



Universidade de Brasília
Instituto de Química
Programa de Pós-Graduação em Química

Cálculos quânticos, modelo SAR e modelo estatístico aplicados à investigação de relações entre fragrância almiscarada e frequências vibracionais no infravermelho.

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química do IQ-UnB como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor.

Aluna: Daniela Regina Bazuchi Magalhães

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Elaine Rose Maia

Co-orientador: Prof. Emérito Dr. Dan Alan Lerner

Brasília, 21 de novembro de 2014.

COMUNICADO

Comunicamos a _____ da Defesa de Tese de Doutorado da aluna Daniela Regina Bazuchi Magalhães, intitulada “**Cálculos quânticos, modelo SAR e modelo estatístico aplicados à investigação de relações entre fragrância almiscarada e frequências vibracionais no infravermelho**”, apresentada no Instituto de Química da Universidade de Brasília em 21 de novembro de 2014.

Prof.^a Dr.^a Elaine Rose Maia
Presidente (IQ-UnB)

Prof. Dr. Edgardo Garcia
Membro Titular (IQ-UnB)

Prof.^a Dr.^a Maria Lucília dos Santos
Membro Titular (IQ-UnB)

Prof.^a Dr.^a Maria Suely Pedrosa Mundim
Membro Titular (IF-UnB)

Prof. Dr. Eduardo Basílio de Oliveira
Membro Titular (Dep. Tec. Alimentos-UFV)

Prof.^a Dr.^a Aline Lima de Oliveira
Membro Suplente (IQ-UnB)

Brasília, 21 de novembro de 2014.

Ite, missa est.

Deo gratias.

Decifra-me ou devoro-te.

Agradecimentos

Agradeço a Deus por sua paternal e pedagógica ação em minha vida, pelo bom-humor com que se dispõe em minhas orações, pelas lágrimas que já derramei, pela maravilhosa bagunça pela qual organiza a minha vida, pela companhia neste doutorado e na vida inteira. Agradeço a Ele por tantas coisas mais, mas que ficarão encerradas em nossos corações.

Agradeço ao meu marido Leslei Lester, que já enfrentou comigo um mestrado, uma mudança à França, um doutorado e várias pedras nos rins; e que trilha comigo a deliciosa aventura das nossas filhas lindas, Maria Regina e Maria Teresa, e desse nosso pequeno guerreiro José Felipe.

Agradeço aos meus pais, Kathia e Vítor, que oferecem os braços, o sangue, a companhia, a ajuda, os conselhos e consolos, nessa alegria que dulcifica a vida e sem a qual seria impossível a conclusão de mais esta etapa de minha vida.

Agradeço aos meus sogros e cunhado, Sr. Magalhães, sra. Graça e Charleston, pela disponibilidade, generosidade, sabedoria, alegria, amizade e calor de família, em riquíssima colaboração pela qual jamais serei suficientemente grata.

Agradeço à minha orientadora Elaine Rose Maia, que foi muito mais do que professora, amiga, orientadora, mestra, nesses anos todos de academia. Eu nunca serei suficientemente grata por tudo que aprendi e vivi, pela confiança em mim depositada, pela liberdade recebida, pelas aulas e correções, pelas oportunidades, e por sua genial companhia.

Agradeço pelo proveitoso estágio de doutorado em Montpellier, França, na ENSCM, sob co-orientação do professor Dan A. Lerner, com quem aprendi muito sobre a química e sobre a vida, da Dorothee Berthomieu, e da contribuição fundamental de Jean-Marie Bernassau. Muito obrigada a todos!

Agradeço à grande família, minha irmã Karina, vó Maria e sua perseverante oração a Dom Álvaro, tio Nando, tia Tuca, vó Iolanda e vô Geraldo, Dona Antônia, tias e tios, primos e amigos, que dão nova cor e leveza à vida.

Agradeço ao meu colega de caminhada Felipe Azevedo, pelo apoio e pela conversa, e rezo por seu sucesso pessoal e profissional.

Agradeço aos professores e demais profissionais que compõem o Instituto de Química da UnB, pela formação recebida e por todos os serviços prestados, na confiança de um Brasil melhor.

Resumo

Há a crescente busca, nos mercados nacional e internacional, por novidades em perfumaria, cosméticos e produtos de higiene pessoal. A orientação da síntese racional de novos odorantes depende das teorias que propõem a relação estrutura-odor. Uma delas é a teoria vibracional: esta defende que um conjunto de modos vibracionais dos odorantes, ocorrendo nas frequências da região do infra-vermelho (IV), são reconhecidos pelas proteínas receptoras de odorante como responsáveis pelo odor. Para investigar esta teoria, foram computados, por abordagem teórica, os espectros no IV para um conjunto de dezesseis almíscares e de sete compostos estruturalmente semelhantes aos almíscares selecionados, porém isentos do odor almiscarado. Os métodos computacionais envolveram mecânica molecular, dinâmica molecular, e um conjunto de métodos quânticos, a saber, os semi-empíricos AM1, PM3 e PM6, com o formalismo NDDO, e por DFT, usando-se como funcional de troca-correlação e base (GGA/PW91 / DNP) e o funcional híbrido e base (B3LYP / 6-311+G(d,p)), sucessivamente. As moléculas foram modeladas, primeiro, em ambiente sob vácuo, também denominados sistema molecular em fase gasosa ou modelo de molécula única; em seguida, em modelo contínuo de solvente, através do efeito Cosmo; e, finalmente, em ambiente discreto, com solvente explícito. Mais de 200 espectros foram obtidos e confrontados com seus espectros experimentais, quando disponíveis. Para o tratamento da informação, foram adotados critérios matemáticos e estatísticos. Do emprego de cálculos de médias ponderadas, aritméticas e desvio padrão obteve-se sucesso na construção de um modelo SAR que distinguiu almíscares dos não-almíscares. O uso da estatística F de ANOVA também indicou a distinção entre estes dois grupos. Logo, para os compostos estudados e para o odor almiscarado, conclui-se a relevância da ocorrência (1) de deformações angulares acopladas, ocorrendo em alcanos sobre uma sequência de carbonos secundários ou terciários; (2) de deformações angulares do tipo *scissoring* para grupos CH₂ e *umbrella* para grupos CH₃; (3) de deformações de ligações C=C de alquenos e carbonos aromáticos; e (4) de deformações simétricas de ligações N=O de grupos nitro. Conclui-se também que as intensidades destes modos no infra-vermelho participam determinadamente no diagnóstico do odor almíscar.

Abstract

There is an increasing demand for novelties in perfumery and cosmetics, both at national and international market. The guidance for rational synthesis of new odorants relies on theories that propose the relationship between structure and odor. One of these theories is the vibrational theory: it defends that a set of odorant vibrational modes, occurring at infrared (IR) frequencies, are recognized by odorant receptor protein as responsible for the odor itself. To investigate this theory, sixteen musk molecules and seven structurally similar molecules, but having no musk odor, have had their IR spectra collected through a theoretical approach. Computational methods were molecular mechanics, molecular dynamics, semi-empirical quantum methods AM1, PM3 and PM6, with NDDO formalism, and DFT quantum methods, with correlation-exchange functional and base (GGA/PW91 / DNP) and hybrid functional and base (B3LYP / 6-311+G(d,p)), successively. Molecules were firstly modeled under *vacuum* environment, which is also called molecular system for gas phase or single molecule model; then, under *continuum* solvation model, through the addition of Cosmo effect; and finally under discrete environment, with explicit solvent molecules. More than 200 spectra have been gathered and compared with experimental ones, when available. In order to deal with collected data, mathematical and statistical procedures have been adopted. From the employment of weighted and arithmetical averages and standard deviation values it was able to successfully build a SAR model that distinguished musks from non-musks. F-statistics from ANOVA also discriminated both groups. Therefore, among studied compounds and for their musk odor, data analysis indicates the relevance of the following modes: (1) coupled bending modes, occurring for alkane group along a sequence of secondary or tertiary carbons; (2) scissoring bending modes for CH₂ groups and umbrella bending modes for CH₃ groups; (3) C=C stretching modes for alkenes and aromatic carbons; and (4) symmetric stretching modes for nitro N=O groups. It was also possible to conclude that IR intensities for these modes take decisively place on discriminating musk odor.

Palavras-chave

Almíscares, teoria vibracional, cálculos quânticos semi-empíricos, AM1, PM3, PM6, DFT, GGA/PW91, B3LYP, 6-311+G(d,p), previsão teórica de espectros vibracionais, espectros IV, modelo SAR, modelo estatístico F de ANOVA.

Key words

Musks, vibrational theory, semi-empirical quantum methods, AM1, PM3, PM6, DFT, GGA/PW91, B3LYP, 6-311+G(d,p), theoretical forecast of vibrational spectra, IR spectra, SAR model, ANOVAs F statistical model.

Índice

Lista de abreviaturas e acrônimos	xii
Lista de figuras	xiv
Lista de tabelas	xvii
Lista de gráficos	xix
Capítulo 1- Introdução e objetivos	1
Panorama	2
Atualidade da pesquisa	3
Revisão crítica da literatura	4
Breve histórico sobre perfumes	4
Proteínas do sistema olfativo	6
Teorias que versam sobre relações estrutura-odor	11
Teoria vibracional	13
Revisão dos métodos computacionais em modelagem de odorantes	18
Objetivos da pesquisa	19
Referências	20
Capítulo 2- Métodos e metodologias	28
Base de dados contendo os almíscares e não-almíscares sob estudo	29
Apresentação de métodos e da metodologia de trabalho	33
Fundamentação	33
Mecânica Molecular	34
Dinâmica Molecular	38
Comportamento das moléculas em solução	40
Métodos quânticos semi-empíricos	45
Metodologia SCF	47
Teoria do Funcional Densidade	47
Espectroscopia no IV e IETS	51
Metodologia	53
Obtenção das geometrias iniciais, por Mecânica e Dinâmica Moleculares	53
Estudo em meio solvatado	54
Cálculos por Mecânica Quântica	55
Mecânica Quântica, por AM1, PM3 e PM6	55
Mecânica Quântica, DFT com o funcional GGA/PW91	56

Mecânica Quântica, DFT com o funcional híbrido B3LYP	56
Fluxograma	57
Referências	58
Capítulo 3- Resultados e discussão	65
Mecânica e Dinâmica Moleculares	66
Análise preliminar das temperaturas e tempos para a análise dos espaços conformacionais moleculares. Exemplificação através do pentadecanolídeo e do romandolídeo.	66
Aspectos gerais de três dentre os gráficos tradicionais para análise de trajetórias dinâmicas	67
Análise de gráficos gerados para o pentadecanolídeo e o romandolídeo	69
Pentadecanolídeo a 300 K e 300 ps	69
Pentadecanolídeo a 350 K e 1 ns	71
Pentadecanolídeo a 650K e 1 ns	72
Romandolídeo a 350K e 1 ns	74
Romandolídeo a 650K e 1 ns	75
Comentários gerais sobre os resultados dos cálculos efetuados por MM e DM	76
Métodos quânticos semi-empíricos	77
AM1 para o pentadecanolídeo	77
As cargas atômicas parciais pelo método de Mülliken, contornos de potenciais eletrostáticos e os orbitais HOMO e LUMO para um primeiro confórmero do pentadecanolídeo.	79
As cargas atômicas parciais pelos métodos de Mulliken e ESP, contornos de potenciais eletrostáticos e os orbitais HOMO e LUMO para um segundo confórmero do pentadecanolídeo.	81
Deslocamentos químicos do ¹³ C previstos por AM1	82
Dados físico-químicos obtidos, através dos cálculos QSE (AM1, PM3 e PM6), para todos os confórmeros dos odorantes 1-23.	85

Métodos de hamiltoniano efetivo	92
GGA/PW91 para o pentadecanolídeo	93
B3LYP para o pentadecanolídeo	100
GGA/PW91 e B3LYP para todos os compostos	101
Referência	105
Capítulo 4- Análise dos espectros no IV	106
Espectros calculados por AM1 sob vácuo	107
Comparação dos espectros IV provenientes de AM1, PM3 e PM6, para modelos de moléculas únicas.	114
Comparação dos espectros QSE com a teoria vibracional	122
Espectros em ambiente solvatado	125
Espectros IV sob vácuo por GGA/PW91 / DNP e B3LYP / 6-311+G(d,p)	140
Comparação dos espectros <i>ab initio</i> com a teoria vibracional	150
Recurso matemático estabelecido	150
Colecção e interpretação dos dados	152
Carência da banda em 2000-2400 cm ⁻¹	154
Dados por GGA/PW91 e atividade almiscarada	155
Dados por B3LYP e atividade almiscarada	155
Recurso estatístico estabelecido	156
Referências	161
Capítulo 5- Conclusão	162
Anexos	171
Anexo I- Confórmeros preferenciais escolhidos por critérios de maior estabilidade e diferenciação de formas. Diferença de valores de energia potencial total obtidos após sequencia de cálculos por MM/DM/MM, subtraindo a energia do confórmero menos estável à energia do confórmero mais estável.	172
Anexo II- Valores teóricos dos deslocamentos químicos, em ppm, gerados por NDDO AM1, PM3 e PM6.	180
Anexo III- Discussão acerca da terminologia adotada na espectroscopia de IV	203
Anexo IV- Histogramas das frequências teóricas por GGA/PW91 na região dos 500-900 cm⁻¹ do IV para as moléculas 1-23.	210

Lista de abreviaturas e acrônimos

6-311+G(d,p): função de base (*Single first polarization and diffuse functions*)

ACM: *Acyclic Musk*

AM1: *Austin Model 1*

B3LYP: funcional híbrido que inclui o *exchange* de Hartree-Fock com o *exchange - correlation* de DFT (*Hybrid functional including a mixture of Hartree-Fock exchange with DFT exchange-correlation*)

CAS: *Chemical Abstract Number*

CAMD: *Computer-Aided Molecular Design*

CITIES: *Convention on International Trade in Endangered Species of Wild Fauna and Flora*

CHYPRE: *Character Prediction*

COSMO: *Conductor-like Screening Model*

DFT: Teoria do Funcional da Densidade (*Density Functional Theory*)

DM: Dinâmica Molecular (*Molecular Dynamics*)

DNP: base duplo-numérico com função de polarização (*double-numeric with polarization functions quality basis set*)

G α : Subunidade α do trímero α , β e γ que compõem a GPCR

GDP: Guanosina difosfato

GGA: Aproximação de Gradiente Generalizado (*Generalized Gradient Approximations*)

GMCP: *G-Membraned Coupled Proteins*

GPCR: *G-Proteins Coupled Receptor*

GTP: Guanosina trifosfato

IETS: *Inelastic Electron Tunneling Spectroscopy*

IV: Infravermelho

MCM: *Macrocyclic musk*

MM: Mecânica Molecular (*Molecular Mechanics*)

MNDO: *Modified Neglect of Diatomic Overlap*

MOPAC: *Molecular Orbital PACkage*

NDDO: *Neglect of Diatomic Differential Overlap (NDDO) method*

NM: *Nitro Musk*

OBP: *Odorant Binding Protein*

OR: *Odorant Receptor*

OSN: *Olfactory Sensory Neurons*

PDB: *Protein Data Bank*

PCM: *Policyclic musk*

PM3: *Parameterized Method 3*

PM6: *Parameterized Method 6*

PCA: *Principal Components Analysis*

PW91: *funcional de correlação Perdew e Wang 1991*

QSAR: *Quantitative Structure-Activity Relationship*

QSE: *Quântico Semi-Empírico*

SCCP: *Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-food Products*

SOR: *Structure Odor Relationship*

Lista de figuras

Figura 1. Primeiras fragrâncias obtidas sinteticamente.	5
Figura 2. Sistema olfativo.	7
Figura 3. OBP 1E00 e odorante na cavidade de recepção.	8
Figura 4. Visão esquemática de uma GMPC, com adaptações.	9
Figura 5. Transdução.	10
Figura 6. Modelo bioquímico simplificado da teoria vibracional.	14
Figura 7. Coleção dos almíscares e não-almíscares em estudo.	29
Figura 8. Forças de interações e deformações que estão implícitas, quando da composição de um Campo de Forças.	35
Figura 9. Gráficos de controle de trajetória dinâmica a 300 K e 300 ps gerados para o pentadecanolídeo (1).	70
Figura 10. Gráficos de controle de trajetória dinâmica a 350 K e 1 ns gerados para o pentadecanolídeo (1).	71
Figura 11. Gráficos de controle de trajetória dinâmica a 650 K e 1 ns gerados para o pentadecanolídeo (1).	73
Figura 12. Confórmeros triados para o pentadecanolídeo (1), já energeticamente otimizados.	74
Figura 13. Gráficos de controle de trajetória dinâmica a 350 K e 300 ps gerados para o romandolídeo (14).	74
Figura 14. Gráficos de controle de trajetória dinâmica a 650 K e 1 ns gerados para o romandolídeo (14), ilustrando a escolha	75
Figura 15. Confórmeros triados para o romandolídeo (14), já energeticamente otimizados.	76
Figura 16. Gráficos relativos ao processo de minimização energética para o pentadecanolídeo, pelo método AM1.	78
Figura 17. Distribuição parcial de cargas atômicas pelo método de Mulliken, contornos de potenciais eletrostáticos (+/- 0,016 Ha) e os orbitais atômicos HOMO e LUMO, calculados por AM1 para o pentadecanolídeo, na conformação indicada.	80
Figura 18. Para um segundo confórmero do pentadecanolídeo, por AM1: a) Contornos de potenciais eletrostáticos (+/- 0,016 Ha) (a cor azul cobalto corresponde à densidade positiva, e vermelha, à negativa); b) distribuição de cargas atômicas parciais de Mulliken (à esquerda) e por ESP (à direita); c) contorno dos orbitais moleculares HOMO e LUMO, da esquerda para a direita, respectivamente.	82
Figura 19. Espectro experimental de ^{13}C para o pentadecanolídeo, do banco de dados do SDBS.	83
Figura 20. Deslocamentos químicos experimentais de RMN de ^{13}C para o pentadecanolídeo e os teóricos, calculados por AM1.	84
Figura 21. Gráficos de energia vs iterações em busca de um mínimo local para o pentadecanolídeo. (a) Correção <i>coarse</i> ; (b) correção entre <i>coarse</i> e <i>medium</i> ; (c) de <i>medium</i> para <i>fine</i> ; e) de <i>fine</i> para o cálculo de frequência, por GGA/PW91.	95

Figura 22. Progressão de correções geométricas segundo precisão de cálculo, por GGA/PW91, para o pentadecanolídeo.	96
Figura 23. Para o pentadecanolídeo, por GGA/PW91: a) Contornos de potenciais eletrostáticos (a cor azul cobalto corresponde à densidade positiva, e vermelha, à negativa); b) distribuição de cargas atômicas parciais de Mulliken (à esquerda) e por ESP (à direita); c) contorno dos orbitais moleculares HOMO e LUMO, da esquerda para a direita, respectivamente.	98
Figura 24a. Espectros IV obtidos por AM1 para os compostos 1-13 .	108
Figura 24b. Espectros IV obtidos por AM1 para os compostos 14-20 .	109
Figura 24c. Espectros IV obtidos por AM1 para os compostos 21-23 .	110
Figura 25. Espectro IV do pentadecanolídeo, obtido em filme de nujol, do banco de dados NIST e SDBS (respectivamente, acima e abaixo, na figura).	111
Figura 26. Visualização (<i>snapshots</i>) dos modos vibracionais particulares ao pentadecanolídeo, por AM1, e as respectivas frequências teóricas: grande discrepância frente aos dados experimentais.	113
Figura 27a. Espectros obtidos por AM1 (linha azul), PM3 (linha vinho) e PM6 (linha verde) para os MCM 1-5 .	115
Figura 27b. Espectros obtidos por AM1 (linha azul), PM3 (linha vinho) e PM6 (linha verde) para os PCM 6-10 .	116
Figura 27c. Espectros obtidos por AM1 (linha azul), PM3 (linha vinho) e PM6 (linha verde) para os NM 11-13 .	117
Figura 27d. Espectros obtidos por AM1 (linha azul), PM3 (linha vinho) e PM6 (linha verde) para os ACM 14-16 .	118
Figura 27e. Espectros obtidos por AM1 (linha azul), PM3 (linha vinho) e PM6 (linha verde) para os análogos macrocíclicos 17-18 e análogos acíclicos 19-20 .	119
Figura 27f. Espectros obtidos por AM1 (linha azul), PM3 (linha vinho) e PM6 (linha verde) para os nitro-análogos 21-23 .	120
Figura 28. Espectros experimentais no IV em nujol para o exaltolídeo (racemato) e a globanona (racemato).	121
Figura 29. (a) Cela cúbica contendo molécula central (romandolídeo) envolta por 309 moléculas-solvente ($C_2H_5OH:H_2O$: 70:30 V/V), estudado por MM e MD.	127
Figura 29. (b) Molécula central (romandolídeo) envolta por 61 moléculas-solvente; (c1) Sistema molecular formado por romandolídeo e 27 moléculas-solvente compondo a primeira camada de solvatação, estudado por AM1. Visão em plano superior das moléculas em estilo “ <i>ball and stick</i> ”; (c2) Mesmo sistema com mesma disposição espacial das moléculas em representação de átomos esféricos com seus respectivos raios de van der Waals; (d) Sistema molecular composto pelo romandolídeo e as moléculas-solvente que a ele se ligam por ligações hidrogênio, além de estabelecerem ligações hidrogênio entre si, a nível DFT.	128
Figura 30. Diversos espectros teóricos na região do IV para o romandolídeo.	130
Figura 31a. Espectros obtidos por GGA/PW91 para os compostos 1-10 .	140
Figura 31b. Espectros obtidos por GGA/PW91 para os compostos 11-20 .	141

Figura 31c. Espectros obtidos por GGA/PW91 para os compostos 21-23 .	142
Figura 32a. Espectros obtidos por B3LYP para os compostos 1-10 .	142
Figura 32b. Espectros obtidos por B3LYP para os compostos 11-20 .	143
Figura 32c. Espectros obtidos por B3LYP para os compostos 21-23 .	144
Figura 27. Histograma referente às frequências teóricas estipuladas por GGA/PW91 para o Romandolídeo 15 no intervalo de 500-900 cm ⁻¹ .	157

Lista de tabelas

Tabela 1. Primeiras fragrâncias obtidas sinteticamente: nomes e registro CAS.	5
Tabela 2. Odorantes sob estudo.	30
Tabela 3. Comparação dos erros médios estabelecidos por AM1, PM3 e PM6, para os elementos H, C, N, O, F, P, S, Cl, Br, I.	47
Tabela 4. Critérios adotados para a precisão dos cálculos QSE.	55
Tabela 5. Critérios adotados para a precisão dos cálculos DFT.	56
Tabela 6. Temperaturas de ebulição teóricas para os compostos 1-23 .	68
Tabela 7. Dados físico-químicos obtidos, por AM1 , para os confórmeros mais estáveis dos odorantes 1 a 23 .	85
Tabela 8. Dados físico-químicos obtidos, por PM3 , para os confórmeros mais estáveis dos odorantes 1 a 23 .	86
Tabela 9. Dados físico-químicos obtidos, por PM6 , para os confórmeros mais estáveis dos odorantes 1 a 23 .	87
Tabela 10. Valores teóricos gerados por DMol ³ / GGA/ PW91 / DNP para os compostos 1-23 .	101
Tabela 11. Valores teóricos gerados por Gaussian/ B3LYP / 6-311+G(d,p) para os compostos 1-23 .	102
Tabela 12. Resumo das principais frequências e intensidades vibracionais para validação do espectro teórico, por AM1, do pentadecanolídeo 1 .	111
Tabela 13. Principais modos vibracionais para comparação dos dados QSE frente aos experimentais.	122
Tabela 14. Diversos estiramentos carbono-oxigênio para o romandolídeo, segundo espectro obtido para molécula única, por AM1, sob efeito COSMO.	132
Tabela 15. Diversos estiramentos carbono-oxigênio para o romandolídeo solvatado, sistema corrigido por AM1, contendo a primeira camada de solvatação.	134
Tabela 16. Diversos estiramentos carbono-oxigênio para o romandolídeo, as moléculas que a ele se ligam por ligações hidrogênio, e as moléculas de solvente que com as primeiras estabeleceram ligações hidrogênio, por AM1.	135
Tabela 17. Diversos estiramentos carbono-oxigênio para o romandolídeo sob vácuo, corrigida por GGA/PW91, usando GGA/PW91 sem efeito COSMO.	136
Tabela 18. Diversos estiramentos carbono-oxigênio para o romandolídeo, em molécula única corrigida por GGA/PW91, sob efeito COSMO.	138
Tabela 19. Principais modos vibracionais para comparação dos dados de hamiltoniano efetivo frente aos experimentais.	145
Tabela 20. Médias das intensidades teóricas por GGA/PW91 e B3LYP nas regiões de 700 cm ⁻¹ , 1000 cm ⁻¹ e 1500 cm ⁻¹ no espectro IV.	147
Tabela 21. Modos vibracionais mais importantes para os compostos 1-5, 8, 10 e 12 , de acordo com GGA/PW91, B3LYP e dados experimentais.	149
Tabela 22. Desvios estimados sobre as diferenças entre as frequências experimentais e teóricas para GGA/PW91 e B3LYP.	149

Tabela 23. Frequências centrais calculadas para as bandas centradas em 700, 1000 e 1500 cm^{-1} para os compostos 1-23 segundo dados por GGA/PW91 .	153
Tabela 24. Frequências centrais calculadas para as bandas centradas em 700, 1000 e 1500 cm^{-1} para os compostos 1-23 segundo dados por B3LYP .	154
Tabela 25. Médias ponderadas e intervalo de confiança para o Romandolídeo 15 , segundo método <i>bootstrap</i> .	158
Tabela 26. Dados percentuais sobre as larguras das bandas para os compostos 1-23 , segundo método <i>bootstrap</i> .	159
Tabela 27. Valores de $-P$ segundo estatística F da ANOVA.	160

Lista de gráficos

Gráfico 1. Calores de formação, em kcal.mol ⁻¹ , segundo os métodos QSE.	88
Gráfico 2. Diferença de energia HOMO-LUMO, em Ha, segundo os métodos QSE.	89
Gráfico 3. Potenciais de ionização, em Ha, segundo os métodos QSE.	90
Gráfico 4. Comparação das cargas atômicas parciais sobre os átomos de oxigênio, para os grupos R-O-R' e C=O, calculadas pelo método de Mülliken, segundo os métodos QSE.	91
Gráfico 5. Propriedades termodinâmicas em função da temperatura, para o pentadecanolídeo, por GGA/PW91.	100
Gráfico 6. Valores de energias finais, em kcal.mol ⁻¹ , segundo os métodos <i>ab initio</i> utilizando os funcionais e as bases GGA/PW91 / DNP e B3LYP/ 6-311+G(d,p).	102
Gráfico 7. <i>Gap</i> de energia HOMO/LUMO, em Ha, segundo os métodos <i>ab initio</i> utilizando os funcionais e as bases GGA/PW91 / DNP e B3LYP/ 6-311+G(d,p).	104
Gráfico 8. Intervalos dos modos vibracionais mais importantes nos compostos 1-23 , obtidos experimentalmente, por GGA/PW91 e por B3LYP.	146

Capítulo 1

Introdução e objetivos

Panorama

Este trabalho compendia os anos de pesquisas iniciados em meu mestrado e aprofundados neste doutorado. Por herança do mestrado tem-se a investigação inicial da relação frequências vibracionais no infravermelho (IV) - odor almiscarado, que se fundamenta na teoria vibracional. Esta teoria, recentemente reformulada por Luca Turin, propõe que específicos modos vibracionais, a intensidades específicas, são os responsáveis pelo reconhecimento biológico de cada odor. Assim, o mencionado autor propõe que todos os almíscares devem apresentar três bandas de maior intensidade no espectro de infravermelho, centradas em 700, 1500 e 2200 cm^{-1} , somando um ombro em 100 cm^{-1} . Em meu mestrado, sete compostos almiscarados foram modelados (que compõem os sete primeiros compostos da lista atual de odorantes) por mecânica e dinâmica moleculares, por cálculos quânticos semi-empíricos NDDO AM1 e *ab initio* GGA/PW91 / DNP, na teoria DFT, todos para moléculas únicas sob vácuo, obtendo assim dois espectros teóricos no infravermelho por molécula. Estes foram comparados aos espectros experimentais, ao que se verificou a acurácia dos resultados por PW91. Por fim, um modelo simples de aproximação matemática foi formulado, o qual confirmou que as mencionadas bandas típicas de almíscares eram obtidas nos espectros teóricos.

Os subsequentes anos de estudo tornaram maior o número de almíscares analisados, além dos sete não almíscares adicionados ao grupo, compondo uma base de dados de 23 moléculas a serem modeladas teoricamente. Além disso:

- variaram-se as metodologias na geração de espectros teóricos, quando odorantes foram imersos em solventes no *continuum* (implícitos) e com moléculas explícitas; e todos os modelos moleculares foram analisados por três métodos quânticos semi-empíricos (PM3 e PM6, além de AM1) e quântico por DFT, com o funcional híbrido B3LYP de Gaussian 9.0[®], além de PW91 de DMol³/Materials Studio[®];
- modificou-se o recurso matemático empregado na lide com os dados espectroscópicos e
- aprofundou-se a interpretação dos resultados - e do entendimento - de quais modos vibracionais provavelmente se responsabilizam pela caracterização do odor almiscarado, através de inclusão de um modelo de relação estrutura-atividade (SAR) e de um modelo estatístico F de ANOVA .

O ineditismo desta pesquisa consiste, portanto, no levantamento de aspectos estruturais químicos relacionados ao odor almiscarado, dentro da teoria vibracional, com o emprego de diferentes níveis de teoria em química computacional, com metodologia sólida e extensa.

Atualidade da pesquisa

Perfume é, ao parecer da ANVISA, “*o de composição aromática à base de substâncias naturais ou sintéticas que, em concentração e veículos apropriados, tenha como principal finalidade a odorização de pessoas ou ambientes, incluídos os extratos, as águas perfumadas, os perfumes cremosos, preparados para banhos e os odorizantes de ambientes, apresentados em forma líquida, gelificada, pastosa ou sólida*”.¹ Distingue-se dos cosméticos e dos produtos de higiene em sua finalidade primeira, a de aromatizar, ainda que todos contemplem os odorantes em suas formulações (como também o têm desinfetantes, detergentes, entre outros saneantes). Assim, a vasta aplicação de odorantes em diversos bens de consumo, inclusive os mais corriqueiros, engendra um potencial de pesquisa e desenvolvimento químicos continuamente crescentes. Este cenário vê-se reforçado pelo descrito num recente relatório de pesquisa de mercado:² (i) o Brasil é o segundo maior consumidor mundial em perfumaria, (ii) São Paulo é o terceiro pólo mais importante no desenvolvimento de perfumes no mundo (atrás de Nova Iorque e Paris), (iii) cinco das maiores empresas mundiais em perfumes investiram, no Brasil, aproximadamente R\$ 160 milhões em um ano, de agosto de 2012 até agosto de 2013.

Enfrentar a demanda por novos e melhores perfumes implica, também, em reconhecer a multidisciplinaridade do tema, que compreende áreas de domínio farmacêutico, químico, biológico, físico, estatístico, industrial, comercial e econômico.³ Há a procura por novos odores, tanto de origem natural quanto sintética; há a investigação das estruturas fisiológicas de homens e animais presentes no trato olfativo; há o questionamento sobre o modo com que estes reconhecem o odor, como a possibilidade do reconhecimento do odor não ocorrer através de receptores.⁴ Sobre o reconhecimento biológico do odor questiona-se: - o mapeamento das áreas cerebrais que apresentam respostas a diferentes odores; - o estudo das redes neurais olfativas e sua organização; - o estudo e a caracterização das proteínas envolvidas no transporte e reconhecimento dos odorantes; - a reversibilidade e estabilidade das ligações odorante-proteína; - a investigação sobre memória olfativa e sobre as possíveis formas de introduzir o volátil ao nariz (quer numa respiração mais profunda,

quer mais breve). Pesquisas que versem sobre a estrutura molecular dos odorantes delineiam a enantioisomeria, a diastereoisomeria (entre outras simetrias) dos mesmos e os diferentes odores que ocorrem entre os isômeros; outras correlacionam propriedades moleculares (como distâncias, momentos de dipolo, presença de grupos funcionais, rigidez ou flexibilidade) de diversos odorantes e traçam um perfil olfativo; e, ainda, densa é a literatura contendo a descrição de sínteses e patentes de novos odorantes. Além da interdisciplinaridade das ciências, o artigo “l’Odeur du Parfum”, escrito por Rémi Biette,⁵ é uma excelente referência na descrição da contradição e complexidade dos perfumes, em sua raiz histórica, filosófica, lingüística, literária, bibliográfica. Todos estes aspectos da pesquisa serão tratados no título “Revisão crítica da literatura”, sem que se alcance o esgotamento do assunto: naturalmente, o material disponível no tocante a odores e olfato é muito mais vasto, e compreende grandes obras a citar o recente livro “*Olfactory Cognition*”.⁶

Revisão crítica da literatura

Breve histórico sobre perfumes

Perfumes são tão antigos quanto a humanidade. Das tumbas do Egito, arqueólogos descobriram que era comum na vida diária e nos cultos o emprego de tinta para olhos e face, de óleos e sólidos de gordura animal. Os incensos foram também usados, encontrados mais comumente na tumba dos sacerdotes egípcios.^{7,8} De fato, a palavra *incense* vem do latim *incendere*, que significa “queimar” ou “acender”; já a palavra *perfume* vem de *per fumum*, através da fumaça: ambas são fundadas no hábito dos egípcios de queimarem óleos em alabastros (os mais antigos datando de 3100 aC)⁹ na oferenda a deuses. Tal cultura tornou-se comum em nações como China, Índia, Mesopotâmia, Grécia, Palestina, Roma, Pérsia, Arábia.¹⁰ A primeira fragrância gerada de flores ocorreu na Pérsia, quando Avicenna (nome latinizado para IbnSīnā, que viveu entre 980-1037 dC) desenvolveu a destilação alambica, que se atrelava a um condensador que recolhia o óleo floral.¹¹ Foi em 1370, a pedido da Rainha Elizabete da Hungria, que primeiro surgiu a mistura dos óleos aromáticos a uma solução alcoólica: este se chamou *l’Eau de la Reine de Hongrie*, ou Água da Hungria, e foi elaborado em Montpellier, França.¹² Grasse, muito próxima a Montpellier, foi outra cidade francesa que logo se tornou famosa. Lá ocorria a manufatura do couro, e, para esconder o desagradável cheiro de urina empregado do amaciamento do mesmo, exigiu de seus *maîtres gantier parfumeurs* a criação dos perfumes.¹³ Logo Grasse se tornou o primeiro centro industrial de perfume.¹⁴ O último

salto rumo à perfumaria moderna veio em 1876, quando a cumarina (1, Figura 1 e Tabela 1) foi primeiramente sintetizada, seguida por outros odorantes: salicilaldeído (2) e vanilina (3) no mesmo ano, fenilacetaldéido, 4, em 1883, piperonal, 5, em 1890, o nitromuskxylol ou musk xileno, 6, em 1891, e a β -ionona, 7, em 1893.¹⁵

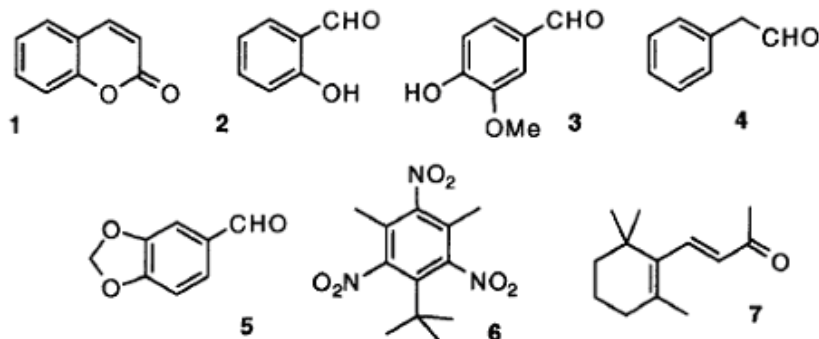


Figura 1. Primeiras fragrâncias obtidas sinteticamente.⁶⁰

Tabela 1. Primeiras fragrâncias obtidas sinteticamente: nomes e registro CAS.

