



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO - UFMA  
BACHARELADO INTERDISCIPLINAR EM CIÊNCIA E TECNOLOGIA

RONALDO SOUSA DOS SANTOS

**ESTUDO TEÓRICO DAS PROPRIEDADES ESTRUTURAIS E  
ESPECTROSCÓPICAS DA LICOCHALCONA-A NO VÁCUO E EM SOLUÇÃO.**

BALSAS-MA

2022

RONALDO SOUSA DOS SANTOS

**ESTUDO TEÓRICO DAS PROPRIEDADES ESTRUTURAIS E  
ESPECTROSCÓPICAS DA LICOCHALCONA-A NO VÁCUO E EM SOLUÇÃO.**

Trabalho de Contextualização e Integração Curricular II apresentado ao curso Bacharelado Interdisciplinar em Ciência e Tecnologia da Universidade Federal do Maranhão, como requisito para obtenção do título de Bacharel em Ciência e Tecnologia.

**Orientador:** Prof. Dr. Antônio Rodrigues da Cunha.

BALSAS-MA

2022

**RONALDO SOUSA DOS SANTOS**

**ESTUDO TEÓRICO DAS PROPRIEDADES ESTRUTURAIS E  
ESPECTROSCÓPICAS DA LICOCHALCONA-A NO VÁCUO E EM SOLUÇÃO.**

Trabalho de Contextualização e Integração Curricular II apresentado ao curso Bacharelado Interdisciplinar em Ciência e Tecnologia da Universidade Federal do Maranhão, como requisito para obtenção do título de Bacharel em Ciência e Tecnologia.

*Aprovado em \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.*

---

---

---

Balsas, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

## **AGRADECIMENTOS**

---

Agradeço a minha família pelo apoio que sempre me deram, em especial meus pais.

Agradeço ao meu orientador, Prof. Antônio R. Cunha, por ter dado a mim a oportunidade de fazer parte deste trabalho, por sempre ser compreensível e paciente ao longo dos estudos realizados.

Agradecimentos também ao meu colega de estudos durante esta jornada, Francisco de Assis.

## RESUMO

---

O entendimento das propriedades estruturais e espectroscópicas e a compreensão das interações moleculares são de grande interesse para aplicações farmacológicas da molécula Licochalcona-A (LA), pois esse tipo de abordagem permite o entendimento do comportamento dessa molécula em diferentes ambientes e de várias propriedades, como de equilíbrio, estruturais, eletrônicas, estabilidade, entre outras. Devido suas propriedades farmacológicas, a LA passou a ter maior relevância, pois é um medicamento fitoterápico tradicional originado da raiz de alcaçuz e continua sendo uma das ervas mais comumente prescritas na China para o tratamento de várias doenças, desde infecção microbiana até o câncer. Nesse TCIC II estudamos a molécula LA, que faz parte do grupo das Chalconas, que é uma das principais classes de substâncias naturais. Neste trabalho realizamos o estudo teórico das propriedades estruturais e espectroscópicas da molécula LA em vácuo e em solução aquosa. Inicialmente fizemos cálculos quânticos, com o método CAM-B3LYP e a função de base 6-311++G\*\*, para determinamos a energia eletrônica (E), o momento de dipolo ( $\mu$ ) e a energia livre de Gibbs (G), em vácuo e em solução. Para as propriedades em solução descrevemos o solvente com o PCM. Como resultados desses cálculos, notamos um aumento nos valores de todos os observáveis em solução aquosa comparados com os valores obtidos com a molécula no vácuo. Prevemos que ao desprotonar a LA, a mesma tende a ter uma maior energia livre de Gibbs, ou seja, a molécula se torna mais estável. Também realizamos estudos a respeito do espectro eletrônico de absorção desta molécula, onde estes estudos nos mostraram, por exemplo, que a LA protonada apresenta 4 bandas de absorção eletrônica. Por meio de simulações computacionais, com o método Monte Carlo, estudamos a estrutura do solvente em torno da LA, por meio da MDDF, RDF e ligações de hidrogênio. Estes últimos estudos mostraram que a LA desprotonada, em comparação com a LA protonada, tem uma maior interação com o solvente. Levando em consideração que são escassos, até o momento da realização deste trabalho, estudos neste sentido com a molécula LA, concluímos que os resultados dispostos neste TCIC II contribuirão para o enriquecimento da literatura desta molécula.

**Palavras-chave:** *LA, cálculos quânticos, estudo teórico.*

## ABSTRACT

---

The understanding of structural and spectroscopic properties and the understanding of molecular interactions are of great interest for pharmacological applications of the molecule Licochalcone-A (LA), as this type of approach allows the understanding of the behavior of this molecule in different environments and of various properties, such as balance, structural, electronics, stability, among others. Due to its pharmacological properties, LA has become more relevant as it is a traditional herbal medicine originated from licorice root and remains one of the most commonly prescribed herbs in China for the treatment of various diseases, from microbial infection to cancer. In this TCIC II we study the LA molecule, which is part of the Chalcones group, which is one of the main classes of natural substances. In this work we carry out the theoretical study of the structural and spectroscopic properties of the LA molecule in vacuum and in aqueous solution. Initially, we performed quantum calculations, with the CAM-B3LYP method and the base set 6-311++G\*\*, to determine the electronic energy (E), the dipole moment ( $\mu$ ) and the Gibbs free energy (G), in vacuum and in solution. For solution properties we describe the solvent with PCM. We noticed an increase in the values of all observables in aqueous solution compared to the values obtained with the molecule in vacuum. We predict that when deprotonating LA, it tends to have a higher Gibbs free energy, becoming the molecule more stable. We also studied this molecule's electronic absorption spectrum, showing that protonated LA has four electronic absorption bands. Through computer simulations with the Monte Carlo method, we investigated the solvent structure around the LA through MDDF, RDF, and hydrogen bonds. These latest studies have shown that deprotonated LA interacts more significantly with the solvent than neutral LA. Taking into account that, until the moment of this work, there are few studies in this sense with the LA molecule, we conclude that the results presented in this TCIC II will contribute to the enrichment of the literature on this molecule.

**Keywords:** *LA, quantum calculations, theoretical study.*

## LISTA DE FIGURAS

---

Figura 1: Estrutura plana da Licochalcona-A.....	12
Figura 2: Estrutura plana dos Flavonoides. ....	13
Figura 3: Representação da estrutura plana das Chalconas. ....	14
Figura 4: Geometrias otimizadas obtidas com o método CAM-B3LYP/6-311++G** das espécies da LA protonada e desprotonadas, 5-LA <sup>-1</sup> , 16-LA <sup>-1</sup> e 5,16-LA <sup>-2</sup> .....	24
Figura 5: Espectro de absorção normalizada para LA na forma protonada em vácuo e em solução aquosa calculado com o método CAM-B3LYP/6-311++G**.....	27
Figura 6: Espectros de absorção normalizados para LA na forma protonada e desprotonadas em solução aquosa calculado com o método CAM-B3LYP/6-311++G**.....	29
Figura 7: Densidade em g/cm <sup>3</sup> versus o número de passos de MC da LA em estado neutro de carga em vácuo (a) em solução aquosa (b), e energia potencial em kcal/mol versus o número de passos para de MC da LA em vácuo (c) em solução aquosa (d). Essas propriedades foram obtidas do processo de termalização. ....	31
Figura 8: Entalpia em kcal/mol versus o número de passos para a simulação MC da LA em estado neutro de carga em vácuo (a) em solução aquosa (b). Essa propriedade foi obtida do processo de termalização. ....	32
Figura 9: MDDF e RDF da LA na forma protonada descrita com o conjunto de cargas obtidas em vácuo (b e d) e PCM (a e c) obtidas nas simulações computacionais. ....	34
Figura 10: MDDF para LA protonada e as espécies desprotonadas 5-LA <sup>-1</sup> e 5,16-LA <sup>-2</sup> descritas com o conjunto de cargas em PCM calculadas com as simulações computacionais. ....	35
Figura 11: Ilustração da superposição das ligações de hidrogênio formadas entre a LA na forma protonada e as moléculas de água. Em (a) são mostradas as ligações de hidrogênio formados na molécula descrita com o conjunto de carga em vácuo e em (b) com o conjunto de carga PCM. ....	37

## LISTA DE TABELAS

---

Tabela 1: Propriedades físico-químicas do Licochalcona-A [22].	14
Tabela 2: Energia eletrônica, energia livre de Gibbs e momento de dipolo da LA nas formas protonada e desprotonadas em fase vácuo e em solução aquosa. Para fins de comparação estão mostradas as diferenças de energia ( $\Delta$ ), comparando as formas desprotonadas com mesmo estado de carga.	25
Tabela 3: Valores calculados para os máximos das bandas dos espectros eletrônicos de absorção da forma protonada e desprotonadas em vácuo e em solução. Os espectros foram calculados com o método TD-CAM-B3LYP/6-311++G**. Entre parênteses estão os valores obtidos em vácuo.	30
Tabela 4: Energia potência total em kcal/mol, energia do soluto em kcal/mol, entalpia em kcal/mol e densidade em g/cm <sup>3</sup> obtidos na simulação MC da LA em estado neutro de carga em vácuo, em solução aquosa e suas espécies desprotonadas tendo o solvente descrito com o modelo PCM. Entre parênteses estão os valores obtidos em vácuo.	33
Tabela 5: Número de moléculas de água na microcamada de solvatação (MS), na primeira (1 <sup>a</sup> CS) e na segunda (2 <sup>a</sup> CS). Estão mostrados o número, distância, ângulo e energia de ligações de hidrogênio formadas entre as formas protonada e desprotonadas com as moléculas de água. Entre parênteses estão os valores obtidos em vácuo.	36



## LISTA DE ABREVIATURAS

---

LA	Licochalcona-A
PCM	Modelo contínuo polarizável
MC	Monte Carlo
MD	Dinâmica Molecular
QM	Mecânica quântica
MM	Mecânica molecular
DFT	Density Functional Theory
BO	Born-Oppenheimer
B3LYP	Becke, three-parameter, Lee-Yang-Parr
ZDO	Zero differential overlap
CNDO	Complete neglect of differential overlap
INDO	intermediate neglect of differential overlap
NDDO	Neglect of diatomic differential overlap
MINDO	Modified intermediate neglect of differential overlap
MNDO	Modified neglect of diatomic overlap
AM1	Austin model 1
PM3	Parameterized model number 3
RDF	Distribuição radial de pares
MDDF	Minimum Distance Distribution Function
GROMOS	Groningen molecular simulation
OPLS	Optimized potentials for liquid simulations
5-LA <sup>-1</sup>	LA desprotonada na posição 5, ou seja, sem o próton nessa posição e com carga -1
16-LA <sup>-1</sup>	LA desprotonada na posição 16, ou seja, sem o próton nessa posição e com carga -1
5,16-LA <sup>-2</sup>	LA desprotonada nas posições 5 e 16, ou seja, sem os prótons nessas posições e com carga -2
HOMO	Highest occupied molecular orbital
LUMO	lowest unoccupied molecular orbital
NPT	Ensemble onde o número de partículas, a pressão e a temperatura são constantes
LH	Ligações de hidrogênios
MS	microcamada de solvatação
1 <sup>a</sup> CS	Primeira camada de solvatação
2 <sup>a</sup> CS	Segunda camada de solvatação

## LISTA DE SÍMBOLOS

---

$H$	Operador Hamiltoniano
$\Psi$	Função de onda
$E$	Energia total do sistema
$E_g$	Energia eletrônica na ausência do solvente
$G_g$	Energia livre de Gibbs na ausência do solvente
$\mu_g$	Momento de dipolo na ausência do solvente
$E_{sol}$	Energia eletrônica na presença do solvente
$G_{sol}$	Energia livre de Gibbs na presença do solvente
$\mu_{sol}$	Momento de dipolo na presença do solvente
$\lambda$	Comprimento de onda
$U$	Energia potencial
$r$	Coordenadas dos elétrons
$N_{HB}$	O número de ligações de hidrogênio
$R_{O-O_w}$	Distância de ligações de hidrogênio
$O_{OOH}$	Ângulo de ligações de hidrogênio
$G$	Energia livre de Gibbs
$\mu$	Momento de dipolo

## SUMÁRIO

---

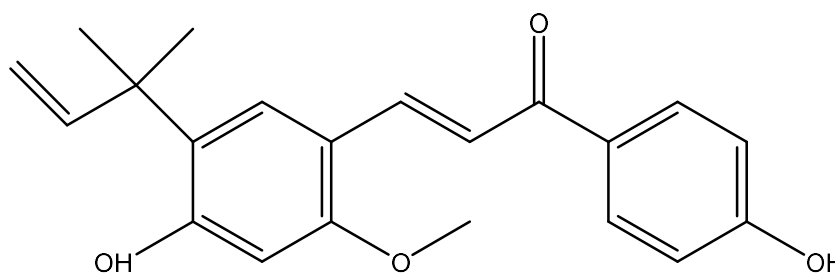
<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>12</b>
<b>1.1 Levantamento Bibliográfico.....</b>	<b>13</b>
<b>1.2 Efeito do Solvente.....</b>	<b>16</b>
<b>1.3 Organização do TCIC .....</b>	<b>17</b>
<b>1.4 Objetivos .....</b>	<b>17</b>
1.4.1 Gerais .....	17
1.4.2 Específicos .....	18
<b>2 MÉTODOS TEÓRICOS.....</b>	<b>19</b>
<b>2.1 Introdução .....</b>	<b>19</b>
<b>2.2 Cálculo quântico .....</b>	<b>19</b>
<b>2.3 Métodos de cálculos quânticos.....</b>	<b>20</b>
<b>2.4 Simulação computacional.....</b>	<b>21</b>
2.4.1 Simulações com Monte Carlo (MC) .....	21
2.4.2 Potencial de Interação e Campo de Força .....	22
<b>3 RESULTADOS .....</b>	<b>23</b>
<b>3.1 Introdução .....</b>	<b>23</b>
<b>3.2 Otimização de geometria .....</b>	<b>23</b>
<b>3.3 Espectro de absorção .....</b>	<b>26</b>
<b>3.4 Simulações Computacionais.....</b>	<b>31</b>
<b>3.5 Estrutura do solvente em torno do soluto.....</b>	<b>33</b>
<b>4 CONCLUSÃO.....</b>	<b>39</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>41</b>

## CAPÍTULO 1

### 1 INTRODUÇÃO

Sendo um importante constituinte fenólico da planta *Glycyrrhiza*, cuja raiz é comumente chamada de alcaçuz [01], Licochalcona-A (LA) também é encontrada em *Brassica rapa* L., que é uma planta amplamente cultivada, comumente conhecido como nabo. O alcaçuz é um medicamento fitoterápico tradicional originado da raiz de alcaçuz e continua sendo uma das ervas mais comumente prescritas na China para o tratamento de várias doenças, desde infecção microbiana até o câncer [02, 03]. Licochalcona-A, licochalcona-B, licochalcona-C, licochalcona-D, equinatina e Isoliquiritigenina são os principais componentes ativos do alcaçuz [04]. A estrutura da LA (ver figura 1) foi relatada pela primeira vez em 1975 [05].

