



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

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

ESTUDOS CONFORMACIONAIS EM COMPOSTOS CONTENDO ÍONS LANTANÍDEOS

MARIA WERUSKA PEREIRA DE OLIVEIRA

*João Pessoa – PB – Brasil
Setembro / 2008*



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

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

ESTUDOS CONFORMACIONAIS EM COMPOSTOS CONTENDO ÍONS LANTANÍDEOS

MARIA WERUSKA PEREIRA DE OLIVEIRA*

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

Orientador: Prof. Dr. Gerd Bruno da Rocha

* Bolsista CAPES

***João Pessoa – PB – Brasil
Setembro/2008***

Estudos Conformacionais em Compostos Contendo Íons Lantanídeos.

Aprovada pela banca examinadora:

Gerd Bruno da Rocha

Prof. Dr. Gerd Bruno Rocha
Orientador/Presidente

Hélcio José Batista

Prof. Dr. Hélcio José Batista
Examinador

Silmar André do Monte

Prof. Dr. Silmar Andrade do Monte
Examinador

“Algo só é impossível até que alguém duvide e acabe provando o contrário.”

Albert Einstein.

Dedico este trabalho a Deus, pelo dom da vida,
e à minha família, meu porto seguro,
onde busco forças para continuar minha jornada.

AGRADECIMENTOS

A Deus, meu rochedo e minha fortaleza, pela minha vida, por todo o amor, por estar sempre ao meu lado, guiando e iluminando meus caminhos.

Aos meus pais José e Edite, exemplos de dignidade, pelo apoio e amor incondicional, dando-me forças para atingir meus objetivos, e os ensinamentos necessários para tornar-me o que hoje sou.

Aos meus irmãos Lia, Nena, Carinele, Mezzo e Toscanini pela contribuição irrestrita na construção dessa dissertação e por todo o carinho, dedicação e apoio em todos os momentos da minha vida.

Aos meus sobrinhos Melícia, Larizze, Maria e Arthur, pessoas essenciais à minha vida, que na grandeza de seus pequenos gestos tornam minha vida ainda mais feliz.

Aos meus cunhados Felício, Damares e Karla, pela amizade, incentivo e conselhos valiosos nos momentos mais complicados.

Ao meu orientador Dr. Gerd Bruno da Rocha, um profissional exemplar, a quem admiro muito, agradeço de maneira especial, por toda a compreensão, disponibilidade e total dedicação na construção deste trabalho.

À professora Dr^a. Regiane de Cássia M. U. Araújo, por todo o incentivo, apoio e colaboração a mim prestados desde a graduação, como também, a todos os professores do LQQC.

A todos os professores do PPGQ/DQ, em especial a professora Luiza Nobuko, pelo grande incentivo.

A todos os colegas do LQQC, em especial a Arquimedes, Kelson, Liana, Lucy e Walkíria, pelo o apoio e companheirismo.

Aos amigos: Jefferson (Jacaraú), Flavinha (Unicamp), Rose, Josueliton, Aninha Marques, Carminha (Coord. Química) pela ajuda, aconselhamentos, incentivo e, principalmente, pela grande amizade.

A CAPES, pela bolsa concedida.

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

RESUMO

Complexos macrocíclicos de lantanídeos, em especial com o íon Gd(III), são cada vez mais utilizados como agentes de contrastes na técnica médica de diagnóstico, imagem por ressonância magnética nuclear (MRI). O estudo teórico de novos agentes de contrastes através de modelagem molecular é uma área de pesquisa em grande expansão.

No nosso trabalho fizemos um estudo conformacional dos seguintes compostos supramoleculares: os ligantes macrocíclicos 1,4,7,10-tetraazaciclododecano (DOTA) e ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético (H₄DOTA), o complexo macrocíclico [Gd(DOTA)·H₂O]⁻ e o complexo macrocíclico Gd(PhenHDO3A)·H₂O, onde PhenHDO3A é (rel-10-[(5R,6R)-5,6-dihidro-6-hidroxi-1,10-fenantrolina-5-il)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-ácido triacético).

Para isso, elaboramos e executamos um procedimento que envolve o mapeamento ou amostragem do espaço conformacional desses compostos através de dinâmicas moleculares curtas em diferentes temperaturas para em seguida, essas geometrias serem usadas como pontos de partida para otimização de geometria usando tanto o método semi-empírico AM1 quanto o modelo *Sparkle*/AM1.

Como resultado, podemos citar que a elevada flexibilidade dos ligantes macrocíclicos não coordenados DOTA e H₄DOTA, serviu para testar a capacidade da nossa metodologia de visitar regiões distintas do espaço conformacional.

Para o complexo [Gd(DOTA)·H₂O]⁻, conseguimos encontrar os mesmos isômeros conformacionais que já são reportados em outros estudos, bem como revelar detalhes relativos à mobilidade da molécula de água coordenada. Além disso, conseguimos identificar mínimos locais intermediários que estão relacionados com a dinâmica de rotação dos grupos acetato em ambos os complexos e a dinâmica de inversão do anel tetraazadodecano no complexo Gd(PhenHDO3A)·H₂O.

A relevância desse trabalho está apoiada no fato de que agora temos uma estratégia interessante para realizar a busca de isômeros conformacionais desses compostos, sendo essas informações, muito importantes quando se deseja projetar uma nova molécula para atuar como agente de contraste em MRI.

Palavras-chave: Análise conformacional, Agentes de contraste em MRI, Dinâmica molecular, Métodos semi-empíricos, Modelo *sparkle*/AM1.

ABSTRACT

Lanthanide macrocyclic complexes, especially containing Gd(III) ions, are largely used as contrast agents in the medical diagnostic technique named Magnetic Resonance Imaging (MRI). Theoretical investigation of these compounds by molecular modeling methods is an emerging research area today.

In this work we have performed a conformational study of the following supramolecular compounds: the macrocyclic ligands 1,4,7,10-tetraazacyclododecane (DOTA) and 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid (H_4 DOTA) and the macrocyclic complexes $[Gd(DOTA).H_2O]^-$ and $Gd(PhenHDO3A).H_2O$, where PhenHDO3A is (rel-10-[(5R,6R)-5,6-dihydro-6-hydroxy-1,10-Phenanthroline-5-yl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7-triacetic acid).

For this, we have developed and carried out a procedure that involves: (1) the sampling of the conformation space of these compounds through some short molecular dynamics at different temperatures and (2) full geometry optimization in the geometries obtained in the previous stage using semi-empirical AM1 method for the macrocyclic ligands and *Sparkle*/AM1 model for the macrocyclic lanthanide complexes.

Our results revealed that the high flexibility of non-coordinated macrocyclic ligands DOTA and H_4 DOTA, helped us to test the ability of our methodology to sample different regions of conformation space of these compounds.

For the $[Gd(DOTA).H_2O]^-$ complex, we were capable to find the same conformational isomers which were reported in published works as well as to comprehend relevant details about the mobility of the coordinated water molecule. Furthermore, we also were capable to identify some intermediate local minima related to the dynamics of rotation of the coordinated acetate groups in the studied complexes as well as to the dynamics of ring inversion of the coordinated tetraazadodecane moiety in the $Gd(PhenHDO3A).H_2O$.

In conclusion, we possess now an interesting strategy to conduct the search for conformational isomers of these compounds. This knowledge is very important to be applied in the rational design of new molecules to act as contrast agent in MRI.

Keywords: Conformational analysis, MRI contrast agents, Molecular dynamics, Semi-empirical methods, *Sparkle*/AM1 model.

SUMÁRIO

1 – INTRODUÇÃO.....	01
1.1 - Imagem por Ressonância Magnética Nuclear (MRI).....	01
1.1.1 – Aspectos Físicos da Técnica de Imagem por RMN.....	03
1.1.1.1 - Relaxatividade dos Agentes de Contraste em MRI....	04
1.1.1.2 - Relaxatividade do Próton de Esfera Interna.....	08
1.1.1.3 - Troca Química dos Prótons e da Água.....	11
1.2 – Agentes de Contraste.....	12
1.2.1 – Macroclícos Contendo Íons Gd (III).....	12
1.2.1.1 - O Efeito Macroclíco.....	14
1.3 – Projeto Racional	17
1.4 – Métodos de Modelagem Molecular	19
1.4.1 – Mecânica Molecular.....	20
1.4.2 – Métodos Quânticos.....	25
1.4.3 - Métodos <i>Ab-initio</i>	27
1.4.4 - Métodos Semi-empíricos	28
1.4.4.1 - MNDO (<i>Modified Neglect of Diatomic Overlap</i>).....	30
1.4.4.2 - AM1 (<i>Austin Model 1</i>).....	31
1.4.4.3 - PM3 (<i>Parametric Method 3</i>).....	32
1.4.4.4 - Método RM1 (<i>Recife Model 1</i>).....	32
1.4.4.5 - Modelo Sparkle.....	34
1.4.5 - Dinâmica Molecular (DM).....	38
1.4.6 – Estratégias de Busca Conformacional.....	42
1.4.6.1 - Busca Conformacional Sistemática.....	42
1.4.6.2 - Busca Aleatória.....	43
2 – OBJETIVOS.....	45
3 – METODOLOGIA.....	46
3.1 – Análise Conformacional por Busca Sistemática.....	47
3.2 - Análise Conformacional por Busca Aleatória.....	48
3.3 – Análise Conformacional Utilizando o Programa MOMECA.....	50
3.4 - Análise Conformacional por Dinâmica Molecular.....	51

3.4.1 – Incorporação dos Parâmetros MM2 da Referência	Erro!
Fonte de referência não encontrada. no Programa	
Hyperchem.....	54
3.4.2 – Procedimento para os Cálculos de Dinâmica Molecular.....	56
4 – RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	59
4.1 – Análise Conformacional do 1,4,7,10-tetraazaciclododecano	
.....	59
4.2 – Análise Conformacional do Ligante Macrocíclico H ₄ DOTA	
.....	64
4.3 – Análise Conformacional do Complexo Macrocíclico	
[Gd(DOTA).H ₂ O] ⁻	68
4.4 – Análise Conformacional do Complexo Macrocíclico	
Gd[PhenHDO3A.H ₂ O]	84
5 – CONCLUSÕES.....	99
6 – PERSPECTIVAS.....	101
7 – BIBLIOGRAFIA.....	102
8 – ANEXOS.....	111

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1. Exemplos de imagens obtidas por Ressonância Magnética Nuclear.....	02
Figura 1.2. Ganhadores do prêmio Nobel no ano 2003 pelas descobertas na área de RMN.....	02
Figura 1.3. Um complexo Gd (III) com uma molécula de água na esfera interna, rodeado por moléculas de água na esfera externa...	07
Figura 1.4. Exemplos de ligantes macrocíclicos.....	13
Figura 1.5. (a) Ligante macrociclo 1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano e (b) Ligante macrociclo <i>N,N'</i> -bis(2-aminoetil)propano-1,3-diamino.....	15
Figura 1.6. Estrutura molecular do agente de contraste Dotarem $[(\text{Gd}(\text{DOTA})\cdot\text{H}_2\text{O})]^-$	16
Figura 1.7. Estrutura molecular do agente de contraste Magnevist $[(\text{Gd}(\text{DTPA}))]^{-2}$, onde DTPA = dietilenotriamina- <i>N,N,N',N'',N''</i> -pentaacetato	16
Figura 1.8. Estrutura molecular do agente de contraste Ominiscan Gadolinium 2-[bis[2-(carboxilatometil-(metilcarbamoilmetil)amino)etil]amino]acetato.....	16
Figura 1.9. Representação esquemática mostrando o comprimento de ligação entre dois átomos, r_o	22
Figura 1.10. Representação esquemática mostrando o ângulo de ligação, θ_o	22
Figura 1.11. Representação esquemática mostrando o ângulo de torção, ϕ_o	23
Figura 1.12. Representação esquemática mostrando a distância entre átomos não ligados.....	24
Figura 3.1. Moléculas com anéis macrocíclicos estudados nessa dissertação.	46

Figura 3.2. Estrutura de raios-X da molécula $[\text{Gd}(\text{DOTA})\cdot\text{H}_2\text{O}]^-$ com destaque para os rótulos dos átomos com seus os novos tipos inseridos.....	55
Figura 4.1. Gráfico da distribuição dos valores dos ΔH_f das 300 estruturas otimizadas para a molécula 1,4,7,10 tetraazaciclododecano	60
Figura 4.2. Molécula 1,4,7,10-tetraazaciclododecano. Os átomos em verde são carbonos e em azul, átomos de nitrogênio. Os átomos de hidrogênio foram omitidos.....	61
Figura 4.3. Superposição da estrutura 169 (em azul) com a 224 (em vermelho) da molécula 1,4,7,10-tetraazaciclododecano.....	62
Figura 4.4. Superposição da estrutura 79 (em azul) com a 200 (em vermelho) da molécula 1,4,7,10-tetraazaciclododecano.....	63
Figura 4.5. Gráfico da distribuição dos valores dos ΔH_f das 300 estruturas otimizadas para o ligante H_4DOTA	64
Figura 4.6. Molécula H_4DOTA . Os átomos em verde são carbonos, em azul, átomos de nitrogênio e em vermelho, átomos de oxigênio. Os átomos de hidrogênio foram omitidos.....	65
Figura 4.7. Sobreposição da estrutura 1 (em azul) com a 2 (em vermelho) do ligante H_4DOTA	66
Figura 4.8. Sobreposição da estrutura 8 (em azul) com a 9 (em vermelho) do ligante H_4DOTA	68
Figura 4.9. Molécula $[\text{Gd}(\text{DOTA})\cdot\text{H}_2\text{O}]^-$. Os átomos em verde são carbonos, em azul, átomos de nitrogênio e em vermelho, átomos de oxigênio. Os átomos de hidrogênio foram omitidos.....	69
Figura 4.10. Estrutura 195 da molécula $[\text{Gd}(\text{DOTA})\cdot\text{H}_2\text{O}]^-$ ($\Delta H_f = -439,38 \text{ kcal.mol}^{-1}$) com distância de ligação Gd1-O10 maior que o normal (saída da molécula de H_2O).....	70
Figura 4.11. Estrutura 201 da molécula $[\text{Gd}(\text{DOTA})\cdot\text{H}_2\text{O}]^-$ ($\Delta H_f = -456,94 \text{ kcal.mol}^{-1}$) com distância de ligação Gd1-O6 maior que o	71

normal no complexo.....	
Figura 4.12. Gráfico da distribuição dos valores dos ΔH_f das 222 estruturas otimizadas para a molécula $[\text{Gd}(\text{DOTA})\cdot\text{H}_2\text{O}]^-$	72
Figura 4.13. Diagrama esquemático mostrando as várias conformações adotadas pelo complexo $[\text{Gd}(\text{DOTA}\cdot\text{H}_2\text{O})]^-$	74
Figura 4.14. Diagrama esquemático mostrando detalhes angulares das várias conformações adotadas pelo complexo $[\text{Gd}(\text{DOTA}\cdot\text{H}_2\text{O})]^-$	74
Figura 4.15. Superposição dos isômeros conformacionais do complexo $[\text{Gd}(\text{DOTA})\cdot\text{H}_2\text{O}]^-$. Em azul está o isômero A e em vermelho o isômero IA.....	75
Figura 4.16. Sobreposição da estrutura 81 (em azul) com a 93 (em vermelho) do complexo $[\text{Gd}(\text{DOTA})\cdot\text{H}_2\text{O}]^-$	77
Figura 4.17. Sobreposição da estrutura 81 (em azul) com a 163 (em vermelho) do complexo $[\text{Gd}(\text{DOTA})\cdot\text{H}_2\text{O}]^-$	77
Figura 4.18. Sobreposição da estrutura 154 (em azul) com a 222 (em vermelho) do complexo $[\text{Gd}(\text{DOTA})\cdot\text{H}_2\text{O}]^-$	79
Figura 4.19. Sobreposição da estrutura 154 (em azul) com a 183 (em vermelho) do complexo $[\text{Gd}(\text{DOTA})\cdot\text{H}_2\text{O}]^-$	79
Figura 4.20. Sobreposição da estrutura 69 (em azul) com a 153 (em vermelho) do complexo $[\text{Gd}(\text{DOTA})\cdot\text{H}_2\text{O}]^-$	80
Figura 4.21. Sobreposição da estrutura 69 (em azul) com a 147 (em vermelho) do complexo $[\text{Gd}(\text{DOTA})\cdot\text{H}_2\text{O}]^-$	81
Figura 4.22. (a) Superposição da estrutura 81 (em azul) com a estrutura 300 (em vermelho) do complexo $[\text{Gd}(\text{DOTA})\cdot\text{H}_2\text{O}]^-$ e (b) Superposição da estrutura 154 (em azul) com a estrutura 300 (em vermelho) do complexo $[\text{Gd}(\text{DOTA})\cdot\text{H}_2\text{O}]^-$	82
Figura 4.23. (a) Superposição da estrutura 81 (em azul) com a estrutura 156 (em vermelho) do complexo $[\text{Gd}(\text{DOTA})\cdot\text{H}_2\text{O}]^-$ e (b) Superposição da estrutura 154 (em azul) com a estrutura 175 (em vermelho) do complexo $[\text{Gd}(\text{DOTA})\cdot\text{H}_2\text{O}]^-$	83
Figura 4.24. Superposição da estrutura 81 (em azul) com a	84

estrutura 280 (em vermelho) do complexo $[\text{Gd}(\text{DOTA})\cdot\text{H}_2\text{O}]^-$	
Figura 4.25. Molécula $\text{Gd}(\text{PhenHDO3A})\cdot\text{H}_2\text{O}$. Os átomos em verde são carbonos, em azul, átomos de nitrogênio e em vermelho, átomos de oxigênio. Os átomos de hidrogênio foram omitidos.....	85
Figura 4.26. Exemplos de estruturas da molécula $[\text{Gd}(\text{DOTA})\cdot\text{H}_2\text{O}]^-$ (a) estrutura 209 ($\Delta H_f = -478,85 \text{ kcal.mol}^{-1}$) com distância de ligação do Gd1-O9 menor que o normal para este complexo e (b) estrutura 148 ($\Delta H_f = -267,16 \text{ kcal.mol}^{-1}$) com distância de ligação Gd1-O6 maior que o normal para este complexo.....	86
Figura 4.27. Estrutura 169 da molécula $\text{Gd}[\text{PhenHDO3A}\cdot\text{H}_2\text{O}]$ ($\Delta H_f = -287,03 \text{ kcal.mol}^{-1}$) com distância de ligação Gd1-O10 maior que o normal (saída da molécula de H_2O).....	86
Figura 4.28. Gráfico da distribuição dos valores dos ΔH_f das 216 estruturas otimizadas para a molécula $\text{Gd}[\text{PhenHDO3A}\cdot\text{H}_2\text{O}]$	87
Figura 4.29. Superposição da estrutura 87 (em azul) com a estrutura 116 (em vermelho) da molécula $\text{Gd}[\text{PhenHDO3A}\cdot\text{H}_2\text{O}]$	89
Figura 4.30. Superposição da estrutura 87 (em azul) com a estrutura 202 (em vermelho) da molécula $\text{Gd}[\text{PhenHDO3A}\cdot\text{H}_2\text{O}]$	90
Figura 4.31. Superposição da estrutura 87 (em azul) com a estrutura 281 (em vermelho) da molécula $\text{Gd}[\text{PhenHDO3A}\cdot\text{H}_2\text{O}]$	91
Figura 4.32. Estrutura 147 da molécula $\text{Gd}[\text{PhenHDO3A}\cdot\text{H}_2\text{O}]$	92
Figura 4.33. Superposição da estrutura 87 (em azul) com a estrutura 147 (em vermelho) da molécula $\text{Gd}[\text{PhenHDO3A}\cdot\text{H}_2\text{O}]$, cujo valor do RMSD é $0,50 \text{ \AA}$	92
Figura 4.34. Superposição da estrutura 87 (em azul) com a estrutura 251 (em vermelho) da molécula $\text{Gd}[\text{PhenHDO3A}\cdot\text{H}_2\text{O}]$	93
Figura 4.35. Superposição da estrutura 87 (em azul) com a estrutura 298 (em vermelho) da molécula $\text{Gd}[\text{PhenHDO3A}\cdot\text{H}_2\text{O}]$	94
Figura 4.36. Superposição da estrutura 87 (em azul) com a estrutura 91 (em vermelho) da molécula $\text{Gd}[\text{PhenHDO3A}\cdot\text{H}_2\text{O}]$	94
Figura 4.37. Superposição da estrutura 87 (em azul) com a	95

estrutura 115 (em vermelho) da molécula Gd[PhenHDO3A.H ₂ O]....	
Figura 4.38. Superposição da estrutura 87 (em azul) com a estrutura 7 (em vermelho) da molécula Gd[PhenHDO3A.H ₂ O].....	96
Figura 4.39. Superposição da estrutura 87 (em azul) com a estrutura 146 (em vermelho) da molécula Gd[PhenHDO3A.H ₂ O]....	96
Figura 4.40. Superposição da estrutura 87 (em azul) com a estrutura 239 (em vermelho) da molécula Gd[PhenHDO3A.H ₂ O]....	97
Figura 4.41. Superposição da estrutura 87 (em azul) com a estrutura 61 (em vermelho) da molécula Gd[PhenHDO3A.H ₂ O].....	98

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.1 – Erros médios absolutos para as propriedades envolvidas na parametrização do método RM1.....	34
Tabela 3.1 – Parâmetros para os novos tipos de átomos definidos.....	56
TABELA B.1 – Valores dos ΔH_f em kcal.mol ⁻¹ das 300 estruturas obtidas após otimização da molécula 1,4,7,10-tetraazaciclododecano com o método semi-empírico AM1	113
TABELA B2 – Valores dos ΔH_f em kcal.mol ⁻¹ das 300 estruturas obtidas após otimização do ligante macrocíclico H ₄ DOTA com o método semi-empírico AM1.....	115
TABELA B.3 – Valores dos ΔH_f em kcal.mol ⁻¹ das 300 estruturas obtidas após otimização do complexo macrocíclico [Gd(DOTA).H ₂ O] ⁻ com o modelo semi-empírico <i>Sparkle</i> /AM1	117
TABELA B.4 – Valores dos ΔH_f em kcal.mol ⁻¹ (em ordem crescente) das estruturas consideradas para análise do complexo macrocíclico [Gd(DOTA).H ₂ O] ⁻ com o modelo semi-empírico <i>Sparkle</i> /AM1.....	119
TABELA B.5 – Valores dos ΔH_f em kcal.mol ⁻¹ das 300 estruturas obtidas após otimização do complexo macrocíclico Gd(PhenHDO3A).H ₂ O com o modelo semi-empírico <i>Sparkle</i> /AM1	121
TABELA B.6 – Valores dos ΔH_f em kcal.mol ⁻¹ (em ordem crescente) das estruturas consideradas para análise do complexo macrocíclico Gd(PhenHDO3A).H ₂ O com o modelo semi-empírico <i>Sparkle</i> /AM1.....	123

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

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

T₁, T₂ - Tempos de relaxação nuclear.

Gd - Gadolínio

IUPAC - International Union of Pure and Applied Chemistry (União Internacional de Química Pura e Aplicada).

DNA - Desoxiribonucleic Acid (Ácido Desoxirribonucléico).

MM - Mecânica Molecular

MC - Monte Carlo

DM - Dinâmica molecular

MQ - Mecânica Quântica

Ĥ - Operador Hamiltoniano

ψ - Função de Onda

E - Energia do sistema

∇_i² - Operador Laplaciano

Ab-initio - Primeiros princípios

HF - Hartree-Fock

GTO - Gaussian Type Orbitals (Orbitais do tipo Gaussian).

STO - Slater Type Orbitals (Orbitais do tipo Slater).

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

RMN - Ressonância Magnética Nuclear

CNDO (Complete Neglect of Differential Overlap)

INDO - Intermediate Neglect of Differential Overlap e **NDDO** - Neglect of Diatomic Differential Overlap.

MINDO (Modified Intermediate Neglect of Differential Overlap).

MNDO - (Modified Neglect of Diatomic Overlap)

NDDO - (Neglect of Diatomic Differential Overlap)

AM1 - (Austin Model 1)

PM3 - (Parametric Method 3)

RM1 - (Recife Model 1)

RHF – Hartree-Fock Restrito

PM5 - Parametric Method 3

ECP Effective Core Potential ou potencial efetivo do caroço.

SCF – Self-Consistent Field (Campo auto-consistente).

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.

$\Delta S^\ddagger$ - entropia de ativação para o processo de troca.

$\Delta H^\ddagger$ - entalpia de ativação para o processo de troca.

K_{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 torsional 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 torção.

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, A, B e 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.

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

MPBT - (Møller-Pleset Perturbation Theory)

MR-CI - (Multireference Configuration Interaction)

1 - INTRODUÇÃO

Compostos supramoleculares contendo íons lantanídeos têm sido largamente utilizados em diversas áreas das ciências, como química, biologia, medicina e ciências dos materiais. Principalmente na área médica, esses compostos têm sido particularmente úteis em aplicações terapêuticas e de diagnóstico, como por exemplo: agentes de contrastes em imagem por ressonância magnética (MRI, do inglês *Magnetic Resonance Imaging*) [1].

O estudo desenvolvido nessa dissertação representa o primeiro passo na tentativa de realizar um projeto racional de novos agentes de contrastes para serem aplicados na técnica de diagnósticos MRI usando metodologias de química computacional. Desta forma, a partir desse ponto iremos abordar os conceitos e teorias que estão relacionados a essa linha de pesquisa.

Para compreendermos a importância dos agentes de contraste empregados na medicina, faz-se necessário uma abordagem geral sobre a técnica de MRI.

1.1 – Imagem por Ressonância Magnética Nuclear (MRI)

Essa técnica de diagnóstico é uma técnica não-invasiva baseada nas propriedades magnéticas do núcleo de ^1H , uma vez que o hidrogênio é o átomo mais abundante no corpo humano, devido à grande concentração de água no mesmo [1]. A Figura 1.1 mostra imagens de partes do corpo humano obtidas através dessa técnica.

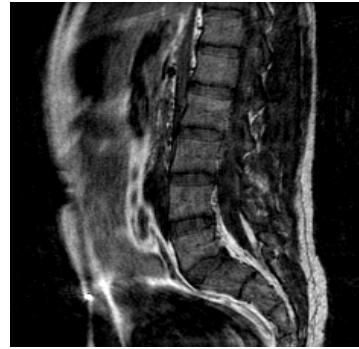
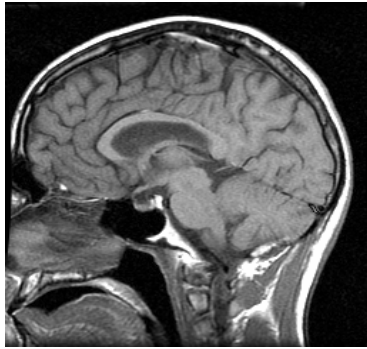


Figura 1.1. Exemplos de imagens obtidas por Ressonância Magnética Nuclear.

Nas últimas décadas a técnica de MRI tem se tornado bastante popular e apresentado um elevado crescimento. Isto é notadamente reconhecido e, como exemplo, podemos citar que no ano de 2003 a comissão do Nobel concedeu o prêmio em medicina na área de MRI aos pesquisadores Paul C. Lauterbur da Universidade de Illinois (EUA) e Peter Mansfield da Universidade Nottingham (Inglaterra), pelas descobertas fundamentais sobre o uso da ressonância magnética na medicina (ver Figura 1.2). Eles descobriram a possibilidade de criar uma imagem bidimensional através da introdução de gradientes no campo magnético [2].



Paul C. Lauterbur



Sir Peter Mansfield

Figura 1.2. Ganhadores do prêmio Nobel no ano 2003 pelas descobertas na área de RMN.

A intensidade das imagens obtidas em MRI depende de vários parâmetros, tais como: a densidade dos prótons da água, os tempos de

relaxação nuclear (T_1 e T_2), etc. Alguns desses parâmetros serão detalhados logo adiante.

Em geral, a densidade dos prótons nos tecidos é muito baixa, e, portanto, as imagens obtidas destes tecidos apresentam um contraste mínimo [1]. Então, torna-se necessário o uso de substâncias com a finalidade de realçar o contraste entre os tecidos normal e doente.

Estas substâncias funcionam aumentando a taxa de relaxação dos prótons da água, devido ao seu elevado paramagnetismo [3][4][5][6].

Os sistemas moleculares que vamos estudar nessa dissertação são compostos de coordenação contendo íons lantanídeos, em particular o íon Gadolínio (III).

Existem vários fatores que afetam a 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 [3][4][5][6]. Este último sendo um importante parâmetro a ser considerado para o nosso estudo, fato que iremos comentar detalhadamente mais adiante.

O uso de complexos de íons metálicos como agentes de diagnóstico tem se desenvolvido muito nos últimos anos [3][4][5][6][7][8]. Atualmente, aproximadamente 30% dos exames de imagem por ressonância magnética incluem o uso de agentes de contraste [3]. À medida que novos agentes de contraste vão surgindo e sendo propostos, evidentemente que esta percentagem tende a aumentar.

1.1.1 – Aspectos físicos da técnica de imagem por RMN

A técnica de imagem por ressonância magnética tem se tornado uma das mais poderosas técnicas de diagnóstico utilizadas na medicina nos últimos anos.

A forte expansão desta técnica levou ao surgimento de uma nova classe de substâncias, os já citados agentes de contraste, os quais foram desenvolvidos para administração aos pacientes que são submetidos ao exame de ressonância magnética nuclear [3][4][5][6][7][8][9][10].

Como já comentamos, os agentes de contraste funcionam aumentando a taxa de relaxação dos prótons da água presente nos tecidos, graças ao seu elevado paramagnetismo. A maioria dos agentes de contraste usados atualmente corresponde a estáveis quelatos de Gd (III), no entanto, algumas pesquisas têm apontado outros sistemas moleculares, por exemplo, sistemas contendo Fe (III) e Mn (II), como sendo também muito promissores para serem usados para tal finalidade [1]. Porém, o uso de agentes de contraste baseados em Gd (III) é o que mais predomina.

O íon trivalente de gadolínio tem o maior número possível de elétrons desemparelhados (configuração eletrônica de valência $4f^7$), fato que o torna o mais paramagnético entre os íons estáveis dos metais, além disso, a relaxação lenta do spin eletrônico do Gd (III) é um fator favorável adicional, como também a alta estabilidade termodinâmica e cinética que esses compostos apresentam, pois possibilita que não ocorra dissociação entre o ligante e o metal quando estão no interior do corpo [3][4][5][6][7][8][9][11][12].

1.1.1.1 - Relaxatividade dos agentes de contraste em MRI.

Para entendermos melhor a relaxatividade é preciso primeiramente compreender como se dá o processo de relaxação dos prótons da água.

Como já foi mencionado, na técnica de diagnóstico conhecida como Ressonância Magnética Nuclear (RMN) trabalha-se principalmente com as propriedades magnéticas do núcleo de hidrogênio (^1H), que é o menor núcleo existente e contém apenas um próton.

Como sabemos, o próton tem carga positiva, e devido ao movimento de giro em torno do seu próprio eixo, gera-se um pequeno campo magnético.

No corpo humano temos bem mais que 10^{23} 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, de maneira que a soma vetorial de todos eles é igual a zero, ou seja, a magnetização total é igual a zero.

Para obtermos um sinal de RMN é preciso colocar o paciente na presença de um campo magnético intenso. Nessa situação, os spins dos prótons começam a sentir o efeito do campo magnético externo e orientam-se em duas orientações possíveis: paralelo ou antiparalelo ao campo. A partir daí, a soma vetorial de todos os spins já não é mais zero, e agora temos uma magnetização total paralelo ao campo externo.

Embora já havendo uma magnetização diferente de zero, esta ainda não pode ser medida, para isso precisamos deslocar a magnetização para um eixo perpendicular ao campo, o qual chamamos de eixo transversal. Para isto é necessário emitir uma onda eletromagnética de radiofrequência (rf). Uma vez que a magnetização se encontra sobre o eixo transversal, a onda de rf é desligada 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 e o transforma em imagem.

Partindo, então, dessa breve explanação a respeito do processo de relaxação dos prótons, iremos prosseguir com a nossa abordagem sobre a relaxatividade, mostrando como o mecanismo de relaxação dos prótons é afetado pela presença de substâncias paramagnéticas conhecidas como agentes de contraste.

A relaxação dos núcleos (prótons) do solvente em torno de um centro paramagnético é descrita pela abordagem de Solomon,

Bloembergen e colaboradores [13][14][15][16][17][18]. A taxa de relaxação do solvente que é observada, $1/T_{i,obs}$, é a soma de uma parcela diamagnética, $1/T_{i,d}$, correspondente à taxa de relaxação do núcleo do solvente sem o soluto paramagnético, com a parcela $1/T_{i,p}$ que é a taxa de relaxação intensificada pela presença do soluto paramagnético, obtendo-se, então, a Equação (1):

$$\frac{1}{T_{i,obs}} = \frac{1}{T_{i,d}} + \frac{1}{T_{i,p}} \quad i=1,2 \quad (1)$$

A contribuição paramagnética ($1/T_{i,p}$) é linearmente proporcional à concentração da espécie paramagnética, no caso aqui o íon Gd (III). Assim, na Equação (2), podemos escrever:

$$\frac{1}{T_{i,obs}} = \frac{1}{T_{i,d}} + r_i[Gd] \quad i=1,2 \quad (2)$$

Se a taxa de relaxação, do tipo longitudinal, dos prótons da água for considerada e a concentração do íon Gd(III) for dada em mMol L⁻¹, o parâmetro r_1 é chamado "relaxatividade do próton" e sua unidade é, portanto, mMol⁻¹ L s⁻¹ [3].

A relaxatividade do próton está diretamente relacionada à eficiência da substância paramagnética em intensificar a taxa de relaxação dos prótons da água [3].

A relaxação paramagnética dos prótons da água origina-se 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 paramagnética [3].

Existem duas principais contribuições para a taxa intensificada de relaxação paramagnética e assim para a relaxatividade do próton: a contribuição de esfera interna e a contribuição de esfera externa. 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 [3].

A Figura 1.3 mostra um esquema para a contribuição de esfera interna.

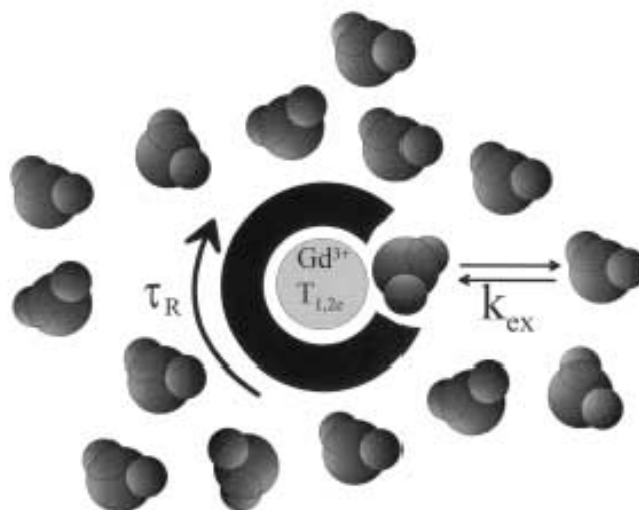


Figura 1.3. Representação esquemática de um complexo de Gd (III) com uma molécula de água na esfera interna, rodeado por moléculas de água na esfera externa, adaptada da referência [3].