Nome genérico	IUPAC	Formula química	Número CAS
Cumarina	2-H-cromeno-2-ona	C ₉ H ₆ O ₂	91-64-5
Salicilaldeído	2-hidroxi benzaldeído	C ₇ H ₆ O ₂	90-02-8
Vanilina	4-hidroxi-3- metoxibenzaldeído	C ₈ H ₈ O ₃	121-33-5
Fenilacetaldéido	2-fenilacetaldéido	C ₈ H ₈ O	122-78-1
Piperonal	3,4-(metilenodioxi) benzaldeído	C ₈ H ₆ O ₃	120-57-0
Nitromuskxylol ou musk xylene	5-tert-butil-2,4,6- trinitro-meta-xileno	C ₁₂ H ₁₅ N ₃ O ₆	81-15-2
β-ionona	β : (3E)-4-(2,6,6- trimetilciclohex_1-en-	C ₁₃ H ₂₀ O	79-77-6

Em 1º de julho de 1975 entrou em vigor o acordo internacional CITIES (do inglês *Convention on International Trade in Endangered Species of Wild Fauna and Flora*), válido hoje em 175 países, para regulamentação do uso e intercâmbios de animais selvagens e plantas.¹⁶ Este acordo determina, por exemplo, ser ilegal a caça do veado almiscareiro em seu habitat de natural ocorrência (Rússia e Mongólia), sendo esta uma espécie ameaçada de extinção.¹⁷ Das glândulas anais do veado almiscareiro

eram extraídos os almíscares **1** e **2**. O acordo também determina que os usuários de produtos naturais estão obrigados a comprovar que suas fontes são renováveis e sustentáveis. Neste sentido, em 23 de julho de 1997 foi criada pela União Européia um comitê científico (chamado SCCP, *Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-food Products*) para orientar consumidores sobre riscos de saúde e problemas relacionados ao ambiente e relativos aos produtos naturais disponíveis no mercado.¹⁸ Também na França há, por exemplo, o Groupe Ecocert, uma companhia independente de certificação fundada em 1991 que, ao criar padrões de renovação e sustentabilidade acerca de produtos de cosméticos naturais e orgânicos para perfumaria domiciliar, entre outros, os baliza e certifica frente à sociedade.¹⁹

Por fim, a discussão acerca de dermatites e demais alergias geradas ao contato dos perfumes é outro elemento direcionador na síntese, elaboração e aceitação dos odorantes. As dermatites se caracterizam pela hipersensibilidade a substâncias do ambiente, e acarretam em diferentes doenças como eczema, asma e rinoconjuntivite, e, num estágio mais avançado, em síndromes respiratórias, gastrointestinais e da pele.²⁰ Para a perfumaria, acusa-se a ocorrência de reações nos pulsos, atrás das orelhas, pescoço e nas mãos, além de asma alérgica devido à inalação de fragrâncias. Os casos somam aproximadamente 1% dos usuários.^{21,22,23,24,25,26} Paralelamente, alguns autores reportam a previsão toxicológica de odorantes através de estudos *in silico*.^{27,28,29}

Assim, a preocupação com a toxicidade das fragrâncias e a regulamentação dos produtos naturais mudou o cenário na química dos perfumes. Químicos e farmacêuticos se unem (também) no desafio de encontrar e gerar novos odorantes que sejam de agradável e inédito odor, obtidos em alto grau de pureza e rendimentos financeiramente favoráveis, que sejam aprovados nos testes toxicológicos e atendam aos padrões das agências reguladoras.³⁰ O tempo entre a concepção de um odorante e sua inserção no mercado é estimado em décadas.¹⁶

Proteínas do sistema olfativo

Para alcançar as narinas, todo odorante deve ser volátil. Isso restringe a massa molar dos odorantes à faixa de 150-300 Da.²⁷ O processo da inalação do odorante é controlado pelo córtex no sistema nervoso central, determinando a ação dos músculos olfativos (prócero, nasal e depressor de septo, de natureza lisa)³¹ de forma que a:

- i) breve inalação dos odorantes é necessária à percepção do odor;
- ii) esta modula sua intensidade e identidade;

- iii) gera um primeiro sinal nervoso e determina se a próxima respiração será mais longa ou será interrompida.^{32,33}

Então os odorantes alcançam o epitélio nasal, constituído de células de sustentação e neurônios sensoriais olfativos (do inglês *OSN*, *Olfactory Sensory Neurons*), umedificadas pelo muco nasal (Figura 2).

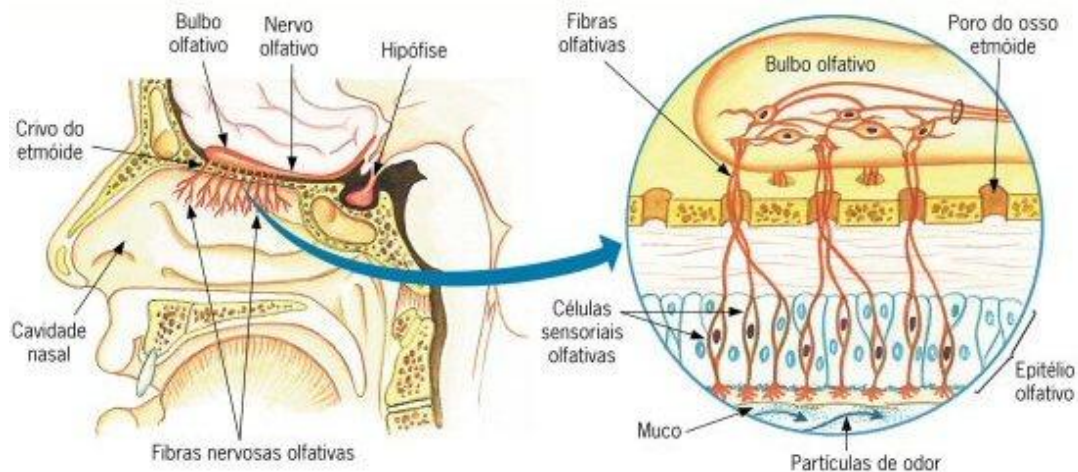


Figura 2. Sistema olfativo.³⁴

Na Figura 2 se observa que as células sensoriais olfativas ficam dispostas perpendicularmente à cavidade nasal, e apresentam uma de suas extremidades expostas ao muco. Nessas extremidades se encontram as GMCP (*G-Membraned Coupled Proteins*), que recebem este nome por estarem sempre associadas às camadas bilipídicas das células e por serem capazes de se ligar à guanosina trifosfato (ou GTP). As OBPs (do inglês, *Odorant Binding Protein*) conduzem os odorantes até os ORs, que pertencem à classe A das GMPCs, aqui chamados GPCRs (*G-Protein Coupled Receptor*),³⁵ e à subfamília δ , que abrange aproximadamente 388 proteínas receptoras.³⁶ Um OR é capaz de atuar como agonista e antagonista no reconhecimento do odor, por isto os ORs previstos no genoma humano, cerca de uma centena, são capazes de reconhecer todas as fragrâncias existentes; além disto, cada OR é capaz de receber diversos odorantes, e, simultaneamente, odorantes distintos são reconhecidos por ORs distintos.³⁷ Sua distribuição sobre o epitélio é inespecífica, induzindo à conclusão de que esta distribuição não depende de propriedades físico-químicas dos odorantes, tais como volatilidade e solubilidade.³⁸

No muco nasal ocorrem as OBPs do sistema olfativo.³⁹ As OBPs são proteínas pequenas, de aproximadamente 19 kDa, solúveis em água, pertencentes à classe de proteínas carreadoras conhecidas por lipocalinas.⁴⁰ A lipocalina é, segundo definição do *Virtual Health Library*,⁴¹ uma “família variada de proteínas extracelulares que se

ligam às moléculas hidrofóbicas pequenas. Foram originalmente caracterizadas como proteínas transportadoras; entretanto, podem ter papéis adicionais, como participar na formação de complexos macromoleculares com outras proteínas e se ligarem a receptores da superfície celular". As OBPs são encontradas na lateral da cavidade nasal, e se ligam reversivelmente a diversos odorantes. São três as suas possíveis funções: a primeira seria a de transportadora dos odorantes até o receptor nervoso. Depois, as OBPs também funcionam como tampão, diluindo a concentração dos odorantes que chegam aos receptores. Como consequência, elas tanto evitam que determinada fragrância congestionue o sistema olfativo por tempo demasiado, quanto prolongam o estímulo sensorial de odores mais diluídos. Por fim, as OBPs podem, também, atuar no reconhecimento do odor das moléculas que carregam, nos casos em que o receptor neural é capaz de reconhecer como estímulo o complexo odorante-OBP, e não somente a molécula volatilizada e carregada da fragrância.^{42,43}

Quanto às estruturas terciárias e quaternárias das OBPs há duas humanas descritas na literatura, obtidas por homologia de sequência.⁴⁴ Fundamentados nessas estruturas há diversos artigos que tratam das ligações estabelecidas entre odorante e estas proteínas.^{45,46} No *Protein Data Bank*, (PDB), estruturas determinadas por difração de Raios-X e por Ressonância Magnética Nuclear estão disponíveis. Neste banco de dados encontram-se diversas OBPs de outros animais, como a 1EW3A, de origem eqüina, usada em pesquisas sobre alergias em confronto com a OBP humana.⁴⁷ A Figura 3 ilustra a OBP 1E00 de rato, obtida por simulação de dinâmica molecular, e nela acoplado o dihidromircenol (2,6-dimetiloct-7-en-2-ol): são apresentados dois ângulos diferentes do complexo OBP-odorante, no qual a cadeia principal (*backbone*) é representada em fita (ou "*ribbon*"), com a inserção do odorante no sítio ativo (*docking*).

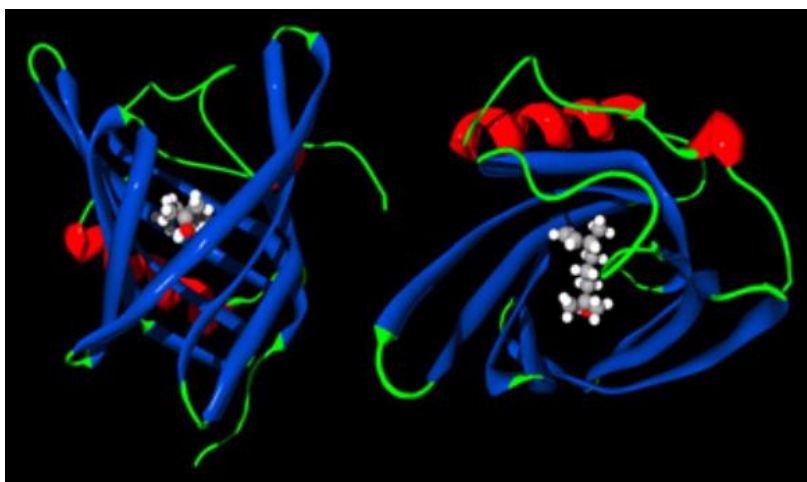


Figura 3. OBP 1E00 e odorante na cavidade de recepção.⁴⁸

ORs e GPCRs compõem uma das maiores classes de proteínas; no sequenciamento do genoma humano foram diagnosticados aproximadamente 950 genes capazes de expressá-las.⁴⁹ Somente sete ORs humanos tiveram seus ligantes sequenciados.^{50,51,52,53,54,55,56} Outro estudo os traz modelados computacionalmente.⁵⁷ Simultaneamente, até 2013, treze GPCRs tinham suas estruturas cristalinas disponíveis em bancos de dados públicos, sendo quatro delas humanas e nenhuma delas putativa.^{58,59,60,61} O ano de 2014 trouxe duas novidades à academia, alcançadas por caminhos metodológicos muito diversos. Kim e Goddard apresentaram um conjunto de estruturas minimizadas teoricamente para o OR humano putativo 1G1. Este modelo foi construído por homologia com as estruturas dos treze GPCRs disponíveis, ao qual se adicionou sua estrutura quaternária sob as interações de cinco ligantes diferentes.⁶² Por outro lado, Chatelain e colaboradores descreveram em seu artigo a metodologia adotada para expressão de mais de 100 ORs humanos do trato olfativo em membrana citoplasmática de célula heteróloga HEK293. Alguns desses ORs estão sendo caracterizados pelo grupo de pesquisa de Chatelain, e a interação dos ORs nessa pesquisa obtidos (como o hOR51E1) com alguns odorantes foi reportada.⁶³ Sobre ORs e GPCRs destaca-se, também, a pesquisa da professora Bettina Malnic, do Departamento de Bioquímica da Universidade de São Paulo, com diversos artigos publicados sobre o assunto (e mais de 800 citações em um de seus artigos),^{64a-m} dois livros publicados,^{65,66} além de inúmeras orientações e participações em congressos, além de artigos de revisão.^{67,68,69}

Os GPCRs têm, em comum, sete hélices transmembranares, ligadas por três *loops* externos e três internos (Figura 4).⁷⁰

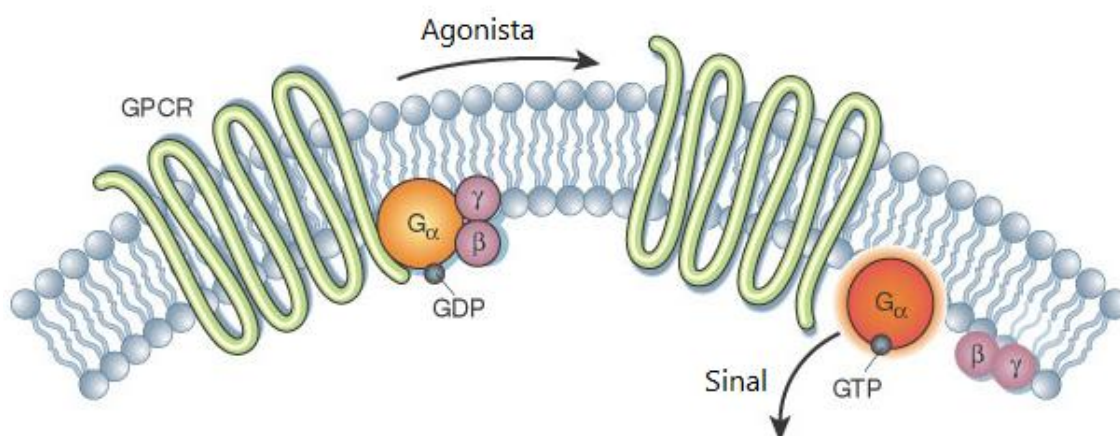


Figura 4. Visão esquemática de uma GPCR, com adaptações.⁷¹

É nesta etapa que ocorre a leitura do odorante e geração do impulso nervoso: este processo se chama transdução (Figura 5). O mecanismo da leitura não está esclarecido; da reação de oxi-redução em cadeia que se segue intramolecularmente pode-se destacar a oxidação inicial – mediante a redução de um GDP a GTP, estando este ligado ao fragmento α da G-proteína, fragmento que se desprende dando percurso às reações. Observa-se, também, a obtenção de um intermediário ACT, que, mediante conversão de ATP em ADP, promoverá a despolarização da membrana bilipídica da célula pela abertura de um canal catiônico, gerando o início do impulso nervoso a ser interpretado pelos OSNs.^{59,72}

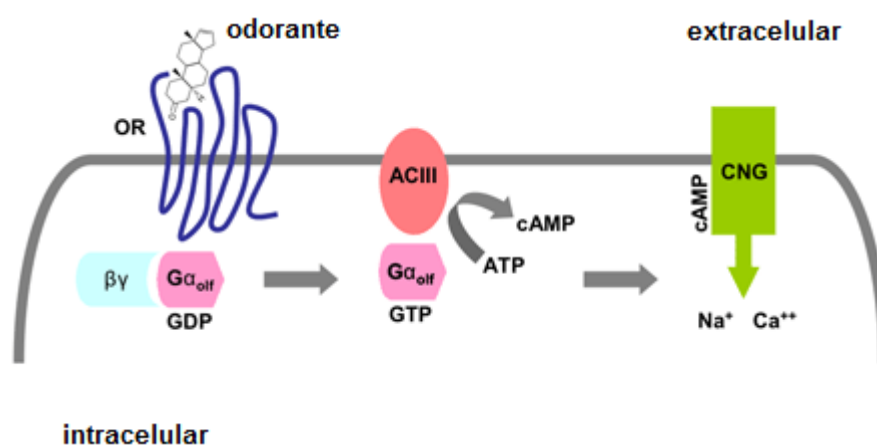


Figura 5. Transdução. Os odorantes são reconhecidos pelas proteínas ORs, o que dá início a uma reação bioquímica em cadeia, marcada pela redução de ATP em cAMP, que estimula a entrada do Ca²⁺ e saída de Cl⁻. A decorrente despolarização da membrana promove o impulso nervoso que será propagado pelos OSN.⁷³

Procura-se ainda entender melhor se os OSNs agrupam-se de acordo com a natureza de cada odor, como se arranjam nos *glomerulus*, quais as regiões do cérebro humano respondem aos sinais dos *glomerulus*. Assim deseja-se encontrar um perfil da estrutura química dos odorantes, e quais ORs e OSNs os reconhecem e transmitem sua mensagem.

Diversos artigos tratam do odor e da memória olfativa humana. Quer voluntária⁷⁴ ou involuntariamente (como no caso de feromônios),⁷⁵ habitualmente classificamos os odores que sentimos, mas pode não haver classificação a nível cerebral.⁷⁶ Fatores mais mensuráveis como cor da substância que se volatiliza,⁷⁷ o nome que se dá ao odor⁷⁸ e a idade do indivíduo⁷⁹ influenciam esta classificação. Há, também, variantes menos mensuráveis, como a relação que estabelecemos com o odor: se o sentimos em ambientes familiares e relaxantes, ou em situações que nos promovem medo e desconfiança.⁸⁰

Por fim, convém elucidar as diferenças conceituais entre *cheiro*, *odor* e *aroma*. O *cheiro* é uma propriedade intrínseca da matéria. É a sensação resultante de estímulo recebido pelo trato olfativo sensorial: é o objeto de percepção do sentido do olfato. Por sua vez, o *odor* refere-se a uma mistura complexa de vapores e pós, em que a composição da mistura influencia diretamente o aroma percebido pelo mesmo receptor. *Aroma* é um cheiro que podemos distinguir apenas por via retro-nasal. Os aromas (*perfumes*) provêm de moléculas voláteis que são conduzidos da boca até o nervo olfativo, situado na parte superior da cavidade nasal. Os *cheiros* provêm igualmente de moléculas voláteis, mas não são conduzidos pelo nariz.

Os métodos para a caracterização de odores são divididos em dois:

- técnicas analíticas, com aqueles que utilizam os tradicionais métodos analíticos para medir a concentração de compostos químicos específicos presentes em um odor;
- técnicas sensoriais, aqueles que usam assessores humanos para medir um cheiro (olfatometria).

Teorias que versam sobre relações estrutura-odor

Outra vertente na pesquisa sobre odores reside no estabelecimento das relações estrutura-atividade, ou melhor, estrutura-odor (do inglês, *SOR*, *Structure-Odor Relationship*). Os estudos trazem uma coleção de odores pertencentes a uma mesma classe, e as esquadrinham de diversas formas para encontrar pontos em comum nas estruturas estudadas.^{81,82,83,84,85} De forma geral, persistem duas dificuldades comuns a todas as teorias. Primeiramente, antes da década de 80 não havia muitos estudos sobre a bioquímica do olfato; e ainda que as informações hoje sejam muitas, não se foi capaz de elucidar em nível biológico o mecanismo que inicia a transdução. Ademais, existe um grau de incerteza ao tratar das classificações dos odores e de suas respectivas intensidades.⁸⁶

Zarzo recapitula na literatura três tipos de SORs:⁸⁷ aquela que determina o perfil olfativo segundo os grupos funcionais dos odorantes; a teoria vibracional; e a teoria estereoquímica. A teoria vibracional será explicada em maiores detalhes a seguir (vide o subtítulo *Teoria vibracional*). A teoria do odotipo relaciona diretamente a presença dos grupos funcionais à qualidade primária do odor: sabe-se que todo grupo tiol (-SH) imprime à molécula um cheiro de enxofre como aquele no alho e no ovo podre; oximas (-NOH) fornecem um cheiro verde-canforado; grupos nitro (-NO₂) geram um cheiro

doce e etéreo, entre outros exemplos. Este conceito foi primeiramente organizado e defendido por Beets, que o nomeou de "*profile-functional group concept*", em artigos de 1957 e 1964.^{88,89} Atualmente a relação que se estabelece entre grupos funcionais e odor se justifica pelo fato de que algumas GMPCs humanas da família 1 são seletivamente ativadas por certos grupos funcionais, como aminas, ácidos carbônicos alifáticos ou aldeídos.⁹⁰

Por fim, a teoria estereoquímica entende que é a forma do odorante, seu volume, o contorno de seu potencial eletrostático, uma particular disposição conformacional do odorante na cavidade do OR que ativaria a transdução (de certa forma, seria esta uma recapitulação da teoria chave-fechadura válida para diversas interações substrato-proteína).^{91,92} Esta teoria prontamente responde ao fato, por exemplo, de que isômeros estruturais apresentam odores diferentes.⁹³ Assim o comprova outro estudo recente, que apresenta um estudo acerca do odor de eucalipto em diferentes metabólitos do 1,8-cineole (ou eucaliptol), que, ao diferirem na posição do oxigênio em suas estruturas, tornavam-se moléculas quirais diferentes, com variações na qualidade e duração de seus odores.⁹⁴ Tendo sido esta teoria amplamente aceita, muitos artigos são encontrados na literatura. Para a classe dos almíscares, quando subdividida em conjuntos de moléculas química e estruturalmente similares, consegue-se traçar um perfil estereoquímico de provável importância ao reconhecimento do odor, como em estudos publicados por D. Cherqaoui et al, em 1998,⁹⁵ e M. Chartrette et al, em 1995,⁹⁶ com três almíscares policíclicos (PCM) ou por J. Liu e G. Duan, em 1998,⁹⁷ com quinze almíscares diversos. Em dois artigos posteriores, F. Ya-Yin et al., em 2000,⁹⁸ Y. Ishikawa e K. Kishi, em 2000,⁹⁹ modelaram computacionalmente 04 e 203 almíscares, respectivamente, apresentando, o primeiro, um modelo de coplanaridade molecular, e o segundo, diferenças nas densidades eletrofílicas de fronteira, que caracterizaram o odor almíscar. Neste último artigo 139 almíscares e 64 não-almíscares tiveram suas densidades eletrofílicas de fronteira calculadas por PM3 com o programa MOPAC de CAChe, e estes valores foram relacionados por análise de regressão múltipla, atrelando-os às intensidades dos odores, atribuídas por perfumistas. Depois, usando Welch teste-*t*,¹⁰⁰ os autores construíram uma equação discriminativa que, considerando três regiões espaciais das moléculas, conseguia discriminar almíscares de não-almíscares, bem como aqueles de odor mais intenso daqueles mais fracos.

Contudo, a pesquisa na teoria estereoquímica permanece razoavelmente limitada. Primeiro, a precisa estrutura dos ORs ainda é desconhecida na literatura; segundo, os treze modelos de OR disponíveis nos banco de dados constituem uma amostragem

muito pequena perto de milhares de estruturas de ORs que têm ocorrência prevista no homem; terceiro, cada odorante tanto pode atuar como agonista ou como antagonista do mesmo. E, por fim, soma-se ao cenário uma enorme diversidade estrutural entre os odorantes, diversidade esta que, por vezes, faz coincidir no odor moléculas diametralmente diferentes. Assim, fundamentando-se na pesquisa feita com o OR OR1D2 e o *docking* de 68 odorantes, Triller em seu artigo mais recente apresenta como “inadequada” esta última teoria.¹⁰¹

Os temas mais recentes em *Structure Odor Relationship* (SOR) envolvem estudos computacionais. Existem estudos 2D e 3D usando QSAR (do inglês, *Quantitative Structure Activity Relationship*),¹⁰² estudos com redes neurais,^{103,104} e, mesmo, um mapeamento topográfico do bulbo olfativo em ratos.¹⁰⁵ Ainda em crescimento está a técnica de *Computer-Aided Molecular Design* (CAMD) a qual, no que se refere ao foco principal deste trabalho, seria melhor designada por *Computer-Aided Aroma Design* (CAAD), que requer dos autores o *input* das estruturas moleculares dos odorantes e a estimativa de suas propriedades para, então, elaborar três métodos estatísticos de análise e promover suas comparações.^{106a,b}

Teoria vibracional

Efetivamente, quanto aos estudos da relação estrutura odor (SOR), há também a teoria vibracional. Ela fora, primeiramente, apresentada por G. Malcolm Dyson, em 1938, num artigo intitulado “The scientific basis of odour”.^{107,108} A seguir, a teoria foi revista por R. H. Wright em diversos artigos, e é apresentada como a ciência entre padrões específicos de modos vibracionais e suas respectivas respostas no organismo.^{109,110,111,112,113} Nestas publicações o autor apresentou o que percebeu serem receptores “genéricos” e “específicos”. A seguir, em 1982, ao publicar seu primeiro livro *The Perception of Odors*, Trygg Engen se tornou pai e fundador da investigação do olfato a nível biológico e psicológico.¹¹⁴ Foi em 1996 e, desde então, que o pesquisador Luca Turin recapitulou a correspondência do odor aos modos vibracionais moleculares, apresentando pela primeira vez a proposta do mecanismo de reconhecimento destes modos, sendo esta a última versão da teoria vibracional.^{115,116,117,118,119,120}

Fundamentalmente, Turin propõe o modelo bioquímico para o reconhecimento olfativo conforme consta na Figura 6,¹⁴ cujas etapas são:

- 1) um odorante se ligaria a um receptor de odorantes (OR), proteína olfativa pertencente à classe das GMPCs (*G-Membered Coupled Protein*);
- 2) ao OR são fornecidos elétrons de um doador externo (como um NADPH); estes ocupam uma região carente eletronicamente, mais externa na proteína e pertencente à sua cavidade; há, contudo, outro LUMO na proteína, de mais baixa energia, pertencente à mesma cavidade e inacessível à vizinhança;
- 3) na cavidade do OR se acoplaria o odorante, viabilizando a leitura de seus modos vibracionais na escala do infravermelho (IV);
- 4) as intensidades destes modos vibracionais são consideradas dependentes dos modos vibracionais e das conformações das moléculas;
- 5) a existência de específicos modos vibracionais permitiria o tunelamento eletrônico não elástico dentro da cavidade da proteína (Figura 6);
- 6) os elétrons do doador externo ocupariam, então, o LUMO interno da proteína, o que, por sua vez, promove a redução de uma ponte dissulfeto vizinha ao LUMO com a conseqüente fragmentação do OR;
- 7) o fragmento liberado intramembranarmente, denominado $G\alpha$, é o fenômeno que dá início à cadeia bioquímica geradora do sinal nervoso.

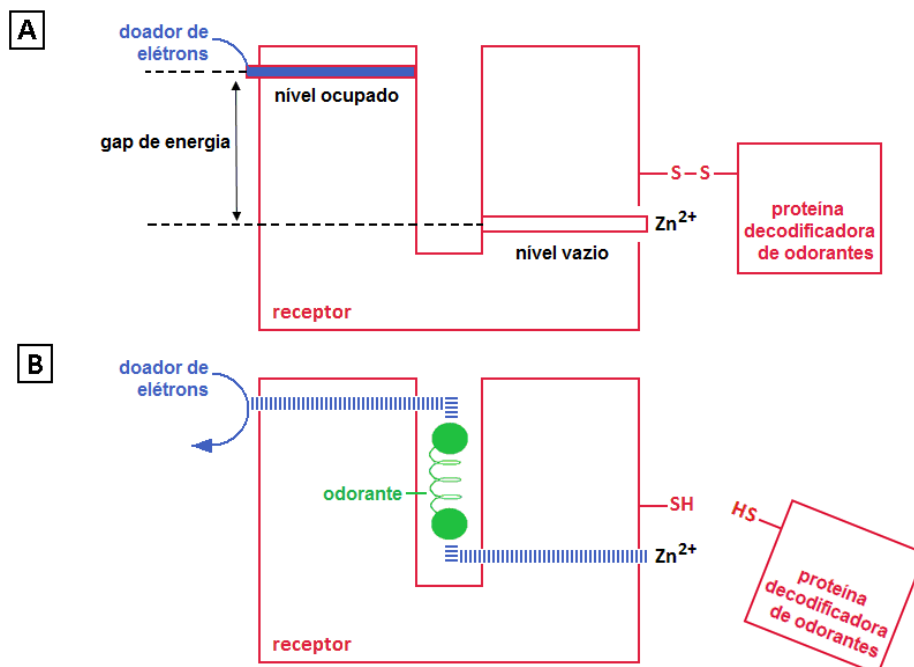


Figura 6. Modelo bioquímico simplificado da teoria vibracional.

O postulado da necessidade da ligação odorante-proteína mantém coerente que o reconhecimento do olfato é quiral.^{121,122,123} A novidade desta teoria consiste na afirmação de que o gatilho para a leitura do odor advém do decréscimo de energia no tunelamento inelástico eletrônico que percorre a molécula odorante com a excitação de modos vibracionais específicos da mesma. Ao receber os elétrons deste doador externo, a molécula do odorante teria certos modos vibracionais excitados, o que, por sua vez, consumiria uma quantidade de energia destes elétrons em tunelamento (confinados na cavidade entre os dois mencionados LUMOs); a redução energética observada habilita os elétrons a ocuparem o LUMO interno e de menor energia. Para melhor entender a proposta é preciso se remeter à Espectroscopia de Tunelamento Eletrônico Inelástico¹²⁴ (*Inelastic Electron Tunneling Spectroscopy*, IETS).^{125,126,127} Há um trabalho teórico, em física matemática, que afirma ser possível este mecanismo.¹²⁸ Por fim, com o desprendimento do fragmento α pertencente ao OR inicia-se uma reação em cadeia chamada *transdução* (que será, posteriormente, melhor detalhada), que gera o impulso nervoso.

Há ainda na literatura certa polêmica cercando a teoria vibracional. Por exemplo, em 2004, Keller e Vosshall conduziram testes de reconhecimento de odor, efetuados sobre sujeitos de pesquisa, não treinados, no Hospital da Universidade Rockefeller, que testariam as afirmações anteriormente feitas por Turin. Três experimentos foram conduzidos. No primeiro, dois aromas foram apresentados simultaneamente, pois, pela teoria vibracional, o somatório destes aromas levaria ao reconhecimento de outro aroma diferente, o de baunilha: os sujeitos não identificaram a baunilha, independente das concentrações dos dois aromas iniciais. No segundo teste, os sujeitos foram submetidos a pares de aldeídos, ora ambos de cadeia par, ora um de cadeia par e o outro de cadeia ímpar. No artigo de 1996, Turin afirmou que os de cadeia par diferem no odor daqueles de cadeia ímpar, mas os participantes do teste não identificaram esta possível diferença. Por fim, pela teoria vibracional, compostos deuterados apresentam odores diferentes, mas no experimento, os participantes não distinguiram a acetofenona da acetofenona completamente deuterada. Em 2013, Gane e colaboradores, dentre eles o próprio Turin,¹²⁹ repetiram o estudo com a acetofenona e alcançaram o mesmo resultado. Contudo, ao deutar completamente a ciclopentadecanona, 11 sujeitos treinados a reconheceram como “queimada, amendoada”, e a distinguiram da ciclopentadecanona não deuterada, com seus 28 hidrogênios. Então se propôs a necessidade do aumento dos grupos C-H (ou C-D) como solução no incremento da intensidade do sinal e possível leitura por um OR.