Figura 1: Estrutura plana da Licochalcona-A.



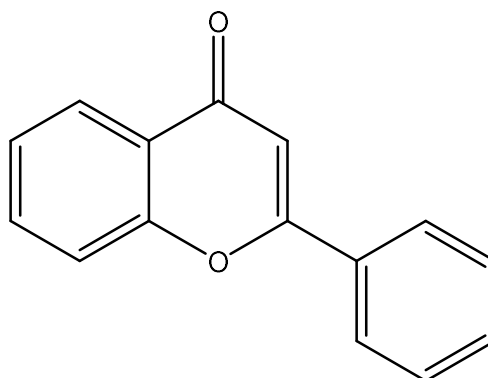
Fonte: autor.

A LA faz parte do grupo das Chalconas, que é uma das principais classes de substâncias naturais. São encontradas em plantas rasteiras e superiores, frutos, folhas e raízes. Esta ampla distribuição é justificada por serem substâncias precursoras intermediárias da rota biossintética de flavonoides e isoflavonoides [06].

Os flavonóides têm recebido atenção considerável devido às suas atividades farmacológicas de amplo espectro e extensa atividade biológica, cujas características colocam os mesmos entre as substâncias naturais mais atrativas [07]. Atualmente, já foram identificadas mais de 8.000 substâncias pertencentes a este grupo [08]. A sua estrutura molecular é constituída de substâncias aromáticas contendo 15 átomos de carbono ( $C_{15}$ ) no seu esqueleto básico [09]. Eles são classificados de acordo com as estruturas químicas em Licochalconas A, B, C, D, E, F e G. [10]. Sobre a estrutura desses compostos (ver figura 2), tem-se:

“Os flavonoides ocorrem em uma grande variedade de formas estruturais. Todos contêm 15 átomos de carbono arranjados em três anéis ( $C_6-C_3-C_6$ ), que são denominados A, B e C. Como consequência da ligação de dois grupos fenila a uma cadeia de três carbonos, isto é, derivados difenilpropânicos [11]”.

Figura 2: Estrutura plana dos Flavonoides.



Fonte: autor.

Quimicamente, as Chalconas ou 1,3-difenil-2-propen-1-ona são definidas como flavonoides de cadeia aberta onde os dois anéis aromáticos são ligados por um sistema carbonílico  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturado de três carbonos [12].

Em geral, a síntese das Chalconas é realizada por condensação de Claisen-Schmidt de um aldeído e uma cetona catalisada por base ou por ácido, seguido por desidratação para obtenção do produto final, as Chalconas [13, 14, 15].

Com o auxílio dos estudos teóricos, a caracterização auxilia na determinação das possíveis aplicabilidades dos compostos estudados [16]. Sendo as Chalconas e seus derivados substâncias de interesse químico-farmacológico [17], caracterizar tais substâncias se faz necessário.

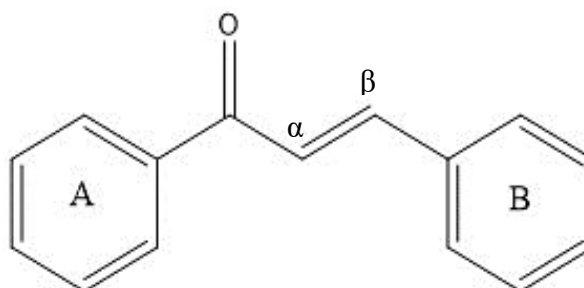
Estudar a estrutura da matéria molecular faz parte de pesquisas há muitos anos [18]. Esses esforços de início tiveram como foco a compreensão dos fenômenos atômicos e moleculares de forma isolada. Com o desenvolvimento da Teoria Quântica [19] e o uso de computadores, os resultados teóricos mostraram-se compatíveis para descrever resultados experimentais. Posteriormente, estas teorias e aproximações foram limitadas de acordo com as correções propostas [20].

Tendo em mente a precisão e acuracidade dos métodos teóricos, neste trabalho, realizamos o estudo da Licochalco-A nas formas protonada e desprotonada no vácuo e em solução aquosa, onde investigamos suas propriedades estruturais, eletrônicas e eletroquímica, tratando o efeito do solvente através de modelos contínuos e discretos, utilizando Cálculos Quânticos e Simulações Computacionais clássicas.

## 1.1 Levantamento Bibliográfico

Diante do levantamento dos estudos feitos com a molécula de LA, percebe-se que os mesmos são, em sua maioria, estudos voltados para aplicações farmacológicas, a tabela 1 apresenta algumas das propriedades físico-químicas da LA. Toda via, essa molécula faz parte do grupo das Chalconas que por sua vez são moléculas de cadeia aberta que possuem dois anéis aromáticos ligados por um fragmento enona de três carbonos, sendo assim cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas, em que um anel aromático está diretamente ligado à carbonila (anel A) e o outro ao carbono  $\beta$  da função olefínica (anel B) [21], como mostrado na figura 3.

Figura 3: Representação da estrutura plana das Chalconas.



Fonte: autor.

Tabela 1: Propriedades físico-químicas do Licochalcona-A [22].

Licochalcona-A	
Fórmula molecular	$C_{21}H_{22}O_4$
Peso molecular	338.40 g/mol
Densidade	$1.2 \pm 0.1 \text{ g/cm}^3$
Ponto de Fusão	100 °C
Ponto de Ebulição	$532.6 \pm 50.0 \text{ °C em } 760 \text{ mmHg}$

As Chalconas, à temperatura ambiente, apresentam-se na forma de sólidos amarelos a alaranjados, solúveis em solventes como etanol ou metanol, altamente solúveis em acetona, benzeno, dimetilformamida ou 1,4-dioxano e insolúveis em água [23]. A polaridade global das moléculas dessa classe é maior que a polaridade dos hidrocarbonetos correspondentes devido à presença do grupo carbonila. [24]

A importância das Chalconas é que elas possuem uma variedade de propriedades biológicas e químicas [25]. Por este motivo, as Chalconas tornaram-se objeto de uma série de estudos teóricos e experimentais, principalmente para determinar sua estrutura, reatividade química, atividade antibacteriana, capacidade inibitória e capacidade de indução enzimática, bem como outras aplicações no campo da terapia [26]. As substituições nos anéis A e B [27] e adição halogênica na dupla ligação [28] são as alterações mais descritas pelas Chalconas.

Do ponto de vista químico, as Chalconas podem ser modificadas de várias maneiras. A natureza dos substituintes é importante para classificar as interações sendo que essas dependem dos efeitos estéricos causados por substituintes volumosos, efeitos eletrônicos em decorrência da diferença de eletronegatividade entre átomos ou grupos substituintes ou a presença de sítios ácido/base de Lewis, possibilitando a formação de ligações de hidrogênio e/ou complexos intra e intermoleculares [29].

A estrutura de várias Chalconas tem sido estudada através de ensaios de ultravioleta, infravermelho, ressonância magnética nuclear, espectroscopia, assim como por processos dielétricos e teóricos [26].

Muitos elementos químicos foram descobertos por meio da espectroscopia. Sobre esse fato:

“As interações da radiação com a matéria são o objeto de estudo da ciência da espectroscopia. Os métodos espectroscópicos de análise são baseados na medida da quantidade de radiação produzida ou absorvida pelas moléculas ou pelas espécies atômicas de interesse. Podemos classificar os métodos espectroscópicos de acordo com a região do espectro eletromagnético envolvida na medida. As regiões espectrais que têm sido empregadas incluem os raios g, os raios X, ultravioleta (UV), visível, infravermelha (IV), micro-ondas e radiofrequência (RF) [30]”.

Os resultados dessas medidas são frequentemente expressos por meio do espectro, que se refere a um gráfico da radiação emitida em função da frequência ou do comprimento de onda. Quando esse espectro representa valores de energia quantizados diz-se que o mesmo é discreto, caso contrário o mesmo é dito contínuo [31].

A espectroscopia foi utilizada para caracterização de Chalconas por meio de ressonância magnética nuclear, onde foram aplicadas técnicas clássicas de identificação (Ressonância Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  e Espectroscopia de absorção no Infravermelho por Transformada de Fourier) [32].

A mesma técnica foi utilizada para identificar a estrutura química da LA por técnicas espectroscópicas de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . O espectro de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  apresentou sinais, em deslocamentos químicos diferentes, para no mínimo 10 hidrogênios magneticamente diferentes. A análise espectral de ressonância magnética nuclear  $^{13}\text{C}$ , no referente estudo, foi dividida em quatro seções: Na primeira aparecem os átomos de carbonos saturados; na segunda seção foi demonstrado o efeito dos átomos eletronegativos sobre o carbono; na terceira seção inclui os sinais dos carbonos aromáticos e dos alcenos e na quarta seção contém carbonos de carbonil [33].

Resultados experimentais do espectro de absorção para a LA em seu estado neutro de carga foram obtidos nos trabalhos de Monti *et al* [34], onde a mesma foi dissolvida nos

seguintes solventes: EtOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> com 4% EtOH, C<sub>6</sub>H<sub>12</sub> com 6% EtOH, e tampão de fosfato com 15% EtOH. Neste trabalho observou-se que um pico máximo de absorção de luz em comprimentos de onda entre 360 a 390 nm. Em outro trabalho de Monti *et al* [35], partindo da LA protonada, teve-se em solução aquosa (com 16% de etanol) uma faixa intensa de absorção em 383 nm.

## 1.2 Efeito do Solvente

Sendo o principal objetivo desse trabalho estudar as propriedades estruturais e eletrônicas e as interações da LA, a inclusão do solvente nos cálculos seguintes se faz necessário, tendo em vista que é no meio líquido, principalmente, que ocorrem as principais reações químicas [36]. Esses meios solventes podem mudar de forma significativa as propriedades eletrônicas e conformacionais.

Sobre os solventes, na literatura, são divididos em dois grupos: (i) modelos contínuos de solventes e (ii) modelos discretos de solvente. No modelo contínuo as moléculas do solvente são tratadas de forma implícita, já no modelo discreto as moléculas do solvente são tratadas de forma explícita [37].

Os modelos contínuos são fundamentados nos trabalhos de Onsager [38], e de Kirkwood [39], neste modelo, a molécula isolada é colocada em uma cavidade circundada por um meio dielétrico contínuo polarizável de constante dielétrica  $\epsilon$ , tal modelo apresenta vantagens e desvantagens, sendo as principais vantagens: Com o uso desse modelo um tratamento quântico da interação soluto-solvente pode ser realizado; A longas distâncias a perturbação no soluto provocada pelo solvente é bem representada por um meio dielétrico [40]. Em se tratando de desvantagens, uma delas está relacionada as interações de curto alcance, como ligações de hidrogênio e forças de Van der Waals, onde o modelo contínuo de solvente não descreve de forma adequada essas interações [41]. Outra desvantagem é a dependência da forma da cavidade em que o soluto é colocado. Analisando esta última desvantagem, para uma melhor análise do solvente, seria lógico que a cavidade tivesse o formato do soluto. Um método que faz uso desse tipo de cavidade é o modelo contínuo polarizável (PCM) [42].

Em relação aos modelos discretos, podemos ter atualmente duas formas de abordá-los: uma através de cálculos quânticos e outra através de simulações computacionais. Se dá o nome de aproximação de aglomerados otimizados [43, 44] quando se inseri as moléculas do solvente por meio de cálculos quânticos. É destacável a limitação de tal aproximação uma vez que exige um grande esforço computacional para aglomerados onde mais de duas moléculas de solvente



são incluídas. Dentre outras limitações destaca-se também a não inclusão de dois aspectos muito importantes de soluções: a temperatura e a natureza estatística do solvente. Diante dessas limitações, surgiu na década de 50 do século XX um novo método de abordagem mais realista em relação ao estudo de solvente que é o de simulação computacional. Tendo surgido com a publicação dos trabalhos de Metropolis e colaboradores [45], com método Monte Carlo (MC) e de Alder e Wainwright [46, 47], com o método de Dinâmica Molecular (MD).

Para propriedades termodinâmicas de sistemas líquidos, a simulação computacional clássica é uma excelente ferramenta. Já para o estudo de propriedades eletrônicas, como espectro de absorção, os métodos quânticos são necessários. É importante ressaltar que se pode fazer uso de métodos híbridos que combinem mecânica quântica (QM) e mecânica molecular (MM), onde na prática o que esse método faz é utilizar sequencialmente o método Monte Carlo ou Dinâmica Molecular.

### **1.3 Organização do TCIC**

Este trabalho é composto por quatro capítulos. No capítulo 1 foram apresentadas, de forma introdutória propriedades e fatos inerentes a molécula da LA, como a forma de extração e de onde a mesma pode ser extraída. Em seguida é destacada também as propriedades farmacológicas desta molécula, sendo estas mais abundantes na literatura. Algumas propriedades químicas e físicas também são comentadas, estas relacionadas ao grupo das Chalconas, grupo que a LA se encontra. É dada também uma introdução aos efeitos e modelos de solventes de modo a detalhar sua importância na introdução aos cálculos e simulações computacionais.