Com relação à segunda contribuição temos que as moléculas do solvente (H_2O), que estão se difundindo em torno do centro paramagnético, também sentem o efeito paramagnético. Assim, podemos definir a relaxação da esfera externa como sendo o mecanismo de relaxação decorrente da difusão aleatória dessas espécies [3].

Essa separação dos efeitos da relaxação de esfera interna e externa está relacionada, respectivamente, às interações de natureza intra e intermolecular. E essa separação do tratamento desses dois fenômenos tem impacto também nas abordagens teóricas para descrever os dois mecanismos de relaxação.

A taxa de relaxação paramagnética total intensificada devido à substância paramagnética é dada na Equação (3) ou na Equação (4) quando expressa em relaxatividades:

$$\left(\frac{1}{T_{i,p}}\right) = \left(\frac{1}{T_{i,p}}\right)^{IS} + \left(\frac{1}{T_{i,p}}\right)^{OS} \quad (3)$$

$$r_i = r_i^{IS} + r_i^{OS} \quad (4)$$

onde IS e OS correspondem à contribuição das esferas interna e externa, respectivamente [3].

Próximo à molécula de água coordenada na esfera interna em um complexo de Gd (III) pode haver moléculas de solvente interagindo, por exemplo, por ligações de hidrogênio tanto com o ligante (se este assim apresentar grupamentos químicos que possibilitem tal interação) quanto com a própria molécula de água coordenada. Estas moléculas de água podem contribuir para a relaxatividade total, dando origem a um mecanismo de relaxação de segunda esfera ou de esfera externa (OS) [3].

Muitas vezes a contribuição de segunda esfera é difícil de ser avaliada e por esse motivo essa parcela é quase sempre total ou parcialmente desprezada [3].

Desta forma, o desenvolvimento de agentes de contraste que apresentem uma alta relaxatividade envolve principalmente um aumento da parcela de esfera interna, uma vez que a contribuição da esfera externa dificilmente pode ser modificada [3].

1.1.1.2 - Relaxatividade do próton 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 (5) e (6) [19][20]:

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

$$\left(\frac{1}{T_2}\right)^{IS} = \frac{P_m}{\tau_m} \frac{T_{2m}^{-2} + \tau_m^{-1} T_{2m}^{-1} + \Delta\omega_m^2}{\left(\tau_m^{-1} + T_{2m}^{-1}\right)^2 + \Delta\omega_m^2} \quad (6)$$

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 meio [3].

A relaxação dos prótons da água coordenada é dirigida pelos mecanismos escalar ou de contato (SC) e dipolo-dipolo (DD) do campo magnético.

A interação dipolo-dipolo é modulada pela reorientação do vetor spin nuclear-spin eletrônico, pela relaxação do spin eletrônico e pela troca química de água (k_{ex}). A interação escalar é influenciada pela relaxação do spin eletrônico e pela troca química da água, e geralmente representa uma pequena influência, e para a relaxação longitudinal esta contribuição é desprezível [3].

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).

Discussões detalhadas da teoria de relaxação, como também as equações modificadas de Solomon-Bloembergen e suas derivações encontram-se publicadas na literatura [21][22].

Um grande número de parâmetros influencia a relaxatividade dos prótons da esfera interna, entre estes podemos citar: o tempo de correlação rotacional (τ_r) e a taxa de relaxação eletrônica ($\frac{1}{T_{1e}}$). Estes parâmetros são importantíssimos, e devemos considerá-los a fim de obter um máximo na relaxatividade [3].

O melhor cenário para obter um aumento na taxa de relaxação dos prótons é quando temos as seguintes relações mostradas na Equação (7).

$$\frac{1}{T_{1m}} < \frac{1}{\tau_m} < \frac{1}{\tau_r} ; \frac{1}{T_{1e}} \quad (7)$$

onde: T_{1m} é o tempo de relaxação dos prótons coordenados; τ_r é o tempo de correlação rotacional; τ_m é o tempo de permanência da água ligada; T_{1e} é o tempo de relaxação eletrônica.

Todos os quelatos de Gd (III) aprovados para a aplicação como agente de contraste têm uma molécula de água na esfera interna. A relaxatividade de esfera interna do próton é linearmente proporcional ao número de hidratação q , então um maior q resulta no aumento da relaxatividade. No entanto, ligantes que contêm muitas moléculas de água na primeira esfera de coordenação formam complexos de estabilidade reduzida. Portanto, devido à toxicidade, esta forma simples de aumentar a relaxatividade normalmente não é praticável [3].

A distância Gd-H, r_{Gd-H} , é um parâmetro difícil de se obter experimentalmente. É geralmente deduzida a partir da distância do oxigênio da água coordenada ao Gd, no entanto, este cálculo é complicado pelo fato de que o ângulo de inclinação do plano da molécula de água ligada com relação à ligação Gd-O não é bem definido em solução (mobilidade da molécula de água coordenada, comentaremos sobre isso na análise dos nossos resultados) [3].

1.1.1.3 - Troca química dos prótons e da água

O tempo de permanência da água coordenada na esfera interna, τ_m , 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.

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 próton.

Para os agentes de contraste baseados em Gd (III) usados atualmente a taxa de troca dos prótons é geralmente igual à taxa de troca da água em pH fisiológico [3]. Aumentando-se a acidez ou basicidade da solução, a troca de prótons em complexos de Gd (III) pode tornar-se mais rápida que a troca de água devido aos caminhos catalisados por ácido ou base.

O tempo de permanência da água coordenada na esfera interna ($\tau_m = 1/\kappa_{ex}$) obedece à Equação (8), onde $\Delta S^\ddagger$ e $\Delta H^\ddagger$ são a entropia e entalpia de ativação para o processo de troca, e κ_{ex}^{298} é a taxa de troca a 298,15 K [3]. Para os nossos propósitos nesse trabalho, esta é a variável mais importante a ser considerada para a proposição de novos agentes de contrastes.

$$\frac{1}{\tau_m} = \kappa_{ex} = \frac{\kappa_B T}{h} \exp\left\{\frac{\Delta S^\ddagger}{R} - \frac{\Delta H^\ddagger}{RT}\right\} = \frac{\kappa_{ex}^{298} T}{298,15} \exp\left\{\frac{\Delta H^\ddagger}{R} \left(\frac{1}{298,15} - \frac{1}{T}\right)\right\} \quad (8)$$

Observamos através das Equações (5) e (6) que um valor pequeno para o τ_m implica em um aumento das taxas de relaxação. Sabemos 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.

Assim, essa variável pode ser usada como forma de maximizarmos a relaxatividade de uma molécula, e sabendo que essa quantidade pode ser extraída de cálculos de modelagem molecular, torna-se então um importante parâmetro no planejamento racional desses compostos. Entretanto, um detalhe deve ser mencionado: isômeros conformacionais possuem constantes de troca da água coordenada diferentes, por isso a importância de se mapear o espaço conformacional dessas moléculas.

1.2 – Agentes de Contraste

Como já comentamos, a maioria dos agentes de contraste utilizados em MRI é formada por compostos de coordenação contendo o íon Gd (III) [3], pelas razões que já discutimos (momento magnético elevado e um longo tempo de relaxação eletrônica) [5]. No entanto, na forma livre este íon é tóxico, por isso deve ser complexado a fim de reduzir sua toxicidade (por aumento da estabilidade termodinâmica e cinética), obter uma rápida eliminação pelo corpo e melhorar sua especificidade para determinados tecidos ou órgãos [4][5][7][8][9][11][12]. Além de todas estas características, outro ponto positivo que convém salientar é o fato de que os complexos de Gd(III) permanecem intactos no interior do corpo quando associados a algumas biomoléculas, devido à sua enorme estabilidade cinética e termodinâmica [7].

1.2.1 – Macrocíclicos contendo íons Gd (III)

Uma área em crescente desenvolvimento nos últimos anos é a química de coordenação de ligantes macrocíclicos [23]. Isto, em parte se deve ao fato de que estes compostos supramoleculares têm um grande

potencial de aplicação, principalmente quando coordenados a íons lantanídeos e empregados como agentes de contraste em MRI.

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

Um ligante macrocíclico contém átomos doadores de pares de elétrons que podem formar ligações coordenadas com o metal central. Para a química de coordenação uma boa definição é que um macrocíclico é uma molécula cíclica com três ou mais potenciais átomos doadores de pares de elétrons em um anel de pelo menos nove átomos [24]. Na Figura 1.4 podemos ver exemplos de alguns ligantes macrocíclicos.

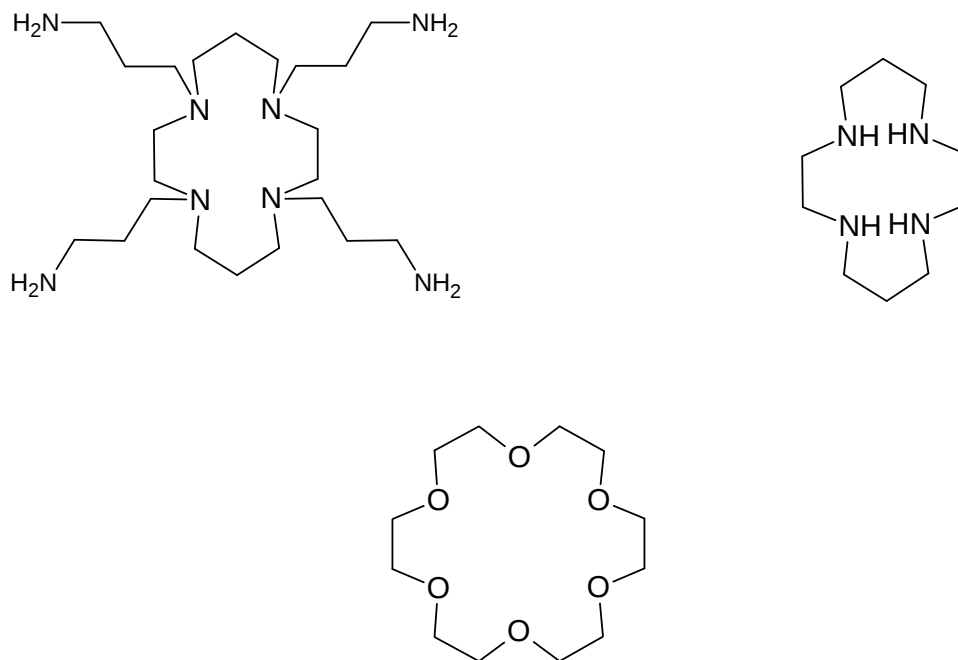


Figura 1.4. Exemplos de ligantes macrocíclicos.

Certamente, pode-se afirmar que o estudo de ligantes macrocíclicos resultou em um renascimento da química de coordenação, pelo fato de que esses compostos supramoleculares apresentam propriedades únicas, e seu surgimento ocorreu no momento em que novas técnicas teóricas e físicas foram sendo desenvolvidas para permitir uma melhor compreensão das estruturas e reatividade dos compostos de coordenação [24].

Deste modo, nos últimos anos, a química de coordenação dos ligantes macrocíclicos tem sido objeto de vários estudos. O sucesso destes estudos tem mudado a maneira pela qual pensamos sobre a química de coordenação e representa a gênese da química supramolecular e nanoquímica [24].

Inicialmente, grande parte dos esforços empregados foi na síntese de ligantes macrocíclicos e isso levou ao desenvolvimento de rotas sintéticas altamente eficientes para compostos cíclicos grandes.

Em etapas posteriores as propriedades dos complexos macrocíclicos se tornaram o centro das atenções. Isto porque, em sua grande maioria, estes complexos são cinética e termodinamicamente mais estáveis que compostos análogos com ligantes não-cíclicos.

O estudo de ligantes macrocíclicos e seus complexos nos permite explorar muitos aspectos sutis da reatividade dos compostos de coordenação que não seria possível em complexos menos estáveis com ligantes não-cíclicos.

As estruturas das moléculas são incomuns e intrigantes, muitas vezes resultados inesperados são encontrados, e quando as rotas sintéticas foram otimizadas grandes moléculas puderam ser preparadas em rendimentos elevados a partir das mais improváveis moléculas pequenas precursoras [24].

Um dos aspectos interessantes dos ligantes macrocíclicos é a possibilidade de impor números de coordenação incomuns (em parte devido à rigidez dessas estruturas quando coordenadas) ou geometrias sobre centros metálicos como um resultado de estrutura pré-organizada [24][25].

1.2.1.1 - O Efeito Macrocíclico

Complexos com ligantes multidentados são mais estáveis que aqueles contendo o mesmo número de ligantes equivalentes monodentados. Isto pode ser explicado através do efeito quelato, pois a

dissociação de um complexo com ligantes multidentados envolve a ruptura de duas ou mais ligações na mesma unidade ligante, enquanto que para um complexo com ligantes monodentados apenas uma ligação precisa ser rompida por unidade ligante.

Este fato abriu espaço para outra constatação: ligantes macrocíclicos geram complexos mais estáveis que os correspondentes ligantes de cadeia aberta. Este fenômeno é descrito como efeito macrocíclico. Muitas das aplicações de ligantes macrocíclicos dependem deste efeito e é muito importante considerarmos as conseqüências desta estabilidade adicional [24].

O efeito macrocíclico foi primeiramente quantificado para o ligante 1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano, o qual foi encontrado sendo cerca de 10^4 vezes mais estável que o complexo correspondente com a tetraamina de cadeia aberta *N,N'*-bis(2-aminoetil)propano-1,3-diamino. Estes ligantes podem ser observados na Figura 1.5.

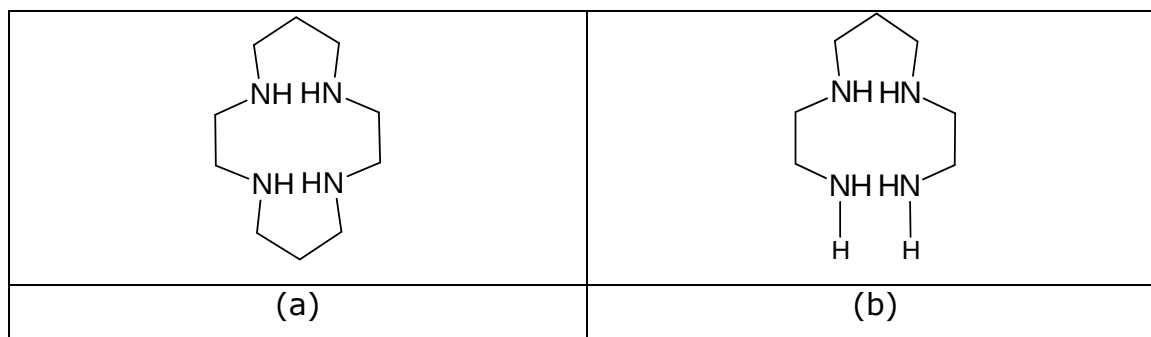


Figura 1.5. (a) Ligante macrociclo 1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano e (b) Ligante macrociclo *N,N'*-bis(2-aminoetil)propano-1,3-diamino.

Com base em tudo que acabamos de comentar sobre os macrocíclicos percebemos que suas características são aproveitadas para o projeto de novos agentes de contrastes devido ao fato de serem estáveis e não sofrerem dissociação quando estão no organismo, o que causaria uma intoxicação do paciente.

Dentro de toda a perspectiva da química macromolecular, focalizaremos nosso estudo nos macrocíclicos de Gd (III), objetivando

encontrar resultados que possam otimizar as características favoráveis dos complexos de Gd(III) e assim obter agentes de contraste ainda mais eficientes.

A seguir listamos algumas moléculas, que podem ser visualizadas nas Figuras 1.6, 1.7 e 1.8, as quais são usadas na técnica de RMI.

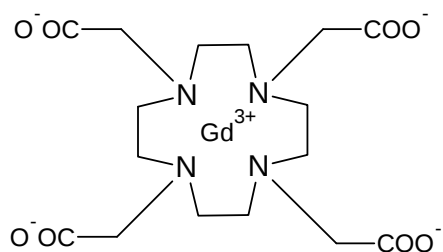


Figura 1.6. Estrutura molecular do agente de contrastes Dotarem $[(\text{Gd}(\text{DOTA})\cdot\text{H}_2\text{O})^-]$, onde DOTA = ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético.

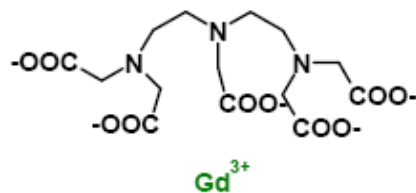


Figura 1.7. Estrutura molecular do agente de contrastes Magnevist $[(\text{Gd}(\text{DTPA}))^{-2}]$, onde DTPA = dietilenotriamina-N,N,N',N'',N''-pentaacetato.

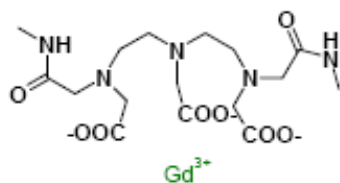


Figura 1.8. Estrutura molecular do agente de contrastes Ominiscan. Gadolinium(III) 2-[bis[2-(carboxilatometil-(metilcarbamoilmetil) amino) etil] amino] acetato.

Diante do que foi descrito e com base na literatura que investigamos, apontamos agora alguns critérios que julgamos serem apropriados para termos um composto, em especial um macrocíclico de Gd(III), que seja considerado um bom 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;
- ✓ Elevada estabilidade cinética e termodinâmica.

1.3 – Projeto Racional

Da mesma maneira que o planejamento de fármacos, o projeto racional de novos agentes de contrastes baseado em estrutura pode se constituir numa poderosa metodologia para revelar moléculas promissoras antes de sintetizá-las.

O protocolo para o projeto racional de agentes de contrastes segue o mesmo raciocínio que no planejamento de fármacos ou de qualquer outro processo de otimização de propriedades moleculares.

Assim, 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.

Evidentemente, como foi mostrado, o aumento na relaxatividade não se dá através de um único mecanismo e sim por diferentes mecanismos (T_1 , T_2 , etc.) [5] e para cada um desses existem alguns detalhes que precisam ser observados e que possuem influência direta da relaxatividade da substância: τ_r , k_{ex} , etc.

No caso desses agentes de contrastes o que se deseja é um composto que apresente a maior relaxatividade possível, mas que seja também altamente estável, tanto termodinâmica quanto cineticamente, e também apresente uma rápida excreção.

Evidentemente que a estabilidade da substância é bem menos difícil de avaliar, através de métodos de química e/ou de simulação computacional, do que sua excretabilidade. Ainda assim, avaliar a estabilidade de uma substância pode se tornar uma tarefa árdua em algumas situações, por exemplo: (a) quando se tem que descrever o solvente, (b) quando a molécula torna-se grande e assim incompatível com os métodos de cálculos apropriados, (c) questão do posicionamento espacial de contra-íons ao redor do macrocíclico, etc.

Esses detalhes, de certa forma, nos obrigam a dar preferência a um tipo de abordagem teórica em relação à outra por ser tanto mais apropriado para uma dada situação quanto pela impossibilidade de se aplicar tal metodologia.

Diante de tal dificuldade, nós decidimos iniciar no nosso grupo uma série de trabalhos primeiramente na tentativa de estabelecer um protocolo de metodologias com o objetivo de se encontrar isômeros conformacionais importantes de compostos macrocíclicos de Gd(III), podendo ser perfeitamente estendido para outros compostos.

Assim, nesse trabalho estamos apresentando um procedimento que envolve o mapeamento ou visitação do espaço conformacional desses tipos de compostos através de dinâmica molecular para em seguida essas geometrias serem usadas como pontos de partida para subsequente otimização de geometria usando o modelo *Sparkle*/AM1.

Esse trabalho foi realizado considerando as moléculas no vácuo. Sabemos da importância do solvente para uma melhor descrição desses fenômenos, porém, deixamos o tratamento dos mesmos sistemas em solução como continuação em trabalhos futuros.

Na próxima seção discutiremos alguns aspectos do formalismo das metodologias teóricas que utilizamos nessa dissertação.

1.4 – Métodos de Modelagem Molecular

Nos últimos anos, com o aumento substancial do poder computacional que estamos vivenciando, percebe-se um crescente interesse no uso de métodos de modelagem molecular para se estudar diferentes sistemas químicos e bioquímicos.

Modelagem Molecular, segundo a IUPAC, é a investigação das estruturas e das propriedades moleculares pelo uso de química computacional e técnicas de visualização gráfica, visando fornecer uma representação tridimensional sob um dado conjunto de circunstâncias [26].

Na área de química inorgânica, podemos citar inúmeros exemplos: estudo de interações de íons metálicos com proteínas e DNA, desenho de novas drogas baseado em compostos de coordenação, estabilidade termodinâmica de complexos, etc.

Utilizando a química computacional podemos obter excelentes resultados de cálculo de propriedades químicas: como cinética de reação, propriedades magnéticas, reatividade, estabilidade conformacional e muitas outras [27].

Em se tratando de metodologias teóricas de química computacional, podemos apontar a existência de dois grupos: os métodos quânticos e os não quânticos (também chamados de clássicos).

Dentro do grupo dos métodos quânticos encontramos os métodos *ab-initio*, os métodos baseados em funcionais da densidade e métodos semi-empíricos.

No caso dos métodos não quânticos temos apenas os que são cálculos de campo de força empíricos também chamados de mecânica molecular (MM) [28].

Podemos ter ainda uma categoria à parte que é chamada de métodos híbridos [28]. Em essência, esses métodos tratam diferentes regiões do sistema molecular com diferentes métodos, podendo ser, inclusive apenas com métodos quânticos diferentes ou também uma parte

quântica e outra clássica. Essas metodologias híbridas estão se popularizando muito hoje em dia. Uma situação em que são bastante usados é em catálise enzimática [28].

Existem ainda os métodos teóricos de simulação computacional, que utilizam os métodos de química computacional citados anteriormente para calcular propriedades do sistema molecular, tanto isolado ou em fase condensada, a partir de potenciais de interação (intramolecular e intermolecular), e assim exploram o espaço de configurações através de uma abordagem de mecânica estatística. Dentre os mais conhecidos e aplicados estão os métodos de Monte Carlo (MC) e Dinâmica Molecular (DM) [28].

1.4.1 – Mecânica Molecular

Mecânica molecular (MM) é um dos métodos que tem sido bastante utilizado para modelagem molecular devido ao fato de exigir pouco recurso computacional. Esse método apresenta alta eficiência especialmente em estudos conformacionais de moléculas orgânicas ou bioquímicas ou quando acoplado a métodos de simulação computacional como Monte Carlo ou dinâmica molecular [29].

A Mecânica Molecular se baseia totalmente nas leis da mecânica clássica, porém leva em conta a idéia de superfície de energia potencial que é uma das conseqüências da aproximação de Born-Oppenheimer. Assim sendo, a mecânica molecular se caracteriza por considerar os movimentos nucleares classicamente e por tratar indiretamente os efeitos da existência dos elétrons, ao contrário dos métodos quânticos que tratam explicitamente a estrutura eletrônica para uma posição nuclear fixa [30].

Como já foi dito, uma das conseqüências da aproximação de Born-Oppenheimer é tornar possível definirmos uma superfície de energia potencial que é uma função multidimensional das posições nucleares. Esta superfície possui muitos mínimos locais que representam conformações moleculares estáveis, além de apresentar mínimos globais.

Na mecânica molecular as moléculas são consideradas como uma coleção de átomos ligados entre si por forças elásticas ou harmônicas. Estas forças são descritas pelas funções de energia potencial das contribuições estruturais: comprimentos de ligação, ângulos de ligação, ângulos diedros e interações não ligadas. O conjunto destas funções individuais forma o campo de força empírico que pode ser usado para descrever um sistema molecular [30].

A energia, U_{TOTAL} , de uma molécula, sujeita ao campo de força, é a soma de todas as contribuições de energia, ou seja, é a resultante de quatro parcelas de energia:

$$U_{TOTAL} = \sum (E_b + E_\theta + E_\phi + E_{nb}) \quad (9)$$

onde E_b é a energia de deformação da ligação; E_θ é a energia de deformação do ângulo de ligação; E_ϕ é a energia de deformação do ângulo diedral; E_{nb} é a energia de interação total dos átomos não ligados [30][31][32][33].

Cada parcela dessa expressão da energia é calculada usando funções simples. As ligações são modeladas como “molas” que obedecem à lei de Hooke:

$$E_b = \frac{1}{2} k_b (r_{ij} - r_o)^2 \quad (10)$$

onde k_b é a constante de força e r_o é o comprimento de ligação ideal [30]. Um esquema para isso pode ser visto na Figura 1.9.

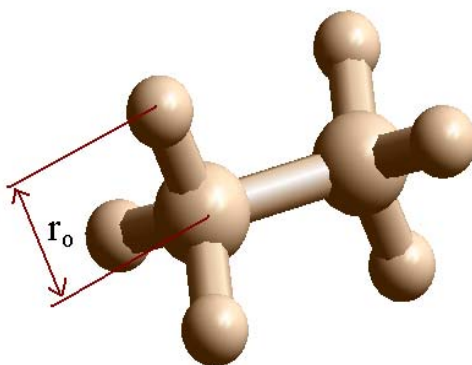


Figura 1.9. Representação esquemática mostrando o comprimento de ligação entre dois átomos, r_o .

Ângulos de ligação são modelados de uma maneira similar:

$$E_{\theta} = \frac{1}{2} k_{\theta} (\theta_{ijk} - \theta_o)^2 \quad (11)$$

onde k_{θ} é a força de ligação mantendo o ângulo em seu valor ideal de θ_o [30]. Um esquema para isso pode ser visto na Figura 1.10.

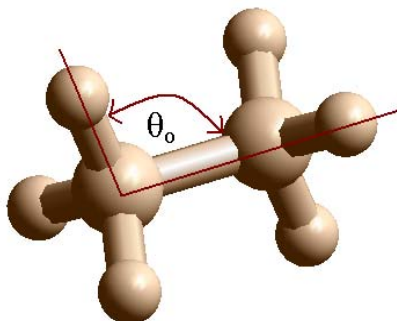


Figura 1.10. Representação esquemática mostrando o ângulo de ligação, θ_o .

O ângulo de torção ou diedral não pode ser modelado da mesma forma, uma vez que é necessária uma função periódica. Então, para essa parcela temos a seguinte expressão:

$$E_{\phi} = \frac{1}{2} k_{\phi} (1 + \cos(m(\phi_{ijkl} + \phi_{offset}))) \quad (12)$$

onde k_{ϕ} é a altura da barreira para rotação em torno do ângulo de torsão ϕ_{ijkl} , m é a periodicidade e ϕ_{offset} é um deslocamento de fase que é relacionado ao mínimo de energia tomado a partir de um arranjo de referência. Um esquema para isso pode ser visto na Figura 1.11 [30].

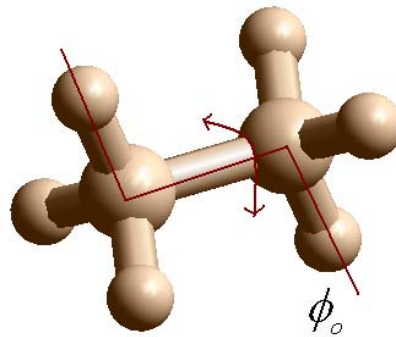


Figura 1.11. Representação esquemática mostrando o ângulo de torsão, ϕ_o .

Interações entre átomos não ligados dentro da mesma molécula são calculadas usando uma função que inclui uma componente repulsiva exponencial e uma atrativa polinomial:

$$E_{nb} = Ae^{-Bd_{ij}} - Cd_{ij}^{-6} \quad (13)$$

onde d_{ij} é a distância entre os dois núcleos i e j , e A , B e C são constantes ajustáveis. Um esquema para isso pode ser visto na Figura 1.12.

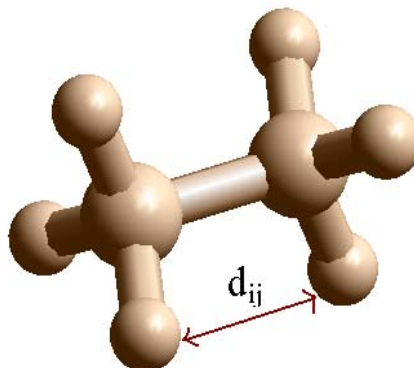


Figura 1.12. Representação esquemática mostrando a distância entre átomos não ligados.

Um número de componentes adicionais pode ainda ser acrescentado ao cálculo de energia. Parcelas de deformação fora do plano E_δ podem ser incluídas em sistemas com anéis aromáticos ou com hibridização sp^2 [30]. A expressão a seguir é um exemplo disso:

$$E_\delta = \frac{1}{2} k_\delta \delta^2 \quad (14)$$

onde δ é o ângulo entre o plano definido por três átomos e o vetor que parte do centro destes átomos para um quarto átomo ligado, e k_δ é a constante de força correspondente.

Modelagem de interações de complexos metálicos com sistemas biológicos necessita da inclusão de termos de interação eletrostática e ligações de hidrogênio. Interações eletrostáticas são modeladas baseadas na Lei de Coulomb:

$$E_\epsilon = \frac{q_i q_j}{\epsilon d_{ij}} \quad (15)$$

onde q_i e q_j são as cargas parciais nos átomos i e j , ε é a constante dielétrica e d_{ij} é a separação interatômica [30].

Interações de ligação de hidrogênio são modeladas geralmente usando uma função como a que segue:

$$E_{hb} = Fd_{ij}^{-12} - Gd_{ij}^{-10} \quad (16)$$

onde F e G são constantes derivadas empiricamente que reproduzem a energia da ligação de hidrogênio e d_{ij} é a distância doador-receptor [30].

A adição destas parcelas origina uma definição reformulada de U_{TOTAL} dada abaixo:

$$U_{TOTAL} = \sum (E_b + E_\theta + E_\phi + E_{nb} + E_\delta + E_\varepsilon + E_{hb}) \quad (17)$$

1.4.2 – Métodos Quânticos

A Mecânica Quântica (MQ) descreve o comportamento dos sistemas atômicos e moleculares mais exatamente que os métodos clássicos por tratar explicitamente os elétrons pelas suas equações.

Essa teoria, em princípio, pode prever qualquer propriedade observável de um átomo ou de uma molécula ou ainda uma coleção de átomos e moléculas. Contudo, na prática, as equações da MQ só foram resolvidas exatamente para sistemas de um elétron.

Dessa forma, uma grande quantidade de métodos físico-matemáticos foi desenvolvida na tentativa de se aproximar da solução exata para sistemas de muitos elétrons.

Uma formulação para a MQ foi elaborada por Schrödinger, e é base para quase todos os métodos quânticos de química computacional, sendo descrita pela equação:

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \quad (18)$$

onde $\hat{H}$ é o operador Hamiltoniano não-relativístico, Ψ a função de onda e E a energia do sistema [32][33]. A função de onda é uma função que depende das coordenadas dos elétrons (r_i) e dos núcleos (R_α), contém todas as informações sobre a molécula e a partir dela, em princípio, podem ser calculadas todas as suas propriedades físicas observáveis.

O operador Hamiltoniano não-relativístico $\hat{H}$ envolvendo n elétrons e m núcleos, em unidades atômicas, é em geral:

$$\hat{H} = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \nabla_i^2 - \frac{1}{2} \sum_{\alpha=1}^m \frac{1}{M_\alpha} \nabla_\alpha^2 - \sum_{i=1}^n \sum_{\alpha=1}^m \frac{Z_\alpha}{|r_i - R_\alpha|} + \sum_{i=1}^n \sum_{j>i}^n \frac{1}{|r_i - r_j|} + \sum_{\alpha=1}^m \sum_{\beta>\alpha}^m \frac{Z_\alpha Z_\beta}{|R_\alpha - R_\beta|} \quad (19)$$

O operador Hamiltoniano não relativístico é constituído basicamente pela soma das energias cinéticas dos elétrons e dos núcleos, 1ª e 2ª parcelas, mais a energia potencial eletrostática que é composta pela: atração elétron-núcleo, repulsão intereletrônica e repulsão núcleo-núcleo, 3ª, 4ª e 5ª parcelas, respectivamente. O operador diferencial Laplaciano, ∇_i^2 , é associado à energia cinética dos elétrons i 's e possui a seguinte forma em coordenadas cartesianas:

$$\nabla_i^2 = \frac{\partial^2}{\partial x_i^2} + \frac{\partial^2}{\partial y_i^2} + \frac{\partial^2}{\partial z_i^2} \quad (20)$$

Na Equação (19) existe ainda uma parcela de energia cinética dos núcleos que utiliza um operador Laplaciano semelhante ao definido na Equação (20) só que definido em termos das coordenadas nucleares.

Ao se tratar sistemas multi-nucleares, ou seja, sistemas moleculares é preciso utilizar uma forma aproximada da Equação (19), que consiste em desacoplar o movimento dos elétrons do movimento dos núcleos. Isso significa dizer que a nova função de onda molecular passará a depender explicitamente das $3n$ coordenadas eletrônicas e implicitamente das $3m$

coordenadas nucleares. Este procedimento é conhecido como aproximação de Born-Oppenheimer (BO). Feito isso podemos desprezar a parcela que corresponde à energia cinética dos núcleos e repassar a parcela de repulsão internuclear apenas por uma constante V_N , dependente apenas das configurações dos núcleos.

Com base nisso, a nova função de onda eletrônica $\Psi_{\text{elec}}(\{r_i\}; \{R_\alpha\})$ quando operada pelo Hamiltoniano, dado pela Equação (21), nos dá como autovalor a energia total do sistema molecular $E(r,R) = E_{\text{elec}}(R) + V_N$ em um campo de m cargas pontuais fixas e esta energia é, agora, parametricamente dependente da configuração nuclear. $E(R)$ define, portanto, uma superfície de energia potencial obtida pela solução da equação de Schrödinger eletrônica sujeita à aproximação BO.

$$H_{\text{elec}} = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^n \sum_{\alpha=1}^m \frac{Z_\alpha}{|r_i - R_\alpha|} + \sum_{i=1}^n \sum_{j>i}^n \frac{1}{|r_i - r_j|} + V_N \quad (21)$$

Na grande maioria, esta é a equação que é utilizada nos programas que possuem os métodos de química quântica que costumamos usar nos nossos trabalhos.