Outra controvérsia sobre o tema advém de uma carta de Hettinger,¹³⁰ escrita em 2011, em objeção às conclusões estabelecidas no artigo de Franco, Turin et al, publicado no mesmo ano.¹¹⁸ Em argumentos breves, ele afirma que o olfato é um sentido químico, e se faz depender de interações químicas estabelecidas entre odorante e OR, para as quais contribuem peso molecular, grupos funcionais, polaridade, acidez, basicidade, e interações estéricas. Assim, para o autor não procederia a hipótese de ser um sentido espectral, haja vista espectros semelhantes no IR corresponderem a odores diferentes (o que faria dos espectros no IR uma escolha ruim para o diagnóstico de odores); ou devido ao fato dos odores de isótopos não serem tão drasticamente diferentes dos compostos não-deuterados; ou, ainda, porque Hettinger crê ser inviável a redução das proteínas tendo, como fonte de elétrons, o NADPH. Um único artigo é citado para embasar as afirmações feitas, além da formação que o autor possui. Ademais, Hettinger já havia apresentado à comunidade suas críticas à teoria vibracional, ao revisar o livro “The secret of scent”, escrito por Luca Turin.¹³¹

O mesmo jornal (PNAS) trouxe, na página seguinte à carta de Hettinger, uma resposta cujo título traz a informação de que o olfato é um sentido físico e químico nas *Drosophila*,¹³² assinada pelos mesmos autores do artigo criticado por Hettinger. Nela, os autores brevemente defendem a viabilidade das conclusões antes apontadas e citam artigos mais recentes que concluem pela sustentação das hipóteses lançadas na construção da teoria vibracional. Por exemplo, citam como o trabalho de Takane e Mitchell demonstrou que espectros no IR são bons na previsão do caráter de odores,¹³³ e outro trabalho de Turin que explica ser desnecessária a doação de elétrons livres do NADPH para o reconhecimento dos possíveis modos vibracionais do odorante, bem como o trabalho de Brookes et al,¹³⁴ que provou a viabilidade física do mecanismo de tunelamento eletrônico inelástico no complexo proteína-odorante. Concluem a carta reafirmando suas posições, e lançando novas perspectivas para a pesquisa no assunto da teoria vibracional.

Outra inédita contribuição à teoria vibracional, por parte do Luca Turin, consistiu na construção de um algoritmo chamado CHYPRE (de *Character Prediction*), em 1996, para reproduzir teoricamente a espectroscopia IETS a nível biológico. Três etapas de cálculo foram observadas. Primeiramente, o autor calcula as frequências dos modos vibracionais e os deslocamentos atômicos usando o programa MOPAC com os parâmetros estabelecidos no Hamiltoniano MNDO PM3. Empírica e separadamente, o autor estabelece o cálculo das cargas atômicas parciais com o programa Zindo Indo/1; em ambos os cálculos o pacote de programas CaCHE Worksystems (Oxford

Molecular) foi empregado. Fundamentando-se no estudo de física do estado sólido e espectroscopia IETS, ele permitiu, em seu algoritmo, a rotação do odorante na cavidade do receptor. Submeteu, então, uma base de dados superior a 70 odorantes conhecidos, para molécula única sob vácuo, a seu algoritmo¹³ e sobrepôs os espectros gerados, classificando-os em função de seus odores almiscarados, âmbar, amêndoas amargas, amadeirados e sândalo. Seus dados lhe geraram um perfil de espectro único a cada odor:

- amêndoas amargas apresentam bandas intensas centradas em 900 e 2050 cm^{-1} ;
- almíscares têm no perfil bandas em 700, 1500 (1750 para nitroalmíscares) e 2200 cm^{-1} , com um ombro em 1000 cm^{-1} ;
- sândalos apresentam um pico em 1300 cm^{-1} , ao que se sucede outro mais intenso em 1500 cm^{-1} ; e assim por diante.

O artigo se estende na explicação das observações coletadas, e teve sua validade à pesquisa, rendendo a Turin 32 patentes em fragrâncias e compostos aromáticos, e 53 artigos. Atualmente, contudo, o autor conduz diferentes experimentos que tratam da elucidação do possível mecanismo IET biológico. Um bom exemplo é o estudo já comentado, em parceria com Franco.¹¹⁸ Seu último artigo, do corrente ano de 2014, se fundamenta no estudo da mudança de conformação de certas proteínas das moscas *Drosophilas* mediante sedação, ao que se observou alteração do HOMO de um dos resíduos protéicos, e, conseqüentemente, uma mudança no spin eletrônico e na passagem de corrente eletrônica nas células.

Além dos estudos de Turin há recentes pesquisas na teoria vibracional que corroboram, em diferentes aspectos, com o que o autor já apresentou. Brookes e colaboradores, por exemplo, conciliam a teoria vibracional com a estereoquímica, com o que chamaram “modelo do cartão magnético” (*swipe card model*), e apresentam a possibilidade de outros fenômenos biológicos dependerem de fenômenos físico-quânticos.¹³⁵ Há outros pesquisadores investigando a relação destes fenômenos a nível biológico.^{136,137,138} Prosseguem, também, os estudos acerca da deuteração de odorantes e as mudanças nos odores: Gronenberg et al. observaram que as abelhas *Apis mellifera* distinguem aromáticos deuterados daqueles não-deuterados;¹³⁹ e Karel D. Klicka apresenta os primeiros resultados teóricos da substituição por ¹³C nas

estruturas da acetofenona e do 1-octanol, e seus efeitos sobre os espectros de IR e sobre os valores das energias livre de Gibbs.¹⁴⁰

Revisão dos métodos computacionais em modelagem de odorantes

Não há na literatura, a nosso conhecimento, a modelagem de almíscares com o intuito de investigar a teoria vibracional. De forma mais geral, há dois artigos que abordam a interface entre a mecânica quântica e a biofisiologia do olfato, e, segundo os autores, os resultados corroboram com a teoria vibracional.^{141,142} Outros artigos serão discutidos aqui, na medida em que consistiram da modelagem de compostos orgânicos odorantes por métodos computacionais com diferentes níveis de teoria.

Treesuwan e colaboradores promoveram a dopagem de benzaldeídos com ¹³C e ²H, e os analisaram tendo por foco os sinais obtidos em espectros de IV, para investigar a presença das bandas postuladas pela teoria vibracional para o cheiro amêndoas amargas.¹⁴³ Outro artigo se propôs a pesquisar como os voláteis do pão assado se ligam teoricamente a OBPs modeladas; estes estudos foram conduzidos por DFT (B3LYP/6-311++G(d,p)) e ONIOM (B3LYP/6-311++G(d,p):PM3). Foram calculadas as energias de ligação e os modos vibracionais e os resultados foram aliados ao método estatístico PCA (*Principal Components Analysis*) para diagnosticar os modos vibracionais que contribuíram com a qualidade do odor.¹⁴⁴

Por DFT encontra-se, por exemplo, a análise conformacional e obtenção dos espectros no IV teóricos de um alil-fenol. Neste trabalho, Berdyshev usou o programa Gaussian3, com o funcional B3LYP e três bases de orbitais atômicos 6-311G(d), 6-311G(d,p), e cc-pVTZ.¹⁴⁵ Já Krishnakumar e Dheivamalar estudaram o espaço conformacional e a estabilidade estrutural de um nitrofluoreno, por DFT, com o funcional B3LYP/ 6-311 + G**.¹⁴⁶ No estudo do Nitrazepan, um fármaco empregado no tratamento de convulsões e insônia, Gunasekaran et al. usaram DFT, com BLYP/6-31G(d)//B3LYP/6-31G(d), e os semi-empíricos CNDO/2 AM1 e PM3, para determinação de suas frequências no IV.¹⁴⁷

Foram fundamentais neste trabalho os artigos de Lerner, Berthomieu e Maia,¹⁴⁸ que modelaram os isômeros *Z* e *E* da cefotaxima usando MM/DM, o semi-empírico NDDO AM1 e DFT-BLYP, com base DNP, implementados no programa DMol³. Deste trabalho se extraiu o fundamental da metodologia empregada no presente estudo sobre odorantes. Já Inada e Oriida usam o funcional GGA/PW91 (que requer menor esforço computacional do que BLYP ou B3LYP) com a base DNP, do programa DMol³

e alcançaram acurácia superior nas energias de ligação hidrogênio frente à base 6-31G** de Gaussian.¹⁴⁹ Também foram consultadas as dissertações de mestrado de Adalberto Vieira Rocha¹⁵⁰ e de Maria Aparecida Prado,^{151,152,153} orientados pela Prof.^a Dr.^a Elaine Rose Maia, bem como os extensos recursos teóricos e práticos amplamente detalhados no “*Help*” disponível em *Materials Studio S/W*, da empresa Accelrys, Califórnia, USA, hoje, formalmente, BIOVIA, da Dassault Systèmes, França.

Objetivos da pesquisa

Turin, quando investiga sobre a natureza da transdução, põe em relevo e fundamenta em seus artigos sobre plausibilidade de um IETS biológico, e com a construção de CHYPRE, pôde criar um modelo no qual constam bandas comuns e exclusivas a cada odor. Carece essa última etapa de explicações químicas e da relação de correspondência entre estas bandas e os modos vibracionais. O que elas significam a nível molecular? Ora, um químico, ao interpretar um espectro, nunca se dará por satisfeito em observar a existência de certas bandas; é preciso explicar quais os tipos de deformação, de ligações ou angulares, ou seja, quais modos normais de vibração as proporcionaram. Devido ao sigilo do algoritmo CHYPRE, nenhum espectro de IETS pode ser gerado teoricamente. Observe-se que é o autor que propõe a equivalência entre as frequências de um IETS e um IV, e a não equivalência entre as intensidades dos modos vibracionais.

Assim, para o teste dos limites desta teoria, bem como para a elucidação do fenômeno de reconhecimento deste odor, foi selecionada a fragrância almiscarada, por contribuir com notas quentes e sensuais à composição de um perfume, adicionais muito valorizados por criadores e consumidores,¹⁵⁴ e por suas excelentes propriedades fixativas.^{155a} Sobre sua lenta volatilidade e boa fixação, bem como o observado incremento da fixação dos demais odorantes da fragrância, há interessantes estudos teóricos conduzidos e apresentados na literatura técnico-científica sobre odores, odorantes e perfumes.^{28a-e}

A pesquisa desenvolvida para esse trabalho consistiu em averiguar se:

- há, de fato, a presença de quatro frequências centradas em 700, 1000, 1500 (ou 1750 pra nitroalmíscares) e 2020 cm^{-1} em diversos espectros teóricos de almíscares conhecidos;

- todas as frequências assinaladas como diagnósticas se apresentam comuns aos almíscares, e excludentes ou carentes em não almíscares estruturalmente semelhantes;
- a escolha de almíscares conhecidos garantiria a existência destas bandas características. A seguir, a natureza dos modos vibracionais que ocorressem nestas regiões acusaria quais modos são lidos na transdução.

Convém sublinhar que, como este estudo se direciona para a modelagem *in silico* das moléculas almiscaradas e não almiscaradas, o estabelecimento criterioso e extenso de adequadas metodologias computacionais precedeu a obtenção dos espectros. Muito tempo e esforço foram dedicados à cobertura de diferentes métodos semi-empíricos e *ab initio*, a fim de que se obtivesse diferentes espectros teóricos e se estabelecesse entre eles o escalonamento de suas precisões e acurácia para, por fim, definir quais espectros teóricos poderiam ser submetidos às comparações convenientes na triagem da teoria vibracional.

Referências

- ¹ <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/conceito.htm#3.8>, consultado em 10/10/2013.
- ² <http://www.euromonitor.com/fragrances-in-brazil/report>, consultado em 10/10/2013.
- ³ Agapakis, C. M.; Tolaas, S. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2012**, *16*, 569.
- ⁴ Kashiwayanagi, M.; Kurihara, K. *Brain Research* **1985**, *359(1-2)*, 97.
- ⁵ http://lycee-roland-garros.ac-reunion.fr/spip/IMG/pdf/article_parfum-2.pdf, acessado em dezembro de 2014.
- ⁶ <http://benjamins.com/#catalog/books/aicr.85/preview>, acessado em abril de 2012.
- ⁷ Lucas, A.; *J.Egypt.Arch.* **1930**, *16 (1-2)*, 41.
- ⁸ Downing, J. G.; *JAMA* **1934**, *102(25)*, 2088.
- ⁹ Hardy, A.D.; Walton, R.I.; Vaishnay, R.; Myers, K.A. ; Power, M.R.; Pirrie, D.; *Physical Techniques in the Study of Art, Archaeology and Cultural Heritage* **2006**, *1*, 173.
- ¹⁰ Pybus, D.; Sell, C.; In: *The chemistry of fragrances*; Capítulo 2: The History of Aroma Chemistry and Perfume, page 4; Royal Society of Chemistry, Ed.; London, Great Britain: 1999.

- ¹¹ Ghazanfar, S. A.; In: Biological, Physiological and Health Sciences, Capítulo: Ethnopharmac. 2011.
- ¹² <http://www.chymist.com/Perfume.pdf>, acessado em abril de 2012.
- ¹³ Seminário CreativeEncounters, WorkingPapernumber 23, Brian Moeran, Novembro de 2008, páginas 1-14.
- ¹⁴ <http://www.jstor.org/stable/40595095>, acessado em abril de 2012.
- ¹⁵ Fráter, G.; Bajgrowicz, J. A.; Kraft, P.; *Tetrah.* **1998**, *54*, 7633.
- ¹⁶ <http://www.cites.org/>, acessado em abril de 2012.
- ¹⁷ <http://www.worldwildlife.org/who/media/press/2004/WWFPresitem720.html>, acessado em abril de 2012.
- ¹⁸ http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/index_en.htm, acessado em abril de 2012.
- ¹⁹ <http://www.ecocert.com/en>, acessado em abril de 2012.
- ²⁰ Ring, J; Przybilla, B.; Ruzicka, T.; *Handbook of Atopic Eczema*, Ed. Springer-Verlag, Heidelberg Alemanha 2006, ISBN 3-540-23133-1 47.48.
- ²¹ Walter G. Larsen. *Arch. Dermatol.* **1977**, *113*(5), 623.
- ²² Scheinman, P. L.; *Am. J. Contact Dermatitis* **1996**, *7*(2), 65-76.
- ²³ Groot, A. C.; Frosch, P. J.; *Contact Dermatitis* **1997**, *36*(2), 57.
- ²⁴ Vigan, M. *Revue française d'allergologie.* **2009**, *49*, 356.
- ²⁵ Belsito, D. et al. *Food and Chemical Toxicology* **2011**, *49*, 126.
- ²⁶ Giordano-Labadie, F. *Revue française d'allergologie* **2011**, *51*, 306.
- ²⁷ Yang, R.S.H. et al. *Environ. Toxicol. Phar.* **2004**, *18*, 65.
- ²⁸ Valerio Jr., L.G. *Toxicol. Appl. Pharm.* **2009**, *241*, 356.
- ²⁹ Hostýnek, J. J.; Magee, P. S.; *Toxicol.in vitro* **1997**, *11*(4), 377.
- ³⁰ Boethling, R. S. *Green Chem.* **2011**, *13*, 3386.
- ³¹ http://www.medicina.ufba.br/educacao_medica/graduacao/curriculo_minimo/anatomia_ii/roteiros/musculos_cabeca_face.pdf, acessado em maio de 2012.
- ³² Mainland, J.; Sobel, N.; *Chem. Senses.* **2006**, *31*(2), 181. http://www.napavalley.edu/people/gvierra/Documents/Sensory_Evaluation_of_Wine/Sense_of_Smell.pdf, acessado em maio de 2012.
- ³³ Bensafi, M.; Pouliot, S.; Sobel, N.; *Chem. Senses* **2005**, *30*, 521.

- ³⁴ <http://www.sobiologia.com.br/conteudos/Corpo/sentido5.php>, acessado em dezembro de 2013.
- ³⁵ Gaillard, I.; Rouquier, S.; Giorgi, D.; *Cell.Mol. Life Sci.* **2004**, 61, 456.
- ³⁶ Abrol, R.; W. A. Goddar III; Extracellular and Intracellular Signalling, Eds. Adams JD and Parker KK, pp.188-229, Publisher: Royal Society of Chemistry, Cambridge (2011).
- ³⁷ Sanz, G.; Thomas-Danguin, T.; Hamdani, H.; Poupon, C.; Briand, L.; Pernollet, J-C.; Guichard, E.; Tromelin, A.; *Chem. Senses.* **2008**, 33(7), 639.
- ³⁸ Abaffy, T.; DeFazio, A. R.; *BMC Research Notes.* **2011**, 4, 137.
- ³⁹ Leffingwell, J. C.; *Leffingwell Reports* **2002**, 2(1), 1.
- ⁴⁰ Breer, H.; *Anal Bioanal. Chem.* **2003**, 377, 427.
- ⁴¹ <http://decs2008.homolog.bvsalud.org/>, acessado em maio de 2009.
- ⁴² Briand, L.; Eloit, C.; Nespoulous, C.; Bezirard, V. ; Huet, J. C.; Henry, C. ; Blon, F.; Trotier, D. J.; Pernollet. C. *Biochem.* **2002**, 41(23), 7241.
- ⁴³ Scalfari, F.; Castagna, M.; Fattori, B.; Andreini, I.; Maremmanni, C.; Pelosi, P.; *Comp. Biochem. Phys. B* **1997**, 118(4), 819.
- ⁴⁴ Lacazette, E.; Gachon, A-M.; Pitiot, G.; *Hum. Mol. Gen.* **2000**, 9(2), 289.
- ⁴⁵ Charlier, L.; Cabrol-Bass, D.; Golebiowski, J. ; *Comptes Rendus Chimie* **2009**, 12(8), 905.
- ⁴⁶ Tcatchoff, L.; Nespoulous, C.; Pernollet, J-C.; Briand, L. *FEBS Lett.* **2006**, 580(8), 2102.
- ⁴⁷ Briand, L.; Eloit, C.; Nespoulous, C.; Bézirard, V.; Huet, J-C.; Henry, C.; Blon, F.; Trotier, D.; Pernollet, J-C. *Biochemistry* **2002**, 41(23), 7241.
- ⁴⁸ Meierhenrich, U. J.; Golebiowski, J.; Fernandez, X. *L'actualité chimique* **2005**, 289, 29.
- ⁴⁹ Takeda, S.; Kadowaki, S.; Haga, T.; Takaesu, H. ;Mitaku, S.; *FEBS Letters* **2002**, 520(1-3), 97.
- ⁵⁰ Wetzel, C. H. ; Oles, M. ; Wellerdieck, C. ; Kuczkowiak, M.; Gisselmann, G.; Hatt, H. ; *J. Neurosci.* **1999**, 19(17), 7426.
- ⁵¹ Spehr M, Gisselmann G, Poplawski A, Riffell JA, Wetzel CH, Zimmer RK, Hatt H. *Science* **2003**, 299, 2054.
- ⁵² Matarazzo, V.; Clot-Faybesse, O.; Marcet, B.; Guiraudie-Capraz, G.; Atanasova, B.; Devauchelle, G.; Cerutti, M.; Etievant, P.; Ronin, C.; *Chem. Senses.* **2005**, 30,195.
- ⁵³ Sanz, G.; Schlegel, C.; Pernollet, J. C.; Briand, L.; *Chem. Senses* **2005**,30, 69.

- ⁵⁴ Jacquier, V.; Pick, H.; Vogel, H.; *J. Neurochem.* **2006**, *97*, 537.
- ⁵⁵ Saito, H.; Chi, Q.; Zhuang, H.; Matsunami, H.; *Chem. Senses* **2006**, *31*, 65.
- ⁵⁶ Keller, A.; Zhuang, H. Y.; Chi, Q. Y.; Vosshall, L. B.; Matsunami, H.; *Nature*. **2007**, *449*, 468.
- ⁵⁷ Khafizov, K.; Anselmi, C.; Menini, A.; Carloni, P.; *J. Mol. Model.* **2007**, *13*, 401.
- ⁵⁸ Jaakola, V. P.; Griffith, M. T.; Hanson, M. A.; Cherezov, V.; Chien, E. Y. T.; Lane, J. R.; IJzerman, A. P.; Stevens, R. C. ; *Science* **2008**, *322(5905)*, 1211.
- ⁵⁹ Park, J. H.; Scheerer, P.; Hofmann, K. P.; Choe, H. W.; Ernst, O.P; *Nature* **2008**, *454(7201)*, 183.
- ⁶⁰ Scheerer, P.; Park, J. H.; Hildebrand, P. W.; Kim, Y. J.; Krauß, N.; Choe, H. W.; Hofmann, K. P.; Ernst, O. P.; *Nature* **2008**, *455(7212)*, 497.
- ⁶¹ Murakami, M.; Kouyama, T.; *Nature* **2008**, *453(7193)*, 363.
- ⁶² Kim, S-K.; Goddard III, W. A.; *J Comput Aided Mol Des* **2014**, *28(12)*, 1175.
- ⁶³ Chatelain, P.; Veithen, A.; Wilkin, F.; Philippeau, M.; *Chemistry&Biodiversity* **2014**, *11(11)*, 1764.
- ⁶⁴ a) Malnic, B.; Hirono, J.; Sato, T.; Buck, L. B.; *Cell* **1999**, *96*, 713; b) Sam, M.; Vora, S.; Malnic, B.; Ma, W.; Novotny, M. V.; Buck, L. B.; *Nature* **2001**, *412*, 142; c) Parmigiani, R. B.; Magalhães, G. S.; Galante, P. A. F.; Manzini, C. V. B.; Camargo, A. A.; Malnic, B.; *Genetics and Molecular Research* **2004**, *4*, 521; d) Malnic, B.; Godfrey, P. A.; Buck, L. B.; *PNAS* **2004**, *101(8)*, 2584; e) Godfrey, P. A.; Malnic, B.; Buck, L. B.; *PNAS* **2004**, *101 (8)*, 2156; f) Michaloski, J. S.; Galante, P. A.F.; Malnic, B.; *Genome Research* **2006**, *16*, 1091; g) Dannecker, L. E. V.; Mercadante, A. F.; Malnic, B.; *PNAS* **2006**, *103(24)*, 9310; h) Malnic, B.; Kerr, D.S.; *Chem. Senses* **2008**, *34*, 25; i) Kerr, D.S.; Dannecker, L. E. V.; Davalos, M.; Michaloski, J. S.; Malnic, B.; *Mol. Cell. Neurosci.* **2008**, *38*, 341; j) Malnic, B.; Mercadante, A. F.; *ARBS* **2009**, *11*, 86; k) Fenech, C.; Patrikainen, L.; Kerr, D. S.; Grall, S.; Liu, Z.; Laugerette, F.; Malnic, B.; Montmayeur, J. P.; **2009**, *3*, 11; l) Michaloski, J. S.; Galante, P. A. F.; Nagai, M. H.; Armelin-Correa, L.; Chien, M-S.; Matsunami, H.; Malnic, B.; Meyerhof, W.; **2011**, *6*, 29065; m) Dannecker, L. E. V.; Mercadante, A. F.; Malnic, B.; *J. Neurosci.* **2005**, *25(15)*, 3793.
- ⁶⁵ Malnic, B. ; Gonzalez-Kristeller, Daniela C. ; Gutiyama, LM . Odorant receptors. In: Anna Menini. (Org.).The neurobiology of olfaction. 1 ed. Boca Raton: Taylor & Francis Group, 2009, p. 181-202.
- ⁶⁶ Malnic, B.; Armelin-Correa, L.; In: Neurogenesis in the olfactory epithelium. In: Henning Ulrich. (Org.).Perspectives of stem cells. Dordrecht: Springer, 2010, p. 35-45.
- ⁶⁷ Gaillard, I.; Rouquier, S.; Giorgi, D.; *CMLS* **2004**, *61*, 456.
- ⁶⁸ Olender, T.; Lancet, D.; Nebert, D. W.; *Hum. Genomics* **2008**, *3(1)*, 87.
- ⁶⁹ Takedaa, S.; Kadowakic, S.; Hagaa, T.; Takaesud, H.; *FEBS Letters* **2002**, *520*, 97.

- ⁷⁰ Khafizov, K.; Anselmi, C.; Menini, A.; Carloni, P. *J. Mol. Model.* **2007**, *13*, 401.
- ⁷¹ Li, J. *et al. Nature* **2002**, *420*, 716.
- ⁷² Legouis, R.; *Ann. Inst. Pasteur* **1995**, *6(4)*, 249.
- ⁷³ a) DeMaria, S.; Ngai, J.; *J. Cell. Biol.* **2010**, *191(3)*, 443; b) <http://www.cyberounds.com/cmecontent/art444.html?pf=yes>; acessado em dezembro de 2013.
- ⁷⁴ Walla, P.; Hufnagl, B.; Lehrner, J.; Mayer, D.; Lindinger, G.; Deecke, L.; Lang, W.; *Cognitive Brain Res.* **2002**, *14*, 309.
- ⁷⁵ Grammer, K.; Finka, B.; Neave, N.; *Eur. J. Obstet. Gyn. R. B.* **2005**, *118*, 135.
- ⁷⁶ Sela, L.; Sobel, N.; *Exp. Brain Res.* **2010**, *205*, 13.
- ⁷⁷ Morrot, G.; Brocht, F.; Duburdieu, D.; *Brain Lang* **2001**, *79*, 309.
- ⁷⁸ Lorig, T. S.; *Neurosci. Biobehav. R.* **1999**, *23*, 391.
- ⁷⁹ Lehrner, J. P.; Walla, P.; Laska, M.; Deecke, L.; *Neurosci. Lett.* **1999**, *272*, 17.
- ⁸⁰ Wilson, D. A.; Stevenson, R. J.; *Neurosci. Biobehav. R.* **2003**, *27*, 307.
- ⁸¹ Buchbauer, G.; Stappen, I.; Pretterklieber, C.; Wolschann, P.; *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, *32(12)*, 1039.
- ⁸² Laing, D. G.; Legha, P. K.; Jinks, A. L.; Hutchinson, I.; *Chem. Senses* **2003**, *28*, 57.
- ⁸³ Gaudin, J. M.; Nikolaenko, O.; de Saint Laumer, J-Y.; Winter, B.; Blanc, P-A.; *Helv. Chim. Acta* **2007**, *90(7)*, 1245.
- ⁸⁴ Kraft, P.; *Chem. Biodiv.* **2004**, *1(12)*, 1957.
- ⁸⁵ Hasegawa, T.; Izumi, H.; Tajima, Y.; Yamada, H.; *Mol.* **2012**, *17(2)*, 2259.
- ⁸⁶ Rossiter, K. J.; *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 3201.
- ⁸⁷ Zarzo, M.; *Biol. Rev.* **2007**, *82*, 455.
- ⁸⁸ Beets M. G. J. in "Molecular Pharmacology," Ariens, E. J., Ed., Academic Press, New York, N.Y., 1964.
- ⁸⁹ Beets, M. G. J., in "Molecular Structure and Organoleptic Quality," S.C.I. Monograph No. 1, Society of Chem. Ind., London, 1957.
- ⁹⁰ Krautwurst, D. Edited By Hofmann, Thomas; Meyerhof, Wolfgang; Schieberle, Peter. From Recent Highlights in Flavor Chemistry & Biology, [Proceedings of the Wartburg Symposium on Flavor Chemistry and Biology], 8th, Eisenach, Germany, Feb. 27-Mar. 2, 2007 (2007), 17-23.
- ⁹¹ Amoores, J. E.; Johnston, J. W. Jr.; Rubin, M. *Shokuhin Kikai Sochi* **1977**, *14(8)*, 98.

- ⁹² Marcus, J. *YaleScientific* **1970**, *44(7)*, 7.
- ⁹³ Kraft, P.; Cristofaro, V. D.; Jordi, S.; *Chem. Bio.* **2014**, *11(10)*, 1567.
- ⁹⁴ Kirsch, F.; Buettner, A. *Chemistry & Biodiversity* **2013**, *10(9)*, 1683.
- ⁹⁵ Cherqaoui, D.; Esseffar, M'H.; Villemin, D.; Cense, J-M.; Chastrette, M.; Zakarya, D. *New J. Chem.* **1998**, *22*, 839.
- ⁹⁶ Chastrette, M.; Aidi, C. E.; Peyraud, J. F. *Eur. J. Med. Chem.* **1995**, *30*, 679.
- ⁹⁷ Liu, J.; Duan, G. *Journal of Molecular Structure (Theochem)* **1998**, *432*, 97.
- ⁹⁸ Ya-Yin, F.; Yong, C.; Yu-Rong, C.; Zhong, H.; Yan-Zhong, W.; Jing-Jiang, L.; *Gaodeng Xuexiao Huaxue Xuebao* **2000**, *21(12)*, 1888.
- ⁹⁹ Ishikawa, Y.; Kishi, K.; *Int. J. Quant. Chem.* **2000**, *79(2)*, 109.
- ¹⁰⁰ Welch, B. L.; *Biometrika* **1947**, *34 (1-2)*, 28.
- ¹⁰¹ Triller, A.; Boulden, E. A.; Churchill, A.; Hatt, H.; Englund, J.; Spehra, M.; Sell, C. S.; *Chem. Biodiv.* **2008**, *5*, 862.
- ¹⁰² Tromelin, A.; Guichard, E.; *QSAR Comb. Sci.* **2004**, *23*, 214.
- ¹⁰³ Zakarya, D.; Chastrette, M.; Tollabi, M.; Fkih-Tetouani, S.; *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems* **1999**, *48*, 35.
- ¹⁰⁴ Korichi, M.; Gerbaud, V.; Floquet, P.; Meniai, A-H.; Nacef, S.; Joulia, X.; *16th Eur. Symp. Computer Aided Process Engineering*; W. Marquardt, C. Pantelides (Editors) 2006 Published by Elsevier B.V.
- ¹⁰⁵ Saucier, D.; Astic, L. *Brain Res. Bull.* **1986**, *16(4)*, 455.
- ¹⁰⁶ a) Korichi, M.; Gerbaud, V.; Floquet, P.; Meniai, A-H.; Nacef, S.; Joulia, X.; *Chem. Eng. Process.* **2008**, *47*, 1902; b) *Chem. Eng. Process.* **2008**, *47*, 1912.
- ¹⁰⁷ Dyson, G. M.; *Perfumery Essent.* **1937**.
- ¹⁰⁸ Dyson, G. M. *Journal of the Society of Chemical Industry* **1938**, *28*, 647.
- ¹⁰⁹ Wright, R. H. *J.Theor. Biol.* **1977**, *64(3)*, 473.
- ¹¹⁰ Wright, R. H. *Chem. Senses* **1978**, *3(1)*, 35.
- ¹¹¹ Wright, R. H. *Chem. Senses* **1978**, *3(1)*, 73.
- ¹¹² Wright, R. H. *Chem. Senses* **1978**, *3(2)*, 235.
- ¹¹³ Wright, R. H. *Chem. Senses* **1982**, *7(2)*, 211.
- ¹¹⁴ *Chem. Senses* (2010) *35 (3)*:181-182.doi: 10.1093/chemse/bjq001.

- ¹¹⁵ Turin, L.; *J. Theor. Biol.* **2002**, *216*, 367.
- ¹¹⁶ Turin, L.; *Chem. Senses* **1996**, *21*, 773.
- ¹¹⁷ Turin, L.; Yoshii, F.; *Structure-odor relationships: a modern perspective*, capítulo de "Handbook of olfaction and gestation"; New York, NY: RL editor, 2^a Ed., 2003.
- ¹¹⁸ Turin, L.; Sanchez, T. In: *Perfumes: the A-Z guide*; Penguin Book, Ed.; New York, NY: 2009.
- ¹¹⁹ Turin, L.; In: *The Secret of Scent: Adventures in Perfume and the Science of Smell*; Harper Perennial, Ed.; New York, NY: 2007.
- ¹²⁰ Franco, M. I.; Turin, L.; Mershin, A.; Skoulakis, E. M. C.; *Proc. Nat. Acad. Sci.* **2011**, *108*, 3797.
- ¹²¹ Brenna, E.; Fuganti, C.; Serra, S.; *Tetrahedron-Asymmetr* **2003**, *14*, 1.
- ¹²² Kraft, P.; Fráter, G.; *Chirality* **2001**, *13*, 388.
- ¹²³ Bentley, R.; *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4099.
- ¹²⁴ Tomás Erikson Lamas. Espectroscopia a nível atômico usando um microscópio de tunelamento eletrônico. 1999. 106f. Dissertação (Mestardo em Física) – Universidade de São Paulo. *Orientador*: Alain André Quivy.
- ¹²⁵ Reed, M. A. *Materials Today* **2008**, *11(1)*, 46.
- ¹²⁶ Lewis, D. M.; Spencer, J. E. D.; Field, B. O.; *Spectrochimica Acta* **1988**, *44A(3)*, 247.
- ¹²⁷ Li, S.; Yu, A.; Toledo, F.; Han, Z.; Wang, H.; He, H. Y.; Wu, R.; Ho, W. *PRL* **2013**, *111(14)*, 146102.
- ¹²⁸ <http://arxiv.org/abs/physics/0611205v1>, acessado em dezembro de 2011.
- ¹²⁹ Gane, S.; Georganakis, D.; Maniati, K.; Vamvakias, M.; Ragoussis, N.; Skoulakis, E. M. C.; Turin, L.; *PLOS ONE* **2013**, *8(1)*, e55780.
- ¹³⁰ Hettinger, T. P.; *PNAS* **2011**, *108(31)*, e349.
- ¹³¹ Hettinger, T. P.; *Chem. Senses* **2008**, *33 (6)*, 575.
- ¹³² Franco, M. I.; Turin, L.; Mershin, A.; Skoulakis, E. M. C.; *PNAS* **2011**, *108(31)*, e350.
- ¹³³ Takane, S.Y.; Mitchell, J. B. O.; *Org Biomol Chem* **2004**, *2*, 3250.
- ¹³⁴ Brookes, J.C.; Hartoutsiou, F.; Horsfield, A. P.; Stoneham, A. M.; *Phys Rev Lett* **2007**, *98*, 038101.
- ¹³⁵ Brookes, J. C.; Horsfield, A. P.; Stoneham, A. M.; *Sensors* **2012**, *12*, 15709.
- ¹³⁶ Rinaldi, A. *EMBO reports* **2012**, *13(1)*, 24.