No capítulo 2 serão apresentados os métodos teóricos aplicados para estudarmos as propriedades estruturais e espectroscópicas da LA no vácuo e em solução. Neste capítulo, de modo resumido, serão descritas as técnicas de cálculos quânticos e simulações computacionais. No capítulo 3 serão apresentados os resultados obtidos dos cálculos quânticos, com análise da otimização da geometria da molécula e do espectro de absorção, os resultados das simulações computacionais e por último a análise das ligações de hidrogênio.

### **1.4 Objetivos**

#### **1.4.1 Gerais**

O objetivo principal deste trabalho é aplicar os métodos e modelos teóricos da modelagem molecular, com foco no estudo teórico das propriedades estruturais e

espectroscópicas da LA no vácuo e em solução. O estudo é fundamentado no uso de técnicas modernas de cálculos quânticos, como a teoria do funcional da densidade (Density Functional Theory - DFT) e estruturas moleculares rígidas, dentro de uma perspectiva multidisciplinar.

#### 1.4.2 Específicos

- Realização de cálculos quânticos com cálculos de otimização de geometrias;
- Cálculo das propriedades eletrônicas como momento de dipolo, espectro de absorção e frequências vibracionais;
- Realização de simulações computacionais com o método Monte Carlo.

## CAPÍTULO 2

---

### 2 MÉTODOS TEÓRICOS

#### 2.1 Introdução

Neste capítulo serão apresentadas de forma sucinta os métodos teóricos que foram aplicadas neste trabalho para chegarmos aos objetivos propostos. Inicialmente iremos abordar a teoria relacionada ao cálculo quântico e posteriormente a teoria relacionada as simulações computacionais, dando ênfase ao método Monte Carlo.

#### 2.2 Cálculo quântico

É sabido que é raro obter uma solução exata para um problema real de mecânica quântica, ainda mais se for para um sistema de muitas partículas [48]. Em geral esses problemas tentam resolver a equação de *Schrödinger* independente do tempo [40]. Diante desse fato, métodos aproximativos de se obter soluções de problemas de mecânica quântica foram desenvolvidos. Estabelecida em 1926, a equação de *Schrödinger* independente do tempo é a seguinte:

$$\hat{H}\Psi = E\Psi, \quad (2.1)$$

onde  $\hat{H}$  é denominado operador Hamiltoniano,  $E$  é a energia eletrônica total do sistema (soma das energias cinéticas e potencial) e  $\Psi$  é a função de onda das posições e momentos de todas as partículas [49].

A principal aproximação para sistemas que possuem mais de dois elétrons é a Born-Oppenheimer (BO) [50, 51]. Esta aproximação foi proposta por Born e Oppenheimer (1927) e atualmente ainda é uma ferramenta indispensável em química quântica [52]. Basicamente, o que essa aproximação faz é permite separar as auto-energias e auto-funcões em dois termos, sendo uma correspondente a parte eletrônica e a outra a parte nuclear [40]. O sucesso dessa teoria está relacionado a proposição de que a razão entre as massas do elétron e do núcleo é muito pequena, de forma que os núcleos não acompanham as rápidas mudanças de trajetórias dos elétrons e podem ser considerados fixos. Como a massa do núcleo é muito maior que a dos elétrons, a velocidade com que os elétrons se movem é relativamente pequena. Por essa razão os elétrons são tratados como uma nuvem de cargas rodeando o núcleo. Com isso há possibilidade de resolver a equação de Schrödinger para os elétrons, pois os mesmos respondem quase instantaneamente às interações com os núcleos [50, 51].

### 2.3 Métodos de cálculos quânticos

A importância dos métodos teóricos se deve ao fato de que além de gerar dados estruturais, os mesmos são usados na determinação de parâmetros de interesse químico e físico, como por exemplo, energia de solvatação, momento de dipolo, constante de acidez, etc. Aliados a química quântica, tais métodos podem calcular algumas propriedades moleculares importantes como as relacionadas a estabilidade, reatividade e propriedades eletrônicas para estudos de átomos e moléculas isolados ou em meio molecular [53].

Os métodos *ab initio* são os que mais se destacam para modelagem molecular. Esses métodos têm como princípio a solução numérica da equação de onda independente do tempo e não relativística de Schrödinger, usando a aproximação de Born-Oppenheimer. Atualmente são amplamente usados pelos químicos e físicos da área da modelagem molecular, contudo o custo computacional é uma limitação principalmente para moléculas contendo muitos átomos [54]

Para o tratamento de sistemas moleculares a nível quântico, o método de Hartree-Fock, que faz parte dos métodos *ab initio*, é um dos mais importantes. Na literatura é conhecido como modelo das Partículas Independentes, isso se deve ao fato de tal modelo considerar o movimento dos elétrons independentes uns dos outros, onde a função de onda eletrônica é dada como um produto de funções de onda de um elétron. O propósito desse método é definir de forma aproximada, o estado de menor energia de um sistema de elétrons. Sistemas com muitos elétrons sempre foram um entrave nos métodos teóricos de cálculo quântico, acarretando altos custos computacionais (como os métodos *ab initio* citados anteriormente).

Diante disso, uma forma (ainda não a melhor, como será visto adiante) de estudar sistemas com muitos elétrons é através da Teoria do Funcional da Densidade (DFT), desenvolvida por Hohenberg e Kohn em 1964 [55]. Contudo, na química a introdução dessa teoria foi mais lenta passando a ter mais destaque após a inclusão do software computacional de química quântica GAUSSIAN [56]. Esta teoria utiliza a densidade eletrônica como variável básica para determinar as propriedades eletrônicas e estruturais do sistema em estudo. Sendo a densidade de carga uma função de três coordenadas espaciais, os observáveis tornam-se funcionais dessa densidade.

Dentre os funcionais híbridos da DFT, o B3LYP [57, 58] (do inglês, *Becke, three-parameter, Lee-Yang-Parr*) é um dos mais utilizados e citados na literatura [59]. Ele contém em sua formulação contribuições do método de Hartree-Fock. Dentro da DFT, atualmente, o

B3LYP é considerado como um funcional padrão para determinar a geometria de estado fundamental e propriedades eletrônicas como por exemplo a absorção eletrônica [40].

Os métodos *ab initio* e a DFT ainda não são as melhores opções para o estudo de sistemas moleculares grandes devido ao custo computacional. Assim sendo, surgiram os métodos semi-empíricos. Estes métodos utilizam resultados obtidos com os métodos *ab initio* ou resultados experimentais para se fazer aproximações das equações do método de Hartree-Fock o que resulta na aceleração da velocidade de realização dos cálculos, essa é a grande vantagem dos métodos semi-empíricos, o que dá aos mesmos grande importância no cenário atual da química quântica. Os principais métodos semi-empíricos disponíveis são ZDO [60], CNDO [61–62], INDO [63,64], NDDO [61,65], MINDO [66], MNDO [66,67], AM1 [68], PM3 [69], RM1 [70] e outros.

## 2.4 Simulação computacional

Uma ferramenta poderosa nos estudos de sistemas moleculares são as simulações computacionais, através delas podemos estudar propriedades fundamentais desses sistemas. As simulações computacionais se distinguem em duas metodologias diferentes: Simulação de Dinâmica molecular (DM), em que há uma dependência do tempo; e a simulação Monte Carlo (MC), esta realizada através de amostras aleatórias. Daremos ênfase a seguir a simulação MC.

### 2.4.1 Simulações com Monte Carlo (MC)

O método de Monte Carlo consiste, de forma simplificada, em gerar um conjunto de configurações representativas do sistema de forma probabilística, onde as propriedades do sistema são calculadas utilizando-se um conjunto de configurações geradas aleatoriamente. Este tipo de simulação é realizado através de programas computacionais, neste estudo utilizamos o DICE [71]. Será apresentada uma breve descrição da implementação que este programa segue.

Inicialmente é gerado uma configuração de um sistema de  $N$  moléculas confinadas em uma caixa cúbica, sujeito às condições do ensemble escolhido. Adiante, seguem-se basicamente três passos [48]:

- 1) Uma nova configuração é gerada selecionando uma molécula aleatoriamente. Sobre ela são realizados um movimento aleatório de translação ao redor do centro de massa e um movimento de rotação ao redor de um eixo, também escolhido aleatoriamente, dentro de um intervalo entre  $-15^\circ$  e  $15^\circ$ . A partir daí é usado o critério de Metropolis.
- 2) Calcula-se a diferença de energia entre as configurações. Se o valor for negativo, a configuração é aceita.

- 3) Caso a diferença de energia entre as configurações for maior que zero, é gerado um número aleatório  $p \in [0, 1]$ . Se o número é menor que a probabilidade de transição, a configuração é aceita. Caso contrário, é rejeitada.

Tem-se então a simulação computacional, que é constituída de duas partes. A primeira é o processo de termalização que transforma o sistema de uma configuração inicial gerada aleatoriamente para uma configuração compatível com a distribuição de Boltzmann [72].

Ao final desta primeira etapa, ocorre um processo de balanceamento, a partir do qual a configuração resultante é salva. Atributos obtidos através de simulações de MC são mostrados como médias no espaço amostral resultante. A configuração espacial como parte da amostragem é obtida com o auxílio de um gerador de números aleatórios. Ao final da simulação, parte-se para a análise das mesmas, onde propriedades usuais como energia e entalpia podem ser obtidas. Outra análise importante que pode ser feita são as chamadas funções radiais de pares, que permite obter a estrutura do solvente.

A função  $G(r)$  de distribuição radial de pares (RDF), pode analisar tanto a distribuição do solvente ao redor de um átomo específico quanto ao redor do soluto como um todo, para isso a RDF dos centros de massa entre soluto e solvente são analisadas. No caso de moléculas alongadas, entretanto, este tipo de análise pode não ser adequada [73] e uma nova RDF, chamada de MDDF (Minimum Distance Distribution Function) foi proposta [74]. Ela usa a menor distância entre o soluto e o solvente no histograma e pode ser normalizado usando uma caixa retangular em vez da distribuição esférica usual, por isso é mais adequado para moléculas planas ou alongadas.

#### 2.4.2 Potencial de Interação e Campo de Força

Um dos maiores desafios na realização de simulações computacionais é a escolha do campo de força, pois este define o potencial de interação utilizado para calcular as forças e energias do sistema. Um campo de força consiste em um conjunto de equações que descrevem o potencial de interação e um conjunto de parâmetros usados nessas equações. Atualmente, os campos de força mais usados para descrever sistemas moleculares são: GROMOS [75], OPLS [76], CHARMM [78,79], AMBER [80,81], etc.

O campo de força OPLS, aplicado nas simulações com dinâmica molecular e método Monte Carlo, desenvolvido por Jorgensen et al., tem como ideia principal a reprodutibilidade de propriedades estruturais e energéticas como densidade, distribuição radial de pares (RDF), energias de ligação para polimerização obtidas usando QM, energia livre de solvatação, etc.

## CAPÍTULO 3

### 3 RESULTADOS

---

#### 3.1 Introdução

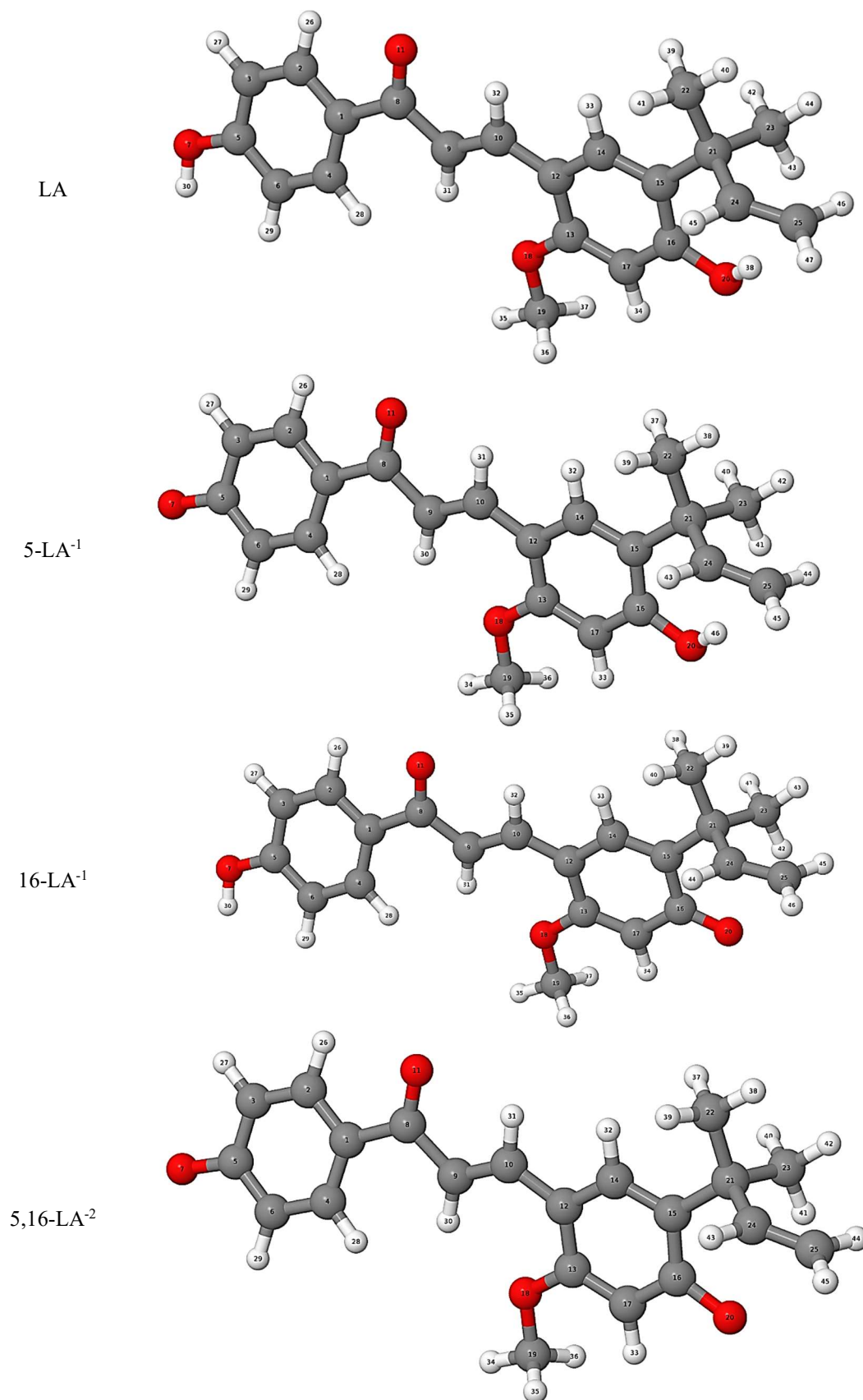
Neste capítulo são apresentados e discutidos os resultados obtidos nas análises propostas neste trabalho. Inicialmente, são apresentados os resultados obtidos com cálculos quânticos para a molécula Licochalcona-A (LA) na forma protonada e desprotonada. Na sequência, serão apresentados os resultados obtidos através das simulações computacionais usando o método Monte Carlo. Dessas simulações foram calculadas várias propriedades tais como densidade, energia potencial, entalpia, MDDF e RDF, dentre outras.