1.4.3 - Métodos *Ab-initio*

Também chamado de primeiros princípios, este nome é dado a cálculos que são derivados diretamente de princípios teóricos, sem inclusão de dados experimentais. Os métodos *ab-initio* são aqueles em que se resolve com maior exatidão a equação de Schrödinger [32].

O tipo mais comum de cálculo *ab-initio* é chamado de Hartree-Fock-Roothaan (HFR), que traz como aproximação mais marcante o fato de não considerar explicitamente as interações elétron-elétron. Isso é equivalente à substituição da 3ª parcela da Equação (21) por um potencial de campo central. Assim, nesse método cada elétron sente agora uma densidade eletrônica média resultando dos $n-1$ outros elétrons. Com isso, 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.

Por causa dessa aproximação, 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-Roothaan [32] [33].

Um detalhe importante desse método é que ele usa uma técnica numérica iterativa, denominada de campo auto-consistente (SCF), para se encontrar as soluções estacionárias da equação de HFR.

Em geral, cálculos *ab-initio* produzem resultados qualitativos muito bons, e podem chegar a resultados quantitativamente exatos quando se considera métodos que tratam explicitamente a correlação eletrônica, por exemplo: Møller-Pleset *Perturbation Theory*, *Multireference Configuration Interaction*, *Coupled-Cluster*, etc., associado ao emprego de grandes funções de base.

Contudo, a principal desvantagem dos métodos *ab-initio* é que eles são muito custosos computacionalmente, 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 em geral só podem ser aplicados em moléculas com até uma centena de átomos [32] [33].

1.4.4 - Métodos Semi-empíricos

Devido às dificuldades encontradas no uso de métodos *ab-initio* para o tratamento de sistemas moleculares contendo uma grande quantidade de átomos, ou ainda em calcular propriedades que demandam grande esforço computacional, foram desenvolvidos métodos que usam o formalismo da mecânica quântica, porém introduzindo parâmetros empíricos, os chamados métodos semi-empíricos.

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

A grande maioria dos métodos semi-empíricos é baseada nas equações do método de Hartree-Fock-Roothaan, sendo que algumas partes das suas equações são: completamente omitidas, aproximadas e ainda substituídas por parâmetros derivados do experimento ou ajustados segundo técnicas de otimização de funções [32][33].

Usualmente, 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 parametrizado [32][33].

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 semi-empíricos são parametrizados para reproduzir diversas propriedades moleculares. Geralmente, geometria, energia e calor de formação. Muitos pesquisadores estendem isto colocando também momento dipolar, calor de reação e potencial de ionização no conjunto da parametrização [32][33].

Muitos métodos semi-empíricos calculam a energia como calor de formação. Não se devem adicionar correções de ponto-zero a estas energias porque as correções termodinâmicas estão implícitas na parametrização (pelo fato de se utilizar no conjunto de parametrização dados tomados a 25 °C e 1 bar) [32][33].

Os métodos semi-empíricos são usados essencialmente para o cálculo de um número muito grande de moléculas pequenas, como por exemplo, no projeto 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 gigante. Estas situações tornam-se praticamente impossíveis de serem tratadas por métodos *ab-initio* [34].

Cálculos semi-empíricos têm sido muito bem sucedidos no estudo de compostos orgânicos, onde as moléculas são de tamanho moderado. Alguns métodos semi-empíricos foram elaborados especificamente para a descrição da química inorgânica também [34].

A vantagem dos cálculos semi-empíricos 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 um menor número de 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.

Uma crítica que é freqüentemente apontada consiste no fato de que, se a molécula a ser estudada é semelhante às moléculas do banco de dados utilizado para parametrizar o método, então os resultados podem ser muito bons [32][33].

A seguir são apresentados alguns dos métodos semi-empíricos mais comumente utilizados.

1.4.4.1 - MNDO (*Modified Neglect of Diatomic Overlap*) [35]

É baseado na aproximação NDDO (*Neglect of Diatomic Differential Overlap*) [36] e foi desenvolvido para dar resultados qualitativos razoáveis para muitos sistemas orgânicos. Ele foi incorporado em vários programas semi-empíricos populares. Hoje em dia, é muito pouco utilizado.

Há certos casos conhecidos em que o MNDO dá resultados qualitativamente e quantitativamente incorretos. Energias de excitação eletrônica calculadas são superestimadas. Barreiras de ativação também tendem a ser altas. Compostos hipervalentes são calculados sendo muito

instáveis. Ligações de hidrogênio são muito fracas e longas (dificuldade para descrever ligações de hidrogênio) [32][33].

Uma variação deste método é o MNDO/d [37], que tem uma formulação equivalente incluindo orbitais *d* no seu conjunto de base mínima. Esse método tornou possível o estudo de moléculas contendo metais de transição a nível semi-empírico bem como de compostos com átomos hipervalentes, como Cl, Br, I, P, S, entre outros.

Um ponto importante a ressaltar é que as equações e aproximações deste método estabeleceram o ponto de partida para os métodos semi-empíricos mais modernos existentes atualmente.

Para a correção dos vários problemas que este método apresentava foi proposto um novo método. Assim, em 1985, surgiu o AM1 (*Austin Model 1*) [38].

1.4.4.2 - AM1 (*Austin Model 1*)

É muito popular para modelagem de compostos orgânicos. Prediz calores de formação mais exatamente do que o MNDO, embora algumas exceções envolvendo átomos de Br (bromo) são registradas [32] [33].

Neste método foram incluídas funções Gaussianas esféricas nas integrais de repulsão *core-core*. Com isto tornou-se possível melhorar a descrição de ligações de hidrogênio para alguns casos. Mesmo assim, ainda permaneciam falhas devido a uma má parametrização [32] [33].

No AM1 as energias de ativação são melhores que no MNDO. Este método também tende a prever resultados para Al (alumínio) melhor que o PM3 [39] (que discutiremos a seguir).

Existem algumas limitações nos resultados obtidos a partir deste método como, por exemplo, barreiras rotacionais preditas são um terço da barreira efetiva.

Com o intuito de aprimorar a parametrização foi lançado então, o método PM3 (*Parametric Method 3*) [39].

1.4.4.3 - PM3 (*Parametric Method 3*)

Utiliza as mesmas equações que o AM1, sendo que a diferença está no conjunto de parametrização. Neste método todos os parâmetros foram ajustados de forma a reproduzir dados experimentais, enquanto no AM1 alguns parâmetros são derivados diretamente de dados experimentais e outros foram baseados apenas na intuição química [32][33].

Este método também é extremamente popular para sistemas orgânicos. É mais exato que o AM1 para ângulos de ligações de hidrogênio, porém menos exato do que o AM1 para energias de ligação de hidrogênio. Os métodos PM3 e AM1 são mais populares que outros métodos semi-empíricos devido à disponibilidade de algoritmos para inclusão de efeitos de solvatação nestes cálculos e também à sua inclusão em diversos programas de cálculos de química computacional.

Moléculas hipervalentes são também preditas mais exatamente, pois os seus dados experimentais foram incluídos no conjunto de parametrização. Em média, o PM3 prediz energias e comprimentos de ligação mais exatos que AM1 ou MNDO [32] [33].

Podemos destacar algumas limitações como: tendência a prever estados eletrônicos incorretos para compostos de germânio; alguns mínimos espúrios são preditos; alguns anéis policíclicos não são planos [32].

1.4.4.4 - Método RM1

Nesta seção apresentaremos o novo método semi-empírico para cálculos de orbital molecular intitulado RM1, *Recife Model 1* [40], recentemente desenvolvido em nossos laboratórios. Este método RM1 possui a mesma estrutura algébrica e o mesmo número de parâmetros do método AM1, porém foi parametrizado de uma forma muito mais elaborada.

A vantagem do RM1 ser uma reparametrização do AM1 é que o método pode ser implementado trivialmente em qualquer software que já contenha o AM1, bastando para isso a troca dos parâmetros sem que sequer uma única linha de código adicional tenha que ser introduzida.

A ampla maioria das moléculas importantes para a vida é formada por átomos de apenas seis elementos diferentes: H, C, N, O, P e S. Acrescentando-se os halogênios, pode-se então construir a maioria das moléculas de importância para a pesquisa em fármacos. Por isto, a parametrização inicial do RM1 foi para os átomos de H, C, N, O, P, S, F, Cl, Br e I, para um total de 191 parâmetros. Mais recentemente, estamos concluindo a parametrização para os átomos de Se e Te.

Assim como o AM1, as propriedades utilizadas no conjunto de parametrização foram: calor de formação, momento de dipolo, potencial de ionização e variáveis geométricas (distâncias e ângulos de ligação). Para esta parametrização, nosso conjunto de treinamento contou com 1736 moléculas representativas da química orgânica e bioquímica. Diferentemente do AM1, e similarmente ao PM3 e PM5 (um método semi-empírico que não foi sequer publicado, mas inserido em alguns softwares), todos os parâmetros do método RM1 foram otimizados.

O método RM1 foi testado com base na comparação de todas as propriedades envolvidas na parametrização e com os métodos AM1, PM3 e PM5. Estes resultados estão resumidos na Tabela 1.1. Os nossos resultados revelam que o método RM1 representa um avanço sobre os métodos comparados, sendo, respectivamente, 48%, 28% e 4% mais exato na predição de calores de formação que AM1, PM3 e PM5.

Tabela 1.1 – Erros médios absolutos para as propriedades envolvidas na parametrização do método RM1.

Propriedades	Erro Médio Absoluto				Número de Dados de Referência
	AM1	PM3	PM5	RM1	
Calor de formação (kcal.mol ⁻¹)	11,15	7,98	6,03	5,77	1.480
Momento de dipolo (D)	0,37	0,38	0,50	0,34	127
Potencial de ionização (eV)	0,60	0,55	0,48	0,45	232
Ângulos de ligação (°)	5,88	6,98	9,83	6,82	904
Distâncias de ligação (Å)	0,036	0,029	0,037	0,027	910

O problema da carga líquida nos átomos de nitrogênio, para o método PM3, não existe na parametrização do RM1. É bastante conhecido que as cargas atômicas dos nitrogênios em aminas são próximas de zero enquanto que para moléculas com grupos nitro são muito positivas quando calculadas com o método PM3 [42][43]. Isto conduz a elevados erros nas energias de barreiras rotacionais para moléculas que apresentam estes grupos. No caso do RM1, as cargas líquidas do átomo de nitrogênio na molécula de metilamina e nitrometano são, respectivamente, -0,44 e 0,40, enquanto os mesmos valores para o PM3 são -0,03 e 1,24, conforme comentado anteriormente.

O método RM1 é de domínio público, podendo, portanto ser implementado e utilizado em qualquer software, seja ele comercial ou não. Neste momento o método RM1 encontra-se disponível em vários softwares, tais como: Spartan 06 [44], MOPAC2009 [45], Hyperchem [46], AMBER 10 [47], etc.

1.4.4.5 - Modelo *Sparkle*

Como o assunto dessa dissertação envolve a predição de isômeros conformacionais de macrocíclicos de Gd(III) vamos discutir um pouco mais detalhadamente o modelo semi-empírico empregado para calcular

propriedades estruturais de compostos contendo íons lantanídeos, o modelo *sparkle*.

O modelo semi-empírico *Sparkle Model for the Calculation of Lanthanide Complexes* [48] tem sido bastante aplicado com o objetivo de calcular e prever a geometria do estado fundamental de complexos de lantanídeos.

Este conhecimento 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 [49][50][51][52][53].

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

Dessa forma, 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 [54]. *Sparkles* no MOPAC possuem cargas nucleares $+2e^-$, $+1e^-$, $-1e^-$ e $-2e^-$ e são “elementos” que representam cargas iônicas puras, sem orbitais, não têm massa associada, possuindo calor de atomização igual a zero, sem potencial de ionização e apresentam raios iônicos de aproximadamente $0,7\text{\AA}$. São usados para descrever os íons alcalinos, sulfatos ou íon amônio, entre outros. Em outras palavras, são usados para simular o comportamento de contra-íons. Em outro ponto de vista, o *Sparkle* é uma carga no centro de um potencial exponencial esférico repulsivo $\exp(-aR_{AB})$, onde a é o parâmetro que representa a dureza do *Sparkle*.

A primeira versão do modelo *Sparkle* [48] foi imaginada com: a inclusão da carga de +3e para representar o íon lantanídeo Eu^{3+} , inclusão do calor da formação de Eu^{+3} gasoso na variável EHEAT (1005,3 kcal/mol), obtida da soma do calor da atomização do átomo de európio mais seus três primeiros potenciais de ionização e finalmente otimização dos parâmetros AM (associado à integral de dois elétrons envolvendo orbitais s) e ALP (dureza do *Sparkle*) para a inclusão no método semi-empírico AM1 no programa MOPAC 6.0. A otimização foi feita aplicando o algoritmo simplex modificado [55] com o objetivo de minimizar a soma dos quadrados das diferenças entre as distâncias calculadas e experimentais dos átomos do poliedro de coordenação do complexo $\text{Eu}(\text{acac})_3$ o-fen, onde acac significa acetil acetonato e o-fen significa 1,10-fenantrolina. Apenas o poliedro de coordenação foi envolvido na parametrização porque os métodos semi-empíricos já descrevem bem a geometria dos ligantes orgânicos.

Na segunda versão do modelo [56], nós procuramos aperfeiçoá-lo de várias maneiras: (i) com a inclusão da massa atômica do európio, (ii) re-parametrização do modelo para o AM1 com uma nova forma para a função resposta que, nesta vez, inclui todas as 36 distâncias entre todos os nove átomos do poliedro de coordenação do complexo $\text{Eu}(\text{acac})_3$ o-fen, (iii) implementação do modelo no pacote de software MOPAC93r2, (iv) consideração de funções Gaussianas esféricas na expressão que calcula a energia de repulsão *core-core*.

Os resultados para esta parametrização indicaram que esta segunda versão é superior à versão original devido à presença de funções Gaussianas que são essenciais na descrição das ligações Eu-L (distância entre o íon Eu (III) e os átomos do poliedro de coordenação diretamente ligados) [56]. De modo a validar nossa parametrização, nós calculamos as geometrias do estado fundamental de 96 complexos de európio (III), selecionadas a partir do banco de dados de estruturas cristalográficas *Cambridge Structural Database 2003* [57] e comparamos nossas geometrias calculadas com as geometrias experimentais.

Os resultados mostraram que o erro médio absoluto das distâncias Eu-L em todos os 96 complexos foi reduzido de 0,3564Å, quando calculadas com a versão original do modelo, para 0,1993Å, revelando uma redução de aproximadamente 44%. Nossos resultados ainda indicaram que esta segunda parametrização do modelo *Sparkle* é mais bem aplicada para complexos de európio (III) com ligantes contendo os átomos de O e N parcialmente carregados, como é o caso de β -dicetonas[56].

No sentido de aumentar ainda mais a exatidão do modelo *Sparkle*, bem como torná-lo mais geral e aplicável a uma maior gama de ligantes, uma terceira e última parametrização foi então realizada para o íon de Eu^{3+} no método AM1 [58]. As geometrias dos 96 complexos de európio, consideradas no modelo anterior, foram desta vez classificadas, a partir de uma análise de agrupamentos, em sete grupos. Destes sete grupos, 15 estruturas foram selecionadas por amostragem e definidas como constituindo o conjunto de parametrização. Ampliamos, portanto, o conjunto de parametrização de uma para quinze estruturas.

Após longos cálculos aplicando-se as técnicas de otimização não-linear, chegou-se a um modelo que consideramos o último e definitivo a ser desenvolvido no âmbito do AM1, o qual por isso mesmo chamamos *Sparkle/AM1* [58]. Desta vez, nossos resultados mostraram que o erro médio absoluto das distâncias Eu-L em todos os 96 complexos foi reduzido para 0,09 Å, agora uma exatidão equivalente à dos melhores cálculos *ab-initio* factíveis de serem realizados em complexos de lantanídeos de tamanho suficientemente grande (~ 100 átomos) [59] para serem do interesse, por exemplo, de pesquisas em materiais luminescentes. O método *Sparkle/AM1* foi então inicialmente generalizado para os íons de Gd^{3+} e Tb^{3+} [58], e posteriormente, para todos os outros íons lantanídeos [60].

Atualmente está sendo desenvolvido, nos mesmos moldes, o modelo *Sparkle/PM3* [61] para permitir o uso do método PM3 naqueles casos em que este se mostre mais apropriado. Tanto o *Sparkle/AM1* quanto o *Sparkle/PM3* apresentam erros médios equivalentes, sendo altamente

competitivos com os métodos *ab-initio* disponíveis para o cálculo de complexos de lantanídeos.

Por ser realizado a partir de um modelo semi-empírico, o cálculo da geometria do estado fundamental de complexos de lantanídeos é muito rápido. Uma comparação do tempo gasto de um ciclo de SCF para um complexo de Eu(III) utilizando o modelo *Sparkle* e as metodologias RHF/STO-3G/ECP, RHF/3-21G/ECP, RHF/6-31G/ECP e RHF/6-31G*/ECP (ECP significando *Effective Core Potential* ou potencial efetivo do caroço)[62] revelou que o modelo *Sparkle* foi 627, 1.379, 2.460 e 7.178 vezes mais veloz do que as metodologias respectivamente citadas. Esse cálculo foi realizado num computador Athlon MP 1800+ com 1GB de memória DDR/266MHz.

Por isto o modelo *Sparkle* representa uma forma fácil, rápida e de exatidão competitiva 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 [63].

1.4.5 - Dinâmica molecular

Métodos de simulação molecular geram informações sobre um sistema a nível microscópico (como posições e velocidade das partículas). A conversão destas informações em propriedades macroscópicas, as que são medidas em laboratório, é determinada pela mecânica estatística.

O método de simulação molecular conhecido como dinâmica molecular (DM) envolve o cálculo do movimento dependente do tempo de cada átomo na molécula. Isto é obtido através da resolução da equação de movimento de Newton. Para este processo precisamos calcular 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 [30][32][33].

Essas quantidades estão resumidas nas equivalências mostradas nas Equações (22) e (23).

$$m_i \cdot a_i = m_i \frac{\partial^2 r_i}{\partial t^2} = F_i, i = 1 \dots N \quad (22)$$

$$F_i = -\frac{\partial V}{\partial r_i} \quad (23)$$

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, V é a energia potencial de interação e t é o tempo [30][32][33].

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.

Em DM, calculamos a trajetória das partículas do sistema que obedece à dinâmica de Newton-Hamilton. A partir de uma configuração inicial (coordenadas e velocidades) para um dado tempo, as soluções das equações clássicas do movimento das N partículas interagindo através de potencial conhecido (podendo ser totalmente quântico ou clássico ou ainda parte quântico e parte clássico, como em potenciais do tipo QM/MM) tornam possível conhecer todas as configurações para uma sequência de tempos posteriores.

Dizendo de outra forma, as equações de Newton são resolvidas para cada um dos átomos das moléculas da amostra, a partir de posições e velocidades iniciais e do conhecimento da força que atua em um desses átomos num determinado instante. Calculam-se assim as posições e velocidades de cada molécula ao fim de intervalos de tempo sucessivos, obtendo-se a evolução temporal do sistema [64].

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

Muito importante também é a escolha do tempo do passo de dinâmica (Δt): não deve ser tão pequeno que o sistema não consiga evoluir (acarretando um tempo muito longo para evoluir para que se modele um determinado evento molecular), e nem tão grande de forma que as constantes de movimento não se mantenham invariantes. Na maioria das vezes, o Δt está relacionado com alguma frequência característica do sistema.

Uma regra útil é que o tempo do passo de dinâmica molecular deve ser uma grandeza de ordem inferior à escala temporal do menor movimento (período vibracional ou tempo entre as colisões). Isto dá um passo da ordem de dezenas de femtossegundos para simular um líquido de moléculas rígidas e décimos de um femtossegundos para simular moléculas em vibração [64].

As etapas de uma simulação corriqueira de dinâmica molecular para um sistema molecular podem ser listadas como sendo:

1. Escolha das posições iniciais para os átomos. Para uma molécula, qualquer geometria que esteja disponível, não necessariamente uma geometria otimizada. Para um sistema soluto-solvente, o soluto é na maioria das vezes colocado no centro de um conjunto de moléculas do solvente, com posições obtidas a partir de uma simulação do solvente puro.
2. Escolha de um conjunto inicial de velocidades para os átomos. Estes são normalmente escolhidos para obedecer à distribuição de Boltzmann na temperatura em questão.
3. Cálculo do momento de cada átomo a partir de sua massa e velocidade.
4. Cálculo das forças em cada átomo a partir da expressão de energia.

5. Cálculo de novas posições para os átomos em um curto período de tempo seguinte, chamado passo da dinâmica molecular (Δt). Para isto, é necessária uma integração numérica das equações do movimento de Newton, usando a informação obtida nas etapas anteriores.
6. Cálculo de novas velocidades e aceleração para os átomos.
7. As etapas 3 a 6 são repetidas e esta longa iteração deve ser o suficiente para que o sistema possa atingir o equilíbrio. Neste caso, o equilíbrio não é a configuração de mais baixa energia, é uma configuração que é razoável para o sistema com a dada quantidade de energia (refletindo a temperatura, volume ou pressão desejados).
8. Uma vez que o sistema tenha atingido o equilíbrio, começa a guardar as coordenadas atômicas. Estas informações são normalmente guardadas numa frequência desejada. Esta lista de coordenadas ao longo do tempo é chamada de trajetória.
9. Continuar as iterações e salvando os dados (energia, temperatura, densidade, pressão, etc.) até que tenham sido recolhidos dados suficientes para dar resultados com a precisão desejada.
10. Analisar as trajetórias para obter informações sobre o sistema. Ou seja, cálculos de função de distribuição radial, coeficiente de difusão, movimento vibracional e outras propriedades calculadas a partir destas informações.

Há diversas razões que levam ao sucesso os métodos de dinâmica molecular clássica. Uma destas 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.

Aqui nós utilizaremos essa metodologia para mapear o espaço conformacional de complexos macrocíclicos de gadolínio.

1.4.6 – Estratégias de Busca Conformacional

As conformações de uma determinada configuração molecular são definidas como arranjos dos seus átomos no espaço [65]. A análise conformacional pode ser definida como o estudo das conformações de uma molécula e suas influências em suas propriedades [65][66].

A análise conformacional de uma molécula é mais comumente realizada pela rotação em torno de uma ligação simples, com mudança paralela dos ângulos torsionais ou diedrais das ligações.

As energias conformacionais podem ser calculadas usando métodos de química quântica ou mecânica molecular.

A partir de agora iremos fazer um detalhamento maior dos métodos de busca do espaço conformacional de uma molécula.

1.4.6.1 - Busca Conformacional Sistemática

Como o nome sugere a busca sistemática explora todo o espaço conformacional ou parte dele fazendo mudanças regulares e previsíveis a partir de uma conformação inicial. O tipo mais simples de busca sistemática é a que segue [33]:

1. Primeiramente, todas as rotações nas ligações são identificadas.
2. É determinado que as distâncias interatômicas e os ângulos de ligação sejam mantidos fixos durante todo o cálculo.
3. Os grupos conectados a cada uma destas ligações são girados sistematicamente a partir de um ângulo qualquer usando incrementos fixos.
4. Cada conformação assim que é gerada é submetida à minimização da energia (que pode ser através de vários métodos de modelagem molecular) para obter uma geometria de mínimo de energia.

A busca sistemática gera conformações moleculares por rotação das ligações sistematicamente em uma molécula por discretos incrementos. O tamanho da molécula para que este simples algoritmo possa ser aplicado é bastante limitado. Suponha que o incremento angular é θ e que existam n rotações na molécula que vamos analisar. O número de conformações geradas é igual a $\left(\frac{360}{\theta}\right)^n$ [65].

De acordo com isso podemos fazer uma estimativa válida antes de decidir qual tipo de método de modelagem molecular iremos utilizar para a análise conformacional.

Por exemplo, utilizando um incremento angular de 60° a busca sistemática do espaço conformacional de uma molécula com cinco rotações nas ligações produz 7.776 estruturas. Se cada uma destas requer uma média de 10 segundos para ser minimizada, a busca requer um total de 22 h. Estendendo a busca para uma molécula com sete ligações rotacionáveis, exigiria a minimização de 279.936 estruturas se o mesmo tamanho de grade fosse utilizado, isso levaria pouco mais de um mês. Este aumento exponencial do número de soluções possíveis é freqüentemente designado por explosão combinatória [65].

1.4.6.2 - Busca Aleatória

Outro método utilizado é a busca aleatória. Em cada fase deste algoritmo, a estrutura atual é alterada aleatoriamente para gerar uma nova estrutura. Esta nova estrutura pode então ser processada. O ciclo é completado por uma 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 localizadas [65].

O método de Monte Carlo, o qual escolhe aleatoriamente valores para ângulos conformacionais selecionados, é uma forma mais eficiente de amostragem de todo o espaço conformacional [33]. Para a mesma

quantidade de tempo de CPU, um método de Monte Carlo tem uma melhor chance de encontrar um confômero de energia mais baixa do que uma busca de grade.

A busca aleatória pode ser eficiente em encontrar confômeros que estão muito próximos em energia, embora muito diferentes na forma. Isto porque todo espaço conformacional está sendo explorado. Não há nenhuma maneira de prever quantas iterações serão necessárias para buscar completamente todo o espaço conformacional, em geral, um número muito grande de iterações é garantia para isso.

Este tipo de busca torna-se mais difícil para as grandes moléculas. Isto porque uma pequena mudança no meio da molécula pode resultar em um grande deslocamento dos átomos nas extremidades da molécula. Uma solução para este problema é manter fixos comprimentos e ângulos de ligação, variando assim só as conformações, e usar um pequeno deslocamento máximo. Uma segunda opção é a de substituir todos os átomos por coordenadas cartesianas e, em seguida, executar uma otimização de geometria. Esta segunda opção funciona bem para sistemas com anel, mas não é eficiente para cadeias longas. Isto também pode resultar em mudança da estereoquímica da molécula.

2 – OBJETIVOS

O objetivo principal desta dissertação foi estabelecer um protocolo de metodologias teóricas na tentativa de se encontrar isômeros conformacionais de compostos macrocíclicos de Gd(III) que serão importantes durante o projeto racional de novos agentes de contrastes para serem usados em MRI.

Como objetivo paralelo desse trabalho, estamos interessados em testar o modelo *Sparkle*/AM1 com relação ao seu desempenho em ordenar corretamente mínimos locais do espaço conformacional desses compostos.

3 - METODOLOGIA

Como já comentamos o objetivo desta dissertação foi o de elaborar uma estratégia na tentativa de localizar isômeros conformacionais de complexos de Gd (III) com ligantes macrocíclicos.

Para esse estudo nós escolhemos quatro compostos: (a) o ligante macrocíclico 1,4,7,10-tetraazaciclododecano, (b) o ligante macrocíclico H₄DOTA (ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético), (c) o complexo macrocíclico [Gd(DOTA)·H₂O]⁻, que já é bem estudado na literatura, e (d) o complexo macrocíclico Gd[PhenHDO3A.H₂O] = (rel-10-[(5R,6R)-5,6-dihidro-6-hidroxi-1,10-fenantrolina-5-il)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-ácido triacético). As estruturas dessas moléculas estão mostradas na Figura 3.1.

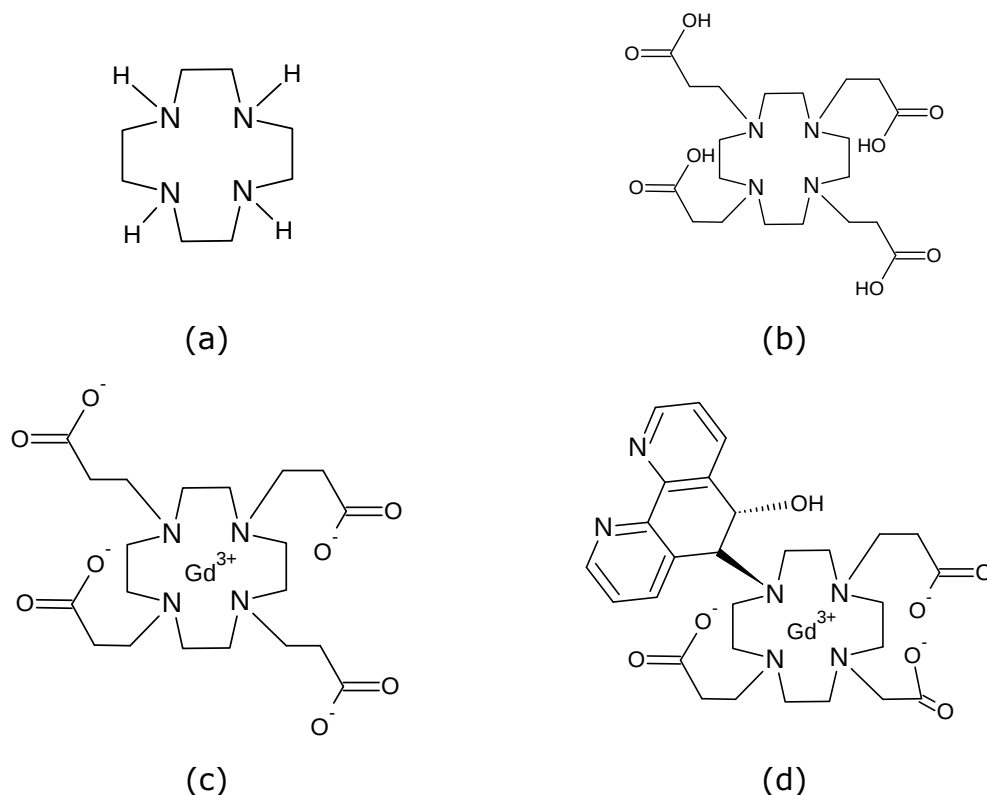


Figura 3.1. Moléculas com anéis macrocíclicos estudados nesta dissertação. Para uma melhor visualização das estruturas c e d, as moléculas de água coordenadas ao íon Gd(III) foram omitidas.

A escolha desses compostos foi devido ao fato de o $[\text{Gd}(\text{DOTA})\cdot\text{H}_2\text{O}]^-$ já apresentar vários trabalhos teóricos e experimentais na literatura [8] [66][67][68], podendo servir de referência para a estratégia de localizar isômeros conformacionais que estamos apresentando nessa dissertação e o outro complexo de Gd(III) foi escolhido por fazer parte de moléculas planejadas e sintetizadas no nosso grupo [9].

Nessa dissertação nós investigamos várias estratégias para localizar isômeros conformacionais de complexos de Gd(III) com ligantes macrocíclicos. De fato, avaliamos e debatemos sobre muitas metodologias existentes na literatura, o que nos tomou boa parte do tempo dessa dissertação. Algumas dessas estratégias foram rapidamente descartadas, porém em outras investimos algum esforço e tempo até que tivessem que ser descartadas.

Assim, a partir desse ponto iremos detalhar um pouco da nossa trajetória na tentativa de elaborar e escolher uma metodologia que nos possibilitasse atingir o nosso objetivo.

3.1 – Análise conformacional por busca sistemática.

Nossa primeira tentativa foi realizar a análise conformacional dos compostos em estudo usando algoritmos de busca sistemática, uma escolha natural de quem se aventura nessa problemática.

Como já foi descrito no capítulo anterior, a superfície de energia potencial nessa abordagem é explorada através da variação de ângulos torcionais utilizando incrementos regulares. Assim, a nossa estratégia consistia em aplicarmos o modelo *Sparkle*/AM1 para Gd(III) como método de cálculo através do programa MOPAC, no entanto esbarramos em algumas dificuldades para essa estratégia, das quais podemos destacar:

1) Tamanho e flexibilidade dos anéis macrocíclicos;

- a. Nossas moléculas possuem anéis grandes e flexíveis, o que implicaria que vários ângulos torcionais teriam que ser

variados sistematicamente, produzindo assim, uma explosão combinatória, ou melhor, um número elevadíssimo de estruturas deveria ser calculado, o que tornaria impraticável a sua utilização.

- 2) O algoritmo de busca sistemática não é apropriado para moléculas com anéis, ainda mais, anéis grandes e flexíveis, pelo simples fato de que uma variação pequena em um determinado ângulo de torção dentro do anel pode provocar grandes deslocamentos de outros átomos do anel, causando a sua abertura.

Por estes motivos esta possibilidade foi descartada.

3.2 - Análise conformacional por busca aleatória

A nossa segunda tentativa foi no sentido de suprir as dificuldades da primeira tentativa e assim tentar realizar a análise conformacional usando um procedimento estocástico que mantivesse a integridade dos anéis.

O primeiro passo nessa direção foi realizar esta busca conformacional através do programa Hyperchem 8.04 [46], pois este apresenta um procedimento para tratar anéis durante uma busca conformacional [69].

O módulo de busca conformacional do Hyperchem é um programa externo (HCConformation.exe) para encontrar as conformações de baixa energia em sistemas moleculares variando os ângulos torcionais que foram especificados pelo usuário.

O método envolve a variação aleatória desses ângulos para gerar novas estruturas e em seguida realiza-se uma otimização de geometria através de um método de cálculo previamente escolhido (podendo ser de mecânica molecular ou de mecânica quântica).

As conformações únicas de mais baixa energia são armazenadas em uma espécie de planilha, enquanto as conformações de alta energia ou estruturas duplicadas são descartadas.

O critério de similaridade entre duas estruturas é baseado na medida RMSD (*Root Mean Square Deviation*) da superposição entre as duas moléculas, podendo incluir os átomos de hidrogênio ou não.

Esse módulo de análise conformacional do programa Hyperchem está bem documentado em seu manual e a sua utilização é bem fácil [46].

A partir do que foi exposto, traçamos o seguinte procedimento para essa nova tentativa de realizar a busca conformacional dos nossos sistemas moleculares com o módulo HConformation do programa Hyperchem [46]:

- 1) Montagem das estruturas dos complexos de Gd(III) estudados;
- 2) Otimização de geometria usando o modelo Sparkle/AM1 com o programa MOPAC;
- 3) Seleção dos ângulos diedrais a serem variados usando o programa Hyperchem, nomeando cada um deles como é necessário para se executar a busca conformacional aleatória;
- 4) Para ângulos torcionais que estão contidos em anéis é necessário identificar os átomos que definem esse anel (item *Define Rings* do menu *Options* do módulo de análise conformacional).
 - a. No caso da molécula $[\text{Gd}(\text{DOTA})\cdot\text{H}_2\text{O}]^-$, os diedros escolhidos para variar foram os contidos no anel macrocíclico juntamente com os diedros das porções carboxilatos que se coordenam ao íon trivalente de gadolínio (braços acetatos).
- 5) Por fim o menu *Run/Start* foi acionado para iniciar a busca.

Mesmo tendo o cuidado de realizar todos os procedimentos adequados para a busca, não conseguimos realizá-la, pois esbarramos em diversas mensagens de erro, o que impediu nosso progresso.