- ¹³⁷ Bordonaro, M.; Ogryzko, V.; *Quantitative Biology* **2013**, 1-53, arXiv:1304.0683v1
- ¹³⁸ Lambert, N.; Chen, Y.-N.; Cheng, Y.-C.; Li, C.-M.; Chen, G.-Y.; Nori, F.; *Nature Physics* **2013**, 9(1), 10.
- ¹³⁹ Gronenber, W.; Raikhelkar, A.; Abshire, E.; Stevens, J.; Epstein, E.; Loyola, K.; Rauscher, M.; Buchmann, S.; *Proc. R. Soc.* **2014**, B 281, 20133089.
- ¹⁴⁰ Klinka, K. D.; *ISRN Organic Chemistry* **2013**, DOI:10.1155/2013/515810.
- ¹⁴¹ Lloyd, S. *J. Phys.: Conf. Ser.* **2011**, 302 012037.
- ¹⁴² Arndt, M.; Juffmann, T.; Vedral, V. *HFSPJ* **2009**, 3(6), 286.
- ¹⁴³ Haffenden, L. J. W.; Yaylayan, V. A.; Fortin, J. *Food Chem.* **2001**, 73, 67.
- ¹⁴⁴ Treesuwan, W.; Hirao, H.; Morokuma, K.; Hannongbua, S. *J. Mol. Model.* **2012**, 18, 2227.
- ¹⁴⁵ Berdyshev, D. V.; Glazunov, V. P.; Novikov, V. L. *J. Appl. Spectr.* **2009**, 76(5), 630.
- ¹⁴⁶ Krishnakumara, V.; Dheivamalar, S. *J. rmanSpectr.* **2008**, 40, 411.
- ¹⁴⁷ Gunasekaran, S.; ArunBalaji, R.; Kumaresan, S.; Anand, G.; VivekAnand, M. *Int. J. ChemTech Res.* **2009**, 1(4), 1109.
- ¹⁴⁸ Lerner, D. A.; Berthomieu, D.; Maia, E. R. *Int. J. Quantum Chem.* **2011**, 111(6), 1222.
- ¹⁴⁹ Inada, Y.; Orita, H. *J. Comp. Chem.* **2008**, 29(2), 225.
- ¹⁵⁰ Adalberto Vieira Rocha. Estudos estereoquímicos e estruturais para um mapeamento farmacofórico de antagonistas do PAF. 2004. 178 f. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade de Brasília, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico. *Orientador*: Elaine Rose Maia.
- ¹⁵¹ Maria Aparecida da Silva Prado. Estudo Estrutural de Oligômeros por Dinâmica Molecular. 1999. 121 f. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade de Brasília, Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior. *Orientador*: Elaine Rose Maia.
- ¹⁵² Prado, M. A. S.; Maia, E. R.; Estudo Estrutural de Polímeros I Fundamentos Teóricos. *Boletim SBMAC (Rio de Janeiro)*, v. VII, p. 59-83, 2006.
- ¹⁵³ Maia, E. R.; Prado, M. A. S.; *Boletim SBMAC* **2006**, VII, 85.
- ¹⁵⁴ Eh, M. *Chemistry & Biodiversity* **2004**, 1, 1975.
- ¹⁵⁵ a) Kasting, G. B.; Saiyasombati, P.; *Int. J. Cosmet. Sci.* **2001**, 23, 49; b) Saiyasombati, P.; Kasting, G.B.; *Int. J. Cosmet.Sci.* **2003**, 25, 235; c) Santhanam, A.; Miller, M. A.; Kasting, G. B. *Toxicol. Appl. Pharm.* **2005**, 204, 81; d) Kasting, G. B.; Miller, M. A. *J. Pharm. Sci.* **2006**, 95(2), 268; e) Miller, M. A.; Bhatt, V.; Kasting, G. B. *J. Pharm. Sci.* **2006**, 95(2), 28.

Capítulo 2

Métodos e metodologias

Base de dados contendo os almíscares e não-almíscares sob estudo

Para atender aos objetivos da pesquisa foram modeladas vinte e três moléculas, das quais dezesseis são almíscaradas, estruturalmente diferentes e pertencentes a cada uma das classes dos almíscares, que são quatro: macrocíclicos (MCM), policíclicos (PCM), nitroalmíscares (NM) e alicíclicos (ACM) (Figura 7, Tabela 2). As outras sete moléculas têm estruturas químicas muito semelhantes às primeiras, análogas aos MCM, NM e ACM, mas não são almíscares: os compostos **17** e **18** são amadeirados, e os compostos **19-23** são inodoros.

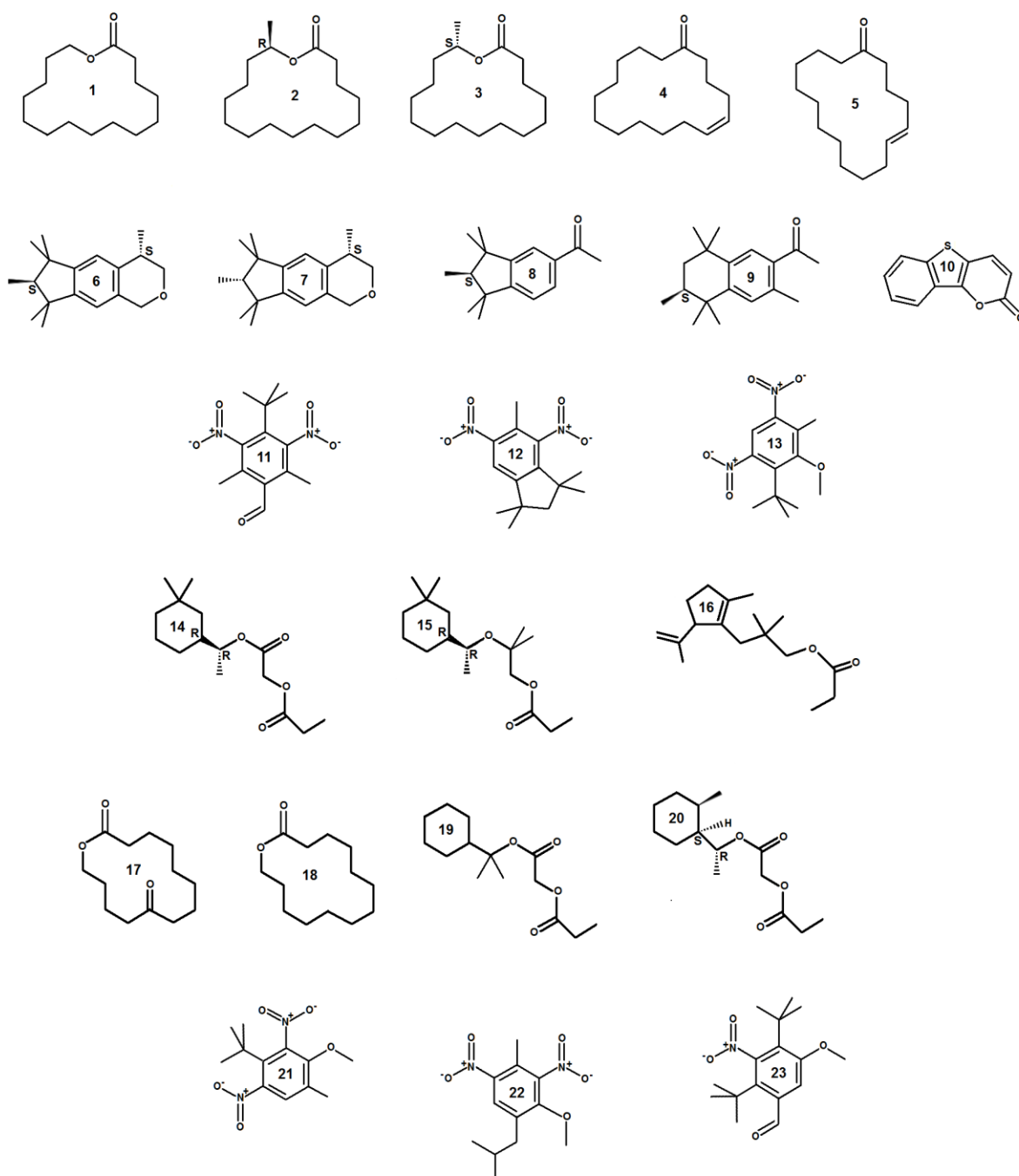


Figura 7. Coleção dos **almíscares** em estudo: **macrocíclicos**: pentadecanolídeo (1), (*R*)-exaltolídeo (2), (*S*)-exaltolídeo (3), *cis*-globanona (4) e *trans*-globanona (5); **policíclicos**: (4*S*,7*S*)-galaxolídeo (6), (4*S*,7*R*)-galaxolídeo (7), indano (8), tetralina (9) e tonqueno (10); **nitroalmíscares**: almíscar cetona (11), almíscar mosqueno (12) e almíscar ambrete (13); **acíclicos**: romandolídeo (14), helvetolídeo (15) e cicloalmíscar (16). **Não-almíscares** análogos aos MCM (17 e 18), análogos aos ACM (19 e 20) e análogos aos NM (21, 22 e 23).

Tabela 2. Odores sob estudo.

Nº	Nome comercial	Nome IUPAC	CAS
1	Pentadecanolídeo	Oxacicloexadecan-2-one	106-02-5
2	(<i>R</i>)-exaltolídeo	(16 <i>R</i>)-metil-oxacicloexadecan-2-one	69297-56-9
3	(<i>S</i>)-exaltolídeo	(16 <i>S</i>)-metil-oxacicloexadecan-2-one	129214-00-2
4	Cis-globanona	(5 <i>Z</i>)-cicloexadec-5-en-1-ona	37609-25-9
5	Trans-globanona	(5 <i>E</i>)-cicloexadec-5-en-1-ona	
6	(4 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-galaxolídeo	(4 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-ciclopenta[<i>g</i>]-2-benzopiran, 1,3,4,6,7,8-hexaidro-4,6,6,7,8,8-hexametil	172339-62-7
7	(4 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-galaxolídeo	(4 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-ciclopenta[<i>g</i>]-2-benzopiran, 1,3,4,6,7,8-hexaidro-4,6,6,7,8,8-hexametil	252332-95-9
8	Indano	1-(2,3-diidro-1,1,2,3,3-pentametil-1 <i>H</i> -inden-5-il)-etanona	4755-83-3
9	Tetralina	1-[(6 <i>S</i>)-5,6,7,8-tetraidro-3,5,5,6,8,8-hexametil-2-naftalenil]-etanona	85549-79-7
10	Tonqueno	2 <i>H</i> -[1]benzotieno[3,2- <i>b</i>]piran-2-ona	5732-22-9 14173482*
11	Almíscar cetona	4-(1,1-dimetiletil)-2,6-dimetil-3,5-dinitro-benzaldeído	99758-50-6 6417*
12	Almíscar mosqueno	2,3-diidro-1,1,3,3,5-pentametil-4,6-dinitro-1 <i>H</i> -indeno	116-66-5 ou 60362*
13	Almíscar ambrete	---	---
14	Romandolídeo	2-(1-oxopropóxi)-, 1-(3,3-dimetilcicloexil)etil éster	236391-76-7 ou 10688094*
15	Helvetolídeo	1-propanol, 2-[1-(3,3-dimetilcicloexil)etóxi]-2-metil-, 1-propanoate	141773-73-1

16	Cicloalmíscar	1-ciclopenteno-1-propanol, $\beta,\beta,2$ -trimetil-5-(1-metiletenil)-,1-propanoato	84012-64-6 ou 139357*
17		Oxaciclotetradecan-2,10-diona	38223-27-7 ou 10207282*
18	Tridecanolactona	Oxaciclotetradecan-2-ona	1725-04-8 ou 14837*
19		2-(1-oxopropóxi)-1-cicloexil-1-metiletil éster	610770-00-8
20		---	---
21	NSC 29877	2-(1,1-dimetiletil)-4-metóxi-5-metil-1,3-dinitro-benzeno	99758-79-9 ou 202595*
22		2-metóxi-4-metil-1-(2-metilpropil)-3,5-dinitro-benzeno	99758-78-8
23		2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-metóxi-3-nitro-benzaldeído	107342-73-4

*Número de identificação indicado no *ChemSpider*.

O pentadecanolídeo **1** é encontrado nas glândulas anais do veado almiscareiro macho tibetano *Moschus moschiferus*, como também em diversos outros animais: no roedor *Onodorata zibethicus*, patos (*Biziu ralobata*) e abelhas (*Aromia moschata*).¹⁵⁶ Em sânscrito, a palavra testículos é grafada como *muká*; daí o nome *musk*. Ainda que majoritariamente fornecido à indústria de perfume por sua via sintética, o almíscar natural ainda é empregado na perfumaria e na medicina tradicional chinesa como tratamento alternativo a algumas doenças.¹²⁹ O exaltolídeo **2** e **3** apresenta igual função como fixador, e, na natureza, encontra-se associado ao pentadecanolídeo. Já a cicloalcanona globanona **4** e **5** é encontrada somente em vegetais na sua forma *cis*.¹⁵⁷ Todavia, como seu isômero pode ser obtido sinteticamente e apresenta a mesma qualidade almiscarada, ambos foram aqui estudados.

A classe dos policiclos se destaca dos demais odorantes, apresentando estrutura rígida e quimicamente distinta, origem completamente sintética, e, contudo, um mesmo odor almiscarado. O galaxolídeo **7** e **8**, por não pertencer à classe dos macrociclos, foi chamado de almíscar artificial.¹⁵⁸ Sua síntese, menos custosa, logo foi largamente empregada na indústria de perfumes, juntamente com a descoberta da atividade dos nitrocompostos. Estes, contudo, caíram em desuso (como o

nitroalmíscar, por reagir fotoquimicamente com a pele, provocando alergias severas),¹⁷ enquanto aqueles permaneceram. Para o galaxolídeo, por apresentar dois centros estereogênicos, somente dois dos quatro isômeros foram selecionados, aqueles que apresentam o odor almíscarado.¹⁵⁹ Indano **9** e tetralina **10** são biciclos com um único grupo funcional cetona (-C(O)Me) substituído no anel benzênico, e diferem no ciclo A: para o indano, este é um ciclopentano; para a tetralina, é um ciclohexano. O tonqueno **11** foi apresentado por Turin.^{160,161} É um produto natural, extraído das sementes do cumaru (do inglês, *Tonka beans*), cujo nome científico é *Dipteryx odorata*, e existe naturalmente no Brasil e em outros países equatorianos.¹⁶² O perfume *Trésor de Sophia Grosjsman* para Lancôme contém 21,4% de isômeros do galaxolídeo.

Dentre os nitroalmíscares, o ambrete **13** foi o favorito da época, por apresentar qualidade e força.¹⁶³ Esta classe foi descoberta por acaso, quando Albert Baur condensava dimetilbenzenos com brometo de isobutila, em presença de cloreto de alumínio para, então, tratar com nitratos e tentar produzir trinitrotolueno e derivados, como novos explosivos.¹⁶⁴ Mostrou-se economicamente favorável frente à obtenção natural dos macrociclos. A seguir, estudos indicaram sua permanência no metabolismo humano, como na gordura capilar,¹⁶⁵ no sangue (engendrando problemas endócrinos e ginecológicos),¹⁶⁶ além de alergias de contato.¹⁶⁷ Em sua primeira formulação, *Chanel n° 5* trazia o almíscar cetona **11**, e *L' Air du Temps*, por Nina Ricci, continha o almíscar ambrete.¹⁶⁸

O primeiro a compor a classe dos acíclicos, o cicloalmíscar® **16**, descoberto em 1975 por Hoffman e von Fraunberg da BASF, possui cheiro frutado, como o do morango. Surge, em 1990, o Helvetolídeo® **15** e, em 2000, o Romandolídeo® **14**, ambos patenteados pela Firmenish: o primeiro apresenta cheiro frutado próxima ao da pera, o segundo é menos frutado e tende ao ambrete. O Helvetolídeo **15** foi empregado no perfume *Mûre et Musc* de L'Artisan Parfumeur no fim dos anos 70.⁴⁰

Os não almíscares **17** e **18**, análogos aos ACM, foram primeiramente estudados por Rodefeld e Schultz.^{169,170} Há, também, outro estudo envolvendo o composto **18** como intermediário na síntese de novos almíscares.¹⁷¹ Os análogos **19** e **20** foram citados por Marcus Eh.²⁶ O composto **19** consta na patente do mesmo pesquisador.¹⁷² Os análogos de NM foram selecionados de um estudo de Carpenter e colaboradores, de 1950,³⁵ e de um artigo mais recente, de 1991, encabeçado por Bersuker.¹⁷³ Chastrette também estudara o composto **21** ao comparar diversos nitrocompostos e seus odores usando redes neurais.¹⁷⁴

Apresentação de métodos e da metodologia de trabalho

Fundamentação

Neste trabalho foram conduzidos cálculos por meio de diferentes métodos que permitem o estudo dos comportamentos moleculares e fazem a previsão de propriedades físico-químicas. Por isso, cada um deles será apresentado em seções subseqüentes neste capítulo, evidenciando a construção histórica dos mesmos e o aspecto relevante que justifica seus empregos na modelagem dos odorantes. Primeiro, usou-se a **Mecânica Molecular** (MM), com o objetivo de obter confórmeros, ou seja, geometrias de compostos em seus mínimos locais na curva de energia potencial (conhecida como hipersuperfície de energia potencial), segundo a mecânica clássica. Segundo, usou-se o método de **Dinâmica Molecular** (DM) para varrer o espaço conformacional dos odorantes. Observa-se grande diferença entre os compostos nesta varredura, ora porque algumas moléculas apresentam reduzida liberdade conformacional por serem cíclicas, ou porque são estruturalmente rígidas, dadas as junções de vários ciclos pequenos. Terceiro, empregaram-se os **métodos quânticos semi-empíricos AM1, PM3 e PM6** com o formalismo **NDDO** para primeira obtenção de diversas propriedades (modos vibracionais, espectro no UV-Vis e deslocamentos químicos do ^{13}C) e para a otimização das estruturas. Há um grande salto qualitativo entre os cálculos efetuados através das primeiras metodologias (que descrevem a energia segundo a mecânica newtoniana) e esta última, que se propõe a resolução da equação de Schrödinger com a inserção de valores experimentais na simplificação dos cálculos. E, em quarto lugar, usou-se o **método de hamiltoniano efetivo** da *Teoria da Funcional de Densidade*, ou "*density-functional theory*", com o funcional de correlação e a base **GGA/PW91 / DNP** (*Gradient Corrected Functional/ Perdew-Wang generalized-gradient approximation* e a base duplo-numérico com função de polarização), bem como o funcional híbrido **B3LYP** ("Becke, three-parameters, Lee-Yang-Parr") na base **6-311+G(d,p)** na condução das geometrias a seu estado fundamental, para previsão de propriedades espectroscópicas e termodinâmicas, e descrição de suas energias no estado fundamental, HOMO, LUMO, curvas de potencial eletrostático, entre outras. O resultado teórico de maior relevância para esta tese são os espectros teóricos no infravermelho (IV), em substituição aos espectros de IETS (do inglês, *Inelastic Electron Tunneling Spectroscopy*). Portanto, ainda nesse capítulo se tratará de ambas as técnicas espectroscópicas e do significado dos espectros vibracionais no IV.

Mecânica Molecular¹⁷⁵

A Mecânica Molecular Clássica foi o primeiro método disponível a tratar matematicamente, segundo a mecânica clássica Newtoniana, das ligações químicas, aproximando-as ao sistema massa-mola. O somatório das combinações possíveis de deformações de ligações, angulares, torcionais, estiramentos, termos cruzados para ligação-ligação, ligações-ângulos de valência, ângulos de valência-ângulos de valência, ângulos de valência-ângulos diedrais, distorções ao plano, termo de Urey-Bradley (que levam em consideração interações entre átomos ligados a um átomo em comum), interações de Coulomb, potenciais de Lennard-Jones, etc., deste conjunto massa-mola configuram um campo de forças, segundo as equações gerais simbolizadas a seguir.¹⁸⁹

$$E_{\text{total}} = E_{\text{valência}} + E_{\text{termos cruzados}} + E_{\text{não-ligados}} \quad (\text{Equação 1})$$

em que $E_{\text{valência}} = E_{\text{ligação}} + E_{\text{angular}} + E_{\text{torsional}} + E_{\text{interações oop}} + E_{\text{termo UB}}$
(Equação 2)

$$e \quad E_{\text{não-ligados}} = E_{\text{vdW}} + E_{\text{Coulomb}} + E_{\text{ligações hidrogênio}} \quad (\text{Equação 3})$$

A Equação 4 e a Figura 8 abaixo referem-se ao campo de forças Consistent Force Field (CFF99)^{176,177,178} / COMPASS (*condensed-phase optimized molecular potentials for atomistic simulation studies*)¹⁷⁹ adotado nos cálculos por MM e por MD e implementado em Materials Studio© uma vez que possui parâmetros validados para diversos grupos funcionais orgânicos, e por ser capaz de prever as energias e geometrias de moléculas, tanto em fase gasosa, quanto em solventes, ou em correlação com outras moléculas maiores, do tipo proteínas, DNA, RNA, polímeros, ou polissacarídeos.

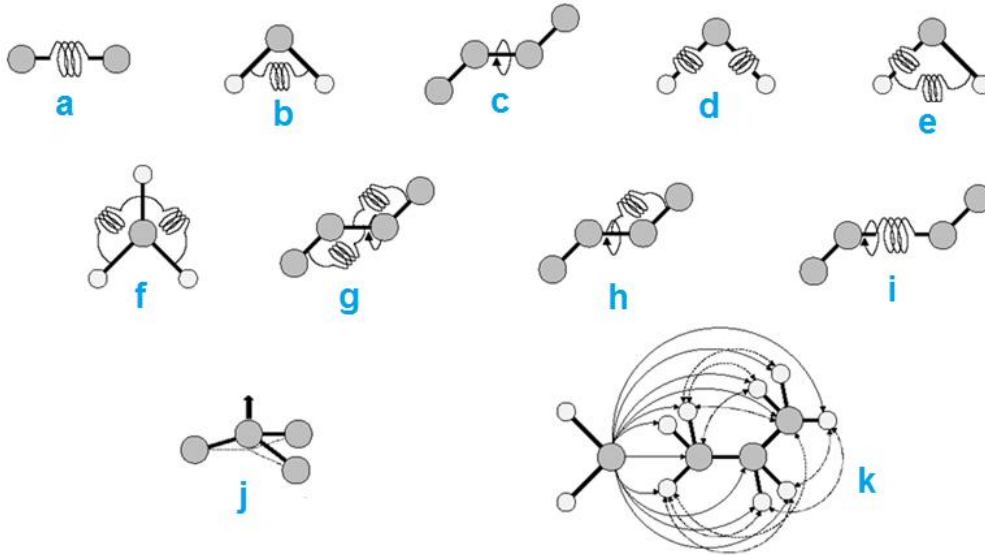


Figura 8. Forças de interações e deformações que estão implícitas, quando da composição de um Campo de Forças.¹⁸⁰

$$\begin{aligned}
 E_{\text{total}} = & \sum_b [k_2(b - b_0)^2 + k_3(b - b_0)^3 + k_4(b - b_0)^4] + \\
 & \sum_{\theta} [k_2(\theta - \theta_0)^2 + k_3(\theta - \theta_0)^3 + k_4(\theta - \theta_0)^4] + \\
 & \sum_{\phi} [k_1(1 - \cos \phi) + k_2(1 - \cos 2\phi) + k_3(1 - \cos 3\phi)] + \\
 & \sum_{\chi} k_2\chi^2 + \sum_{b,b'} k(b - b_0)(b' - b'_0) + \\
 & \sum_{b,\theta} k(b - b_0)(\theta - \theta_0) + \sum_{b,\phi} (b - b_0)[k_1 \cos \phi + \\
 & k_2 \cos 2\phi + k_3 \cos 3\phi] + \sum_{\theta,\phi} (\theta - \theta_0)[k_1 \cos \phi + \\
 & k_2 \cos 2\phi + k_3 \cos 3\phi] + \sum_{b,\theta} k(\theta' - \theta'_0)(\theta - \theta_0) + \\
 & \sum_{\theta,\theta,\phi} k(\theta - \theta_0)(\theta' - \theta'_0)\cos \phi + \sum_{ij} \frac{q_i q_j}{r_{ij}} + \\
 & \sum_{ij} \epsilon_{ij} \left[2 \left(\frac{r_{ij}^0}{r_{ij}} \right)^9 - 3 \left(\frac{r_{ij}^0}{r_{ij}} \right)^6 \right]
 \end{aligned}$$

Equação 4. Expressão analítica para representação da superfície de energia potencial, segundo o campo de forças CFF99.¹⁸⁰

Os termos na Equação 4 podem ser divididos em duas categorias: aquelas que expressam os termos de valência, e aquelas que exprimem os termos não-ligados. Os termos de valência consideram as coordenadas internas para as ligações (b), ângulos (Θ), ângulos de torção (ϕ), distorções à planaridade (ou *out-of-plane*, *oop*) (χ); e, também, incluem os termos cruzados, que se referem à combinação de duas ou três coordenadas internas. As interações de termos não-ligados compreendem forças de van der Waals (vdW) e de Coulomb entre pares de átomos separados por dois ou mais átomos, ou entre moléculas diferentes. Para descrição das forças de vdW adotou-se a função de Lennard-Jones com os expoentes 9 e 6, denominada potencial 9-6 de Lennard-Jones, que melhor descreve o comportamento repulsivo existente entre os núcleos (quando em comparação com a função de expoentes 12 e 6), mas tende a reproduzir um sistema muito atrativo quando os núcleos estão muito separados.¹⁷² O penúltimo termo da equação acima designa as interações eletrostáticas, o potencial de Coulomb, em que q_i e q_j são as cargas atômicas parciais dos átomos “i” e “j”, que se fazem depender também dos átomos aos quais “i” e “j” diretamente se ligam.¹⁷²

Todo campo de forças corresponde a uma aproximação empírica na solução da hipersuperfície de energia potencial, que é a equação que define o movimento eletrônico em função das coordenadas atômicas. Este por sua vez deriva da Equação de Schrödinger (Equação 5) pela aproximação de Bohr-Oppenheimer (Equações 6 e 7), que estabelece que os núcleos sejam considerados fixos na molécula.

$$\hat{H} \Psi(R,r) = E\Psi(R,r) \quad (\text{Equação 5})$$

em que $R=(R_1, R_2, R_3\dots)$ se refere às coordenadas nucleares, e $r=(r_1, r_2, r_3\dots)$ às coordenadas eletrônicas. A Equação 5 pode, então, ser reescritas em função do movimento dos elétrons (Equação 6) e do movimento do núcleo sobre a hipersuperfície de energia potencial (Equação 7)

$$\hat{H}_e \Psi_e(r) = E(R)\Psi_e(r) \quad (\text{Equação 6})$$

função esta que define $E(R)$, a hipersuperfície de energia potencial, dependente parametricamente das posições do núcleo. Nela, \hat{H}_e traz o termos de energia cinética eletrônica, de energia potencial entre os elétrons e entre elétrons-núcleo, e $\Psi_e(r)$ é a

função de quadrado integrável que descreve o movimento dos elétrons, dependentes parametricamente das coordenadas nucleares.

$$[\mathbf{T}_n + E(\mathbf{R})]\Psi_N(\mathbf{R}) = \mathbf{H}_N \Psi_N(\mathbf{R}) = \mathcal{E} \Psi_N(\mathbf{R}) \quad (\text{Equação 7})^{181}$$

O termo \hat{H}_N compreende as energias cinéticas nuclear e eletrônica, e as energias potenciais entre os núcleos, entre os elétrons e entre núcleo-elétrons.

Por MM, a Equação 7, que define o movimento dos núcleos é, então, substituída pela Equação 8, que trata os átomos e suas ligações segundo a mecânica clássica de Newton:

$$-\frac{d\vec{V}}{dR} = m \frac{d^2 R}{dt^2} \quad (\text{Equação 8})$$

em que V é um dado campo de forças. Outros campos de forças conhecidos, além do CFF99, são PCFF,¹⁸² Dreiding,¹⁸³ famílias AMBER,¹⁸⁴ CHARMM,¹⁸⁵ GROMOS,¹⁸⁶ OPLS-AA,¹⁸⁷ entre outros.

Na MM desconsidera-se a evolução do tempo enquanto se faz a varredura da hipersuperfície de energia na procura de mínimos locais. Para se efetuar este procedimento iterativo de minimização de energia, dentre os algoritmos existentes, estão *Steepest Descent* (extremamente útil em casos especiais, quando estruturas estão, por diversas razões, distantes de um mínimo. Por exemplo, para o processo de relaxamento de estrutura protéica determinada por difração de Raios-X, após adição dos átomos de hidrogênio em posições teóricas); *Conjugate Gradient*¹⁸⁸ (rápida convergência, mas exige que o sistema molecular sob estudo não seja muito grosseiro); e *Newton-Raphson*, algoritmo mais preciso do que os dois anteriores, mas o número de átomos aceito é limitado (cerca de 230 átomos). Esse último requer maior capacidade de memória para calcular e inverter a matriz de Hessian.

O revés da MM está na incapacidade em prever o comportamento inelástico das ligações químicas, bem como efeitos próprios da mecânica quântica ou relativísticos da matéria, tais como absorção de fótons, fenômenos de transporte de elétrons ou de transferência de prótons.

Dinâmica Molecular¹⁸⁹

Teoricamente, a DM corresponde à integração numérica da Equação 8 acima apresentada, considerando a variável tempo e empregando valores experimentais no ajuste da hipersuperfície $E(R)$. Para tal integração, alguns dos algoritmos possíveis são¹⁹⁰ o de *Leapfrog*, *Velocity Verlet*, de Beeman, e o de *Verlet*,¹⁹¹ que é o mais empregado. Ele se fundamenta na construção de duas séries de Taylor expandidas até a terceira ordem, descrevendo as posições nucleares em função do tempo: a primeira equação equivale a $r(t + \Delta t)$ e a segunda, $r(t - \Delta t)$. Do somatório das equações e explicitação do termo $r(t + \Delta t)$ gera-se a Equação 9, a forma básica do algoritmo de Verlet. Dela se pontua que o erro (designado pelo termo $O(\Delta t^4)$) advindo do truncamento da expansão numérica é da ordem Δt^4 . Logo, tal algoritmo é de fácil implementação, exato e estável.¹⁹²

$$r(t + \Delta t) = 2r(t) - r(t - \Delta t) + a(t)\Delta t^2 + O(\Delta t^4) \quad (\text{Equação 9})$$

Após estabelecimento das coordenadas iniciais, geradas pela minimização da molécula em estudo, uma velocidade inicial é gerada em função da temperatura solicitada para a dinâmica. Temperatura e distribuição das velocidades atômicas (ou mais precisamente, a energia de cada estado) se relacionam segundo expresso na Equação 10. Assim, ao longo de um tempo Δt decorrido, novas coordenadas e velocidades são calculadas da Equação 8.

$$\langle K \rangle = \frac{N_f k_b T}{2} \quad (\text{Equação 10}),$$

na qual $\langle K \rangle$ corresponde à média do somatório das energias cinéticas observadas em cada um dos micro-estados possíveis, N_f é o número de graus de liberdade do sistema, k_b é a constante de Boltzmann e T é a temperatura, que fica assim definida.

Cada trajetória dinâmica deve ser gerada em um *ensemble* estatístico, que fornece o conjunto das coordenadas e velocidades coletadas (ou seja, fornecem a trajetória resultante da dinâmica) a depender das variáveis temperatura, pressão, volume, número de partículas, energia e entalpia, que podem ser mantidas constantes. Em mecânica estatística, com a manutenção de alguns desses parâmetros macroscópicos se poderia chegar à definição da equação de estado para o dado sistema; a partir da simulação de um sistema microscópico se chega a valores médios de qualquer propriedade macroscópica (como a entalpia).¹⁹³ Logo, para a reprodução de processos adiabáticos, mantêm-se o número de mols, volume e energia

constantes, no *ensemble* NVE. Nele, a trajetória deriva da interconversão das energias cinética e potencial. Quando se almeja a simulação de um ambiente próximo ao laboratorial, devem ser mantidos constantes tanto pressão, quanto temperatura e quantidade de matéria, no *ensemble* NPT. Para tanto, a inserção de um termostato e de um barostato é requerida. Nele, os vetores da cela unitária têm a permissão de flutuar, e a pressão se ajusta com a correção do volume. No *ensemble* NVT, ou canônico, volume e temperatura são constantes (exceto nos momentos iniciais da trajetória, tempo no qual o comportamento molecular não é reproduzível por não estar em equilíbrio térmico), de forma a simular os possíveis estados de um sistema mecânico em equilíbrio térmico num banho térmico. Por isso este *ensemble* é ideal na varredura conformacional de moléculas.

Alguns dos métodos para controle da temperatura são *direct velocity scaling*, Berendsen, Nosé e Andersen.¹⁹⁴ O método *velocity scaling* obriga as velocidades dos átomos a se ajustarem precisamente à temperatura estabelecida pelo operador, sempre que estas velocidades sejam maiores ou menores que o parâmetro estabelecido. Isto se opera através da equação abaixo:²⁴³

$$\left(\frac{v_{nova}}{v_{antiga}} \right)^2 = \frac{T_{alvo}}{T_{sistema}} \quad (\text{Equação 11})$$

Assim o método injeta ou extrai energia do sistema, conduzindo-o ao equilíbrio mais rapidamente. Contudo, as trajetórias assim obtidas não geram conjuntos termodinâmicos realistas, porque promovem a supressão das flutuações naturais do sistema.

O método Berendsen¹⁹⁵ simula a troca de energia térmica entre o sistema e um banho térmico através da construção um fator multiplicador λ a ser aplicado sobre cada velocidade, tal que

$$\lambda = \left[1 - \frac{\Delta t}{\tau} \left(\frac{T - T_0}{T} \right) \right]^{\frac{1}{2}} \quad (\text{Equação 12})$$

na qual Δt é o tamanho do *timestep*, τ (tal que $0,1 < \tau < 0,4$ ps) é o tempo de relaxação característico do sistema, T_0 é a temperatura-alvo e T é a temperatura instantânea. Neste método, uma constante de decaimento está para ser determinada pelo

operador, e corresponde ao tempo necessário para que a temperatura do sistema alcance metade da diferença entre as temperaturas inicial e desejada.

O método Nosé-Hoover¹⁹⁶ simula a interação estrutura/banho térmico através da adição de um número fictício de graus de liberdade, atrelado a um acréscimo de massa Q . Q deve ser determinada aleatoriamente, mas é decisiva para o sucesso da dinâmica. Um Q muito grande implica numa troca deficiente de calor com o banho térmico; um Q muito pequeno implica em frequências muito altas do movimento harmônico dos graus de liberdade adicionais e, em consequência, num *timestep* menor na resolução das integrais. Este método produz trajetórias com mudanças suaves nas velocidades, o que permite um adequado estudo de autocorrelação das mesmas.

Por fim, o método Andersen¹⁹⁷ envolve a randomização das velocidades de todos os átomos à dependência de um período de colisão. Velocidade e temperatura se correlacionam segundo a equação

$$\sigma(T_{inst}) = T \sqrt{\frac{2}{N_f}} \quad (\text{Equação 13}).$$

Na resolução da Equação 8, para cada *timestep* a velocidade de todos os átomos é submetida a uma distribuição de Maxwell-Boltzmann. O intervalo entre sucessivas seleções de átomos a terem suas velocidades reestabelecidas é dado por τ , tal que

$$p(\tau) = \alpha e^{-\alpha\tau} \quad (\text{Equação 14})$$

ou seja, dá-se uma probabilidade randômica dos intervalos, onde α é a constante da frequência de mudança. Como o sistema exige energia constante durante as colisões, este método gera uma sucessão de simulações microcanônicas interrompidas por saltos de energia correspondentes a cada colisão.

