumentar o peso molecular e o τ_R , o tempo de correlação rotacional. Vamos pensar que possamos montar um complexo com seis GdDOTApy coordenados a um íon de Fe(II), ou seja um complexo Hexa(GdDOTApy) Fe(II). Seguramente, um complexo com seis íons paramagnéticos, o que seguramente aumentaria bastante a

relaxatividade. Estratégias como essa já foram tentadas e sintetizadas, como é o caso dos trabalhos de J. Paris e colaboradores²⁰, e J. B. Livramento e colaboradores⁷⁵.

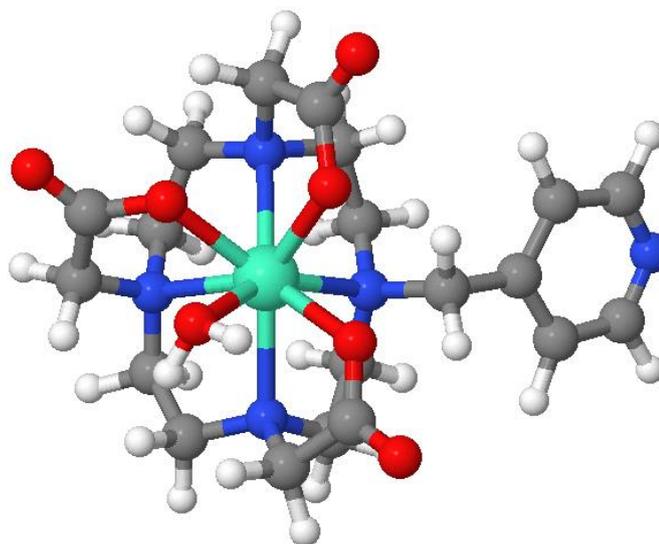


Figura 4.3. Estrutura molecular do complexo de GdDOTApy.

4.2.1 - Dinâmica Molecular usando o programa CPMD

Iniciamos os cálculos de dinâmica molecular com o programa CPMD (*Car-Parrinello Molecular Dynamics*). O CPMD é um programa de dinâmica molecular e estrutura eletrônica *ab initio* que usa ondas planas e implementações da teoria do funcional da densidade. Destina-se principalmente a simulações de dinâmica molecular Car-Parrinello, mas também realiza otimizações de geometria, Dinâmica Molecular Born-Oppenheimer, QM/MM, estados excitados e cálculo de algumas propriedades eletrônicas. Para a execução da dinâmica molecular usando o CPMD realizamos as seguintes etapas:

- ✓ As estruturas foram montadas usando o programa packmol⁷⁶.
- ✓ Foram feitos cálculos *single point* para obter o chute inicial.

Otimizou-se a geometria do complexo GdDOTApy inserida numa caixa cúbica de 15Å com 40 moléculas de água (figura 4.4).

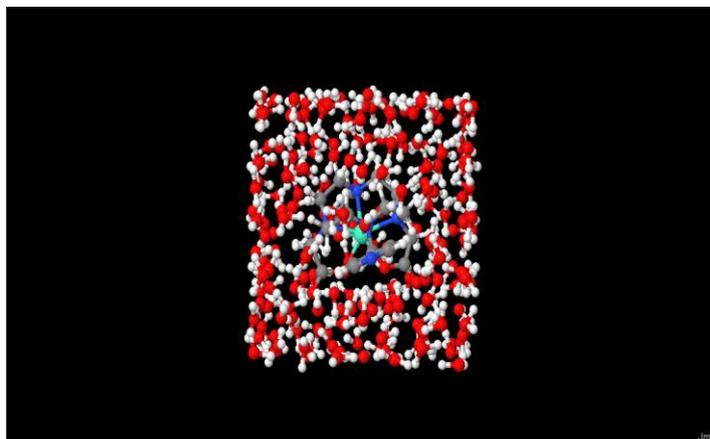


Figura 4.4. Estrutura inicial do Complexo GdDOTApy solvatado.

As simulações de dinâmica molecular foram realizadas usando o programa CPMD.

- ✓ Na primeira etapa equilibramos o sistema com uma dinâmica de 1.000 passos.
- ✓ O tamanho do passo foi de 0,1 fs.
- ✓ Foi utilizado o funcional LDA (do inglês *Local Density Approximation*) que é uma aproximação para a energia de troca e correlação na DFT, com uma base mínima do tipo Slater.
- ✓ A temperatura do sistema foi 300 K.

Obtivemos alguns resultados relevantes que analisaremos mais adiante. Para o complexo GdDOTApy·H₂O foram feitas várias simulações. Realizamos dinâmicas curtas com o intuito de equilibrar o sistema.

4.2.2 - Utilizando a Metadinâmica

Dinâmica molecular *ab initio* é um método eficiente de simulação para analisar reações químicas em solução aquosa. No entanto, superar as barreiras de energia livre de sistemas grandes requer um esforço computacional maior. Assim, é necessário utilizar técnicas de amostragem acelerada com esse propósito. A metadinâmica é uma poderosa técnica para aumentar a amostragem em simulações de dinâmica molecular e reconstruir a superfície de energia como função de alguns graus de liberdade selecionados, referidos como variáveis coletivas (CV). Com isto em mente, resolvemos usar a abordagem da metadinâmica, de acordo com as seguintes etapas:

- ✓ Primeiramente equilibramos o sistema com uma dinâmica NPT de 1.000 passos.
- ✓ Após esta etapa de equilibração, foram realizadas simulações de metadinâmica de 5.000, 10.000, 20.000 e 50.000 passos.
- ✓ O tamanho do passo foi de 0,1 fs.
- ✓ Foi utilizado o funcional LDA, com uma base mínima usando funções tipo Slater.
- ✓ A temperatura do sistema foi 300 K.

Apesar de o programa CPMD ter nos possibilitado realizar cálculos de dinâmica molecular dos compostos de gadolínio, ele apresentou um ponto limitador para atingirmos nosso objetivo principal dentro de um tempo hábil. O tamanho do passo da dinâmica é bastante pequeno, cerca de 0,15 fs, e com isto, as nossas simulações requeriam um grande custo computacional, pois tínhamos que simular na casa dos nanossegundos para podermos visualizar o fenômeno que pretendíamos obter. Assim, tivemos que lançar mão de outro programa que reduzisse este custo computacional. O programa escolhido foi o CP2K⁷⁷.

4.2.3 - Dinâmica Molecular usando o programa QMDF

Primeiramente foi feita a otimização de geometria do sistema DOTAPY utilizando o programa ORCA com o método B3LYP-D3, que inclui os efeitos de dispersão "D3" desenvolvidos pelo prof. Stefan Grimme no funcional B3LYP, com a base 6-31(d,p). Incluindo o ECP MWB53 (53 elétrons) para o átomo de Gadolínio em fase gasosa.

Em seguida foi feito um novo cálculo de otimização de geometria para o GdDOTAPy, agora considerando o efeito solvente. Para isto, foi utilizado o modelo COSMO⁷⁸.

Com as Hessianas obtidas do programa ORCA⁷⁹ utilizamos o programa QMDF para gerar um potencial clássico e a partir deste foi realizada uma dinâmica clássica de 10 ns, em passos de 0,5 fs.

Inicialmente o sistema é submetido às condições do ensemble NVT por 2.000.000 fs em passo de 1 fs.

4.3 - 3ª Etapa: Dinâmica molecular do complexo MnEDTA cistamina

4.3.1 - Dinâmica Molecular usando o programa CP2K

Prosseguindo com os trabalhos, decidimos usar o CP2K para realizar os cálculos de dinâmica molecular quântica. O programa é bastante versátil, porém para o gadolínio ele ainda não está eficientemente preparado, no que se refere a possibilidade de realizar cálculos semiempíricos, ao contrário do MOPAC que tem o método *sparkle* implementado. Portanto, diante dessa impossibilidade, decidimos usá-lo para realizar os estudos com os compostos de manganês, uma vez que os agentes de contrastes contendo manganês também demonstram ótimos resultados quando empregados como auxiliares na obtenção de imagens em exames de ressonância magnética.

Dessa forma, resolvemos fazer um estudo teórico de um complexo de Mn (II) que teve o valor de sua relaxatividade obtido experimentalmente e relatado na literatura⁸⁰.

Para a realização da dinâmica molecular com o CP2K seguimos as etapas abaixo:

- ✓ Primeiramente, foi feita a otimização de geometria do composto isolado (ver figura 4.5 a).
- ✓ Em seguida, otimizou-se o complexo inserido numa caixa cúbica com 40 moléculas de H₂O, usando o método semiempírico PM6 (figura 4.5 b).
- ✓ Para o complexo de manganês foi realizada simulações de dinâmica molecular com passos de 1 fs, num total de 20.000 passos de simulação (20 ps).
- ✓ A temperatura do sistema de 300K e considerando condições periódicas de contorno.

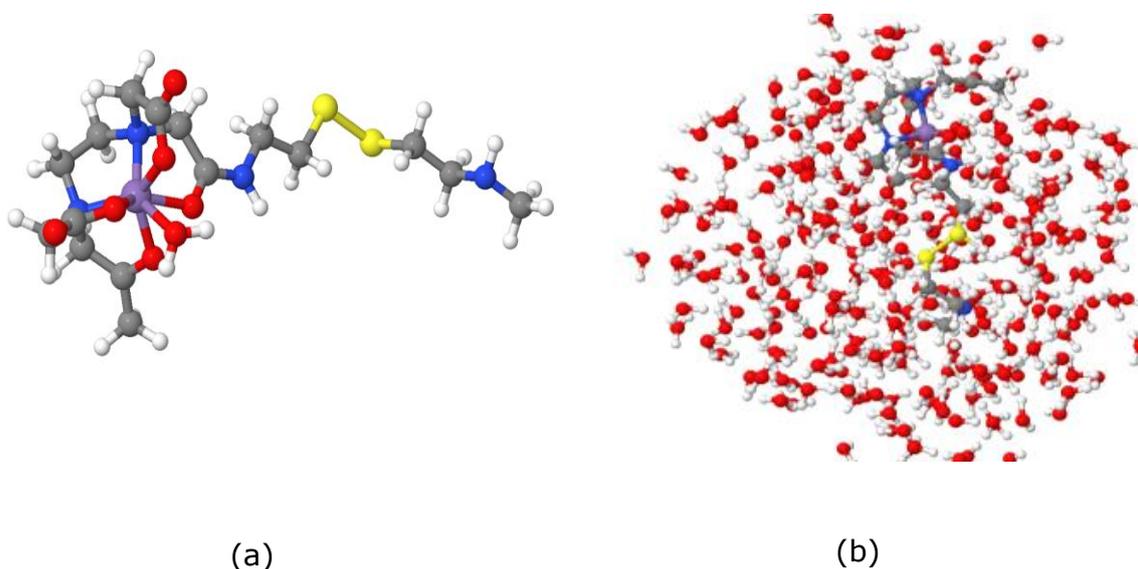


Figura 4.5. (a) Estrutura do complexo de Mn-EDTA cistamina e (b) o mesmo inserido em uma caixa com moléculas de H₂O.

4.4 - 4ª Etapa: Dinâmica molecular do complexo GdDOTA (Isômeros A e IA)

4.4.1 - Dinâmica Molecular usando o programa QMDF

Inicialmente realizamos a otimização de geometria do sistema DOTA, nas conformações A e IA. Para esta etapa foi feito o mesmo procedimento usado para a realização de otimização de geometria do complexo GdDOTApy através do programa QMDF. Todos os passos desta etapa estão detalhados na seção 4.2.3.

Com as Hessianas obtidas do Orca utilizamos o programa QMDF para gerar um potencial clássico e a partir deste potencial foi realizada uma dinâmica clássica de 10 ns, em passos de 0,5 fs. Inicialmente o sistema é submetido as condições do ensemble NVE por 2.000.000 fs em passo de 1 fs.

4.4.2 - Dinâmica Molecular usando o programa TINKER

Primeiramente, realizamos a captura da estrutura cristalográfica da molécula em estudo, o Na[Gd(DOTA)·H₂O]. Isso pôde ser feito através do banco de dados de estruturas cristalográficas CCSD⁸¹, onde o código CSD para o referido complexo é o **JOPJIH01**⁷⁰. As coordenadas cristalográficas foram convertidas para coordenadas cartesianas e a estrutura foi editada para a retirada do íon Na⁺ e das

moléculas de água não-coordenadas ao íon central. A estrutura editada serviu como chute inicial para os cálculos seguintes.

Nesta etapa foi feito o mesmo procedimento usado para a realização da dinâmica molecular dos compostos com códigos CSD BIFZEV, FALSUH, GEVQON e JOPJIH01 através do programa TINKER. Todos os passos desta etapa estão detalhados na seção 4.1.

O processo de amostragem se deu com simulações de dinâmica molecular curtas em solvente implícito, GBSA, e condições periódicas de contorno. Partindo sempre da mesma geometria otimizada anteriormente realizamos 300 dinâmicas moleculares NVT de 10ps em passos de 1fs. Para cada uma das simulações sorteamos aleatoriamente uma temperatura, dentro da faixa 200 – 800K, como forma de exploração de pontos distintos do espaço conformacional. Usamos o algoritmo de *Velocity Verlet* o termostato de Berendsen para equilibrar a temperatura em cada simulação.

Vale salientar que o emprego de dinâmicas moleculares curtas em temperaturas aleatórias teve como objetivo exclusivo a visitação ou mapeamento do espaço conformacional da molécula estudada. Ou seja, o procedimento de amostragem serviu apenas como forma de gerar estruturas de partida para serem completamente otimizadas através de um cálculo semiempírico de química quântica no passo

seguinte. Usando essas condições, conseguimos gerar 300 estruturas para a molécula de $[\text{Gd}(\text{DOTA})\cdot\text{H}_2\text{O}]^-$.

Cada uma das 300 estruturas geradas foi completamente otimizada usando o método semiempírico RM1. As geometrias foram otimizadas em fase gasosa e em coordenadas cartesianas através do algoritmo BFGS. O critério de parada utilizado foi de $0,25\text{kcal mol}^{-1}\text{\AA}^{-1}$.

Após esta etapa, cada estrutura foi submetida ao cálculo das frequências vibracionais para comprovação se eram, de fato, estruturas de mínimo de energia. Das 300 estruturas iniciais, apenas 4 apresentaram frequências imaginárias e foram descartadas do nosso processo de análise.

Todos os cálculos semiempíricos foram realizados usando o programa MOPAC2012⁵².

Capítulo 5 – Resultados e Discussão

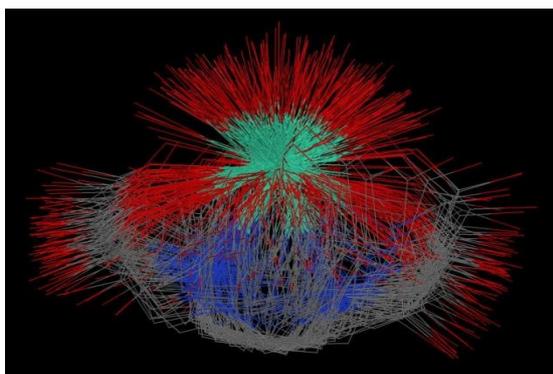
5 – Resultados e Discussão

Nessa etapa do trabalho mostraremos os resultados e teceremos comentários sobre esses resultados que irão abordar, principalmente, os aspectos conformacionais de complexos de gadolínio e manganês em solução que foram obtidos pelo uso de diversas metodologias teóricas, englobando métodos clássicos e quânticos.

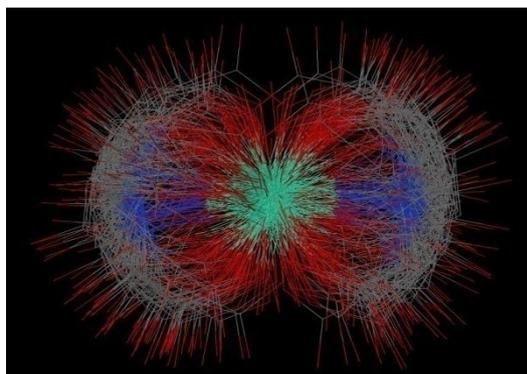
Nas seções que se seguem, apresentaremos nossos resultados divididos pelos sistemas químicos estudados: BIFZEV, FALSUH, GEVQON, JOPJIH01, $[\text{Gd}(\text{DOTA} \cdot \text{H}_2\text{O})]^-$, GdDOTApyH₂O e Mn-EDTA cistamina.

5.1 - Análise da dinâmica molecular dos complexos BIFZEV, FALSUH, GEVQON, JOPJIH01 usando o programa Tinker

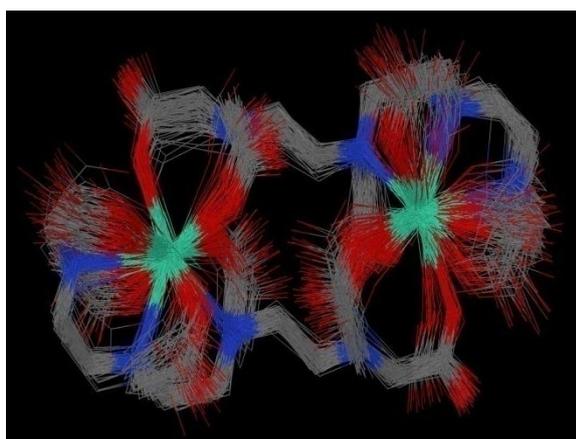
Durante a etapa de aquecimento e equilibração, onde foi feita uma dinâmica de 500 ps para a molécula BIFZEV, pode-se observar que a temperatura apresentou um valor médio em torno de 299,89 K com desvio padrão de 26,3 K. A energia obtida variou em torno de 312,94 kcal/mol com um desvio médio 1,77 kcal/mol. Os outros compostos apresentaram um perfil semelhante e, por esta razão, não serão mostrados aqui.



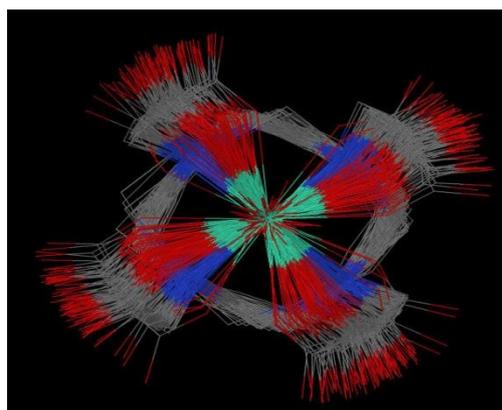
(a) BIFZEV



(b) FALSUH



(c) GEVQON



(d) JOPJIH01

Figura 5.1 - Superposição das estruturas dos complexos de Gd(III) considerados nesse estudo.

Uma primeira análise pode ser feita em relação a flexibilidade dessas estruturas obtidas pela simulação molecular. Com base nas estruturas superpostas do complexo BIFZEV, figura 5.1(a), e FALSUH, figura 5.1 (b), o que pode ser notado é que os ligantes macrocíclicos e as moléculas de água coordenadas desses dois complexos apresentam elevada flexibilidade.

Com relação às estruturas superpostas dos outros dois complexos, o GEVQON, figura 5.1(c) e JOPJIH01, figura 5.1(d), pode-se notar menor flexibilidade no ligante macrocíclico coordenado aos dois íons Gd(III), ou

seja, estes dois complexos apresentam maior rigidez em comparação aos complexos BIFZEV, figura 5.1(a) e FALSUH, figura 5.1(b).

Usando as 100 estruturas salvas após as simulações moleculares dos compostos BIFZEV figura 5.1(a), FALSUH figura 5.1(b) e JOPJIH01, figura 5.1(d), procedemos com o agrupamento relacionando à medida do RMSD da superposição em pares e do calor de formação (ΔH_f) a fim de separar os isômeros conformacionais de cada complexo. O critério que empregamos para essa análise foi valor de $\text{RMSD} \leq 0,5 \text{ \AA}$ e $|\Delta\Delta H_f| \leq 1 \text{ kcal/mol}$, desta forma se duas estruturas obedecessem a este critério elas podem ser consideradas isômeras. Assim agrupamos todas as 100 estruturas duas a duas de cada complexo BIFZEV, FALSUH e JOPJIH01. Esse critério de agrupamento foi escolhido tendo como ideia que duas estruturas para serem consideradas pertencentes ao mesmo isômero estas devem ser estruturalmente próximas ($\text{RMSD} \leq 0.5 \text{ \AA}$) e terem ΔH_f também próximos, $|\Delta\Delta H_f| \leq 1 \text{ kcal/mol}$.

Estes resultados estão representados nos gráficos em seguida, onde relacionamos o número de isômeros com o número de estruturas.

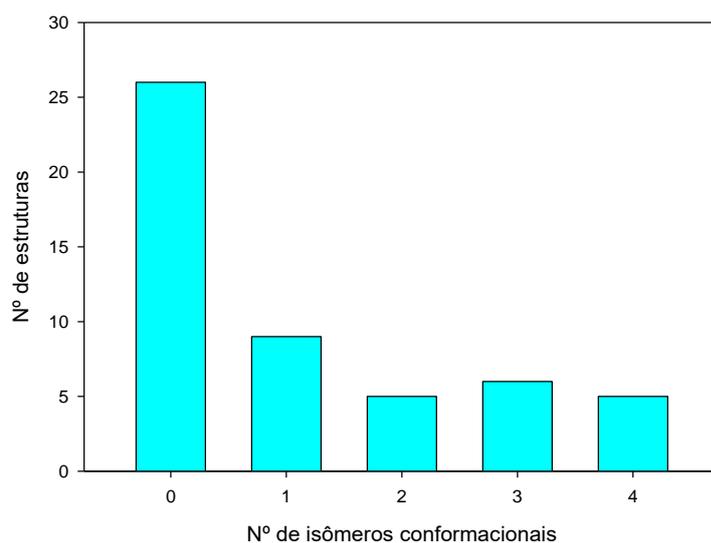


Figura 5.2 - Histograma relacionando números de isômeros e quantidade de complexos para a estrutura BIFZEV

Analisando o gráfico do complexo BIFZEV (figura 5.2) percebemos que a maioria das estruturas de mínimo de energia que foram obtidas (nesse caso 26) não são categorizadas próximas estruturalmente e energeticamente a nenhuma outra, o que podem ser conformações transitórias entre duas conformações principais. Esse resultado já era esperado, pois se observamos a superposição do complexo BIFZEV na figura 5.1 (a) notamos uma grande flexibilidade no anel macrocíclico. Devido a essa elevada flexibilidade temos apenas quatro grupos de isômeros. Isso permite supor que há maior probabilidade de encontrar numa solução estruturas não isômeras.

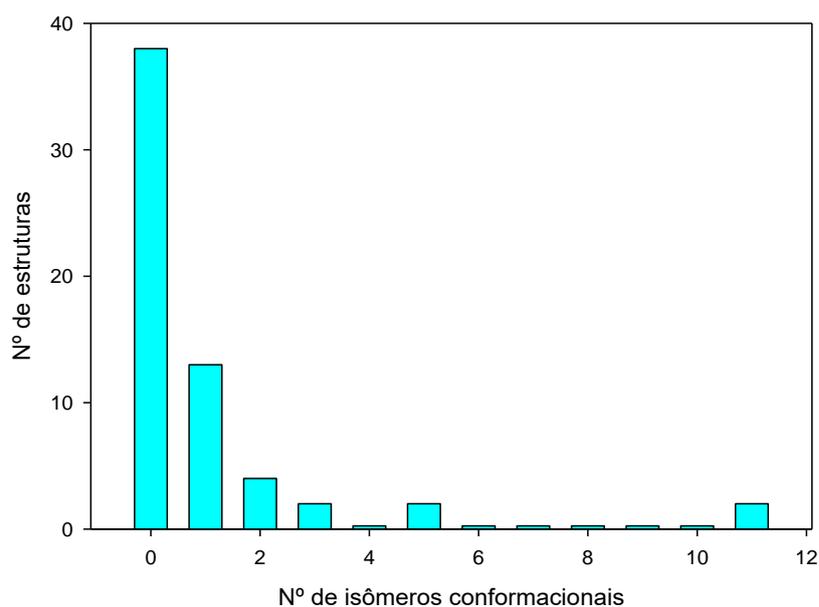


Figura 5.3 - Histograma relacionado número de isômeros e quantidade de complexos para a estrutura FALSUH.

Fazendo a mesma análise para o gráfico da figura 5.3, para o complexo FALSUH, percebemos que o número de estruturas de mínimo que não são isômeros conformacionais é ainda maior comparando com o BIFZEV, isso se dá por causa da elevada flexibilidade do ligante macrocíclico, esse resultado está bem de acordo com as nossas expectativas, basta analisar a figura 5.1(b) e observar as superposições obtidas para o complexo FALSUH. Podemos também supor que em uma solução poderíamos encontrar uma maior quantidade de não isômeros. Notamos ainda, a presença de um número maior de grupos de isômeros comparando com o BIFZEV, nesse caso 5.

5.2 - Análise da dinâmica molecular do complexo GdDOTApy solvatado usando o CPMD

Para uma melhor compreensão acerca dos resultados obtidos para os compostos análogos ao DOTA é necessário que se faça um detalhamento sobre os isômeros conformacionais do complexo $[\text{Gd}(\text{DOTA})\cdot\text{H}_2\text{O}]^-$ que são medidos experimentalmente. Este ponto é bastante relevante para que possamos dar seguimento à análise dos nossos resultados. Convém salientar que no capítulo 3 (seção 3.7) já foi feita uma abordagem deste assunto, porém de forma mais sucinta.

Complexos do tipo $[\text{Ln}(\text{DOTA})\cdot\text{H}_2\text{O}]^-$ existem como dois pares enantioméricos de diastereoisômeros. De fato, estes complexos apresentam duas fontes de helicidade: uma devida aos quatro anéis de cinco membros formados pela ligação do íon acetato (configuração absoluta Δ ou Λ) e a outra pelos quatro anéis de cinco membros formados pela ligação do grupo cicleno (configuração absoluta $\delta\delta\delta\delta$ ou $\lambda\lambda\lambda\lambda$) ver figura 5.4.

A interconversão entre os dois isômeros pode se dar através de duas vias diferentes: (i) rotação dos braços do acetato, levando a uma mudança configuracional $\Delta \leftrightarrow \Lambda$; (ii) inversão do anel levando a uma mudança configuracional $\delta \leftrightarrow \lambda$ ^{33,34,35}.

As duas formas diastereoisoméricas, chamadas M (maior) e m (menor), diferem quanto ao plano dos braços dos grupos acetatos. Nos dois isômeros (M e m) os quadrados paralelos, definidos respectivamente

pelos átomos de nitrogênio e átomos de oxigênio, são deslocados um em relação ao outro (ou não coincidentes) por um ângulo de 40° em M e 20° em m, proporcionando uma geometria quadrado antiprismático (A) e antiprismático invertido (IA), respectivamente ver figura 5.5. Experimentos de cristalografia de raios-X de estado sólido de estruturas tipo m foram observados para o íon La^{3+} , enquanto de estruturas tipo M foram relatadas para os íons trivalentes de Eu, Gd, Er, Ho e Lu^{33,34,35}.

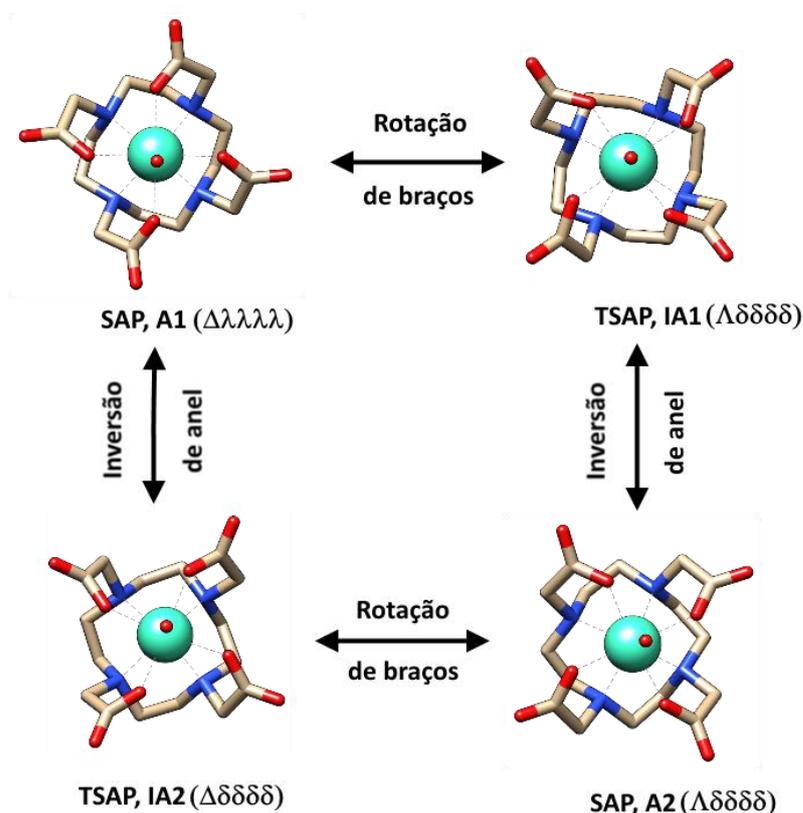


Figura 5.4. Diagrama esquemático mostrando as conformações adotadas pelo complexo $[\text{Gd}(\text{DOTA})\cdot\text{H}_2\text{O}]^-$, adaptada da referência⁸⁴.