#### 3.2 Otimização de geometria

Inicialmente, realizamos o cálculo de otimização de geometria da LA com cálculos de mecânica quântica com o método CAM-B3LYP e a função de base 6-311++G\*\*. A otimização de uma molécula é importante para se prever a polaridade da mesma, o que possibilita o estudo das interações inter e intramoleculares, também possibilita a previsão de um arranjo molecular espacial mais adequado o que corresponde à menor energia. Sendo assim, otimizamos a geometria da LA, para fins de completitude e futuras comparações, em dois meios diferentes, em vácuo e em solução aquosa. Também foram feitas as otimizações das geometrias das espécies da LA desprotonada. Para esse cálculo, consideramos as seguintes espécies: (i) 5-LA<sup>-1</sup> (a LA desprotonada na posição 5 ou seja, sem o próton nessa posição e com carga -1); (ii) 16-LA<sup>-1</sup> (a LA desprotonada na posição 16, ou seja, sem o próton nessa posição e com carga -1) e (iii) 5,16-LA<sup>-2</sup> (a LA desprotonada nas posições 5 e 16, ou seja, sem os prótons nessas posições e com carga -2).

Diante das geometrias otimizadas, dispostas na figura 4, percebemos que os anéis aromáticos não estão no mesmo plano, sendo considerados como átomos centrais os carbonos C10, C12 e C13. As geometrias das espécies 5-LA<sup>-1</sup> e 16-LA<sup>-1</sup> representam isômeros, ou seja, são estruturas diferentes com a mesma fórmula molecular diferindo apenas a sequência que seus átomos estão ligados. São nessas posições, 5 e 6, que estão localizadas as duas hidroxilas da molécula, justificando assim as desprotonações realizadas nestes sítios, haja visto que as hidroxilas, ao serem desprotonadas, favorecem atrações do tipo dipolo-dipolo como as ligações de hidrogênio [82].

Figura 4: Geometrias otimizadas obtidas com o método CAM-B3LYP/6-311++G\*\* das espécies da LA protonada e desprotonadas, 5-LA<sup>-1</sup>, 16-LA<sup>-1</sup> e 5,16-LA<sup>-2</sup>.





Todos os cálculos quânticos foram feitos usando o programa GAUSSIAN [56]. Tais cálculos, a partir das geometrias otimizadas, nos permitiram obter propriedades de interesse para este estudo, tais como: energia livre de Gibbs (G), energia eletrônica (E) e momento de dipolo ( $\mu$ ), esses resultados estão dispostos na tabela 2. As propriedades em solução aquosa foram calculadas usando o modelo contínuo polarizável PCM [42].

Tabela 2: Energia eletrônica, energia livre de Gibbs e momento de dipolo da LA nas formas protonada e desprotonadas em fase vácuo e em solução aquosa. Para fins de comparação estão mostradas as diferenças de energia ( $\Delta$ ), comparando as formas desprotonadas com mesmo estado de carga.

Licochalcona-A	VÁCUO			SOLUÇÃO		
	$E_g$ (kcal/mol)	$G_g$ (kcal/mol)	$\mu_g$ (D)	$E_{sol}$ (kcal/mol)	$G_{sol}$ (kcal/mol)	$\mu_{sol}$ (D)
LA	-699092.17	-698883.84	5.22	-699104.19	-698895.83	7.20
5-LA <sup>-1</sup>	-698751.08	-698551.08	26.83	-698809.82	-698609.69	34.59
16-LA <sup>-1</sup>	-698755.29	-698556.30	7.64	-698807.06	-698607.05	11.79
$\Delta_{5-16}$	4.21	5.23		2.76	2.64	
5,16-LA <sup>-2</sup>	-698367.38	-698176.82	15.39	-698510.19	-698319.34	18.90

Analisando a tabela 2, comparando a LA protonada em vácuo e em solução aquosa, a diferença entre a energia livre de Gibbs e energia eletrônica para o meio vácuo foi de 208.33 kcal/mol e para a solução aquosa foi de 208.36 kcal/mol, esta diferença representa as contribuições das correções de ponto-zero, térmicas e entálpica para energia livre. Ainda em relação a LA protonada, obteve-se um momento dipolo de 5.22 D em vácuo e 7.20 D em solução aquosa, ou seja, um aumento de 37.93%.

Comparando as espécies da LA com apenas uma desprotonação, notamos que para a espécie 5-LA<sup>-1</sup> a diferença entre a energia livre de Gibbs e energia eletrônica para vácuo foi de 200 kcal/mol e para a solução aquosa foi de 208.13 kcal/mol. Para esta espécie teve-se um momento dipolo de 26.83 D em vácuo e 34.59 D em solução aquosa contabilizando um aumento de 28.92%. Em relação a espécie 16-LA<sup>-1</sup> a diferença entre a energia livre de Gibbs e energia eletrônica para vácuo foi de 198.99 kcal/mol e para a solução aquosa foi de 200.01 kcal/mol, com um momento dipolo de 7.64 D em vácuo e 11.79 D em solução aquosa, o que resulta um aumento de 54.32%.

Por último temos a espécie com duas desprotonações, 5,16-LA<sup>-2</sup>, onde para vácuo e solução aquosa obtivemos uma diferença de 190.56 kcal/mol e 190.85 kcal/mol entre a energia livre de Gibbs e energia eletrônica, respectivamente. O momento dipolo dessa espécie em vácuo foi de 15.39 D e em meio aquoso foi de 18.90 D, denotando um aumento de 22.81 %.

Uma última análise é feita em relação a energia livre de Gibbs. Esta propriedade é de fundamental importância para se prever a espontaneidade de uma reação química e

consequentemente sua estabilidade, é com ela que definiremos quais espécies passaram a ter foco nas simulações computacionais seguintes. Se o valor desta propriedade for negativo, diz-se que a reação é espontânea [83]. Notamos que a molécula LA protonada em vácuo teve uma energia livre de Gibbs com valor de -698883.84 kcal/mol, enquanto que no meio aquoso o valor foi de -698895.83 kcal/mol, ou seja, a LA protonada em meio aquoso teve uma maior energia livre de Gibbs (valor mais negativo). Com isso podemos prever que a LA protonada é mais estável em meio aquoso.

A análise da energia livre de Gibbs também deve ser feita para as espécies desprotonadas. De acordo com os valores da tabela 2, a espécie 5-LA<sup>-1</sup> em vácuo teve como valor para a energia livre de Gibbs igual a -698551.08 kcal/mol e em meio aquoso o valor foi de -698609.69 kcal/mol. Já a espécie 16-LA<sup>-1</sup> apresentou os seguintes resultados: -698556.30 kcal/mol e -698607.05 kcal/mol, em vácuo e aquoso respectivamente. Por fim temos a espécie com duas desprotonações, 5-16-LA<sup>-2</sup>, onde no vácuo o valor para a energia livre de Gibbs foi de -698176.82 kcal/mol e -698319.34 kcal/mol para o meio aquoso. Diante desses resultados, podemos então prever quais isômeros serão mais estáveis.

Tendo um grande interesse biológico e farmacológico sobre a LA, a comparação da energia livre de Gibbs neste trabalho foi feita para os valores obtido em meio aquoso. É neste meio que ocorre a maioria das reações nos seres vivos. Comparando os valores obtidos em meio aquoso para as espécies de mesmo estado de carga, 5-LA<sup>-1</sup> e 16-LA<sup>-1</sup>, notamos que a 5-LA<sup>-1</sup> tem um maior valor de energia livre de Gibbs, o que nos leva a prever que a 5-LA<sup>-1</sup> é mais estável que a 16-LA<sup>-1</sup>.

Após a comparação dos resultados para a energia livre de Gibbs, determinamos as espécies mais estáveis de acordo esta propriedade, sendo a LA protonada, 5-LA<sup>-1</sup> e 5,16-LA<sup>-2</sup>. Assim, adotamos essas espécies para os estudos seguintes, principalmente para o estudo dos espectros de absorção eletrônica e para realização das simulações computacionais. Portanto, foi descartada a espécie 16-LA<sup>-1</sup> nos estudos que seguem nesse trabalho.

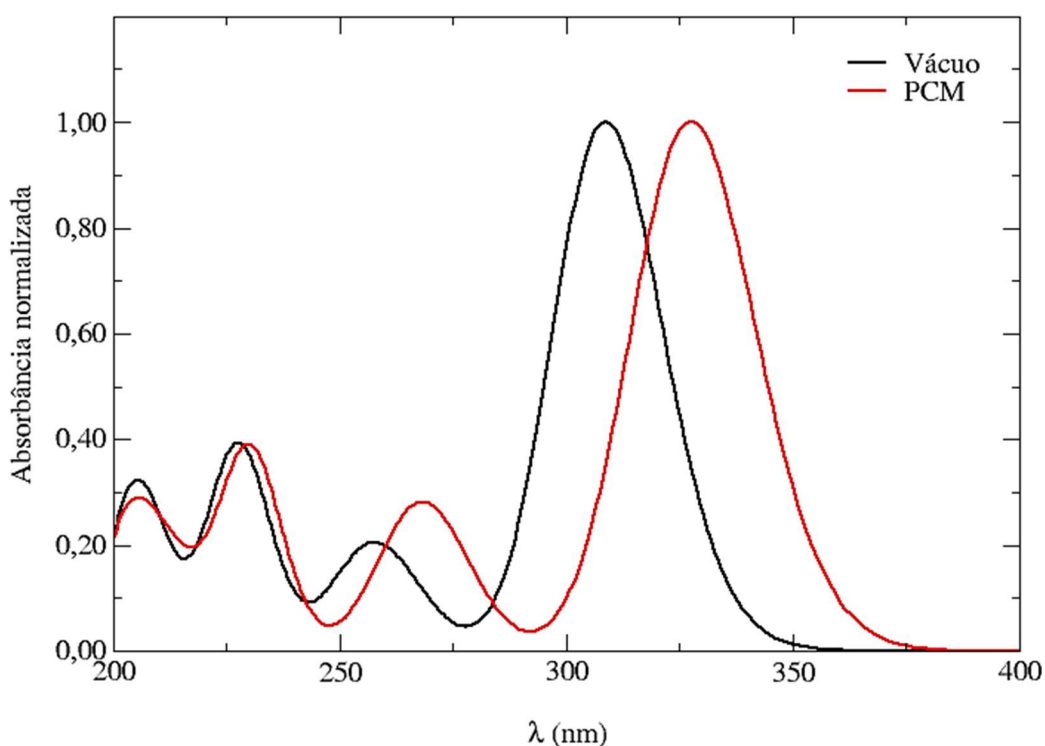
### 3.3 Espectro de absorção

No processo de transição eletrônica um elétron sai de um orbital de menor energia e passa a ocupar um orbital de maior energia, isto ocorre quando os elétrons absorvem energia ao serem expostos a radiação eletromagnética. Tal processo pode ser calculado teoricamente através de cálculos quânticos, passando a ser tratado como espectro eletrônico de absorção. Este espectro compreende a radiações com comprimento de onda na faixa de 800 a 200 nm, que cobre a região do UV-visível.

Determinamos, através de cálculos quânticos, os espectros eletrônicos de absorção da LA na forma protonada em vácuo e solução aquosa, e suas espécies desprotonadas mais estáveis somente em solução aquosa (PCM). As geometrias usadas para calcular o espectro eletrônico de absorção foram obtidas com o método CAM-B3LYP/6-311++G\*\*. Posteriormente, realizamos a convolução dos espectros obtidos com o método TD-CAM-B3LYP/6-311++G\*\* com o programa Gausssum [84] usando funções gaussianas.

Discutiremos primeiro os resultados obtidos com a LA na forma protonada em vácuo e em solução aquosa. Na figura 5 dispomos a convolução do espectro de absorção da LA em vácuo e solução aquosa, esta figura mostra que para ambos os meios houve quatro bandas de absorção, em que para comprimentos de onda abaixo de 250 nm as bandas são semelhantes. Para comprimentos de ondas maiores que 250 nm, nota-se que o espectro de absorção da LA em PCM tem um descolamento das bandas de absorção que tendem a comprimentos de ondas maiores, sendo assim há um deslocamento dos picos de absorbância, localizados em 308.39 nm para LA em vácuo e 327.66 nm para LA em solução aquosa.

Figura 5: Espectro de absorção normalizada para LA na forma protonada em vácuo e em solução aquosa calculado com o método CAM-B3LYP/6-311++G\*\*.



Comparando os resultados obtidos para a LA protonada em solução aquosa com o resultado obtido no trabalho experimental de Monti *et al* [35] notamos uma discrepância entre os mesmos, onde obteve-se uma faixa intensa de absorção em 383 nm. Tal discrepância provavelmente se deve ao fato de termos usado uma metodologia completamente diferente.