As limitações da DM compreendem a supressão das contribuições entrópicas, haja vista a otimização somente da energia potencial do sistema, e não de sua energia livre; as limitações na descrição das ligações hidrogênio; limitação do sistema modelado, que deve apresentar temperatura suficientemente alta e densidade suficientemente baixa para tornar os efeitos quânticos negligenciáveis; para citar algumas.

Comportamento das moléculas em solução

A importância dos solventes em química experimental fica exemplificada na forma com que determinam a velocidade de algumas reações orgânicas do tipo S_N2 ,¹⁹⁸

interferem nos espectros da região do ultravioleta-visível (o que dá margem aos estudos de solvatocromismo¹⁹⁹), determinam a estabilidade, a dinâmica, a conformação de proteínas,²⁰⁰ etc. Para melhor compreender estes fenômenos, estudos teóricos têm sido conduzidos em todas as áreas de interesse. No que tange a este trabalho, importa compreender como o ambiente pode modificar a distribuição de cargas parciais das moléculas, e assim alterar os resultados dos espectros vibracionais dos odorantes.

Para tanto as moléculas foram estudadas em modelo discreto (no qual as moléculas de solvente são explícitas) e em modelo contínuo (no qual o soluto é disposto numa cavidade gerada pelo solvente, que é descrito como um contínuo dielétrico). Neste último, não são considerados os graus de liberdade das moléculas de solvente, pois este é tido como meio contínuo; mas é calculada a energia livre de solvatação, definida como o trabalho reversível necessário para conduzir uma dada conformação fixa do soluto no vácuo ao seu estado em solução.²⁰¹ A energia livre de solvatação pode ser expressa como aproximadamente igual a

$$\Delta G_{\text{solvatação}} = \Delta G_{\text{cavitação}} + \Delta G_{\text{dispersão}} + \Delta G_{\text{eletrostático}} \quad (\text{Equação 15})^{202}$$

Nesta expressão $\Delta G_{\text{cavitação}}$ é o trabalho realizado para criação da cavidade na qual se insere o soluto, $\Delta G_{\text{dispersão}}$ corresponde à energia de dispersão soluto-solvente e $\Delta G_{\text{eletrostático}}$ é a energia livre decorrente da interação eletrostática entre soluto e solvente. É possível tornar mais precisa esta expressão, em defini-la como

$$\Delta G_{\text{solvatação}} = \Delta G_{\text{cavitação}} + \Delta G_{\text{dispersão}} + \Delta G_{\text{eletrostático}} + \Delta G_{\text{repulsão}} + \Delta G_{\text{mm}} \quad (\text{Equação 16})^{203}$$

Foram adicionados os termos $\Delta G_{\text{repulsão}}$, referente à energia de repulsão existente entre soluto e solvente, e ΔG_{mm} , que designa a contribuição energética oriunda do movimento molecular do soluto nas escalas vibracional, rotacional e translacional. ΔG_{mm} pode, por sua vez, definir-se como

$$\Delta G_{\text{mm}} = RT \ln \left[\frac{(q_{\text{rot}} q_{\text{vib}})_{\text{gas}}}{(q_{\text{rot}} q_{\text{vib}})_{\text{solu}}} \right] - RT \ln \left[\frac{(n_M \Lambda_M^3)_{\text{gas}}}{(n_M \Lambda_M^3)_{\text{solu}}} \right] \quad (\text{Equação 17})^{193}$$

expressão na qual q_{rot} é o coeficiente de partição rotacional, q_{vib} é o coeficiente de partição vibracional, n_M é a densidade numeral e Λ_M é a função de partição de momento. Cada coeficiente de partição descreve a soma dos estados energéticos

possíveis do sistema, em termos rotacionais ou vibracionais.²⁰⁴ O último termo da equação 17 descreve a energia radicada na diferença da função de partição de momento do soluto em sua fase gasosa daquela em solução; é denominada energia de liberação.²⁰⁵ Todos os termos das equações 15-17 podem ser categorizados como componentes polares ou apolares no cálculo da energia livre de solvatação. Os termos apolares (como $\Delta G_{\text{cavitação}}$, $\Delta G_{\text{dispersão}}$, ΔG_{mm}) estipulam a energia demandada para formação da cavidade, para o rearranjo do solvente, e as interações soluto-solvente geradas do soluto não-carregado quando este sai do vácuo para o solvente. Já os termos polares descrevem a energia eletrostática advinda das interações das cargas do soluto no meio dielétrico.²⁰⁶ A energia livre de solvatação eletrostática pode ser rigorosamente calculada com a resolução da equação de Poisson-Boltzmann (equação 18),²⁰⁷ ou estimada com a aproximação generalizada de Born (do inglês, *Generalized Born*).²⁰⁸ Na equação de Poisson-Boltzmann (PB)

$$\nabla \cdot \epsilon(r) \nabla \phi(r) = -4\pi \left\{ \rho(r) + \lambda(r) \sum_i q_i n_i e^{\left[\frac{q_i \phi(r)}{k_B T} \right]} \right\} \quad (\text{Equação 18})$$

estão os parâmetros densidade de carga $\rho(r)$, potencial eletrostático $\phi(r)$, constante dielétrica $\epsilon(r)$, magnitude da carga do eletrólito iônico q , constante de Boltzmann k_B , temperatura absoluta T , e λ que pode ser igual a 1 em regiões acessíveis às cargas livres (na fronteira soluto-solvente), e zero na demais regiões.²⁰⁹ No modelo GB, contudo, esta equação não é formalmente resolvida, mas o emprego do algoritmo e de Still e colaboradores de modo iterativo permite a quase identidade deste processo frente à solução numérica de PB.²¹⁰ Na primeira aproximação de GB, propôs-se a aproximação de um campo central coulômbico para o cálculo dos raios atômicos, com linhas radiais para o vetor deslocamento elétrico que ignoram a mudança de dielétrico. A aplicação sucessiva do algoritmo corrige a aproximação inicial do campo central coulômbico, até a convergência do resultado.²¹¹

Os modelos computacionais para simulação de contínuos de solvatação diferem entre si no tocante ao tamanho e forma da cavidade, descrição energética da criação da cavidade e forças de dispersão, representação das cargas do soluto, descrição a nível clássico ou quântico do soluto, descrição do meio dielétrico. Estão disponíveis: o modelo de contínuo polarizável (PCM, do inglês *Polarizable Continuum Model*),^{212,213,214} o programa DelPhi,²¹⁵ a série SMx,^{216,217,218} o efeito COSMO (do inglês, COnductor-like Screening MOdel),²¹⁹ dentre outros. No PCM a cavidade do soluto é construída centrando esferas nos núcleos dos átomos do soluto: o raio destas

esferas se faz depender de cada átomo do soluto como também do solvente; há na literatura tabelas disponíveis para melhor escolha destes raios.²²⁰ O soluto tem sua densidade eletrônica estimada por cálculos *ab initio*: esta polariza o meio dielétrico circunvizinho e gera cargas parciais na fronteira soluto-solvente. Tais cargas parciais perturbam em retorno o soluto, e o obrigam a uma redistribuição da densidade eletrônica. Este processo se dá iterativamente, até que alcançar sua auto-consistência. Os resultados com PCM podem falhar no caso da nuvem eletrônica do soluto ultrapassar os limites da cavidade, caso se preveja erroneamente a polarização do volume.²²¹

A série SMx ($x=1-8, 12$ a ser apresentado em breve²²²) se diferencia na partição da energia livre de transferência da fase gasosa à condensada em dois termos, e na aproximação do cálculo da energia livre de solvatação haja vista adoção do modelo GB estendido para a molécula.²⁰⁵ O primeiro termo da energia livre de transferência considera a polarização do meio, as cargas na estrutura eletrônica do soluto e mudanças das coordenadas nucleares (o que permite a reotimização da geometria durante o processo de solvatação). O segundo termo compreende as energias livres de cavitação, dispersão e das mudanças estruturais sofridos no solvente por ação do soluto, que dependem das contribuições de cada átomo, que por sua vez dependem do número atômico, do ambiente intramolecular e da extensão com que a molécula se expõe à vizinhança. As cargas atômicas são pontuais e polarizáveis, o que permite a resposta de cada átomo ao campo dielétrico criado pelo solvente. Por fim, novas contribuições permitirão a descrição de sistema dependente da temperatura, o aumento da acurácia na previsão da energia livre de solvatação e o incremento de substâncias em sua fase condensada às quais possam se aplicar a série.²²³

O método COSMO, diferentemente do anterior (que se vale da aproximação GB), se propõe à resolução do potencial eletrostático pelo método BEM (do inglês, *Boundary Element Method*, ou método dos elementos de contorno).²²⁴ Cargas e energias são calculadas através do emprego de uma superfície de van der Waals, e o meio modelado é um condutor. A cavidade é construída a partir de esferas centradas nos núcleos dos átomos do soluto, a um raio 20% maior do que o raio atômico de van der Waals; e então corrigida com a introdução dos valores de raios atômicos do solvente.²²⁵ Um conjunto de cargas superficiais aparentes substitui a função que define o potencial eletrostático, de forma a abreviar o esforço computacional sem perder em acurácia.²⁰¹ COSMO também inclui uma aproximação que contemple a polarização do

volume.²²⁶ Há novas versões de COSMO, conhecidas como COSMO-RS (que calculam a energia livre de solvatação para solutos neutros, associada a entes da teoria quântica e termodinâmica estatística)²²⁷ e COSMOfrag (que procuram a redução do ônus computacional advindo do cálculo da densidade de cargas de cada molécula, e emprega densidades de cargas já calculadas ao reconhecer estruturas na molécula que sejam semelhantes às estruturas do banco de dados do programa).²²⁸

Dentre tantas variações computacionais destes modelos de solvatação contínua, SM8, COSMO-RS, IEF-PCM (de *Integral Equation Formalism-PCM*)²²⁹ e C-PCM (de *Conductor-like PCM*)²³⁰ alcançam valores equiparáveis e acurados para a energia livre de solvatação.

O crescimento de tecnologias na descrição implícita de um solvente nunca suprimirá a importância dos modelos discretos. A rigor o solvente é um ambiente descontínuo, que não fica devidamente caracterizado na abordagem de algumas de suas propriedades macroscópicas médias;²³¹ da sua omissão se perde primordialmente a descrição a nível molecular do arranjo soluto-solvente na interface deste encontro, como a observação do efeito de polarização do solvente a médias e longas distâncias. De fato, diversos fenômenos físico-químicos são majoritariamente decorrentes da primeira camada de solvatação, e só se tornam mensuráveis nos modelos discretos. Tais fenômenos são: (i) redução da entropia dada a restrição dos graus de liberdade do sistema; (ii) criação da cavidade no solvente e conseqüente mudança da energia de dispersão soluto-solvente; (iii) estabelecimento de ligações hidrogênio; (iv) fenômenos de transferência de carga; entre outros.²³²

Para modelagem destes sistemas (que podem conter centenas de átomos até um limite praticável de 500 mil átomos) são principalmente aplicadas as técnicas de integração de Monte Carlo ou de simulação por Dinâmica Molecular.²³³ Neste último caso, o campo de forças adotado, tempo e temperatura de simulação variam muito em função do soluto, que pode ser uma macromolécula,²³⁴ peptídeo,²³⁵ biomolécula,²³⁶ etc. Em todos os casos, para o corte na simulação de um sistema real, faz-se necessária a construção de cela cristalina virtual, que conterá o sistema modelado. Esta pode ser cúbica, octaédrica, paralelepídica. Surgem dois problemas como conseqüência deste corte: (i) a possível fuga de alguma partícula para além das fronteiras da caixa, e (ii) o *efeito de superfície*, que se refere ao fato de que as moléculas na face da caixa interagiriam diferentemente daquelas em seu interior,

deformando o arranjo estrutural do solvente disposto a longas distâncias. Para superar estes problemas impõem-se Condições Periódicas de Contorno (*Periodic Boundary Conditions* - PBC), que consiste na manutenção da cela de simulação em posição central e na reprodução desta unidade central em torno de suas faces, simulando um macrorretículo. Somente a caixa central será modelada, e todo comportamento nela notado será fielmente reproduzido nas demais caixas. Assim nenhuma molécula da simulação fica sujeita ao vácuo durante a simulação e há garantia da conservação da matéria, pois caso uma partícula escape do sistema modelado, outra de igual energia será inserida.²³⁷

Particular enfoque na descrição dos modelos discretos é dado à água, por participar da maioria dos processos bioquímicos, geológicos, ambientais. Potenciais para cálculos *ab initio* ou usando mecânica clássica foram especificamente modelados para melhor simular o comportamento da água, suas redes de ligações hidrogênio, com formação de dímeros, trímeros ou arranjo de ordens superiores. Alguns exemplos de campos de forças clássicos são TIP3P (*Transferable Intermolecular Potential Three Points*),²³⁸ TIP5P,²³⁹ SPC (*Single Point Charge*),²⁴⁰ SPC/E.²⁴¹ Há, também, a modelagem *rígida* da água, na qual os átomos são mantidos fixos no espaço; a modelagem *flexível*, na qual se permite que as coordenadas nucleares busquem um mínimo potencial na região do espaço circunvizinha à posição inicial; e a modelagem *polarizável*, que permita a polarização do solvente. A densidade e o coeficiente de difusão da água são outros parâmetros experimentais importantes levados em conta no ajuste dos potenciais.²⁴²

Métodos quânticos semi-empíricos²⁴³

Os métodos quânticos, em contrapartida ao que já fora exposto, se propõem a resolver diretamente a Equação 6, a fim de encontrar o valor de $E(R)$ e, então, resolver a Equação 7, que define o movimento dos núcleos por sobre a curva da hipersuperfície. Para tanto, a função de onda Ψ passa a ser descrita como um conjunto de bases, e cada método o manipulará através da inserção de valores empíricos fundamentados em dados experimentais e de restrições matemáticas na busca da simplificação dos cálculos. Também o operador Hamiltoniano \hat{H} , o qual, ao ser aplicado à função de onda fornece a energia do sistema, é descrito de forma simplificada. Em compensação, cada método adiciona parâmetros ajustáveis ao conjunto de bases, para que as propriedades calculadas reproduzam os dados experimentais. Já nos métodos *ab initio* não são introduzidos valores experimentais para a solução das equações mencionadas.

Há vários métodos quânticos semi-empíricos, tais quais os populares métodos da família ZDO- NDDO,²⁴⁴ CNDO,¹⁵⁷ INDO,²⁴⁵ AM1,²⁴⁶ PM3,²⁴⁷ PM6,²⁴⁸ e nacionalmente, o RM1-²⁴⁹ para além das famílias Hückel, HAM, FEMO e PCILO. Cada método define, então, o operador hamiltoniano \hat{H} , que atuará sobre a função de onda molecular Ψ , definida pela teoria LCAO. Segundo metodologia SCF, a ser explicada mais à frente, os coeficientes dos orbitais atômicos são obtidos iterativamente, de forma a definir Ψ . O programa é capaz de calcular a energia da molécula em análise e as forças atuantes sobre os átomos que, quando otimizados, conduzem a molécula (ou um sistema composto por diversas moléculas, átomos ou íons) a seu estado estacionário. Quanto à distribuição dos elétrons nos OM, as variáveis multiplicidade e estado do spin dos elétrons são consideradas. A multiplicidade (ie, singleto, dupletto, sexteto) pode ser tanto explicitada pelo operador quanto ser determinada pelo programa. O estado novamente é estabelecido segundo metodologia SCF, através do método Hartree-Fock restrito ou irrestrito, que divergem por empregar ora uma mesma função de onda para os OM ocupados por elétrons de *spin-up* (alfa) e *spin-down* (beta), ora por adotar funções de onda diferentes para os elétrons alfa e beta. No primeiro método (RHF, *Restricted Hartree-Fock*), por exemplo, somente metade dos OM é calculada e, então, se determina que estes sejam ou duplamente ocupados ou permaneçam vazios; este método é empregado em sistemas de camada fechada.²⁵⁰

Para acelerar o processo de convergência dos ciclos SCF, alguns métodos podem ser empregados: o método “Level shift” promove um incremento na energia dos orbitais moleculares virtuais; o de convergência de Pulay costuma ser bastante rápido; o método padrão do programa VAMP (da cadeia de programas disponíveis no *software* Materials Studio)²⁵¹ está programado para que, caso os ciclos falhem em convergir dentro de um número de ciclos determinado, automaticamente se emprega um dos métodos aqui descritos para atuar sobre os ciclos seguintes.

Os métodos empregados nesta pesquisa de doutorado foram AM1, PM3 e PM6. Estes métodos derivaram da aproximação ZDO (*Zero Differential Overlap*), ao não calcular as integrais de recobrimento. Contudo, os métodos NDDO (*Neglect of Diatomic Differential Overlap*) admitem esta aproximação somente para os pares de orbitais atômicos de átomos diferentes. Quanto à parametrização, os métodos AM1, PM3 e PM6 originam-se do método MINDO (*Modified Neglect of Differential Overlap*),²⁵² que está parametrizado para 24 átomos, e provê somente os orbitais *s* e *p* no conjunto de bases. AM1, contudo, além de estar parametrizado para 32 elementos da Tabela Periódica (incluindo a maioria dos alcalinos, alcalinos terrosos, das famílias 3A-7A, além do Zn e Hg), inclui algumas funções gaussianas na simulação das

energias de repulsão *core-core*, que permitem as formações de ligações hidrogênio. O método PM3 é idêntico ao AM1 em sua teoria, diferindo na adoção de novos critérios experimentais para a melhoria na previsão dos calores de formação; além disso, Li e Be foram adicionados à lista de átomos parametrizados por PM3, enquanto K, Rb, Sr, Cs e Cd foram dela excluídos. Por fim, o método PM6 é o mais recente da família. Ele apresenta modificações nos termos de interação *core-core*, e um novo conjunto de parâmetros atômicos e diatômicos, contemplando 70 átomos; tais modificações permitiram uma significativa melhora na previsão das geometrias, e a correção de erros que se produziam tanto por AM1 quanto por PM3. A Tabela 3 compendia os erros médios estabelecidos por estes três mencionados métodos, segundo quatro propriedades diferentes (calor de formação, comprimentos de ligação, ângulos de ligação e de torção, e momento de dipolo).¹⁷⁶

Tabela 3. Comparação dos erros médios estabelecidos por AM1, PM3 e PM6, para os elementos H, C, N, O, F, P, S, Cl, Br, I.¹⁷⁶

Propriedade	AM1	PM3	PM6
ΔH_f (kcal.mol ⁻¹)	12,57	8,05	5,05
Comprimentos de ligação (Å)	0,046	0,037	0,031
Ângulos (graus)	3,4	3,8	3,2
Momentos de dipolo (Debye)	0,38	0,36	0,37

Metodologia SCF

A metodologia SCF (*self-consistent field*) é um procedimento comumente adotado para a determinação dos valores de energias livre, de energias vibracionais, além dos casos já citados, e foi, também, incorporada à Teoria do Funcional de Densidade, em método Hartree-Fock e na maioria dos métodos semi-empíricos. A idéia básica deste método consiste em fazer uma suposição inicial do valor da matriz P e o aplicar na estimativa da matriz Fock F. Da matriz transformada Fock F' é possível descrever a matriz de coeficientes C, que pode, por sua vez, obter uma nova matriz P. Se os valores estimado e calculado da matriz P forem diferentes, um novo orçamento de P é feito, para ser reintroduzido neste procedimento iterativo. Se coincidirem, então as matrizes F e C são adotadas na geração dos resultados teóricos. Para viabilizar a metodologia SCF, devem ser definidos: as coordenadas atômicas, o número de átomos, número de elétrons, sua multiplicidade e as funções de base.²⁵³

Teoria do Funcional Densidade^{254,255}

A Teoria do Funcional Densidade (do inglês, *Density Functional Theory*, DFT) se fundamenta na teoria de Thomas e Fermi, construída sobre o modelo de gás rarefeito,

para o qual a energia cinética dos bósons é muito menor do que o somatório da energia potencial média de interações entre eles com a energia potencial dos bósons no estado fundamental do oscilador harmônico.

Novas contribuições surgiram depois, como a de von Weizsäcker, ao propor que a expressão da energia cinética dependeria de um gradiente da densidade de carga (em um sistema não-homogêneo).²⁵⁶ Essencial, contudo, foram dois teoremas de Hohenberg-Kohn, que fundamentaram a teoria DFT. Segundo os teoremas, para qualquer sistema de n-partículas (sem *spin*) interagindo sob um potencial externo, a densidade é unicamente determinada (ou seja, o potencial é uma funcional exclusiva da densidade); e para uma expressão funcional da energia, definida em termos da densidade, o mínimo global desta funcional corresponde ao estado fundamental da matéria.

Com o corpo da teoria do funcional de densidade embasado é possível afirmar que, conhecendo-se a forma exata das energias e potenciais dos termos de troca-correlação (*exchange-correlation*), a construção do Hamiltoniano é também exata, como o será a energia assim prevista. No desconhecimento destes termos, diversos métodos são oferecidos para uma melhor aproximação de tais funcionais. O LDA (*Local Density Approximation*) proposta por Kohn e Sham aproxima o *funcional* pela própria *função* da densidade local, o que gera resultados muito consistentes somente em cálculos de estruturas sólidas. Os funcionais não-locais (como a GGA, *gradient corrected functional*) são dependentes da densidade de carga e da primeira derivada da densidade de carga; são eles: “Perdew-Wang generalized-gradient approximation” (PW91),²⁵⁷ RPBE,²⁵⁸ B3LYP,²⁵⁹ entre outras.

O funcional B3LYP exemplifica um funcional híbrido na teoria DFT, por incorporar alguns funcionais de troca exatos da teoria Hartree-Fock a outros de troca-correlação em sua construção.²⁶⁰ Os funcionais híbridos Becke Três adquirem a seguinte configuração:²⁶¹

$$E_{xc}^{B3LYP} = A * E_x^{Slater} + (1 - A) * E_x^{HF} + B * \Delta E_x^{Becke} + E_c^{VWN} + c * \Delta E_c^{não-local} \quad (\text{Equação 19})$$

Nesta expressão, *A*, *B* e *C* são constantes determinadas por Becke, ajustadas a partir de um conjunto de valores teóricos para energia de atomização, potenciais de ionização, afinidade protônica e energia atômica total. Na variação B3LYP são empregados os funcionais de correlação não-locais definidos na expressão de LYP^{262,263} e os de correlação local advindos do funcional VWN III.²⁶⁴ Haja vista LYP incluir tanto termos locais, quanto não-locais, o funcional de correlação fica adequadamente expresso como

$$E_c = C * E_c^{LYP} + (1 - C) * E_c^{VWN} \quad (\text{Equação 20})$$

Desta forma, VWN provê a requerida correlação local excedente, uma vez que LYP e VWN são essencialmente equivalentes quanto aos termos de correlação local.

Junto à definição do operador Hamiltoniano, em DFT, as funções de base são valores numéricos correspondentes a cada um dos orbitais atômicos, cujos valores são requeridos por algumas matrizes no procedimento SCF. A base MIN corresponde um orbital atômico (AO) para cada AO ocupado; a base DN (*Double Numerical*) corresponde ao dobro de AO minimamente requeridos, sendo que o novo conjunto de orbitais são de valência. À base DNP acrescentam-se orbitais *d* em todos os átomos (exceto hidrogênio) e os orbitais *p* em todos os átomos de hidrogênio: estas são as chamadas funções de polarização.

No programa Gaussian®, empregado nos cálculos com B3LYP, a definição do conjunto de bases se faz de forma diversa àquela explicada e pertencente à teoria DFT. Assim, por exemplo, o conjunto definido para esta pesquisa foi 6-311+G(d,p). Segundo a notação de Pople, isso significa que seis gaussianas primitivas foram escolhidas para a descrição dos orbitais das camadas internas e três tamanhos diferentes das funções de base foram empregados para descrição dos orbitais de valência, onde três gaussianas contraídas descrevem os orbitais de valência, e dois tamanhos diferentes de gaussianas descrevem os orbitais de valência estendidos. Tendo em vista o fato de que as bases foram modeladas para sistemas atômicos, as deformações das nuvens eletrônicas, que naturalmente ocorrem em sistemas multicêntricos, não são contempladas neste conjunto. A correção destes sistemas pode ser feita com a adição de funções difusas e/ou funções de polarização. A adição de função difusa (assinaladas pelo sinal "+") conduz a valores muito pequenos do expoente responsável por modular o comprimento do orbital. Assim o elétron é disposto longe do núcleo, situação útil na simulação de cátions, ânions, sistemas fracamente ligados, etc. Com um único "+" se assinala a difusão das funções *s* e *p* de todos os átomos, excetuando-se o hidrogênio. A outra correção adotada foi a adição de funções de polarização, que permitem a flexibilização do formato dos orbitais, em função de uma nova descrição de seus momentos angulares. De forma geral, tal polarização de uma função de base de momento angular *l* se dá com o incremento de uma função de base de momento angular *l+1*. As funções (d,p) indicam que funções do tipo *p* foram adicionadas aos átomos de hidrogênio, que funções do tipo *d* foram adicionados aos átomos excetuando o hidrogênio, e que funções do tipo *f* foram adicionadas aos metais de transição. Estas mesmas funções poderiam ser notadas como "***".

Pode-se acrescentar que gaussianas são funções de distribuição que, associadas linearmente, podem descrever aproximadamente os orbitais do tipo Slater (do inglês, *Slater-type orbital*, STO). Estes, por sua vez, são aplicados na construção dos orbitais Hartree-Fock, segundo aproximação LCAO viabilizada por Roothan; contudo, é bastante onerosa a solução de produtos de dois ou mais STOs para átomos distintos, o que contribuiu para a popularização do emprego das gaussianas. Por fim, por contração de gaussianas se remete àquelas cujos coeficientes foram determinados por combinação linear de outras gaussianas, ao invés do método SCF padrão.

Para acelerar a convergência dos ciclos SCF, é possível empregar o método DIIS (*direct inversion in an iterative subspace*),²⁶⁵ que se vale da combinação linear do vetor Erro, coletado após cada iteração, de forma que o novo vetor Erro obtido esteja mais próximo de zero. O vetor Erro é definido como sendo a diferença entre as densidades de carga obtida após uma iteração daquela resultante da iteração anterior. Outra solução para acelerar a convergência é a adoção das técnicas de *smearing*,²⁶⁶ que tornam mais flexíveis as regras de ocupação dos elétrons nos orbitais de fronteira e orbitais vizinhos, bem como tornam possíveis os deslocamentos nos valores de energia dos orbitais virtuais.

Por fim, quanto à população atômica, os métodos de análise disponíveis no programa DMol³ são de Mulliken e Hirshfeld. É também possível ajustar as propriedades multipolares dos átomos de forma que sejam capazes de reproduzir o potencial eletrostático da molécula (ESP, *electrostatic potencial charges*),²⁶⁷ ou, em outras palavras, que correspondam ao potencial de Coulomb encontrado por DFT.

Ressalta-se, por fim, outras limitações na teoria DFT (além da dependência da descrição dos funcionais de troca-correlação). Há uma dificuldade na previsão das forças de van der Waals, uma vez que estas se devem a flutuações de carga no sistema que geram dipolos induzidos, flutuações que não serão previstas nos funcionais que modelem cargas locais ou derivadas de cargas locais. Materiais cujos átomos estejam fortemente ligados também apresentam dificuldades em serem modelados por DFT, por apresentarem estados eletrônicos localizados (originários de orbitais atômicos *d* ou *f*) e estados eletrônicos deslocalizados, formando bandas eletrônicas (originárias dos orbitais atômicos *s* ou *p*): a solução acurada demandará longo custo computacional. Outro problema reside no fato de que, matematicamente, fica erroneamente reproduzida a interação de um elétron com o campo que ele gera, especialmente em sistemas finitos ou possuidores de elétrons localizados. A dependência na descrição dos funcionais também gera graves previsões nos valores

de energia do *gap* HOMO-LUMO. De forma geral, o investimento na geração de novos métodos híbridos tem sido uma boa resposta aos problemas aqui traçados.

Espectroscopia no IV e IETS

Por considerarmos os espectros teóricos na região do IV como os dados mais relevantes neste trabalho de pesquisa, e estes terem sido coletados em lugar dos espectros IETS, um pouco deve ser dito sobre estas espectroscopias.

Entende-se por espectroscopia o “*estudo dos sistemas físicos pelo uso da radiação eletromagnética com a qual eles interagem ou que eles produzem*”.²⁶⁸ Da incidência de energia sobre a matéria, e coincidindo o quanta de energia fornecido com a diferença de energia existente entre dois estados da matéria (como do estado fundamental a um excitado), ocorre uma transição permitida. A aferição desta quantidade quer na etapa de absorção quer na de emissão é um dos critérios na definição das diferentes técnicas espectroscópicas. Para todas elas, contudo, é possível saber quantos serão os modos vibracionais para cada molécula, sendo os graus de liberdade possíveis iguais a $3N-5$ (para moléculas lineares) ou $3N-6$ (para moléculas não-lineares), sendo N o número de átomos na molécula. Esta relação advém da liberdade de translações possíveis para cada átomo, dentro do teorema de eqüipartição da energia. Contudo, nem todos os modos são ativos segundo cada técnica espectroscópica, sendo possível antever a atividade ou inatividade das vibrações tendo conhecimento da geometria da molécula e, por consequência, de suas simetrias e aplicação da teoria de grupo.

A espectroscopia no IV é de absorção, e se restringe a alterações da energia na ordem de 8 a 40 kJ.mol^{-1} , promovendo frequências vibracionais que provocam estiramento/contração de ligações e distorções angulares reprodutíveis, nos grupos químicos dos compostos.²⁶⁹ As vibrações ativas no IV obedecem à seguinte regra de seleção: a radiação será absorvida por uma vibração se o momento de dipolo elétrico sobre uma ligação variar quando os átomos nela envolvidos forem deslocados ao longo do eixo da ligação. As intensidades geradas no espectro não têm unidade, podem ser manipuladas facilmente pelos espectroscopistas, e somente têm significado quando se compara os modos vibracionais entre si. Experimentalmente, a técnica consiste na incidência de luz nos diversos comprimentos possíveis no IV sobre um analito adsorvido em um substrato sólido. A frequência de onda absorvida está

atrelada às massas dos átomos ligantes, à força da ligação estabelecida e à geometria molecular. Os feixes de luz refletidos atravessam um fotomultiplicador, um detector, um processador e são interpretados computacionalmente, com a plotagem dos comprimentos de onda faltantes nestes feixes por suas intensidades relativas.

Já a espectroscopia IETS lê o tunelamento eletrônico que ocorre numa junção metal-molécula (sob material isolante)-metal mediante aplicação de potencial externo. Caso a energia fornecida seja suficiente para a promoção de um modo vibracional da molécula confinada, haverá um decaimento da energia de tunelamento, o que se nomeia por processo inelástico.²⁷⁰ Os modos inativos são daqueles cujos eixos de ligação forem paralelos ao caminho do tunelamento eletrônico.²⁷¹ Simultaneamente, contribui para o aumento da intensidade do modo a ortogonalidade do eixo da ligação: logo, a orientação do adsorbato é crucial nesta técnica. Outra particularidade da técnica é que, a depender do potencial aplicado, outras excitações podem ser observadas, tais como vibrações moleculares e reticulares da barreira do isolante e transições eletrônicas.²⁶⁵

Para a previsão teórica dos modos vibracionais, em mecânica clássica, cada ligação é comparada a um oscilador harmônico ideal, cuja força fica descrita pela Lei de Hooke, e cuja energia potencial elástica fica definida pela equação 21.

$$\int V(x) = -\int Fdx = \frac{1}{2} kx^2 \quad (\text{Equação 21})$$

Nesta expressão, o termo “x” corresponde ao deslocamento percorrido pelos átomos a partir de sua situação de repouso, e “k” é a constante de força particular aos átomos ligados.²⁷² Para moléculas diatômicas, obedecendo a este potencial, a frequência fundamental de vibração ν é dada por

$$\nu = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{k}{\mu}} \quad (\text{Equação 22})$$

expressão na qual μ é a massa reduzida da molécula,

$$\mu = \frac{m_1 m_2}{m_1 + m_2} \quad (\text{Equação 23}).²⁶⁶$$

Por outro lado, num oscilador harmônico quântico, o potencial elástico é o mesmo da equação 21, o que confere à Equação de Schrödinger independente do tempo a seguinte expressão:²⁷³

$$-\frac{\hbar^2}{2m} \frac{d^2\Psi(x)}{dx^2} + \frac{1}{2} kx^2\Psi(x) = E\Psi(x) \quad (\text{Equação 24})$$

Por fim, energia e frequência se relacionam na expressão

$$E_n = h\left(n + \frac{1}{2}\right)\nu \quad (\text{Equação 25})^{274}$$

Partindo desta base mecânico-quântica, cada método QSE, *ab initio* ou de hamiltoniano efetivo descreve à sua maneira as funções de onda da matéria, como discutido previamente, o que implica em gerar diferentes valores de energia para os modos vibracionais e diferentes frequências.

Metodologia

Apresentamos, a seguir, todos os parâmetros adotados para todos os cálculos efetuados neste trabalho. Um fluxograma resume a metodologia empregada.

Obtenção das geometrias iniciais, por Mecânica e Dinâmica Moleculares

A construção das moléculas foi feita por meio das funcionalidades implementadas no programa Visualizer/Basic, da cadeia de programas Materials Studio, versões 4.2 e 4.4.²⁴¹ A correção das geometrias iniciais dos odorantes foi efetuada através do programa para MM e MD, Discover 3.0,^{275,276} usando o algoritmo matemático Conjugate Gradient, conjugado ao método Polak-Ribiere, e convergência do gradiente a $1,0 \times 10^{-4}$ kcal.mol⁻¹.Å⁻¹. O campo de forças escolhido foi CFF99/Compass. As trajetórias de dinâmica foram conduzidas a vácuo, em fase de determinação da melhor temperatura para varrer o espaço conformacional, a temperaturas de 300 K, 350 K, 500 K e 650 K, e por tempos de 300 ps e 1 ns, através do programa Discover 3.0. Utilizou-se o *ensemble* canônico NVT. A cada 1000 femtosegundos (1 ps), a flutuação molecular obtida era salva em arquivo a parte, formatado, contendo as coordenadas atômicas atualizadas. Foram, assim, respectivamente coletadas 300 e 1000 combinações diferentes de coordenadas atômicas, ou flutuações, ou *frames* da trajetória. O método adotado para o controle da temperatura foi o de Andersen,

estabelecendo por frequência de colisão uma para cada 35 passos. Após determinação das melhores temperaturas de análise, para as moléculas de nossa base de dados, as temperaturas de 300 K e 500 K foram descartadas. A coleção de dados foi efetuada para cada trajetória dinâmica, selecionando-se conformações representativas dentro do espaço de fase dos almíscares e não-almíscares. Em média, vinte conformações foram selecionadas a partir dos resultados provenientes das trajetórias dinâmicas. Estas foram, novamente, energeticamente minimizadas através do algoritmo *Conjugate Gradient*, com convergência a $1,0 \times 10^{-4}$ kcal.mol⁻¹.