Fizemos várias tentativas, modificando as seleções que tínhamos feito, definimos outros ângulos de torção a serem variados, definimos outro anel, etc. Porém, o problema persistia, sendo assim, por esse motivo esta possibilidade também foi descartada.

3.3 – Análise conformacional utilizando o programa MOMECC

Nossa terceira tentativa foi utilizar o programa MOMECC [30]. O MOMECC é um programa de mecânica molecular que foi especificamente desenvolvido e extensivamente usado para problemas relacionados a compostos de coordenação com metais de transição. Ele possui um grande número de funções e módulos que são essenciais para modelagem molecular de compostos inorgânicos, inclusive um módulo de busca conformacional que utiliza algoritmos estocásticos.

O programa MOMECC utiliza o programa Hyperchem para construir e visualizar as estruturas e o MOMECC para efetuar todos os cálculos.

Podemos destacar alguns motivos que nos levaram a tentar utilizar este programa:

- ✓ Também possui um algoritmo eficiente para tratar anéis em buscas conformacionais;
- ✓ Possui interface com o Hyperchem;
- ✓ Faz análise conformacional com ênfase em compostos inorgânicos;

Infelizmente também esbarramos em algumas dificuldades que nos fizeram abandonar a utilização desse programa, pelo menos para este estudo. Em seguida listamos essas dificuldades:

- 1) O campo de força que está implementado nesse programa não possui parâmetros para o Gd (III).
 - a. Apesar deste programa possuir um módulo interativo de se inserir parâmetros para um determinado tipo de átomo na tentativa de parametrizá-lo, não nos sentimos encorajados de

seguir por esse caminho, pois a parametrização de um campo de força é um procedimento custoso que por si só seria alvo de uma outra dissertação.

- 2) A versão livre do programa MOMECE que conseguimos (MOMECE lite) possui uma limitação na quantidade de átomos (moléculas com até vinte átomos) e também com relação ao número de tipos diferentes de átomos que podem ser definidos numa mesma molécula.

Então, diante dessas dificuldades, esta possibilidade também foi descartada.

3.4 - Análise Conformacional por Dinâmica Molecular

Todas essas tentativas não foram em vão, pelo contrário, serviram como aprendizado e para desenharmos o cenário que de fato nos possibilitou fazer a análise conformacional de complexos de Gd(III) com ligantes macrocíclicos.

O nosso desejo inicial era o de realizar a busca conformacional nesses compostos através do modelo *Sparkle/AM1*, sem ter que recorrer a cálculos de mecânica molecular. Porém, não conhecemos nenhum programa livre que possibilite a implementação do modelo *Sparkle/AM1* e que possua um módulo eficiente de busca conformacional com algoritmos especiais para o tratamento de anéis. Sendo assim, após essas várias tentativas aceitamos o fato de que tínhamos que utilizar em alguma etapa do nosso estudo cálculos de mecânica molecular.

Agora com isso em mente, percebemos que existem na literatura vários estudos envolvendo análise conformacional de moléculas flexíveis através de métodos de dinâmica molecular ou Monte Carlo [66][68][70].

O papel dessas metodologias é o equivalente aos algoritmos de busca aleatória que estão implementados nos programas que foram citados até esse momento, que é o de explorar o espaço de conformações mais eficientemente que os métodos de busca sistemática.

Nos trabalhos que encontramos, uma estratégia em comum é seguida, com pequenas variações de um artigo para outro:

- 1) Cálculo de dinâmica molecular ou Monte Carlo para gerar um número razoável de estruturas (amostragem do espaço conformacional);
- 2) Para cada uma dessas estruturas, refina-se a geometria utilizando um método de cálculo mais sofisticado (pode ser semi-empírico ou *ab-initio*).
- 3) Por fim, agrupam-se as conformações obtidas através de uma medida de similaridade.

Essa também foi a nossa estratégia para a realização do estudo apresentado nessa dissertação.

Um ponto positivo dessa abordagem para nós é o fato de não mais nos preocuparmos com respeito à integridade dos anéis macrocíclicos, pois o método de dinâmica molecular é um método teórico eficiente para tratar moléculas flexíveis como, por exemplo, proteínas.

Na etapa de exploração do espaço de conformações por dinâmica molecular (primeira etapa), podemos utilizar as seguintes possibilidades:

- a) DM com potenciais clássicos;
- b) DM com potenciais híbridos (QM/MM)
- c) DM com potenciais quânticos

Evidentemente que essa lista está em ordem crescente com relação ao tempo de cálculo necessário para explorar razoavelmente o espaço de conformações dessas moléculas. Como o tempo efetivo para a realização de uma dissertação de mestrado é bem curto e também por já termos gastado certo tempo na avaliação de diversas abordagens de análise conformacional, decidimos utilizar dinâmica molecular com potenciais clássicos para a primeira etapa.

Evidentemente, deixamos como mais uma perspectiva a utilização de dinâmica molecular com potenciais QM/MM ou inteiramente quânticos para o estudo conformacional desses tipos de compostos.

Com isso em mente, passamos para a escolha do campo de força que iríamos utilizar durante os cálculos de dinâmica molecular.

Campos de força para metais em geral são bastante escassos e para lantanídeos são mais escassos ainda [27].

De fato, o uso de mecânica molecular para tratar compostos contendo metais é bem inferior ao do tratamento de compostos orgânicos. Isto se deve principalmente ao fato de que as propriedades de maior interesse químico em compostos contendo metais (estrutura eletrônica, estados excitados, espectros, etc.) são quase impossíveis de serem modeladas com métodos de mecânica molecular e é quase uma obrigação de se empregar métodos de mecânica quântica nesses estudos.

Mesmo assim, existem várias parametrizações de campos de força para metais de transição, e, evidentemente, bem menos para lantanídeos. Algumas parametrizações para íons lantanídeos podem ser encontradas nas seguintes referências [27] [70][71][72][73]. Dentre essas destacamos a parametrização realizada pelo Prof. T. Cundari que utilizou o campo de força MM2 [71]. Essa foi a parametrização escolhida por nós para realizarmos nosso trabalho. Vários motivos nos levaram a escolhê-la, entre os mais importantes destacamos:

- Possui parâmetros para Gd(III).
- Foi desenvolvida especialmente para complexos de Gd(III) com ligantes macrocíclicos utilizados em MRI.
- Quase todos os outros campos de força com parametrizações para átomos de lantanídeos possuem apenas dois parâmetros, (parâmetros do potencial de Lennard-Jones, σ e ε , veja Equação (24)). Enquanto que a referida parametrização MM2 para o Gd(III) possui todos os parâmetros que aparecem normalmente nos campos de força: parâmetros de van der Waals; parâmetros

de estiramento de ligação; parâmetros de deformação de ângulos, etc.

- Por fim, o programa Hyperchem possui o campo de força MM2.

$$E_{LJ} = 4\varepsilon \left[\left(\frac{\sigma}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r_{ij}} \right)^6 \right] \quad (24)$$

Vencida essa etapa, partimos para a fase de inserir os parâmetros que estão contidos no artigo que apresentou essa parametrização MM2 para o íon Gd(III) [71].

Na verdade, este artigo descreve a extensão de um campo de força de mecânica molecular para ligantes orgânicos e também para o íon Gd(III). Os parâmetros desenvolvidos no referido artigo descrevem vários tipos de átomos ligantes, os quais representam os ligantes coordenados mais comumente encontrados na química de lantanídeos e, mais especificamente, em agentes de contraste em MRI.

3.4.1 – Incorporação dos parâmetros MM2 da referência [71] no programa Hyperchem.

O primeiro passo para isso foi o entendimento de como se insere um novo tipo de átomo e seus parâmetros no programa Hyperchem.

Isso é feito através da edição dos seguintes arquivos que se encontram no diretório *runfiles* do programa Hyperchem: chem.rul, mmpoop.txt, mmpstr.txt, mmptor.txt, mmptyp.txt, mmpben.txt e mmpnbd.txt.

O arquivo "chem.rul" é onde se deve definir ou alterar todos os tipos de átomos que se deseje, enquanto os demais arquivos, iniciados por "mm", são aqueles onde se deve inserir os parâmetros para os tipos de átomos definidos em "chem.rul".

Com base nisso, alteramos esses arquivos com o objetivo de inserir os valores dos parâmetros dos novos tipos de átomos criados especialmente na parametrização MM2 do Gd(III) e ligantes para MRI. Os parâmetros se encontram nas Tabelas 1 – 4 da referência [71].

Para que essas modificações passem a ser utilizadas pelo programa Hyperchem, deve-se compilar esse conjunto de regras para os novos tipos de átomos, bem como, compilar os arquivos com os novos parâmetros do campo de força MM2 para os novos tipos de átomos criados. Isso é feito em duas etapas: (i) no menu *Build*, acione a opção “compile type rules” e (ii) no menu *setup* acione a opção “compile parameter file” tendo previamente selecionado o campo de força MM+.

A Figura 3.2 mostra a estrutura de raios-X da molécula $[\text{Gd}(\text{DOTA})\cdot\text{H}_2\text{O}]^-$, onde podemos perceber que os novos tipos de átomos (detalhados na Tabela 3.1) foram atribuídos corretamente, devido a nossa implementação.

Tendo superado essa etapa, partimos agora para descrever o procedimento de busca conformacional através de cálculos de dinâmica molecular.

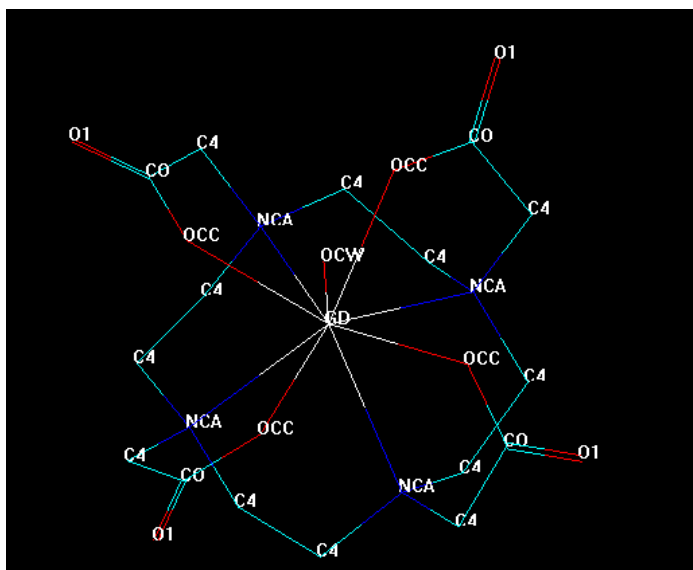


Figura 3.2. Estrutura de raios-X da molécula $[\text{Gd}(\text{DOTA})\cdot\text{H}_2\text{O}]^-$ com destaque para os rótulos dos átomos com seus novos tipos inseridos.

Tabela 3.1 - Parâmetros para os novos tipos de átomos definidos

Número de referência	Tipo de átomo	Rótulo
85	Oxigênio coordenado da água	OCW
86	Oxigênio coordenado de carboxilato	OCC
649	Íon Gd(III) nona-coordenado	GD
807	Oxigênio coordenado de alcóxido	OCB
808	Oxigênio coordenado de carbonil	OCA
800	Nitrogênio coordenado de imina	NCI
888	Nitrogênio coordenado de amina	NCA

3.4.2 – Procedimento para os cálculos de dinâmica molecular

Após termos inseridos os parâmetros do MM2 para o Gd(III) e os tipos de átomos dos ligantes para MRI passamos para a fase de realização da busca conformacional das moléculas selecionadas através de dinâmica molecular.

Duas estratégias podem ser adotadas: (a) ou se realiza uma dinâmica molecular longa, partindo de apenas uma estrutura, a temperaturas elevadas, salvando um determinado número de estruturas em intervalos regulares, (b) ou se realiza várias dinâmicas moleculares curtas a temperaturas e estruturas de partida diferentes para se gerar um determinado número de estruturas.

Na realidade, as duas estratégias são inteiramente equivalentes e devem conduzir para os mesmos resultados quando na dinâmica longa o tempo é bem longo e na dinâmica curta é gerado um número grande de conformações.

Na verdade essas duas estratégias são formas diferentes de se amostrar o espaço conformacional levando-se em consideração a eficiência em menos tempo possível.

Acreditamos que em termos práticos e devido ao tempo necessário para a realização desse trabalho, a estratégia de se realizar dinâmicas moleculares curtas a altas temperaturas com diferentes estruturas de

partida possam ser mais eficiente de que uma dinâmica molecular longa com a mesma estrutura de partida. Por esse fato, decidimos escolher essa abordagem nesse trabalho.

Lembrando mais uma vez que o emprego de dinâmica molecular teve como objetivo exclusivo a visitação ou mapeamento do espaço conformacional dos compostos estudados como forma de gerar estruturas de partida para serem otimizadas completamente através de um cálculo semi-empírico.

Assim, como uma forma de automatizar o procedimento de realização de dinâmicas moleculares curtas com estruturas de partida diferentes a temperaturas diferentes, elaboramos um *script* bem simples em linguagem Tcl/Tk que pode ser executado a partir da opção *Open Script* do menu *Script* de programa Hyperchem. Esse *script* está mostrado e comentado no anexo A.

As condições para as nossas buscas conformacionais usando a estratégia detalhada a pouco foram:

- Temperatura inicial = 200 K
- Tempo de resfriamento = 0 ps
- Tempo de aquecimento = 0,5 ps em passos de 5 K
- Temperatura constante sorteada aleatoriamente dentro da faixa {200 K – 800 K}
- Tempo de simulação = 2,0 ps
- Passo de dinâmica = 0,0005 ps
- Número de estruturas geradas = 300

Usando essas condições conseguimos gerar 300 estruturas para cada uma das moléculas estudadas nessa dissertação. Evidentemente que, se mais estruturas forem geradas, mais chance se tem de explorar mais completamente o espaço conformacional. Todavia, aumenta-se a quantidade de dados que é preciso tratar. Achamos que 300 foi um número conveniente para as moléculas estudadas no nosso trabalho.

Como já comentamos, em seguida cada uma dessas estruturas foi completamente otimizada usando o modelo *Sparkle*/AM1, para o caso de complexos de lantanídeos ou simplesmente o método semi-empírico AM1 para as demais. Para isso usamos o programa MOPAC 2007.

De posse de 300 estruturas otimizadas a nível semi-empírico partimos para o procedimento de agrupamento com base na medida de similaridade através do RMSD (*Root Mean Square Deviation*) para a combinação de 300 tomadas dois a dois e também através do calor de formação do estado fundamental.

Os resultados obtidos para essas análises estão mostrados e discutidos no próximo capítulo.

4 – RESULTADOS E DISCUSSÕES

Primeiramente apresentaremos os resultados que obtivemos para a análise conformacional da molécula 1,4,7,10-tetraazaciclododecano. Em seguida mostraremos os resultados para o macrociclo H₄DOTA. Por fim, os resultados para os dois complexos macrocíclicos de gadolínio considerados nessa dissertação são apresentados e discutidos.

As dinâmicas moleculares usadas para mapear o espaço conformacional dessas moléculas serviram exclusivamente como forma de gerarmos pontos de partida para a subsequente otimização de geometria através de um método semi-empírico. É por este motivo que nossas análises serão feitas, exclusivamente, com os resultados obtidos do emprego desses últimos cálculos.

4.1 – Análise conformacional da molécula 1,4,7,10-tetraazaciclododecano.

Iniciamos a nossa análise observando que os valores dos ΔH_f para as 300 estruturas otimizadas com o método semi-empírico AM1 desta molécula se distribuem na faixa que vai de -6,78 kcal.mol⁻¹ a 10,13 kcal.mol⁻¹ (considerando apenas duas casas decimais). A Figura 4.1 mostra o gráfico dessa distribuição. A Tabela com todos os valores de ΔH_f encontra-se no anexo B (Tabela B.1).

Em uma primeira análise feita da Figura 4.1 podemos observar uma maior concentração de estruturas (72 estruturas) com ΔH_f entre -2 e 0 kcal.mol⁻¹. Ao ampliarmos essa faixa de -4 até 4 kcal.mol⁻¹, veremos que existe um total de 207 estruturas, o que corresponde a 69% de todas as estruturas que consideramos para a nossa análise conformacional.

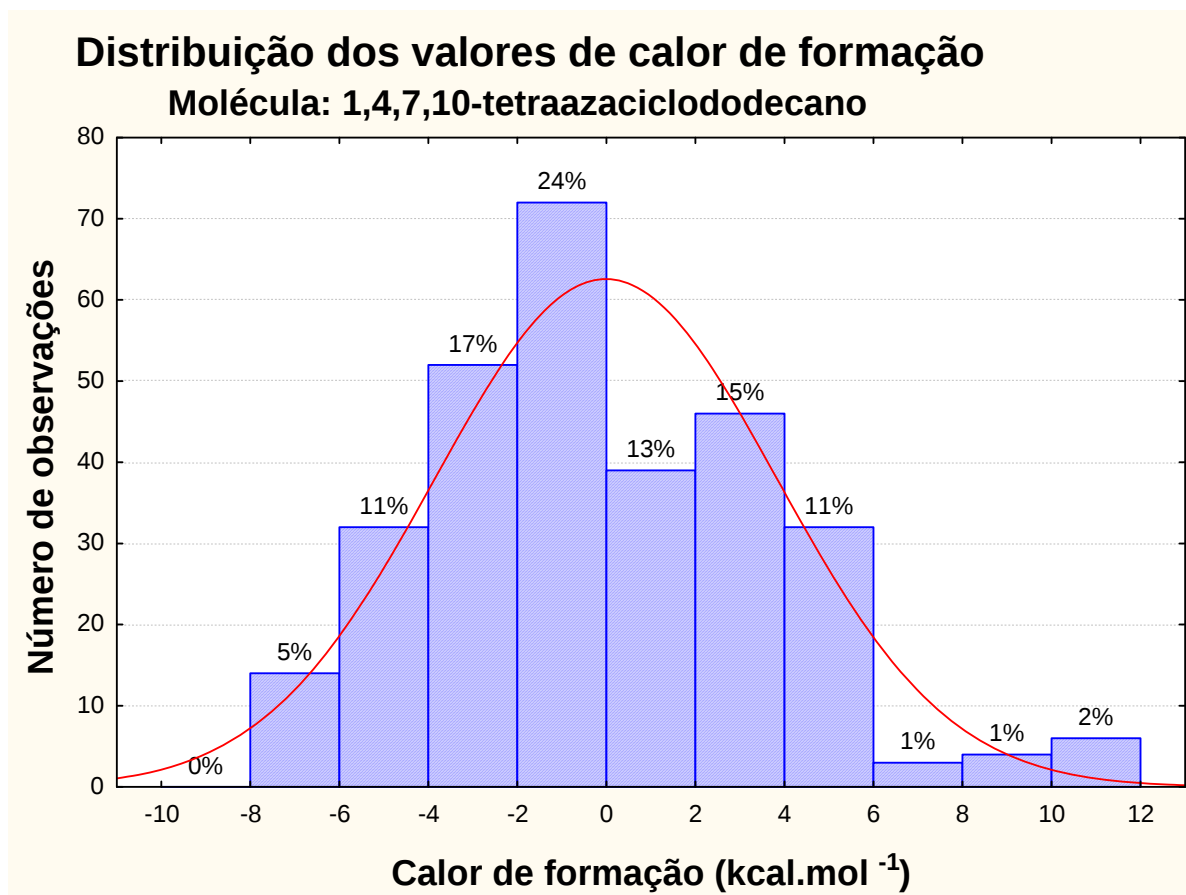


Figura 4.1. Gráfico da distribuição dos valores dos ΔH_f das 300 estruturas otimizadas para a molécula 1,4,7,10-tetraazaciclododecano.

Decidimos apresentar na Figura 4.2 a geometria de uma das 300 moléculas otimizadas para esse ligante apenas para servir de guia para a análise das demais figuras, com ênfase na numeração dos átomos.

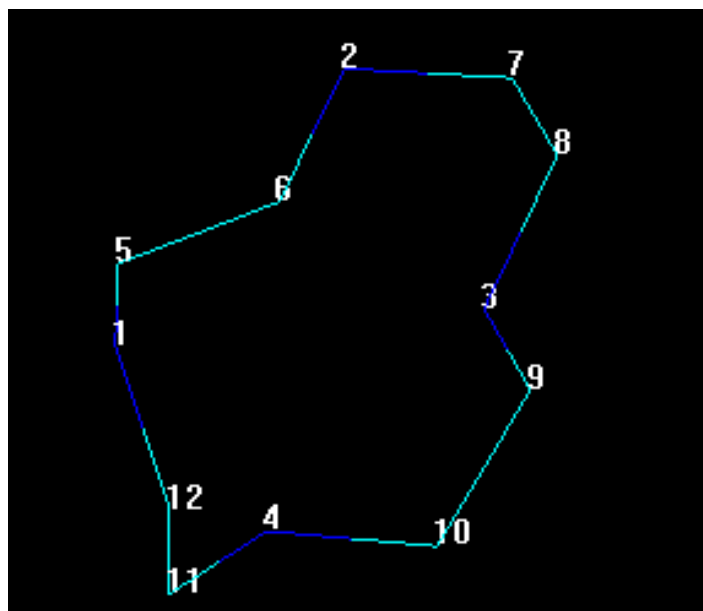


Figura 4.2 – Molécula 1,4,7,10-tetraazaciclododecano. Os átomos em verde são carbonos e em azul, átomos de nitrogênio. Os átomos de hidrogênio foram omitidos.

O segundo passo nessa análise foi detectar se ocorreu algum rompimento do anel em cada uma das estruturas analisadas. Assim, se alguma estrutura apresentasse este tipo de deformação no anel ou outra distorção mais acentuada, ela seria descartada. Como não encontramos nenhuma estrutura que apresentasse tais deformações, então, todas as 300 estruturas analisadas foram consideradas para o nosso estudo, visto que em todas elas o anel se manteve intacto e nenhuma distorção acentuada foi observada.

Isso também pode ser confirmado a partir do cálculo de constante de força para as 300 estruturas usando o método AM1. Nenhuma apresentou frequência imaginária, logo todas as estruturas otimizadas são de mínimo.

O passo seguinte nesta análise foi realizar a superposição de todos os pares, para com isso comparar cada uma das estruturas e poder visualizar melhor as diferenças em suas conformações, identificando as

possíveis causas dessas diferenças. Foram feitas assim um total de 44.850 superposições.

O primeiro ponto a destacar é que, considerando o critério de RMSD menor ou igual a 1,0 Å, nenhuma estrutura apresenta similaridade com outra. Assim, analisando essa característica da falta de similaridade entre as estruturas e observando o gráfico mostrado na Figura 4.1, concluímos que se trata de uma molécula com elevada flexibilidade.

Em uma análise mais detalhada, encontramos vários pontos a serem ressaltados. O primeiro ponto é que estruturas que possuem o mesmo valor para ΔH_f podem apresentar conformações completamente distintas (talvez o termo melhor, nesse caso, seja não-superponíveis), como é o caso das estruturas 169 (em azul) e 224 (em vermelho) que estão superpostas e mostradas na Figura 4.3. Ambas possuem $\Delta H_f = -6,78$ kcal. mol⁻¹, mesmo assim apresentam um RMSD superior a 1,0 Å.

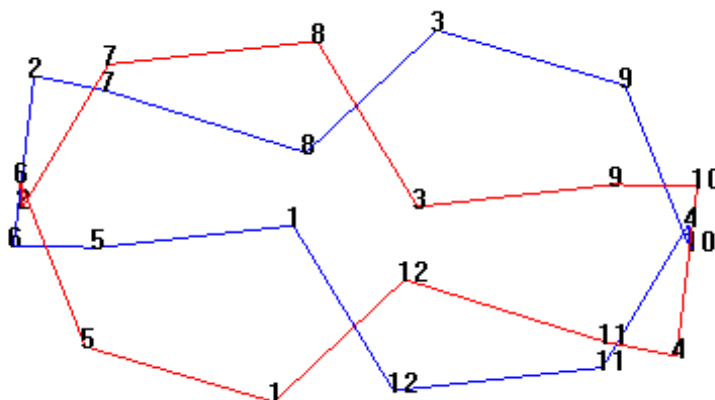


Figura 4.3. Superposição da estrutura 169 (em azul) com a 224 (em vermelho) da molécula 1,4,7,10-tetraazaciclododecano.

Como podemos observar, as geometrias dessas estruturas apresentam diferenças significativas quando comparadas. Nota-se que os átomos do anel tetraaza estão em posições relativas completamente distintas. Isto reafirma a enorme flexibilidade desta molécula.

Observamos que as maiores diferenças na geometria dessas duas estruturas estão relacionadas à mudança conformacional envolvendo os

átomos 5-1-12-11 que pertencem ao anel tetraaza, e que houve uma inversão dos átomos 1 e 12.

Para o segundo ponto vamos mostrar um caso em que a diferença entre os ΔH_f é menor que 1 kcal.mol⁻¹, porém apresenta RMSD maior que o critério de similaridade adotado. Esse é o caso das estruturas 79 (em azul, $\Delta H_f = -5,02$ kcal.mol⁻¹) e 200 (em vermelho, $\Delta H_f = -4,26$ kcal.mol⁻¹) e que estão mostradas na Figura 4.4.

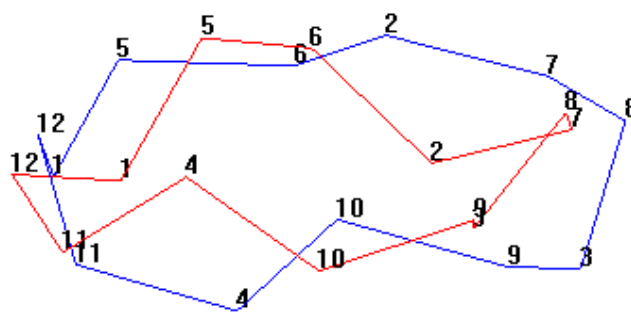


Figura 4.4. Superposição da estrutura 79 (em azul) com a 200 (em vermelho) da molécula 1,4,7,10-tetraazaciclododecano.

Após fazermos muitas análises comparando vários pares de estruturas, vimos que não foi possível encontrar nenhum padrão.

Devido à elevada flexibilidade desta molécula, temos que ter bastante cautela ao realizar cálculos de química computacional, para não correr o risco de tomar como mínimo de mais baixa energia uma estrutura que corresponda a um mínimo local.

Esses resultados foram importantes para testarmos o nosso protocolo de busca conformacional. Não queríamos nesse ponto uma abordagem que mapeasse apenas regiões privilegiadas da superfície de energia potencial desse tipo de molécula. Assim, esse resultado de encontrarmos muitos mínimos locais para essa estrutura nos convenceu de que estávamos no caminho correto.

4.2 – Análise conformacional do ligante macrocíclico H₄DOTA.

Também neste caso adotamos o mesmo procedimento utilizado com a molécula anteriormente citada e detalhado na seção de metodologias (capítulo 3). Primeiramente observamos que os valores dos ΔH_f para as 300 estruturas otimizadas do ligante em questão, com o método semi-empírico AM1, se distribuem na faixa que vai de -340,48 kcal.mol⁻¹ a -317,75 kcal.mol⁻¹ (considerando apenas duas casas decimais). A Figura 4.5 mostra o gráfico dessa distribuição. A Tabela com todos os valores de ΔH_f encontra-se no anexo B (Tabela B.2).

Como podemos observar através da Figura 4.5, existe uma maior concentração de estruturas (94 estruturas) apresentando ΔH_f entre -336 e -334 kcal.mol⁻¹. Se ampliarmos essa faixa para -338 até -332 kcal.mol⁻¹, veremos que existe um total de 214 estruturas, o que corresponde a 71,3% de todas as estruturas que consideramos para a nossa análise conformacional.

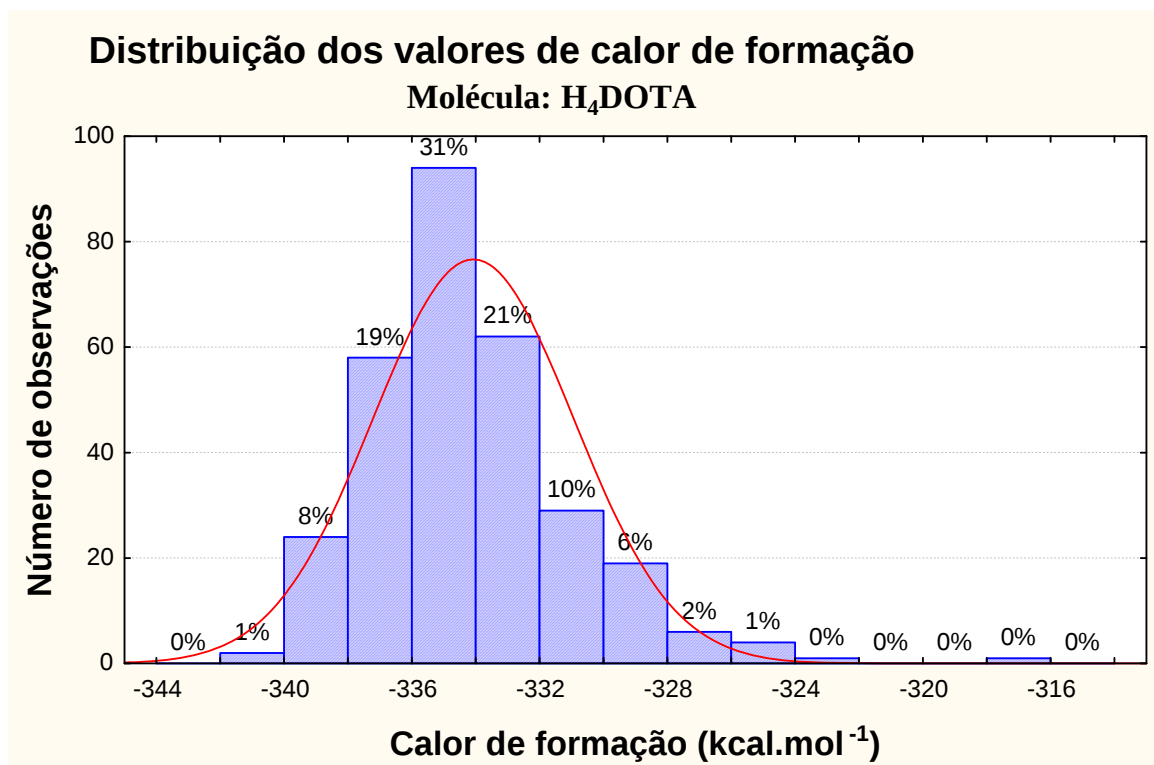


Figura 4.5. Gráfico da distribuição dos valores dos ΔH_f das 300 estruturas otimizadas para o ligante H₄DOTA.

Seguindo o mesmo raciocínio utilizado para a molécula anterior, apresentaremos na Figura 4.6 a geometria de uma das 300 moléculas otimizadas para esse ligante apenas para guiar a análise das demais figuras, com ênfase na numeração dos átomos.

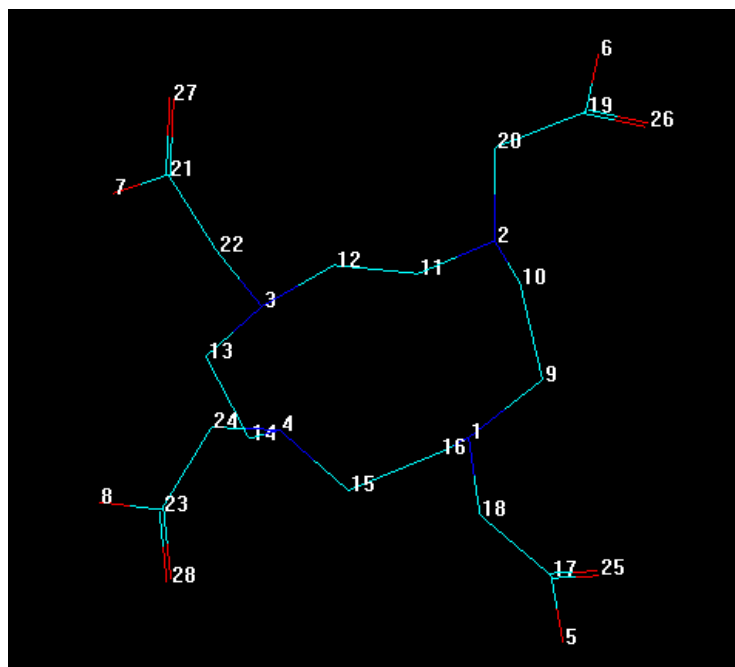


Figura 4.6 – Molécula H₄DOTA. Os átomos em verde são carbonos, em azul, átomos de nitrogênio e em vermelho, átomos de oxigênio. Os átomos de hidrogênio foram omitidos.

Conforme o nosso procedimento, analisamos em seguida se houve em alguma das 300 estruturas, rompimento do anel ou outro tipo de deformação visível. Dessa forma, caso ocorresse, a estrutura seria descartada.

Mais uma vez realizamos o cálculo de constante de força para as 300 estruturas. Nenhuma apresentou frequência imaginária, logo todas as estruturas otimizadas são de mínimo, semelhante ao caso anterior.

Para o caso da análise conformacional do ligante H₄DOTA, todas as estruturas que foram obtidas mantiveram a integridade do anel ou não apresentaram qualquer deformação. Por isso tivemos que considerar

todas as 300 estruturas para a nossa próxima análise que foi a superposição de todos os pares, totalizando 44.850 superposições.

O resultado geral que obtivemos foi que nenhuma estrutura foi similar à outra segundo o critério de RMSD menor ou igual a 1,0 Å. Ou seja, cada uma das estruturas obtidas representa um mínimo conformacional no espaço de conformações para a molécula em questão. Este resultado é semelhante ao que obtivemos no caso da molécula 1,4,7,10-tetrazaciclododecano. Essa análise juntamente com o gráfico de histograma que está mostrado na Figura 4.5, revelam mais uma vez que nos deparamos com uma molécula bastante flexível.

Partindo para análises mais pontuais podemos observar exemplos da flexibilidade dessa molécula. Um exemplo disso é o que está mostrado na Figura 4.7, onde as estruturas 1 (em azul, $\Delta H_f = -329,84 \text{ kcal.mol}^{-1}$) e 2 (em vermelho, $\Delta H_f = -330,85 \text{ kcal.mol}^{-1}$), estão superpostas. Como podemos perceber, a diferença dos valores de calor de formação entre essas duas estruturas é de cerca de 1,0 kcal.mol⁻¹ e apresentam um RMSD bem maior que 1,0 Å.