Vale ressaltar que estudos nesse sentido para a molécula LA são escassos, sendo encontrado até então apenas este trabalho de Monti *et al.*

Os espectros de absorção das espécies desprotonadas e a força do oscilador (em meio aquoso) estão dispostos na figura 6. Observando esta figura fica notável que a força do oscilador (linhas verticais em azul) tem picos correspondentes aos picos de absorbância normalizada, o que está de acordo com a literatura dessas duas propriedades [85], indicando assim, os comprimentos de onda que as espécies tendem a absorver mais luz. Para a espécie 5-LA<sup>-1</sup> a primeira banda de absorção, com comprimentos entre 400 e 325 nm, e a terceira banda de absorção, com comprimentos entre 250 e 200 nm, foram intensificadas com a respectiva desprotonação sofrida, havendo um pico máximo localizado em 359.48 nm. Já a espécie 5,16-LA<sup>-2</sup> teve apenas a terceira banda de absorção intensificada com as desprotonações sofridas, entre 350 e 450 nm, tendo um pico máximo em 392.75 nm. Outra observação a ser destacada aqui é que ao se desprotonar a LA os comprimentos de ondas obtidos foram maiores, ou seja, com deslocamentos para região de maiores comprimentos de onda (vermelho), sendo as forças do oscilador diretamente proporcionais a estes comprimentos.

Analisando os cinco valores máximos para as bandas dos espectros eletrônicos, mostradas na tabela 3, identificamos que a 1<sup>a</sup> transição, para todas as espécies, envolve os orbitais moleculares HOMO (highest occupied molecular orbital) e LUMO (lowest unoccupied molecular orbital), onde HOMO é o orbital mais alto ocupado e o LUMO é o orbital mais baixo desocupado.

Figura 6: Espectros de absorção normalizados para LA na forma protonada e desprotonadas em solução aquosa calculado com o método CAM-B3LYP/6-311++G\*\*.

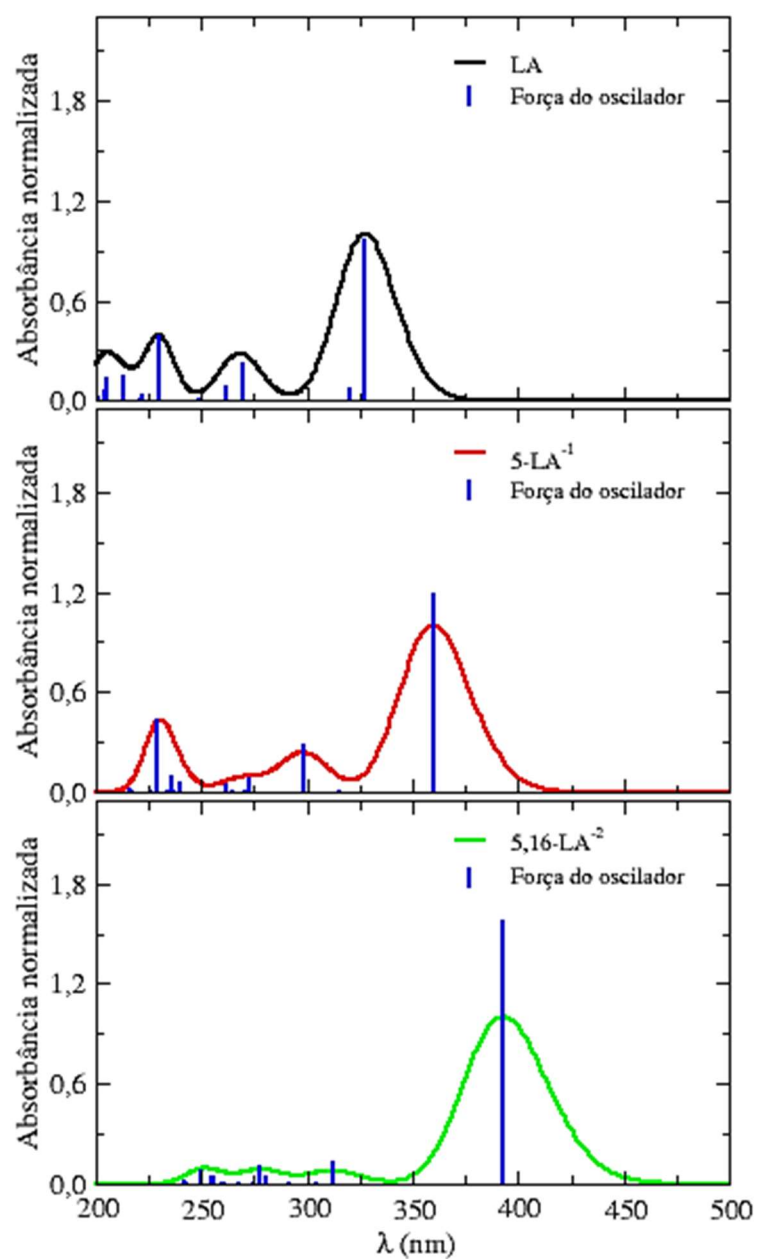


Tabela 3: Valores calculados para os máximos das bandas dos espectros eletrônicos de absorção da forma protonada e desprotonadas em vácuo e em solução. Os espectros foram calculados com o método TD-CAM-B3LYP/6-311++G\*\*. Entre parênteses estão os valores obtidos em vácuo.

	Comprimento de onda (nm)	Força do oscilador	Classificação das transições
LA (Vácuo)	327.66 (308.39)	0.96 (0.93)	HOMO→LUMO (HOMO→LUMO)
	269.88 (255.40)	0.22 (0.13)	H-2→LUMO, H-1→LUMO (H-1→LUMO, H-2→LUMO)
	230.03 (227.80)	0.38 (0.30)	H-2→LUMO, HOMO→L+6 (H-2→LUMO, HOMO→L+4)
	213.20 (208.53)	0.14 (0.09)	H-4→LUMO, H-3→LUMO (H-4→LUMO, H-1→L+5)
	204.71 (203.33)	0.12 (0.21)	HOMO→L+2, H-6→LUMO (HOMO→L+5, H-5→LUMO)
5-LA <sup>-1</sup>	359.48	1.18	HOMO→LUMO
	298.17	0.28	H-1→LUMO
	273.01	0.08	HOMO→L+9, HOMO→L+11
	235.61	0.09	H-4→LUMO
	229.16	0.43	H-3→LUMO, H-1→L+3
5,16-LA <sup>-2</sup>	392.75	1.57	HOMO→LUMO
	311.98	0.12	H-1→LUMO
	291.18	0.04	HOMO→L+1
	277.51	0.10	H-1→L+7, HOMO→L+7
	249.56	0.08	H-3→LUMO, HOMO→L+10

### 3.4 Simulações Computacionais

Nesta etapa do trabalho, como especificado no tópico de otimização de geometria, realizamos simulações com a molécula da LA, em estado neutro (protonada) e nas suas formas desprotonadas mais estáveis determinadas no processo de otimização de geometria da molécula, usando o programa DICE [71] com método de Monte Carlo (MC). Tais simulações foram realizadas usando uma caixa cúbica contendo um soluto (LA ou LA desprotonada) com 1000 moléculas de água no ensemble NTP em condições normais de temperatura e pressão. A densidade inicial para esta caixa foi de  $1 \text{ g/cm}^3$ , ressaltando que em toda a simulação a molécula da LA foi mantida rígida e foi utilizado o campo de força OPLS para o potencial de ligação intermolecular. A simulação foi realizada em dois estágios, o primeiro foi a termalização e o segundo as simulações propriamente ditas, conhecidas também como simulações de produção.

Antes das simulações de produção foi realizado o processo de termalização para a molécula LA protonada e suas espécies desprotonadas partindo de uma configuração totalmente aleatória consistindo de 30000 ciclos de MC. Esta etapa é importante para calcular as propriedades termodinâmicas que servem para mostrar que o sistema estudado atingiu o equilíbrio. As propriedades termodinâmicas calculadas nesta etapa estão mostradas na figura 7 e 8.

Figura 7: Densidade em  $\text{g/cm}^3$  versus o número de passos de MC da LA em estado neutro de carga em vácuo (a) em solução aquosa (b), e energia potencial em kcal/mol versus o número de passos de MC da LA em vácuo (c) em solução aquosa (d). Essas propriedades foram obtidas do processo de termalização.

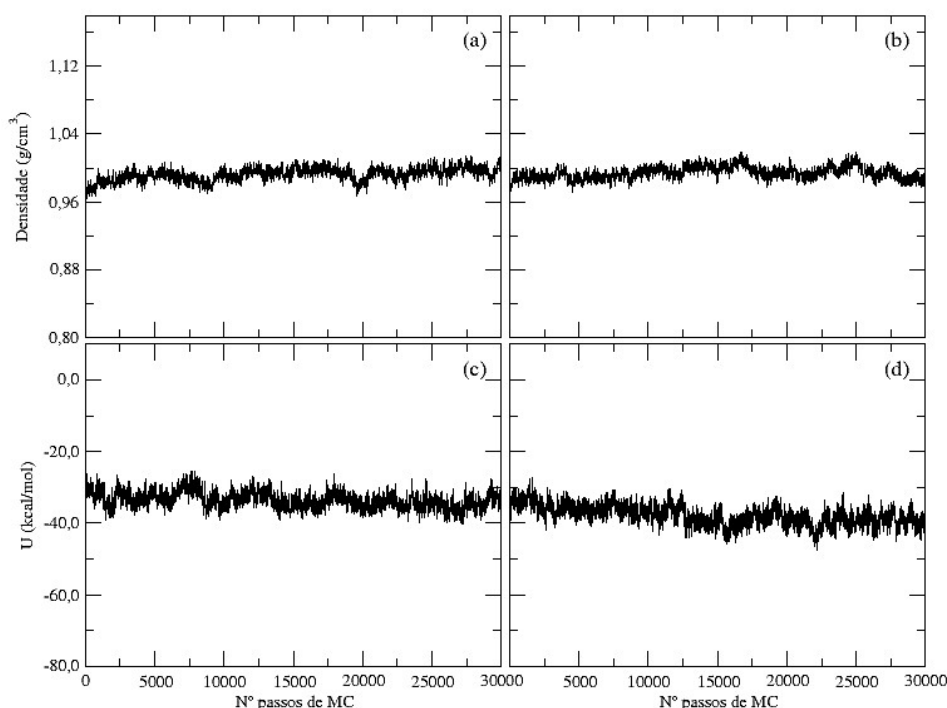
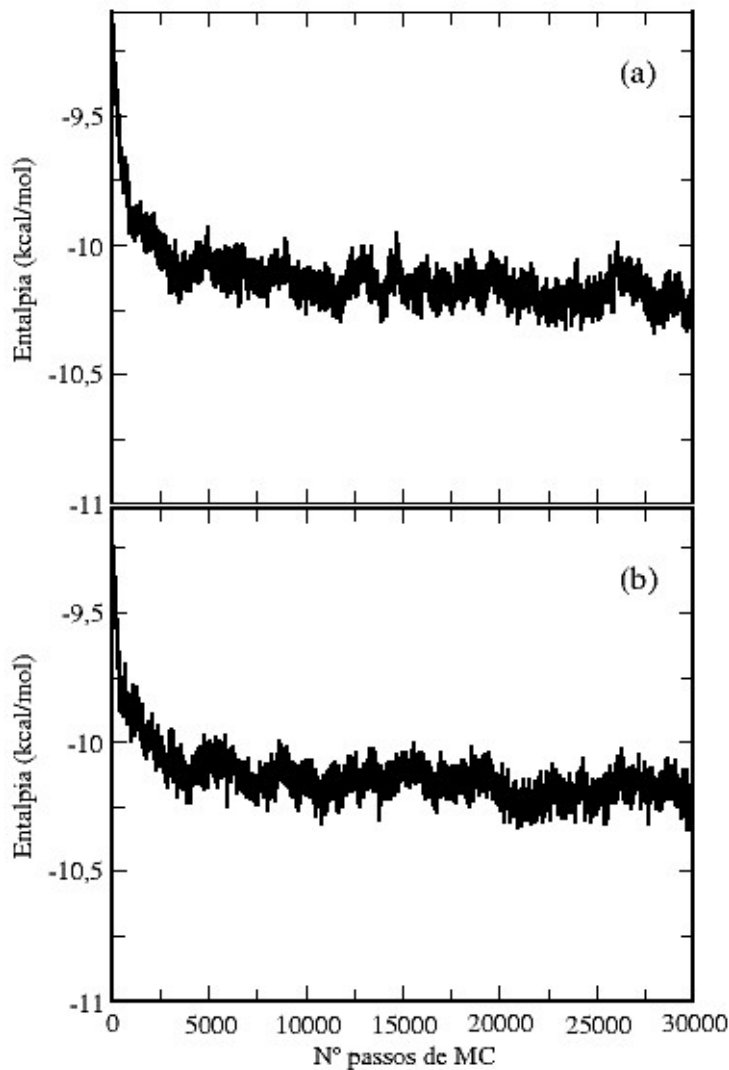


Figura 8: Entalpia em kcal/mol versus o número de passos para a simulação MC da LA em estado neutro de carga em vácuo (a) em solução aquosa (b). Essa propriedade foi obtida do processo de termalização.



Observamos que para a LA protonada o sistema atingiu uma energia potencial que variou em torno de -32.60 kcal/mol para a LA descrita com o conjunto de carga de vácuo e -38.09 kcal/mol para o conjunto de carga de meio aquoso, figura 7(c) e 7(d). A densidade do sistema não variou muito, ficando em torno de  $1 \text{ g/cm}^3$  como pode ser visto na figura 7(a) e 7(b). Em relação a entalpia, figuras 8(a) e 8(b), notamos que após 10000 passos de MC o sistema atingiu o equilíbrio.



As configurações geradas na fase de termalização não são interessantes e nem relevantes [40]. Já as configurações geradas nas simulações de produção foram consideradas nos cálculos das propriedades termodinâmicas e estruturais, que serão discutidas a seguir.

Tabela 4: Energia potencial total em kcal/mol, energia do soluto em kcal/mol, entalpia em kcal/mol e densidade em  $\text{g/cm}^3$  obtidos na simulação MC da LA em estado neutro de carga em vácuo, em solução aquosa e suas espécies desprotonadas tendo o solvente descrito com o modelo PCM. Entre parênteses estão os valores obtidos em vácuo.