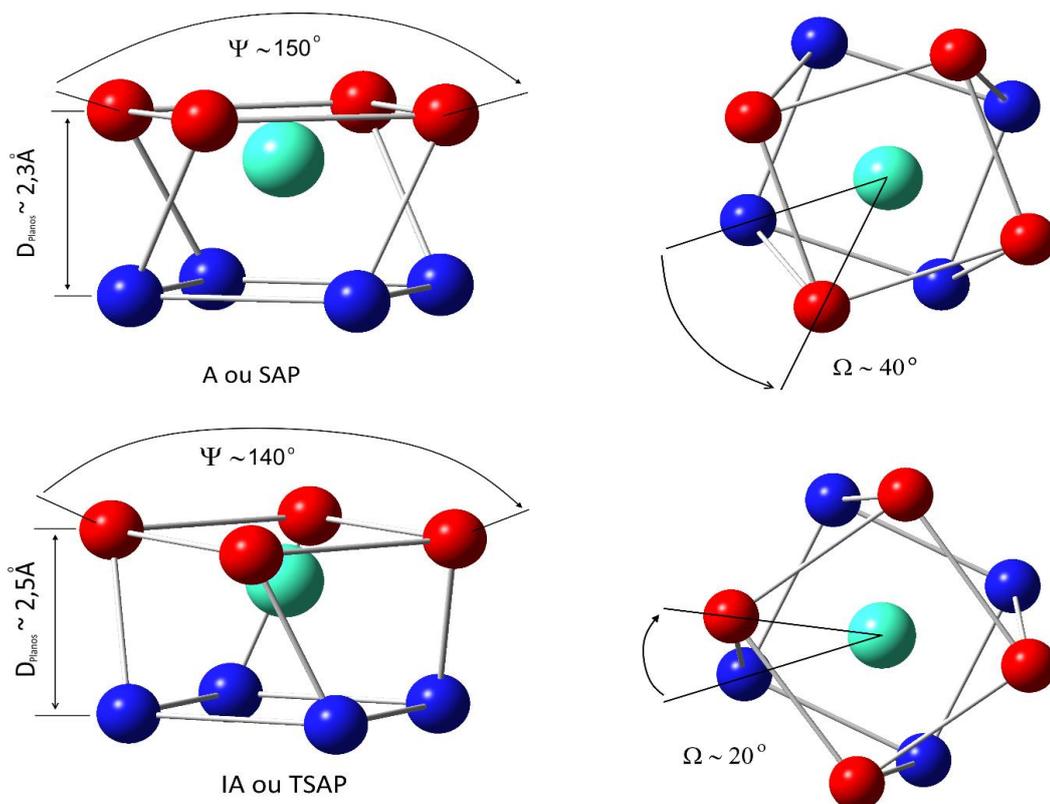


Figura 5.5. Diagrama esquemático mostrando detalhes angulares do poliedro de coordenação para as conformações adotadas por complexos do tipo $[\text{Gd}(\text{DOTA})\cdot\text{H}_2\text{O}]^-$, adaptada da referência⁸⁴.

Essas considerações são importantes porque a molécula de água coordenada nestes dois isômeros apresenta diferentes taxas de troca com o meio solvente. Fato que está diretamente ligado à relaxatividade dos agentes de contraste.

5.2.1 - Análise dos ângulos formados pelos átomos dos braços acetato

Prosseguindo com a discussão dos resultados, primeiramente analisaremos os ângulos diedrais formados pelos átomos dos braços

acetatos do composto. Podemos visualizar na figura 5.6 a estrutura molecular do complexo GdDOTApy identificando os átomos que formam os braços acetato com suas respectivas numerações, os quais compõem os ângulos diedrais escolhidos para análise.

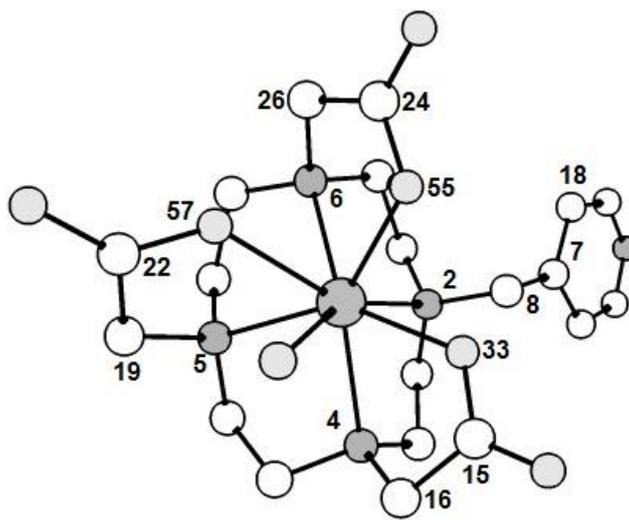


Figura 5.6. Estrutura molecular do GdDOTApy com ênfase para os átomos dos braços acetatos.

Observamos que durante toda a dinâmica o diedro da figura 5.7a variou entre $69,67^\circ$ e $112,5^\circ$, tendo um valor médio em $93,88^\circ$. Para esse diedro, a dinâmica molecular não visitou regiões do espaço conformacional que caracterizariam outros isômeros conformacionais, como os apresentados nas figuras 5.4 e 5.5. Isso pode ser percebido pelo fato desse diedro não ter apresentado valores negativos, ou seja, a dinâmica molecular explorou apenas uma única região próxima à estrutura de partida.

Já para o diedro N4-C16-C15-O33 (figura 5.7b) observa-se valores negativos, o que indica uma mudança de conformação. Apresentando uma variação entre $-6,579^\circ$ e $56,620^\circ$ com um valor médio de $26,130^\circ$.

Na busca conformacional quando houver mudança de sinal em um dos diedros, isso indica que mínimos conformacionais estão sendo visitados. Uma análise com comentários mais detalhados sobre as mudanças de sinais para os ângulos diedrais desses compostos e as respectivas conformações esperadas a partir destas variações de sinais entre os ângulos será discutida mais adiante na seção 5.6.

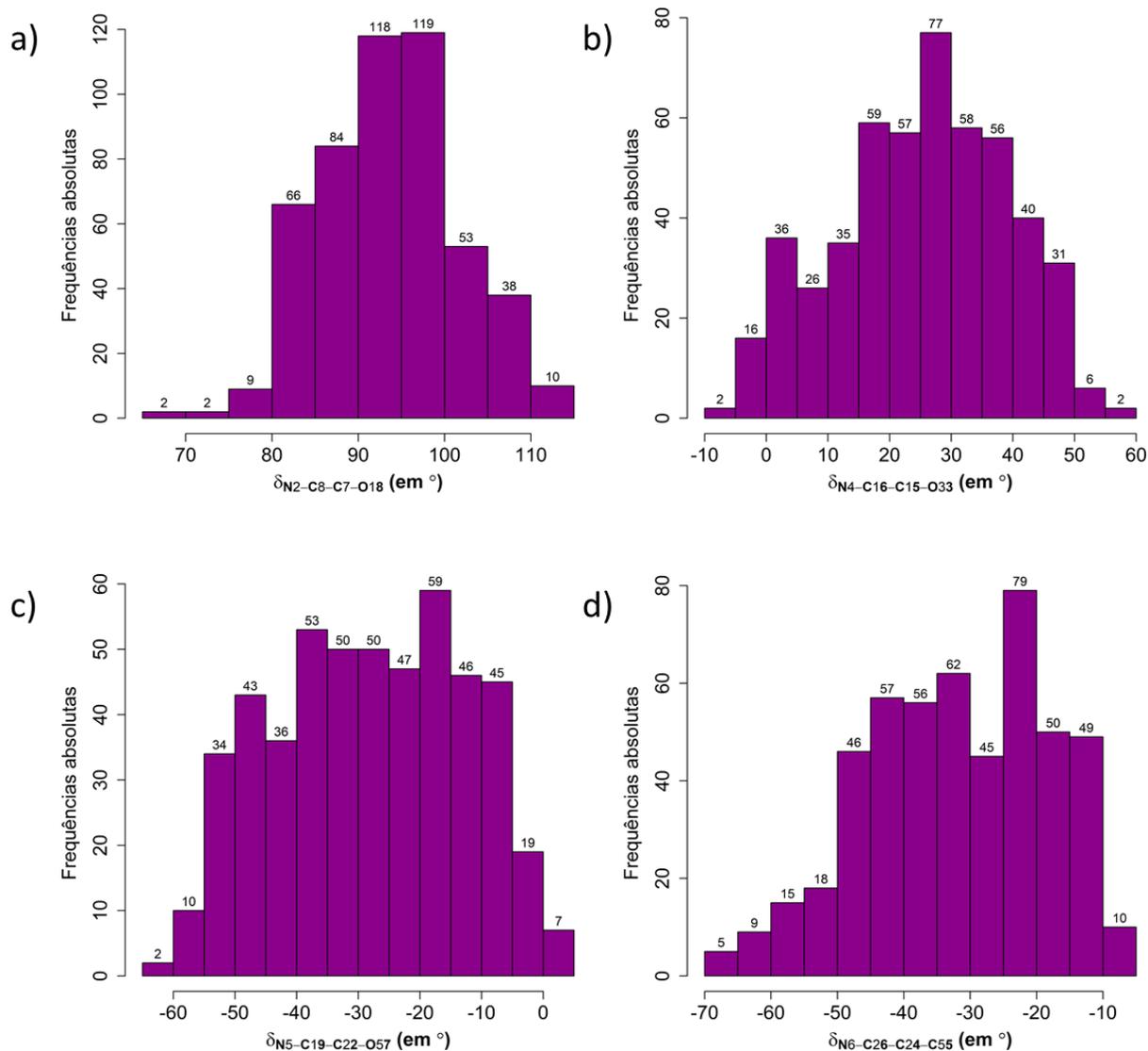


Figura 5.7. Gráfico de distribuição dos valores dos ângulos diedrais formados entre os átomos dos braços acetato do composto GdDOTApy.

5.2.2 -Análise dos ângulos formados pelos átomos do anel tetraza

Na figura 5.8 visualizamos a estrutura molecular do complexo GdDOTApy identificando os átomos de nitrogênio que formam o anel tetraza com suas respectivas numerações.

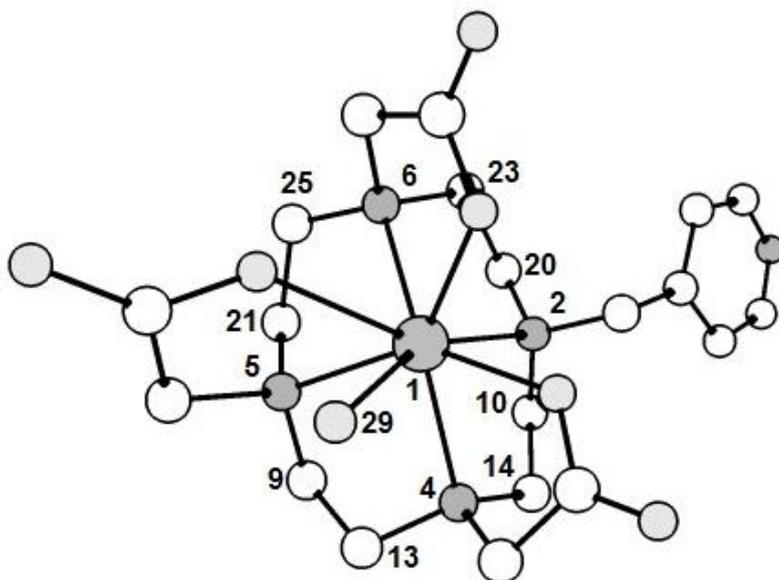


Figura 5.8. Estrutura molecular do GdDOTAPy com ênfase para os átomos do anel tetraaza.

O que podemos constatar é que durante toda a dinâmica o diedro N2-C10-C14-N4 (ver figura 5.9) variou entre $37,43^\circ$ e $73,67^\circ$, tendo um valor médio em $57,47^\circ$. Verificamos que para esse primeiro diedro não houve uma mudança na conformação. Observamos também que o mesmo padrão se repete para os outros diedros. O diedro N6-C23-C20-N2 apresenta uma variação entre $-72,87^\circ$ e $-37,57^\circ$ com um valor médio de $-56,82^\circ$.

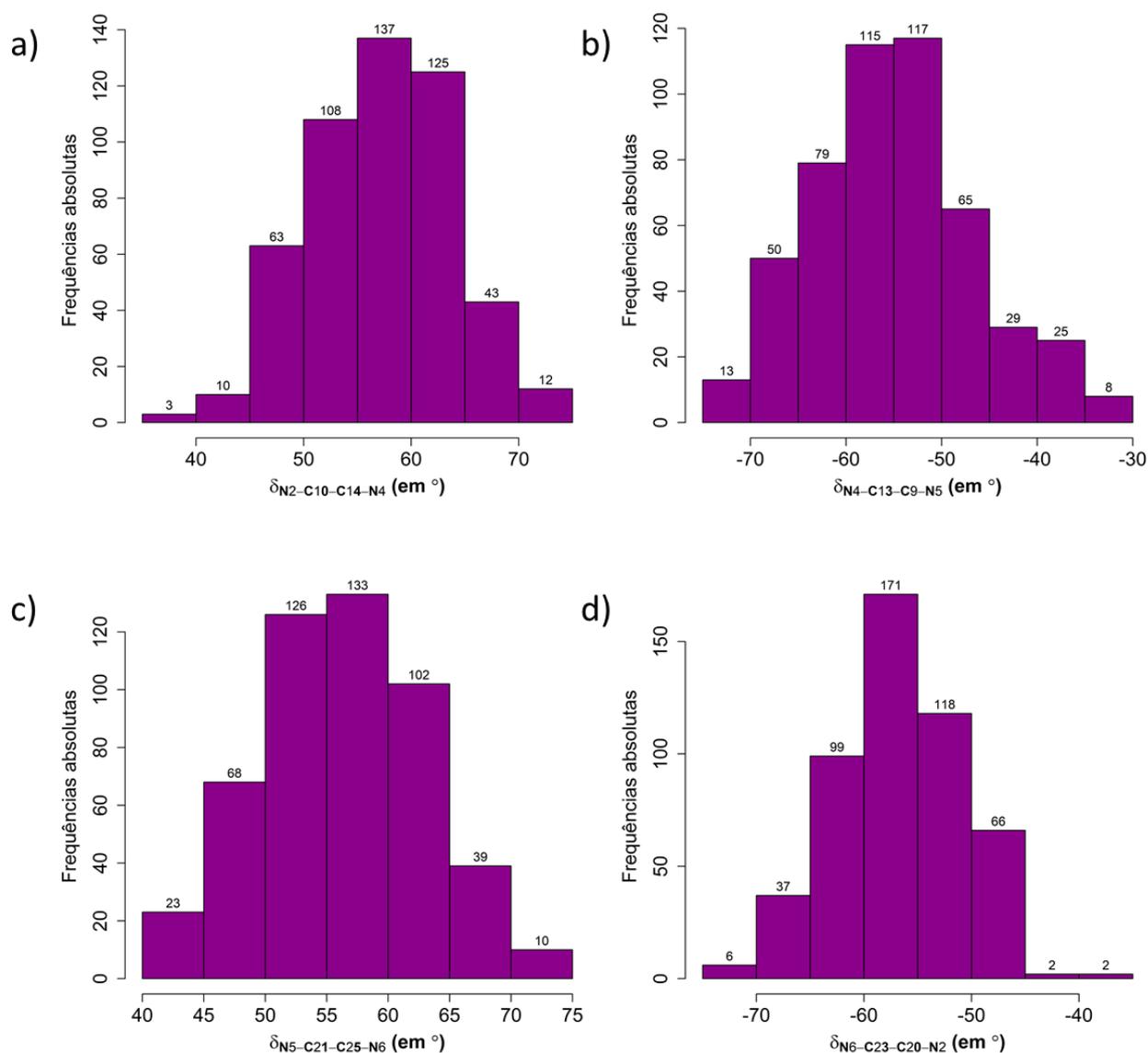


Figura 5.9. Gráfico de distribuição dos valores dos ângulos diedrais formados entre os átomos do anel tetraza do composto GdDOTAp.

5.2.3 - Análise das Distâncias entre os átomos

O que se pode perceber é que durante toda a simulação a distância do átomo de gadolínio ao oxigênio (Gd-O) de dois dos braços acetatos (Gd1-O33, Gd1-O55) permaneceu numa média de 2,602Å, sendo a

distância mínima encontrada em torno de 2,160 Å e a distância máxima sendo 2,984 Å para Gd1-O33 (figura 5.10).

Na tabela 1 encontram-se os valores de comprimentos de ligação obtidos experimentalmente para os complexos $[\text{Eu}^{\text{III}}(\text{DOTA})(\text{H}_2\text{O})]^-$ e $[\text{Gd}(\text{DOTA})(\text{H}_2\text{O})]^-$, este último sendo um dos mais conhecidos agentes de contraste usados atualmente.

Tabela 1. Distâncias de ligação (Å) de átomos coordenados ao metal central em complexos macrocíclicos, determinados por análise de raio-x e para o composto GdDOTApy.

Complexos	d_{M-O}	d_{M-N}	d_{M-Ow}
$[\text{Gd}(\text{DOTA})(\text{H}_2\text{O})]^-$	2,362-2,370	2,648-2,679	2,458
$[\text{Eu}^{\text{III}}(\text{DOTA})(\text{H}_2\text{O})]^-$	2,247-2,511	2,519-2,900	2,480
GdDOTApy(H ₂ O)	2,160-2,602	2,320-2,528	2,289

Na figura 5.10 podemos visualizar os oxigênios dos braços acetato com a numeração dos seus átomos.

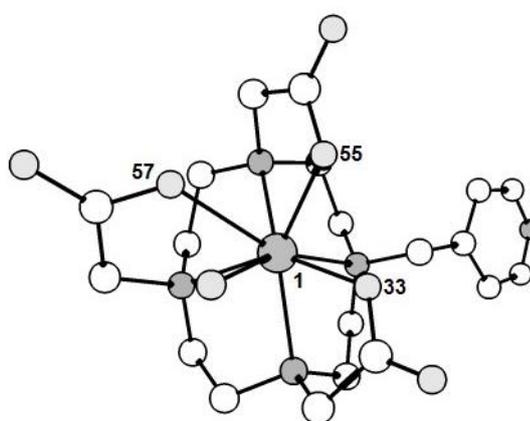


Figura 5.10. Estrutura molecular do GdDOTApy com ênfase para os átomos de oxigênio ligados ao gadolínio.

Para o Gd1-O55 a distância mínima foi de 2,200 Å e a distância máxima foi de 3,373 Å. Este valor indica, portanto, que em determinados momentos da dinâmica estes braços se desconectam do metal central. Fato que demonstra as mudanças conformacionais esperadas para este tipo de composto.

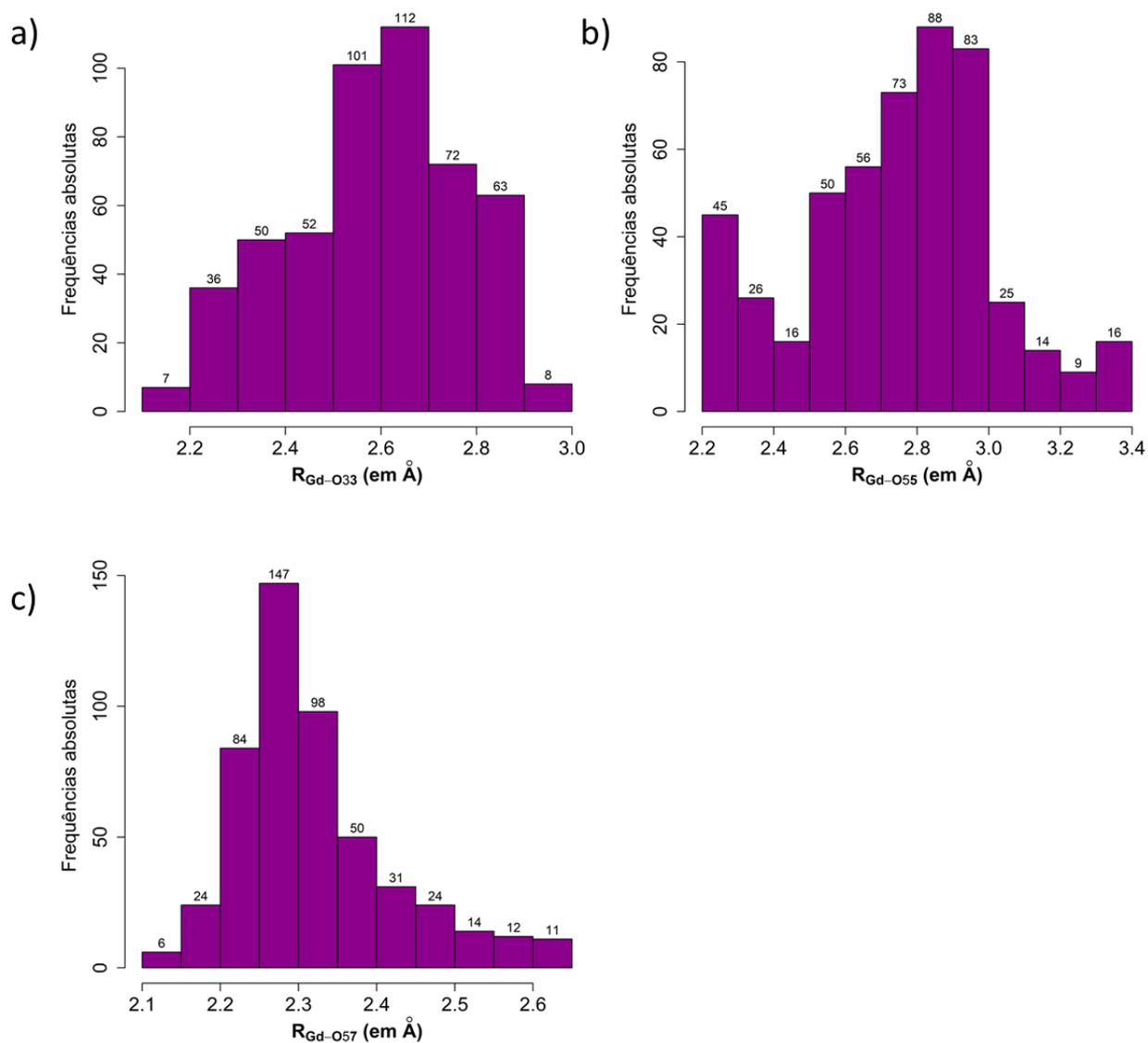


Figura 5.11. Gráfico dos valores das distâncias obtidas entre o gadolínio e os átomos de oxigênio do composto GdDOTAp.

No caso da distância entre o Gd1-O57 a distância mínima encontrada foi em torno de 2,112 Å e a distância máxima foi de 2,639 Å, sendo a distância média de 2,296 Å. A figura 5.11 mostra gráfico com os valores das distâncias obtidas entre o gadolínio e os átomos de oxigênio.

As distâncias entre o Gd e N para as quatro ligações no anel tetraaza variaram em torno de 2,2Å. Na figura 5.12 podemos visualizar os átomos de nitrogênio do anel tetraaza com a suas numerações. As distâncias médias encontradas variaram em torno de 2,4Å. Apenas para a ligação Gd1-N2 a média foi de 2,25Å. As distâncias máximas encontradas foram de 2,6Å; 3,0Å; 3,2Å; 2,8Å para as ligações G1-N2, G1-N4, G1-N5 e G1-N6 respectivamente. A figura 5.13 mostra gráfico com os valores das distâncias obtidas entre o gadolínio e os átomos de nitrogênio do anel tetraaza.

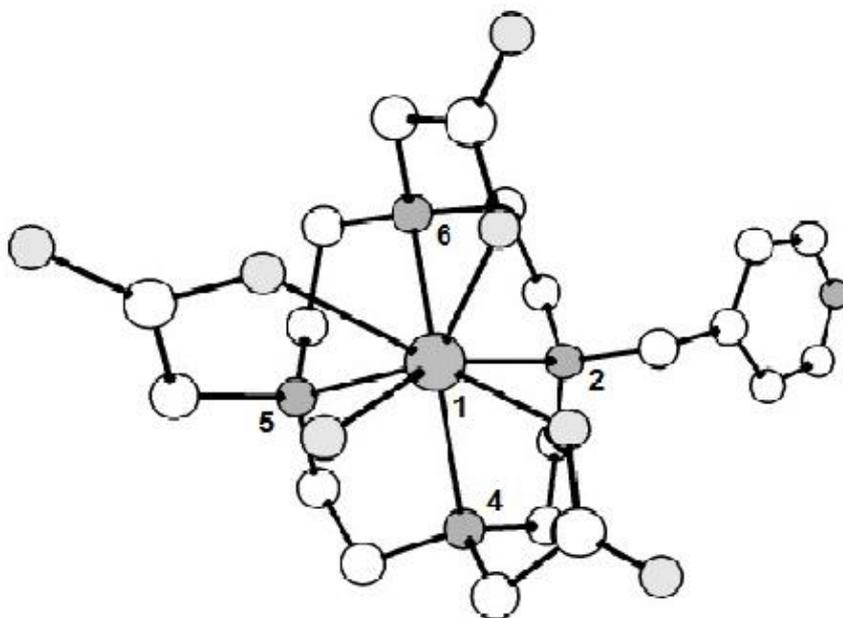


Figura 5.12. Estrutura molecular do GdDOTApy com ênfase para os átomos de nitrogênio do anel tetraaza.

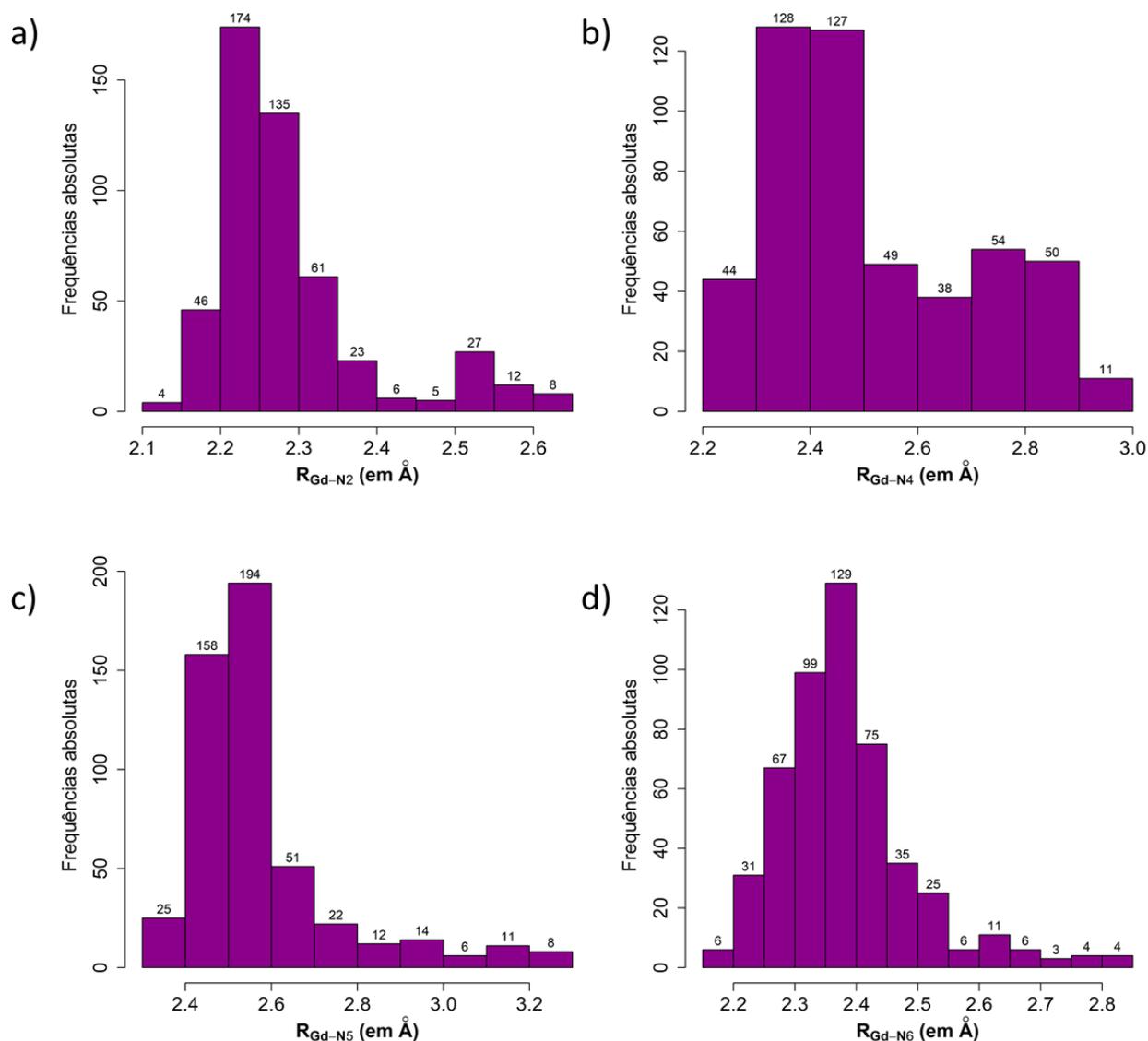


Figura 5.13. Gráfico dos valores das distâncias obtidas entre o gadolínio e os átomos de nitrogênio do anel tetraza do composto GdDOTApy.