Estudo em meio solvatado

Para **modelo implícito de solvatação** dos odorantes, nos módulos VAMP e DMol³, e para a geometria mais estável obtida segundo cada método, nova rotina de cálculo foi solicitada, mantendo os parâmetros já mencionados e inserindo -através do recurso provido por COSMO- constante dielétrica de $\epsilon = 24,3$, equivalente ao etanol.

A criação de um **meio explicitamente solvatado** exigiu a construção de uma caixa cristalográfica virtual, usando recursos do Discover. A caixa tinha dimensões iniciais de $a=b=c = 60 \text{ \AA}$, $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$, que foram reduzidas progressivamente até alcançar $a = b = c = 35 \text{ \AA}$, $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$, com múltiplas otimizações de geometria para estabilização e processos dinâmicos a 350 K, por 100 ps, cada qual, com o intuito de se alcançar um sistema equilibrado. Esta foi ocupada por mais de 300 moléculas de uma mistura de etanol-água na proporção 70:30 (V/V), cujas disposições e geometrias foram corrigidas usando a mesma metodologia MM/DM. A proporção C₂H₅OH:H₂O : 70:30 V/V é usada em fragrâncias do tipo *eau de toilette*. Para obtenção dos espectros de IV, esta caixa foi modelada de três formas diferentes: (i) a molécula central envolta por 60 moléculas de mistura de solvente etanol-água; (ii) a molécula central envolta pelas moléculas de solvente diretamente ligadas ao odorante via ligações hidrogênio e ligadas entre si por ligações hidrogênio; (iii) a molécula central e as moléculas de solvente que se estabilizaram, via ligações hidrogênio, ao(s) grupo(s) mais eletronegativo(s) do odorante. Somente através dos métodos AM1 /NDDO e GGAPW91 estes *ensembles* foram empregados.

Observe-se que, apesar de se supor que há adição de propanol a alguns perfumes e não de etanol, não há, nos programas em referência, as constantes dielétricas para o propanol. DMol³ está parametrizado para os seguintes solventes: acetona; acetonitrila; benzeno; tetracloreto de carbono; clorofórmio; éter dietílico; dimetil sulfóxido, etanol, metanol, cloreto de metileno, n-hexano; n-hexadecano;

nitrobenzeno; piridina e água. Nos programas QSE estão disponibilizadas as constantes dielétricas para os seis últimos solventes justo listados. Isto faz com que não se possa efetuar os estudos em meio solvatado explícito usando moléculas de propanol, pois perder-se-ia o poder de comparação entre os resultados.

Cálculos por Mecânica Quântica

Ao menos cinco conformeros de menor energia potencial e/ou aqueles de maior diversidade geométrica tiveram suas estruturas recalculadas pelo método quântico semi-empírico AM1. Os resultados considerados mais expressivos foram triados, ainda desta vez, por valores de energia tomando-se os de menor energia total – ou seja, os mais estáveis – e/ou de diferença estrutural, tiveram suas geometrias recalculadas por DFT com os funcionais e bases GGA/PW91 / DNP e B3LYP / 6-311+G(d,p).

Mecânica Quântica, por AM1, PM3 e PM6

Para os cálculos semi-empíricos utilizou-se o programa AM1, implementado no módulo VAMP, através do Hamiltoniano NDDO, com multiplicidade a ser automaticamente determinada pelo programa, spin RHF, e convergência até 0,1 kcal.mol⁻¹.Å⁻¹. Ciclos de 200 iterações em SCF foram estabelecidos para cada “job”, adotando o “*standard converge*” e uma tolerância para a convergência de 5,0x10⁻⁷ eV.átomo⁻¹. Se mais ciclos fossem necessários, os cálculos seriam relançados, até a precisão estabelecida ser atingida. Como as moléculas são pequenas, os critérios definidos são suficientes. Um compêndio destes parâmetros é apresentado na Tabela 4. Para os cálculos de otimização da geometria molecular, não se optou por nenhum dos tipos CI. Esta opção só foi selecionada após convergência geométrica, quando da previsão dos espectros UV/Vis. Foram também calculados: a distribuição de cargas atômicas parciais pelos métodos de Mülliken e de Coulson, os orbitais localizados, os potenciais eletrostáticos, as frequências vibracionais e as propriedades termodinâmicas ΔG, ΔS e ΔH, para temperaturas de 0 a 1000 K, em intervalos de 100 K.²⁷⁷ Portanto, além das geometrias otimizadas, são previstos os espectros UV/Vis e vibracionais (IR/Raman),²⁷⁸ e os deslocamentos químicos do ¹³C.²⁷⁹ O mesmo procedimento foi adotado para PM3 e PM6.

Tabela 4. Critérios adotados para a precisão dos cálculos QSE.

Precisão de cálculo pré-determinada	Tolerância para convergência do gradiente de energia (kcal.mol⁻¹.Å⁻¹)	Tolerância sobre SCF
<i>coarse</i>	1,0	2,0 x 10 ⁻⁴
<i>medium</i>	0,4	1,0 x 10 ⁻⁵
<i>fine</i>	0,1	5,0 x 10 ⁻⁷

Mecânica Quântica, DFT com o funcional GGA/PW91

Para os cálculos a nível DFT puro, o programa empregado foi DMol³, com os seguintes parâmetros: base DNP, funcional GGA/PW91,²⁴⁹ numa qualidade progressiva de convergência sobre o gradiente de energia de $1,0 \times 10^{-4}$, $2,0 \times 10^{-5}$ e $1,0 \times 10^{-5}$ Ha. Foram ativadas as opções “DIIS” e “use smearing” com o valor padrão de $5,0 \times 10^{-3}$ Ha; as funções para que fossem feitas as análises populacionais pelo método de Mulliken e as cargas ESP. Os parâmetros eletrônicos “integration accuracy” e “SCF tolerance” foram estabelecidos progressivamente até o valor $5,0 \times 10^{-7}$ eV.átomo⁻¹. O parâmetro “orbital cutoff quality” foi estabelecido inicialmente em precisão “fine” (o que significa uma acurácia de 0,1 eV.átomo⁻¹), e a qualidade do global cutoff permaneceu sempre no valor de 3,7 Å. O primeiro parâmetro foi assim determinado para que não se perdesse o referencial relativo ao critério de energia. Um resumo dos principais parâmetros é dado na Tabela 5. As cargas atômicas foram sistematicamente calculadas. E, na última etapa da minimização, foram calculados os orbitais, as frequências vibracionais e as propriedades termodinâmicas capacidade calorífica, ΔG , ΔS e ΔH , para diferentes temperaturas, de modo a obter também o espectro vibracional na região do IR.

Tabela 5. Critérios adotados para a precisão dos cálculos DFT.

Precisão de cálculo pré-determinada	Convergência do gradiente de energia (Ha)	Força máxima (Ha.Å ⁻¹)	Deslocamento máximo (Å)	Tolerância sobre SCF
<i>coarse</i>	$1,0 \times 10^{-4}$	$2,0 \times 10^{-2}$	$5,0 \times 10^{-2}$	$1,0 \times 10^{-4}$
<i>medium</i>	$2,0 \times 10^{-5}$	$4,0 \times 10^{-3}$	$5,0 \times 10^{-3}$	$1,0 \times 10^{-5}$
<i>fine</i>	$1,0 \times 10^{-5}$	$2,0 \times 10^{-3}$	$5,0 \times 10^{-3}$	$1,0 \times 10^{-6}$

Mecânica Quântica, DFT com o funcional híbrido B3LYP

Para os cálculos com o funcional híbrido B3LYP usou-se o programa Gaussian09,²⁸⁰ com o conjunto de bases 6-311+G(d,p), solicitando os comandos de otimização de geometria e cálculo das frequências vibracionais. As mesmas estruturas usadas como input para os cálculos por GGA/PW91 foram empregadas nesta etapa.

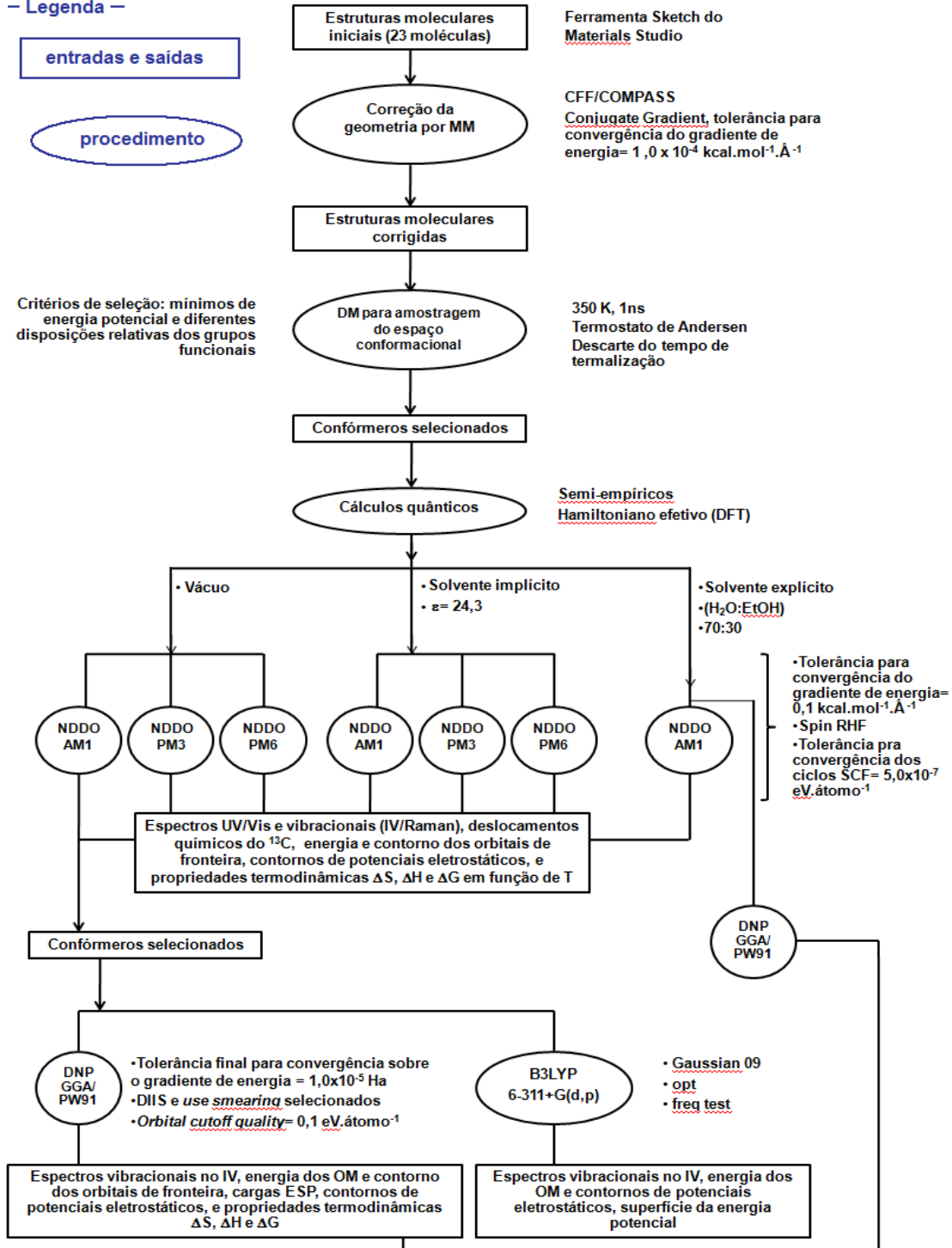
Fluxograma

– Legenda –

entradas e saídas

procedimento

Critérios de seleção: mínimos de energia potencial e diferentes disposições relativas dos grupos funcionais



Referências

- ¹⁵⁶ <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/conceito.htm#3.8>, consultado em 10/10/2013.
- ¹⁵⁷ <http://www.euromonitor.com/fragrances-in-brazil/report>, consultado em 10/10/2013.
- ¹⁵⁸ Agapakis, C. M.; Tolaas, S. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2012**, *16*, 569.
- ¹⁵⁹ Kashiwayanagi, M.; Kurihara, K. *Brain Research* **1985**, *359(1-2)*, 97.
- ¹⁶⁰ http://lycee-roland-garros.ac-reunion.fr/spip/IMG/pdf/article_parfum-2.pdf, acessado em dezembro de 2014.
- ¹⁶¹ <http://benjamins.com/#catalog/books/aicr.85/preview>, acessado em abril de 2012.
- ¹⁶² Lucas, A.; *J.Egyp.Arch.* **1930**, *16 (1-2)*, 41.
- ¹⁶³ Downing, J. G.; *JAMA* **1934**, *102(25)*, 2088.
- ¹⁶⁴ Hardy, A.D.; Walton, R.I.; Vaishnay, R.; Myers, K.A. ; Power, M.R.; Pirrie, D.; *Physical Techniques in the Study of Art, Archaeology and Cultural Heritage* **2006**, *1*, 173.
- ¹⁶⁵ Pybus, D.; Sell, C.; In: *The chemistry of fragrances*; Capítulo 2: The History of Aroma Chemistry and Perfume, page 4; Royal Society of Chemistry, Ed.; London, Great Britain: 1999.
- ¹⁶⁶ Ghazanfar, S. A.; In: *Biological, Physiological and Health Sciences*, Capítulo: Ethnopharmac. 2011.
- ¹⁶⁷ <http://www.chymist.com/Perfume.pdf>, acessado em abril de 2012.
- ¹⁶⁸ Seminário CreativeEncounters, WorkingPapernumber 23, Brian Moeran, Novembro de 2008, páginas 1-14.
- ¹⁶⁹ <http://www.jstor.org/stable/40595095>, acessado em abril de 2012.
- ¹⁷⁰ Fráter, G.; Bajgrowicz, J. A.; Kraft, P.; *Tetrah.* **1998**, *54*, 7633.
- ¹⁷¹ <http://www.cites.org/>, acessado em abril de 2012.
- ¹⁷² <http://www.worldwildlife.org/who/media/press/2004/WWFPresitem720.html>, acessado em abril de 2012.
- ¹⁷³ http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/index_en.htm, acessado em abril de 2012.
- ¹⁷⁴ <http://www.ecocert.com/en>, acessado em abril de 2012.
- ¹⁷⁵ Ring, J; Przybilla, B.; Ruzicka, T.; *Handbook of Atopic Eczema*, Ed. Springer-Verlag, Heidelberg Alemanha 2006, ISBN 3-540-23133-1 47.48.
- ¹⁷⁶ Walter G. Larsen. *Arch. Dermatol.* **1977**, *113(5)*, 623.

- ¹⁷⁷ Scheinman, P. L.; *Am. J. Contact Dermatitis* **1996**, 7(2), 65-76.
- ¹⁷⁸ Groot, A. C.; Frosch, P. J.; *Contact Dermatitis* **1997**, 36(2), 57.
- ¹⁷⁹ Vigan, M. *Revue française d'allergologie*. **2009**, 49, 356.
- ¹⁸⁰ Belsito, D. et al. *Food and Chemical Toxicology* **2011**, 49, 126.
- ¹⁸¹ Giordano-Labadie, F. *Revue française d'allergologie* **2011**, 51, 306.
- ¹⁸² Yang, R.S.H. et al. *Environ. Toxicol. Phar.* **2004**, 18, 65.
- ¹⁸³ Valerio Jr., L.G. *Toxicol. Appl. Pharm.* **2009**, 241, 356.
- ¹⁸⁴ Hostýnek, J. J.; Magee, P. S.; *Toxicol.in vitro* **1997**, 11(4), 377.
- ¹⁸⁵ Boethling, R. S. *Green Chem.* **2011**, 13, 3386.
- ¹⁸⁶ http://www.medicina.ufba.br/educacao_medica/graduacao/curriculo_minimo/anatomia_ii/roteiros/musculos_cabeca_face.pdf, acessado em maio de 2012.
- ¹⁸⁷ Mainland, J.; Sobel, N.; *Chem. Senses.* **2006**, 31(2), 181. http://www.napavalley.edu/people/gvierra/Documents/Sensory_Evaluation_of_Wine/Sense_of_Smell.pdf, acessado em maio de 2012.
- ¹⁸⁸ Bensafi, M.; Pouliot, S.; Sobel, N.; *Chem. Senses* **2005**, 30, 521.
- ¹⁸⁹ <http://www.sobiologia.com.br/conteudos/Corpo/sentido5.php>, acessado em dezembro de 2013.
- ¹⁹⁰ Gaillard, I.; Rouquier, S.; Giorgi, D.; *Cell.Mol. Life Sci.* **2004**, 61, 456.
- ¹⁹¹ Abrol, R.; W. A. Goddar III; Extracellular and Intracellular Signalling, Eds. Adams JD and Parker KK, pp.188-229, Publisher: Royal Society of Chemistry, Cambridge (**2011**).
- ¹⁹² Sanz, G.; Thomas-Danguin, T.; Hamdani, H.; Poupon, C.; Briand, L.; Pernollet, J-C.; Guichard, E.; Tromelin, A.; *Chem. Senses.* **2008**, 33(7), 639.
- ¹⁹³ Abaffy, T.; DeFazio, A. R.; *BMC Research Notes.* **2011**, 4, 137.
- ¹⁹⁴ Leffingwell, J. C.; *Leffingwell Reports* **2002**, 2(1), 1.
- ¹⁹⁵ Breer, H.; *Anal Bioanal. Chem.* **2003**, 377, 427.
- ¹⁹⁶ <http://decs2008.homolog.bvsalud.org/>, acessado em maio de 2009.
- ¹⁹⁷ Briand, L.; Eloit, C.; Nespoulous, C.; Bezirard, V.; Huet, J. C.; Henry, C.; Blon, F.; Trotier, D. J.; Pernollet, C. *Biochem.* **2002**, 41(23), 7241.
- ¹⁹⁸ Scalfari, F.; Castagna, M.; Fattori, B.; Andreini, I.; Maremmanni, C.; Pelosi, P.; *Comp. Biochem. Phys. B* **1997**, 118(4), 819.
- ¹⁹⁹ Lacazette, E.; Gachon, A-M.; Pitiot, G.; *Hum. Mol. Gen.* **2000**, 9(2), 289.

- ²⁰⁰ Charlier, L.; Cabrol-Bass, D.; Golebiowski, J.; *Comptes Rendus Chimie* **2009**, 12(8), 905.
- ²⁰¹ Tcatchoff, L.; Nespoulous, C.; Pernollet, J-C.; Briand, L. *FEBS Lett.* **2006**, 580(8), 2102.
- ²⁰² Briand, L.; Eloit, C.; Nespoulous, C.; Bézirard, V.; Huet, J-C.; Henry, C.; Blon, F.; Trotier, D.; Pernollet, J-C. *Biochemistry* **2002**, 41(23), 7241.
- ²⁰³ Meierhenrich, U. J.; Golebiowski, J.; Fernandez, X. *L'actualité chimique* **2005**, 289, 29.
- ²⁰⁴ Takeda, S.; Kadowaki, S.; Haga, T.; Takaesu, H.; Mitaku, S.; *FEBS Letters* **2002**, 520(1-3), 97.
- ²⁰⁵ Wetzel, C. H.; Oles, M.; Wellerdieck, C.; Kuczkowiak, M.; Gisselmann, G.; Hatt, H.; *J. Neurosci.* **1999**, 19(17), 7426.
- ²⁰⁶ Spehr M, Gisselmann G, Poplawski A, Riffell JA, Wetzel CH, Zimmer RK, Hatt H. *Science* **2003**, 299, 2054.
- ²⁰⁷ Matarazzo, V.; Clot-Faybesse, O.; Marcet, B.; Guiraudie-Capraz, G.; Atanasova, B.; Devauchelle, G.; Cerutti, M.; Etievant, P.; Ronin, C.; *Chem. Senses.* **2005**, 30, 195.
- ²⁰⁸ Sanz, G.; Schlegel, C.; Pernollet, J. C.; Briand, L.; *Chem. Senses* **2005**, 30, 69.
- ²⁰⁹ Jacquier, V.; Pick, H.; Vogel, H.; *J. Neurochem.* **2006**, 97, 537.
- ²¹⁰ Saito, H.; Chi, Q.; Zhuang, H.; Matsunami, H.; *Chem. Senses* **2006**, 31, 65.
- ²¹¹ Keller, A.; Zhuang, H. Y.; Chi, Q. Y.; Vosshall, L. B.; Matsunami, H.; *Nature.* **2007**, 449, 468.
- ²¹² Khafizov, K.; Anselmi, C.; Menini, A.; Carloni, P.; *J. Mol. Model.* **2007**, 13, 401.
- ²¹³ Jaakola, V. P.; Griffith, M. T.; Hanson, M. A.; Cherezov, V.; Chien, E. Y. T.; Lane, J. R.; IJzerman, A. P.; Stevens, R. C.; *Science* **2008**, 322(5905), 1211.
- ²¹⁴ Park, J. H.; Scheerer, P.; Hofmann, K. P.; Choe, H. W.; Ernst, O.P; *Nature* **2008**, 454(7201), 183.
- ²¹⁵ Scheerer, P.; Park, J. H.; Hildebrand, P. W.; Kim, Y. J.; Krauß, N.; Choe, H. W.; Hofmann, K. P.; Ernst, O. P.; *Nature* **2008**, 455(7212), 497.
- ²¹⁶ Murakami, M.; Kouyama, T.; *Nature* **2008**, 453(7193), 363.
- ²¹⁷ Kim, S-K.; Goddard III, W. A.; *J Comput Aided Mol Des* **2014**, 28(12), 1175.
- ²¹⁸ Chatelain, P.; Veithen, A.; Wilkin, F.; Philippeau, M.; *Chemistry&Biodiversity* **2014**, 11(11), 1764.

- ²¹⁹ a) Malnic, B.; Hirono, J.; Sato, T.; Buck, L. B.; *Cell* **1999**, *96*, 713; b) Sam, M.; Vora, S.; Malnic, B.; Ma, W.; Novotny, M. V.; Buck, L. B.; *Nature* **2001**, *412*, 142; c) Parmigiani, R. B.; Magalhães, G. S.; Galante, P. A. F.; Manzini, C. V. B.; Camargo, A. A.; Malnic, B.; *Genetics and Molecular Research* **2004**, *4*, 521; d) Malnic, B.; Godfrey, P. A.; Buck, L. B.; *PNAS* **2004**, *101*(8), 2584; e) Godfrey, P. A.; Malnic, B.; Buck, L. B.; *PNAS* **2004**, *101* (8), 2156; f) Michaloski, J. S.; Galante, P. A.F.; Malnic, B.; *Genome Research* **2006**, *16*, 1091; g) Dannecker, L. E. V.; Mercadante, A. F.; Malnic, B.; *PNAS* **2006**, *103*(24), 9310; h) Malnic, B.; Kerr, D.S.; *Chem. Senses* **2008**, *34*, 25; i) Kerr, D.S.; Dannecker, L. E. V.; Davalos, M.; Michaloski, J. S.; Malnic, B.; *Mol. Cell. Neurosci.* **2008**, *38*, 341; j) Malnic, B.; Mercadante, A. F.; *ARBS* **2009**, *11*, 86; k) Fenech, C.; Patrikainen, L.; Kerr, D. S.; Grall, S.; Liu, Z.; Laugerette, F.; Malnic, B.; Montmayeur, J. P.; **2009**, *3*, 11; l) Michaloski, J. S.; Galante, P. A. F.; Nagai, M. H.; Armelin-Correa, L.; Chien, M-S.; Matsunami, H.; Malnic, B.; Meyerhof, W.; **2011**, *6*, 29065; m) Dannecker, L. E. V.; Mercadante, A. F.; Malnic, B.; *J. Neurosci.* **2005**, *25*(15), 3793.
- ²²⁰ Malnic, B. ; Gonzalez-Kristeller, Daniela C. ; Gutiyama, LM . Odorant receptors. In: Anna Menini. (Org.).The neurobiology of olfaction. 1 ed. Boca Raton: Taylor & Francis Group, 2009, p. 181-202.
- ²²¹ Malnic, B.; Armelin-Correa, L.; In: Neurogenesis in the olfactory epithelium. In: Henning Ulrich. (Org.).Perspectives of stem cells. Dordrecht: Springer, 2010, p. 35-45.
- ²²² Gaillard, I.; Rouquier, S.; Giorgi, D.; *CMLS* **2004**, *61*, 456.
- ²²³ Olender, T.; Lancet, D.; Nebert, D. W.; *Hum. Genomics* **2008**, *3*(1), 87.
- ²²⁴ Takedaa, S.; Kadowakic, S.; Haggaa, T.; Takaesud, H.; *FEBS Letters* **2002**, *520*, 97.
- ²²⁵ Khafizov, K.;Anselmi, C.; Menini, A.; Carloni, P. *J. Mol. Model.* **2007**, *13*, 401.
- ²²⁶ Li, J. *et al.* *Nature* **2002**, *420*, 716.
- ²²⁷ Legouis, R.; *Ann. Inst. Pasteur* **1995**, *6*(4), 249.
- ²²⁸ a)DeMaria, S.; Ngai, J.;*J. Cell. Biol.* **2010**, *191*(3), 443; b) <http://www.cyberounds.com/cmecontent/art444.html?pf=yes>; acessado em dezembro de 2013.
- ²²⁹ Walla, P.; Hufnagl, B.; Lehrner, J.; Mayer, D.; Lindinger, G.; Deecke, L.; Lang, W.; *Cognitive Brain Res.* **2002**, *14*, 309.
- ²³⁰ Grammer, K.; Finka, B.; Neave, N.; *Eur. J. Obstet. Gyn. R. B.* **2005**, *118*, 135.
- ²³¹ Sela, L.; Sobel, N.; *Exp. Brain Res.* **2010**, *205*, 13.
- ²³² Morrot, G.; Brocht, F.; Duburdieu, D.; *Brain Lang* **2001**, *79*, 309.
- ²³³ Lorig, T. S.; *Neurosci.Biobehav. R.* **1999**, *23*, 391.
- ²³⁴ Lehrner, J..P.; Walla, P.; Laska, M.; Deecke, L.; *Neurosci.Lett.* **1999**, *272*, 17.

- ²³⁵ Wilson, D. A.; Stevenson, R. J.; *Neurosci.Biobehav. R.* **2003**, *27*, 307.
- ²³⁶ Buchbauer, G.; Stappen, I.; Pretterklieber, C.; Wolschann, P.; *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, *32(12)*, 1039.
- ²³⁷ Laing, D.G.; Legha, P.K.; Jinks, A. L.; Hutchinson, I.; *Chem. Senses* **2003**, *28*, 57.
- ²³⁸ Gaudin, J. M.; Nikolaenko, O.; de Saint Laumer, J-Y.; Winter, B.; Blanc, P-A.; *Helv. Chim. Acta* **2007**, *90(7)*, 1245.
- ²³⁹ Kraft, P.; *Chem. Biodiv.* **2004**, *1(12)*, 1957.
- ²⁴⁰ Hasegawa, T.; Izumi, H.; Tajima, Y.; Yamada, H.; *Mol.* **2012**, *17(2)*, 2259.
- ²⁴¹ Rossiter, K. J.; *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 3201.
- ²⁴² Zarzo, M.; *Biol. Rev.* **2007**, *82*, 455.
- ²⁴³ Beets M. G. J. in "Molecular Pharmacology," Ariens, E. J., Ed., Academic Press, New York, N.Y., 1964.
- ²⁴⁴ Beets, M. G. J., in "Molecular Structure and Organoleptic Quality," S.C.I. Monograph No. 1, Society of Chem. Ind., London, 1957.
- ²⁴⁵ Krautwurst, D. Edited By Hofmann, Thomas; Meyerhof, Wolfgang; Schieberle, Peter. From Recent Highlights in Flavor Chemistry & Biology, [Proceedings of the Wartburg Symposium on Flavor Chemistry and Biology], 8th, Eisenach, Germany, Feb. 27-Mar. 2, 2007 (2007), 17-23.
- ²⁴⁶ Amooe, J. E.; Johnston, J. W. Jr.; Rubin, M. *Shokuhin Kikai Sochi* **1977**, *14(8)*, 98.
- ²⁴⁷ Marcus, J. *YaleScientific* **1970**, *44(7)*, 7.
- ²⁴⁸ Kraft, P.; Cristofaro, V. D.; Jordi, S.; *Chem. Bio.* **2014**, *11(10)*, 1567.
- ²⁴⁹ Kirsch, F.; Buettner, A. *Chemistry & Biodiversity* **2013**, *10(9)*, 1683.
- ²⁵⁰ Cherqaoui, D.; Esseffar, M'H.; Villemin, D.; Cense, J-M.; Chastrette, M.; Zakarya, D. *New J. Chem.* **1998**, *22*, 839.
- ²⁵¹ Chastrette, M.; Aidi, C. E.; Peyraud, J. F. *Eur. J. Med. Chem.* **1995**, *30*, 679.
- ²⁵² Liu, J.; Duan, G. *Journal of Molecular Structure (Theochem)* **1998**, *432*, 97.
- ²⁵³ Ya-Yin, F.; Yong, C.; Yu-Rong, C.; Zhong, H.; Yan-Zhong, W.; Jing-Jiang, L.; *Gaodeng Xuexiao Huaxue Xuebao* **2000**, *21(12)*, 1888.
- ²⁵⁴ Ishikawa, Y.; Kishi, K.; *Int. J. Quant. Chem.* **2000**, *79(2)*, 109.
- ²⁵⁵ Welch, B. L.; *Biometrika* **1947**, *34 (1-2)*, 28.
- ²⁵⁶ Triller, A.; Boulden, E. A.; Churchill, A.; Hatt, H.; Englund, J.; Spehra, M.; Sell, C. S.; *Chem. Biodiv.* **2008**, *5*, 862.

- ²⁵⁷ Tromelin, A.; Guichard, E.; *QSAR Comb. Sci.* **2004**, *23*, 214.
- ²⁵⁸ Zakarya, D.; Chastrette, M.; Tollabi, M.; Fkih-Tetouani, S.; *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems* **1999**, *48*, 35.
- ²⁵⁹ Korichi, M.; Gerbaud, V.; Floquet, P.; Meniai, A-H.; Nacef, S.; Joulia, X.; *16th Eur. Symp. Computer Aided Process Engineering*; W. Marquardt, C. Pantelides (Editors) 2006 Published by Elsevier B.V.
- ²⁶⁰ Saucier, D.; Astic, L. *Brain Res. Bull.* **1986**, *16(4)*, 455.
- ²⁶¹ a) Korichi, M.; Gerbaud, V.; Floquet, P.; Meniai, A-H.; Nacef, S.; Joulia, X.; *Chem. Eng. Process.* **2008**, *47*, 1902; b) *Chem. Eng. Process.* **2008**, *47*, 1912.
- ²⁶² Dyson, G. M.; *Perfumery Essent.* **1937**.
- ²⁶³ Dyson, G. M. *Journal of the Society of Chemical Industry* **1938**, *28*, 647.
- ²⁶⁴ Wright, R. H. *J.Theor. Biol.* **1977**, *64(3)*, 473.
- ²⁶⁵ Wright, R. H. *Chem. Senses* **1978**, *3(1)*, 35.
- ²⁶⁶ Wright, R. H. *Chem. Senses* **1978**, *3(1)*, 73.
- ²⁶⁷ Wright, R. H. *Chem. Senses* **1978**, *3(2)*, 235.
- ²⁶⁸ Wright, R. H. *Chem. Senses* **1982**, *7(2)*, 211.
- ²⁶⁹ *Chem. Senses* (2010) *35* (3):181-182.doi: 10.1093/chemse/bjq001.
- ²⁷⁰ Turin, L.; *J. Theor.Biol.* **2002**, *216*, 367.
- ²⁷¹ Turin, L.; *Chem. Senses* **1996**, *21*, 773.
- ²⁷² Turin, L.; Yoshii, F.; *Structure-odor relationships: a modern perspective*, capítulo de "Handbook of olfaction and gestation"; New York, NY: RL editor, 2^a Ed., 2003.
- ²⁷³ Turin, L.; Sanchez, T. In: *Perfumes: the A-Z guide*; Penguin Book, Ed.; New York, NY: 2009.
- ²⁷⁴ Turin, L ; In: *The Secret of Scent: Adventures in Perfume and the Science of Smell*; Harper Perennial, Ed.; New York, NY: 2007.
- ²⁷⁵ Franco, M. I.; Turin, L.; Mershin, A.; Skoulakis, E. M. C.; *Proc. Nat. Acad. Sci.* **2011**, *108*, 3797.
- ²⁷⁶ Brenna, E.; Fuganti, C.; Serra, S.; *Tetrahedon-Asymmetr* **2003**, *14*, 1.
- ²⁷⁷ Kraft, P.; Fráter, G.; *Chirality* **2001**, *13*, 388.
- ²⁷⁸ Bentley, R.; *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4099.

²⁷⁹ Tomás Erikson Lamas. Espectroscopia a nível atômico usando um microscópio de tunelamento eletrônico. 1999. 106f. Dissertação (Mestrado em Física) – Universidade de São Paulo. *Orientador*: Alain André Quivy.

²⁸⁰ Reed, M. A. *Materials Today* **2008**, 11(1), 46.

Capítulo 3

Resultados e Discussão

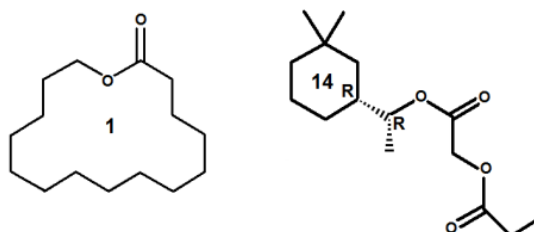
Aspectos estruturais e energéticos

Mecânica e Dinâmica Moleculares

Análise preliminar das temperaturas e tempos para a análise dos espaços conformacionais moleculares. Exemplificação através do pentadecanolídeo e do romandolídeo.