	Energia potencial total (kcal/mol)	Energia do soluto (kcal/mol)	Entalpia (kcal/mol)	Densidade ( $\text{g/cm}^3$ )
LA (Vácuo)	-10.22(-10.22)	-38.09(-32.60)	-10.22(-10.22)	1.00(1.00)
5-LA <sup>-1</sup>	-10.31	-107.59	-10.31	1.00
5,16-LA <sup>-2</sup>	-10.39	-178.58	-10.39	1.00

Na tabela 4 estão presentes os valores obtidos nas simulações de produção da energia potencial total e energia do soluto além da entalpia e densidade. Esta simulação de produção parte da última configuração do processo de termalização e finaliza com 75000 passos de MC. Esses resultados indicam que a energia potencial total e a entalpia não aumentaram muito com as desprotonações, um aumento de 1.66% entre a LA protonada e a espécie 5,16-LA<sup>-2</sup>. Em contraste com a energia do soluto onde há um aumento maior com as desprotonações, um aumento de 182.46 % entre a LA protonada e a 5-LA<sup>-1</sup> e um aumento 368.84% entre a LA protonada e a 5,16-LA<sup>-2</sup>. A densidade se manteve em torno de 1  $\text{g/cm}^3$  durante a simulação.

A partir das propriedades dispostas na tabela 4 também foram calculadas outras propriedades de interesse como as que investigam a estrutura do solvente, neste trabalho a água, em torno da molécula LA (soluto). Será visto adiante a análise dessa estrutura, através de análise de MDDF, RDF e ligações de hidrogênio.

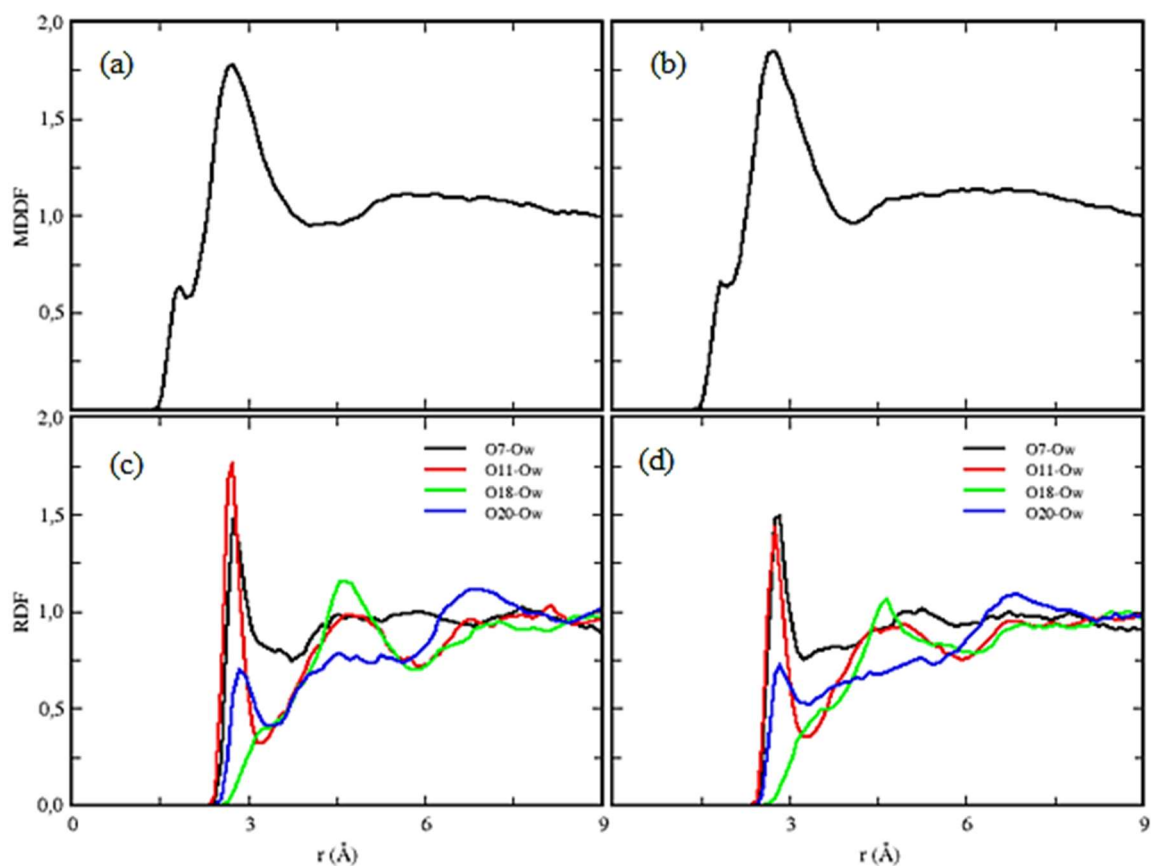
### 3.5 Estrutura do solvente em torno do soluto

Inicialmente será discutido as chamadas funções de distribuição radial de pares,  $G(r)$  e posteriormente as ligações de hidrogênios (LH). As figuras 9(a) e 9(b) apresentam as funções de distribuição de mínima distância (MDDF) obtidas da simulação com o soluto descrito com o conjunto de cargas PCM e vácuo respectivamente, em que a estrutura do solvente, no caso a água, é analisada ao redor do soluto, LA protonada, como um todo. Percebemos que os gráficos apresentam comportamentos bem semelhantes com picos iniciando e terminando aproximadamente na mesma distância  $r$ , entretanto optamos também por analisar de forma

discreta os números de moléculas de água estabelecido ao redor do soluto com os dois estados de carga.

Analisando figura 9(a), em que a LA foi descrita com o conjunto de cargas PCM, nota-se que a microcamada de solvatação (MS) tem um primeiro pico que se estende até uma distância de 2 Å, em que estiveram presentes 5.14 moléculas de água. Logo após, a função MDDF cresce e estabelece um novo pico, onde finda por volta de 4.0 Å, essa região somada a MS forma a primeira camada de solvatação (1ª CS), contendo 69.06 moléculas de água. Tem-se então, novamente um novo pico, definindo a segunda camada de solvatação (2ª CS), que somada as camadas anteriores tem um total de 275.54 moléculas de água. Para a análise da figura 9(b), em que o conjunto de cargas foi obtido em vácuo, esta foi semelhante a análise da figura 9(a), sendo assim para a MS, 1ª CS e 2ª CS tiveram 4.72, 68.11 e 273.82 moléculas de água, respectivamente.

Figura 9: MDDF e RDF da LA na forma protonada descrita com o conjunto de cargas obtidas em vácuo (b e d) e PCM (a e c) obtidas nas simulações computacionais.



As análises das MDDFs para as espécies desprotonadas 5-LA<sup>-1</sup> e 5,16-LA<sup>-2</sup> também foram feitas, estas apenas para o soluto descrito com o conjunto de cargas PCM. Como era esperado o número de moléculas de água foi maior em torno da espécie 5,16-LA<sup>-2</sup> (MS, 1ª CS

e 2ª CS tiveram 8.84, 68.71 e 273.41 moléculas de água, respectivamente) e com menos moléculas de água em torno da espécie LA protonada. Percebemos uma MS com picos maiores para as espécies desprotonadas em comparação com a da espécie protonada. Logo em seguida, na 1ª CS, a espécie protonada é que tem um pico maior e a espécie com um grau maior de desprotonação, 5,16-LA<sup>-2</sup>, tem um pico menor. A figura 10 ilustra este resultado.

As funções de distribuição radial de pares (RDF) estão presentes nas figuras 9(c) e 9(d). Nestas funções é analisada a distribuição do solvente ao redor de um sítio específico, neste trabalho analisamos a distribuição das moléculas de água ao redor dos átomos de oxigênio da LA protonada. Percebemos que os gráficos das RDFs seguem um padrão semelhante para a molécula nos dois estados de carga, PCM e vácuo. Notamos que o oxigênio O7 detém o maior pico de ligações com as moléculas de água, localizado em 2.75 Å, para o conjunto de cargas obtidas em vácuo. Para o conjunto de cargas descrito com PCM, o oxigênio O11 é que detém o maior pico de ligações com as moléculas de água, localizado em 2.85 Å.

Os valores discutidos acima estão dispostos na tabela 5 em que também estão presentes o número, distância, ângulo e energia de ligações de hidrogênio formadas entre as formas protonada e desprotonadas com as moléculas de água. Estas propriedades serão discutidas agora.

Figura 10: MDDF para LA protonada e as espécies desprotonadas 5-LA<sup>-1</sup> e 5,16-LA<sup>-2</sup> descritas com o conjunto de cargas em PCM calculadas com as simulações computacionais.

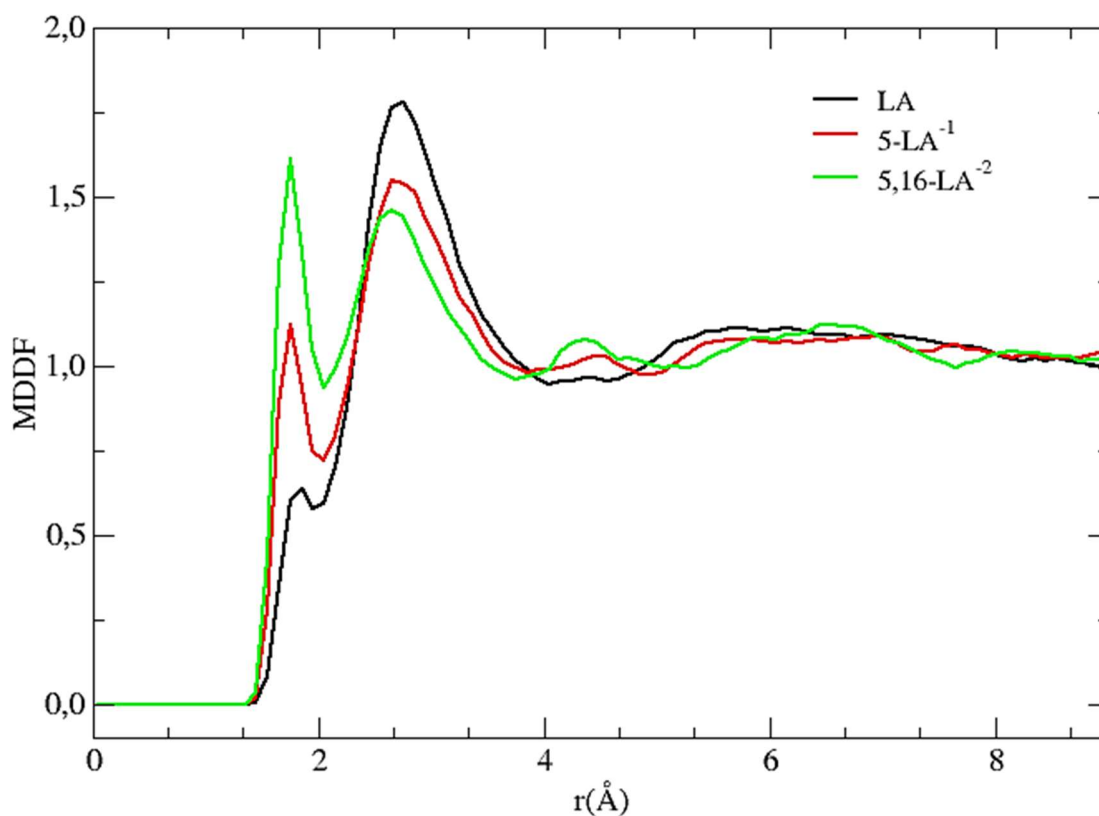


Tabela 5: Número de moléculas de água na microcamada de solvatação (MS), na primeira (1ª CS) e na segunda (2ª CS). Estão mostrados o número, distância, ângulo e energia de ligações de hidrogênio formadas entre as formas protonada e desprotonadas com as moléculas de água. Entre parênteses estão os valores obtidos em vácuo.

	<i>LA (vácuo)</i>	5-LA <sup>-1</sup>	5,16-LA <sup>-2</sup>
Análise das camadas de solvatação			
MS ( $r \leq 2.0 \text{ \AA}$ )	5.14 (4.72)	8.44	11.96
1ª CS ( $r \leq 4.0 \text{ \AA}$ )	69.06 (68.11)	68.71	70.20
2ª CS ( $r \leq 8.0 \text{ \AA}$ )	275.54 (273.82)	273.41	275.14
Análise das ligações de hidrogênio ( $N_{\text{HB}}$ )			
O7	1.01 (1.11)	3.71	3.83
O11	2.05 (1.80)	2.64	2.69
O18	0.27 (0.23)	0.33	0.68
O20	0.96 (0.87)	1.08	3.67
$\langle N_{\text{HB}} \rangle_{\text{total}}$	4.29 (4.01)	7.76	10.87
$\langle R_{\text{O-Ow}} \rangle (\text{\AA})$	2.86 (2.87)	2.80	2.79
$\langle \theta_{\text{OOH}} \rangle (^\circ)$	15.65 (16.44)	12.51	2.79
$\langle E \rangle (\text{kcal/mol})$	-5.01 (-3.97)	-10,07	-11.88

As ligações de hidrogênio, para sistemas polares, são o principal tipo de interação entre soluto e solvente, logo faz-se necessário estudar estas ligações para se ter um entendimento do processo de solvatação. Contudo, devemos estabelecer critérios que as definam. Uma forma sistemática e usada com excito [86, 87] de fazer isso é baseada no critério geométrico e energético [88, 89]. Os critérios usados são: um critério energético  $E$  para a energia de interação entre soluto solvente, um critério de distância  $R_{\text{O-Ow}}$  entre os oxigênios do soluto e da água, e um critério angular  $\Theta_{\text{OOH}}$  entre o oxigênio do soluto e a hidroxila da água. Neste trabalho utilizamos esta abordagem, como os seguintes critérios:  $R_{\text{O-Ow}} \leq 3.25 \text{ \AA}$ ,  $\Theta_{\text{OOH}} \leq 40^\circ$  e  $E \leq -0.001 \text{ kcal/mol}$ . Notamos pelos valores da tabela 5 que as simulações computacionais feitas estão em conformidade com os valores preestabelecidos.