Na figura 5.14 visualizamos a estrutura molecular do GdDOTApy com a numeração do íon gadolínio e a água coordenada.

Na figura 5.15, podemos observar que a distância Gd-H₂O teve um valor mínimo de 2,289Å variando até 7,020Å. Desta forma, verificamos a saída da molécula de água inicialmente ligada ao gadolínio. Este fato é

constatado durante grande parte da dinâmica, e para analisar se outra molécula de água se coordenará ao gadolínio seria necessário aumentar a dinâmica e simular numa escala temporal maior.

Sabe-se que tem havido um esforço contínuo para projetar novos ligantes que garantam estáveis complexos de Gd (III) com rápida troca de água. A maioria dos poliaminocarboxilatos de Gd (III), relevantes para aplicações de MRI é submetida a uma troca de água ativadas dissociativamente, implicando que o passo determinante da velocidade é a saída da molécula de água coordenada. Este fenômeno de extrema importância conseguimos visualizar em todas as dinâmicas realizadas com este complexo e com essa estratégia de ação.

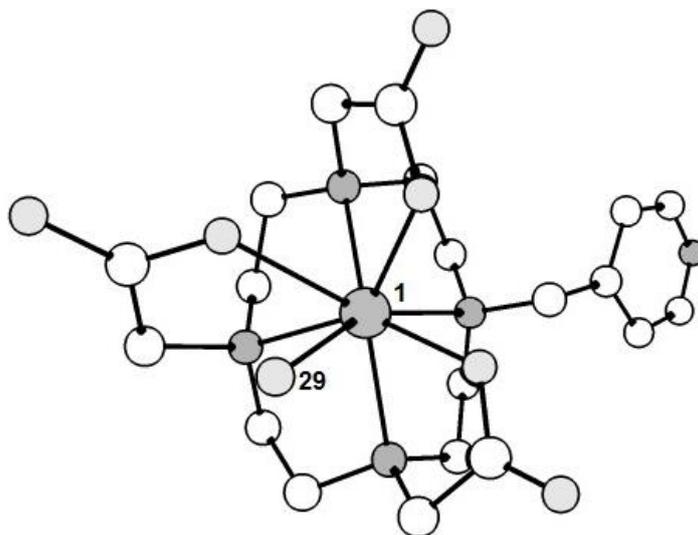


Figura 5.14. Estrutura molecular do GdDOTApy com ênfase para o átomo de oxigênio da molécula de água coordenada ao gadolínio.

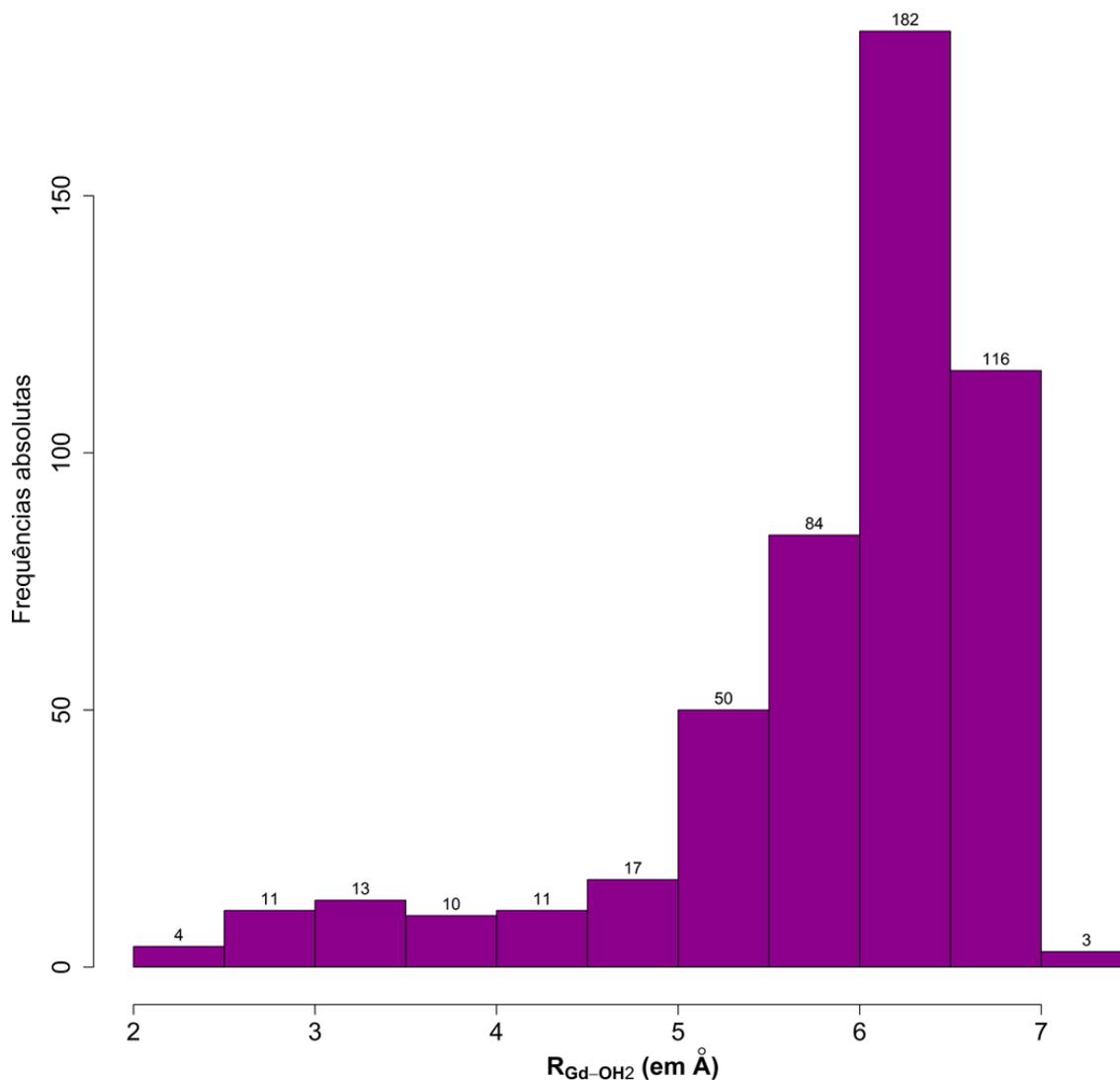


Figura 5.15. Gráfico dos valores das distâncias obtidas entre o gadolínio e a água coordenada no composto GdDOTApy.

Na figura 5.16 podemos observar como varia a temperatura durante a simulação. Percebemos que após a etapa de equilibração a temperatura se mantém em torno de 300 K. Em relação à variação de energia o que

observamos é que após a inicialização a energia do sistema diminui e tende a manter-se em torno de -1017 hartrees. (Ver figura 5.17).

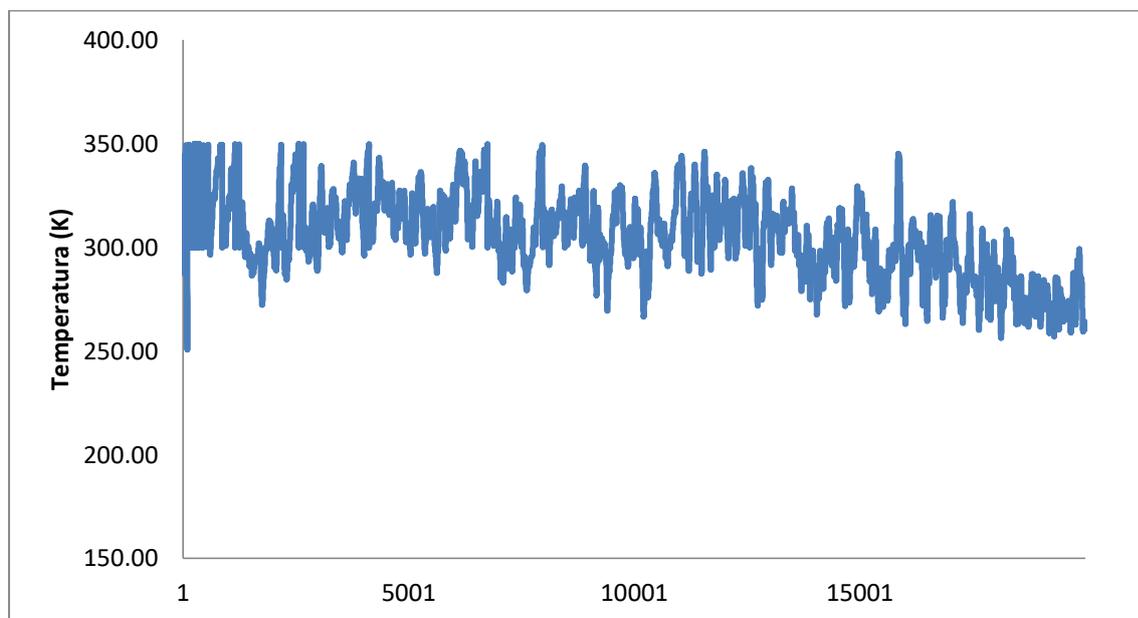


Figura 5.16. Gráfico da variação de temperatura durante a dinâmica molecular do composto GdDOTApy.

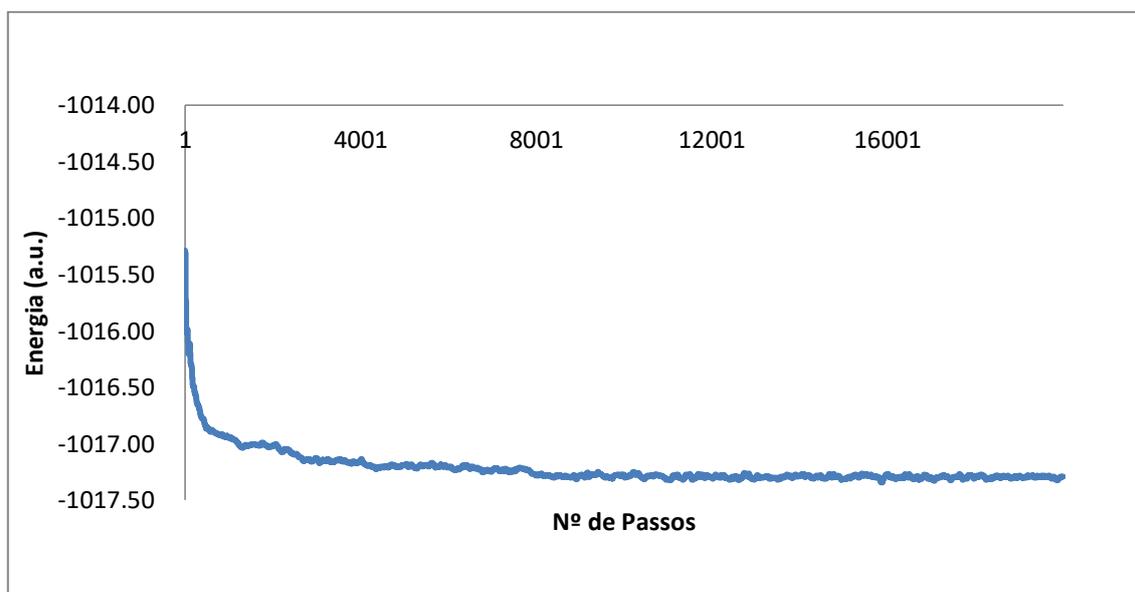


Figura 5.17. Gráfico da variação de energia durante a dinâmica molecular do composto GdDOTApy.

5.3 - Análise da dinâmica molecular do complexo GdDOTApy usando o QMDFP

5.3.1 - Análise dos ângulos formados pelos átomos dos braços acetato

Podemos visualizar na figura 5.18 a estrutura molecular do complexo GdDOTApy identificando os átomos que formam os braços acetato com suas respectivas numerações, os quais compõem os ângulos diedrais escolhidos para análise.

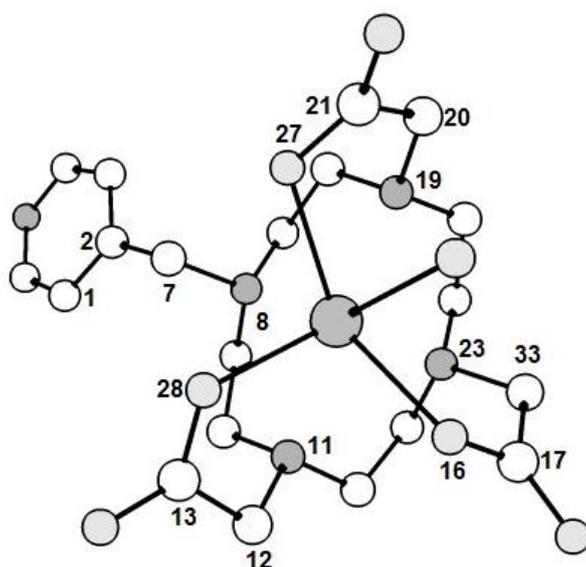


Figura 5.18. Estrutura molecular do GdDOTApy com ênfase para os átomos dos braços acetatos.

Analisando os ângulos diedrais formados pelos átomos dos braços acetatos do composto, observamos que o diedro da figura 5.19a variou

entre $-70,75^\circ$ e $-4,02^\circ$, tendo um valor médio em $-34,27^\circ$. Para esse diedro não houve uma mudança na conformação. Já para o diedro da figura 4.19b observam-se também valores negativos, o que indica uma mudança de conformação. Apresentando uma variação entre $-26,67^\circ$ e $32,16^\circ$ com um valor médio de $2,59^\circ$.

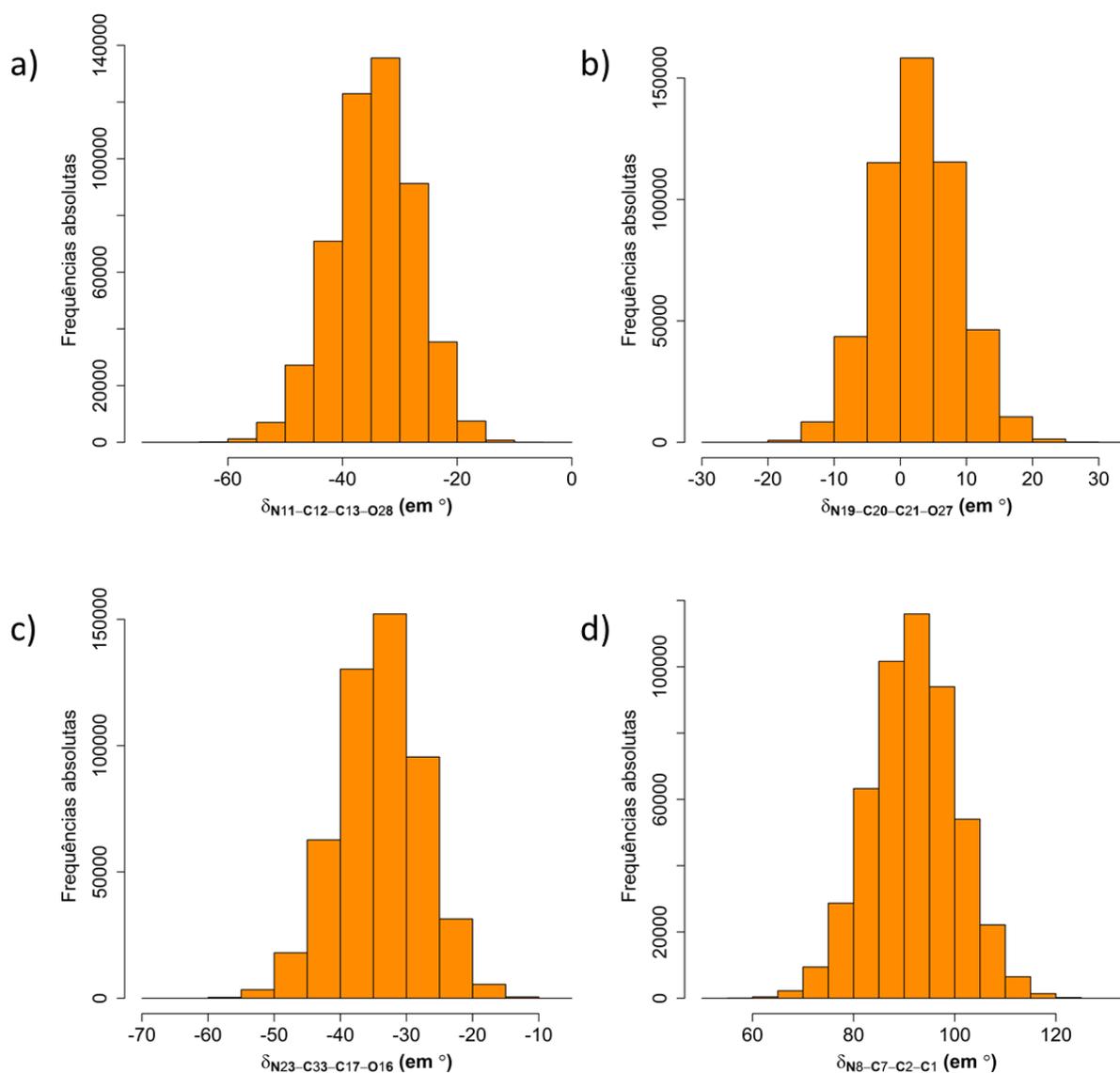


Figura 5.19. Gráfico de distribuição dos valores dos ângulos diedrais formados entre os átomos dos braços acetato do composto GdDOTApy.

5.3.2 - Análise dos ângulos formados pelos átomos do anel tetraaza

Na figura 5.20 visualizamos a estrutura molecular do complexo GdDOTApy identificando os átomos de nitrogênio que formam o anel tetraaza com suas respectivas numerações.

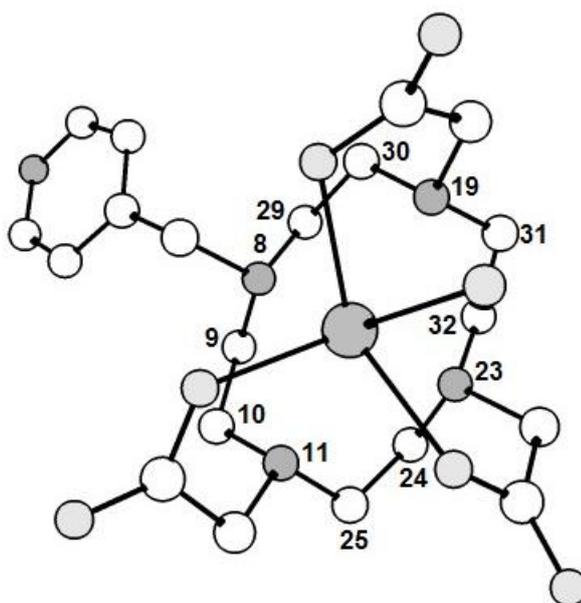


Figura 5.20. Estrutura molecular do GdDOTApy com ênfase para os átomos do anel tetraaza.

O que podemos constatar é que o diedro da figura 5.21a variou entre $-74,01^\circ$ e $-17,82^\circ$, tendo um valor médio em $-46,37^\circ$. Verificamos que para esse diedro não houve uma mudança na conformação, como também para os demais diedros. O diedro N19-C30-C29-N8 (figura 5.21d) apresenta uma variação entre $17,21^\circ$ e $75,93^\circ$ com um valor médio de $48,52^\circ$.

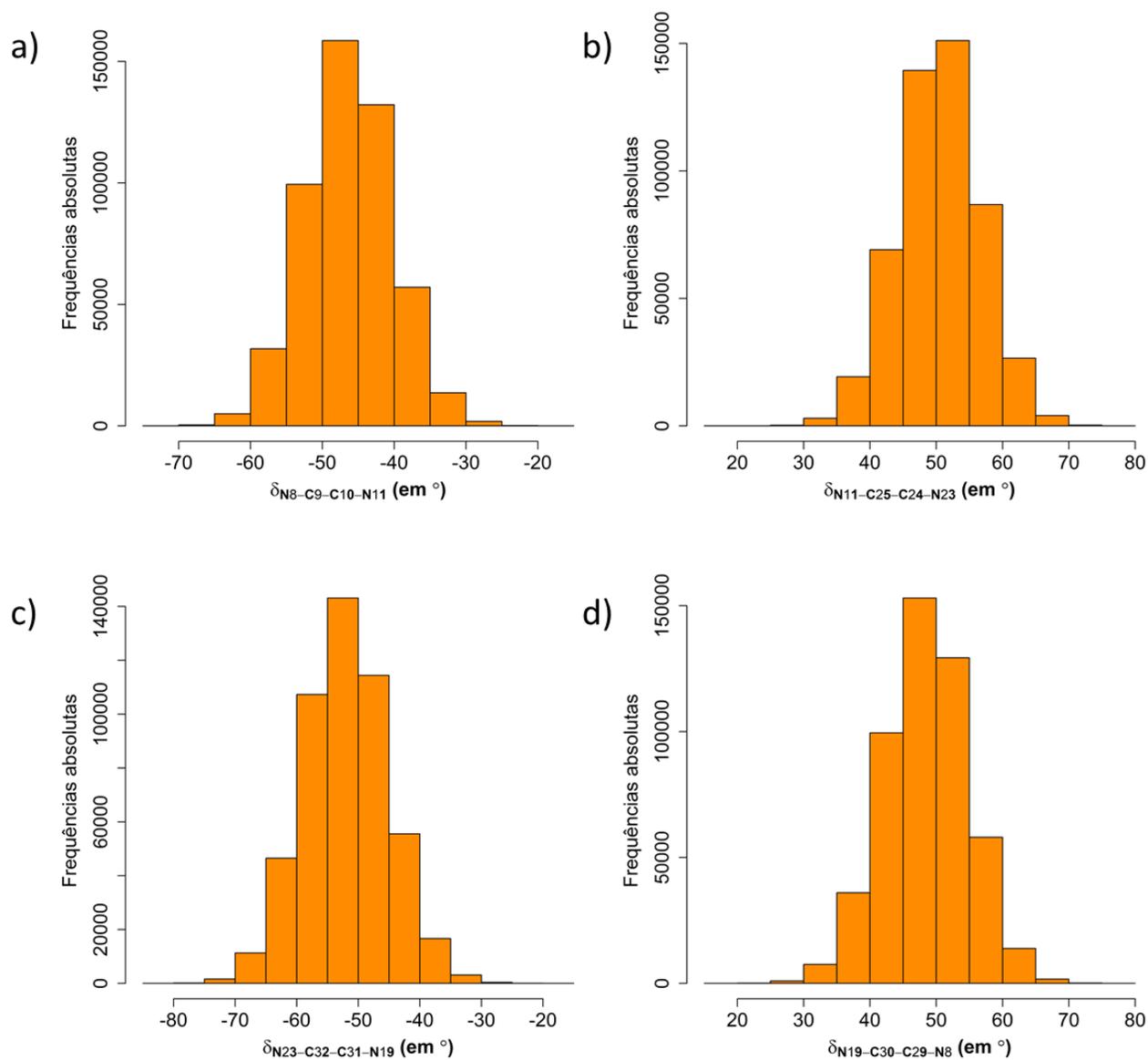


Figura 5.21. Gráfico de distribuição dos valores dos ângulos diedrais formados entre os átomos do anel tetraaza do composto GdDOTApy.

5.3.3 - Análise das Distâncias entre os átomos

Analisando a distância entre os átomos, o que vemos é que entre o átomo de gadolínio e o oxigênio (Gd-O) dos braços acetatos (Gd1-O16, Gd1-O27, Gd1-O28) obteve-se uma média de 2,5Å, sendo a distância

mínima encontrada em torno de 2,096 Å e a distância máxima sendo 3,074 Å. Na figura 5.22 podemos visualizar os oxigênios dos braços acetato com a numeração dos seus átomos.

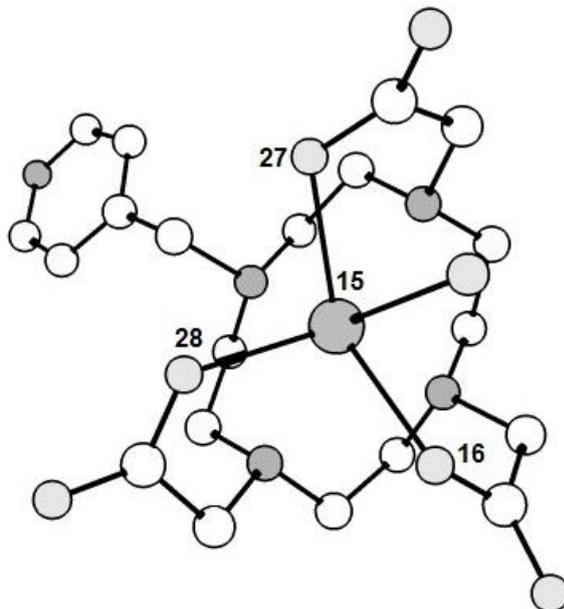


Figura 5.22. Estrutura molecular do GdDOTApy com ênfase para os átomos de oxigênio ligados ao gadolínio

A figura 5.23 mostra o gráfico com os valores das distâncias obtidas entre o gadolínio e os átomos de oxigênio dos braços acetato.

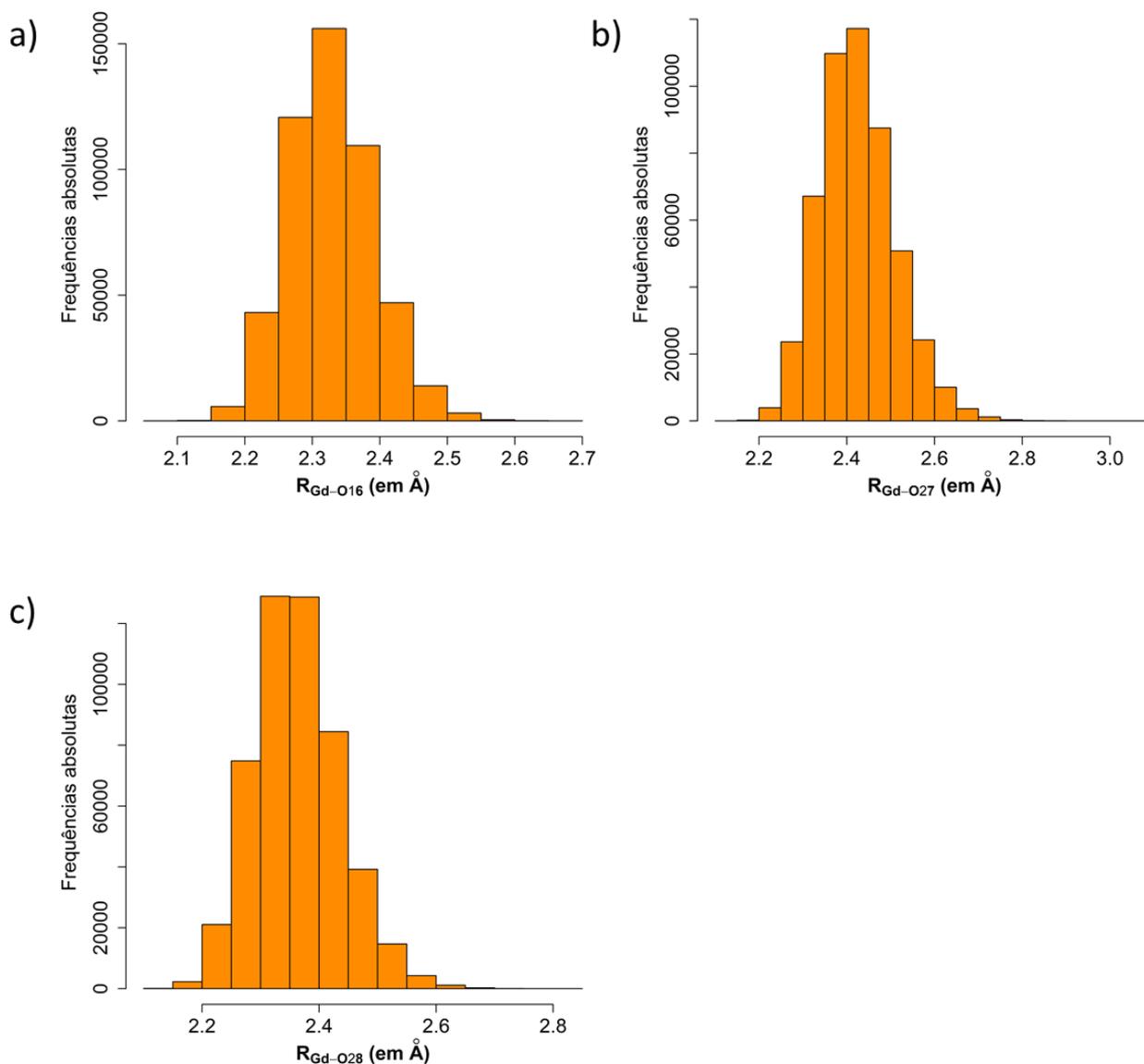


Figura 5.23. Gráfico dos valores das distâncias obtidas entre o gadolínio e os átomos de oxigênio no composto GdDOTApy.