Para se dar a correta previsão do espectro de IV, a estrutura analisada deve antes corresponder a sua situação otimizada em termos de conformação espacial e estabilidade energética. Tem-se um estado de equilíbrio.

Para tanto, um estudo preliminar das trajetórias de dinâmica foi conduzido, a diferentes temperaturas (300, 350, 450, 550 e 650 K) e tempos de simulação (300 a 1000 ps), para dois compostos, o pentadecanolídeo **1** e o romandolídeo **14**, por serem estes estruturalmente distintos e por terem, ambos, a maior flexibilidade dentre as moléculas **1-23** (*vide Figura 7, Capítulo 2, p. 30, parcialmente reproduzida abaixo*).



Da análise dos resultados concluiu-se que a temperatura de 300 K não era suficiente para se obter a completa varredura do espaço conformacional, dentro de critérios de forma, confirmados por medidas de distâncias interatômicas; pelo basculamento relativo de ligações portando heteroátomos (carbonilas, ésteres); e pela variação conformacional dos ciclos semi-flexíveis (ciclo-hexano). A temperatura de 350 K permitia a varredura do espaço conformacional para o pentadecanolídeo, e o tempo de 300 ps trazia informações tão significativas quanto o de 1 ns. O aumento do tempo de análise da trajetória somente conduzia a múltiplas passagens pelas mesmas situações conformacionais.

Para o romandolídeo, a temperatura de 350 K mostrou-se suficiente para a plena movimentação da cadeia substituinte do ciclo-hexano, mas não permite a conversão da forma cadeira para a forma barco. Mesmo que a primeira seja energeticamente muito mais estável do que a segunda, conceitualmente verificou-se a qual temperatura o processo dinâmico permite esta conversão. O incremento de temperatura a altos patamares como 650 K seria desnecessário para as pequenas moléculas semi-flexíveis como os macrociclos, e rígidas, como os triciclos, mas se mostraram

necessárias para os compostos contendo ciclos, como o ciclo-hexano do romandolídeo.

Ao se aumentar a temperatura, aumenta-se o tempo da trajetória da dinâmica. Para pequenas moléculas orgânicas, o aumento do tempo de trajetória não torna mais os cálculos computacionalmente proibitivos, devido à capacidade de processamento dos microcomputadores atuais. Procede-se, hoje, muito facilmente a trajetórias dinâmicas longas. O que se está indicando aqui é que se deve aumentar o tempo segundo a necessidade do sistema molecular e não por ser fácil de ser calculado. Os cálculos devem ser bem conduzidos e, também, bem analisados. Portanto, o tempo deve ser aumentado sempre que necessário, e que trazer informações suplementares significativas. Com isto, as trajetórias dinâmicas de nossa base de dados, almíscares e não almíscares, poderiam ter sido computadas a 350 K e 300 ps, o que já conduziria a uma amostragem significativa do espaço conformacional de odorantes que têm, por interesse comercial, as temperaturas ambientes de países frios ou quentes. Em situações extremas, consideremos -45°C (228 K) a 50°C (323K). No entanto, devido à precisão de análise visando a amostragem conformacional que será submetida a cálculos quânticos, todos os compostos foram estudados a 350 K e 1 ns, e a 650 K e 1 ns, Em seguida, as trajetórias foram cuidadosamente analisadas e os resultados comparados, durante a triagem conformacional.

Aspectos gerais de três dentre os gráficos tradicionais para análise de trajetórias dinâmicas

Para exemplificar estas assertivas observemos três dos gráficos de saída gerados para cada trajetória dinâmica: “temperatura vs tempo de trajetória” (T x t); de “energia (potencial e eletrostática) vs tempo de trajetória” (E x t) e “energia total vs número do frame” ($E_{\text{total}} \times n^{\circ}$). O primeiro gráfico T x t permite acompanhar as flutuações de temperatura em torno daquela escolhida para observação do comportamento molecular em função do tempo. O segundo gráfico permite isolar e conhecer o somatório das contribuições energéticas provenientes dos termos entre as interações ligadas e as não-ligadas, ou eletrostáticas. O terceiro fornece a energia total de cada conformação em função da numeração sequencial das flutuações conformacionais decorrentes do processo dinâmico, denominadas *frames* em inglês. Após triagem, as coordenadas atômicas de cada *frame* selecionado são transpostas para arquivos a parte, permitindo posterior comparação, dentro de critérios especificados, como aquele do custo energético em função da geometria adotada.

Outro aspecto importante consiste na observação do tempo de termalização de cada sistema. Como já vislumbrado na teoria, após iniciar a aceleração da molécula, certo tempo da dinâmica é consumido até que o sistema alcance equilíbrio térmico com o banho térmico simulado. Decorrido o tempo de termalização, as conformações flutuam uniformemente em torno da temperatura estabelecida; para tempos longos (o quão longo depende do tamanho do sistema molecular sob análise) as moléculas podem passar repetidamente sob uma mesma posição. Quanto maior a temperatura, mais energia é fornecida à molécula, permitindo a superação de diversas barreiras energéticas estruturais. Nesses casos, os tempos de dinâmica devem ser proporcionalmente mais longos. O aumento da temperatura é razoável na medida em que se observam diferenças entre as temperaturas na dinâmica para a superação de barreiras de energia potencial e a relação agregada ao sentido químico. Contudo, este incremento é excessivo quando, superando as temperaturas de ebulição dos compostos, são impostas ao processo dinâmico temperaturas nas quais os compostos se degradariam. Para nosso banco de dados, as temperaturas de ebulição estão entre o valor mínimo de $302,7 \pm 10,0$ °C para a tridecanolactona, **18**, e máximo de $410,6 \pm 30,0$ °C para o tonqueno, **10** (Tabela 6). Estes valores são teóricos, estimados para a pressão de 760 Torr, e foram calculados usando o Software Advanced Chemistry Development (ACD/Labs) V11.02 (© 1994-2015 ACD/Labs), disponibilizados publicamente através da ferramenta de busca do programa SciFinder. Desta forma, a temperatura de 350 K, imposta às trajetórias de dinâmica, está mais de 200 °C abaixo das temperaturas de ebulição dos compostos selecionados; e mesmo a 650 K somente alguns dos compostos estariam, à pressão atmosférica, no estado gasoso. Logo, em nenhuma dessas condições, ter-se-ia promovido a degradação dos compostos analisados, mesmo em temperaturas tão altas quanto as de 650 K.

Tabela 6. Temperaturas de ebulição teóricas para os compostos **1-23**.

Composto	T (°C)	Composto	T (°C)	Composto	T (°C)
1	$344,8 \pm 10,0$	10	$410,6 \pm 30,0$	17	$399,0 \pm 35,0$
2 e 3	$353,5 \pm 10,0$	11	$399,1 \pm 42,0$	18	$302,7 \pm 10,0$
4 e 5	$354,6 \pm 21,0$	12	351,1	19	$329,2 \pm 15,0$
6 e 7	$326,3 \pm 11,0$	14	$334,9 \pm 15,0$	21	$404,8 \pm 45,0$
8	$324,0 \pm 31,0$	15	$346,3 \pm 15,0$	22	$400,1 \pm 40,0$
9	$356,8 \pm 31,0$	16	$336,7 \pm 41,0$	23	$409,8 \pm 45,0$

Para assegurar a qualidade da dinâmica, o tempo de termalização deve ser respeitado, independente de quanto tempo for necessário para isto. A dependência é, com certeza, relativa ao tamanho do sistema e à temperatura na qual a trajetória será estudada. E pressupõe, também, que o sistema molecular tenha sido inicialmente conduzido a um mínimo local de energia, antes de ser submetido ao processo dinâmico. Há protocolos, como o "*Simulating Annealing*", nos quais isto não ocorre exatamente desta forma, mas estes protocolos não foram utilizados neste trabalho, por não serem necessários.

Análise de gráficos gerados para o pentadecanolídeo e o romandolídeo

Para ilustrar os conceitos acima comentados, somente os gráficos referentes às trajetórias dinâmicas para o pentadecanolídeo (**1**) a 300 K e 300 ps, 350 K e 1 ns (Figura 9), e para o romandolídeo (**14**) a 350 K e 1 ns; e 650 K e 1 ns serão aqui detalhados (Figura 10).

As trajetórias são analisadas após o descarte do tempo de termalização (Figura 9b, E x t). Ao se carregar as trajetórias dinâmicas, as conformações são triadas com as moléculas em movimento. Para facilitar e confirmar a escolha visual, critérios de distância foram definidos, antes de ativar o movimento. Estas medidas de distância entre átomos referenciais evidenciam as maiores e menores extensões moleculares (horizontal e vertical, paralelo ou perpendicular, ao plano da tela, contração e alongamento em torno dos eixos cartesianos), indicando as posições relativas dos grupos funcionais. Estes constituem alguns referenciais que permitem que uma variedade máxima de conformações seja colhida para cada molécula modelada.

Portanto, para os macrociclos **1-5 e 17-18**, as possíveis disposições relativas entre os grupos metila-acila, ou acila-cadeia carbônica, ou ainda carbonila-ligação dupla C=C foram consideradas, assegurando uma triagem representativa da flexibilidade molecular além de diferentes mínimos locais de energia potencial.

Pentadecanolídeo a 300 K e 300 ps

Para uma molécula única de pentadecanolídeo, o período de termalização foi rápido e estimado a 30 ps. Depois deste tempo, as temperaturas entre as geometrias inicial e final localizaram-se em 300 K e 296,1 K, após oscilarem entre 235 K e 365 K, com valor médio de $300,8 \pm 30,3$ K. Durante esta trajetória, a energia total variou entre $14,3 \text{ kcal.mol}^{-1}$ e $45,7 \text{ kcal.mol}^{-1}$, resultando em valor médio de $48,7 \pm 4,6 \text{ kcal.mol}^{-1}$; a energia potencial variou entre $-24,1$ e $7,8 \text{ kcal.mol}^{-1}$, em média de $10,1 \pm 4,3 \text{ kcal.mol}^{-1}$;

enquanto a energia cinética variava entre 38,4 e 37,9 kcal.mol⁻¹, em média de 38,5 ± 3,9 kcal.mol⁻¹.

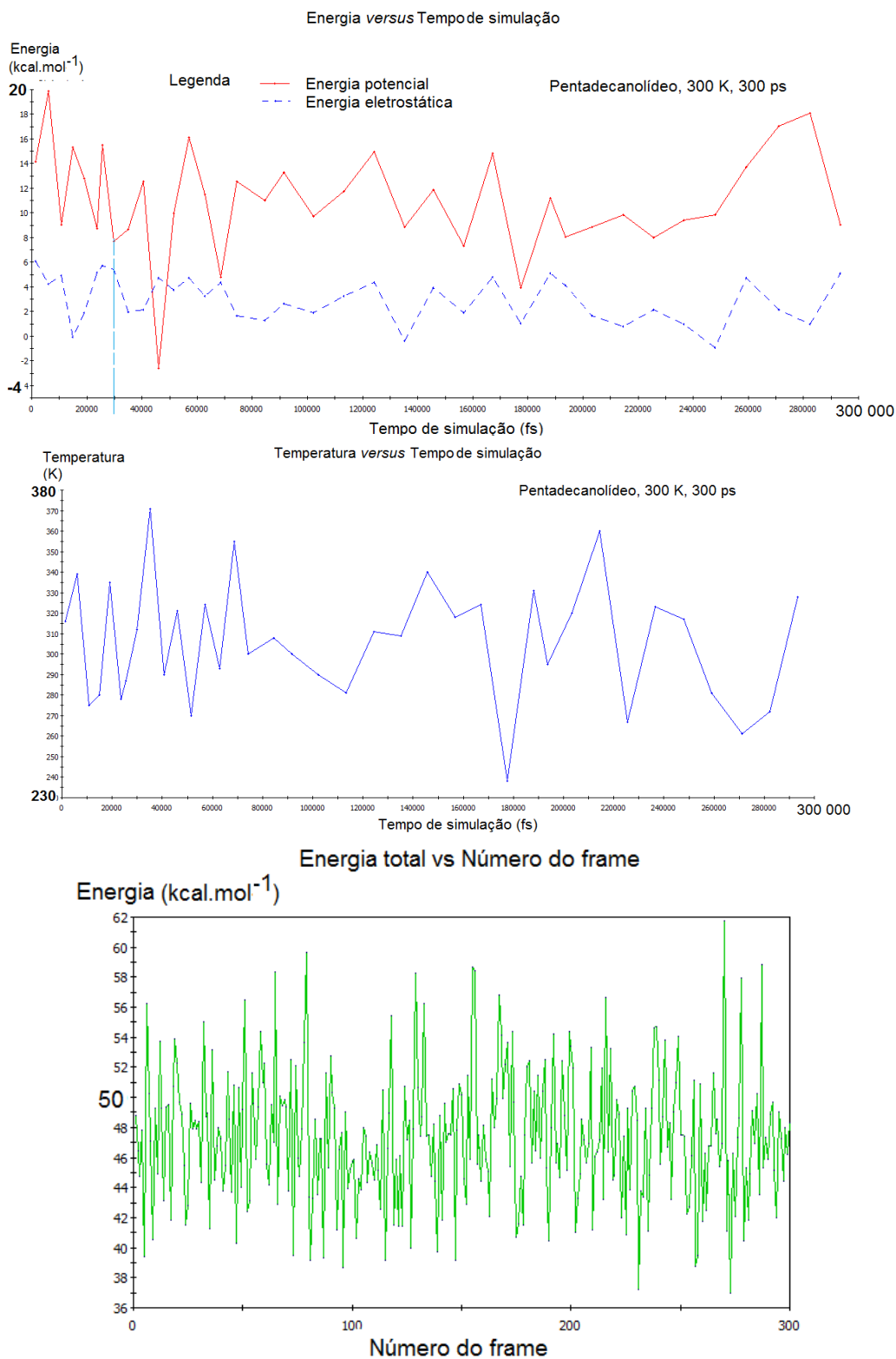


Figura 9. Gráficos de controle de trajetória dinâmica a 300 K e 300 ps gerados para o pentadecanolídeo (1).

Pentadecanolídeo a 350 K e 1 ns

A 350 K, o período de termalização foi ligeiramente maior, cerca de 65 ps. As oscilações variaram entre 350 K e 355 K, numa média de $349,5 \pm 35$ K. A geometria molecular inicial passa de um valor de energia potencial de aproximadamente -24 kcal.mol⁻¹ para $+22$ kcal.mol⁻¹, ao término da dinâmica, numa média de $17,5 \pm 5$ kcal.mol⁻¹. As contribuições de energia cinética variaram entre 44,8 e 45,5 kcal.mol⁻¹, com um desvio padrão de 4,5 kcal.mol⁻¹.

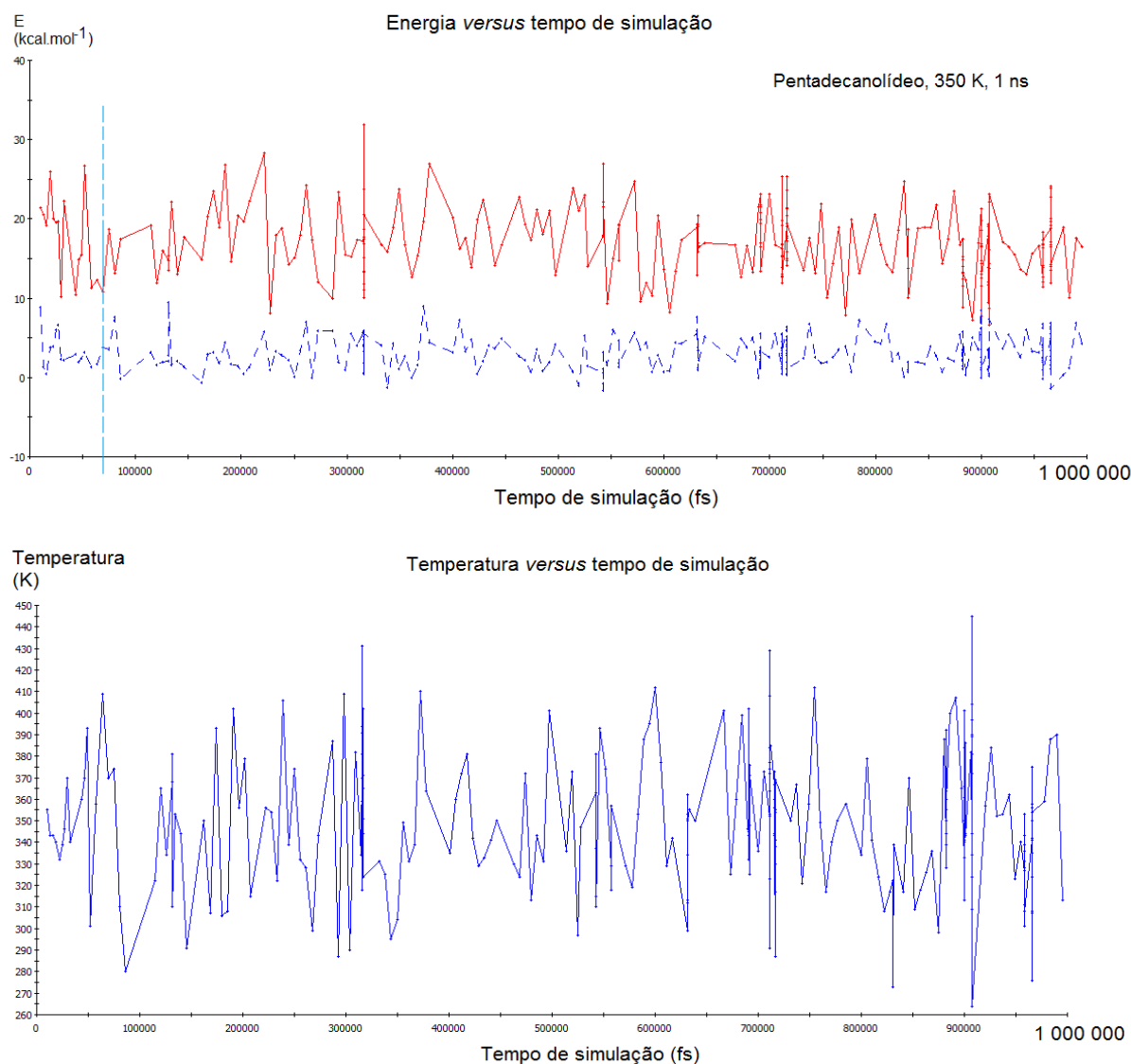
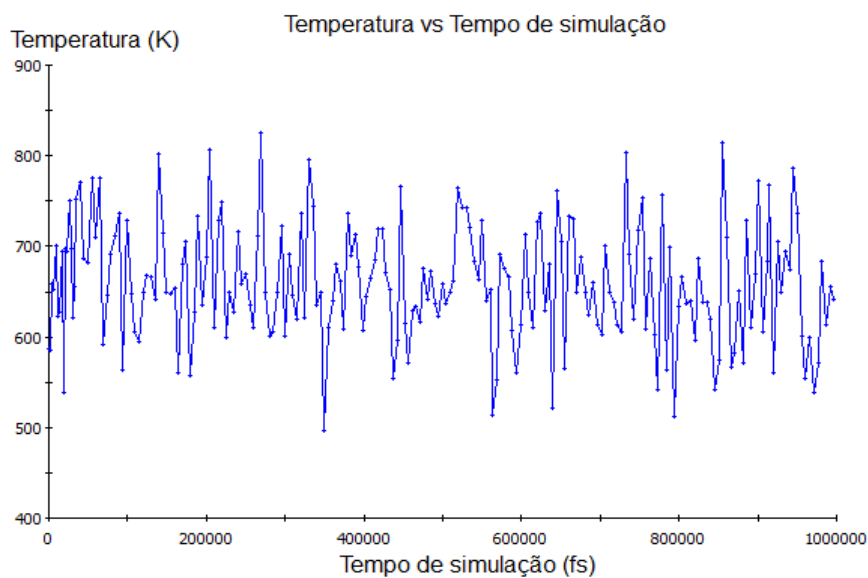
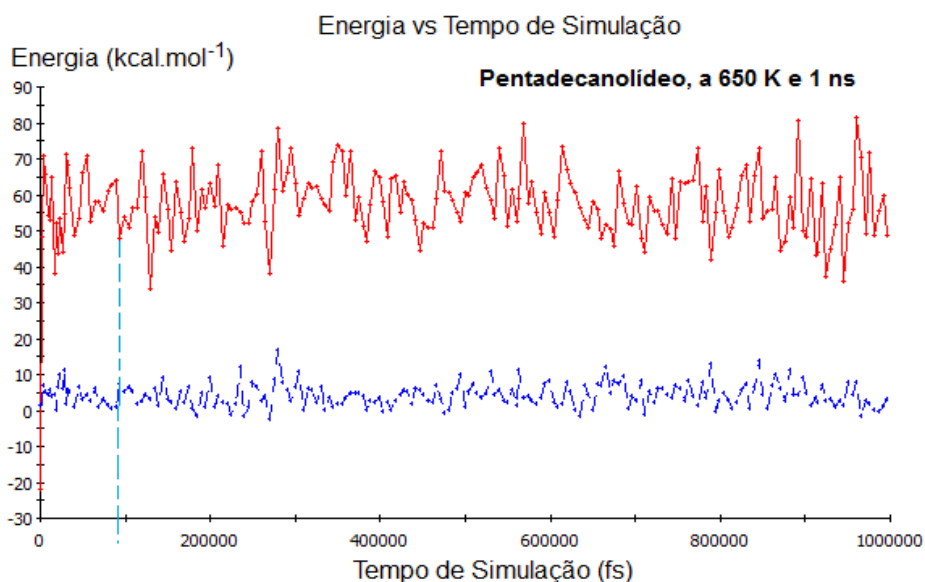


Figura 10. Gráficos de controle de trajetória dinâmica a 350 K e 1 ns gerados para o pentadecanolídeo (1).

Pentadecanolídeo a 650K e 1 ns

Nesta trajetória, o tempo de termalização foi de aproximadamente 100 ps, a média da temperatura foi $649,1 \pm 64,8$ K; da energia potencial, $59,7 \pm 9,3$ kcal.mol⁻¹ ; da energia cinética foi de $83,2 \pm 8,3$ kcal.mol⁻¹ e da energia total, $142,9 \pm 9,7$ kcal.mol⁻¹.



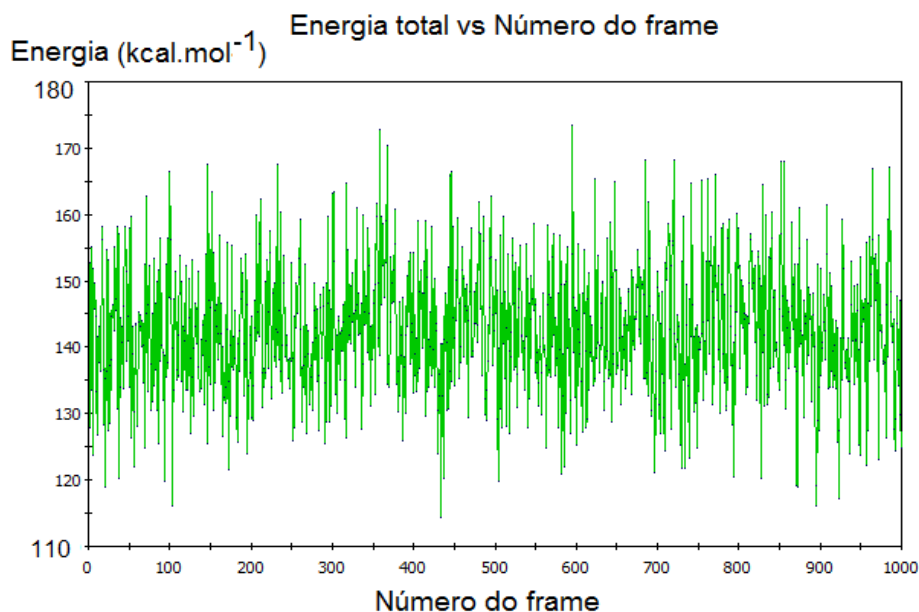


Figura 11. Gráficos de controle de trajetória dinâmica a 650 K e 1 ns gerados para o pentadecanolídeo (1).

Por fim, a análise da trajetória demonstrou que o aumento da temperatura e do tempo de coleção foram desnecessários, haja vista a geração de conformações com repetidas geometrias e energias. Mesmo que o cálculo seja muito rápido, isto implica em aumento significativo do tempo investido em análise, triagem durante a dinâmica, otimizações de energia das conformações escolhidas e comparação entre todos os confórmeros selecionados. A temperatura de 350 K já havia sido eficaz em permitir a completa varredura conformacional do pentadecanolídeo, pois daquela trajetória foram observados confórmeros similares em formas e energias.

Dezenas de conformações advieram da escolha de representantes destas trajetórias e foram submetidas a processo de otimização por MM. Dentre elas, sete diferentes confórmeros foram selecionadas para o pentadecanolídeo, como representativos de sua hipersuperfície de energia potencial e variações geométricas. Estas apresentam diferentes torções no macrociclo, diferentes disposições da carbonila quando comparada ao plano médio do macrociclo, e algumas simetrias internas. A diferença energética do confórmero mais estável para o menos estável é igual a 5,8 kcal.mol⁻¹.

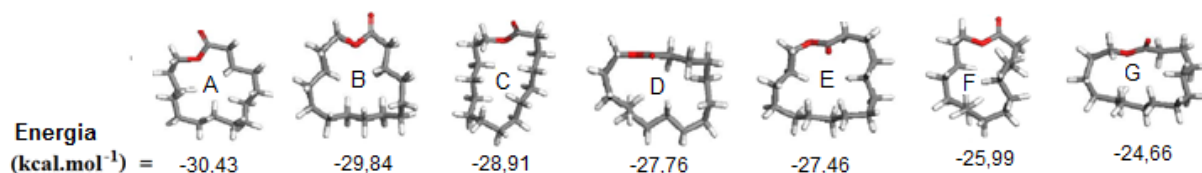


Figura 12. Confórmeros triados para o pentadecanolídeo (**1**), já energeticamente otimizados.

Romandolídeo a 350K e 1 ns

O romandolídeo (2-(1-oxopropóxi)-1-(3,3-dimetilcicloexil)etil éster) é um almíscar composto por 45 átomos e catalogado como acíclico. Apesar disto, seu corpo central é um ciclo a 6 membros (ciclohexano) que porta dois grupos metila e, é substituído em para por uma longa cadeia de 8 átomos. Apresenta dois centros assimétricos (R,R).

Na análise da trajetória dinâmica efetuada a 350 K e 300 ps, o período de termalização é de cerca de 17 ps. As oscilações variaram entre 350 K e 334 K, numa média de $348,6 \pm 35$ K. A partir da geometria molecular inicial, os valores da energia total variaram entre 15,2 a 61,2 kcal.mol⁻¹, com um valor médio de $62,7 \pm 5,3$ kcal.mol⁻¹; em relação à energia potencial os valores inicial e final foram de -29,6 a +18,4 kcal.mol⁻¹, numa média de $18,1 \pm 5$ kcal.mol⁻¹. As contribuições de energia cinética variaram entre 44,8 e 42,8 kcal.mol⁻¹, resultando em um valor médio de 44,7 kcal.mol⁻¹, com um desvio padrão de 4,5 kcal.mol⁻¹.

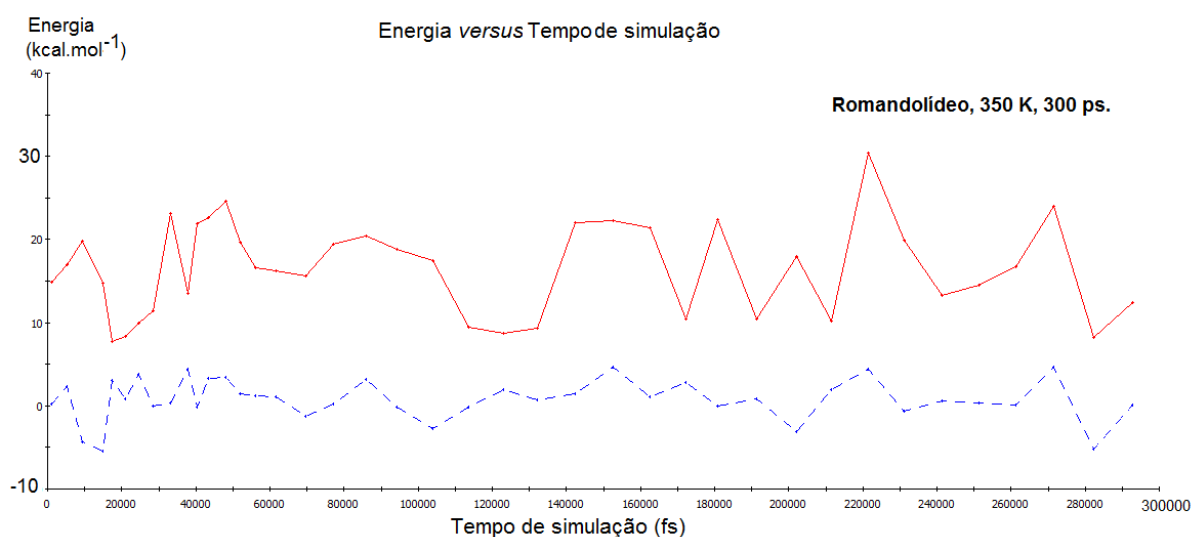


Figura 13. Gráficos de controle de trajetória dinâmica a 350 K e 300 ps gerados para o romandolídeo (**14**).

Romandolídeo a 650K e 1 ns

O romandolídeo, quando submetido a temperatura de 650 K, apresenta um período de termalização de cerca de 60 ps. As oscilações de temperatura variaram entre 650 K e 577 K, numa média de 650 ± 65 K. A partir da geometria molecular inicial, a mesma usada para a trajetória descrita acima, os valores da energia total variaram entre 53,6 a 130,6 kcal.mol⁻¹, com um valor médio de $142,3 \pm 9,8$ kcal.mol⁻¹; em relação à energia potencial os valores inicial e final foram de -29,6 a +56,7 kcal.mol⁻¹, em uma média de $59,1 \pm 9,2$ kcal.mol⁻¹. As contribuições de energia cinética variaram entre 83,3 e 73,9 kcal.mol⁻¹, resultando em um valor médio de 83,2 kcal.mol⁻¹, com um desvio padrão de 8,4 kcal.mol⁻¹.

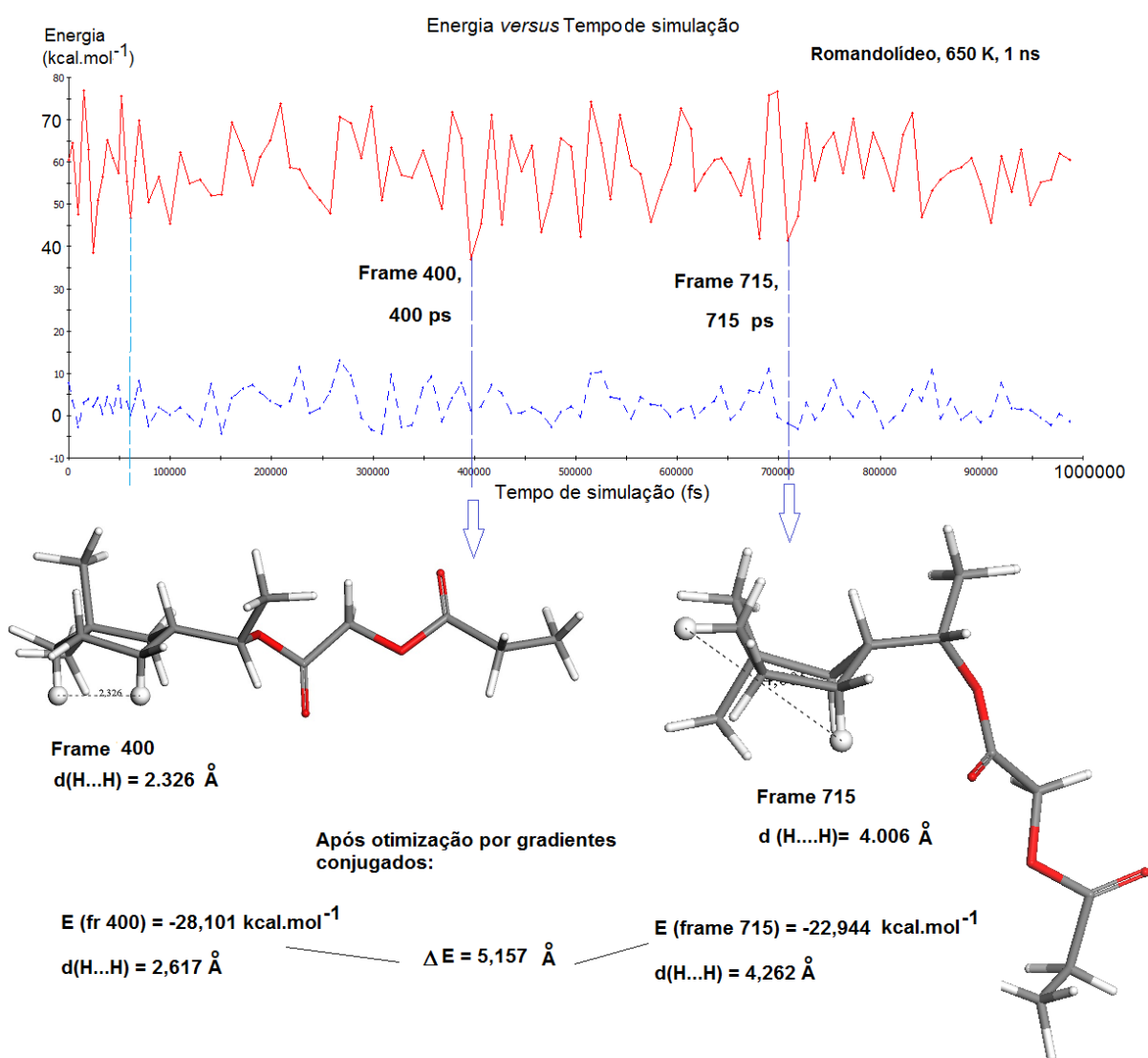


Figura 14. Gráficos de controle de trajetória dinâmica a 650 K e 1 ns gerados para o romandolídeo (14), ilustrando a escolha conformacional.