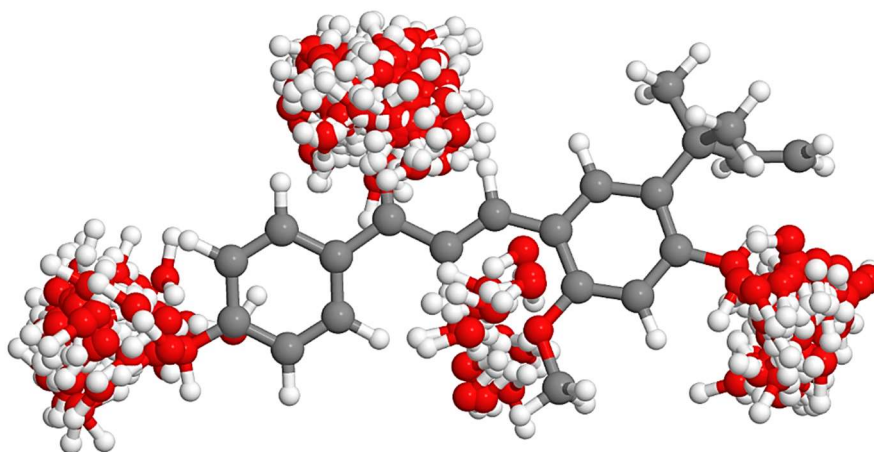
Analisando os resultados da tabela 5, observamos que para a LA protonada o oxigênio O11 é o que faz mais ligações de hidrogênio, visto que para o soluto descrito com o conjunto de cargas PCM e vácuo, obtêm-se aproximadamente 2.05 e 1.80 ligações de hidrogênio por configuração, respectivamente. O oxigênio que faz menos ligações de hidrogênio é o oxigênio O18 com 0.27 e 0.23 ligações de hidrogênio, para o soluto descrito com o conjunto de cargas

PCM e vácuo, respectivamente. O número total de ligações de hidrogênio, ou seja, a soma das ligações feitas por cada oxigênio da LA também está mostrada na tabela 5. Para o soluto descrito com o conjunto de cargas PCM, o número total de ligações de hidrogênio foi 4.29, já para o soluto descrito com o conjunto de cargas vácuo este valor foi de 4.01. A Ilustração da superposição das ligações de hidrogênio formadas entre a LA na forma protonada e as moléculas de água pode ser vista na figura 11.

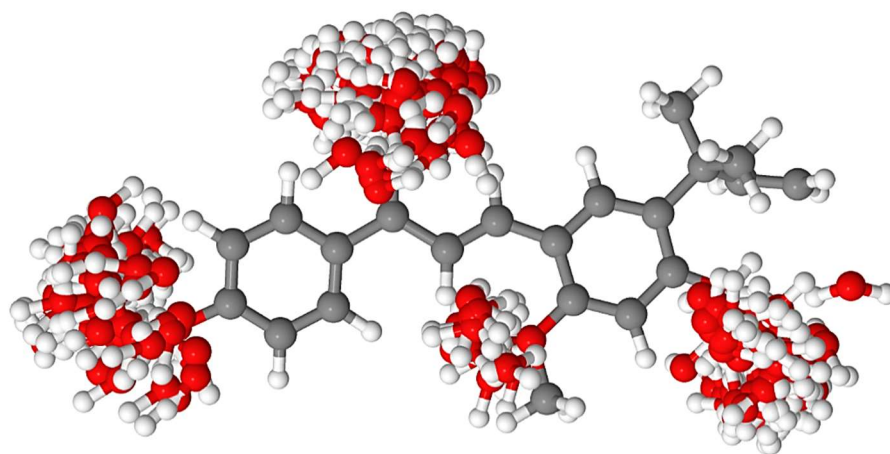
Para as espécies desprotonadas, a análise das ligações de hidrogênio foi feita apenas com o soluto descrito com o conjunto de cargas PCM, pois o estudo de molécula carregada em vácuo não é muito realista, porque o efeito de polarização não está incluso. Sendo assim, na tabela 5, o oxigênio O7 é que faz mais ligações de hidrogênio, na espécie 5-LA<sup>-1</sup> (3.71 ligações) e também na a espécie 5,16-LA<sup>-2</sup> (3.87 ligações). Em contrapartida o oxigênio O18 é o que faz menos ligações de hidrogênio, 0.33 para a espécie 5-LA<sup>-1</sup> e 0.68 para a espécie 5,16-LA<sup>-2</sup>.

O fato de os oxigênios O7, para as espécies desprotonadas, e O11, para a LA protonada, fazerem mais ligações de hidrogênio é devido a estes sofrem menos impedimentos estéricos, facilitando com isso a interação com a água, enquanto que o oxigênio O18 está protegido com as três ligações intramolecular.

Figura 11: Ilustração da superposição das ligações de hidrogênio formadas entre a LA na forma protonada e as moléculas de água. Em (a) são mostradas as ligações de hidrogênio formados na molécula descrita com o conjunto de carga em vácuo e em (b) com o conjunto de carga PCM.



(a)



(b)

## CAPÍTULO 4

---

### 4 CONCLUSÃO

Neste trabalho estudamos de forma teórica as propriedades estruturais e espectroscópicas da molécula Licochalcona-A no vácuo e em solução, através de cálculos quânticos com o funcional de densidade CAM-B3LYP e a função de base 6-311++G\*\*, modelo contínuo polarizável (PCM) e simulações computacionais usando método Monte Carlo. Os cálculos quânticos iniciais mostraram que a geometria otimizada da molécula LA e das suas formas desprotonadas apresentavam formas semelhantes, com os anéis aromáticos em planos diferentes.

Propriedades de interesse para este estudo, tais como: energia livre de Gibbs (G), energia eletrônica (E) e momento de dipolo ( $\mu$ ) também foram obtidas nos cálculos quânticos, com a LA protonada em vácuo e em solução aquosa. A diferença entre a energia livre de Gibbs e energia eletrônica para o meio vácuo foi de 208.33 kcal/mol e para a solução aquosa foi de 208.36 kcal/mol. Ainda em relação a LA protonada, obteve-se um momento dipolo de 5.22 D em vácuo e 7.20 D em solução aquosa, ou seja, um aumento de 37.93%. Em relação as espécies desprotonadas, notamos que ao desprotonar a LA, houve um aumento nos valores de G, E e  $\mu$ . Se compararmos, por exemplo, o  $\mu$  da espécie 5,16-LA<sup>-2</sup> com o valor do  $\mu$  da LA protonada percebemos um aumento de 194.83% no vácuo e 162.50% em meio aquoso, indicando assim uma maior polaridade.

Com a determinação da energia livre de Gibbs conseguimos prever a espontaneidade e consequentemente a estabilidade da LA e suas formas desprotonadas. A LA protonada mostrou-se mais estável em meio aquoso, onde o valor de G foi de -698895.83 kcal/mol. A comparação de G das espécies desprotonadas com o mesmo estado de carga foi feita em meio aquoso, em que prevemos que a espécie 5-LA<sup>-1</sup> (G = -698609.69 kcal/mol) é mais estável comparada com a espécie 16-LA<sup>-1</sup> (G = -698607.05 kcal/mol).

Para o espectro de absorção da LA protonada em vácuo e solução aquosa, nossos resultados mostraram que os picos de absorbância estão localizados em 308.39 nm para LA em vácuo e 327.66 nm para LA em solução aquosa. Foi visível que ao desprotonar a LA os comprimentos de ondas obtidos foram maiores, ou seja, com deslocamentos para região de maiores comprimentos de onda (vermelho). Também identificamos que as bandas dos espectros eletrônicos envolvem os orbitais moleculares HOMO e LUMO na primeira transição, para todas as espécies.

Com relação as simulações computacionais, observamos que ao final das configurações as propriedades atingiram um estado de equilíbrio. A energia potencial por molécula da LA protonada flutua em torno de um valor médio de -10,22 kcal/mol no vácuo e em solução aquosa. Com as desprotonações, a energia potencial por molécula da espécie 5-LA<sup>-1</sup> foi de -10.31 kcal/mol e -10.39 kcal/mol para a espécie 5,16-LA<sup>-2</sup>, valores obtidos em solução aquosa. A densidade do sistema estudado não variou muito durante a simulação, flutuando em torno do valor médio de 1 g/cm<sup>3</sup>. Em contraste com a energia do soluto onde há um aumento maior com as desprotonações, um aumento de 182.46 % entre a LA protonada e a 5-LA<sup>-1</sup> e um aumento 368.84% entre a LA protonada e a 5,16-LA<sup>-2</sup>, esse resultado mostra que as moléculas carregadas tiveram, em magnitude, valores maiores para a energia potencial de interação soluto-solvente.

Ainda nas simulações computacionais, usamos as chamadas funções de distribuição radial de pares, G(r) e posteriormente as ligações de hidrogênios (LH) para investigar a estrutura do solvente, neste trabalho a água, em torno da molécula LA e suas formas desprotonada (apenas para o soluto descrito com o conjunto de cargas PCM). O número de moléculas de água foi maior em torno da espécie 5,16-LA<sup>-2</sup> (MS, 1<sup>a</sup> CS e 2<sup>a</sup> CS tiveram 8.84, 68.71 e 273.41 moléculas de água, respectivamente) e com menos moléculas de água em torno, a espécie LA protonada. A fim de termos uma descrição mais detalhada da estrutura do solvente, usamos as RDF para tal fim na molécula LA protonada, com isso notamos que o oxigênio O7 detém o maior pico de interações com as moléculas de água para o conjunto de cargas obtidas em vácuo. Para o conjunto de cargas descrito com PCM, o oxigênio O11 é que detém o maior pico de interações com as moléculas de água.

Por fim, realizamos as análises de ligações de hidrogênio e observamos que os oxigênios O7, para as espécies desprotonadas, e O11, para a LA protonada, fizeram mais ligações de hidrogênio. Isso ocorre devido as posições estratégicas destes átomos, que sofrem menos impedimentos estéricos, facilitando com isso a interação com a água.

Diante dos resultados e conclusões apresentados neste trabalho, podemos concluir que as simulações computacionais e outras técnicas que aplicam esses métodos se apresentam como uma importante alternativa que possibilita o uso de uma gama de análises de forma interdisciplinar para a busca de soluções em diferentes áreas. Através dos estudos realizados, diversas propriedades estruturais e espectroscópicas da molécula LA foram apresentadas, o que não eram conhecidas na literatura até o momento.



**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- [01] Shibata, S. A Drug Over The Millennia: Pharmacognosy, Chemistry, and Pharmacology of Licorice. *Yakugaku Zasshi* 2000, 120, 849-862.
- [02] T. Fukai, A. Marumo, K. Kaitou, T. Kanda, S. Terada, T. Nomura, AntiHelicobacter pylori flavonoids from licorice extract, *Life Sci.* 71 (2002) 1449–1463.
- [03] J.H. Park, H.J. Lim, K.S. Lee, S. Lee, H.J. Kwak, J.H. Cha, H.Y. Park, Antiproliferative effect of licochalcone A on vascular smooth muscle cells, *Biol. Pharm. Bull.* 31 (2008) 1996 – 2000.
- [04] Si-Jun Kim, Cheol Gi Kim, So-Ra Yun, Jin-Kyung Kim, Jong-Gab Jun, Synthesis of licochalcone analogues with increased anti-inflammatory activity, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 24, 1 (2014) 181-185.
- [05] Chen M, Theander TG, Christensen SB, Hviid L, Zhai L, et al. Licochalcone A, a new antimalarial agent, inhibits in vitro growth of the human malaria parasite Plasmodium falciparum and protects mice from P. yoelii infection. *Antimicrob Agents Chemother*, 38 (1994) 1470–1475.
- [06] BEDANI, Raquel. Isoflavonas: Bioquímica, Fisiologia e Implicações para a Saúde. *Boletim do Centro de Pesquisa de Processamento de Alimentos*, 23, 1 (2015) 232.
- [07] *Current Organic Chemistry*, 2011, Vol. 15, No. 15.
- [08] *J. Nat. Prod. Flavonoids as Antioxidants*. American Chemical Society and American Society of Pharmacognosy, 63, 7, (2000) 1035–1042.
- [09] LOPES, R. M.; OLIVEIRA, T. T.; NAGEM, T. J.; PINTO, A. S. FLAVONÓIDES: Farmacologia de flavonóides no controle hiperlipidêmico em animais experimentais. *Biotecnologia Ciência & Desenvolvimento*. 18-22.
- [10] Gatta, D. M. P.; Franceschelli, S.; Felaco, M and Speranza, L. Department of Medicine and Science of Aging, University "G. D'Annunzio", Chieti 66100, Italy.
- [11] GOMES, F. I. Estudo fitoquímico e atividade biológica de duas espécies do semiárido paraibano: *Pithecoseris pacourinoides* Mart. (Asteraceae) e *Solanum rhytidoandrum* Sendtn. (Solanaceae). Dissertação de Mestrado, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, (2011).
- [12] Babasaheb P. Bandgar, Sachin A. Patil, Balaji L. Korbadi, Satish C. Biradar, Shivraj N. Nile, Chandrasahya N. Khobragade, Synthesis and biological evaluation of a novel series of 2,2-bisaminomethylated aurone analogues as anti-inflammatory and antimicrobial agents, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45, 7, (2010) 3223-322.
- [13] Said Eddarir, Nicole Cotelle, Youssef Bakkour, Christian Rolando, An efficient synthesis of chalcones based on the Suzuki reaction, *Tetrahedron Letters*, 44, 28, (2003) 5359-5363.
- [14] Alain Guida, Mohammed Hassane Lhouty, Didier Tichit, François Figueras, Patrick Geneste, Hydrotalcites a base catalysts. Kinetics of Claisen-Schmidt condensation, intramolecular condensation of acetylacetone and synthesis of chalcone, *Applied Catalysis A: General*, 164, 1–2, (1997) 251-264.
- [15] Gustavo Romanelli, Gustavo Pasquale, Ángel Sathicq, Horacio Thomas, Juan Autino, Patricia Vázquez, Synthesis of chalcones catalyzed by aminopropylated silica sol-gel under solvent-free conditions, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 340, 1–2, (2011) 24-32.
- [16] Zarbin, A. J. G.; *Quim. Nova*, 2007, Vol. 30, No. 6, 1469-1479.
- [17] M. K. A.; Fontenelle, R. O. S.; Magalhães, F. E. A.; Bandeira, P. N.; S.; Menezes, J. E. S. A.; dos Santos, H.; Potencial Farmacológico de Chalconas: Uma Breve Revisão Ferreira, *Revista Virtual de Química*, 10, 5, (2018) 1984-6835.