As distâncias entre o Gd e N para as quatro ligações no anel tetraza variou em torno de $2,7\text{Å}$. As distâncias mínimas encontradas foram de $2,336\text{Å}$. As distâncias máximas encontradas foram de $3,501\text{Å}$

aproximadamente. Na figura 5.24 podemos visualizar os nitrogênios do anel tetraaza com a numeração dos seus átomos.

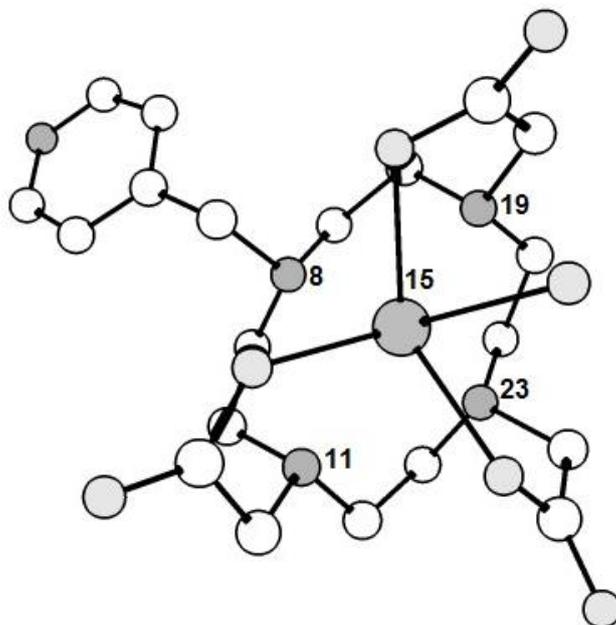


Figura 5.24. Estrutura molecular do GdDOTApy com ênfase para os átomos de nitrogênio do anel tetraaza.

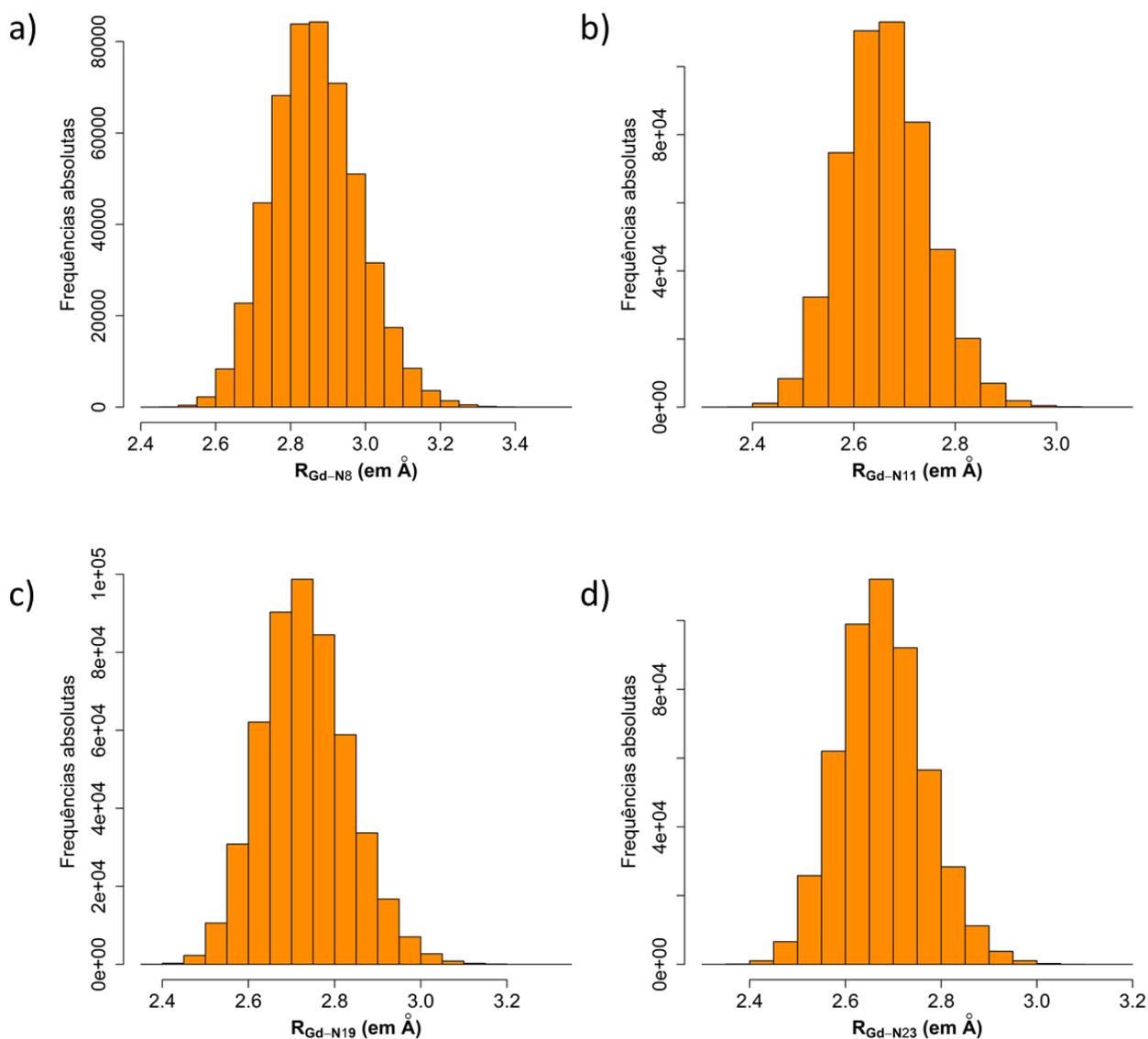


Figura 5.25. Gráfico dos valores das distâncias obtidas entre o gadolínio e os átomos de nitrogênio do anel tetraaza no composto GdDOTApy.

Analisando a distância do gadolínio ao oxigênio da água coordenada (Gd-H₂O) vemos que teve um valor mínimo de 2,172Å variando até 2,901Å. Desta forma, pode-se considerar a saída da molécula de água inicialmente ligada ao gadolínio. Na figura 5.26 vemos a estrutura do

GdDOTApy com destaque para a ligação entre o gadolínio e o oxigênio da água coordenada.

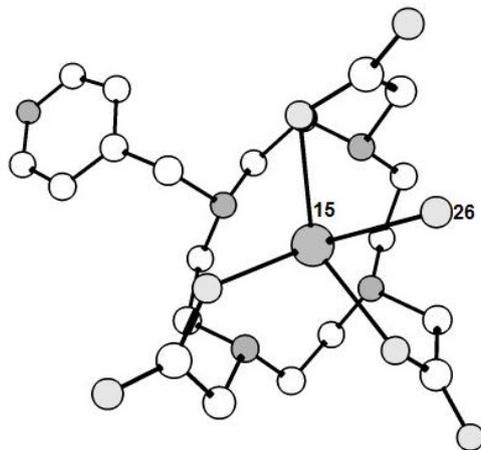


Figura 5.26. Estrutura molecular do GdDOTApy com ênfase para o átomo de oxigênio da molécula de água coordenada ao gadolínio.

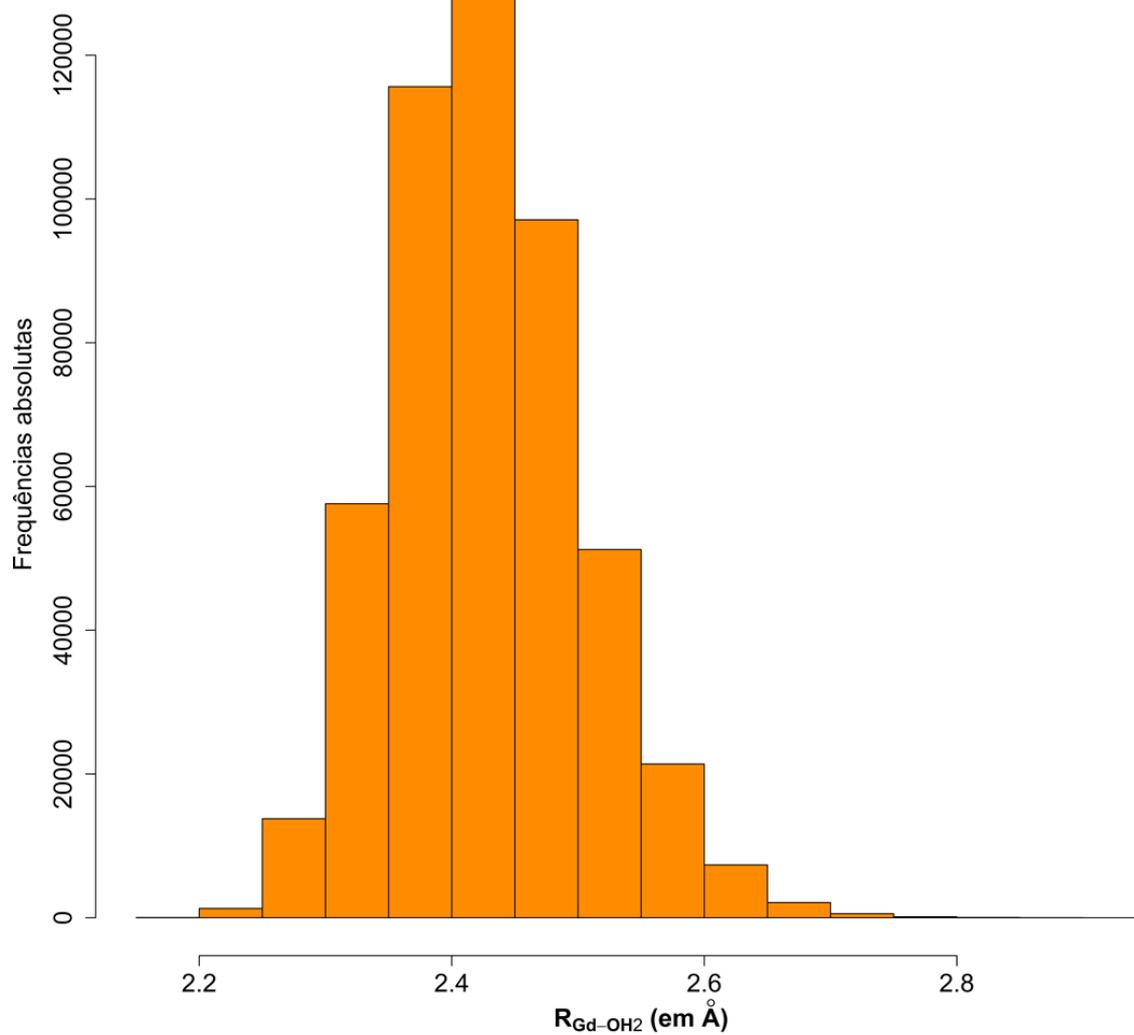


Figura 5.27. Gráfico dos valores das distâncias obtidas entre o gadolínio e a água coordenada no composto GdDOTAp.

5.4 - Análise da dinâmica molecular do complexo MnEDTA cistamina

Primeiramente analisaremos os ângulos diedrais formados pelos átomos dos braços do composto. Podemos visualizar na figura 5.28 a estrutura molecular do complexo MnEDTA cistamina identificando os átomos que formam os braços com suas respectivas numerações, os quais compõem os ângulos diedrais escolhidos para análise.

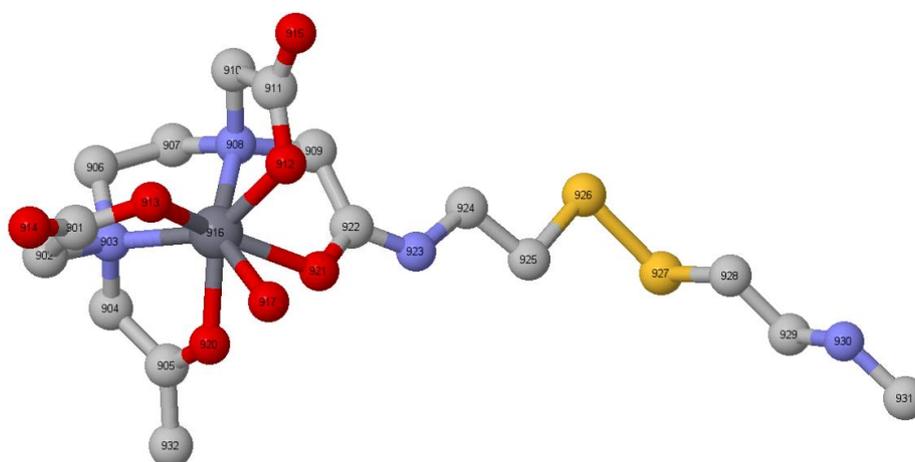


Figura 5.28. Estrutura molecular do Mn-EDTA cistamina.

Observamos que durante toda a dinâmica o diedro da figura 5.29a variou entre $-53,68^\circ$ e $49,68^\circ$, tendo um valor médio em $-12,22^\circ$. Para esse diedro observam-se mudança de sinal o que indica uma exploração local do espaço conformacional. O mesmo fato ocorre com os outros três diedros dos braços (figura 4.29b, 4.29c, 4.29d). O diedro da figura 5.29b apresenta uma variação entre $-48,96^\circ$ e $49,38^\circ$ com um valor médio de $-10,58^\circ$. Para o diedro da figura 5.29c vemos uma variação entre $-52,99^\circ$ e $22,01^\circ$ com um valor médio de $-15,81^\circ$. Observamos que para o diedro

da figura 5.29d temos uma variação entre $-52,53^\circ$ e $135,50^\circ$ com um valor médio de $-2,42^\circ$.

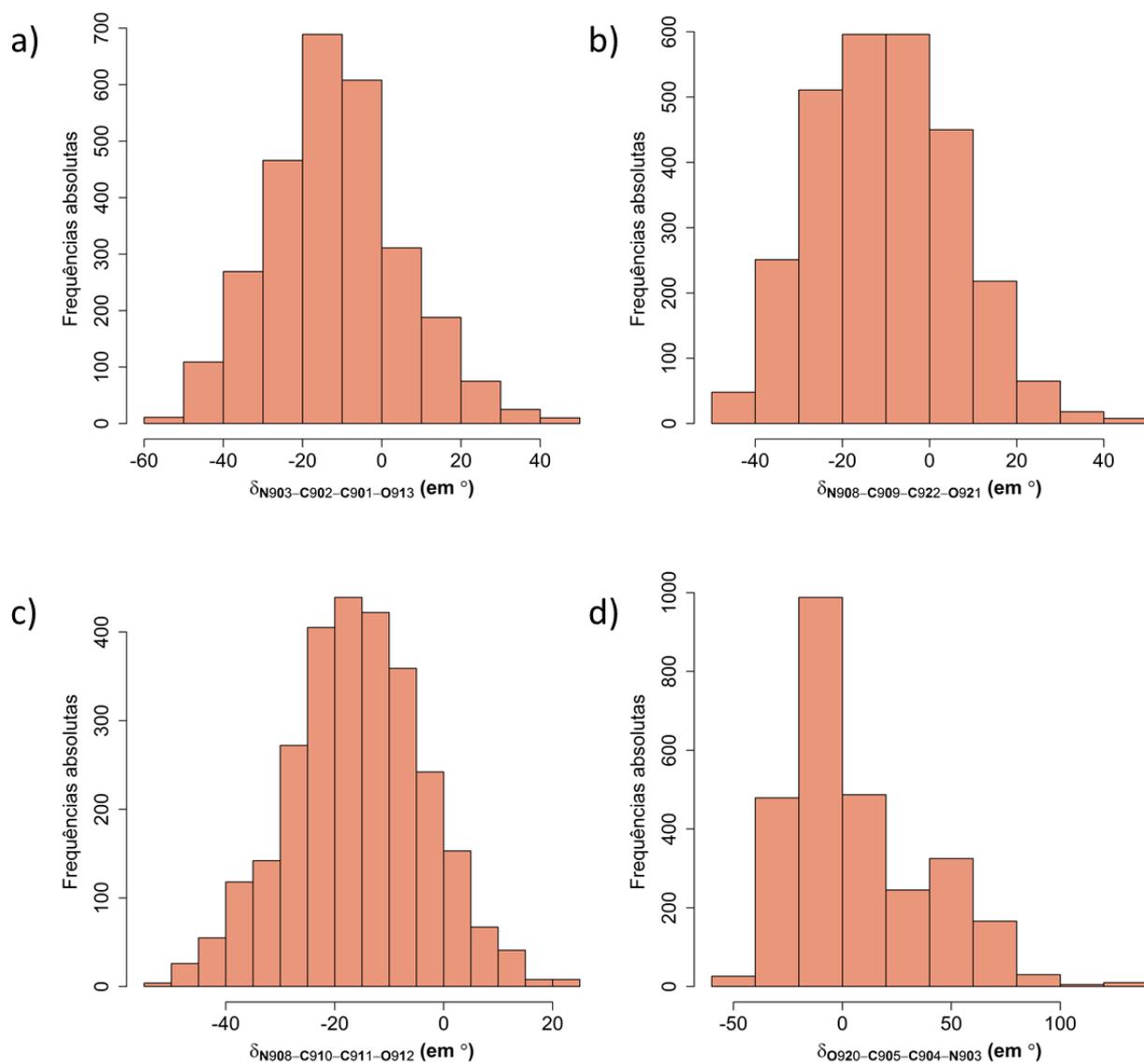


Figura 5.29. Gráfico de distribuição dos valores dos ângulos diedrais formados entre os átomos dos braços do composto Mn-EDTA cistamina.

5.4.1 - Análise dos ângulos diedros formados pelos átomos do nitrogênio

Na figura 5.30 visualizamos a estrutura molecular do complexo GdDOTApy identificando os átomos de nitrogênio que compõem o anel com suas respectivas numerações.

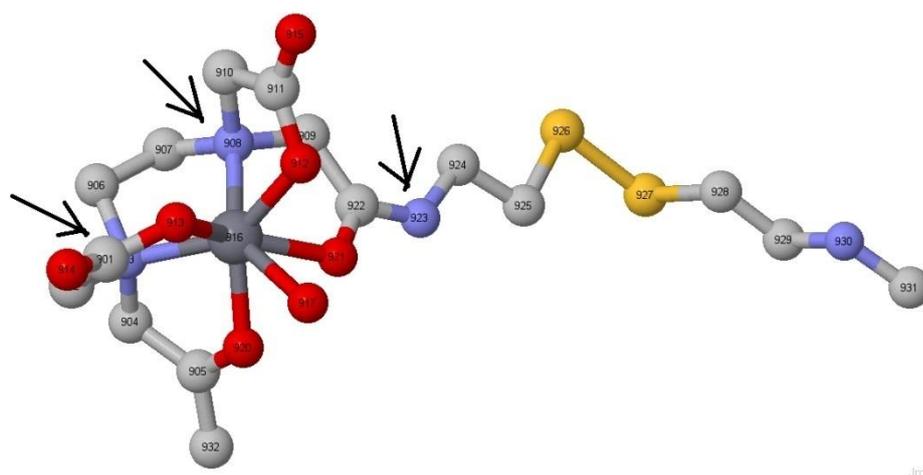


Figura 5.30. Estrutura molecular do Mn-EDTA cistamina com ênfase para os átomos de nitrogênio.

O que podemos constatar é que durante toda a dinâmica o diedro N903-C906-C907-N908 variou entre $-70,35^\circ$ e $39,40^\circ$, tendo um valor médio em $-43,68^\circ$. Verificamos que para esse primeiro diedro houve uma mudança na conformação, pois constatamos uma variação dos sinais. Observamos também que o mesmo padrão se repete para os outros diedros (ver figura 5.31).

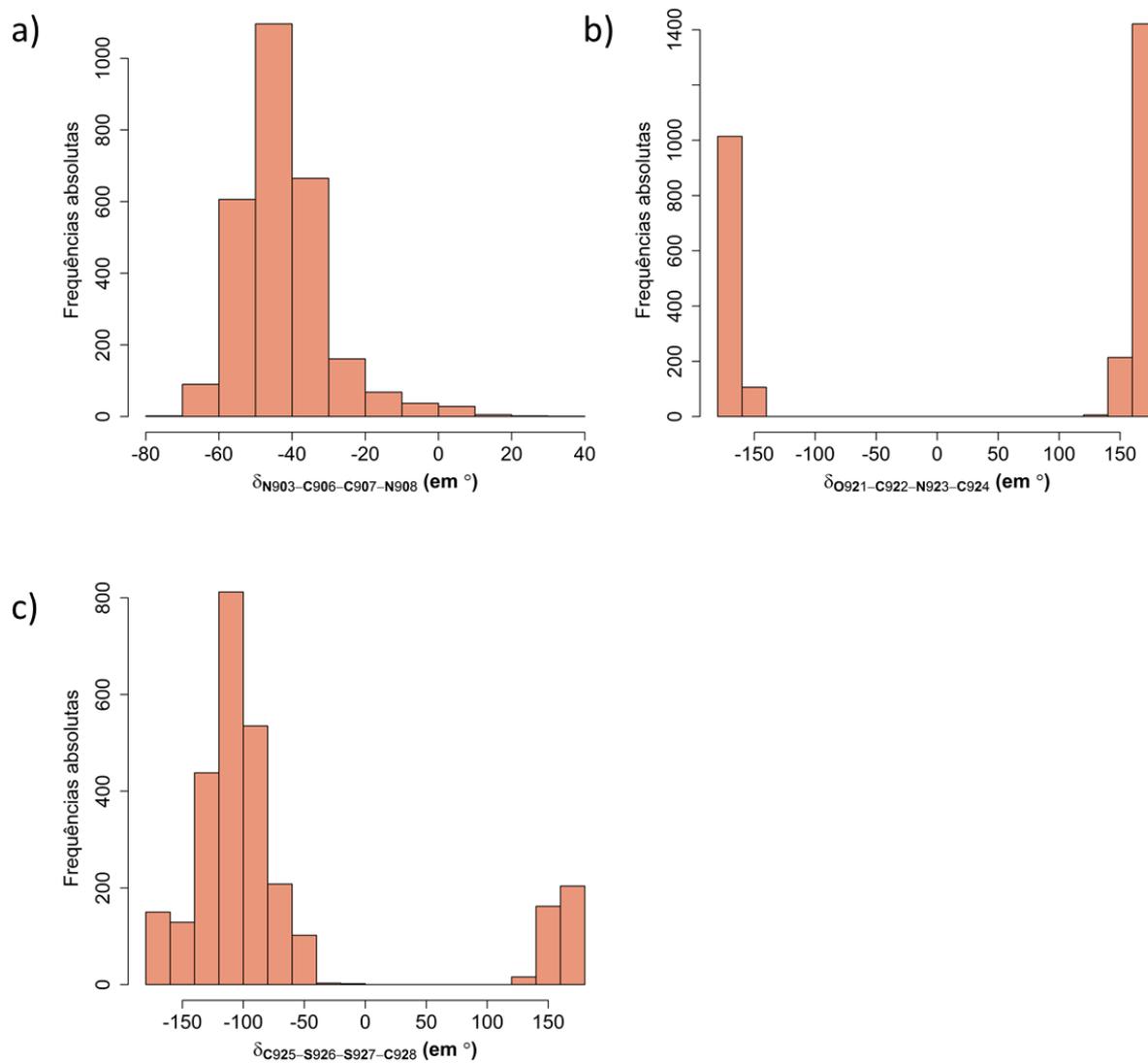


Figura 5.31. Gráfico de distribuição dos valores dos ângulos diedrais formados entre os átomos de nitrogênio do composto Mn-EDTA cistamina.

5.4.2 - Análise das Distâncias entre os átomos

Observando o gráfico da figura 5.33 vemos que as distâncias médias entre o manganês e o oxigênio (Mn-O) dos braços variaram numa média de 2,0 Å. Sendo a distância mínima encontrada de 1,826Å e a distância máxima de 2,552 Å para Mn916-O912. Para o Mn916-O913a distância mínima foi de 1,807Å e a distância máxima foi de 2,385 Å. Para o Mn916-O920 a distância mínima foi de 1,847Å e a distância máxima foi de 4,786Å. Este dado nos mostra que houve um rompimento desta ligação. Para o Mn916-O921 a distância mínima foi de 1,763Å e a distância máxima foi 2,567Å. Na figura 5.32 podemos visualizar os oxigênios dos braços com a numeração dos seus átomos.

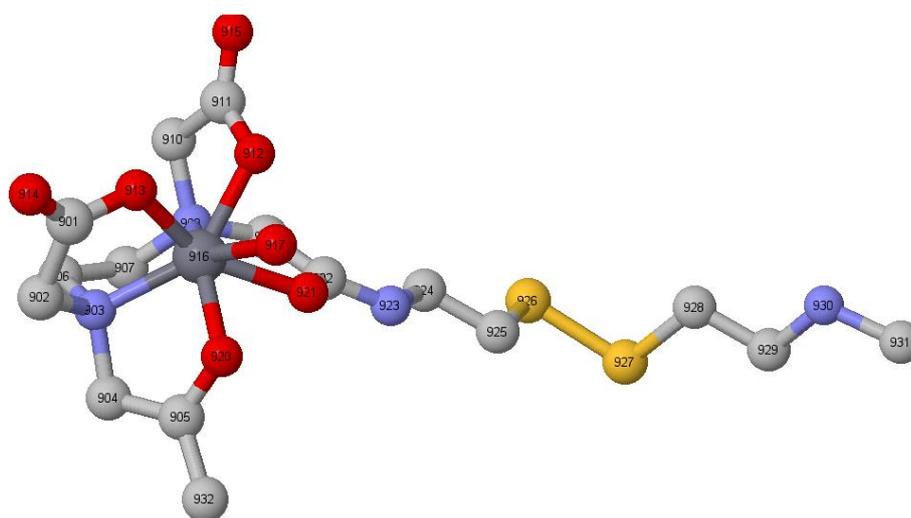


Figura 5.32. Estrutura molecular do Mn-EDTA cistamina com ênfase para os átomos de oxigênio ligados ao manganês.

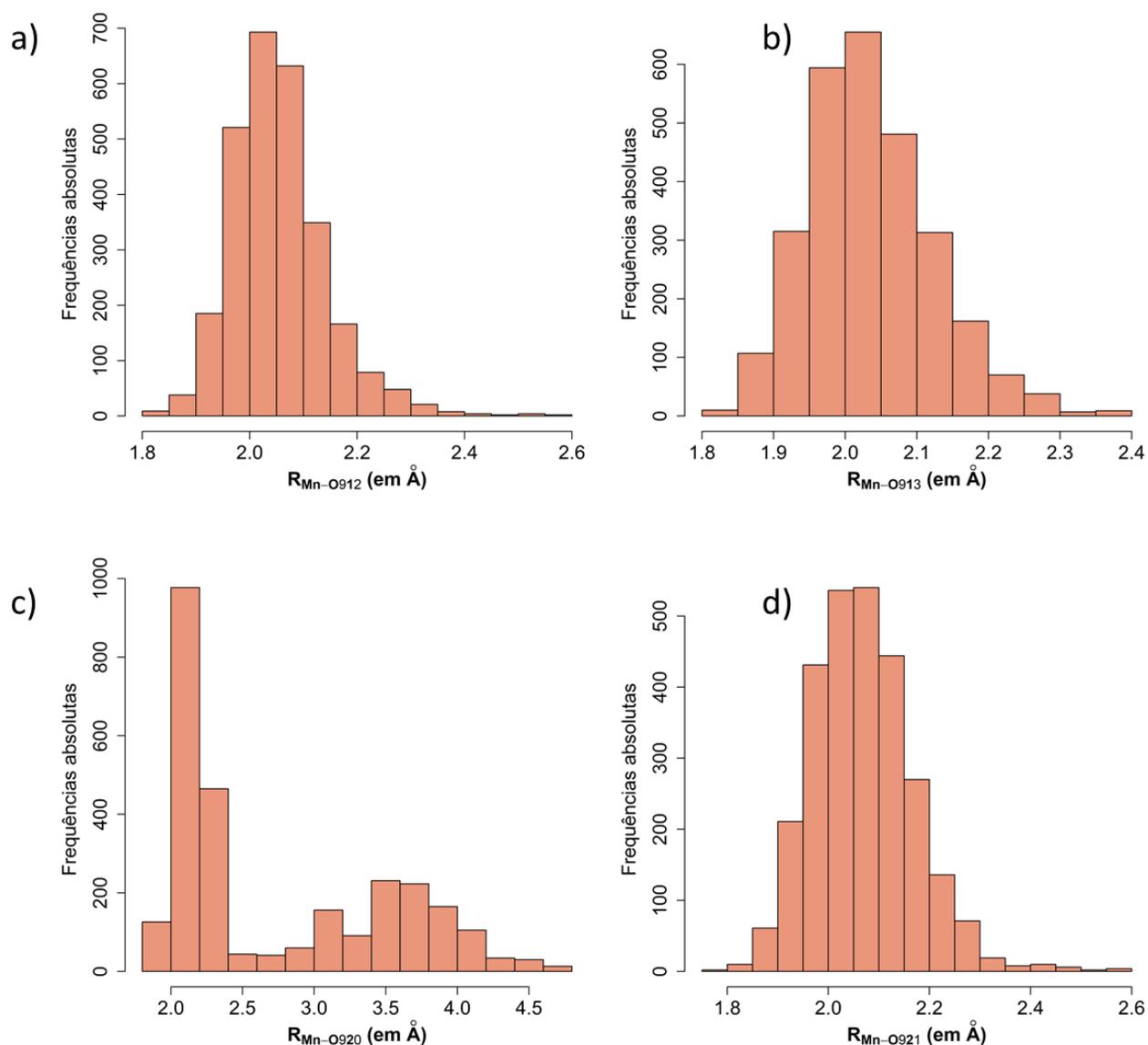


Figura 5.33. Gráfico dos valores das distâncias obtidas entre o manganês e os átomos de oxigênio no composto Mn-EDTA cistamina.