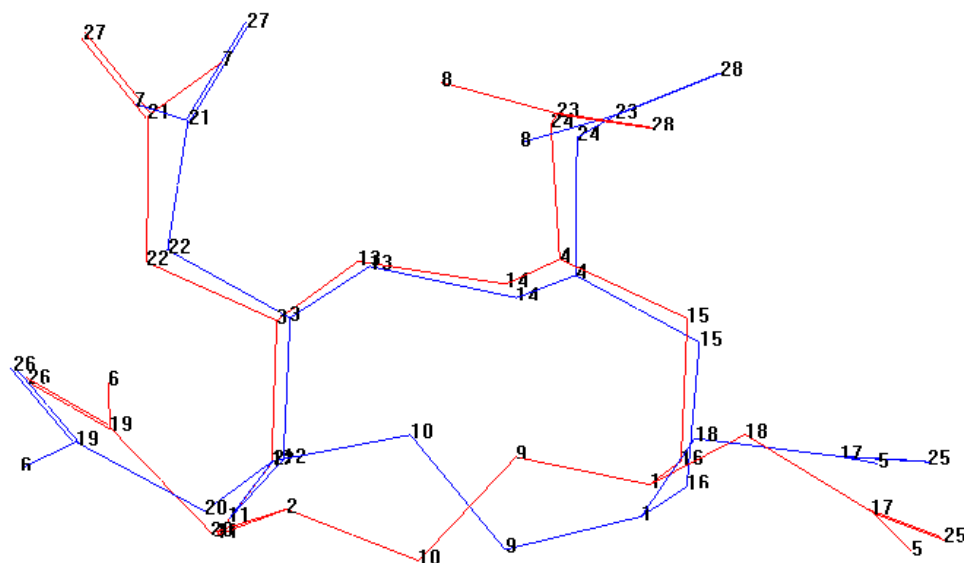


Figura 4.7. Sobreposição da estrutura 1 (em azul) com a 2 (em vermelho) do ligante H₄DOTA.

As diferenças mais pronunciadas na geometria dessas duas estruturas são devidas à mudança conformacional envolvendo os átomos 2-10-9-1, pertencentes ao anel tetraaza, e os átomos 24-23-8-28 de um dos braços correspondente ao grupo acético. No primeiro caso, houve uma inversão dos átomos 10 e 9 e no segundo caso houve uma rotação do braço em questão (átomos 8-28).

Se pensarmos que esse fenômeno pode acontecer com qualquer um dos grupos de átomos equivalentes ao que mostramos nesse exemplo, percebemos aí a origem da enorme flexibilidade dessa molécula.

Num outro exemplo, selecionamos um caso em que a diferença entre os ΔH_f é muito pequena e mesmo assim apresenta RMSD maior que o nosso critério de similaridade. Esse é o caso das estruturas 8 (em azul, $\Delta H_f = -332,46 \text{ kcal.mol}^{-1}$) e 9 (em vermelho, $\Delta H_f = -332,60 \text{ kcal.mol}^{-1}$) e que estão mostradas na Figura 4.8.

Primeiramente vemos que a diferença (em valores absolutos) no ΔH_f dessas duas estruturas é de apenas $0,14 \text{ kcal.mol}^{-1}$, um valor muito pequeno. No entanto, mais uma vez, a superposição entre essas duas estruturas revelou um RMSD bem superior a $1,0 \text{ \AA}$.

Como podemos ver existe uma grande diferença nas geometrias dessas duas estruturas. Tanto os braços quanto os átomos do anel tetraaza estão em posições relativas completamente distintas.

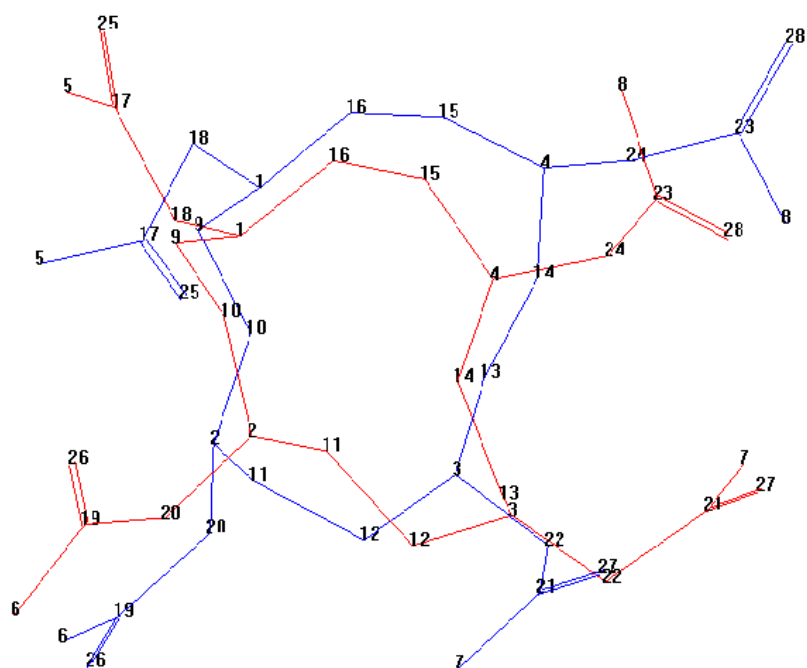


Figura 4.8. Sobreposição da estrutura 8 (em azul) com a 9 (em vermelho) do ligante H_4DOTA .

Fizemos análises iguais a essa para vários pares de estruturas, no entanto, nenhum padrão pôde ser detectado.

Como uma conclusão para essa molécula, podemos comentar que devido à sua elevada flexibilidade, cálculos de química computacional sem análise conformacional prévia, devem ser realizados com bastante cuidado, pois podemos estar tomando como mínimo de mais baixa energia uma estrutura que corresponde a um mínimo local.

4.3 – Análise conformacional do complexo macrocíclico $[\text{Gd}(\text{DOTA})\cdot\text{H}_2\text{O}]^-$.

Para esta molécula, mais uma vez, usamos o mesmo procedimento utilizado nas moléculas anteriores.

Neste caso observamos que os valores para os ΔH_f para as 300 estruturas otimizadas com o modelo semi-empírico *Sparkle/AM1* do complexo macrocíclico $[\text{Gd}(\text{DOTA})\cdot\text{H}_2\text{O}]^-$ se distribuem na faixa que vai de

-655,71 kcal.mol⁻¹ a -394,79 kcal.mol⁻¹ (considerando apenas duas casas decimais).

O primeiro detalhe a ser observado é que essa faixa de valores de calor de formação é bem mais ampla que as moléculas previamente analisadas. O segundo detalhe é que, diferentemente dos dois casos anteriores, os ΔH_f das estruturas otimizadas se distribuem formando grupos de mínimos conformacionais. Isso pode ser uma consequência da presença do íon Gd(III) que confere uma rigidez bem mais acentuada a essa molécula.

Novamente, como fizemos com as moléculas já analisadas, apresentaremos na Figura 4.9 a geometria de uma das 300 moléculas otimizadas para esse composto apenas para guiar a análise das demais figuras, com ênfase na numeração dos átomos.

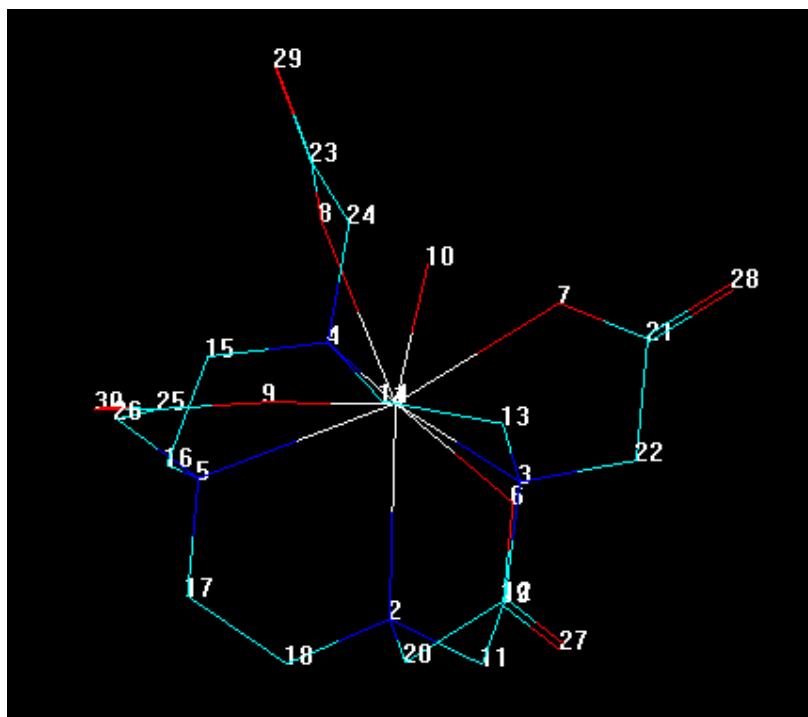


Figura 4.9 – Molécula [Gd(DOTA).H₂O]⁻. Os átomos em verde são carbonos, em azul, átomos de nitrogênio e em vermelho, átomos de oxigênio. Os átomos de hidrogênio foram omitidos.

Um fato que aparece pela primeira vez na análise dessa molécula é que agora temos algumas estruturas que apresentam deformações e que precisam ser descartadas para uma análise conformacional apropriada.

As deformações que surgiram para essa molécula foram: (i) estruturas com saída da molécula de H₂O, (ii) ligação mais longa que o normal entre o íon Gd(III) e um dos átomos de oxigênio dos grupos acetato (o valor da distância para essa ligação é aproximadamente 2,5 Å, enquanto que em algumas estruturas obtidas o valor encontrado ficou em torno de 3,5 Å) e (iii) ligação mais curta que o normal entre o íon Gd(III) e um dos átomos de oxigênio dos grupos acetato (o valor encontrado em algumas estruturas obtidas ficou em torno de 1,0 Å).

A Figura 4.10 mostra um exemplo para o caso (i) em que uma molécula de água não está mais coordenada ao íon central. A estrutura 195, com ΔH_f igual a -439,38 kcal.mol⁻¹, apresentou essa situação.

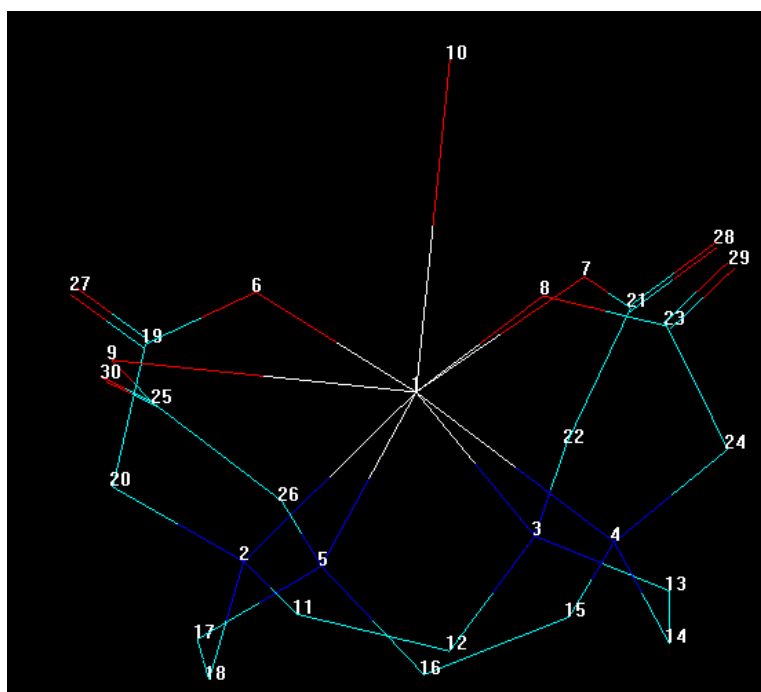


Figura 4.10. Estrutura 195 da molécula $[Gd(DOTA) \cdot H_2O]^-$ ($\Delta H_f = -439,38$ kcal.mol⁻¹) com distância de ligação Gd1-O10 maior que o normal (saída da molécula de H₂O).

A Figura 4.11 mostra um exemplo para o caso (ii) em que a ligação entre o Gd1 e o O6 é mais longa que o normal para esse tipo de ligação coordenada.

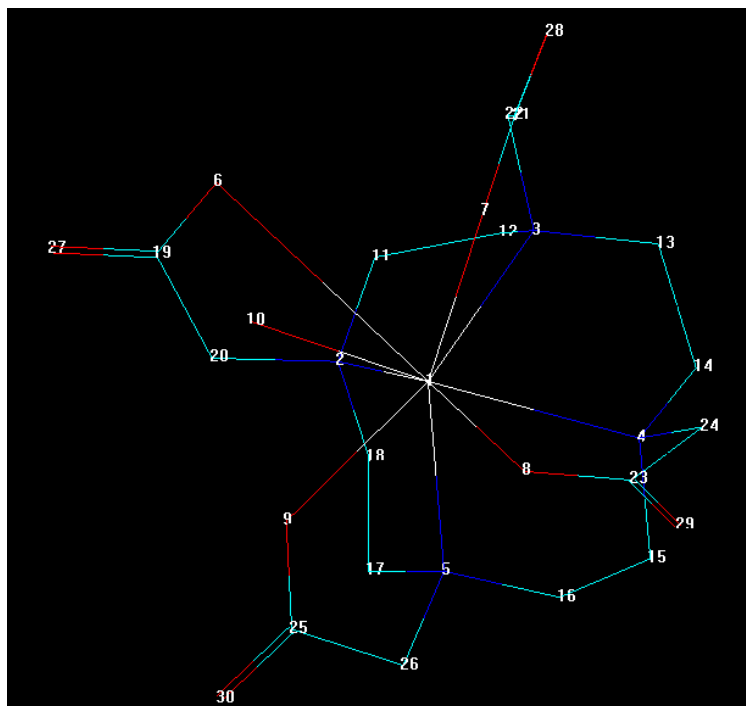


Figura 4.11. Estrutura 201 da molécula $[\text{Gd}(\text{DOTA})\cdot\text{H}_2\text{O}]^-$ ($\Delta H_f = -456,94 \text{ kcal.mol}^{-1}$) com distância de ligação Gd1-O6 maior que o normal no complexo .

Essas estruturas defeituosas formam um total de 78 estruturas e foram desconsideradas da nossa análise conformacional. Estas devem corresponder a estruturas de estados de transição ou novas moléculas, como é o caso das estruturas que apresentaram a saída de uma molécula de H_2O , fato comum nesse tipo de molécula (comentamos sobre isso na introdução dessa dissertação).

Mais uma vez realizamos o cálculo de constante de força para as 300 estruturas. As estruturas que apresentaram frequência imaginária foram descartadas.

A Figura 4.12 mostra o gráfico dessa distribuição, considerando apenas 222 estruturas. No anexo B encontra-se a Tabela com todos os

valores de ΔH_f (Tabela B.3) e também, encontra-se a Tabela B.4 com apenas os valores de calor de formação das 222 estruturas que usamos nas nossas análises, ordenadas de maneira crescente de valor de ΔH_f .

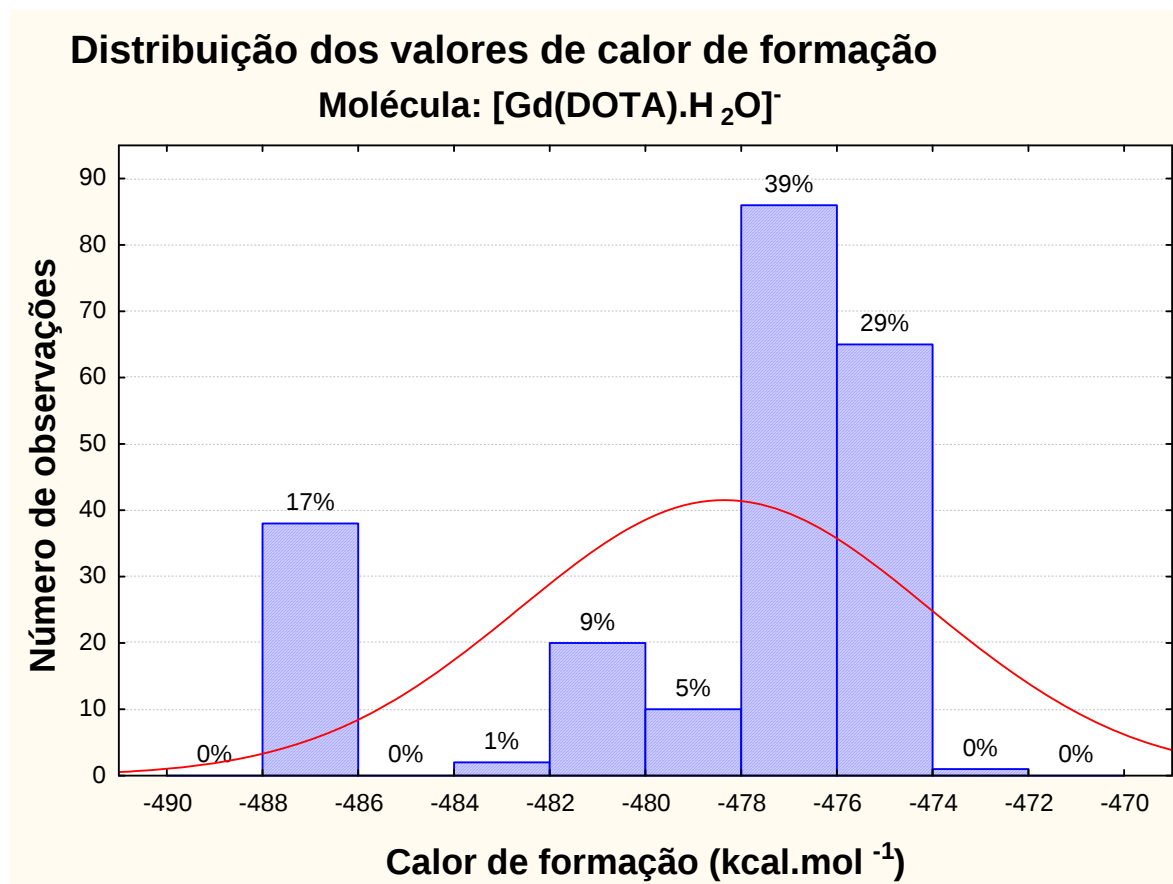


Figura 4.12. Gráfico da distribuição dos valores dos ΔH_f das 222 estruturas otimizadas para a molécula $[\text{Gd}(\text{DOTA})\cdot\text{H}_2\text{O}]^-$.

Considerando apenas esse gráfico podemos perceber que existem praticamente dois grupos principais de estruturas: (i) grupo I que possuem ΔH_f na faixa de -488 a -486 kcal.mol⁻¹ (17%) e (ii) grupo II que possuem ΔH_f na faixa de -478 a -474 kcal.mol⁻¹ (68%). Mais uma vez podemos destacar que esse fato se deve à presença do íon lantanídeo, que torna a estrutura rígida.

Podemos perceber ainda que algumas estruturas (cerca de 16%) caem numa faixa de calor de formação entre esses dois grupos e apenas uma estrutura (101) com ΔH_f igual a -472,61 kcal.mol⁻¹ um valor acima da faixa definida para o grupo II.

A segunda fase da análise conformacional considerou superposições entre pares das estruturas otimizadas. Nesse caso temos menos estruturas para superpor (222) que nos casos das moléculas anteriores, e por isso menos superposições precisam ser feitas. Mesmo assim, o número de superposições foi igual a 24.531.

Antes de partirmos para essa análise iremos tecer alguns comentários importantes a respeito dos isômeros conformacionais do complexo $[\text{Gd}(\text{DOTA})\cdot\text{H}_2\text{O}]^-$, que será útil tanto para analisarmos os resultados dessa molécula quanto para analisarmos os resultados da próxima.

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 $\lambda\lambda\lambda\lambda$). 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 $\delta \leftrightarrow \lambda$ [8] [66][67] [68].

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. 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 [8] [66][67] [68]. As Figuras 4.13 e 4.14 mostram de maneira esquemática o que foi comentado nos dois parágrafos anteriores.

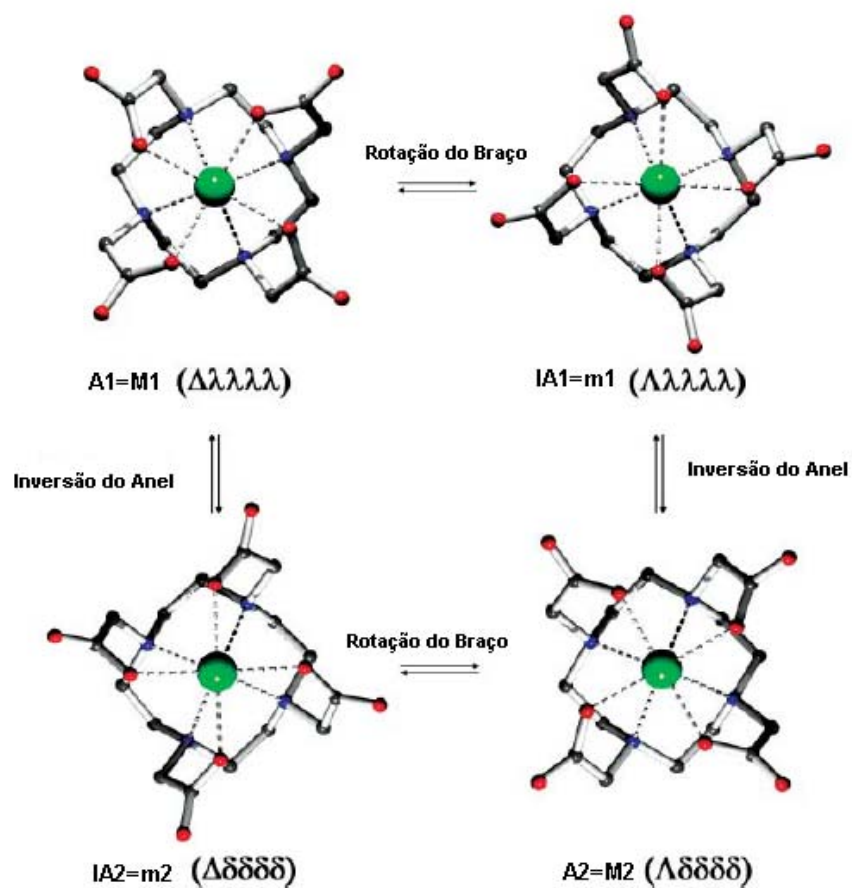


Figura 4.13. Diagrama esquemático mostrando as várias conformações adotadas pelo complexo $[\text{Gd}(\text{DOTA})\cdot\text{H}_2\text{O}]^+$, adaptada da referência [8].

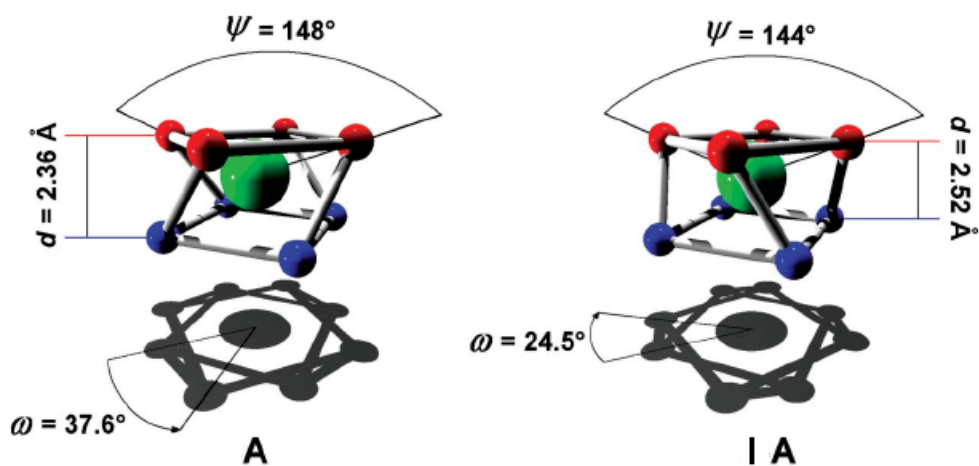


Figura 4.14. Diagrama esquemático mostrando detalhes angulares das várias conformações adotadas pelo complexo $[\text{Gd}(\text{DOTA})\cdot\text{H}_2\text{O}]^+$, adaptada da referência [8].

Voltando a nossa discussão, vemos que a Figura 4.15 mostra a superposição dos dois isômeros conformacionais encontrados em estado sólido através de cristalografia de raios-X.

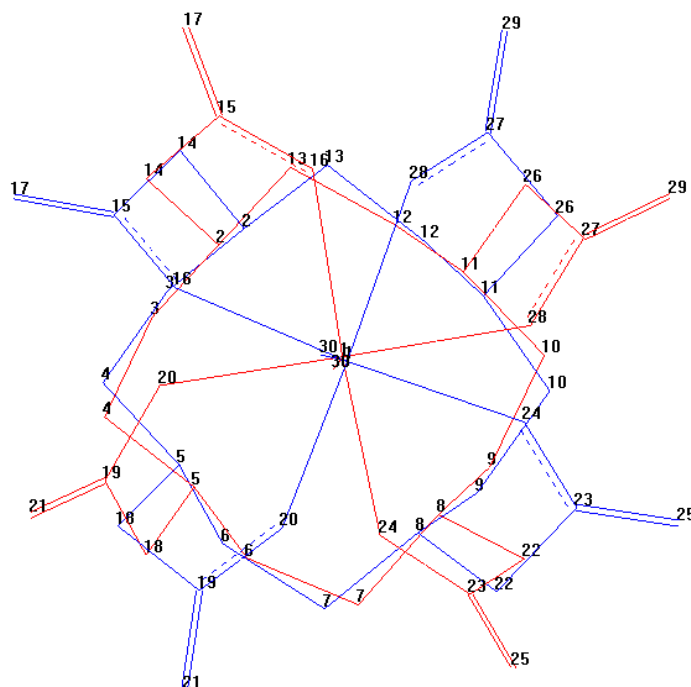


Figura 4.15. Superposição dos isômeros conformacionais do complexo $[\text{Gd}(\text{DOTA})\cdot\text{H}_2\text{O}]^-$. Em azul está o isômero A e em vermelho o isômero IA.

Pela análise das superposições das nossas estruturas percebemos que a diferença entre os dois grupos de isômeros é devida apenas à rotação dos braços, sendo as moléculas do grupo I correspondentes a conformação A e as do grupo II correspondentes a conformação IA. Com a nossa metodologia, não conseguimos encontrar estruturas apresentando inversão do anel tetraazaciclododecano, ou seja, para as 222 estruturas superpostas, todas apresentaram a mesma configuração para este tipo de anel.

Todavia, a nossa metodologia conseguiu prever a ordem relativa de energia entre as conformações A e IA. Como foi reportado na literatura [68], quando este complexo está na conformação A possui energia mais

baixa que quando está na conformação IA, e isto foi o que nosso resultado previu.

Partindo para análises mais pontuais podemos observar algumas situações importantes relativas à análise conformacional dessa molécula.

Primeiramente para as estruturas do grupo I observamos que todas as 38 estruturas encontradas possuem valor médio de ΔH_f igual a $-487,0137 \text{ kcal.mol}^{-1}$ com desvio padrão de $\pm 0,0003757 \text{ kcal.mol}^{-1}$. Como podemos ver pelo valor do desvio padrão, as diferenças no calor de formação entre essas estruturas são menores ou iguais a $10^{-3} \text{ kcal.mol}^{-1}$ (a partir da terceira casa decimal), um valor muito pequeno.

Baseando-se apenas nessa informação podemos comentar que encontramos o mesmo mínimo de energia para todas essas estruturas, só que devemos associar essa informação com as análises de RMSD das superposições das estruturas.

Tendo isso em mente, vamos considerar a estrutura 81 que possui o menor valor de $\Delta H_f = -487,01416 \text{ kcal.mol}^{-1}$ (com quatro casas decimais para diferenciar devido a proximidade dos valores). Se analisarmos os valores de RMSD para os pares de estruturas que surgem nesse grupo, em relação à estrutura 81, percebemos que existem valores elevados ($0,611 \text{ \AA}$, estruturas 81 e 93), se considerarmos a pequena diferença entre os valores de calor de formação, e valores bem baixos ($0,193 \text{ \AA}$, estruturas 81 e 163).

A superposição das estruturas 81 e 93 está mostrada na Figura 4.16 e a superposição das estruturas 81 e 163 está mostrada na Figura 4.17.

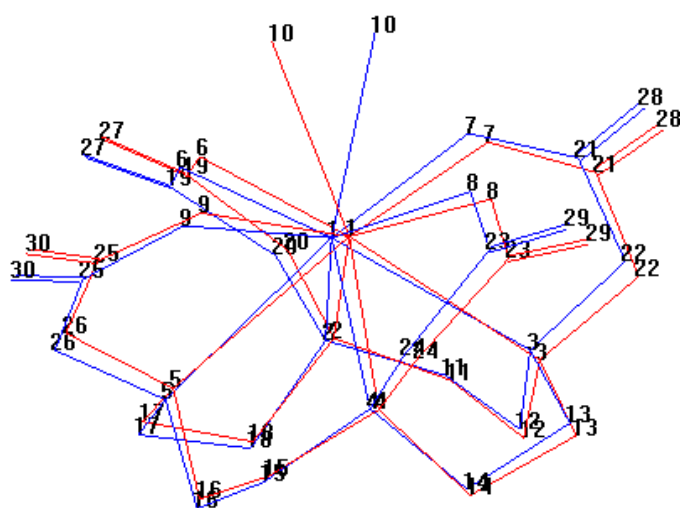


Figura 4.16. Sobreposição da estrutura 81 (em azul) com a 93 (em vermelho) do complexo $[\text{Gd}(\text{DOTA})\cdot\text{H}_2\text{O}]^-$.

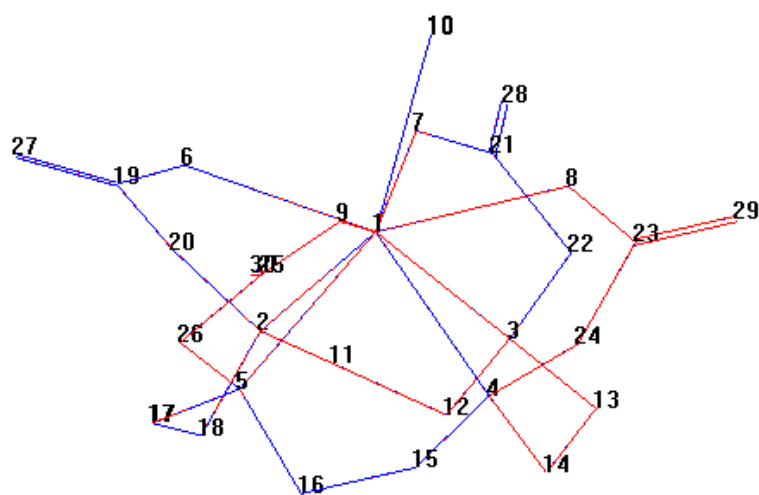


Figura 4.17. Sobreposição da estrutura 81 (em azul) com a 163 (em vermelho) do complexo $[\text{Gd}(\text{DOTA})\cdot\text{H}_2\text{O}]^-$.

Analisando as duas superposições, ambas com diferenças de calor de formação muito pequena, como já informamos, o caso em que o RMSD é elevado (Figura 4.16) revela que a molécula de água coordenada sofre um deslocamento significativo e o caso em que o RMSD é baixo (Figura 4.17) revela que existe uma perfeita superposição entre as duas

estruturas. Assim, só para esse caso podemos admitir que se trata do mesmo mínimo de energia.

O detalhe da mobilidade da molécula de água coordenada ao íon central foi discutido na referência [68]. Assim, a nossa metodologia de busca conformacional também foi capaz de observar tal efeito, o que nos deixou bastante animados.

Análises semelhantes a essa podem ser feitas para as demais estruturas.

Agora o mesmo é feito para as estruturas do grupo II que totalizam 151. A primeira vista percebemos que para esse grupo de estruturas os valores de calor de formação variam bem mais, dentro da faixa que atribuímos, do que as estruturas do grupo I. A faixa de valores (com mais algarismos significativos) para as estruturas do grupo II é, portanto: $-476,0298 \text{ kcal.mol}^{-1}$ (estrutura 154) a $-475,0292 \text{ kcal.mol}^{-1}$ (estrutura 69).

Tomando primeiramente a estrutura 154, pelos nossos resultados das superposições, temos o caso em que apresenta um $\text{RMSD} = 0,206 \text{ \AA}$ e $\Delta[\Delta H_f] = -0,1519 \text{ kcal.mol}^{-1}$ com a estrutura 222 (Figura 4.18) e o caso em que apresenta $\text{RMSD} = 0,683 \text{ \AA}$ e $\Delta[\Delta H_f] = -0,5772 \text{ kcal.mol}^{-1}$ com a estrutura 183 (Figura 4.19).

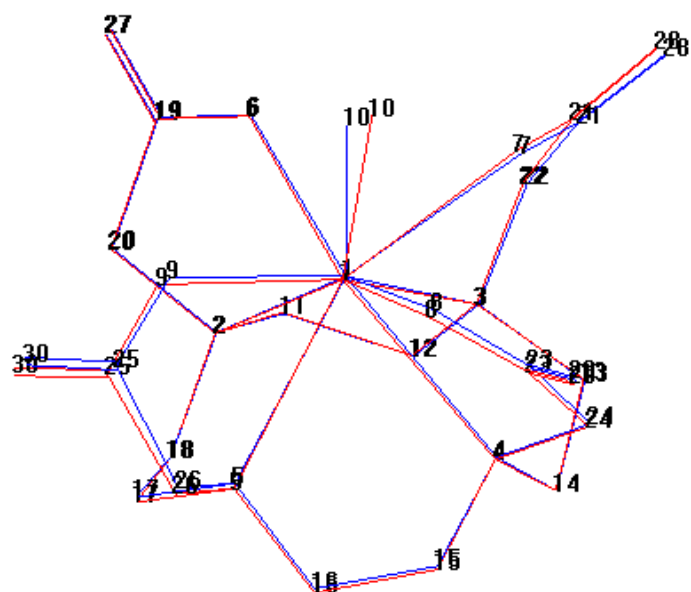


Figura 4.18. Sobreposição da estrutura 154 (em azul) com a 222 (em vermelho) do complexo $[\text{Gd}(\text{DOTA})\cdot\text{H}_2\text{O}]^-$.