- [18] TOSTES, J. G. R. Estrutura Molecular: o conceito fundamental da química. Química Nova Na Escola, RJ, Vol 1, 1, 17-18 (1998).
- [19] NUSSENZVEIG, M. Curso de Física Básica - Vol. 4. 1a. edição. São Paulo: Editora Blucher, 1998.
- [20] NETO, A. S. A. Estudo Teórico de Propriedades de Moléculas Isoladas e em Meio solvente. Tese de doutoramento, Universidade de São Paulo, São Paulo (1999).
- [21] SILVA, N. O. Interações Moleculares entre Chalconas e Nanocarreadores Lipídicos: Correlação com as Atividades Antioxidante e Enzimática. Tese de Mestrado, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul (2020).
- [22] CHEMSRC, Licochalcone A. Disponível em: <[https://www.chemsrc.com/en/cas/58749-22-7\\_895710.html?msclkid=23eadd25d12b11ec992344131e1b3eea](https://www.chemsrc.com/en/cas/58749-22-7_895710.html?msclkid=23eadd25d12b11ec992344131e1b3eea)>. Acesso em: 14 de junho de 2022.
- [23] Indira, J.; Karata, P. P.; Sarojini, B.K. Growth, characterization and nonlinear optical property of chalcone derivative. Journal of Crystal Growth, v. 242, 209-214, 2002.
- [24] MIGUEL, Fábio. B. Síntese, Caracterização e Avaliação Biológica de Derivados Pirazolínicos Obtidos a partir de Chalconas e Curcuminas. Tese de doutoramento, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora (2016).
- [25] ÁVILA, H. P. Atividade Antibacteriana de Chalconas. Tese de Mestrado, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis (2008).
- [26] A.C. Devia, F.H. Ferretti, C.A. Ponce, F. Tomás, Conformational equilibrium and intramolecular hydrogen bond of 4'X and 4X substituted 2'(OH)chalcones, Journal of Molecular Structure: THEOCHEM, 493, 1–3, (1999) 187-197.
- [27] J. Chem. Employing NMR Spectroscopy To Evaluate Transmission of Electronic Effects in 4-Substituted Chalcones, Educ, 76, 5, (1999) 653.
- [28] Lothar W. Bieber. Química Orgânica Experimental: integração da teoria, experimento e análise, Química Nova, (1999) 605-609.
- [29] Dari Cesarin-Sobrinho, José Carlos Netto-Ferreira, Raimundo Braz-Filho. Efeito Da Substituição Por Átomos De Flúor No Equilíbrio Conformacional de Chalcona. Química Nova, 24, 5, (2001) 605-609.
- [30] SKOOG, Douglas A. **et al.** Fundamentos de Química Analítica. 8a. edição. Editora: Thomson, 2007.
- [31] ALCÁCER, L. Introdução à Química Quântica Computacional. 1a. edição. Lisboa. Editora: IST Press, 2007.
- [32] SILVA, M.Sc. C. B. Materiais Híbridos Baseados em Sílica/Chalconas como Sensores Ópticos. Tese de Bacharelado, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (2015).
- [33] CARVALHO, P. H. D. Isolamento e identificação da Licochalcona A a partir da Glycyrrhiza inflata e avaliação de suas atividades citotóxica in vitro e hepatoprotetora em modelo de lesão hepática em ratos. Tese de Mestrado, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora (2013).
- [34] Sandra Monti, Ilse Manet, Francesco Manoli, Giancarlo Marconi. Structure and properties of licochalcone A–human serum albumin complexes in solution: a spectroscopic, photophysical and computational approach to understand drug–protein interaction, Phys. Chem. Chem. Phys., 2008, 10, 6597–6606.
- [35] Sandra Monti, Stefano Ottani, Francesco Manoli, Giancarlo Marconi. Circular dichroism and theoretical studies on the inclusion of the antimalarian drug Licochalcone-A in  $\beta$ -cyclodextrin, J Incl Phenom Macrocycl Chem, 2007, 57:279–282.

- [36] C. Reichardt. Solvatochromic dyes as solvent polarity indicators. *Chem. Rev.* 94, 2319 (1994).
- [37] COUTINHO, k; MORGAN, N. H; Métodos de química teórica e modelagem molecular. 1. ed. São Paulo: editora Livraria da Física, 2007.
- [38] L. Onsager. Electric moments of molecules in liquids. *J. Chem. Soc.* 58, 1486 (1936).
- [39] J. G. Kirkwood. The interaction of ions in an ionic medium. *Chem. Phys.* 2, 351 (1934).
- [40] CUNHA, A. R. Estudos Teórico e Experimental de Propriedades Estruturais e Eletrônicas da Molécula Emodina em Solventes e em Bicamadas Lipídicas. Tese de Doutorado, Universidade de São Paulo, Instituto de Física, São Paulo (2014).
- [41] LIMA, Felipe. B. Modelagem Estrutural em Solução por Métodos Contínuos de Solvatação. Tese de Mestrado, Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife (2016).
- [42] S. Miertus, E. Scrocco e J. Tomasi. *Chem. Phys.* 55, 117 (1981)
- [43] C. P. Kelly, C. J. Cramer e D. G. Truhlar. *J. Phys. Chem. B* 110, 16066 (2006)
- [44] F. C. Hagemeister, C. J. Gruenloh e T. S. Zwier. *J. Phys. Chem. A* 102, 82 (1998).
- [45] N. Metropolis, A. W. Rosenbluth, M. N. Rosenbluth, A. H. Teller and E. Teller. Equation of state calculations by fast computing machines. *J. Chem. Phys.* 21, 1087 (1953).
- [46] B. J. Alder and T. E. Wainwright. Phase transition for a hard sphere system. *J. Chem. Phys.* 27, 1208 (1957).
- [47] B. J. Alder and T. E. Wainwright. Studies in Molecular Dynamics. I. general method. *J. Chem. Phys.* 31, 459 (1959).
- [48] SILVA, Fernando da. Estudo Teórico de Propriedades Eletrônicas e da Solvatação de Carbonatos Orgânicos em Meio Aquoso. Dissertação de Mestrado, Universidade de São Paulo, (2011).
- [49] Rossetti, H. L. Utilização de métodos de modelagem molecular para caracterização do sistema  $(n\text{BuCp})_2\text{Zr}(\text{CH}_3)_2$  imobilizado em sílica e ativado com  $\text{H}_2\text{O}$ . Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, (2006).
- [50] SANTOS, P. S. Estudo dos Mecanismos de Formação das Espécies PN e NS no Meio Interestelar, em Cometas e Atmosferas Planetárias. Dissertação de Mestrado, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, (2008).
- [51] SILVA, A. M. Propriedades Eletrônicas e Espectroscópicas de Aglomerados de Moléculas Interestelares. Tese de Doutorado, Universidade Federal De São Carlos, Manaus, (2014).
- [52] M. Born and J. R. Oppenheimer. Zur Quantentheorie der Molekeln. *Ann. Phys. Leipzig.* 84, 457 (1927).
- [53] ALBUQUERQUE, C. A. Modelagem Molecular Aplicada ao Desenvolvimento de Sistemas Nanoscópicosbioativos. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Itajubá, Itajubá, (2008).
- [54] ARRUDA, P. M. Algumas Considerações Sobre Conjuntos De Bases Para Cálculos de Propriedades Elétricas. Programa De Pós-Graduação em Física, Universidade Federal do Espírito Santo, Centro de Ciências Exatas, Vitória, (2009).
- [55] W. Kohn and P. Hohenberg. Inhomogeneous electron gas. *Phys. Rev.* 136, B864 (1964).

- [56] M. J. Frisch, et al. GAUSSIAN 03: Connected system of programs for performing semiempirical, ab initio, and density functional molecular orbital (MO) calculations, Gaussian, Inc. Wallingford CT, (2004).
- [57] K. Kim and K. D. Jordan. Comparison of density functional and MP2 calculations on the water monomer and dimer. *J. Phys. Chem.* 98, 10098 (1994).
- [58] P. J. Stephens, F. J. Devlin, C. F. Chabalowski and M. J. Frisch. Ab initio calculation of vibrational absorption and circular dichroism spectra using density functional force fields. *J. Phys. Chem.* 98, 11623 (1994).
- [59] ORTOLAN, A. O. Apostila de Práticas de Química Computacional. Trabalho de Conclusão de Curso, Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Pato Branco, (2014).
- [60] R. Pariser e R. G. Parr. *J. Chem. Phys.* 21, 466 (1953).
- [61] J. A. Pople, D. P. Santry e G. A. Segal. *J. Chem. Phys.* 43, S129 (1965).
- [62] J. A. Pople e G. A. Segal. *J. Chem. Phys.* 44, 3289 (1966).
- [63] J. A. Pople, D. L. Beveridge e P. A. Dobosh. *J. Chem. Phys.* 47, 2026 (1967).
- [64] M. Zerner. *Reviews in Computational Chemistry*. Eds. K. B. Lipkowitz e D. B. Boyd, VCH, New York, 313, (1991).
- [65] J. A. Pople e G. A. Segal. *J. Chem. Phys.* 43, S136 (1965).
- [66] M. J. S. Dewar e W. Thiel. *J. Amer. Chem. Soc.* 99, 4899 (1977).
- [67] W. Thiel. The MNDOC method, a correlated version of the MNDO model. *J. Am. Chem. Soc.* 103, 1413 (1981).
- [68] M. J. S. Dewar, E. G. Zoebisch, E. F. Healy e J. J. P. Stewart. *J. Amer. Chem. Soc.* 107, 3902 (1985).
- [69] J. J. P. Stewart. *J. Comput. Chem.* 10, 209 (1989).
- [70] G. B. Rocha, R. O. Freire, A. M. Simas e J. J. P. Stewart. *J. Comput. Chem.* 27, 1101 (2006).
- [71] K. Coutinho e S. Canuto. DICE: A Monte Carlo program for liquid simulation. University of São Paulo, São Paulo (2003).
- [72] S. R. A. Salinas. *Introdução à Física Estatística*. EDUSP, São Paulo, (2005).
- [73] GEORG, H.; COUTINHO, K.; CANUTO, S. Solvent effects on the UV-visible absorption spectrum of benzophenone in water: A combined Monte Carlo/quantum mechanics study including solute polarization. *The Journal of chemical physics*, v. 126, p. 034507, 2007.
- [74] CANUTO, S.; COUTINHO, K.; TRZESNIAK, D. New developments in Monte Carlo/quantum mechanics methodology. the solvatochromism of  $\beta$ -carotene in different solvents. *Advances in Quantum Chemistry*, v. 41, p. 161-183, 2002.
- [75] W. F. van Gunsteren, S. R. Billeter, A. A. Eising, P. H. Hünenberger, P. Krüger, A. E. Mark, W. R. P. Scott e I. G. Tironi. *Biomolecular Simulation: The GROMOS96 Manual and User Guide*. vdf Hochschulverlag AG an der ETH Zürich and BIOMOS B. V.: Zürich, Switzerland, (1996).
- [76] W. L. Jorgensen e J. Tirado-Rives. *J. Am. Chem. Soc.* 110, 1657 (1988).
- [77] A. D. MacKerell, D. Bashford, M. Bellott, R. L. Dunbrack, J. D. Evanseck, M. J. Field, S. Fischer, J. Gao, H. Guo, S. Ha, D. Joseph-McCarthy, L. Kuchnir, K. Kuczera, F. T. K. Lau, C. Mattos, S. Michnick, T. Ngo, D. T. Nguyen, B.
- [78] B. R. Brooks, R. E. Bruccoleri, B. D. Olafson, D. J. States, S. Swaminathan e M. Karplus. *J Comput. Chem.* 4, 187 (1983).
- [79] R. S.-. Ferrer, D. A. Case e R. C. Walker. *WIREs Comput. Mol. Sci.* 3, 198 (2013).

- [81] D. A. Case, T. E. Cheatham, III, T. Darden, H. Gohlke, R. Luo, K. M. Merz, Jr., A. Onufriev, C. Simmerling, B. Wang e R. Woods. *J. Computat. Chem.* 26, 1668 (2005).
- [82] SOLOMONS, T. W. Graham. *Química orgânica: volume 1*. 12<sup>a</sup>. edição. Rio de Janeiro: LTC, 2018.
- [83] RUSSELL, John B. *Química Geral: Volume 2*. 2a. edição. São Paulo: Pearson Universidades, 2000.
- [84] N. M. O'boyle1, A. L. Tenderholt e K. M. Langner. *J. Comput. Chem.* 29, 839 (2008).
- [85] P. Hannaford. The Oscillator Strength in Atomic Absorption Spectroscopy. *Microchemical Journal*, 63, 43-52, (1999).
- [86] COUTINHO, K.; CANUTO, S. The sequential Monte Carlo/Quantum Mechanics methodology. Application to the solvent effects in the Stokes shift of acetone in water. *Journal of Molecular Structure-Theochem*, v. 632, p. 235 (2003).
- [87] GEORG, H. C.; COUTINHO, K.; CANUTO, S. A sequential Monte Carlo/Quantum Mechanics study of the hydrogen-bond interaction and the solvatochromic.
- [88] MEZEL, M.; BEVERIDGE, D. L. Theoretical studies of hydrogen bonding in liquid water and dilute aqueous solutions. *Journal of Chemical Physics*, New York, v. 74, n. 1, p. 622-632 (1981).
- [89] SCEATS, M. G.; RICE, S. A. The water-water pair potential near the hydrogenbonded equilibrium configuration. *Journal of Chemical Physics*, New York, v. 72, n. 5, p. 3236-3247 (1980).