As distâncias mínimas entre o Gd e N para as duas ligações no anel variou em torno de 1,8 Å. As distâncias médias encontradas variaram em torno de 1,97 Å. As distâncias máximas encontradas variaram em torno de 2,2 Å (ver figura 5.35).

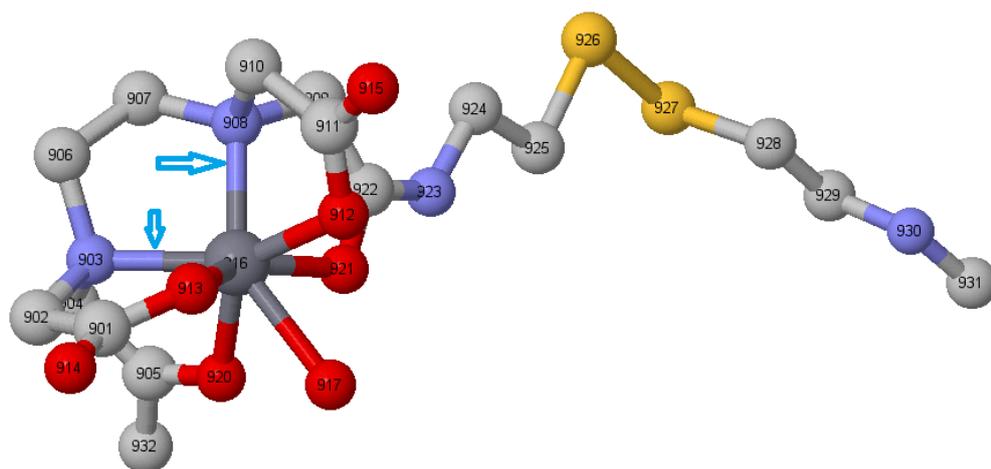


Figura 5.34. Estrutura molecular do Mn-EDTA cistamina com ênfase para as distâncias entre o manganês e os átomos de nitrogênio.

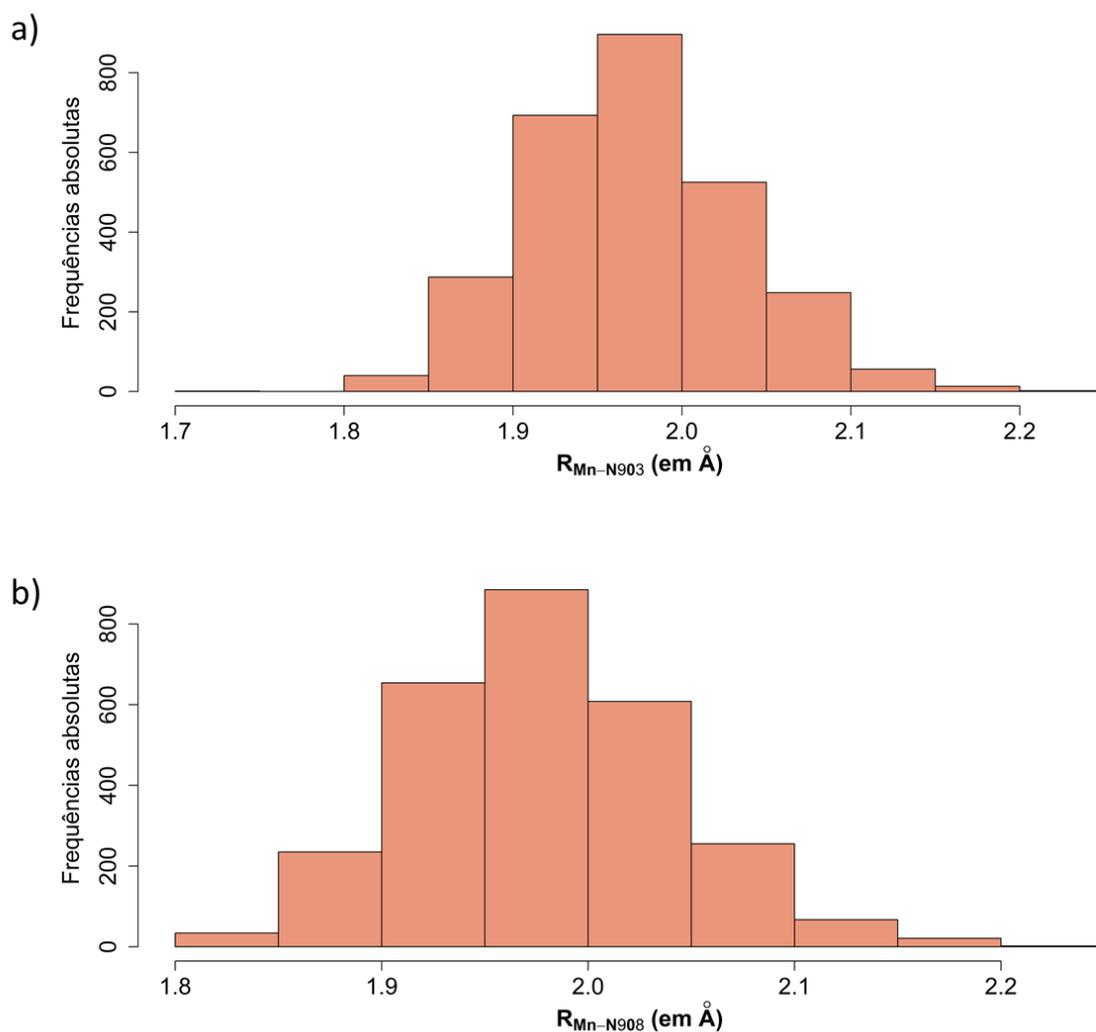


Figura 5.35. Gráfico dos valores das distâncias obtidas entre o manganês e os átomos de nitrogênio do anel no composto Mn-EDTA cistamina.

Podemos observar que a distância Gd-H₂O teve um valor mínimo de 1,752Å variando até 2,701Å. Sendo a distância média encontrada em torno de 2,138Å.

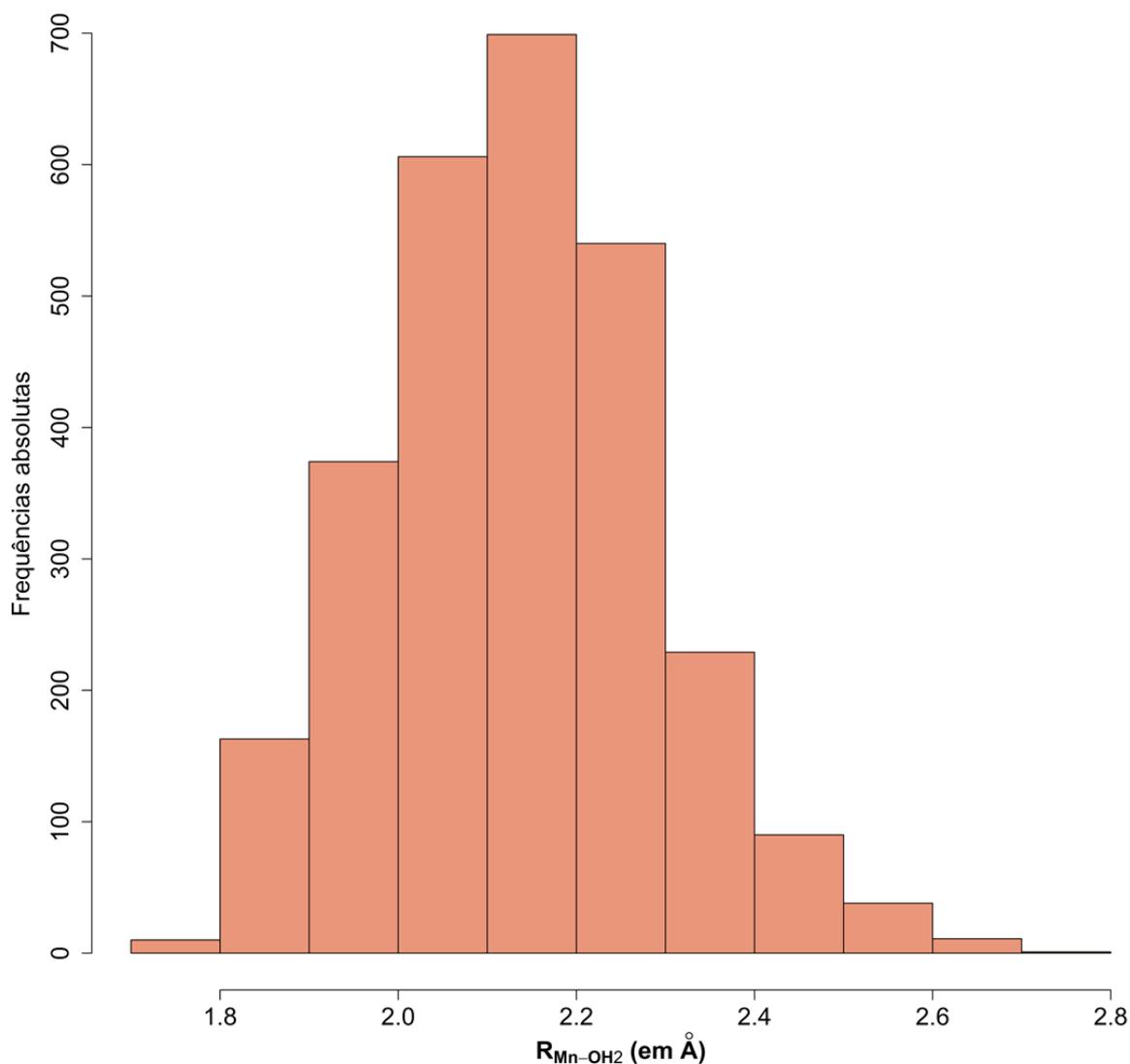


Figura 5.36. Gráfico dos valores das distâncias obtidas entre o manganês e a água coordenada no composto Mn-EDTA cistamina.

Na figura 5.37 podemos observar variação de energia. Vemos que a energia se manteve constante em torno de -3728 a.u. Observamos no gráfico 5.38 que a temperatura do sistema inicialmente está alta em torno de 450 K, após estabilização variou entre, aproximadamente, 300 a 340K.

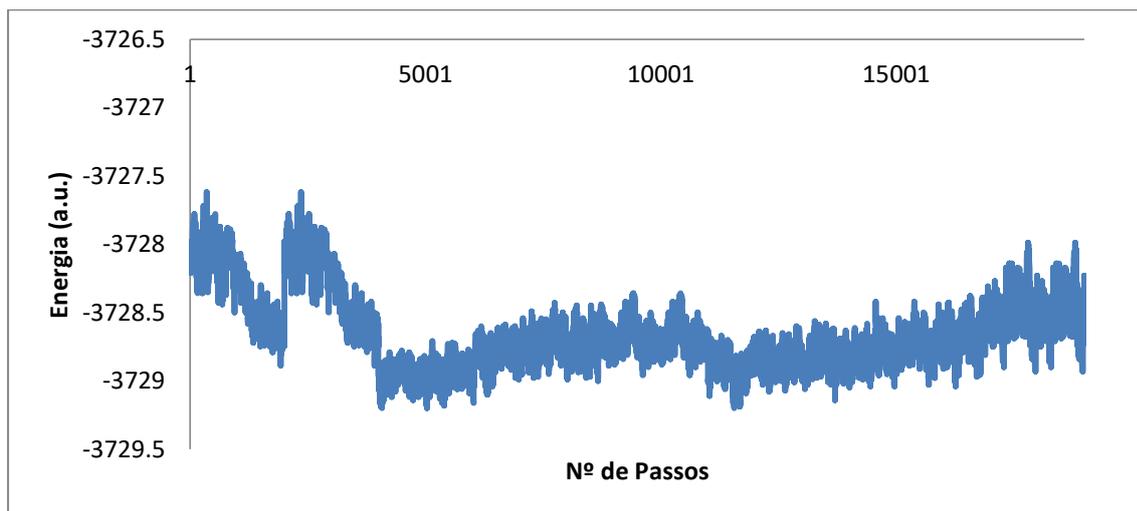


Figura 5.37. Gráfico da variação de energia durante a dinâmica molecular do composto Mn-EDTA cistamina.

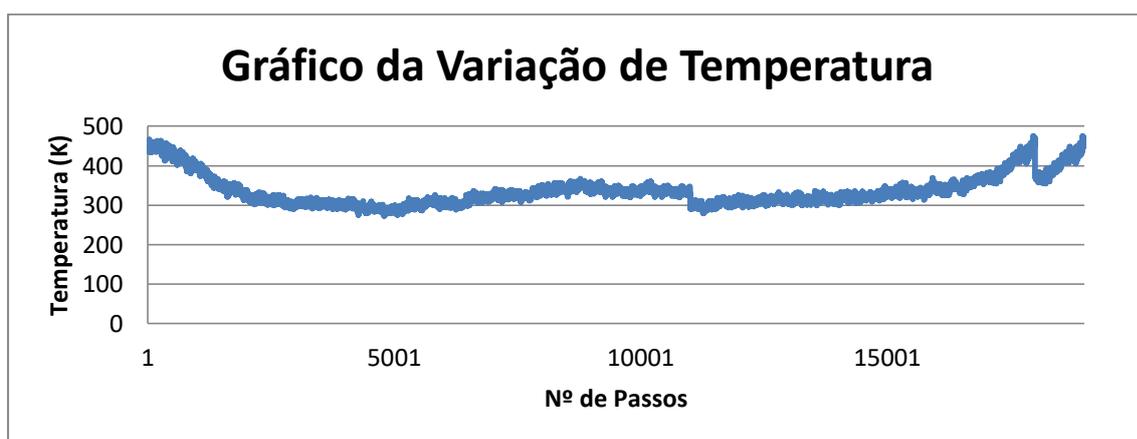


Figura 5.38. Gráfico da variação de temperatura durante a dinâmica molecular do composto Mn-EDTA cistamina.

É preciso destacar a importância do nosso trabalho, pois os nossos cálculos foram dificultados devido ao custo computacional. Para se ter ideia, um cálculo de dinâmica molecular usando o programa CP2K durava

aproximadamente quatro dias para a execução de 1000 passos de 1 fs utilizando doze processadores Intel I7 de 3.2 GHz. Sendo assim, não tínhamos tempo hábil para dar margem ao teste de outras propriedades.

Face toda a esta dificuldade, tendo em vista que os programas de simulação molecular que contém parâmetros para gadolínio são ainda restritos e não tão triviais de serem usados, esbarramos em alguns obstáculos para a obtenção de alguns resultados. Porém, mesmo com toda esta problemática, conseguimos superar as dificuldades e atingir resultados relevantes. Por exemplo, foi feito 20.000 passos de dinâmica com tamanho de passo de 1 fs (total de 20 ps). Cálculo que durava em média até três meses para se ter alguma trajetória válida. Por isto, os resultados obtidos neste trabalho foram significativos pelo fato de conseguirmos realizar cálculos tão robustos que demandam alto custo computacional.

5.5 - Análise dos Resultados Obtidos para os complexos GdDOTA_A e GdDOTA_IA usando o QMDF

Inicialmente realizamos a otimização de geometria do sistema DOTA, nas conformações A e IA, e também para o sistema DOTAPY. Para esta etapa foi utilizado o programa ORCA com o método B3LYP-D3, que inclui os efeitos de dispersão "D3" desenvolvidos pelo prof. Stefan Grimme no funcional B3LYP, com a base 6-31(d,p). Foi também considerado o ECP MWB53 (53 elétrons) para o átomo de Gadolínio. Os cálculos de

otimização de geometria e cálculo de frequência foram realizados em fase gasosa. Na figura 5.39 temos a estrutura molecular do GdDOTA conformação A (GdDOTA_A).

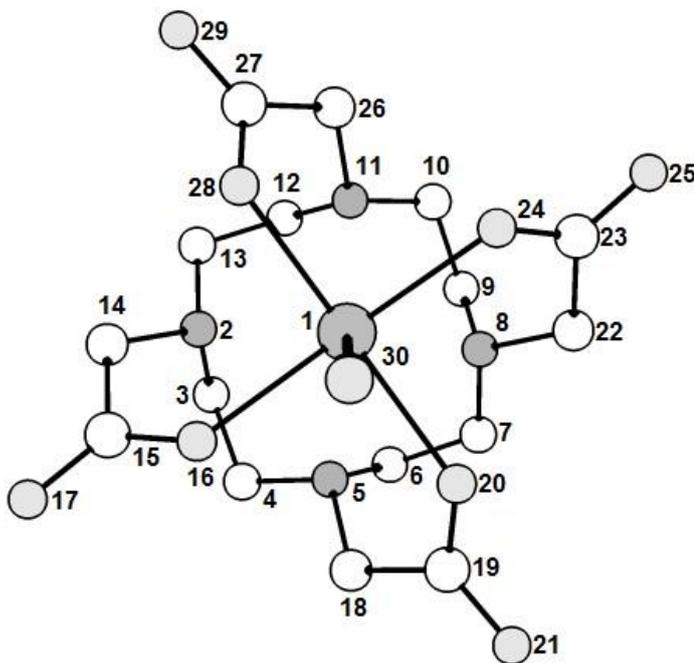


Figura 5.39. Estrutura molecular do GdDOTA conformação A.

O próximo passo foi fazer um novo cálculo de otimização de geometria para estes sistemas, agora considerando o efeito do solvente. Para isto, foi utilizado o modelo COSMO.

Com as Hessianas obtidas com o programa ORCA, utilizamos o programa QMDFP para gerar um potencial clássico e a partir deste potencial foi realizada uma dinâmica clássica de 10 ns, em passos de 0,5 fs. Inicialmente o sistema é submetido as condições do ensemble NVT por 2.000.000 fs em passo de 1 fs.

5.5.1 - Análise da dinâmica molecular do complexo GdDOTA_A

Primeiramente analisaremos os ângulos diedrais formados pelos átomos dos braços acetatos do composto. Podemos visualizar na figura 5.40a estrutura molecular do complexo GdDOTA_A identificando os átomos que formam os braços acetato com suas respectivas numerações, os quais compõe os ângulos diedrais escolhidos para análise.

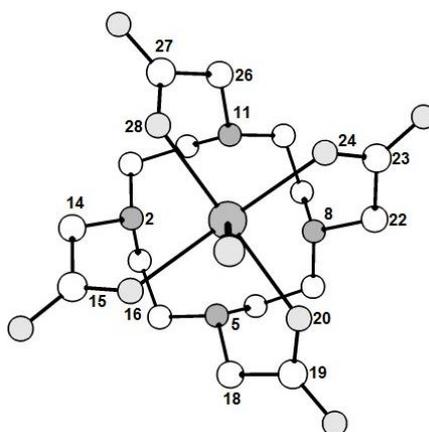


Figura 5.40. Estrutura molecular do GdDOTA_A com ênfase para os átomos dos braços acetatos.

Observamos que durante toda a dinâmica o diedro da figura 5.41a variou entre 0,85 e 72,27°, tendo um valor médio em 34,26°. Para esse diedro observamos que não houve uma mudança na conformação, uma vez que não apresenta valores negativos. Observamos também que o mesmo padrão se repete para os outros diedros.

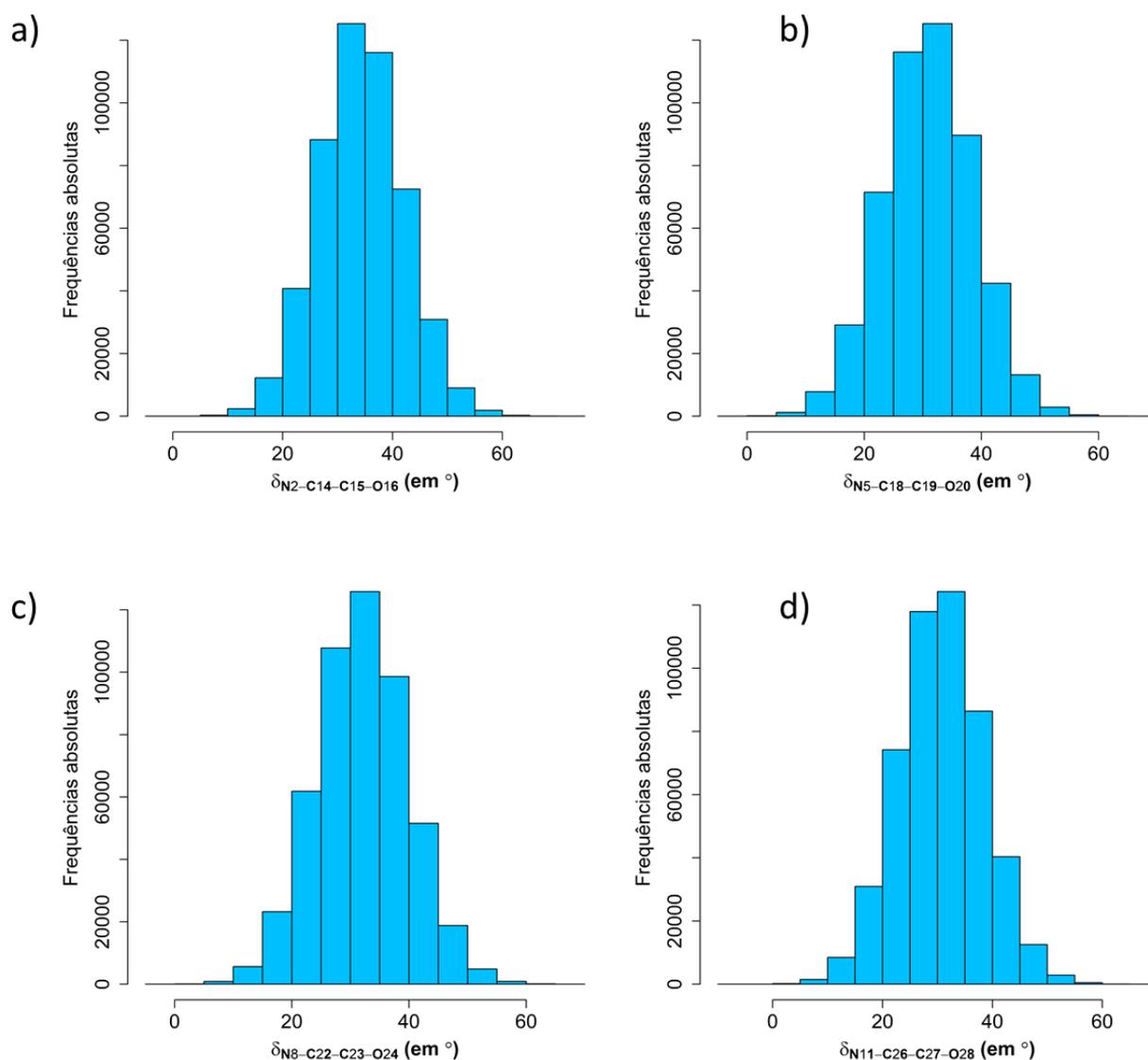


Figura 5.41. Gráfico de distribuição dos valores dos ângulos diedrais formados entre os átomos dos braços acetato do composto GdDOTA_A.

5.5.1.1 - Análise dos ângulos formados pelos átomos do anel tetraza

Na figura 5.42 visualizamos a estrutura molecular do complexo GdDOTA_A identificando os átomos de nitrogênio que formam o anel tetraza com suas respectivas numerações.

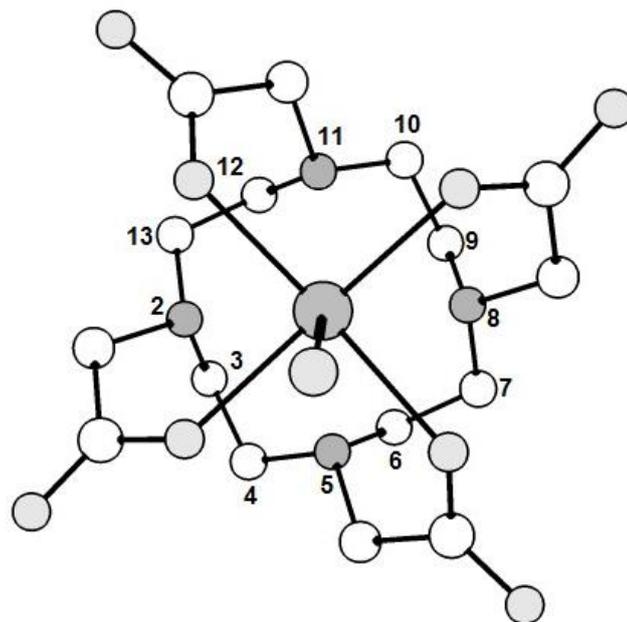


Figura 5.42. Estrutura molecular do GdDOTA_A com ênfase para os átomos do anel tetraaza.

O que podemos verificar é que durante toda a dinâmica o diedro N2-C3-C4-N5 (ver figura 5.43) variou entre $-99,78^\circ$ e $-21,30^\circ$, tendo um valor médio em $-58,24^\circ$. Verificamos que para esse primeiro diedro não houve uma mudança na conformação. Observamos também que o mesmo padrão se repete para os outros diedros. O diedro N11-C12-C13-N2 apresenta uma variação entre $-102,20^\circ$ e $-27,54^\circ$ com um valor médio de $-61,90^\circ$.

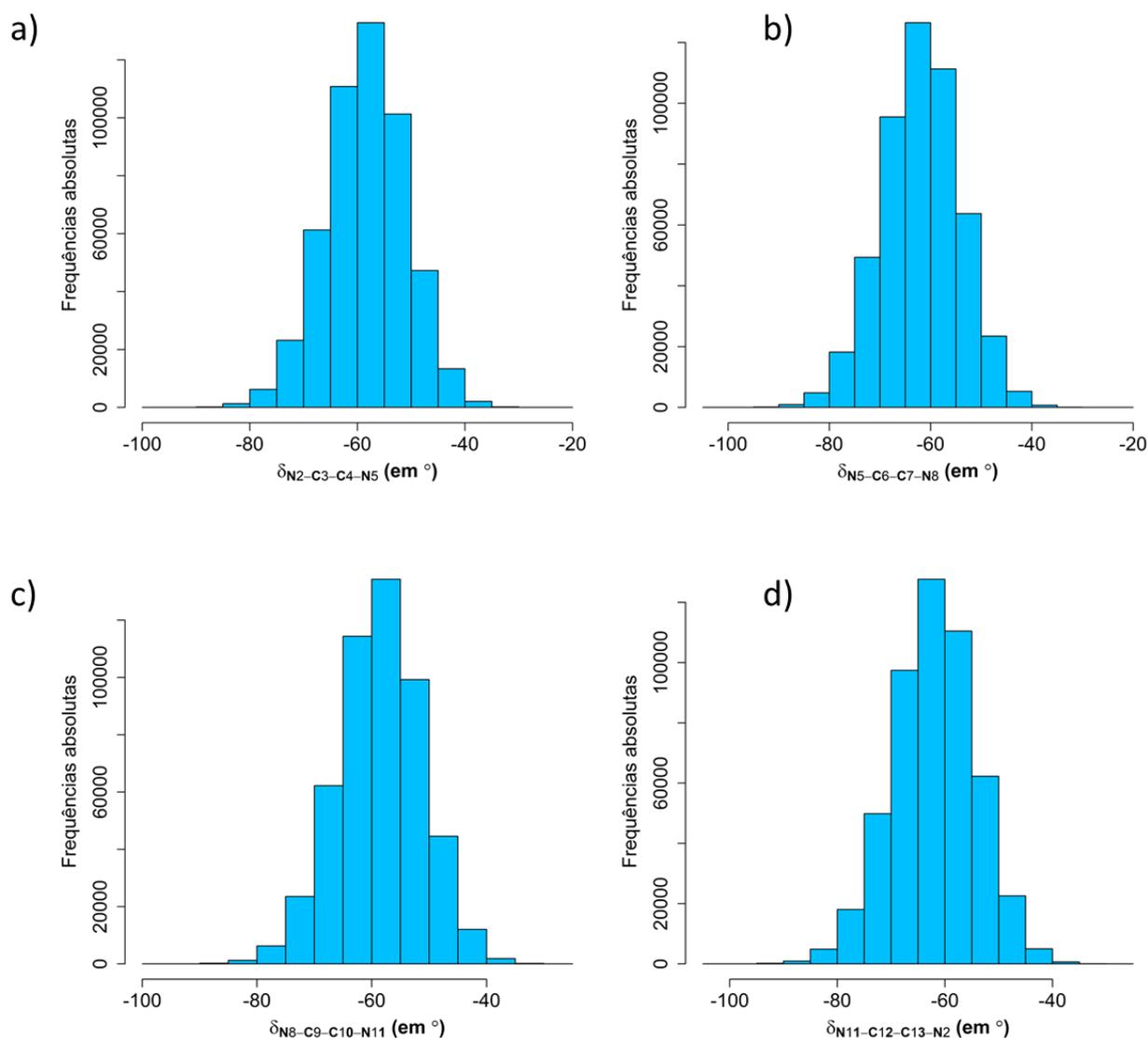


Figura 5.43. Gráfico de distribuição dos valores dos ângulos diedrais formados entre os átomos do anel tetraza do composto GdDOTA_A.