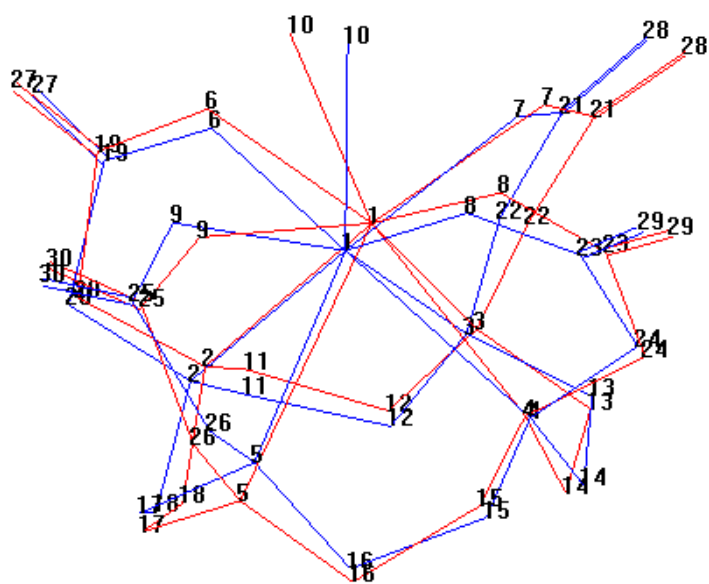


Figura 4.19. Sobreposição da estrutura 154 (em azul) com a 183 (em vermelho) do complexo $[\text{Gd}(\text{DOTA})\cdot\text{H}_2\text{O}]^-$.

Com respeito à superposição mostrada na Figura 4.18, mesmo tendo RMSD bem pequeno nota-se que existe um pequeno deslocamento da molécula de água coordenada e isso tem reflexo no fato de que a diferença de calor de formação entre elas é de $-0,1519 \text{ kcal.mol}^{-1}$.

No outro caso (Figura 4.19), mesmo mantendo a mesma configuração dos braços dos grupos acetato (mesma helicidade), a superposição das duas estruturas em questão (154 e 183) apresenta um grande desvio. Tanto com relação à água coordenada quanto às posições relativas dos braços e também com relação aos átomos do anel tetraazaciclododecano.

Vamos fazer análise semelhante considerando agora a estrutura 69 que possui calor de formação igual a $-475,0292 \text{ kcal.mol}^{-1}$, cerca de 1 kcal.mol^{-1} maior.

A estrutura com maior RMSD em relação à estrutura 69 é a 153 (superposição mostrada na Figura 4.20) e a com menor RMSD em relação à estrutura 69 é a 147 (superposição mostrada na Figura 4.21), apresentando valores, respectivamente, $0,8536 \text{ kcal.mol}^{-1}$ e $1,0003 \text{ kcal.mol}^{-1}$ menores que o calor de formação da estrutura 69.

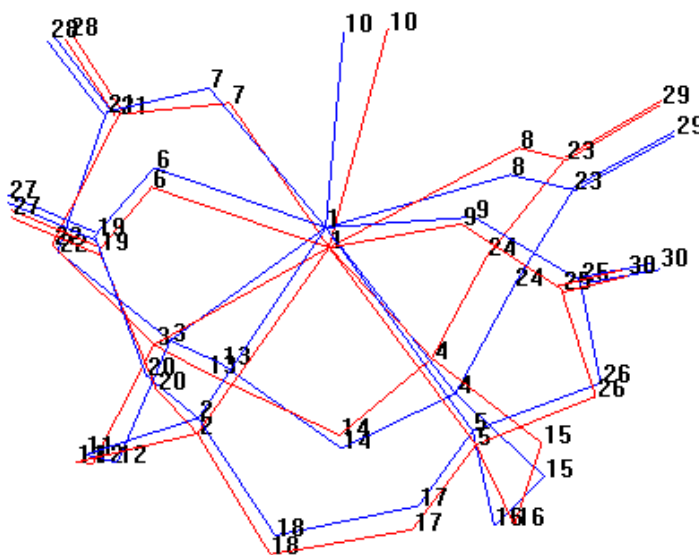


Figura 4.20. Sobreposição da estrutura 69 (em azul) com a 153 (em vermelho) do complexo $[\text{Gd}(\text{DOTA})\cdot\text{H}_2\text{O}]^-$.

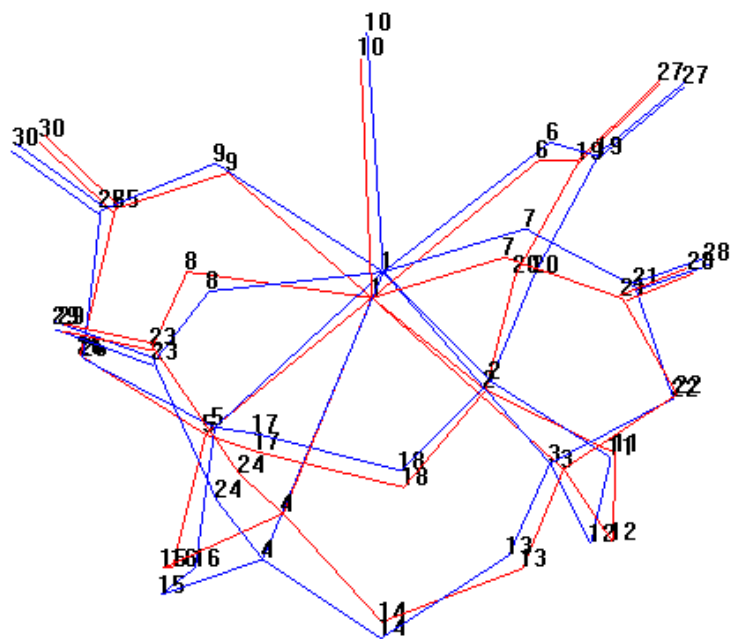


Figura 4.21. Sobreposição da estrutura 69 (em azul) com a 147 (em vermelho) do complexo $[\text{Gd}(\text{DOTA})\cdot\text{H}_2\text{O}]^-$.

Agora vamos analisar as moléculas que compõem o grupo intermediário, com calor de formação entre $-483,4075 \text{ kcal.mol}^{-1}$ e $-479,2614 \text{ kcal.mol}^{-1}$. Para isso fizemos: (a) superposições da estrutura 81 (de mais baixa energia na conformação A) com todas as estruturas desse grupo intermediário e (b) superposições da estrutura 154 (de mais baixa energia na conformação IA) com todas as estruturas desse grupo intermediário. O objetivo foi detectar se as estruturas do grupo intermediário se assemelham mais com o grupo I ou grupo II, ou ainda se fazem parte de um novo grupo de conformações para esta molécula.

A primeira superposição que mostraremos é da estrutura 81 com a estrutura 300 ($\Delta H_f = -483,4075 \text{ kcal.mol}^{-1}$, a de mais baixa energia do grupo intermediário), a Figura 4.22 (a) mostra essa superposição. O que podemos notar é que existe uma completa rotação de todos os grupos acetatos, passando da configuração Δ para Λ e isso pode ser melhor

confirmado pela análise da Figura 4.22 (b) que mostra a superposição das estruturas 154 (que pertence ao grupo II e que está na conformação IA) com a 300.

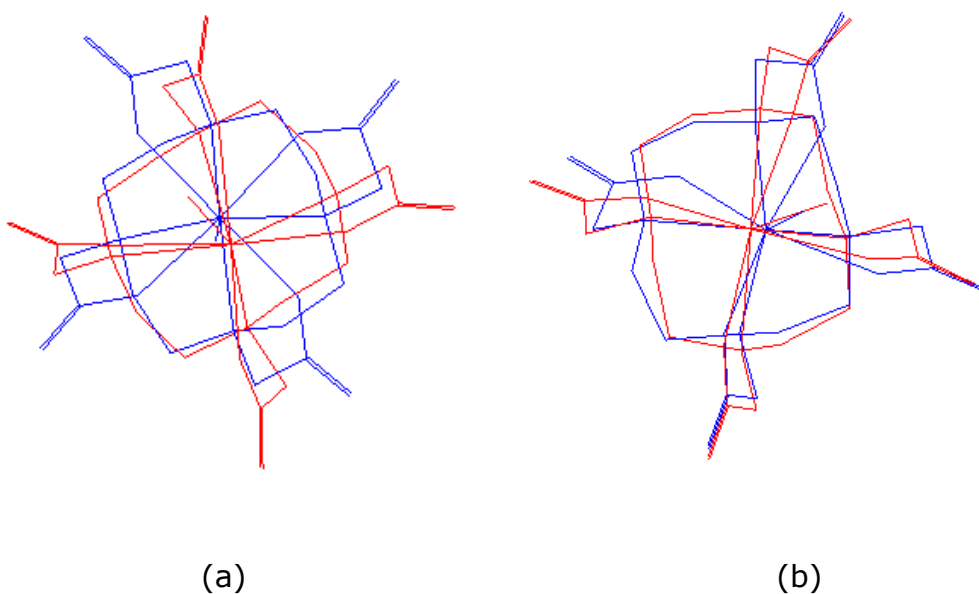


Figura 4.22. (a) Superposição da estrutura 81 (em azul) com a estrutura 300 (em vermelho) do complexo $[\text{Gd}(\text{DOTA})\cdot\text{H}_2\text{O}]^-$ e (b) Superposição da estrutura 154 (em azul) com a estrutura 300 (em vermelho) do complexo $[\text{Gd}(\text{DOTA})\cdot\text{H}_2\text{O}]^-$.

Prosseguindo com a nossa análise percebemos que várias estruturas que se seguem (falando em termos de calor de formação) apresentam como regra geral, ou a configuração Δ ou a configuração Λ dos braços acetato, porém com um átomo de nitrogênio do anel tetraazadodecano apresentando ligação com o íon de gadolínio maior, em torno de 3,45 Å, que uma ligação normal que é em torno de 2,63 Å. Isso pode ser visto nas Figuras 4.23 (a) e 4.23 (b).

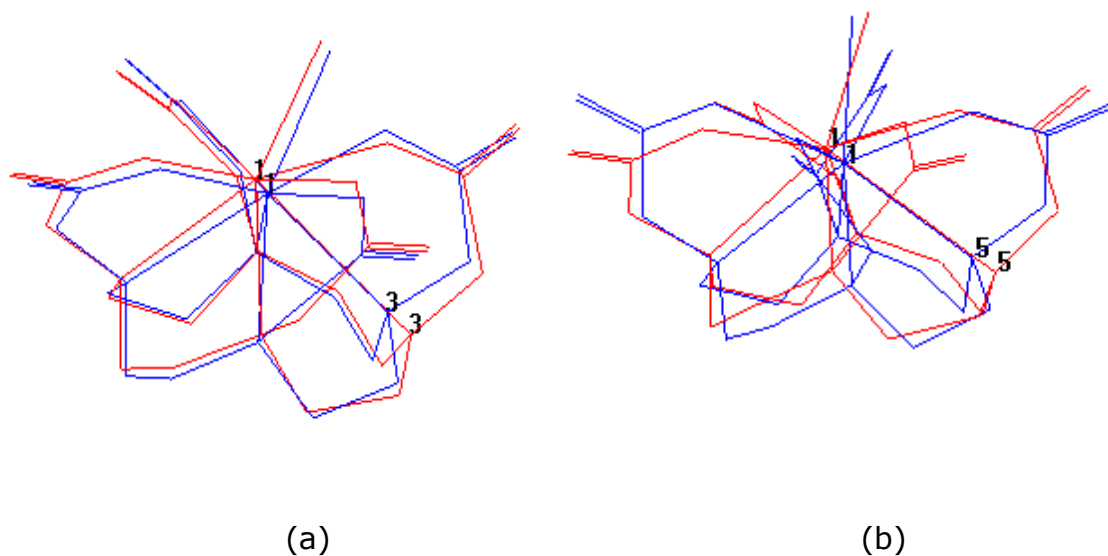


Figura 4.23. (a) Superposição da estrutura 81 (em azul) com a estrutura 156 (em vermelho) do complexo $[\text{Gd}(\text{DOTA})\cdot\text{H}_2\text{O}]^-$ e (b) Superposição da estrutura 154 (em azul) com a estrutura 175 (em vermelho) do complexo $[\text{Gd}(\text{DOTA})\cdot\text{H}_2\text{O}]^-$.

Seguindo com esse raciocínio, observamos também que a estrutura 280 ($\Delta H_f = -479,6963 \text{ kcal.mol}^{-1}$) apresenta agora dois átomos de nitrogênio (átomos N2 e N3) mais afastados do íon gadolínio conferindo à cavidade macrocíclica uma maior dimensão e isso deve ser a causa da rotação de dois braços acetato, formados pelos átomos (N3, C22, C21, O7 e O28) e (N4, C24, C23, O8 e O29). Ou seja, a estrutura de mínimo 280 possui dois braços de acordo com a configuração Δ e dois de acordo com a configuração Λ . Isso pode ser visto na Figura 4.24.

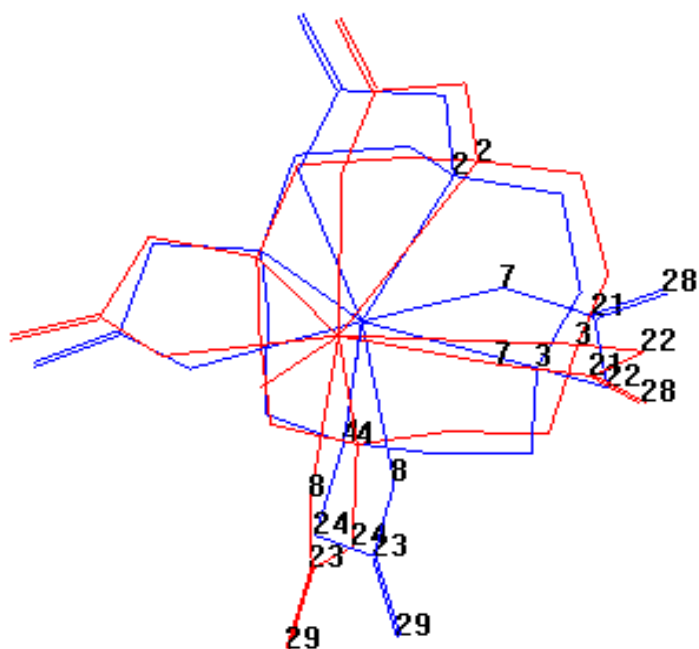


Figura 4.24. Superposição da estrutura 81 (em azul) com a estrutura 280 (em vermelho) do complexo $[\text{Gd}(\text{DOTA})\cdot\text{H}_2\text{O}]^-$.

Encerramos aqui a nossa análise conformacional para essa molécula. Partimos agora para a análise conformacional de uma molécula que foi sintetizada no nosso grupo [9].

4.4 – Análise conformacional do complexo macrocíclico $\text{Gd}(\text{PhenHDO3A})\cdot\text{H}_2\text{O}$.

Fizemos a análise desta molécula seguindo o mesmo procedimento utilizado com as moléculas anteriores.

Para esta molécula os valores dos ΔH_f para as 300 estruturas otimizadas com o modelo semi-empírico *Sparkle/AM1* se distribuem na faixa que vai de $-478,85 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ a $-269,11 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ (considerando apenas duas casas decimais).

Como fizemos com as moléculas anteriores, aqui também apresentaremos a geometria de uma das 300 moléculas otimizadas para esse composto, a qual servirá de guia para análise das demais figuras, com ênfase na numeração dos átomos.

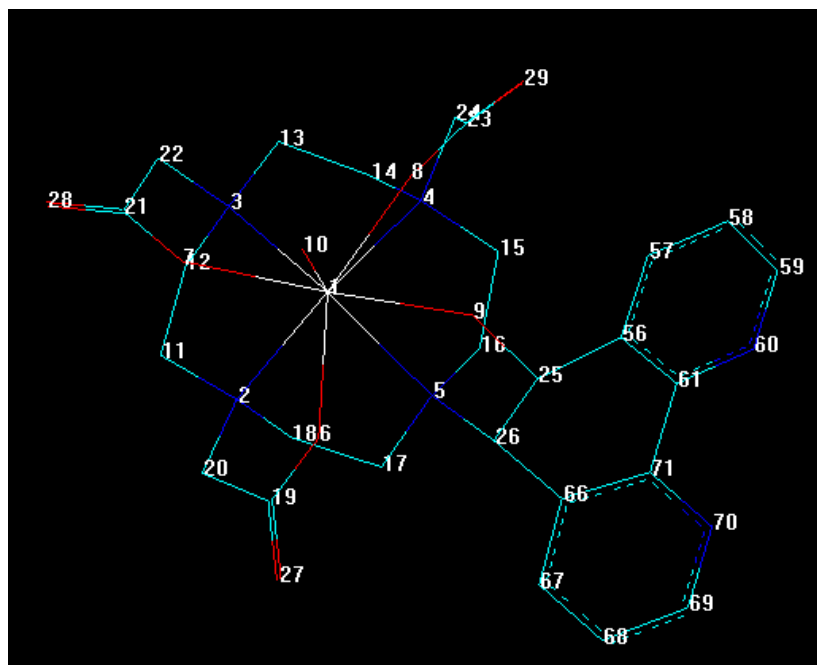


Figura 4.25 – Molécula Gd(PhenHDO3A).H₂O. Os átomos em verde são carbonos, em azul, átomos de nitrogênio e em vermelho, átomos de oxigênio. Os átomos de hidrogênio foram omitidos.

Primeiramente analisamos as estruturas para detectar possíveis deformações não desejadas. Aquelas que não mantiveram a integridade do anel, que apresentaram distância de ligação do Gd (III) a um dos átomos de oxigênio dos grupos acetato muito pequena, em torno de 1,00 Å (como é o caso da estrutura 209 mostrada na Figura 4.26 (a) que tem uma distância do Gd1 ao O9 de 1,01 Å) ou muito grande, acima de 2,8 Å (como é o caso da estrutura 148 mostrada na Figura 4.26 (b) que tem uma distância do Gd1 ao O8 de 3,54 Å) e aquelas que apresentaram perda da molécula de água (como é o caso da estrutura 169 mostrada na Figura 4.27), foram descartadas.

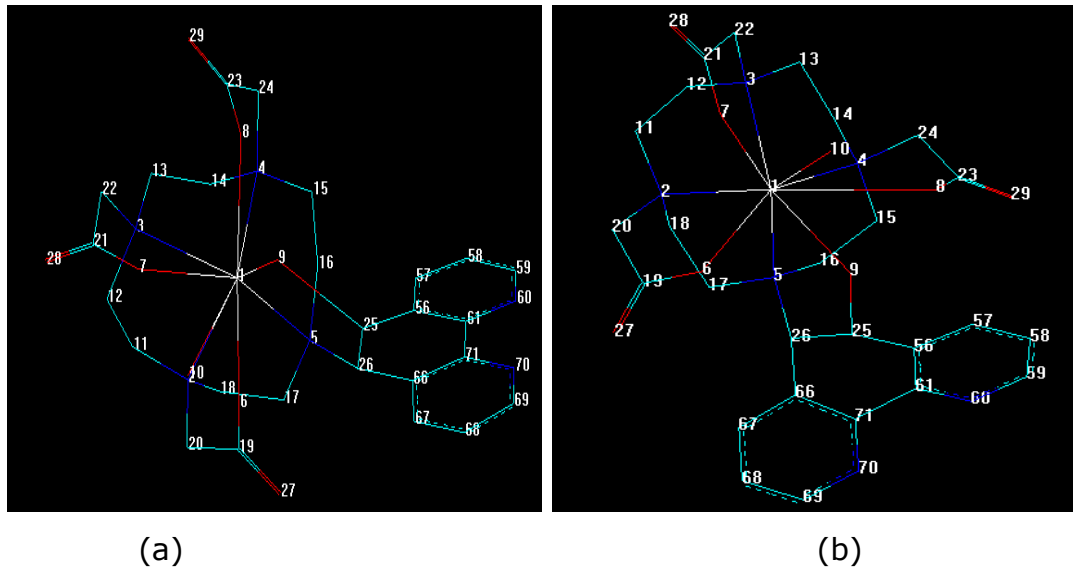


Figura 4.26. Exemplos de estruturas da molécula $\text{Gd}(\text{PhenHDO3A})\cdot\text{H}_2\text{O}$ (a) estrutura 209 ($\Delta H_f = -478,85 \text{ kcal.mol}^{-1}$) com distância de ligação do Gd1-O9 menor que o normal para este complexo e (b) estrutura 148 ($\Delta H_f = -267,16 \text{ kcal.mol}^{-1}$) com distância de ligação Gd1-O8 maior que o normal para este complexo.

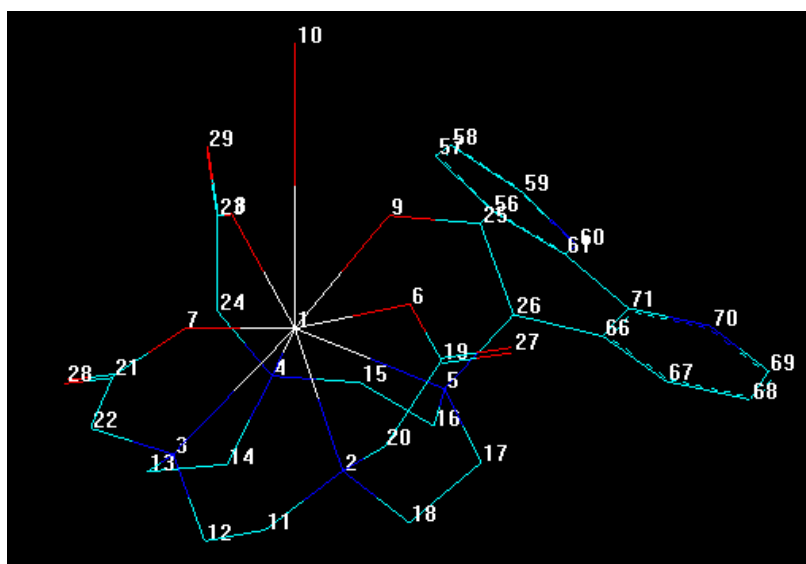


Figura 4.27. Estrutura 169 da molécula $\text{Gd}(\text{PhenHDO3A})\cdot\text{H}_2\text{O}$ ($\Delta H_f = -287,03 \text{ kcal.mol}^{-1}$) com distância de ligação Gd1-O10 bem maior que o normal (saída da molécula de H_2O).

Ao todo foram descartadas 84 estruturas das 300 obtidas, totalizando 216 estruturas a serem consideradas para análise. Como já foi comentado anteriormente, as estruturas descartadas devem corresponder a estruturas de estados de transição, de alta energia ou outras moléculas.

A Figura 4.28 mostra o gráfico dessa distribuição, considerando apenas 216 estruturas. A tabela com todos os valores de ΔH_f encontra-se no anexo B (Tabela B.5). Neste anexo também está a tabela com apenas os valores de calor de formação das 216 estruturas que usamos nas nossas análises, ordenada de maneira crescente (Tabela B.6).

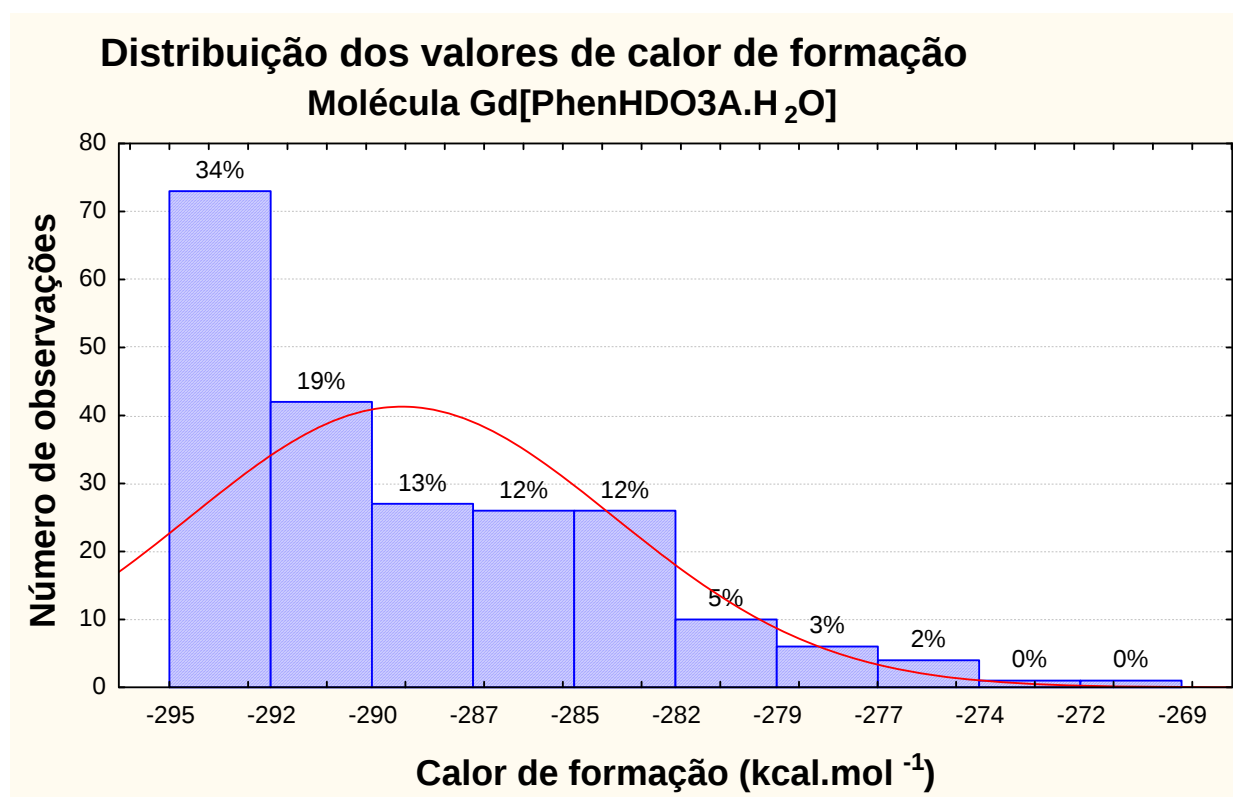


Figura 4.28. Gráfico da distribuição dos valores dos ΔH_f das 216 estruturas otimizadas para a molécula Gd(PhenHDO3A).H₂O.

Diferentemente do caso anterior, neste complexo temos uma distribuição dos valores de calor de formação que se assemelha bem mais aos dois primeiros casos analisados, indicando que pode existir uma maior quantidade de isômeros conformacionais.

Analisando o gráfico, observamos que há uma maior concentração de estruturas com valores de ΔH_f entre $-295 \text{ kcal.mol}^{-1}$ e $-292 \text{ kcal.mol}^{-1}$ (34%, correspondente a 73 estruturas). Para as outras faixas de valores podemos perceber que há um decréscimo sistemático.

O passo seguinte nesta análise conformacional foi realizar a superposição de todos os pares de estruturas. Para esta molécula, considerando as 216 estruturas analisadas, foram feitas um total de 23.220 superposições. Dentro do grupo de moléculas que possuem ΔH_f entre $-295 \text{ kcal.mol}^{-1}$ e $-292 \text{ kcal.mol}^{-1}$ detectamos que trinta destas (estruturas 87, 113, 70, 128, 22, 176, 53, 51, 119, 150, 144, 8, 90, 183, 6, 19, 18, 142, 23, 35, 37, 154, 170, 117, 152, 30, 122, 21, 107, 141) possuem um valor médio para o $\Delta H_f = -294,8432 \text{ kcal.mol}^{-1}$ com desvio padrão de $0,00033 \text{ kcal.mol}^{-1}$. Ou seja, essas trinta estruturas apresentam praticamente o mesmo valor para essa propriedade.

Tomando a estrutura com o menor valor de calor de formação, estrutura 87 ($\Delta H_f = -294,84372 \text{ kcal.mol}^{-1}$), e realizando superposições com todas as demais estruturas desse grupo percebemos que o valor de RMSD fica sempre abaixo de $0,25 \text{ \AA}$, o que revela que todas essas estruturas correspondem a um mesmo mínimo de energia.

Um fato que merece ser destacado é que a estrutura 87 apresenta dois braços acetatos de acordo com a conformação A da molécula $[\text{Gd}(\text{DOTA}).\text{H}_2\text{O}]^-$ e o terceiro braço acetato de acordo com a conformação IA. A porção da molécula que possui o grupo derivado da o-fenantrolina está de acordo com a conformação A da referida molécula.

Ainda dentro desse grupo, existem oito estruturas (estruturas 116, 59, 112, 83, 11, 167, 88, 111) que possuem valor médio de $\Delta H_f = -294,7274 \text{ kcal.mol}^{-1}$ com desvio padrão de $0,00036 \text{ kcal.mol}^{-1}$. Mais uma vez a superposição entre as estruturas dentro desse subgrupo revelou que se trata de um mesmo mínimo devido ao fato dos valores de RMSD ficarem sempre abaixo de $0,25 \text{ \AA}$.

A Figura 4.29 mostra a superposição entre a estrutura 87, do subgrupo anterior, e a 116 que possui menor valor de calor de formação

para esse subgrupo. O valor de RMSD para essa operação foi de 0,32 Å, e como podemos perceber, as estruturas se diferenciam devido à mobilidade da molécula de água coordenada, fenômeno já detectado na molécula anterior.

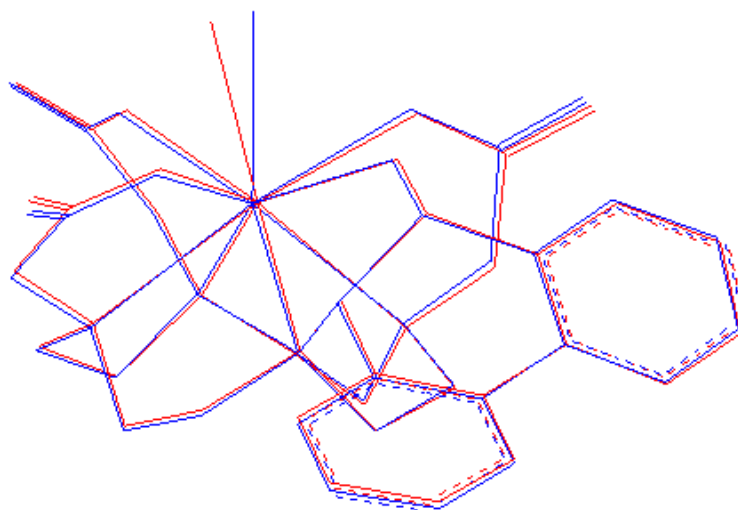


Figura 4.29. Superposição da estrutura 87 (em azul) com a estrutura 116 (em vermelho) da molécula $\text{Gd}(\text{PhenHDO3A})\cdot\text{H}_2\text{O}$.

Dois outros subgrupos foram observados, um com valor médio de $\Delta H_f = -294,1440 \text{ kcal.mol}^{-1}$ (estruturas 28, 1, 123, 69, 158, 78, 168, 160, 184, 180) e o outro com valor médio de $\Delta H_f = -293,8909 \text{ kcal.mol}^{-1}$ (estruturas 133, 139, 156, 16, 159, 161, 10). Para esses dois subgrupos detectamos o mesmo fenômeno, mínimos diferentes relativos a diferentes posições da molécula de água coordenada.

As distâncias entre o átomo de oxigênio da molécula de água da estrutura 87 e o correspondente átomo das estruturas 116, 28 e 133, são respectivamente de 0,84 Å, 0,97 Å e 0,79 Å.

Desvios estruturais mais significativos em relação à estrutura 87 começam a aparecer a partir da estrutura 27 que possui $\Delta H_f = -293,6699 \text{ kcal.mol}^{-1}$. Podemos detectar que além da água coordenada, os braços acetatos começam a se diferenciar da estrutura de mais baixa energia. Isso pode ser visto na superposição mostrada na Figura 4.30 entre as

estruturas 87 e 202 que apresentam um RMSD = 0,71 Å. Podemos perceber que o grupo derivado da o-fenantrolina ainda não possui diferenciação significativa.

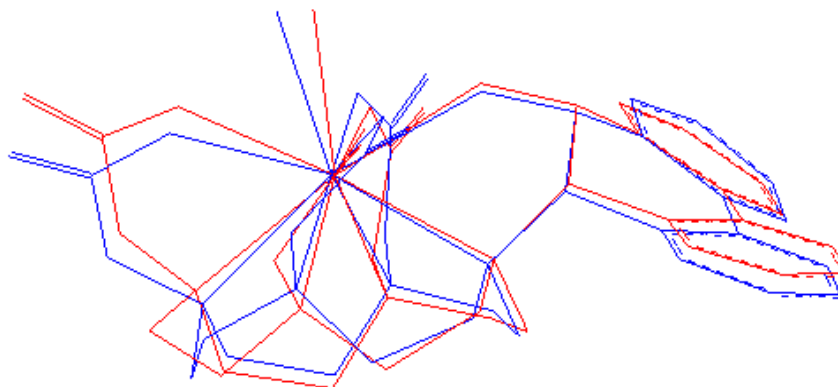


Figura 4.30. Superposição da estrutura 87 (em azul) com a estrutura 202 (em vermelho) da molécula Gd(PhenHDO3A).H₂O.

O grupo derivado da o-fenantrolina começa a apresentar desvios em relação ao seu posicionamento espacial na estrutura 87, a partir da estrutura 52 ($\Delta H_f = -292,6065 \text{ kcal.mol}^{-1}$). Na Figura 4.31 mostramos a superposição da estrutura 87 com a estrutura 281 ($\Delta H_f = -292,4176 \text{ kcal.mol}^{-1}$ e RMSD = 0,99 Å) que revela tal diferença muito mais pronunciada ainda.

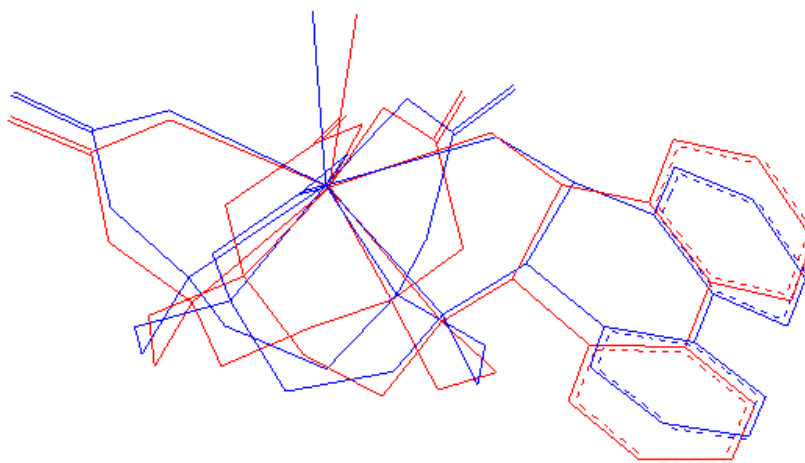


Figura 4.31. Superposição da estrutura 87 (em azul) com a estrutura 281 (em vermelho) da molécula $\text{Gd}(\text{PhenHDO3A})\cdot\text{H}_2\text{O}$.

A partir da estrutura 147 ($\Delta H_f = -292,1066 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$), podemos detectar que o grupo acetato (átomos 4, 24, 23, 8 e 29) que estava rotacionado em relação aos dois outros grupos acetato na estrutura 87, sofre uma rotação de maneira a se alinhar com os demais, adotando uma conformação do tipo A como no caso da molécula $[\text{Gd}(\text{DOTA})\cdot\text{H}_2\text{O}]^-$. Isso pode ser visto nas Figuras 4.32 e 4.33.