5.5.1.2 - Análise das Distâncias entre os átomos

O que se pode perceber é que durante toda a simulação a distância do átomo de gadolínio ao oxigênio (Gd-O) dos braços acetatos (Gd1-O16, Gd1-O20, Gd1-O24, Gd1-O28) permaneceu numa média de 2,5 Å, sendo

a distância mínima encontrada em torno de 2,154 Å e a distância máxima sendo 3,711 Å. Na figura 5.44 podemos visualizar os oxigênios dos braços acetato com a numeração dos seus átomos.

Para o Gd1-O16 a distância mínima foi de 2,201Å e a distância máxima foi de 3,711Å. Desta forma, o que se percebe é que neste ponto o braço acetato se desconecta do gadolínio. A figura 5.45 mostra o gráfico com os valores das distâncias obtidas entre o gadolínio e os átomos de oxigênio dos braços acetato.

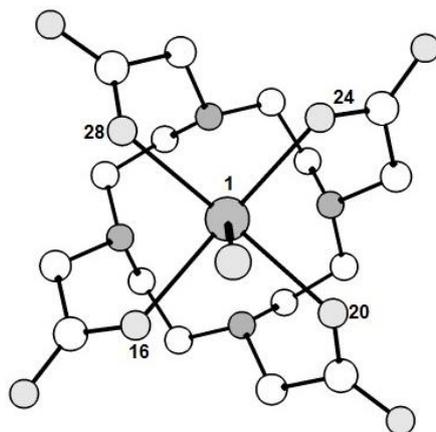


Figura 5.44. Estrutura molecular do GdDOTA_A com ênfase para os átomos de oxigênio ligados ao gadolínio

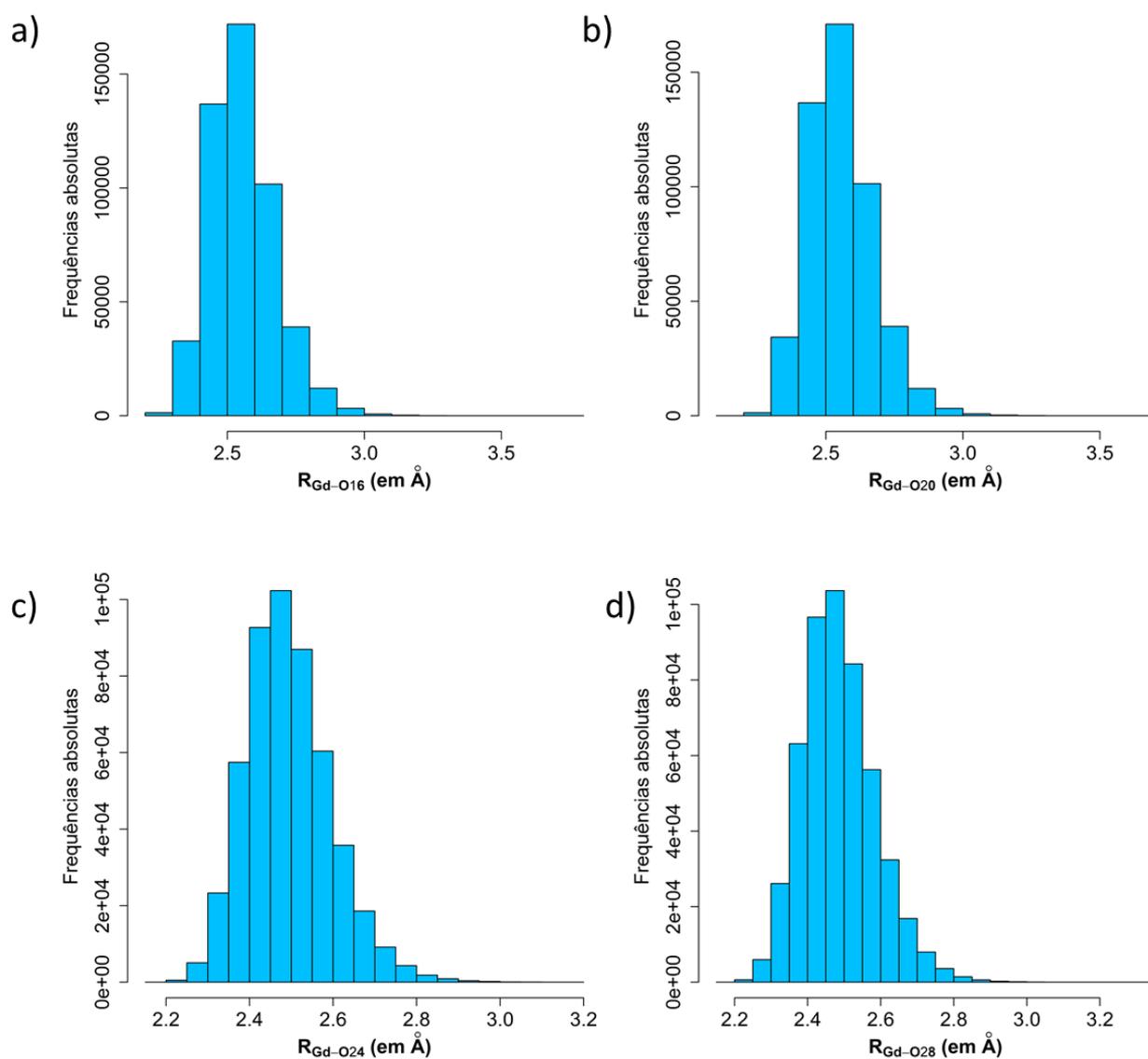


Figura 5.45. Gráfico dos valores das distâncias obtidas entre o gadolínio e os átomos de oxigênio no composto GdDOTA_A.

As distâncias entre o Gd e N para as quatro ligações no anel tetraaza variou em torno de 3,0 Å. As distâncias mínimas encontradas foram em torno de 2,5 Å. As distâncias máximas encontradas foram de 3,6Å aproximadamente. Na figura 5.46 podemos visualizar os nitrogênios do anel tetraaza com a numeração dos seus átomos.

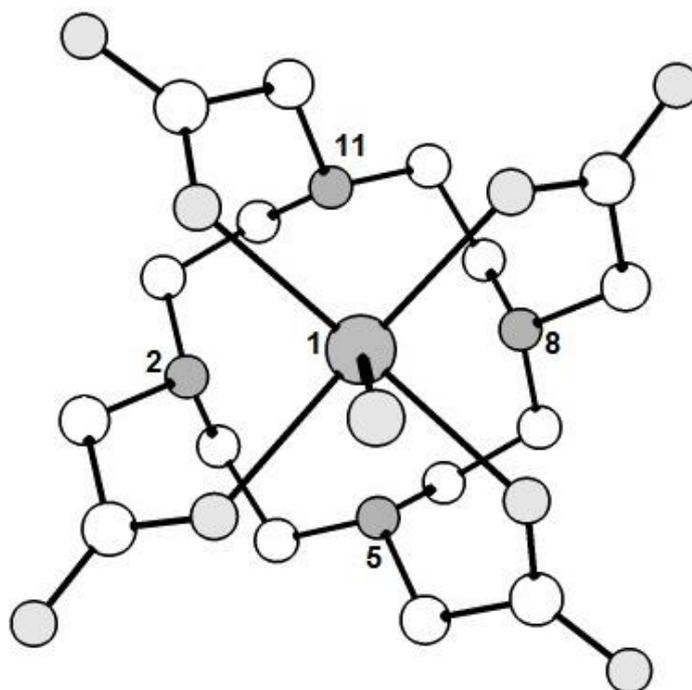


Figura 5.46. Estrutura molecular do GdDOTA_A com ênfase para os átomos de nitrogênio do anel tetraaza.

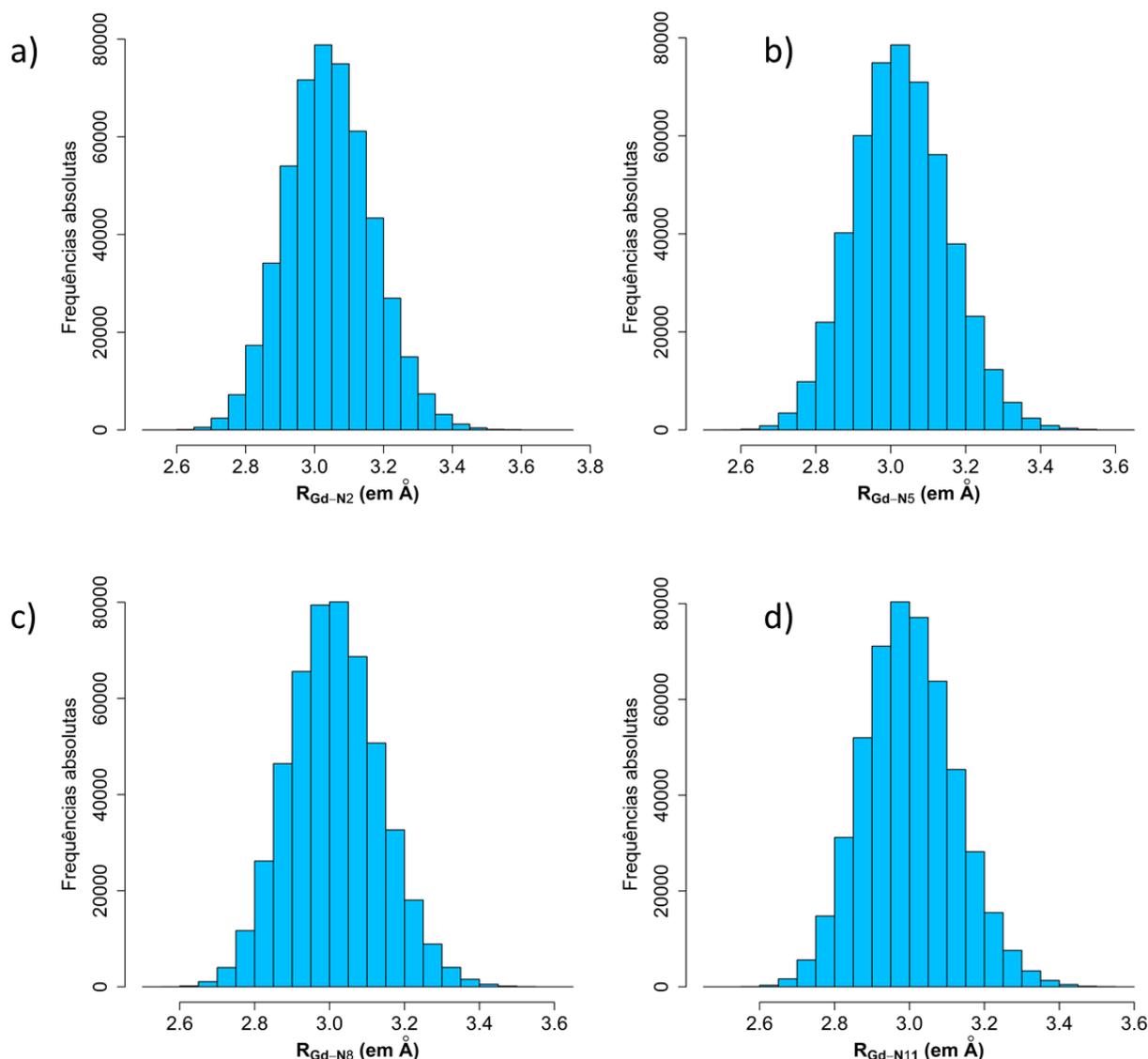


Figura 5.47. Gráfico dos valores das distâncias obtidas entre o gadolínio e os átomos de nitrogênio do anel tetraaza no composto GdDOTA_A.

Analisando a distância do gadolínio ao oxigênio da água coordenada (Gd-H₂O) vemos que teve um valor médio de 2,58Å e um valor mínimo de 2,26Å variando até 3,16Å. Neste ponto, verifica-se a saída da molécula de água inicialmente ligada ao gadolínio.

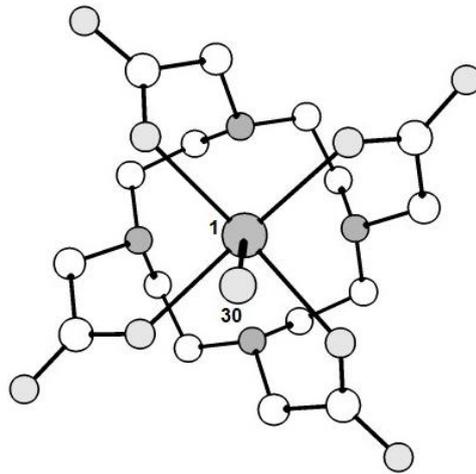


Figura 5.48. Estrutura molecular do GdDOTA_A com ênfase para o átomo de oxigênio da molécula de água coordenada ao gadolínio.

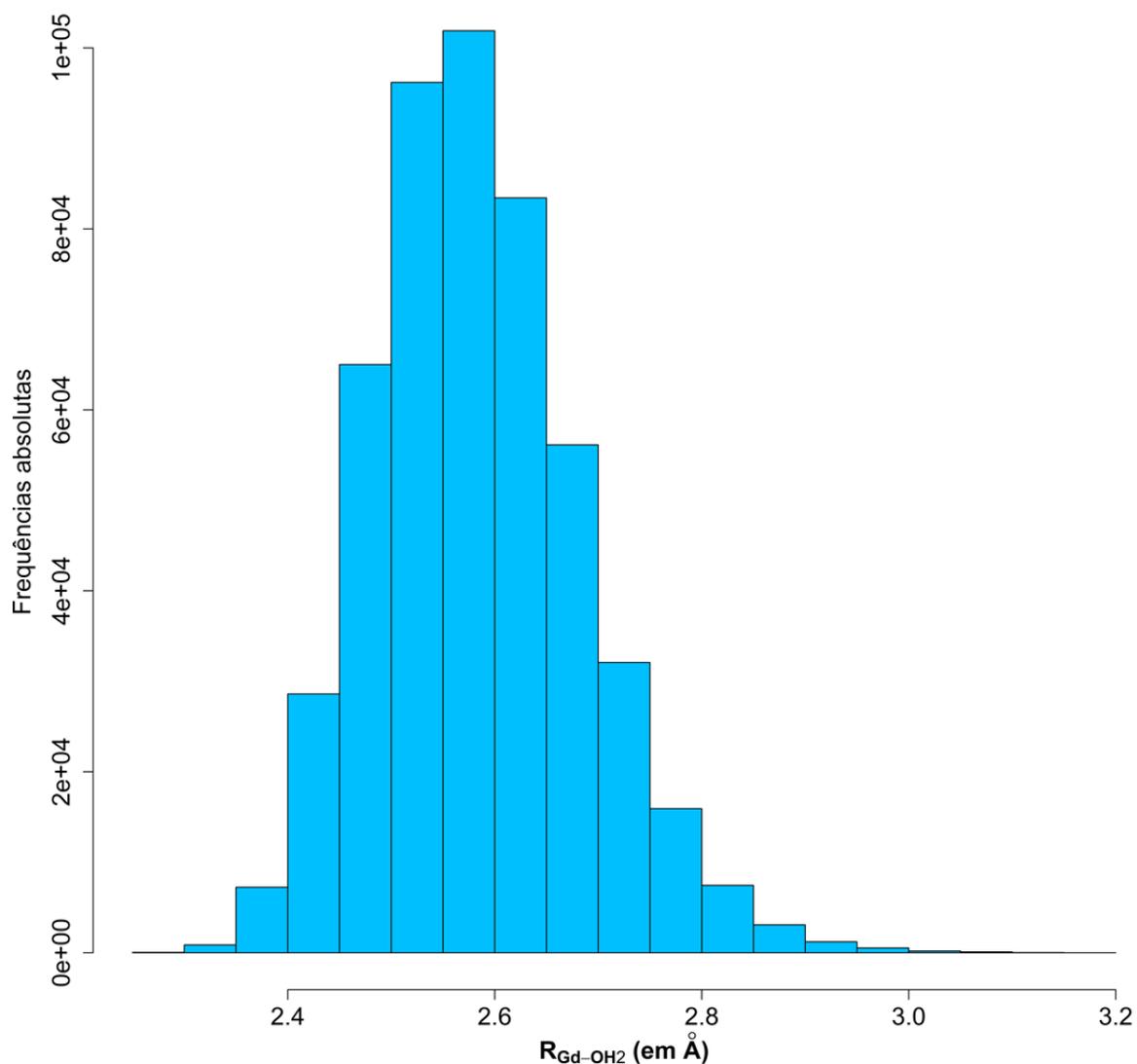


Figura 5.49. Gráfico dos valores das distâncias obtidas entre o gadolínio e a água coordenada no composto GdDOTA_A.

5.5.2 - Análise da dinâmica molecular do complexo GdDOTA_IA

Analisando os ângulos diedrais formados pelos átomos dos braços acetatos do composto, observamos que o diedro da figura 5.51a variou

entre $-71,26$ e $7,23^\circ$, tendo um valor médio em $-25,63^\circ$. Para esse diedro observamos que não houve uma mudança na conformação.

Na figura 5.50, temos a estrutura molecular do complexo GdDOTA_IA com a numeração dos átomos que formam os braços acetato.

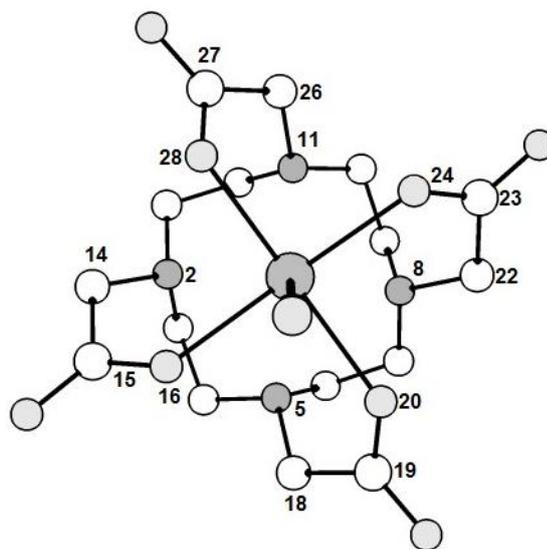


Figura 5.50. Estrutura molecular do GdDOTA_IA com ênfase para os átomos dos braços acetatos.

Observamos também que para o diedro da figura 5.51b houve em algum passo da dinâmica mudança conformacional, uma vez que observamos valores opostos para os diedros. O mesmo padrão se repete para os diedros da figura 5.51c e 5.51d.

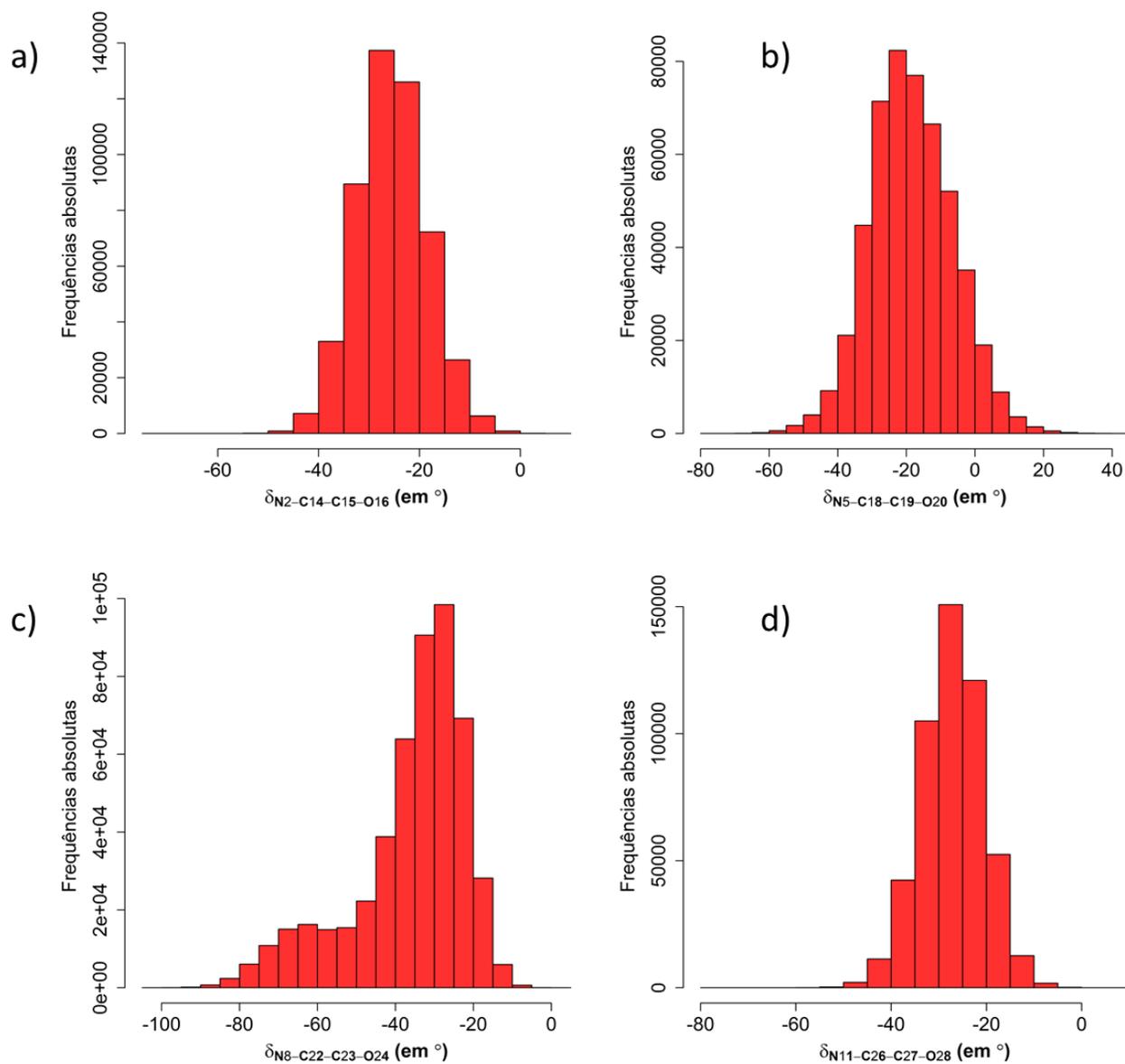


Figura 5.51. Gráfico de distribuição dos valores dos ângulos diedrais formados entre os átomos dos braços acetato do composto GdDOTA_IA.

5.5.2.1 - Análise dos ângulos formados pelos átomos do anel tetraaza

Na figura 5.52 visualizamos a estrutura molecular do complexo GdDOTA_IA identificando os átomos de nitrogênio que formam o anel tetraaza com suas respectivas numerações.

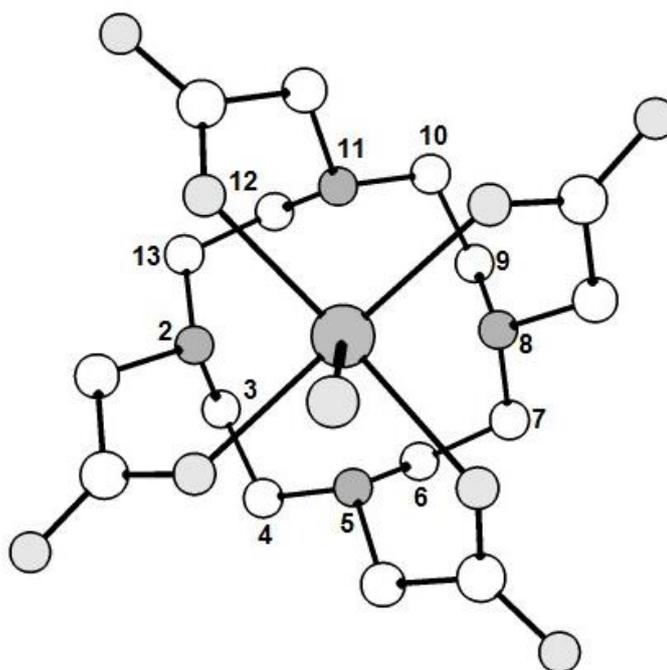


Figura 5.52. Estrutura molecular do GdDOTA_IA com ênfase para os átomos do anel tetraaza.

Observando os valores dos ângulos diedrais para os átomos do anel tetraaza, vemos que o diedro N2-C3-C4-N5 (ver figura 5.53) variou entre $-180,00^\circ$ e $180,00^\circ$, tendo um valor médio em $-87,68^\circ$. Verificamos que para esse diedro houve uma mudança de conformação. Observamos também que para o diedro N5-C6-C7-N8 acontece o mesmo, ou seja, há

uma mudança conformacional pois o mesmo mostra valores variando entre $-177,70^\circ$ e $179,70^\circ$. Para os demais diedros do anel tetraza não houve mudanças significantes.

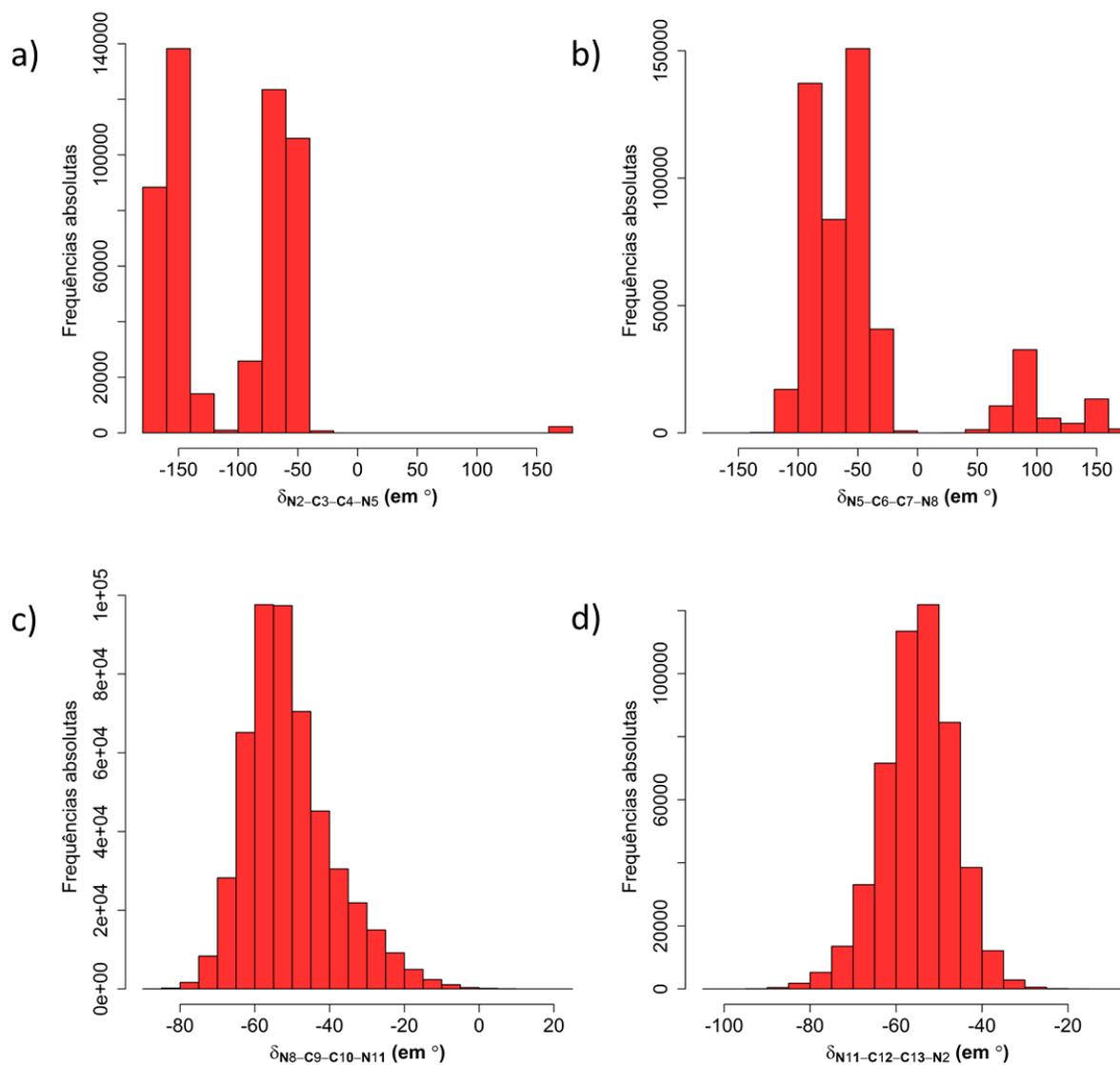


Figura 5.53. Gráfico de distribuição dos valores dos ângulos diedrais formados entre os átomos do anel tetraza do composto GdDOTA_IA.

5.5.2.2 - Análise das Distâncias entre os átomos

Fazendo a análise da distância do átomo de gadolínio ao oxigênio (Gd-O) dos braços acetatos (Gd1-O16, Gd1-O20, Gd1-O24, Gd1-O28) constatamos que durante a dinâmica a distância mínima encontrada foi em torno de 2,114 Å e a distância máxima sendo 7,229Å. Este fato nos mostra que nessa etapa da simulação o oxigênio do braço acetato (O20) se desconecta do íon gadolínio, apresentando uma mudança significativa na sua conformação. Na figura 5.54 visualizamos os oxigênios dos braços acetato com a numeração dos seus átomos.

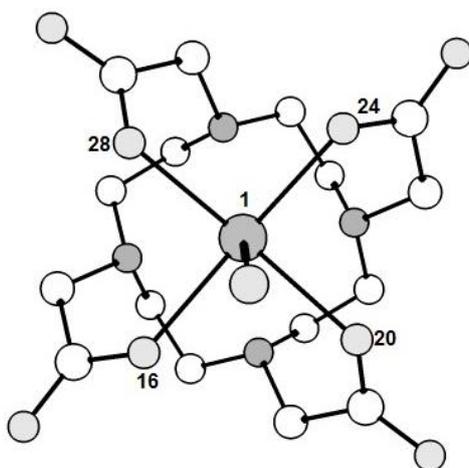


Figura 5.54. Estrutura molecular do GdDOTA_IA com ênfase para os átomos de oxigênio ligados ao gadolínio.

A figura 5.55 mostra o gráfico com os valores das distâncias obtidas entre o gadolínio e os átomos de oxigênio dos braços acetato.

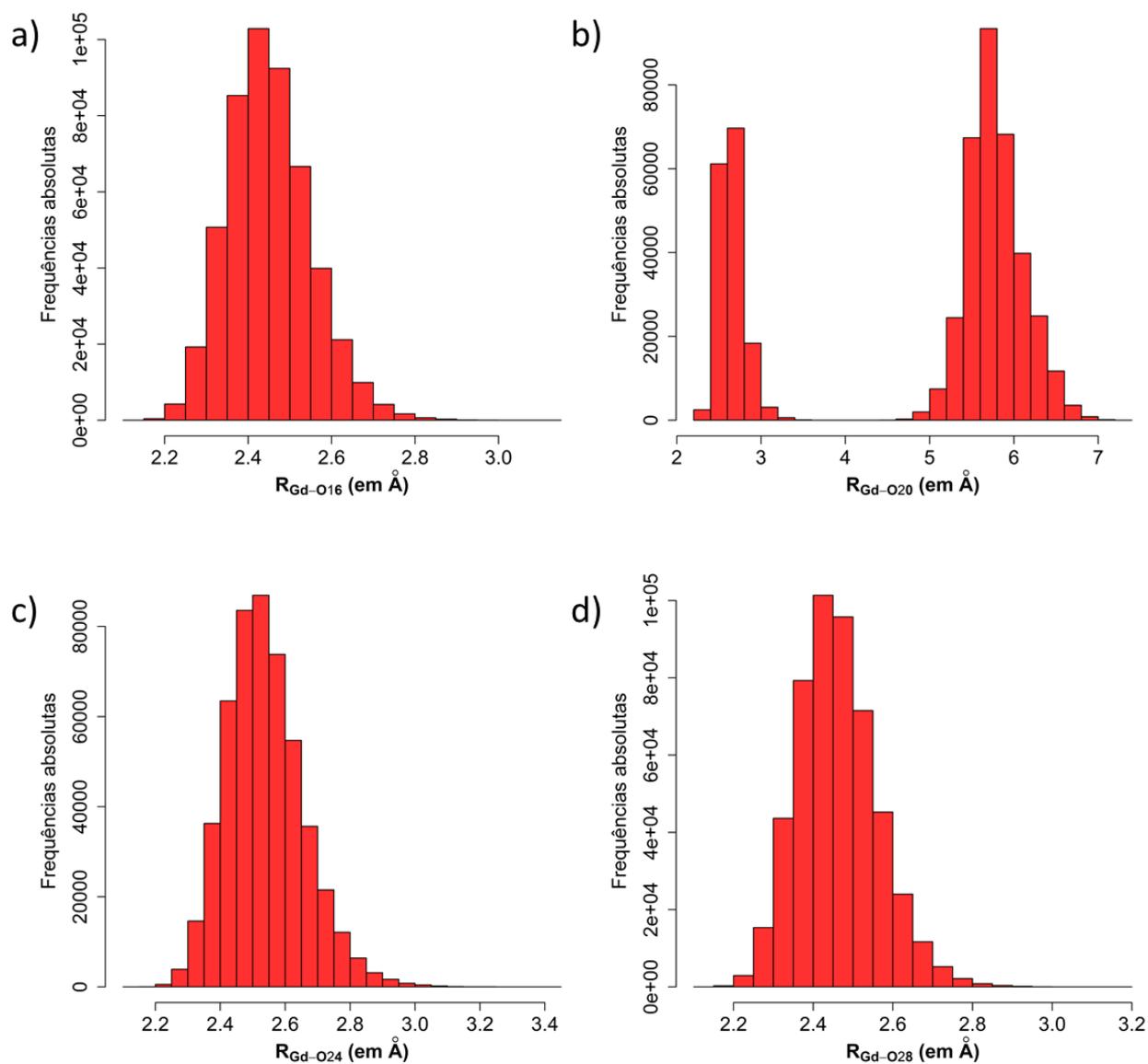


Figura 5.55. Gráfico dos valores das distâncias obtidas entre o gadolínio e os átomos de oxigênio no composto GdDOTA_IA.

As distâncias entre o Gd e N para as quatro ligações no anel tetraaza apresentaram um valor mínimo em torno de 2,5 Å. As distâncias máximas encontradas variaram entre 3,692 para o Gd1-N11 e 5,88 Å para o Gd1-N5Å. Na figura 5.56 podemos visualizar os nitrogênios do anel tetraaza com a numeração dos seus átomos.

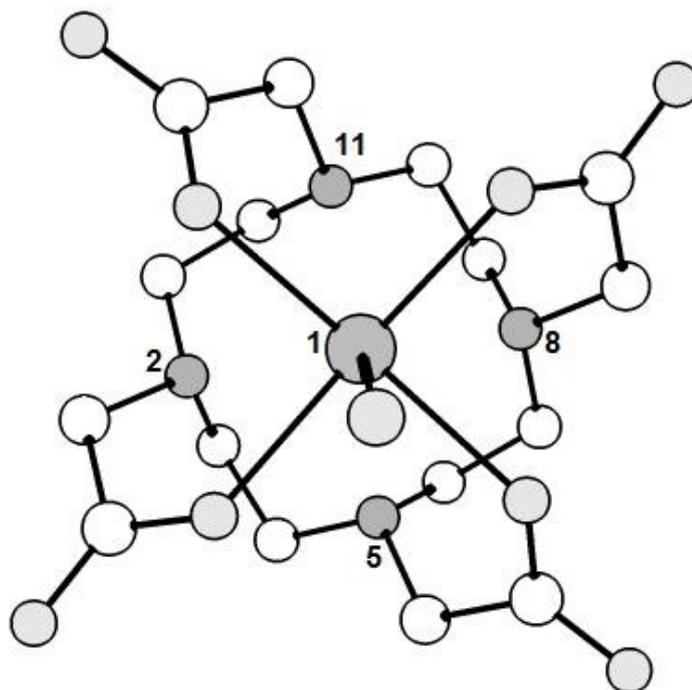


Figura 5.56. Estrutura molecular do GdDOTA_IA com ênfase para os átomos de nitrogênio do anel tetraaza.

A figura 5.57 mostra o gráfico com os valores das distâncias obtidas entre o gadolínio e os átomos de nitrogênio do anel tetraaza.

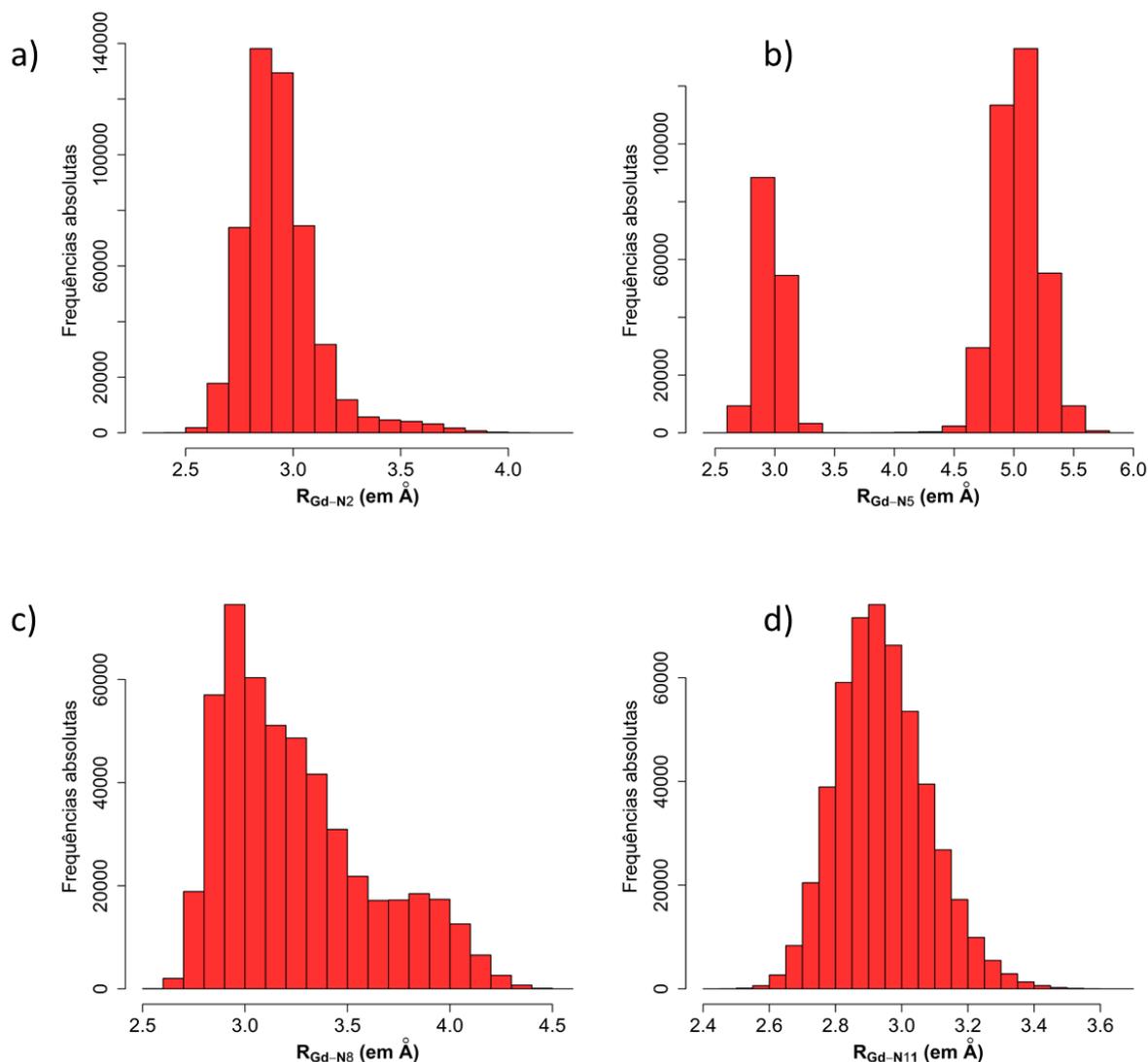


Figura 5.57. Gráfico dos valores das distâncias obtidas entre o gadolínio e os átomos de nitrogênio do anel tetraaza no composto GdDOTA_IA.

Observando a distância do gadolínio ao oxigênio da água coordenada (Gd-H₂O) vemos que teve um valor mínimo de 2,214 Å variando até 3,532 Å (Figura 5.59). Nesta etapa da dinâmica, verifica-se a saída da molécula de água inicialmente ligada ao gadolínio.

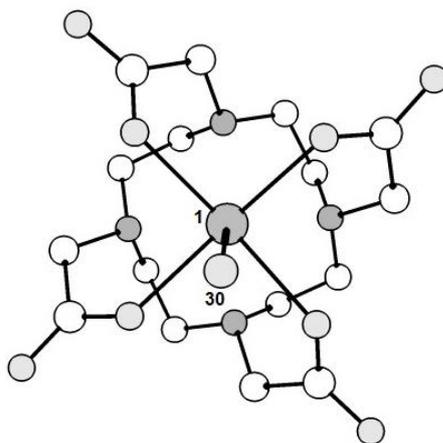


Figura 5.58. Estrutura molecular do GdDOTA_IA com ênfase para o átomo de oxigênio da molécula de água coordenada ao gadolínio.

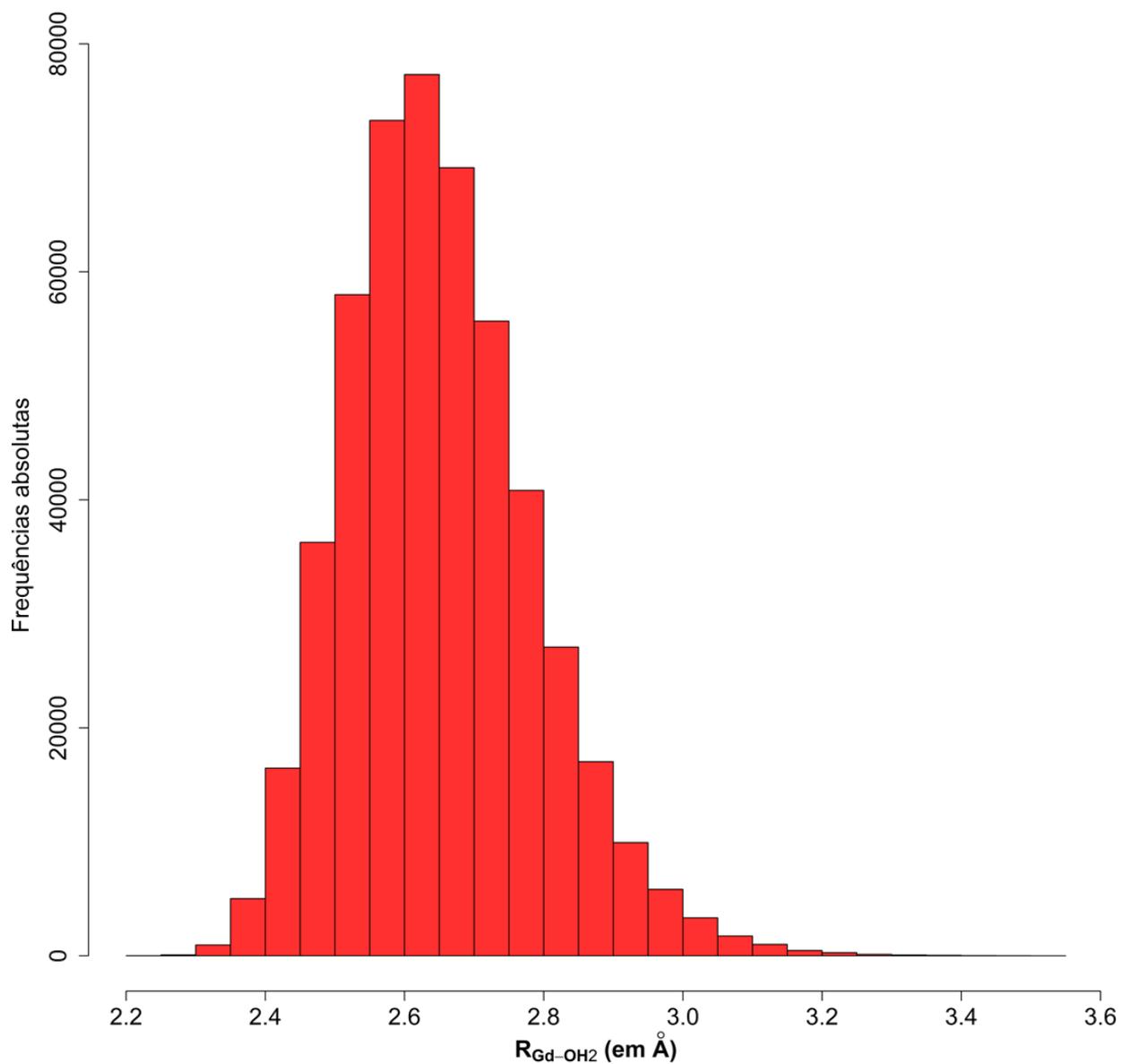


Figura 5.59. Gráfico dos valores das distâncias obtidas entre o gadolínio e a água coordenada no composto GdDOTA_IA.

5.6 - Análise dos resultados obtidos para os complexos GdDOTA_A e GdDOTA_IA usando o TINKER

Os resultados dessa seção foram objeto de uma publicação⁸².

Para começar nossas análises apresentamos na figura 5.60 a estrutura de partida para todos os cálculos, com a correspondente numeração dos átomos.

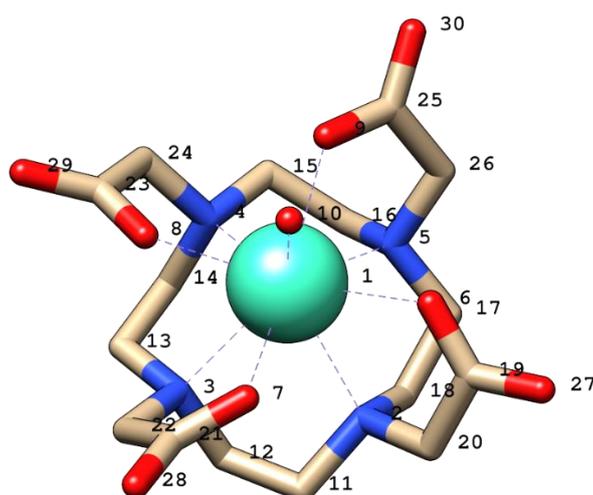


Figura 5.60. Estrutura cristalográfica da molécula $[\text{Gd}(\text{DOTA})\cdot\text{H}_2\text{O}]^{-70}$. Os átomos em cinza são carbonos, em azul são os átomos de nitrogênio e em vermelho são os átomos de oxigênio. Os átomos de hidrogênio foram omitidos para simplificar a visualização.

A tabela 2 mostra as convenções utilizadas para macrocíclicos semelhantes ao DOTA (4 rotações de braços acetatos + 4 inversões do anel tetraaza).

Tabela 2. Convenções adotadas para distinção dos isômeros conformacionais de compostos do tipo [Ln(DOTA)].

$\theta_{\text{N-C-C-O}}$	Conformação			
	A1($\Delta\lambda\lambda\lambda\lambda$)	IA1($\Lambda\lambda\lambda\lambda$)	A2($\Lambda\delta\delta\delta\delta$)	IA2($\Delta\delta\delta\delta$)
$\theta_{\text{N2-C20-C19-O6}}$	+	-	-	+
$\theta_{\text{N3-C22-C21-O7}}$	+	-	-	+
$\theta_{\text{N4-C24-C23-O8}}$	+	-	-	+
$\theta_{\text{N5-C26-C25-O9}}$	+	-	-	+
$\theta_{\text{N-C-C-N}}$				
$\theta_{\text{N2-C11-C12-N3}}$	-	-	+	+
$\theta_{\text{N3-C13-C14-N4}}$	-	-	+	+
$\theta_{\text{N4-C15-C16-N5}}$	-	-	+	+
$\theta_{\text{N5-C17-C18-N2}}$	-	-	+	+

Tabela 3. Comparação de dados geométricos dos confórmeros gerados com seu correspondente valor experimental para a molécula de $[\text{Gd}(\text{DOTA})\cdot\text{H}_2\text{O}]^-$.

Propriedade	Valor min.	Valor max.	Desvio padrão	Valor experimental ⁷⁰
$\theta_{\text{N2-C11-C12-N3}}(^{\circ})$	-58.05	58.42	55.59	-59.74
$\theta_{\text{N3-C13-C14-N4}}(^{\circ})$	-58.36	57.08	51.11	-59.93
$\theta_{\text{N4-C15-C16-N5}}(^{\circ})$	-58.39	58.32	54.75	-57.47
$\theta_{\text{N5-C17-C18-N2}}(^{\circ})$	-58.43	58.12	54.85	-60.54
$\theta_{\text{N2-C20-C19-O6}}(^{\circ})$	-42.20	42.21	34.22	17.71
$\theta_{\text{N3-C22-C21-O7}}(^{\circ})$	-45.11	41.30	34.86	12.04
$\theta_{\text{N4-C24-C23-O8}}(^{\circ})$	-45.13	45.04	35.60	31.87
$\theta_{\text{N5-C26-C25-O9}}(^{\circ})$	-37.89	44.73	34.45	27.97
$R_{\text{Gd-N2}}(\text{Å})$	2.6016	2.6822	0.0165	2.6559
$R_{\text{Gd-N3}}(\text{Å})$	2.6106	2.6912	0.0107	2.6887
$R_{\text{Gd-N4}}(\text{Å})$	2.6034	2.6913	0.0177	2.6453
$R_{\text{Gd-N5}}(\text{Å})$	2.6096	2.6739	0.0110	2.6603
$R_{\text{Gd-O6}}(\text{Å})$	2.3656	2.3947	0.0064	2.3783
$R_{\text{Gd-O7}}(\text{Å})$	2.3655	2.4046	0.0057	2.3609
$R_{\text{Gd-O8}}(\text{Å})$	2.3638	2.3961	0.0073	2.3596
$R_{\text{Gd-O9}}(\text{Å})$	2.3692	2.4033	0.0051	2.3700
$R_{\text{Gd-Ow}}(\text{Å})$	2.4169	2.4550	0.0060	2.4634
$D_{\text{planos}}(\text{Å})$	2.3214	2.5324	0.0637	2.3471
$\Psi(^{\circ})$	128.70	143.76	3.44	143.71
$\Omega(^{\circ})$	23.50	39.61	4.97	38.5226

Podemos observar que tanto a distribuição de valores dos diedros formados pelos átomos do anel tetraaza ($\theta_{N-C-C-N}$) quanto pelos diedros formados pelos átomos dos braços acetatos ($\theta_{N-C-C-O}$) englobam uma faixa ampla de valores. Quando comparamos os diedros $\theta_{N-C-C-N}$ percebemos que os valores experimentais se aproximam, por cerca de 1 a 2 graus, dos valores mínimos dessa propriedade para as estruturas geradas. Já para os valores experimentais dos diedros $\theta_{N-C-C-O}$, no complexo $[Gd(DOTA)\cdot H_2O]^-$, estes encontram-se dentro da faixa de valores obtidos para as 296 estruturas geradas.

A mesma análise pode ser feita para o caso das distâncias de ligação entre o íon central e os átomos do poliedro de coordenação. Os valores experimentais para todas as distâncias de ligação estão dentro da faixa de valores obtidos com as 296 estruturas geradas após a busca conformacional, com exceção, da distância de ligação R_{Gd-O_w} , em que o valor experimental é cerca de $0,01\text{\AA}$ maior que o maior valor obtido para essa propriedade dentre as moléculas geradas.

Para as propriedades D_{planos} , Ψ e o Ω , vemos que os valores experimentais de $[Gd(DOTA)\cdot H_2O]^-$ estão todos contidos entre os valores mínimo e máximo calculados para todos as 296 estruturas.

Podemos concluir, portanto, que as estruturas geradas, usando o processo de busca conformacional aqui apresentado, são estruturas de

mínimo de energia que mapeiam corretamente o espaço conformacional da molécula $[\text{Gd}(\text{DOTA})\cdot\text{H}_2\text{O}]^-$.

Com base na análise dos valores individuais dos ângulos diedrais, tanto os do anel tetraaza, $\theta_{\text{N-C-C-N}}$, quando os dos braços acetatos, $\theta_{\text{N-C-C-O}}$, de cada uma das estruturas geradas após a busca conformacional, foi possível identificar e classificar o tipo de conformação para uma dada estrutura de $[\text{Gd}(\text{DOTA})\cdot\text{H}_2\text{O}]^-$. Para os quatro ângulos diedrais $\theta_{\text{N-C-C-N}}$, as possibilidades são: $\lambda\lambda\lambda\lambda$ se todos os diedros forem negativos e de $\delta\delta\delta\delta$ se todos forem positivos. Para os quatro diedros $\theta_{\text{N-C-C-O}}$, obtém-se: Λ se todos forem negativos e Δ se todos forem positivos. A combinação entre duas possibilidades de arranjo para o anel tetraaza e de duas possibilidades para a helicidade dos braços acetato gera as quatro conformações possíveis para esse tipo de estrutura: $A1(\Delta\lambda\lambda\lambda\lambda)$, $IA1(\Lambda\lambda\lambda\lambda\lambda)$, $A2(\Lambda\delta\delta\delta\delta)$ e $IA2(\Delta\delta\delta\delta\delta)$, como comentamos anteriormente e mostramos esquematicamente na figura 5.4.

Se qualquer um dos quatro $\theta_{\text{N-C-C-N}}$ tiver valor com sinal diferente dos demais, o mesmo valendo para $\theta_{\text{N-C-C-N}}$, dizemos que a estrutura não possui uma conformação classificada como as quatro anteriores.

Usando essa forma de classificação fomos capazes de encontrar representantes das quatro conformações possíveis. A quantidade de representantes de cada conformação foi: $A1$ (16), $IA1$ (101), $A2$ (8) e $IA2$ (67). O restante, um total de 104 estruturas, não puderam ser classificadas como sendo uma das quatro conformações possíveis para o $[\text{Gd}(\text{DOTA})\cdot\text{H}_2\text{O}]^-$. Esse fato revela que estruturas de mínimo de energia

podem ser vistas como estruturas intermediárias (não estados de transição) entre duas conformações, por exemplo, por ter três braços acetato com helicidade para um lado e o quarto com helicidade oposta, bastando um giro nesse diedro para se tornar uma das quatro conformações possíveis. Esse detalhe também foi explorado no trabalho de Purgel e colaboradores em complexos com análogos do ligante DOTA⁸³.

Na tabela 4 vemos os valores médios dos oito diedros $\theta_{N-C-C-N}$ e $\theta_{N-C-C-O}$ classificados por conformações.

Tabela 4. Valores médios dos ângulos diedrais $\theta_{N-C-C-N}$ e $\theta_{N-C-C-O}$. Veja as figuras 5.60, 5.4 e 5.5 para os rótulos das conformações da molécula $[\text{Gd}(\text{DOTA})\cdot\text{H}_2\text{O}]^-$.

$\theta_{N-C-C-O}$	Conformação			
	A1($\Delta\lambda\lambda\lambda\lambda$)	IA1($\Lambda\lambda\lambda\lambda\lambda$)	A2($\Lambda\delta\delta\delta\delta$)	IA2($\Delta\delta\delta\delta\delta$)
$\theta_{N2-C20-C19-O6}$ ($^\circ$)	36,215	-34,463	-36,194	34,483
$\theta_{N3-C22-C21-O7}$ ($^\circ$)	36,146	-34,455	-36,357	34,355
$\theta_{N4-C24-C23-O8}$ ($^\circ$)	36,277	-34,366	-36,237	34,359
$\theta_{N5-C26-C25-O9}$ ($^\circ$)	36,231	-34,423	-36,129	34,493
$\theta_{N-C-C-N}$				
$\theta_{N2-C11-C12-N3}$ ($^\circ$)	-55,946	-55,642	56,161	55,488
$\theta_{N3-C13-C14-N4}$ ($^\circ$)	-56,084	-55,564	56,310	55,445
$\theta_{N4-C15-C16-N5}$ ($^\circ$)	-56,118	-55,498	55,953	55,615
$\theta_{N5-C17-C18-N2}$ ($^\circ$)	-55,999	-55,599	55,742	55,759

Na tabela 5 temos os valores médios de Ω , Ψ , D_{planos} , ΔH_f e G , classificados pelo tipo de conformação.

Tabela 5. Valores médios de Ω , Ψ , D_{planos} , ΔH_f e G para os conformémeros encontrados na busca conformacional. Veja a figura 5.5 para a definição dos parâmetros.

Conformação	Ω (°)	Ψ (°)	D_{planos} (Å)	ΔH_f (kcal/mol)	G (kcal/mol)
A1($\Delta\lambda\lambda\lambda\lambda$)	39,59	143,71	2,32	-635,20	-34,31
IA1($\Lambda\lambda\lambda\lambda\lambda$)	24,48	137,00	2,51	-631,66	-34,82
A2($\Lambda\delta\delta\delta\delta$)	39,58	143,71	2,32	-635,20	-34,32
IA2($\Delta\delta\delta\delta\delta$)	24,48	137,00	2,51	-631,66	-34,79

Observando a tabela 5 podemos notar que representantes das conformações A1 e A2 possuem praticamente os mesmos valores médios nas cinco propriedades consideradas nessa análise. O mesmo é válido para os representantes das conformações IA1 e IA2. Essa evidência reforça que nossa classificação baseada nos diedros $\theta_{\text{N-C-C-N}}$ e $\theta_{\text{N-C-C-N}}$ se deu de maneira apropriada.

Utilizando os dados de G das quatro conformações podemos calcular os valores de $\Delta G^{A1 \rightarrow IA1} = G_{IA1} - G_{A1}$ ou $\Delta G^{A2 \rightarrow IA2} = G_{IA2} - G_{A2}$, que corresponde ao processo de rotação de todos os braços acetato. Esse valor é de -0,51 kcal/mol, a $T=298\text{K}$, um valor muito pequeno e comparado com RT , nessa temperatura.