Apesar de esta estrutura possuir calor de formação entre os valores que correspondem à primeira barra da Figura 4.28, a mesma pertence a outro tipo de conformação.

A próxima estrutura que analisaremos é a 251 ($\Delta H_f = -289,1554$ kcal.mol⁻¹). Nessa estrutura observamos uma mudança importante de conformação em relação à estrutura 87: inversão completa dos braços acetatos. Essa estrutura apresenta agora dois braços acetatos de acordo com a conformação IA da molécula [Gd(DOTA).H₂O]⁻ e o terceiro braço acetato de acordo com a conformação A. O braço que possui o grupo derivado da o-fenantrolina permanece como a estrutura 87, ou seja, de acordo com a conformação A da [Gd(DOTA).H₂O]⁻. A Figura 4.34 mostra o que acabamos de comentar.

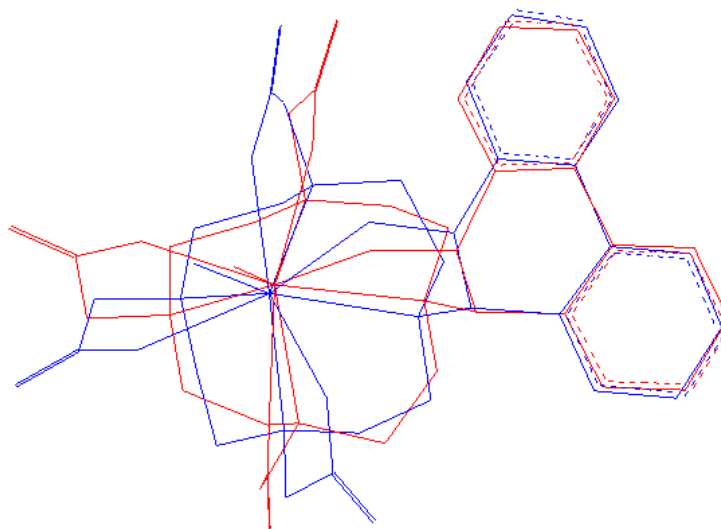


Figura 4.34. Superposição da estrutura 87 (em azul) com a estrutura 251 (em vermelho) da molécula Gd(PhenHDO3A).H₂O.

Diferentemente do caso da molécula anterior, [Gd(DOTA).H₂O], conseguimos encontrar uma estrutura de mínimo que correspondesse a uma mudança conformacional relativo ao anel tetraazadodecano. Isso pode ser visto através da Figura 4.35 que mostra a superposição da estrutura 87 com a estrutura 298 ($\Delta H_f = -288,9868$ kcal.mol⁻¹ e RMSD=0,93 Å).

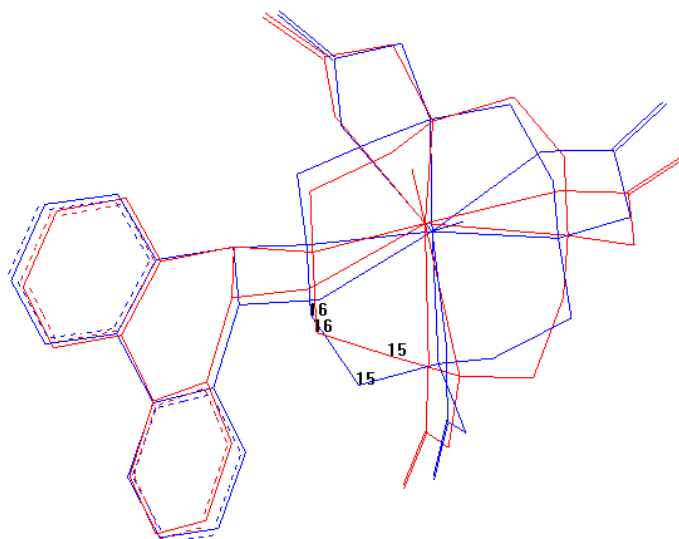


Figura 4.35. Superposição da estrutura 87 (em azul) com a estrutura 298 (em vermelho) da molécula Gd(PhenHDO3A).H₂O.

Outra mudança conformacional importante em relação à estrutura 87 é a inversão do braço acetato oposto ao grupo derivado da o-fenantrolina. Isso ocorre com a estrutura 91 ($\Delta H_f = -284,4695 \text{ kcal.mol}^{-1}$) e está mostrado na Figura 4.36. O RMSD para essa superposição é de 0,51 Å.

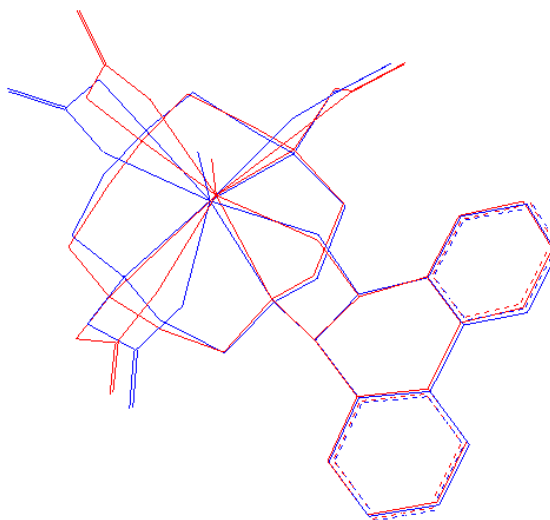


Figura 4.36. Superposição da estrutura 87 (em azul) com a estrutura 91 (em vermelho) da molécula Gd(PhenHDO3A).H₂O.

Mais uma mudança conformacional importante em relação à estrutura 87 é a inversão de dois braços acetato. Um que fica oposto ao grupo derivado da o-fenantrolina e o outro que corresponde aos átomos 2, 20, 19, 27 e 6. Isso ocorre com a estrutura 115 ($\Delta H_f = -280,1120$ kcal.mol⁻¹) e está mostrado na Figura 4.37. O RMSD para essa superposição é de 0,85 Å.

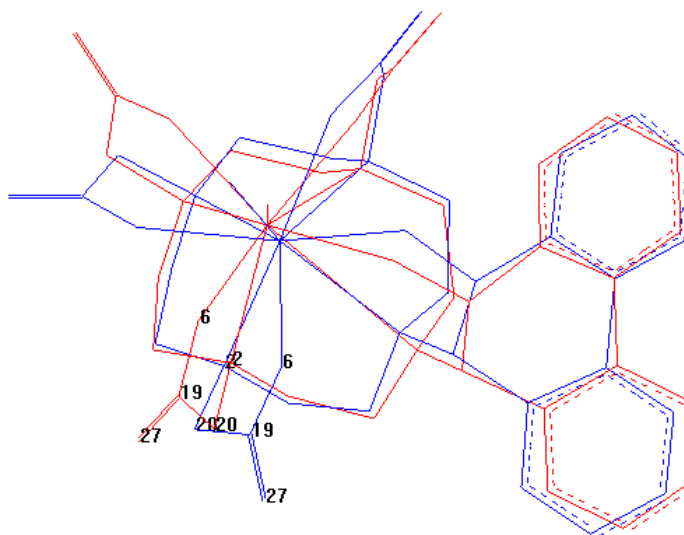


Figura 4.37. Superposição da estrutura 87 (em azul) com a estrutura 115 (em vermelho) da molécula Gd(PhenHDO3A).H₂O.

Na estrutura 7 ($\Delta H_f = -279,2951$ kcal.mol⁻¹) vemos que o grupo coordenado ao metal que possui o grupo derivado da o-fenantrolina apresenta uma grande diferença em relação a este mesmo grupo da estrutura 87. Isso explica o valor elevado do RMSD de 1,27 Å. Os demais grupos permanecem num posicionamento espacial em concordância com a estrutura 87. Esse resultado pode ser visto na Figura 4.38.

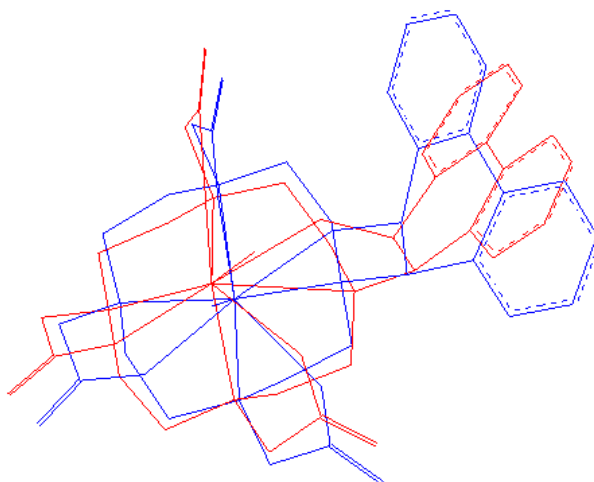


Figura 4.38. Superposição da estrutura 87 (em azul) com a estrutura 7 (em vermelho) da molécula $\text{Gd}(\text{PhenHDO3A})\cdot\text{H}_2\text{O}$.

Prosseguindo com nossa análise, detectamos um novo mínimo, que apresenta a rotação de um dos braços acetato além de uma variação grande no grupo derivado da o-fenantrolina em relação à estrutura 87. Isso acontece com a estrutura 146 ($\Delta H_f = -278,1733 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) e está mostrado na Figura 4.39. O RMSD para esse caso é de $1,40 \text{ \AA}$.

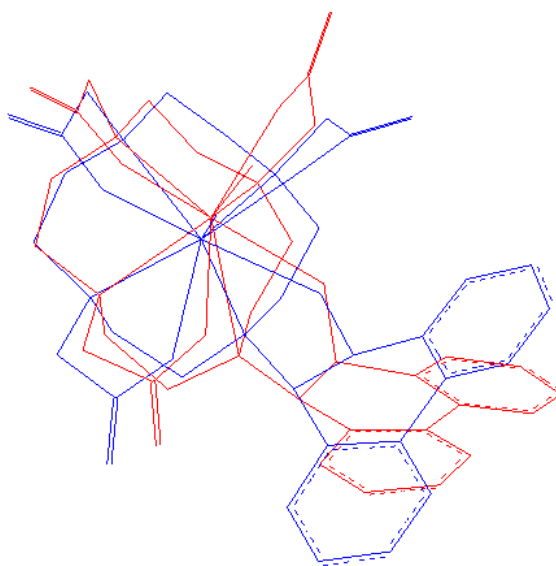


Figura 4.39. Superposição da estrutura 87 (em azul) com a estrutura 146 (em vermelho) da molécula $\text{Gd}(\text{PhenHDO3A})\cdot\text{H}_2\text{O}$.

A estrutura 239 ($\Delta H_f = -275,7376 \text{ kcal.mol}^{-1}$) apresenta agora o mesmo tipo de mudança conformacional que relatamos no parágrafo anterior só que o braço acetato rotacionado foi o oposto ao grupo derivado da o-fenantrolina. Isso pode ser visto através da superposição com a estrutura 87 na Figura 4.40.

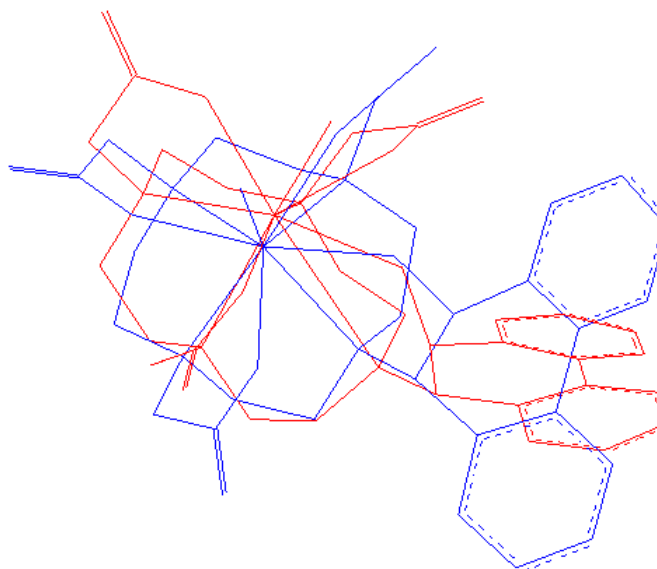


Figura 4.40. Superposição da estrutura 87 (em azul) com a estrutura 239 (em vermelho) da molécula $\text{Gd}(\text{PhenHDO3A})\cdot\text{H}_2\text{O}$.

Analisando a última estrutura, a 61, ($\Delta H_f = -269,1156 \text{ kcal.mol}^{-1}$) que obtivemos para essa molécula e é a que corresponde ao maior valor de calor de formação, percebemos que existe uma grande mudança conformacional do grupo derivado da o-fenantrolina acompanhado com a rotação de dois braços acetato, isso em relação à estrutura 87. O que demonstra ser coerente com o valor elevado para o RMSD que é de $2,0 \text{ \AA}$. A superposição dessas duas estruturas pode ser vista na Figura 4.41.

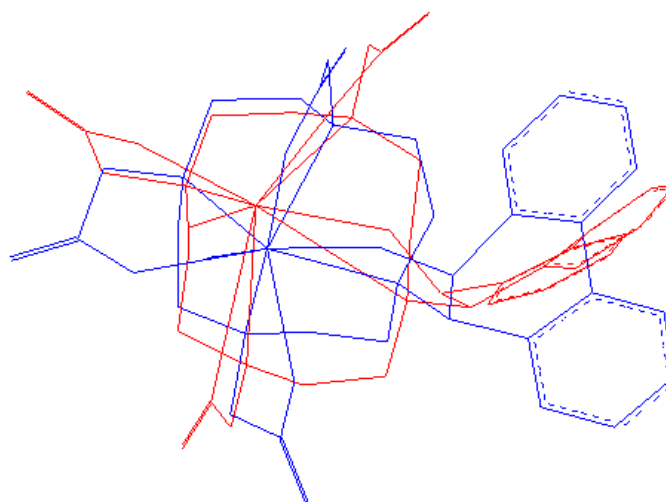


Figura 4.41. Superposição da estrutura 87 (em azul) com a estrutura 61 (em vermelho) da molécula $\text{Gd}(\text{PhenHDO3A})\cdot\text{H}_2\text{O}$.

A conclusão que retiramos dessa análise conformacional é que conseguimos capturar vários mínimos de energia para essa molécula que podem ser importantes quando se deseja projetar uma nova molécula para atuar como agente de contraste em imagem por ressonância magnética nuclear.

5 – CONCLUSÕES

Nesta dissertação o nosso desafio foi empregar uma combinação de metodologias teóricas na tentativa de realizar o estudo conformacional de ligantes macrocíclicos livres e complexados com íons lantanídeos, em particular o íon Gd(III). Esses compostos apresentam anéis flexíveis, o que traz dificuldade para esse estudo através de técnicas corriqueiras de análise conformacional.

Assim, conseguimos estabelecer um protocolo interessante para mapear o espaço conformacional destes compostos através de dinâmica molecular curta com temperaturas aleatórias e empregando um campo de força desenvolvido especialmente para tratar compostos macrocíclicos de íons lantanídeos. Em seguida essas geometrias são usadas como pontos de partida para otimizações de geometria usando o modelo *Sparkle/AM1*.

Dessa forma, nessa dissertação, conseguimos combinar diversas metodologias teóricas, recorrendo a diversos programas conhecidos na comunidade de química computacional, aliado à implementação de parâmetros de mecânica molecular e a elaboração de *scripts* para automatizar nossos cálculos, realizando o estudo conformacional dessas moléculas e assim encontrando isômeros conformacionais importantes em fase gasosa.

Como resultado, podemos citar primeiramente o fato de que para os ligantes macrocíclicos não coordenados: 1,4,7,10-tetraazadodecano e H₄DOTA, encontramos uma distribuição contínua de mínimos locais. Atribuímos isso ao fato destas moléculas serem muito flexíveis.

Para o complexo [Gd(DOTA).H₂O]⁻, a partir da nossa metodologia, conseguimos encontrar os mesmos isômeros conformacionais que são reportados em estudos já realizados [66][67][68][70]. Também conseguimos identificar detalhes

relativos à mobilidade da molécula de água coordenada, como foi visto em simulações de dinâmica molecular mais completas [70], e também outros mínimos locais intermediários que são importantes para a interconversão das conformações principais A e IA. Esse resultado nos qualificou para estudarmos um composto que ainda não tinha sido estudado sob esse ponto de vista.

A análise conformacional para o complexo $\text{Gd}(\text{PhenHDO3A})\cdot\text{H}_2\text{O}$, revelou que este composto possui muito mais mínimos locais que o $[\text{Gd}(\text{DOTA})\cdot\text{H}_2\text{O}]^-$, atribuímos a isso o fato de existir um grupo diferente coordenado ao íon gadolínio (grupo derivado da o-fenantrolina). Esse fato confere uma dinâmica de rotação dos grupos acetato e de inversão do anel tetraaza que não foi detectado no caso do complexo anterior.

De toda forma, usamos a análise feita para o composto anterior para atribuir diversos detalhes conformacionais importantes que caracterizam essa molécula.

Essa dissertação serviu ainda como um teste importante para o modelo *Sparkle*/AM1 que foi desenvolvido no nosso grupo, já que o modelo conseguiu ordenar de forma coerente os vários mínimos locais obtidos para os dois complexos de gadolínio estudados nesse trabalho.

Por fim, pelos nossos resultados e também pela experiência adquirida nesse estudo, podemos apontar a seguinte conclusão como sendo altamente relevante para estudos posteriores dentro e fora do nosso grupo de pesquisa:

- Para o estudo teórico de qualquer natureza de moléculas flexíveis de qualquer tipo (com anéis ou não) é imprescindível uma análise conformacional prévia na tentativa de mapear o espaço conformacional da molécula em questão. Isso é importante devido à enorme quantidade de mínimos locais com energia muito próximas que possam existir.

6 – PERSPECTIVAS

As perspectivas dessa dissertação podem ser listadas como sendo:

- Consideração de solvente explícito na fase de amostragem do espaço de conformações, ou seja, dinâmica molecular do soluto numa caixa periódica contendo solvente explícito.
- Realização de dinâmica molecular com potenciais híbridos do tipo QM/MM, onde a parte QM corresponderia ao soluto + primeira camada de hidratação do soluto ou apenas a primeira esfera de coordenação do complexo de lantanídeo. Essas duas abordagens permitiriam avaliar a dependência da extensão da parte quântica do potencial QM/MM com os mínimos conformacionais mapeados.
- Estudo conformacional de outros compostos macrocíclicos.
- Cálculo dos parâmetros de ativação $\Delta H^\ddagger$, $\Delta V^\ddagger$, $\Delta S^\ddagger$. Essas quantidades estão relacionadas à saída da molécula de água coordenada ao íon central e influenciam a relaxatividade do isômero conformacional.
- Por fim, com todas essas possibilidades exploradas, realizar o projeto racional de novos agentes de contrastes para MRI.

7 - BIBLIOGRAFIA

- [1]. KRAUS, W. et al. *Topics in current chemistry*. Berlin: Springer, 2002.
- [2]. FRY, C.G. The Nobel Prize in Medicine for Magnetic Resonance Imaging, *Journal of Chemical Education*, **81: 922, 2004**.
- [3]. TÓTH, E.; LOTHAR, H.; MERBACH, A.E. Relaxativity of MRI contrast agents. In: KRAUS, W. et al. *Topics in current chemistry*. Berlin: Springer, 2002, V. 221, 3, 62.
- [4]. BRÜCHER, E. Kinetic stabilities of gadolinium (III) chelates used as MRI contrast agents. In: KRAUS, W. et al. *Topics in current chemistry*. Berlin: Springer, 2002, V. 221, 4, 103.
- [5]. JACQUES, V.; DESREUX, J.F. New classes of MRI contrast agents. In: KRAUS, W. et al. *Topics in current chemistry*. Berlin: Springer, 2002, V. 221, 5, 123.
- [6]. YANG, J. J. et al, Rational design of protein-based MRI contrast agents, *Journal of American Chemical Society*, **130: 9260, 2008**.
- [7]. PORT, M. et al, Efficiency, thermodynamic and kinetic stability of marketed gadolinium chelates and their possible clinical consequences: a critical review, *Biometals*, **21: 469, 2008**.
- [8]. HERMANN, P. et al, Gadolinium (III) complexes as MRI contrast agents: ligand design and properties of the complexes, *Dalton Transactions*, **23: 3027, 2008**.

- [9]. PARIS, J. et al, Auto-Assembling of ditopic macrocyclic lanthanide chelates with transition-metal Ions. Rigid multimetallic high relaxivity contrast agents for magnetic resonance imaging, *Inorganic Chemistry*, **45: 5092, 2006.**
- [10]. LIVRAMENTO, J. B. et al, First in vivo MRI assessment of a self-assembled metallostear compound endowed with a remarkable high field relaxivity, *Contrast Media & Molecular Imaging*, **1: 30, 2006.**
- [11]. GRIES, H. Extracellular MRI contrast agents based on gadolinium. In: KRAUS, W. et al. *Topics in current chemistry*. Berlin: Springer, 2002, V. 221, 1, 2.
- [12]. FRULLANO, L. et al. Structures of MRI contrast agents in solution. In: KRAUS, W. et al. *Topics in current chemistry*. Berlin: Springer, 2002, V. 221, 2, 26.
- [13]. BLOEMBERGEN, N.; PURCELL E.M.; POUND, R.V., *Physical Review Letters*, **73: 678, 1948.**
- [14]. SOLOMON, I., Relaxation processes in a system of two spins, *Physical Review Letters*, **99: 559, 1955.**
- [15]. SOLOMON, I.; BLOEMBERGEN, N., *Journal of Chemical Physics*, **25: 261, 1956.**
- [16]. BLOEMBERGEN, N., *Journal of Chemical Physics*, **27: 572, 1957.**

- [17]. BLOEMBERGEN, N.; MORGAN, L.O., *Journal of Chemical Physical*, **34**: **842**, **1961**.
- [18]. CONNICK, R. E.; FIAT, D.J., *Journal of Chemical Physical*, **44**: **4103**, **1966**.
- [19]. SWIFT, T.J.; CONNICK, R.E., *Journal of Chemical Physical*, **37**: **307**, **1962**.
- [20]. LUZ, Z.; MEIBOOM, S., *Journal of Chemical Physical*, **40**: **2686**, **1964**.
- [21]. KOWALEWSKI, J. et al., Theory of nuclear spin relaxation in paramagnetic systems in solution, *Progr. NMR Spectrosc.*, **17**: **141**, **1985**.
- [22]. KOWALEWSKI, J. In: Grant DM, Harris RK (eds) *Encyclopedia of NMR* Wiley, Chichester, **3456**, **1996**.
- [23]. KARSTEN G. *Macrocyclic chemistry, current trends and future perspectives*. Holanda: Springer, 2005.
- [24]. CONSTABLE, E. C. *Coordination chemistry of macrocyclic compounds*. New York: Oxford University Press Inc., 1999. V. 72.
- [25]. LENH, J.-M., Toward complex matter: supramolecular chemistry and self-organization, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **99**: **4763**, **2002**.
- [26]. CARVALHO, M. et al., Introdução à modelagem molecular de fármacos no curso experimental de química farmacêutica, *Química Nova*, **26**: **428**, **2003**.

- [27]. CUNDARI, T. R. *Computational organometallic chemistry*. New York: Marcel Dekker, Inc., 2001.
- [28]. CRAMER, C. J. *Essentials of computational chemistry: theories and models*. 2^aed., Nova Iorque: Wiley, 2004.
- [29]. COELHO, L.W. et al., Aplicação de mecânica molecular em química inorgânica, *Química Nova*, **22**: 396, 1999.
- [30]. COMBA, P. et al. *Molecular modeling of inorganic compounds*. 2. ed. Weinheim - Alemanha: WILEY-VCH Verlag GmbH Eds, 2001.
- [31]. LIPKOWITZ, K. B.; BOYD, D. B. *Reviews in computational chemistry*. New York: Wiley-VCH, Inc., 1995. V.6.
- [32]. YOUNG, D.C. *Computational chemistry: a practical guide for applying techniques to real-world problems*. New York: John Wiley & Sons, Inc., 2001.
- [33]. LEACH, A. R. *Molecular modelling PRINCIPLES AND APPLICATIONS*. New York: Pearson Education, 2001.
- [34]. SIMAS, A. M.; ROCHA, G. B. Métodos semi-empíricos de estrutura eletrônica em química quântica. In: MORGON, N. H; COUTINHO, K. *Métodos de química teórica e modelagem molecular*. São Paulo: Livraria da Física, 2007.
- [35]. DEWAR, M.J.S.; THIEL, E W., *J. Am. Chem. Soc.*, **99**: 4899, 1977.

- [36]. POPLÉ, J. A.; SANTRY, D.P; SEGAL, G.A., *J. Chem. Phys.*, **10**
43, S129, 1965.
- [37]. (A) THIEL, W.; VOITYUK, A. A., *Theor. Chim. Acta*, **81, 391,**
1992. (B) THIEL, W.; VOITYUK, A. A., *Int. J. Quantum Chem.*, **44,**
807, 1992.
- [38]. DEWAR, M. J. S.; ZOEBISCH, E. G.; HEALY E. F.; STEWART
J.J.P., *J. Am. Chem. Soc.* **107: 3902, 1985.**
- [39]. STEWART, J. J. P., *J. Comp. Chem.* **10: 209, 1989.**
- [40]. ROCHA, G. B.; FREIRE, R. O.; SIMAS, A. M.; STEWART, J. J.
P., *J. Comput. Chem.* **27: 1101, 2006.**
- [41]. DEWAR, M. J. S., A semiempirical life, american chemical
society. Washington DC, EUA: 1992.
- [42]. (a) STEWART, J. J., *Semiempirical molecular orbitals methods*,
in Reviews in computational chemistry. New York: Ed. K. B.
Lipkowitz and D. B. Boyd, VCH Publishing, V.1. 1990. (b) ZERNER,
M. C., *Semiempirical molecular orbitals methods*, in: Reviews in
computational chemistry. New York: Ed. K. B. Lipkowitz and D. B.
Boyd, VCH Publishing, V.2. 313, 1991. (c) POPLÉ, J. A.; BEVERIDGE
D. L. *Approximate Molecular Orbital Theory*, McGraw-Hill, New
York: 1970. (d) THIEL, W. *Perspectives on semiempirical molecular
theory*, Advances in Chemical Physics, Vol. XCIII, WILEY, J., 1996.
(e) DEWAR, M. J. S., *Int. J. Quantum Chem.*, **44: 427, 1992.** (f)
SADLEJ, J., *Semi-empirical methods of quantum chemistry*, Ellis
Horwood Limited. Poland: 1985.

- [43]. DEWAR, M. J. S., JIE, C.; YU, J., *Tetrahedron*, **49**: **23**, **5003**, **1993**. (b) HOLDER, A. J., DENNINGTON, R. D.; JIE, C., *Tetrahedron*, **50**, **627**, **1994**. (c) HOLDER, A. J.; EVLETH, E. M., Modeling the hydrogen bond; SMITH, D. A., *American Chemical Society*, Washington, DC: 113, 1994.
- [44]. SPARTAN. 2002, Wavefunction, Inc., 18401 Von Karman Avenue, Suite 370, Irvine, CA 92612 USA.
- [45]. J.J.P. Stewart, MOPAC2009, Stewart Computational Chemistry, EUA (2009). <http://openmopac.net>.
- [46]. N. OSTLUND, HyperChem V.8.04 (demonstração), Hypercube Inc, 1115 NW 4th St., Gainesville, FL, USA 32601.
- [47]. CASE, D. A., et al. AMBER 10, University of California, San Francisco: 2008.
- [48]. ANDRADE, A. V. M.; JUNIOR N. B. C.; SIMAS, A. M.; SÁ, G. F., *Chem. Phys. Lett.*, **227**: **349**, **1994**.
- [49]. LEHN, J. M. *Supramolecular Chemistry*, VHC-Weinheim, 1995.
- [50]. ALEXANDER, V., *Chem. Rev.*, **95**: **273**, **1995**.
- [51]. LEHN, J.-M. *Angew Chem., Int. Ed. Engl.*, **29**: **1304**, **1990**.
- [52]. SABBATINI, N. et al., *Pure & Appl. Chem.*, **67**: **135**, **1995**.
- [53]. SÁ, G.F. et al., *Coordin. Chem. Rev.*, **196**: **165**, **2000**.

- [54]. (a) STEWART, J. J. P. *MOPAC2002*, Fujitsu Limited, Tokyo, Japan: 1999. (b) <http://www.cachesoftware.com/>.
- [55]. NELDER, J. A.; MEAD, R., *Comput. J.*, **7**: **308**, **1965**.
- [56]. ROCHA, G. B. et al., *Inorg. Chem.*, **43**: **2346**, **2004**.
- [57]. (a) *Cambridge Crystallographic Database*. 2002, Cambridge Crystallographic Data Centre, 12, Union Road. Cambridge. CB2 1EZ. UK. (b) ALLEN, F. H., *Acta Crystallogr. B*, **58**: **380-388**, **2002**. (c) BRUNO, I. J.; COLE, J. C.; EDGINGTON, P. R. et al. *Acta Crystallogr. B*, **58**: **389**, **2002**. (d) ALLEN, F. H.; MOTHERWELL, W. D. S. *Acta Crystallogr. B*, **58**: **407**, **2002**.
- [58]. FREIRE, R. O.; ROCHA, G. B.; SIMAS, A. M., *Inorg. Chem.*, **44**: **3299**, **2005**.
- [59]. FREIRE, R. O.; ROCHA, G. B.; SIMAS, A. M., *J. Mol. Mod.*, **12**: **373**, **2006**.
- [60]. (a) FREIRE, R. O., COSTA N. B. Jr.; ROCHA, G. B.; SIMAS A. M., *J. Chem. Theory Comput.*, **2**: **64**, **2006**; (b) BASTOS, C. C., FREIRE, R. O., ROCHA, G. B.; SIMAS A. M., *J. Photochem. Photobio. A*, **177**: **225**, **2006**; (c) FREIRE, R. O.; COSTA N. B. Jr.; ROCHA, G. B.; SIMAS A. M., *J. Organomet. Chem.*, **690**: **4099**, **2005**; (d) FREIRE, R. O.; MONTE, E. V.; ROCHA, G. B.; SIMAS A. M., *J. Organomet. Chem.* **691**: **2584**, **2006**; (e) FREIRE, R. O.; COSTA N. B. Jr.; ROCHA, G. B.; SIMAS A. M., *J. Phys. Chem. A*, **110**: **5897**, **2006**; (f) COSTA N. B. Jr.; FREIRE, R. O.; ROCHA, G. B.; SIMAS A. M., *Inorg. Chem. Comm.* **8**: **831** **2005**; (g) COSTA N. B. Jr.; FREIRE, R. O.; ROCHA, G. B.; SIMAS A. M., *Polyhedron* **24**: **3046**, **2005**; (h) FREIRE, R. O.; ROCHA, G. B.; SIMAS A. M.,

- Chem. Phys. Lett.* **411**: **61**, **2005**; (i) FREIRE, R. O.; ROCHA, G. B.; SIMAS A. M., *J. Comp. Chem.* **26**: **1524**, **2005**.
- [61]. FREIRE, R. O.; ROCHA, G. B.; SIMAS, A. M., *Chem. Phys. Lett.* **425**: **138**, **2006**.
- [62]. DOLG, M.; STOLL, H.; SAVIN, A.; PREUSS, H., *Theor. Chim.Acta*, **75**: **173**, **1989**.
- [63]. GUILLAUMONT, D.; BAZIN, H.; BENECH, J. M.; BOYER, M.; MATHIS, G., *ChemPhysChem*, **8**: **480**, **2007**.
- [64]. RINO, J. P.; STUDART, N., Um potencial de interação para o estudo de materiais e simulações por dinâmica molecular, *Química Nova*, **24**: **838**, **2001**.
- [65]. LEACH, A. R., A survey of methods for searching the conformational space of small and médium-sized molecules, in: Reviews in computational chemistry, Vol.2, Lipkowitz, K.B. and Boyd, D.B., eds. VCH Publishers, New York, pp. 1-55, 1991.
- [66]. COSENTINO, U. et al., Conformational characterization of lanthanide(III)–DOTA complexes by ab Initio investigation in vacuo and in aqueous solution, *Journal of American Chemical Society*, **124**: **4901**, **2002**.
- [67]. JANG, Y. H. et al., Mechanism and energetics for complexation of 90Y with 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid (DOTA), a model for cancer radioimmunotherapy, *Journal of American Chemical Society*, **121**: **6142**, **1999**.

- [68]. 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, *Physical Chemistry Chemical Physics*, **9**: 1318, 2007.
- [69]. KOLOSSVÁRY, I.; GUIDA, W.C., *J. Comput. Chem.*, **14**: 691, 1993.
- [70]. HENRIQUES, E. S. et al., Computational approaches to the study of some lanthanide(iii)-polyazamacrocyclic chelates for magnetic resonance imaging, *International Journal Quantum Chemistry*, **73**: 237, 1999.
- [71]. CUNDARI, T. R. et al., Computer-aided design of metallopharmaceuticals: a molecular mechanics force field for gadolinium complexes, *Inorg. Chem.*, **34**: 5989 1995.
- [72]. VILLA, A. et al, Force field parametrization for gadolinium complexes based on ab initio potential energy surface calculation, *J. Phys. Chem A*, **104**: 3421 2000.
- [73]. BAADEN, M. et al., M^{3+} lanthanide cation solvation by acetonitrile: the role of cation size, counterions, and polarization effects investigated by molecular dynamics and quantum mechanical simulations, *J. Phys. Chem.*, **104**: 7659, 2000.

Anexo A

Script para a realização automática de busca conformacional através de dinâmica molecular usando o programa Hyperchem 8.04.

```
TclOnly
hcExec "query-response-has-tag false"
hcExec "cancel-menu = true"

#####
#
# Script para realizar análise conformacional por dinâmica molecular
#
# Gerd Bruno da Rocha
#
# email: gbr@quimica.ufpb.br
#
#####

# Abre o arquivo inicial no formato hin
hcExec "file-format hin"
hcExec "open-file JOPJIH01_MOD_otm.HIN"

# Define o número de estruturas que serão geradas
set nintr 300

# Laço para gerar todas as estruturas por dinâmica molecular
for {set i 1} {$i <= $nintr} {incr i} {

# Definição dos critérios usados nas dinâmicas moleculares
hcExec "dynamics-constant-temp yes"
hcExec "dynamics-cool-time 0.0"
hcExec "dynamics-heat-time 0.5"
hcExec "dynamics-run-time 2.0"

# Sortear uma temperatura no intervalo de 200 a 800 K
set temp_final [expr 200.0 + 800.0*rand()]

set txtmol "dynamics-simulation-temp $temp_final"
hcExec $txtmol
hcExec "dynamics-starting-temp 200.0"
```

```
hcExec "dynamics-temp-step 5"
hcExec "dynamics-time-step 0.0005"

# Realiza a dinâmica molecular
hcExec "do-molecular-dynamics"

# Salve o arquivo no formato de matriz-Z
hcExec "file-format zmt"
set nome "write-file mol_${i}.zmt"
hcExec $nome

# Realiza uma otimização simples com o mesmo potencial (mecânica molecular)
# só para gerar uma nova estrutura de partida para a próxima dinâmica.
hcExec "do-optimization"
}

# Fim do programa
```

Anexo B

Tabelas dos ΔH_f das moléculas

TABELA B.1 – Valores dos ΔH_f em kcal.mol⁻¹ das 300 estruturas obtidas após otimização da molécula 1,4,7,10-tetraazaciclododecano com o método semi-empírico AM1.