Nossos dados revelaram que as conformações IA1 e IA2 são mais estáveis, em termos de energia de Gibbs, do que as conformações A1 e A2, respectivamente. Esse resultado está em discordância do que foi apresentado para os compostos $[\text{Ln}(\text{DOTA})\cdot\text{H}_2\text{O}]^-$ com $\text{Ln} = \text{Eu}$ e Lu no

trabalho de Purgel, M. e Colaboradores⁸³ e para $[\text{Gd}(\text{DOTA})\cdot\text{H}_2\text{O}]^-$ no trabalho de McNamara, J.P. e colaboradores⁸⁴.

Em termos de ΔH_f ($\Delta\Delta H_f^{A1 \rightarrow IA1} = \Delta H_f^{IA1} - \Delta H_f^{A1}$ ou $\Delta\Delta H_f^{A2 \rightarrow IA2} = \Delta H_f^{IA2} - \Delta H_f^{A2}$), as conformações A1 e A2 possuem valor mais baixo (+3,54 kcal/mol) do que as conformações IA1 e IA2, respectivamente, uma tendência contrária aos valores de G.

A análise das energias das estruturas que não foram classificadas como sendo uma das quatro conformações revelou que em termos de ΔH_f , estas possuem um valor médio de -628,40 kcal/mol. Já em termos de energia de Gibbs, o valor médio dessas estruturas de mínimo foi de -34,61 kcal/mol.

Finalizando nossas análises, a figura 5.61, mostra as superposições de todas as estruturas classificados em cada uma das quatro conformações possíveis para a molécula de $[\text{Gd}(\text{DOTA})\cdot\text{H}_2\text{O}]^-$.

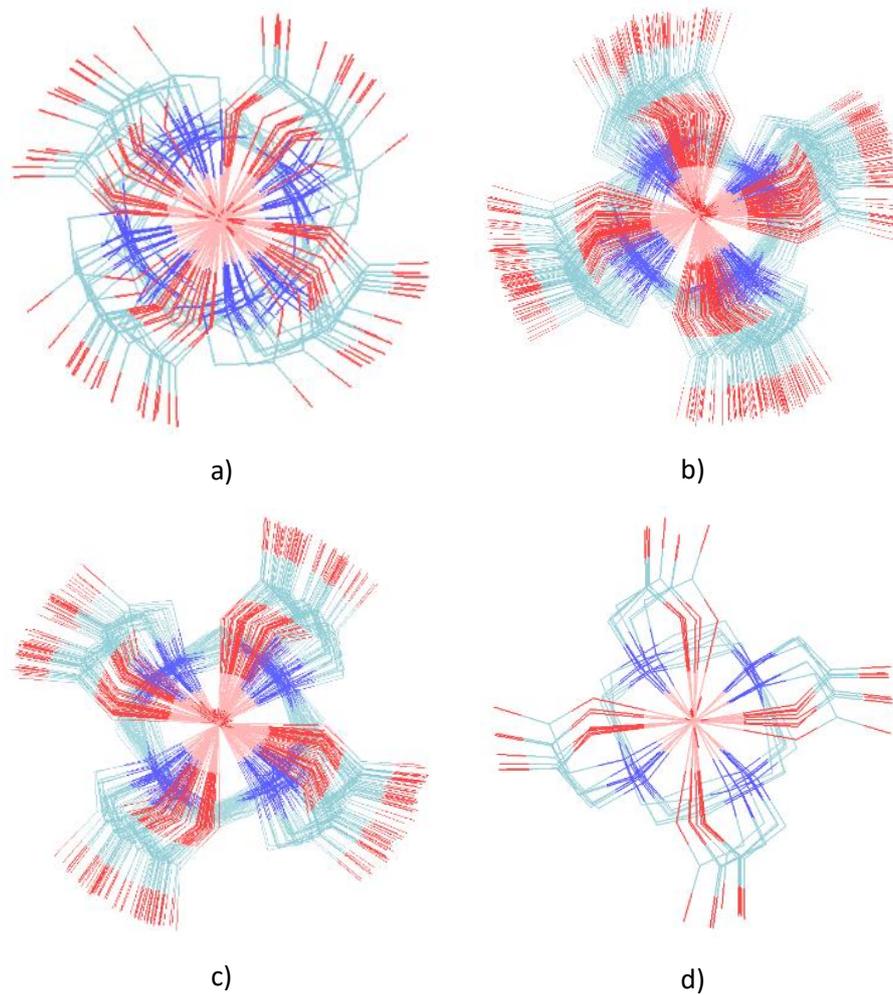


Figura 5.61. Superposições de todas as estruturas de acordo com as conformações: a) A1, b) IA1, c) IA2 e d) A2. Ver figura 5.60 para os rótulos das conformações.

*Capítulo 6 –
Conclusão*

Neste estudo, fizemos o mapeamento conformacional de complexos de Gd(III) em solução, os quais já são bastante relatados na literatura, como é o caso do complexo macrocíclico $[\text{Gd}(\text{DOTA})\cdot\text{H}_2\text{O}]^-$, onde DOTA é uma abreviação para o ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético.

Realizamos também a implementação dos parâmetros do campo de força MM2 no programa TINKER, etapa importante e que exigiu bastante cuidado durante seu desenvolvimento. Com o campo de força MM2 conseguimos encontrar uma forma eficiente para realizar a dinâmica molecular curta com temperaturas constantes e assim mapear o espaço conformacional destes compostos.

Foram realizadas simulações de dinâmica molecular dos compostos de Gd(III) e Mn(II) considerando solvente explícito usando métodos semiempíricos. Etapa relevante, pois devido às suas aplicações específicas a modelagem destes sistemas requer o estudo do seu comportamento em solução. Simultaneamente ao uso de dinâmica molecular, utilizamos a abordagem de metadinâmica, que é uma poderosa técnica para aumentar a amostragem em simulações de dinâmica molecular.

Investimos no aprendizado e emprego de programas sofisticados para simulação molecular. Desta forma, conseguimos realizar dinâmica molecular com potenciais quânticos em compostos inorgânicos contendo gadolínio e assim elevar o nosso conhecimento na área de modelagem molecular de complexos inorgânicos. Sendo este, portanto, um passo

significativo no nosso trabalho, uma vez que o tratamento deste tipo de compostos envolve enorme dificuldade.

Fizemos um estudo sobre os parâmetros que regem a relaxatividade dos agentes de contraste, desta forma, pudemos modificar a estrutura do ligante macrocíclico e avaliar o impacto dessas modificações em algum parâmetro importante para intensificar a relaxatividade. E dentro desta perspectiva, conseguimos idealizar um composto (GdDOTApy) com potencial a ser bom candidato a agente de contraste. Convém frisar que para uma possível validação sobre o fato de este composto poder ser considerado, realmente, um candidato a agente de contraste, precisaremos de um estudo mais detalhado e abrangente, ficando como perspectiva para trabalhos que serão conduzidos tendo esse como ponto de partida.

Os nossos resultados revelaram que este composto apresenta propriedades estruturais, tais como: distâncias de ligação, ângulo diedral, semelhantes às daquelas dos complexos reportados na literatura e que são empregados como agentes de contraste. Como também seu comportamento em solução se assemelha a estes complexos já estudados, demonstrando mudanças conformacionais ao longo da dinâmica. Um diferencial para a proposição deste composto é que ao inserirmos uma piridina possibilitamos um aumento do peso molecular e adição de mais centros paramagnéticos, o que influi diretamente num aumento da relaxatividade.

O que pudemos observar também é que os mesmos resultados foram obtidos para o complexo GdDOTApy·H₂O ao se utilizar programas computacionais diferentes. Por exemplo, as propriedades estruturais obtidas através do programa QMDFFF foram semelhantes às obtidas através do programa CPMD para o mesmo composto.

Nós aplicamos a abordagem QMDFFF nesse estudo e, talvez, esse seja um dos primeiros trabalhos que se propõe a usar o QMDFFF em compostos de lantanídeos.

Para o complexo Mn-EDTA cistamina, os nossos resultados serviram como forma de avaliarmos o protocolo de simulação do programa CP2K, uma vez que este é bastante complexo e requer um maior cuidado na elaboração dos *inputs*.

Para que possamos comprovar com bastante confiabilidade os resultados obtidos, é necessário que aumentemos as simulações de dinâmica molecular para este composto, a fim de calcularmos a taxa de troca e com isto poderemos comparar com os dados obtidos experimentalmente. Esta etapa está inclusa em nossas perspectivas.

Para o complexo GdDOTA (isômero A e IA) os resultados obtidos através do programa Tinker somado ao método semiempírico RM1 demonstraram uma boa concordância com os dados experimentais. Pudemos observar as mudanças conformacionais previstas para este composto através da interconversão entre os isômeros A e IA, passando de uma configuração Δ para Λ .

Desta forma, podemos concluir a partir dos resultados obtidos nesse estudo, que a estratégia computacional mais eficiente em encontrar os isômeros conformacionais, foi a dinâmica molecular usando o TINKER e com posterior otimização de geometria usando o método semiempírico RM1.

Por ser baseado em duas metodologias de baixo custo computacional, esse procedimento poderá ser utilizado com complexos e materiais contendo íons lantanídeos bem maiores e que apresentam elevada flexibilidade conformacional.

Portanto, quando se trata de moléculas bioativas um estudo teórico é imprescindível, principalmente para que se possa mapear o espaço conformacional destas moléculas, identificando, assim, os mínimos de energia e com isto fazer os estudos subsequentes necessários.

*Capítulo 7 –
Referências
Bibliográficas*

7 – Referências Bibliográficas

- (1) Comba, P.; Hambley, T. W.; Martin, B. *Molecular Modeling of Inorganic Compounds*, 31st ed.; WILEY-VCH Verlag GmbH Eds: Weinheim, Germany, 2009.
- (2) Tsai, C. S. *An Introduction to Computational Biochemistry*; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 2002.
- (3) Cundari, T. R. *Computational Organometallic Chemistry*, 1a ed.; Cundari, T. R., Ed.; Marcel Dekker, Inc: New York, USA, 2001.
- (4) Gloe, K. *Macrocyclic Chemistry*; Gloe, K., Ed.; Springer Netherlands: Dordrecht, 2005.
- (5) Constable, E. C. *Coordination Chemistry of Macrocyclic Compounds*, 1a ed.; Oxford University Press: London, UK, 1999.
- (6) Wahsner, J.; Gale, E. M.; Rodríguez-Rodríguez, A.; Caravan, P. Chemistry of MRI Contrast Agents: Current Challenges and New Frontiers. *Chem. Rev.* **2019**, *119* (2), 957–1057.
- (7) Clough, T. J.; Jiang, L.; Wong, K.-L.; Long, N. J. Ligand Design Strategies to Increase Stability of Gadolinium-Based Magnetic Resonance Imaging Contrast Agents. *Nat. Commun.* **2019**, *10* (1), 1420.
- (8) Blahut, J.; Hermann, P.; Tošner, Z.; Platas-Iglesias, C. A Combined NMR and DFT Study of Conformational Dynamics in Lanthanide Complexes of Macrocyclic DOTA-like Ligands. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2017**, *19* (39), 26662–26671.
- (9) Platas-Iglesias, C. The Solution Structure and Dynamics of MRI Probes Based on Lanthanide(III) DOTA as Investigated by DFT and NMR Spectroscopy. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, *2012* (12), 2023–2033.
- (10) Bloch, F.; Hansen, W. W.; Packard, M. Nuclear Induction. *Phys. Rev.* **1946**, *69* (3–4), 127–127.
- (11) Mazzola, A. A. Ressonância Magnética: Princípios de Formação Da Imagem e Aplicações Em Imagem Funcional. *Rev. Bras. Física Médica* **2009**, *3* (1), 117–129.
- (12) *Contrast Agents I*; Krause, W., Ed.; Topics in Current Chemistry; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2002; Vol. 221.
- (13) Tóth, É.; Helm, L.; Merbach, A. E. Relaxivity of MRI Contrast Agents; 2002; pp 61–101.
- (14) Brücher, E. Kinetic Stabilities of Gadolinium(III) Chelates Used as MRI Contrast Agents; 2002; pp 103–122.
- (15) Jacques, V.; Desreux, J. F. New Classes of MRI Contrast Agents;

2002; pp 123–164.

- (16) Yang, J. J.; Yang, J.; Wei, L.; Zurkiya, O.; Yang, W.; Li, S.; Zou, J.; Zhou, Y.; Maniccia, A. L. W.; Mao, H.; et al. Rational Design of Protein-Based MRI Contrast Agents. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (29), 9260–9267.
- (17) Port, M.; Idée, J.-M.; Medina, C.; Robic, C.; Sabatou, M.; Corot, C. Efficiency, Thermodynamic and Kinetic Stability of Marketed Gadolinium Chelates and Their Possible Clinical Consequences: A Critical Review. *BioMetals* **2008**, *21* (4), 469–490.
- (18) Hermann, P.; Kotek, J.; Kubíček, V.; Lukeš, I. Gadolinium(III) Complexes as MRI Contrast Agents: Ligand Design and Properties of the Complexes. *Dalt. Trans.* **2008**, 9226 (23), 3027.
- (19) *The Chemistry of Contrast Agents in Medical Magnetic Resonance Imaging*; Merbach, A., Helm, L., Tóth, É., Eds.; John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, UK, 2013.
- (20) Paris, J.; Gameiro, C.; Humblet, V.; Mohapatra, P. K.; Jacques, V.; Desreux, J. F. Auto-Assembling of Ditopic Macrocyclic Lanthanide Chelates with Transition-Metal Ions. Rigid Multimetallic High Relaxivity Contrast Agents for Magnetic Resonance Imaging. *Inorg. Chem.* **2006**, *45* (13), 5092–5102.
- (21) Livramento, J. B.; Weidensteiner, C.; Prata, M. I. M.; Allegrini, P. R.; Geraldes, C. F. G. C.; Helm, L.; Kneuer, R.; Merbach, A. E.; Santos, A. C.; Schmidt, P.; et al. First In Vivo MRI Assessment of a Self-Assembled Metallostar Compound Endowed with a Remarkable High Field Relaxivity. *Contrast Media Mol. Imaging* **2006**, *1* (1), 30–39.
- (22) Gries, H. Extracellular MRI Contrast Agents Based on Gadolinium; 2002; pp 1–24.
- (23) Frullano, L.; Rohovec, J.; Peters, J. A.; Geraldes, C. F. G. C. Structures of MRI Contrast Agents in Solution; 2002; pp 25–60.
- (24) Bloembergen, N.; Purcell, E. M.; Pound, R. V. Relaxation Effects in Nuclear Magnetic Resonance Absorption. *Phys. Rev.* **1948**, *73* (7), 679–712.
- (25) Solomon, I. Relaxation Processes in a System of Two Spins. *Phys. Rev.* **1955**, *99* (2), 559–565.
- (26) Solomon, I.; Bloembergen, N. Nuclear Magnetic Interactions in the HF Molecule. *J. Chem. Phys.* **1956**, *25* (2), 261–266.
- (27) Bloembergen, N. Proton Relaxation Times in Paramagnetic Solutions. *J. Chem. Phys.* **1957**, *27* (2), 572–573.
- (28) Bloembergen, N.; Morgan, L. O. Proton Relaxation Times in Paramagnetic Solutions. Effects of Electron Spin Relaxation. *J. Chem.*

- Phys.* **1961**, 34 (3), 842–850.
- (29) Connick, R. E.; Fiat, D. Oxygen–17 Nuclear Magnetic Resonance Study of the Hydration Shell of Nickelous Ion. *J. Chem. Phys.* **1966**, 44 (11), 4103–4107.
- (30) Kowalewski, J.; Nordenskiöld, L.; Benetis, N.; Westlund, P.-O. Theory of Nuclear Spin Relaxation in Paramagnetic Systems in Solution. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **1985**, 17, 141–185.
- (31) Grant, D. M.; Harris, R. K. *Encyclopedia of Nuclear Magnetic Resonance, Volume 9: Advances in NMR*; Wiley: New York, New York, USA, 2002.
- (32) Reichert, D. E.; Lewis, J. S.; Anderson, C. J. Metal Complexes as Diagnostic Tools. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, 184 (1), 3–66.
- (33) Cosentino, U.; Villa, A.; Pitea, D.; Moro, G.; Barone, V.; Maiocchi, A. Conformational Characterization of Lanthanide(III)–DOTA Complexes by Ab Initio Investigation in Vacuo and in Aqueous Solution. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124 (17), 4901–4909.
- (34) Jang, Y. H.; Blanco, M.; Dasgupta, S.; Keire, D. A.; Shively, J. E.; Goddard, W. A. Mechanism and Energetics for Complexation of 90 Y with 1,4,7,10-Tetraazacyclododecane-1,4,7,10-Tetraacetic Acid (DOTA), a Model for Cancer Radioimmunotherapy. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121 (26), 6142–6151.
- (35) Dimelow, R. J.; Burton, N. a; Hillier, I. H. The Dynamics of Water Exchange in Gadolinium DOTA Complexes Studied by Transition Path Sampling and Potential of Mean Force Methods. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2007**, 9, 1318–1323.
- (36) Oliveira, M. W. P. Estudos Conformacionais Em Compostos Contendo Íons Lantanídeos, Universidade federal da Paraíba, 2008.
- (37) Drahoš, B.; Lukeš, I.; Tóth, É. Manganese(II) Complexes as Potential Contrast Agents for MRI. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, 2012 (12), 1975–1986.
- (38) Cramer, C. J. *Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models*; Wiley: Weinheim, Germany, 2004.
- (39) Coelho, L. W.; Junqueira, G. M. A.; Machuca Herrera, J. O.; Machado, S. de P.; Machado, B. da C. Aplicação de Mecânica Molecular Em Química Inorgânica. *Quim. Nova* **1999**, 22 (3), 396–404.
- (40) Landis, C. R.; Root, D. M.; Cleveland, T. Molecular Mechanics Force Fields for Modeling Inorganic and Organometallic Compounds. In *Reviews in Computational Chemistry, Vol. 6*; Lipkowitz, K. B., Boyd, D. B., Eds.; Wiley: New York, New York, USA, 1995; p 73.

- (41) Young, D. *Computational Chemistry: A Practical Guide for Applying Techniques to Real-World Problems*, 1a ed.; Wiley: New York, New York, USA, 2001.
- (42) Leach, A. E. *Molecular Modelling: Principles and Applications*, 2a ed.; Prentice Hall: New York, New York, USA.
- (43) Rogers, D. W. *Computational Chemistry Using the PC*, 3a ed.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 2003.
- (44) Rocha, G. B.; Simas, A. M. Métodos Semi-Empíricos de Estrutura Eletrônica Em Química Quântica. In *Métodos de Química Teórica e Modelagem Molecular*; Morgon, N. H., Coutinho, K., Eds.; Livraria da Física: São Paulo, 2007; pp 29–71.
- (45) de Andrade, A. V. M.; da Costa, N. B.; Simas, A. M.; de Sá, G. F. Sparkle Model for the Quantum Chemical AM1 Calculation of Europium Complexes. *Chem. Phys. Lett.* **1994**, 227 (3), 349–353.
- (46) Lehn, J. *Supramolecular Chemistry*; Wiley, 1995.
- (47) Alexander, V. Design and Synthesis of Macrocyclic Ligands and Their Complexes of Lanthanides and Actinides. *Chem. Rev.* **1995**, 95 (2), 273–342.
- (48) Lehn, J.-M. Perspectives in Supramolecular Chemistry—From Molecular Recognition towards Molecular Information Processing and Self-Organization. *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1990**, 29 (11), 1304–1319.
- (49) Sabbatini, N.; Guardigli, M.; Manet, I.; Ungaro, R.; Casnati, A.; Ziessel, R.; Ulrich, G.; Asfari, Z.; Lehn, J.-M. Lanthanide Complexes of Encapsulating Ligands: Luminescent Devices at the Molecular Level. *Pure Appl. Chem.* **1995**, 67 (1), 135–140.
- (50) de Sá, G. .; Malta, O. .; de Mello Donegá, C.; Simas, A. .; Longo, R. .; Santa-Cruz, P. .; da Silva, E. . Spectroscopic Properties and Design of Highly Luminescent Lanthanide Coordination Complexes. *Coord. Chem. Rev.* **2000**, 196 (1), 165–195.
- (51) Stewart, J. J. P. MOPAC: A Semiempirical Molecular Orbital Program. *J. Comput. Aided. Mol. Des.* **1990**, 4, 1–103.
- (52) Stewart, J. J. P. MOPAC web site openmopac.net (accessed Apr 26, 2014).
- (53) Dutra, J. D. L.; Filho, M. A. M.; Rocha, G. B.; Freire, R. O.; Simas, A. M.; Stewart, J. J. P. Sparkle/PM7 Lanthanide Parameters for the Modeling of Complexes and Materials. *J. Chem. Theory Comput.* **2013**, 9 (8).
- (54) Freire, R. O.; Rocha, G. B.; Simas, A. M. Lanthanide Complex Coordination Polyhedron Geometry Prediction Accuracies of Ab Initio

- Effective Core Potential Calculations. *J. Mol. Model.* **2006**, *12* (4).
- (55) Freire, R. O.; Rocha, G. B.; Albuquerque, R. Q.; Simas, A. M. Efficacy of the Semiempirical Sparkle Model as Compared to ECP Ab-Initio Calculations for the Prediction of Ligand Field Parameters of Europium (III) Complexes. *J. Lumin.* **2005**, *111* (1–2).
- (56) Kirkpatrick, S.; Gelatt, C. D.; Vecchi, M. P. Optimization by Simulated Annealing. *Science (80-.)*. **1983**, *220* (4598), 671–680.
- (57) Hutter, J. Car-Parrinello Molecular Dynamics. *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.* **2012**, *2* (4), 604–612.
- (58) Editor, U.; Aguiar, A. S. N.; Camargo, A. J.; Oliveira, S. S. Dinâmica Molecular de Car-Parrinello. *Rev. Process. Químicos* **2009**, *3* (5), 59–72.
- (59) Grimme, S. A General Quantum Mechanically Derived Force Field (QMDF) for Molecules and Condensed Phase Simulations. *J. Chem. Theory Comput.* **2014**, ASAP.
- (60) Comba, P.; Martin, B. Molecular Modeling of Transition Metal and Rare Earth Coordination Compounds; 2019; pp 305–322.
- (61) Leach, A. R. A Survey of Methods for Searching the Conformational Space of Small and Medium-Sized Molecules; 2007; pp 1–55.
- (62) Olanders, G.; Alogheli, H.; Brandt, P.; Karlén, A. Conformational Analysis of Macrocycles: Comparing General and Specialized Methods. *J. Comput. Aided. Mol. Des.* **2020**, *34* (3), 231–252.
- (63) Poongavanam, V.; Danelius, E.; Peintner, S.; Alcaraz, L.; Caron, G.; Cummings, M. D.; Wlodek, S.; Erdelyi, M.; Hawkins, P. C. D.; Ermondi, G.; et al. Conformational Sampling of Macrocyclic Drugs in Different Environments: Can We Find the Relevant Conformations? *ACS Omega* **2018**, *3* (9), 11742–11757.
- (64) Barbeau, X.; Vincent, A. T.; Lagüe, P. ConfBuster: Open-Source Tools for Macrocycle Conformational Search and Analysis. *J. Open Res. Softw.* **2018**, *6*.
- (65) Watts, K. S.; Dalal, P.; Tebben, A. J.; Cheney, D. L.; Shelley, J. C. Macrocycle Conformational Sampling with MacroModel. *J. Chem. Inf. Model.* **2014**, *54* (10), 2680–2696.
- (66) Zimmer, M. Molecular Mechanics, Data and Conformational Analysis of First-Row Transition Metal Complexes in the Cambridge Structural Database. *Coord. Chem. Rev.* **2001**, *212* (1), 133–163.
- (67) Bartol, J.; Comba, P.; Melter, M.; Zimmer, M. Conformational Searching of Transition Metal Compounds. *J. Comput. Chem.* **1999**, *20* (14), 1549–1558.
- (68) Templeton, L. K.; Templeton, D. H.; Zalkin, A.; Ruben, H. W.

- Anomalous Scattering by Praseodymium, Samarium and Gadolinium and Structures of Their Ethylenediaminetetraacetate (Edta) Salts. *Acta Crystallogr. Sect. B Struct. Crystallogr. Cryst. Chem.* **1982**, 38 (8), 2155–2159.
- (69) Crystal Structures and Luminescence Properties of [Ln(NTA)₂ · H₂O]₃- Complexes (Ln = Sm³⁺, Eu³⁺, Gd³⁺, Tb³⁺, Ho³⁺, and NTA = Nitrilotriacetate). *Bull. Korean Chem. Soc.* **2004**, 25 (6), 852–858.
- (70) Chang, C. A.; Francesconi, L. C.; Malley, M. F.; Kumar, K.; Gougoutas, J. Z.; Tweedle, M. F.; Lee, D. W.; Wilson, L. J. Synthesis, Characterization, and Crystal Structures of M(DO3A) (M = Iron, Gadolinium) and Na[M(DOTA)] (M = Fe, Yttrium, Gd). *Inorg. Chem.* **1993**, 32 (III), 3501–3508.
- (71) Lagardère, L.; Jolly, L.-H.; Lipparini, F.; Aviat, F.; Stamm, B.; Jing, Z. F.; Harger, M.; Torabifard, H.; Cisneros, G. A.; Schnieders, M. J.; et al. Tinker-HP: A Massively Parallel Molecular Dynamics Package for Multiscale Simulations of Large Complex Systems with Advanced Point Dipole Polarizable Force Fields. *Chem. Sci.* **2018**, 9 (4), 956–972.
- (72) Allinger, N. L.; Yuh, Y.; Sprague, J. T. The Structure and Energies of Some Unsaturated Four-Membered Ring Carbocycles. *J. Comput. Chem.* **1980**, 1 (1), 30–35.
- (73) Sprague, J. T.; Tai, J. C.; Yuh, Y.; Allinger, N. L. The MMP2 Computational Method. *J. Comput. Chem.* **1987**, 8 (5), 581–603.
- (74) Cundari, T. R.; Moody, E. W.; Sommerer, S. O. Computer-Aided Design of Metallopharmaceuticals: A Molecular Mechanics Force Field for Gadolinium Complexes. *Inorg. Chem.* **1995**, 34 (24), 5989–5999.
- (75) Livramento, J. B.; Sour, A.; Borel, A.; Merbach, A. E.; Tóth, É. A Starburst-Shaped Heterometallic Compound Incorporating Six Densely Packed Gd³⁺ Ions. *Chem. - A Eur. J.* **2006**, 12, 989–1003.
- (76) Martínez, L.; Andrade, R.; Birgin, E. G.; Martínez, J. M. PACKMOL: A Package for Building Initial Configurations for Molecular Dynamics Simulations. *J. Comput. Chem.* **2009**, 30 (13), 2157–2164.
- (77) Kühne, T. D.; Iannuzzi, M.; Del Ben, M.; Rybkin, V. V.; Seewald, P.; Stein, F.; Laino, T.; Khaliullin, R. Z.; Schütt, O.; Schiffmann, F.; et al. CP2K: An Electronic Structure and Molecular Dynamics Software Package I. Quickstep: Efficient and Accurate Electronic Structure Calculations. **2020**.
- (78) Klamt, A.; Schüürmann, G. COSMO: A New Approach to Dielectric Screening in Solvents with Explicit Expressions for the Screening Energy and Its Gradient. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1993**, No. 5,

799–805.

- (79) Neese, F. The ORCA Program System. *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.* **2012**, 2 (1), 73–78.
- (80) Ye, Z.; Jeong, E.-K.; Wu, X.; Tan, M.; Yin, S.; Lu, Z.-R. Polydisulfide Manganese(II) Complexes as Non-Gadolinium Biodegradable Macromolecular MRI Contrast Agents. *J. Magn. Reson. Imaging* **2012**, 35 (3), 737–744.
- (81) Groom, C. R.; Bruno, I. J.; Lightfoot, M. P.; Ward, S. C. The Cambridge Structural Database. *Acta Crystallogr. Sect. B Struct. Sci. Cryst. Eng. Mater.* **2016**, 72 (2), 171–179.
- (82) Oliveira, M. W. P.; Farias, W. A. V.; Santana, S. R.; Rocha, G. B. A Simple Strategy That Uses Molecular Dynamics and Semiempirical Methods for the Conformational Searching of Isomers of the Macrocyclic Complex $\text{Na}[\text{Gd}(\text{DOTA})\text{H}_2\text{O}]$. *Rev. Virtual Quim.* **2017**, 9 (2).
- (83) Purgel, M.; Baranyai, Z.; de Blas, A.; Rodríguez-Blas, T.; Bányai, I.; Platas-Iglesias, C.; Tóth, I. An NMR and DFT Investigation on the Conformational Properties of Lanthanide(III) 1,4,7,10-Tetraazacyclododecane-1,4,7,10-Tetraacetate Analogues Containing Methylene phosphonate Pendant Arms. *Inorg. Chem.* **2010**, 49 (9), 4370–4382.
- (84) McNamara, J. P.; Berrigan, S. D.; Hillier, I. H. Semiempirical Molecular Orbital Scheme To Study Lanthanide(III) Complexes: PM3 Parameters for Europium, Gadolinium, and Ytterbium. *J. Chem. Theory Comput.* **2007**, 3 (3), 1014–1027.