Estrutura	ΔH_f (kcal.mol ⁻¹)	Estrutura	ΔH_f (kcal.mol ⁻¹)	Estrutura	ΔH_f (kcal.mol ⁻¹)	Estrutura	ΔH_f (kcal.mol ⁻¹)
1	-2,89436	76	-2,57263	151	4,03082	226	-0,1418
2	-1,72574	77	-2,57263	152	-5,22762	227	-1,00622
3	0,22476	78	-4,64746	153	3,66007	228	0,09778
4	-1,2854	79	-5,01541	154	-2,03835	229	0,5884
5	-1,36672	80	3,22475	155	-5,69928	230	-2,50157
6	-3,09768	81	4,81555	156	-3,55816	231	10,10752
7	-1,45202	82	4,81555	157	-3,55816	232	-1,2854
8	-0,33461	83	0,96942	158	-1,05064	233	-1,69089
9	-6,77218	84	-1,97124	159	-1,31239	234	4,79696
10	3,2598	85	0,92135	160	-5,20164	235	-0,34995
11	3,2598	86	0,46581	161	2,64397	236	-1,05064
12	5,01541	87	-0,00257	162	2,92296	237	-2,7025
13	3,80925	88	4,51163	163	-1,08654	238	2,38475
14	3,67846	89	-1,38186	164	-5,20164	239	2,61193
15	2,49841	90	-1,38186	165	1,11915	240	0,55564
16	1,09797	91	-0,09211	166	-2,61191	241	-2,37023
17	1,65765	92	-4,39132	167	0,14473	242	-2,70563
18	0,51044	93	-0,44786	168	-0,34995	243	8,08996
19	5,35103	94	3,2598	169	-6,77974	244	-1,36506
20	4,14007	95	10,1317	170	-6,77974	245	-4,39133
21	0,1418	96	-1,75448	171	-1,45202	246	-2,27955
22	-3,80636	97	-5,20164	172	3,16608	247	0,66666
23	-1,65765	98	-2,65063	173	-2,65063	248	-2,09729
24	-0,09211	99	4,40268	174	5,44925	249	5,50509
25	9,86513	100	-4,85512	175	1,81617	250	-4,85512
26	-2,95652	101	1,81617	176	10,1317	251	3,06281
27	3,42001	102	7,71777	177	-0,1418	252	-1,98738
28	0,46581	103	-3,50258	178	-4,25992	253	3,22475
29	4,33759	104	-1,08656	179	-0,42227	254	-1,2854
30	-0,02046	105	-3,80636	180	-2,7515	255	-6,77218
31	-3,09768	106	4,9072	181	1,69836	256	4,25443
32	2,24814	107	-4,93848	182	-5,12664	257	3,77012
33	4,54614	108	2,98432	183	4,81556	258	0,03799
34	3,66006	109	10,10752	184	-0,50392	259	4,51163
35	-3,60866	110	5,81076	185	-3,61206	260	-0,09211
36	4,77488	111	5,64329	186	-3,61084	261	3,79381
37	1,3485	112	6,11057	187	4,85402	262	1,05509
38	0,6381	113	-2,0439	188	-3,50258	263	1,76607
39	1,8958	114	4,54614	189	4,85402	264	6,67678

40	-1,57652	115	-1,31239	190	-4,93847	265	4,87802
41	-3,25466	116	-5,22762	191	-5,01541	266	-0,02046
42	3,22475	117	2,98432	192	1,18423	267	-1,69089
43	3,79382	118	-1,57652	193	3,92717	268	-6,77218
44	3,77264	119	0,11939	194	4,9818	269	-2,95652
45	-1,08655	120	-4,39133	195	-1,00622	270	-2,84971
46	-1,75448	121	2,98432	196	0,11939	271	-2,51393
47	-2,8416	122	-4,64746	197	-1,75448	272	-3,50258
48	1,09797	123	-4,64746	198	-2,55612	273	-2,57263
49	-0,78012	124	-3,50258	199	3,34312	274	-4,64746
50	5,37626	125	-1,52684	200	-4,25992	275	3,22475
51	2,87506	126	0,18008	201	4,14007	276	2,60285
52	-0,06697	127	-0,78592	202	-1,2854	277	-0,02046
53	-2,41063	128	-6,77218	203	-5,69928	278	-1,70687
54	3,80925	129	-4,64746	204	-1,70687	279	1,2096
55	0,56442	130	-6,77974	205	-1,36672	280	0,51045
56	-3,82081	131	-6,77974	206	0,43225	281	-0,78867
57	4,81555	132	3,2598	207	-6,77218	282	-1,82703
58	3,2598	133	-2,57263	208	3,22475	283	-3,50258
59	-4,64746	134	-3,09768	209	10,01748	284	1,64463
60	-6,77218	135	4,9072	210	-0,19936	285	-1,17064
61	3,2598	136	-0,36984	211	0,5884	286	-1,69089
62	-2,03835	137	-6,77218	212	3,22475	287	-4,93848
63	5,37626	138	-6,77218	213	2,98432	288	1,11915
64	-0,06697	139	-0,36985	214	-6,77218	289	3,79381
65	9,59705	140	0,5884	215	-2,523	290	-2,50157
66	-3,50258	141	-2,4563	216	-3,50258	291	3,22475
67	1,01428	142	-1,69089	217	0,14473	292	-0,66079
68	2,92296	143	-1,66717	218	-0,09211	293	-2,523
69	3,16968	144	-4,85512	219	-3,61085	294	-1,57652
70	-2,95652	145	5,44925	220	3,16608	295	9,8139
71	-5,22762	146	-0,34995	221	-1,45202	296	-0,76553
72	3,66006	147	10,10752	222	-2,03835	297	2,98432
73	-0,78867	148	3,22475	223	-4,64746	298	5,92581
74	5,53208	149	5,22408	224	-6,77974	299	1,82178
75	-0,78592	150	2,98432	225	-4,64746	300	0,14473

TABELA B.2 – Valores dos ΔH_f em kcal.mol⁻¹ das 300 estruturas obtidas após otimização do ligante macrocíclico H₄DOTA com o método semi-empírico AM1.

Estrutura	ΔH_f (kcal.mol ⁻¹)	Estrutura	ΔH_f (kcal.mol ⁻¹)	Estrutura	ΔH_f (kcal.mol ⁻¹)	Estrutura	ΔH_f (kcal.mol ⁻¹)
1	-329,84275	76	-333,60311	151	-336,14061	226	-332,96998
2	-330,84564	77	-336,34931	152	-335,75304	227	-333,55097
3	-336,63494	78	-330,26778	153	-336,90924	228	-337,59706
4	-334,54703	79	-334,28679	154	-335,80092	229	-333,36713
5	-335,64689	80	-333,64300	155	-334,07353	230	-335,24198
6	-338,57226	81	-335,87179	156	-339,29001	231	-336,99402
7	-332,92454	82	-334,37121	157	-333,19327	232	-338,18127
8	-332,46174	83	-340,33909	158	-337,57670	233	-338,10637
9	-332,59534	84	-331,38431	159	-333,65534	234	-336,04188
10	-330,76437	85	-333,53519	160	-333,12173	235	-334,42424
11	-338,46268	86	-334,98831	161	-331,85552	236	-336,86404
12	-332,18308	87	-335,74782	162	-338,65785	237	-334,81428
13	-337,24138	88	-336,07966	163	-333,19868	238	-332,71870
14	-334,92050	89	-334,99386	164	-333,13209	239	-336,54680
15	-335,86015	90	-334,40445	165	-326,86862	240	-336,79444
16	-331,99683	91	-334,08994	166	-332,39759	241	-334,35003
17	-334,39970	92	-335,70161	167	-333,67677	242	-333,89627
18	-330,18096	93	-336,42324	168	-332,73448	243	-337,46694
19	-330,37800	94	-334,67793	169	-334,63951	244	-336,56754
20	-335,21873	95	-334,07829	170	-334,92354	245	-332,17261
21	-335,78420	96	-337,07850	171	-337,72483	246	-334,46691
22	-334,09978	97	-324,23657	172	-332,44363	247	-329,32322
23	-333,67153	98	-332,03908	173	-335,14517	248	-333,63281
24	-336,02607	99	-335,49146	174	-336,20875	249	-332,65954
25	-331,97911	100	-329,99601	175	-334,08767	250	-328,17048
26	-338,34170	101	-336,01783	176	-333,86737	251	-329,46834
27	-332,72565	102	-338,00454	177	-338,52799	252	-331,54466
28	-329,63702	103	-336,21006	178	-337,66132	253	-325,64978
29	-327,83002	104	-334,31964	179	-336,18105	254	-331,51354
30	-322,72684	105	-334,78970	180	-334,57337	255	-335,03369
31	-331,80935	106	-333,39867	181	-337,25082	256	-335,19333
32	-336,57969	107	-334,55229	182	-331,28171	257	-336,50252
33	-334,36306	108	-329,86613	183	-330,03504	258	-334,11868
34	-336,15614	109	-334,51148	184	-331,94492	259	-334,86020
35	-333,13964	110	-338,43896	185	-335,91179	260	-336,20917
36	-333,16762	111	-338,42616	186	-333,75601	261	-331,01441
37	-330,26854	112	-332,13736	187	-335,40668	262	-328,94694
38	-327,60045	113	-335,84763	188	-334,66692	263	-335,42966
39	-330,86913	114	-339,58038	189	-334,35558	264	-334,04319
40	-329,40396	115	-335,39243	190	-332,84498	265	-332,77822
41	-328,24381	116	-335,27768	191	-338,31165	266	-332,96579
42	-331,81661	117	-329,72823	192	-337,95743	267	-334,92858
43	-331,29196	118	-334,65385	193	-338,68815	268	-332,33782
44	-330,17741	119	-335,81670	194	-338,13313	269	-326,97280
45	-327,29509	120	-337,36744	195	-330,93709	270	-338,03980

46	-328,79833	121	-337,51613	196	-331,49053	271	-328,91019
47	-324,63103	122	-336,29082	197	-328,39103	272	-331,48294
48	-333,53430	123	-336,94965	198	-329,75982	273	-334,97397
49	-332,03299	124	-334,01093	199	-336,14984	274	-334,84179
50	-334,10829	125	-338,98984	200	-333,89281	275	-337,70409
51	-338,88970	126	-334,72848	201	-336,41809	276	-338,08463
52	-332,43366	127	-335,65923	202	-335,98017	277	-335,56704
53	-334,27686	128	-333,56254	203	-331,31899	278	-317,74917
54	-332,38335	129	-331,52719	204	-332,87924	279	-328,03491
55	-332,03424	130	-334,50052	205	-332,10773	280	-328,25118
56	-338,61600	131	-338,55753	206	-333,79110	281	-331,22327
57	-334,36010	132	-336,47614	207	-334,28514	282	-329,18980
58	-336,67879	133	-336,96983	208	-336,13472	283	-327,52408
59	-339,93674	134	-334,67138	209	-335,42206	284	-332,58490
60	-333,26961	135	-338,60632	210	-340,48071	285	-335,12122
61	-331,57874	136	-335,31163	211	-337,65532	286	-334,73282
62	-335,76404	137	-334,57115	212	-335,87159	287	-335,49953
63	-329,48157	138	-336,46816	213	-335,80579	288	-335,09813
64	-325,99613	139	-337,62354	214	-336,07031	289	-338,71405
65	-332,15588	140	-335,67543	215	-335,94481	290	-337,26636
66	-335,03200	141	-334,32406	216	-336,33203	291	-333,49346
67	-335,89077	142	-333,99187	217	-334,57284	292	-333,94294
68	-336,27823	143	-334,94422	218	-333,56955	293	-335,32263
69	-332,13096	144	-336,07516	219	-336,77558	294	-334,07155
70	-333,16724	145	-335,84449	220	-336,77647	295	-336,02288
71	-333,64815	146	-336,77403	221	-334,68860	296	-332,64244
72	-333,59942	147	-334,17656	222	-333,93942	297	-336,70759
73	-336,76890	148	-337,60769	223	-331,96375	298	-333,78321
74	-334,60832	149	-335,58713	224	-334,16506	299	-334,78216
75	-333,85917	150	-337,72552	225	-335,49082	300	-337,03685

TABELA B.3 – Valores dos ΔH_f em kcal.mol⁻¹ das 300 estruturas obtidas após otimização do complexo macrocíclico [Gd(DOTA).H₂O]⁻ com o modelo semi-empírico *Sparkle* / AM1.

Estrutura	ΔH_f (kcal.mol ⁻¹)	Estrutura	ΔH_f (kcal.mol ⁻¹)	Estrutura	ΔH_f (kcal.mol ⁻¹)	Estrutura	ΔH_f (kcal.mol ⁻¹)
1	-487,01367	76	-487,01357	151	-470,26226	226	-471,10991
2	-471,11013	77	-481,79986	152	-476,02941	227	-476,02935
3	-476,02919	78	-487,01348	153	-476,02949	228	-476,02886
4	-476,02928	79	-448,68183	154	-476,02977	229	-475,28050
5	-476,02854	80	-481,25864	155	-475,88240	230	-456,94565
6	-475,88263	81	-487,01416	156	-481,80119	231	-476,02874
7	-441,36909	82	-480,30306	157	-487,01345	232	-476,02897
8	-487,01356	83	-480,27480	158	-480,71824	233	-476,02887
9	-476,02949	84	-476,02943	159	-487,01352	234	-475,88280
10	-475,88268	85	-394,78935	160	-487,01351	235	-480,54940
11	-475,28116	86	-469,13727	161	-480,19417	236	-476,02928
12	-476,02919	87	-475,71867	162	-464,66657	237	-471,10972
13	-429,72899	88	-476,02917	163	-487,01370	238	-447,98559
14	-487,01367	89	-476,02941	164	-464,66595	239	-452,12149
15	-487,01354	90	-476,02586	165	-476,02949	240	-476,02860
16	-487,01347	91	-440,42923	166	-475,02979	241	-476,02937
17	-487,01407	92	-475,45204	167	-456,97574	242	-475,71937
18	-487,01387	93	-487,01407	168	-469,13283	243	-476,02935
19	-429,72794	94	-487,01411	169	-475,39987	244	-475,45295
20	-459,89570	95	-447,50384	170	-475,71907	245	-487,01340
21	-639,53872	96	-476,02968	171	-476,02851	246	-475,88165
22	-476,02874	97	-475,88176	172	-476,02918	247	-475,14722
23	-475,88085	98	-476,02925	173	-476,02894	248	-475,14662
24	-475,88261	99	-476,02887	174	-476,02908	249	-476,02944
25	-479,40694	100	-479,40782	175	-481,80102	250	-475,71921
26	-476,02944	101	-472,61394	176	-466,50484	251	-456,97542
27	-476,02945	102	-476,02783	177	-475,88179	252	-475,88271
28	-464,66631	103	-476,02946	178	-476,02894	253	-413,74077
29	-487,01386	104	-476,02956	179	-447,18342	254	-449,00981
30	-487,01402	105	-476,02933	180	-475,88276	255	-470,27563
31	-487,01406	106	-480,71745	181	-447,76114	256	-475,88283
32	-487,01411	107	-475,02997	182	-476,02941	257	-476,02932
33	-487,01392	108	-476,02963	183	-475,45254	258	-475,45300
34	-485,56893	109	-475,84255	184	-466,50412	259	-487,01384
35	-487,01384	110	-456,97611	185	-469,13800	260	-487,01374
36	-487,01386	111	-469,13401	186	-475,39962	261	-487,01284
37	-487,01378	112	-476,02946	187	-475,88276	262	-451,66303
38	-475,88217	113	-476,02937	188	-476,02875	263	-469,13607
39	-480,30304	114	-476,02895	189	-655,70695	264	-452,26774
40	-476,02968	115	-476,02947	190	-480,19421	265	-475,88280
41	-476,02944	116	-476,02946	191	-475,88238	266	-479,48806
42	-452,26781	117	-476,02952	192	-456,94546	267	-476,02933
43	-475,88246	118	-456,94547	193	-479,26135	268	-475,02951
44	-476,02904	119	-476,02912	194	-475,71973	269	-476,02938
45	-476,02836	120	-471,10997	195	-439,37744	270	-469,13078

46	-476,02927	121	-471,11005	196	-475,88257	271	-475,88114
47	-475,88242	122	-476,02886	197	-448,89115	272	-479,40784
48	-476,02903	123	-476,02968	198	-480,30349	273	-476,02922
49	-471,10991	124	-459,89591	199	-475,88114	274	-487,01369
50	-471,10948	125	-476,02944	200	-476,02925	275	-487,01297
51	-476,02885	126	-480,30217	201	-456,94483	276	-487,01363
52	-476,02918	127	-469,13816	202	-452,26782	277	-475,71958
53	-475,88278	128	-476,02861	203	-475,88098	278	-476,02848
54	-480,30374	129	-448,02878	204	-476,02929	279	-448,02936
55	-447,76120	130	-479,26178	205	-475,87936	280	-479,69626
56	-482,77482	131	-475,39930	206	-476,02920	281	-476,02958
57	-476,02893	132	-481,26027	207	-480,30312	282	-475,14692
58	-475,88235	133	-476,02944	208	-476,02932	283	-475,14682
59	-476,02920	134	-475,71959	209	-429,72798	284	-464,66663
60	-475,88206	135	-475,02933	210	-476,02877	285	-487,01385
61	-476,02964	136	-447,14422	211	-476,02854	286	-487,01398
62	-476,02939	137	-475,71964	212	-475,02979	287	-480,54928
63	-468,17285	138	-475,02987	213	-476,02950	288	-475,71956
64	-476,02900	139	-476,02844	214	-476,02940	289	-487,01300
65	-475,14527	140	-479,40746	215	-479,40703	290	-487,01329
66	-468,14724	141	-476,02947	216	-475,88281	291	-476,02965
67	-476,02884	142	-476,02945	217	-480,30355	292	-456,94443
68	-475,88242	143	-452,26778	218	-475,02942	293	-475,88126
69	-475,02916	144	-476,02945	219	-475,45272	294	-480,71824
70	-467,81057	145	-476,02868	220	-475,71913	295	-475,02982
71	-476,02955	146	-456,94487	221	-476,02913	296	-487,01322
72	-487,01391	147	-475,88280	222	-475,87791	297	-452,94091
73	-487,01408	148	-479,69562	223	-476,02932	298	-466,29254
74	-487,01260	149	-470,24639	224	-475,88292	299	-480,71820
75	-487,01373	150	-448,68591	225	-452,26794	300	-483,40748

TABELA B.4 – Valores dos ΔH_f em kcal.mol⁻¹ (em ordem crescente) das 222 estruturas consideradas para análise do complexo macrocíclico [Gd(DOTA).H₂O]⁻ com o modelo semi-empírico *Sparkle/AM1*.

Estrutura	ΔH_f (kcal.mol ⁻¹)	Estrutura	ΔH_f (kcal.mol ⁻¹)	Estrutura	ΔH_f (kcal.mol ⁻¹)
81	-487,01416	291	-476,02965	240	-476,02860
94	-487,01411	61	-476,02964	211	-476,02854
32	-487,01411	108	-476,02963	171	-476,02851
73	-487,01408	281	-476,02958	278	-476,02848
93	-487,01407	104	-476,02956	139	-476,02844
17	-487,01407	71	-476,02955	45	-476,02836
31	-487,01406	117	-476,02952	102	-476,02783
30	-487,01402	213	-476,02950	90	-476,02586
286	-487,01398	153	-476,02949	224	-475,88292
33	-487,01392	165	-476,02949	256	-475,88283
72	-487,01391	115	-476,02947	216	-475,88281
18	-487,01387	141	-476,02947	147	-475,88280
36	-487,01386	116	-476,02946	265	-475,88280
29	-487,01386	103	-476,02946	234	-475,88280
285	-487,01385	112	-476,02946	53	-475,88278
259	-487,01384	142	-476,02945	180	-475,88276
35	-487,01384	144	-476,02945	187	-475,88276
37	-487,01378	27	-476,02945	252	-475,88271
260	-487,01374	26	-476,02944	10	-475,88268
75	-487,01373	125	-476,02944	24	-475,88261
163	-487,01370	41	-476,02944	196	-475,88257
274	-487,01369	249	-476,02944	43	-475,88246
14	-487,01367	133	-476,02944	68	-475,88242
276	-487,01363	84	-476,02943	47	-475,88242
76	-487,01357	89	-476,02941	155	-475,88240
15	-487,01354	152	-476,02941	191	-475,88238
159	-487,01352	182	-476,02941	58	-475,88235
160	-487,01351	214	-476,02940	38	-475,88217
78	-487,01348	62	-476,02939	60	-475,88206
16	-487,01347	269	-476,02938	177	-475,88179
157	-487,01345	113	-476,02937	97	-475,88176
245	-487,01340	241	-476,02937	246	-475,88165
290	-487,01329	227	-476,02935	293	-475,88126
296	-487,01322	243	-476,02935	199	-475,88114
289	-487,01300	267	-476,02933	271	-475,88114
275	-487,01297	105	-476,02933	203	-475,88098
261	-487,01284	208	-476,02932	23	-475,88085
74	-487,01260	257	-476,02932	205	-475,87936
300	-483,40748	223	-476,02932	222	-475,87791
56	-482,77482	204	-476,02929	194	-475,71973
156	-481,80119	236	-476,02928	137	-475,71964
175	-481,80102	46	-476,02927	134	-475,71959
77	-481,79986	200	-476,02925	277	-475,71958
132	-481,26027	98	-476,02925	288	-475,71956
80	-481,25864	273	-476,02922	242	-475,71937

294	-480,71824	59	-476,02920	250	-475,71921
158	-480,71824	206	-476,02920	220	-475,71913
299	-480,71820	12	-476,02919	170	-475,71907
106	-480,71745	52	-476,02918	87	-475,71867
235	-480,54940	172	-476,02918	258	-475,45300
287	-480,54928	88	-476,02917	244	-475,45295
54	-480,30374	221	-476,02913	219	-475,45272
217	-480,30355	119	-476,02912	183	-475,45254
198	-480,30349	174	-476,02908	92	-475,45204
207	-480,30312	44	-476,02904	169	-475,39987
82	-480,30306	48	-476,02903	186	-475,39962
39	-480,30304	64	-476,02900	131	-475,39930
126	-480,30217	232	-476,02897	11	-475,28116
83	-480,27480	114	-476,02895	229	-475,28050
190	-480,19421	173	-476,02894	247	-475,14722
280	-479,69626	178	-476,02894	282	-475,14692
148	-479,69562	57	-476,02893	283	-475,14682
266	-479,48806	99	-476,02887	248	-475,14662
272	-479,40784	233	-476,02887	65	-475,14527
100	-479,40782	122	-476,02886	107	-475,02997
140	-479,40746	228	-476,02886	138	-475,02987
215	-479,40703	51	-476,02885	295	-475,02982
25	-479,40694	67	-476,02884	166	-475,02979
130	-479,26178	210	-476,02877	212	-475,02979
193	-479,26135	188	-476,02875	268	-475,02951
154	-476,02977	22	-476,02874	218	-475,02942
40	-476,02968	231	-476,02874	135	-475,02933
123	-476,02968	145	-476,02868	69	-475,02916
96	-476,02968	128	-476,02861	101	-472,61394

TABELA B.5 – Valores dos ΔH_f em kcal.mol⁻¹ das 300 estruturas obtidas após otimização do complexo macrocíclico Gd[PhenHDO3A.H₂O] com o modelo semi-empírico *Sparkle* / AM1.

Estrutura	ΔH_f (kcal.mol ⁻¹)	Estrutura	ΔH_f (kcal.mol ⁻¹)	Estrutura	ΔH_f (kcal.mol ⁻¹)	Estrutura	ΔH_f (kcal.mol ⁻¹)
1	-294,14434	76	-284,87989	151	-264,62842	226	-286,81934
2	-287,03035	77	-240,29321	152	-294,84303	227	-244,50157
3	-284,60542	78	-294,14412	153	-280,75783	228	-287,06295
4	-283,35709	79	-281,80798	154	-294,84315	229	-289,15533
5	-266,29029	80	-291,90090	155	-291,90163	230	-289,15521
6	-294,84334	81	-284,87986	156	-293,89103	231	-287,29983
7	-279,29507	82	-261,85468	157	-272,82537	232	-286,21110
8	-294,84338	83	-294,72756	158	-294,14412	233	-282,79603
9	-283,60459	84	-282,22128	159	-293,89076	234	-286,21174
10	-293,89030	85	-283,14789	160	-294,14401	235	-282,30627
11	-294,72742	86	-250,58936	161	-293,89069	236	-281,23259
12	-285,68928	87	-294,84372	162	-291,90189	237	-287,55293
13	-282,60807	88	-294,72696	163	-291,90144	238	-275,58145
14	-280,42188	89	-286,81450	164	-291,90140	239	-275,73757
15	-266,58355	90	-294,84337	165	-262,14829	240	-258,70183
16	-293,89098	91	-284,46952	166	-267,15901	241	-241,18686
17	-282,51018	92	-280,42269	167	-294,72711	242	-435,59953
18	-294,84332	93	-292,10630	168	-294,14402	243	-284,86792
19	-294,84333	94	-291,90064	169	-287,03055	244	-289,67886
20	-220,89320	95	-288,13490	170	-294,84306	245	-240,46471
21	-294,84283	96	-264,92400	171	-450,80838	246	-288,82166
22	-294,84357	97	-286,81421	172	-278,72805	247	-289,15388
23	-294,84330	98	-442,25706	173	-286,81469	248	-262,05543
24	-287,03034	99	-456,36438	174	-291,90059	249	-283,67833
25	-284,46161	100	-291,90182	175	-292,10612	250	-287,37544
26	-292,23541	101	-279,55443	176	-294,84353	251	-289,15540
27	-293,66990	102	-284,61741	177	-250,58930	252	-289,15420
28	-294,14441	103	-290,79481	178	-292,10587	253	-416,06745
29	-292,10569	104	-290,95415	179	-292,10639	254	-260,16711
30	-294,84302	105	-286,81358	180	-294,14309	255	-287,55275
31	-293,60607	106	-277,53894	181	-284,60710	256	-287,55192
32	-264,92401	107	-294,84247	182	-290,95503	257	-226,80580
33	-287,02934	108	-285,49401	183	-294,84334	258	-286,81890
34	-283,67239	109	-282,22089	184	-294,14362	259	-284,86746
35	-294,84320	110	-291,90177	185	-292,10650	260	-282,30697
36	-290,95583	111	-294,72683	186	-282,94758	261	-261,02217
37	-294,84320	112	-294,72759	187	-274,56754	262	-281,68203
38	-287,03042	113	-294,84371	188	-266,58332	263	-286,21179
39	-289,42223	114	-448,80756	189	-250,55325	264	-281,27377
40	-448,94229	115	-280,11199	190	-285,02120	265	-263,83338
41	-284,63467	116	-294,72779	191	-258,34195	266	-446,14818
42	-291,90086	117	-294,84304	192	-292,90175	267	-429,20958
43	-291,90189	118	-283,62066	193	-292,87982	268	-285,62136
44	-266,58355	119	-294,84343	194	-281,75163	269	-273,64858
45	-287,20636	120	-291,19432	195	-292,86935	270	-285,62111

46	-291,19428	121	-290,22432	196	-256,38440	271	-287,96533
47	-291,90160	122	-294,84291	197	-292,90169	272	-277,37802
48	-287,03021	123	-294,14434	198	-292,90172	273	-287,96437
49	-283,73683	124	-281,80799	199	-275,81973	274	-281,87509
50	-260,83603	125	-252,09847	200	-292,90158	275	-292,28179
51	-294,84345	126	-262,12877	201	-292,86807	276	-286,25328
52	-292,60651	127	-284,14436	202	-292,90180	277	-285,62148
53	-294,84350	128	-294,84357	203	-292,90168	278	-275,05392
54	-284,14433	129	-287,02950	204	-281,04472	279	-288,84216
55	-291,19393	130	-275,29527	205	-292,90164	280	-279,34788
56	-273,74320	131	-292,60649	206	-292,88034	281	-292,41761
57	-290,95266	132	-284,46949	207	-273,16156	282	-284,19460
58	-230,90234	133	-293,89118	208	-287,32343	283	-277,37809
59	-294,72773	134	-282,97719	209	-478,84742	284	-278,11663
60	-277,41019	135	-268,35180	210	-263,99203	285	-287,96456
61	-269,11555	136	-290,95166	211	-281,78309	286	-277,33368
62	-287,03046	137	-249,02037	212	-292,86868	287	-274,28122
63	-285,49121	138	-283,45148	213	-287,29739	288	-287,57712
64	-250,36817	139	-293,89110	214	-265,99710	289	-277,14582
65	-282,97700	140	-286,30309	215	-289,67868	290	-287,96507
66	-264,62836	141	-294,84230	216	-282,30593	291	-290,87946
67	-292,23264	142	-294,84331	217	-285,83346	292	-285,03182
68	-290,95581	143	-291,19386	218	-260,47701	293	-289,80883
69	-294,14433	144	-294,84341	219	-287,55067	294	-290,41060
70	-294,84370	145	-286,37889	220	-283,52752	295	-265,54224
71	-448,11389	146	-278,17326	221	-240,85277	296	-284,51476
72	-290,22444	147	-292,10659	222	-291,88014	297	-290,02188
73	-266,58333	148	-267,15804	223	-278,89784	298	-288,98678
74	-291,90120	149	-291,90197	224	-282,55578	299	-289,73539
75	-282,51072	150	-294,84341	225	-281,29059	300	-287,96540

TABELA B.6 – Valores dos ΔH_f em kcal.mol⁻¹ (em ordem crescente) das 216 estruturas consideradas para análise do complexo macrocíclico Gd[PhenHDO3A.H₂O] com o modelo semi-empírico *Sparkle* / AM1.

Estrutura	ΔH_f (kcal.mol ⁻¹)	Estrutura	ΔH_f (kcal.mol ⁻¹)	Estrutura	ΔH_f (kcal.mol ⁻¹)	Estrutura	ΔH_f (kcal.mol ⁻¹)
87	-294,84372	10	-293,89030	103	-290,79481	292	-285,03182
113	-294,84371	27	-293,66990	294	-290,41060	190	-285,02120
70	-294,84370	31	-293,60607	72	-290,22444	76	-284,87989
128	-294,84357	202	-292,90180	121	-290,22432	81	-284,87986
22	-294,84357	192	-292,90175	297	-290,02188	243	-284,86792
176	-294,84353	198	-292,90172	293	-289,80883	259	-284,86746
53	-294,84350	197	-292,90169	299	-289,73539	91	-284,46952
51	-294,84345	203	-292,90168	244	-289,67886	132	-284,46949
119	-294,84343	205	-292,90164	215	-289,67868	25	-284,46161
150	-294,84341	200	-292,90158	39	-289,42223	127	-284,14436
144	-294,84341	206	-292,88034	251	-289,15540	54	-284,14433
8	-294,84338	193	-292,87982	229	-289,15533	49	-283,73683
90	-294,84337	195	-292,86935	230	-289,15521	249	-283,67833
183	-294,84334	212	-292,86868	252	-289,15420	118	-283,62066
6	-294,84334	201	-292,86807	247	-289,15388	9	-283,60459
19	-294,84333	52	-292,60651	298	-288,98678	220	-283,52752
18	-294,84332	131	-292,60649	279	-288,84216	138	-283,45148
142	-294,84331	281	-292,41761	246	-288,82166	4	-283,35709
23	-294,84330	275	-292,28179	95	-288,13490	85	-283,14789
35	-294,84320	26	-292,23541	300	-287,96540	134	-282,97719
37	-294,84320	67	-292,23264	271	-287,96533	65	-282,97700
154	-294,84315	147	-292,10659	290	-287,96507	186	-282,94758
170	-294,84306	185	-292,10650	285	-287,96456	233	-282,79603
117	-294,84304	179	-292,10639	273	-287,96437	13	-282,60807
152	-294,84303	93	-292,10630	288	-287,57712	224	-282,55578
30	-294,84302	175	-292,10612	237	-287,55293	75	-282,51072
122	-294,84291	178	-292,10587	255	-287,55275	17	-282,51018
21	-294,84283	29	-292,10569	256	-287,55192	260	-282,30697
107	-294,84247	149	-291,90197	219	-287,55067	235	-282,30627
141	-294,84230	162	-291,90189	250	-287,37544	216	-282,30593
116	-294,72779	43	-291,90189	208	-287,32343	84	-282,22128
59	-294,72773	100	-291,90182	231	-287,29983	109	-282,22089
112	-294,72759	110	-291,90177	213	-287,29739	274	-281,87509
83	-294,72756	155	-291,90163	45	-287,20636	211	-281,78309
11	-294,72742	47	-291,90160	228	-287,06295	194	-281,75163
167	-294,72711	163	-291,90144	226	-286,81934	262	-281,68203
88	-294,72696	164	-291,90140	258	-286,81890	236	-281,23259
111	-294,72683	74	-291,90120	173	-286,81469	204	-281,04472
28	-294,14441	80	-291,90090	89	-286,81450	153	-280,75783
1	-294,14434	42	-291,90086	97	-286,81421	92	-280,42269
123	-294,14434	94	-291,90064	105	-286,81358	14	-280,42188
69	-294,14433	174	-291,90059	145	-286,37889	115	-280,11199
158	-294,14412	222	-291,88014	140	-286,30309	7	-279,29507
78	-294,14412	120	-291,19432	276	-286,25328	172	-278,72805
168	-294,14402	46	-291,19428	263	-286,21179	146	-278,17326

160	-294,14401	55	-291,19393	234	-286,21174	106	-277,53894
184	-294,14362	143	-291,19386	232	-286,21110	60	-277,41019
180	-294,14309	36	-290,95583	217	-285,83346	286	-277,33368
133	-293,89118	68	-290,95581	12	-285,68928	239	-275,73757
139	-293,89110	182	-290,95503	277	-285,62148	238	-275,58145
156	-293,89103	104	-290,95415	268	-285,62136	187	-274,56754
16	-293,89098	57	-290,95266	270	-285,62111	287	-274,28122
159	-293,89076	136	-290,95166	108	-285,49401	56	-273,74320
161	-293,89069	291	-290,87946	63	-285,49121	61	-269,11555