Dentre as conformações triadas nas trajetórias dinâmicas efetuadas para o romandolideo e, em seguida, otimizadas, sete diferentes confórmeros foram selecionados como representativos de seu espaço conformacional. A Figura 15 permite identificar a movimentação do ciclohexano entre sua forma preferencial (cadeira, A) e aquela em barco (G), estável, mas energeticamente desfavorável, assim como a movimentação da cadeia lateral, em torno do anel. A diferença energética do confórmero mais estável (A) para o menos estável (G) é igual a 7,26 kcal.mol⁻¹.

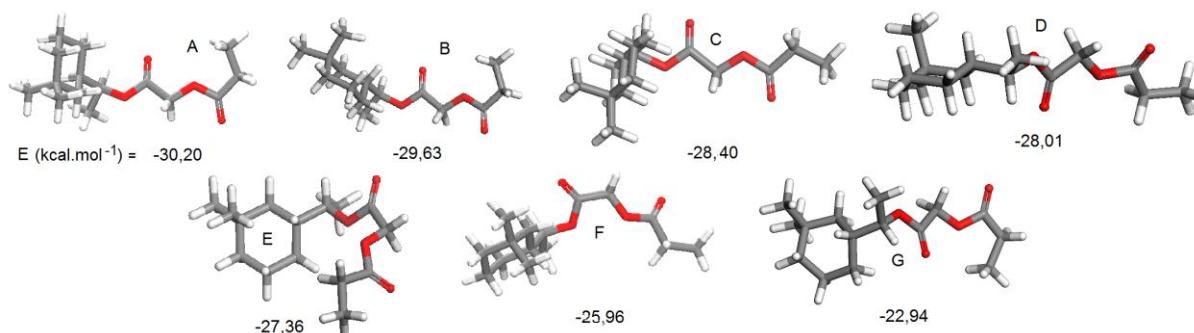


Figura 15. Confórmeros triados para o romandolideo (**14**), já energeticamente otimizados.

Comentários gerais sobre os resultados dos cálculos efetuados por MM e DM

Os policíclicos, muito mais rígidos do que os macrociclos, apresentaram uma limitada liberdade de movimentação do oxigênio (para musks **6** e **7**), de rotação do grupo etila substituinte (para os musks **8** e **9**) e de acomodação das gem-metilais nos ciclos A dos compostos **6-9**.

O tonqueno **10**, um triciclo formado essencialmente por duplas conjugadas é, portanto, rígido e planar. Sob aquecimento, uma ligeira movimentação poderia advir das orientações do enxofre e da acila, quer para cima ou para baixo do plano estabelecido pelo esqueleto molecular, mas estas movimentações são não significativas. O tonqueno, a temperatura ambiente, só terá um único confórmero.

Os estudos conformacionais para os nitro-compostos **11-13** e **21-23** foram caracterizados pelos máximos e mínimos das distâncias dos oxigênios no grupo nitro e o substituinte vizinho (o aldeído em **11** e **23**, o éter em **22** e **23**, e os hidrocarbonetos em **12** e **13**).

O estudo dos ACMs foi mais oneroso em tempo de análise, devido ao longo braço acíclico que possuem. Todas as conformações representativas de tais disposições foram, como todos, reotimizados por MM – para restabelecimento da geometria a temperatura ambiente - podendo-se, então, eleger quais confórmeros seriam mais representativos, em função de suas características geométricas. Observe-se que é

frequente que diferentes conformações, geradas por DM, caiam em um mesmo poço de energia potencial após reminimização por MM.

No **Anexo I** encontram-se detalhados os confórmeros mais representativos de todos os compostos sob estudo, após triagem nas trajetórias dinâmicas, seguida de recondução à estabilidade através de otimização geométrica (e energética), pelo algoritmo gradientes conjugados (*conjugate gradient*). Estas coleções distintas de confórmeros, quando submetidas aos cálculos quânticos, geraram novas coleções de espectros no IV para cada um dos compostos, os quais, quando comparados entre si, informaram acerca da relação existente entre conformações espaciais e valores de frequência e intensidade nos espectros no IV.

Métodos quânticos semi-empíricos

Prosseguiu-se, então, com a modelagem molecular através dos métodos quânticos semi-empíricos AM1, PM3 e PM6. Os cálculos QSE têm, por primeiro objetivo, o emprego dos valores de diversas propriedades termodinâmicas (calor de formação, potencial de ionização, *gap* de energia entre os orbitais de fronteira) como critério de comparação entre almíscares e não-almíscares, na procura de um parâmetro adequado para construção de um modelo estrutura-odor que distinguisse os primeiros dos últimos.

Outro objetivo é o de recalculas as cargas atômicas parciais para os confórmeros triados na precedente etapa de cálculos. Pela mecânica clássica, a distribuição de cargas é feita através de parâmetros constantes no campo de forças escolhido, no caso COMPASS/ CFF 91, e representam uma média empírica, ou mesmo quântica, para grupos químicos. Não há cálculos de cargas atômicas para um conjunto de confórmeros de um mesmo composto, todos eles terão a mesma distribuição de cargas. Em segundo lugar, estes cálculos têm a finalidade de preparar os confórmeros para a otimização geométrica a nível DFT. Simultaneamente, o emprego dos três métodos visa o enriquecimento da análise quanto aos dados igual e exclusivamente gerados na metodologia quântica semi-empírica: entalpia de formação (ΔH_f , em kcal.mol⁻¹), primeiro potencial de ionização (I_1 , em eV) e deslocamentos químicos (δ , em ppm) de ¹³C para todas as moléculas em estudo.

AM1 para o pentadecanolídeo

Constará a seguir a discussão mais detalhada dos dados gerados por AM1 para o pentadecanolídeo (que já fora apresentado); contudo, todos os demais compostos terão os valores teóricos dispostos nas Tabelas 7, 8 e 9 e no **Anexo II** (para os valores dos deslocamentos químicos do ^{13}C). A exposição dos resultados para o pentadecanolídeo evidenciará todos os critérios de análise empregados nos estudos dos demais compostos, sem alongar demais este capítulo com aspectos estruturais e energéticos. Assim, também, se enfatiza o capítulo dos espectros teóricos, que é o de maior importância frente aos objetivos traçados.

Dentre os gráficos gerados para monitorar a análise dos cálculos efetuados, gráficos estes que são funcionalidades implementadas no programa MS/Analysis, dois deles permitem visualizar a progressão e a convergência de resultados: “*Convergência versus iterações (ou seja, passos para a otimização)*” e de “*Calor de formação versus iterações*”, presentes na Figura 16, abaixo. Para apresentá-los, elencou-se o conformero mais estável (gerado da metodologia por MM/DM) do pentadecanolídeo.

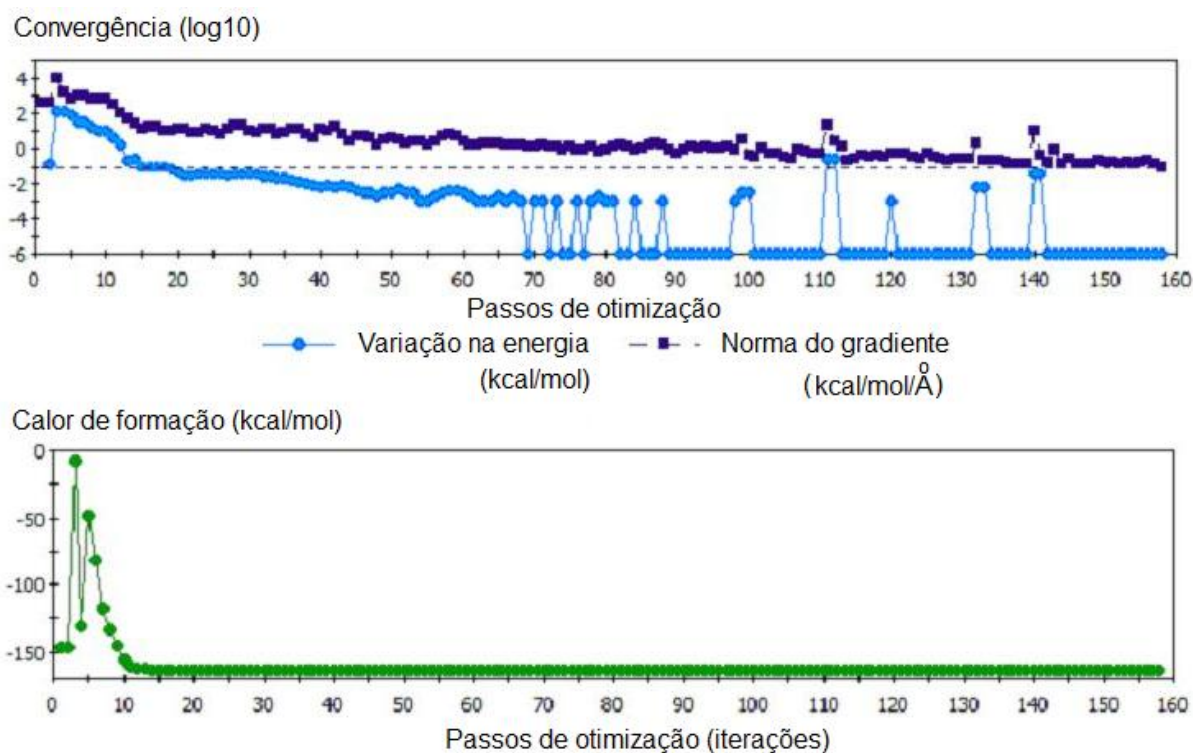


Figura 16. Gráficos relativos ao processo de minimização energética para o pentadecanolídeo, pelo método AM1.

Do primeiro gráfico vê-se que o sistema convergiu antes de 160 iterações. A variação de energia assumiu valores negativos após 15 passos. O processo após este tempo refere-se à busca pela precisão de cálculo, limitada a $1,0 \times 10^{-6}$ (sexta decimal). Salvo alguns momentos na busca pela geometria de menor energia, como perto dos

passos 100, 110, 120, 130 e 140, a variação de energia permaneceu negativa. Do segundo gráfico, pode-se afirmar que o valor do calor de formação permaneceu praticamente constante, a partir da 15ª iteração. Contudo, um grande número de iterações, em relação às 15 primeiras, foi necessário para se atingir estabilidade no desvio de gradiente (*root means square deviation = rmsd*), até a sétima casa decimal. Ao término do cálculo o valor de energia atingido foi de $-164,139387 \text{ kcal.mol}^{-1}$. Estes valores serão, em seguida, aproximados até a quarta casa decimal, pois a precisão de cálculo interessa somente por ser esta necessária para os cálculos de frequências vibracionais.

Com a convergência, diversos valores relativos àquele conformero estão agregados: a energia total, em kcal.mol^{-1} ou em eV; o valor do primeiro potencial de ionização (10,83 eV); as energias dos orbitais HOMO e LUMO (-10,884 e 1,178 eV, respectivamente), suas formas e localizações (Figura 15); a distribuição parcial de cargas atômicas pelo método de Mulliken; pelo método de Coulson; a distribuição parcial de cargas atômicas para os potenciais eletrostáticos (ESP); os contornos de potenciais eletrostáticos; e, por fim, a previsão dos espectros no ultravioleta-visível, que são numérica e visualmente obtidos. Os deslocamentos químicos do ^{13}C também são obtidos, após otimização de energia. No entanto, o programa *Analysis* de *Materials Studio* não propõe o espectro simulado, somente a tabulação de seus valores.

A seguir continuaremos exemplificando, para um composto somente, os cálculos QSE efetuados e os dados deles advindos. As análises destes dados não serão exaustivamente efetuadas, exceto quando tiverem sido usados e/ou contribuído diretamente para a interpretação do odor almiscarado, ou seja, vierem se unir às interpretações provenientes das frequências vibracionais e suas intensidades, previstas nos espectros teóricos no infravermelho.

As cargas atômicas parciais pelo método de Mülliken, contornos de potenciais eletrostáticos e os orbitais HOMO e LUMO para um primeiro conformero do pentadecanolídeo.

As cargas parciais atômicas de Mulliken informam que, sobre o átomo de oxigênio intracíclico, seu valor é de -0,323, enquanto que, sobre o oxigênio da acila, é de -0,390, resultado condizente com o esperado: o oxigênio sp^2 há de ser mais básico do que aquele sp^3 (Figura 17). Também se nota que os átomos de hidrogênio mais ácidos são aqueles ligados ao carbono α : a retirada de um destes hidrogênios (cujas cargas são iguais a 0,172 e 0,175) promove a formação de uma ligação dupla entre os

carbonos 1 e 2, enquanto o oxigênio da acila passa a comportar uma carga formal de -1.

Os hidrogênios ligados ao carbono α vêm em seguida em termos de acidez; todos os demais são pouco reativos, e suas cargas assumem valores entre 0,156 e 0,123. Os carbonos desta lactona assumem valores negativos que vão de -0,260 (C β) a -0,248 (C9); somente o C1 da acila apresenta uma carga positiva igual a 0,347. Também é essencialmente sobre o carbono C1 que se desenham os lobos dos orbitais LUMO. Todos os demais carbonos C2 a C15 têm cargas negativas, em valores que vão de -0,103 a -0,260.

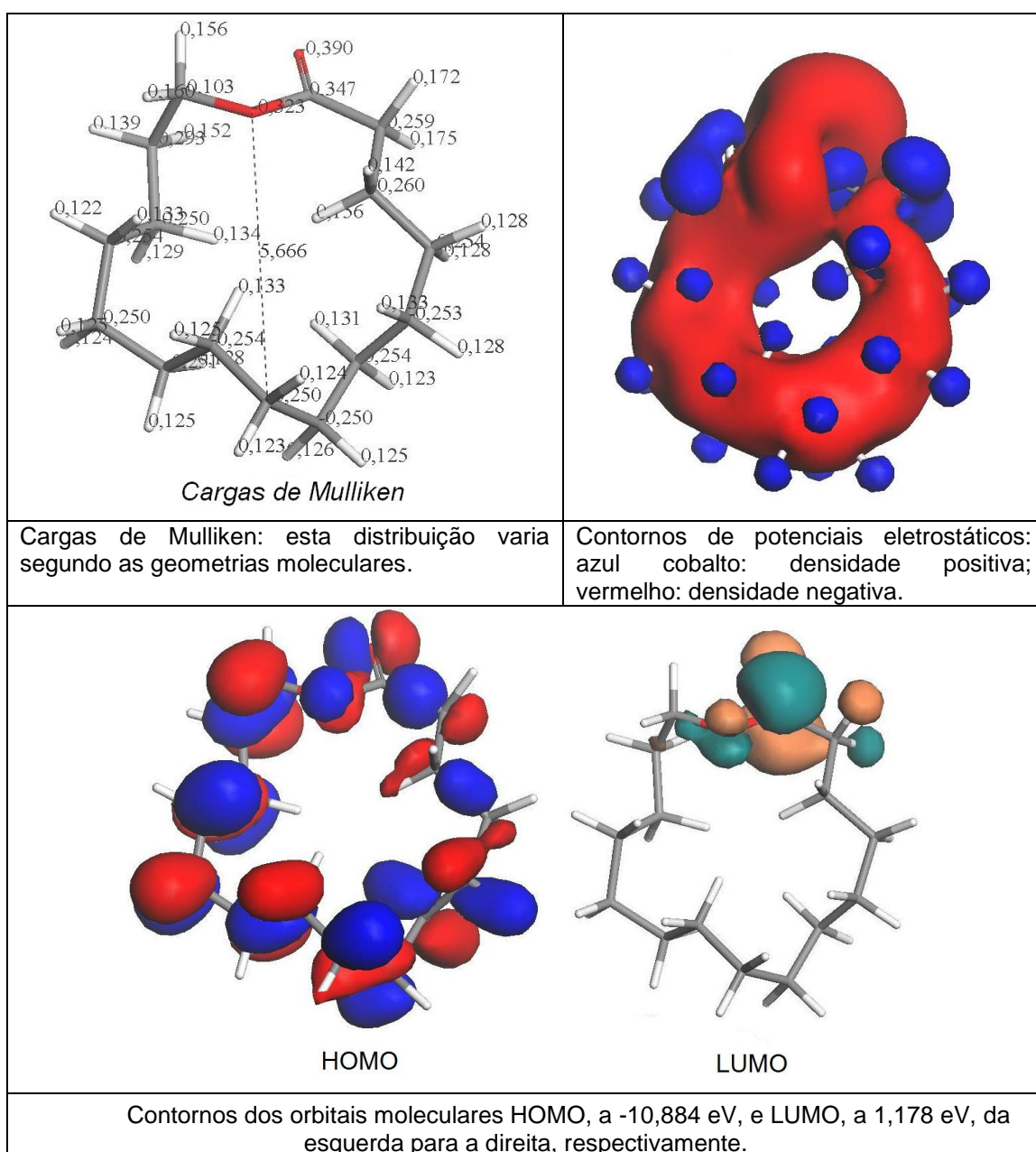


Figura 17. Distribuição parcial de cargas atômicas pelo método de Mulliken, contornos de potenciais eletrostáticos (+/- 0,016 Ha) e os orbitais atômicos HOMO e LUMO, calculados por AM1 para o pentadecanolídeo, na conformação indicada.

Essa uniformidade na distribuição de cargas (oriunda da pobreza em grupos funcionais diversificados) fica também explicitada pelos contornos dos potenciais eletrostáticos: toda a cadeia carbônica compreende uma nuvem contínua em vermelho, que engloba então os oxigênios, enquanto o C1 aparece em azul. Por fim, os contornos dos orbitais de fronteira corroboram com as mesmas informações: a carência eletrônica sobre C1 e acidez dos hidrogênios do C α fica evidenciada no orbital LUMO, e a riqueza em elétrons sobre os oxigênios é indicada pelo HOMO.

Para efeito de comparação, na Figura 18 encontram-se, para uma segunda conformação do pentadecanolídeo, a distribuição de cargas parciais atômicas pelos métodos de Mulliken e ESP, seus contornos de potenciais eletrostáticos e os contornos dos orbitais HOMO e LUMO.]

As cargas atômicas parciais pelos métodos de Mülliken e ESP, contornos de potenciais eletrostáticos e os orbitais HOMO e LUMO para um segundo confórmero do pentadecanolídeo.

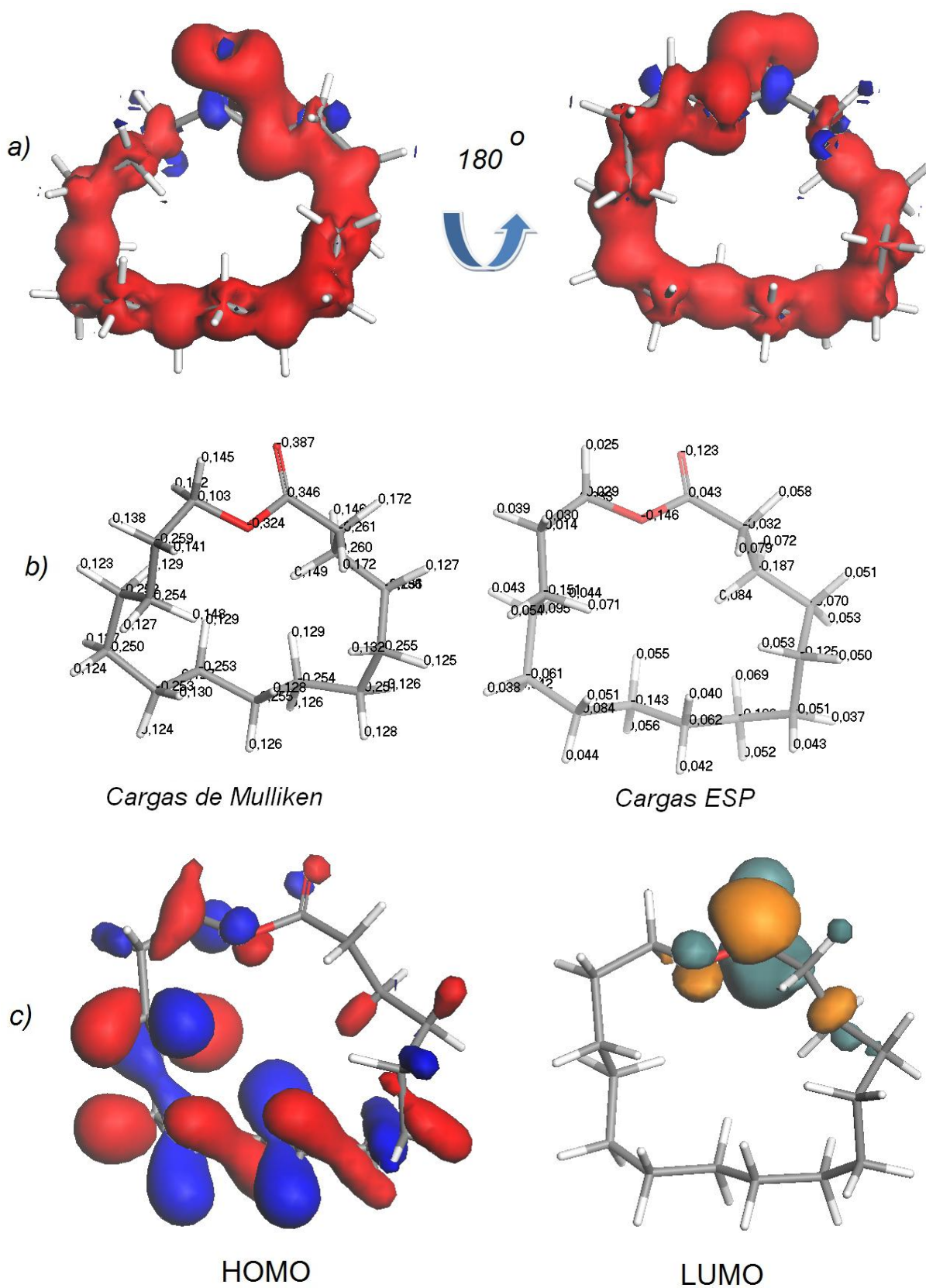


Figura 18. Para um segundo conformêro do pentadecanolídeo, por AM1: a) Contornos de potenciais eletrostáticos (+/- 0,016 Ha) (a cor azul cobalto corresponde à densidade positiva, e vermelha, à negativa); b) distribuição de cargas atômicas parciais de Mulliken (à

esquerda) e por ESP (à direita); c) contorno dos orbitais moleculares HOMO e LUMO, da esquerda para a direita, respectivamente.

Observe-se que os cálculos de distribuição de cargas atômicas parciais sempre foram bastante controversos. Cada pesquisador tem seus métodos preferenciais e, usualmente, para se concluir sobre a preferência, diversos métodos são testados sobre compostos de classes moleculares com as quais se deseja trabalhar, para se avaliar quais fornecem resultados mais precisos, a partir do referencial que se dispuser. Independente da escolha de cada um, as limitações dos diversos métodos são largamente descritas na literatura científica, a citar o artigo de revisão “Cargas atômicas em moléculas”, de autoria de Bruns e de Souza.²⁸¹

Deslocamentos químicos do ^{13}C previstos por AM1

Os deslocamentos químicos do ^{13}C são calculados pelos programas QSE de VAMP, quando se obtém a convergência solicitada para a otimização geométrica do sistema em questão.

Na Figura 19 encontra-se o espectro experimental do pentadecanolídeo, obtido através do banco de dados público SDBS (colocar o nome completo, depois a sigla) e, em seguida, na Figura 20, estão repertoriados os deslocamentos químicos teóricos e experimentais do ^{13}C , com as numerações correspondentes aos átomos.

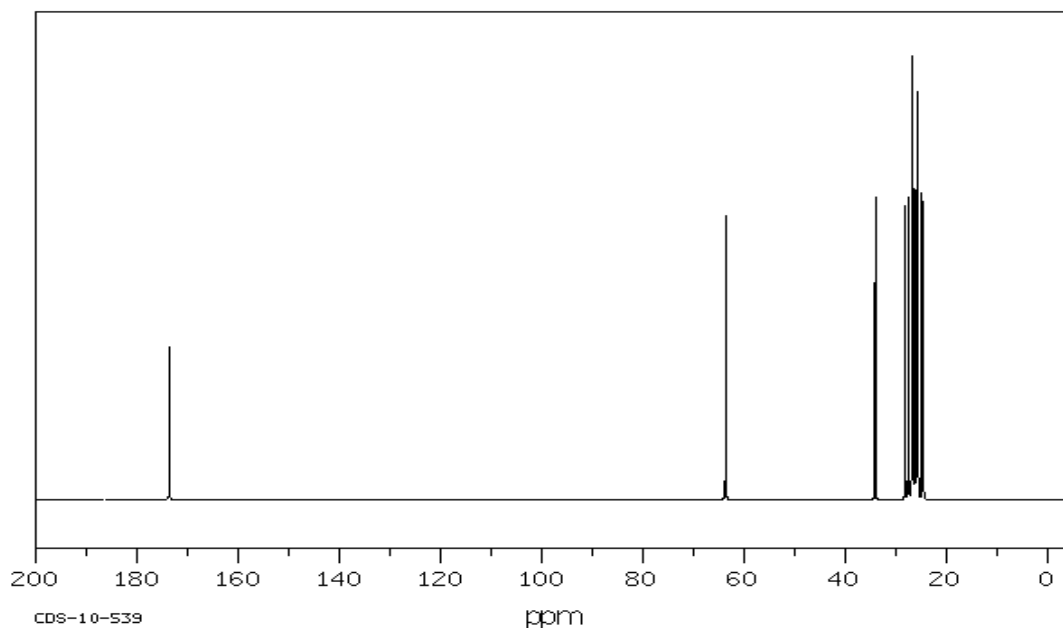


Figura 19. Espectro experimental de ^{13}C para o pentadecanolídeo, do banco de dados do SDBS.

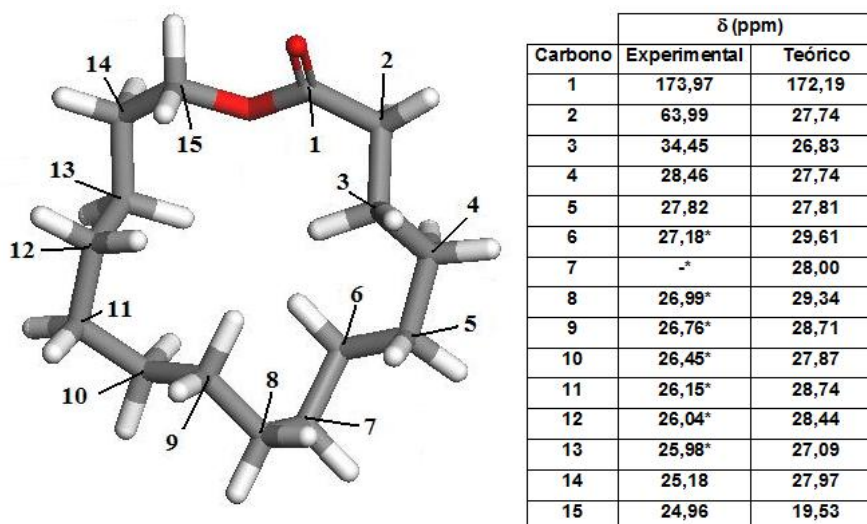


Figura 20. Deslocamentos químicos experimentais de RMN de ^{13}C para o pentadecanolídeo e os teóricos, calculados por AM1. (*) Incerteza na atribuição dos deslocamentos químicos.

Os deslocamentos químicos teóricos divergem mais significativamente dos valores experimentais (obtidos da Figura 19) nos carbonos 2, 3 e 15, que são aqueles que sofrem um efeito de blindagem pela proximidade com o heteroátomo rico em elétrons. Todavia, o carbono da acila é corretamente previsto pelo método AM1.

No espectro experimental pode-se visualizar o carbono 2 (em torno dos 64 ppm) e o carbono 1, a 175 ppm, bastante desblindados em relação aos demais carbonos. Por sua natureza química muito semelhante, os demais carbonos são difíceis de serem diferenciados experimentalmente: no espectro estes picos se hiperconjugam, de forma que só se pode observar uma região rica de carbonos alifáticos, perto dos 25 ppm. Tanto é assim que não se pôde designar ao carbono 7 um valor específico referente a seu deslocamento químico. As informações obtidas teoricamente, por outro lado, assinalam com confiança o deslocamento químico de cada carbono na cadeia, e, conforme os resultados da tabela acima, os valores teóricos encontrados estão muito próximos dos experimentais, estando deslocados, em linhas gerais, em cerca de 2 ppm para a região de campo fraco, à esquerda do espectro.

A seguir, após esta rápida introdução a dados que podem nos ser de grande valia para informações acerca de moléculas odorantes, mas que não fazem parte de nosso escopo principal, passaremos às interpretações dos cálculos que, seguindo a metodologia empregada e descrita no Capítulo 2, foram efetuados, sequencial e metodicamente, por AM1, PM3 e PM6.

Dados físico-químicos obtidos, através dos cálculos QSE (AM1, PM3 e PM6), para todos os confórmeros dos odorantes 1-23.

O compêndio dos dados teóricos gerados por AM1, PM3 e PM6 estão listados, respectivamente, nas Tabelas 7, 8 e 9. São eles: energia total, energia dos orbitais de fronteira, primeiro potencial de ionização, calor de formação, e as cargas de Mulliken sobre os oxigênios de éteres, acilas e alquilas, e sobre o enxofre do tonqueno **10**. No Anexo II encontram-se os confórmeros e os valores dos deslocamentos químicos de ^{13}C calculados pelos três métodos QSE.

Tabela 7. Dados físico-químicos obtidos, por **AM1**, para os confórmeros mais estáveis dos odorantes **1 a 23**.

Composto	E_{final} (eV)	HOMO (Ha)	LUMO (Ha)	I_1 (eV)	ΔH_f (kcal.mol $^{-1}$)	Cargas parciais	
						R-O-R'	>C=O
1	-2950,243	-10,988	1,196	10,897	-164,229	-0,347	-0,390
2	-3105,960	-10,997	1,248	10,843	-168,301	-0,317	-0,396
3	-3106,081	-10,896	1,243	10,896	-171,150	-0,263	-0,390
4	-2756,851	-9,648	0,941	9,648	-96,527	x	-0,325
5	-2756,851	-9,586	0,930	9,586	-96,520	x	-0,322
6	-2984,281	-9,013	0,403	9,013	-57,070	-0,301	x
7	-2984,281	-9,427	0,403	9,013	-57,071	-0,301	x
8	-2672,506	-9,483	-0,276	9,483	-40,955	x	-0,328
9	-3112,553	-9,269	-0,223	9,269	-58,117	x	-0,331
10*	-2324,764	-8,549	-1,151	8,550	-8,394	-0,207/ S=0,60	-0,319
11	-3893,740	-10,752	-1,465	10,752	-6,407	x	-0,280
12	-3730,011	-10,418	-1,524	10,418	7,066	x	x
13	-3765,768	-10,604	-1,674	10,585	-12,276	-0,253	x
14	-3562,872	-10,700	0,917	10,700	-223,651	-0,327/ -0,312	-0,375/ -0,372
15	-3581,157	-10,255	1,115	10,255	-190,882	-0,303/ -0,321	-0,385
16	-3204,073	-8,992	1,057	8,992	-103,771	-0,324	-0,386
17	-2931,042	-10,401	0,855	10,401	-175,856	-0,324	-0,389
18	-2638,679	-10,876	1,207	10,876	-152,985	-0,321	-0,390
19	-3407,013	-10,062	0,940	10,602	-216,241	-0,317/ -0,309	-0,388/ -0,378
20	-3407,088	-10,657	0,924	10,657	-217,965	-0,321/ -0,313	-0,374/ -0,374
21	-3765,692	-10,461	-1,416	10,461	-10,532	-0,261	x

22	-3766,462	-10,505	-1,675	10,505	-28,332	-0,263	x
23	-3849,960	-9,515	-0,838	9,515	-51,168	-0,241	-0,311

*Para o composto 10, S= enxofre.

Tabela 8. Dados físico-químicos obtidos, por **PM3**, para os conforméromos mais estáveis dos odorantes **1 a 23**.

Composto	E_{final} (eV)	HOMO (Ha)	LUMO (Ha)	I_1 (eV)	ΔH_f (kcal.mol ⁻¹)	Cargas parciais (C)	
						R-O-R'	>C=O
1	-2799,137	-10,867	1,014	10,867	-146,795	-0,280	-0,392
2	-2948,547	-10,877	1,102	10,877	-149,210	-0,277	-0,398
3	-2948,529	-10,997	1,084	10,997	-148,772	-0,271	-0,405
4	-2623,166	-9,851	0,853	9,851	-84,839	x	-0,326
5	-2623,194	-9,839	0,829	9,839	-85,486	x	-0,321
6	-2828,862	-9,184	0,267	9,184	-63,648	-0,256	x
7	-2828,780	-9,172	0,276	9,172	-61,748	-0,256	x
8	-2529,875	-9,605	-0,067	9,605	-54,984	x	-0,319
9	-2947,628	-9,406	-0,315	9,406	-66,541	x	-0,336
10*	-2167,803	-8,860	-1,331	8,860	-13,368	-0,148/ S=0,34	-0,343
11	-3573,754	-10,896	-1,585	10,895	-33,511	x	-0,293
12	-3430,761	-10,625	-1,405	10,625	-24,891	x	x
13	-3455,309	-10,765	-1,599	10,765	-38,022	-0,204	x
14	-3355,232	-10,939	0,863	10,939	-213,911	-0,277/ -0,268	-0,385/ -0,383
15	-3391,334	-10,667	1,134	10,667	-185,088	-0,246/ -0,268	-0,396
16	-3034,591	-9,193	0,883	9,193	-104,665	-0,272	-0,394
17	-2762,453	-10,598	0,762	10,598	-162,199	-0,280	-0,393/ -0,324
18	-2500,062	-10,939	1,068	10,939	-136,107	-0,278	-0,397
19	-3205,511	-10,877	0,714	10,877	-204,344	-0,269/ -0,279	-0,381/ -0,387
20	-3205,460	-11,056	0,643	11,056	-203,154	-0,263/ -0,273	-0,387/ -0,379
21	-3455,26	-10,622	-1,493	10,622	-36,992	-0,220	x
22	-3455,986	-10,693	-1,562	10,693	-53,637	-0,219	x
23	-3583,942	-9,638	-1,015	9,638	-65,248	-0,183	-0,321

*Para o composto 10, S= enxofre.

Tabela 9. Dados físico-químicos obtidos, por **PM6**, para os conformeros mais estáveis dos odorantes **1 a 23**.

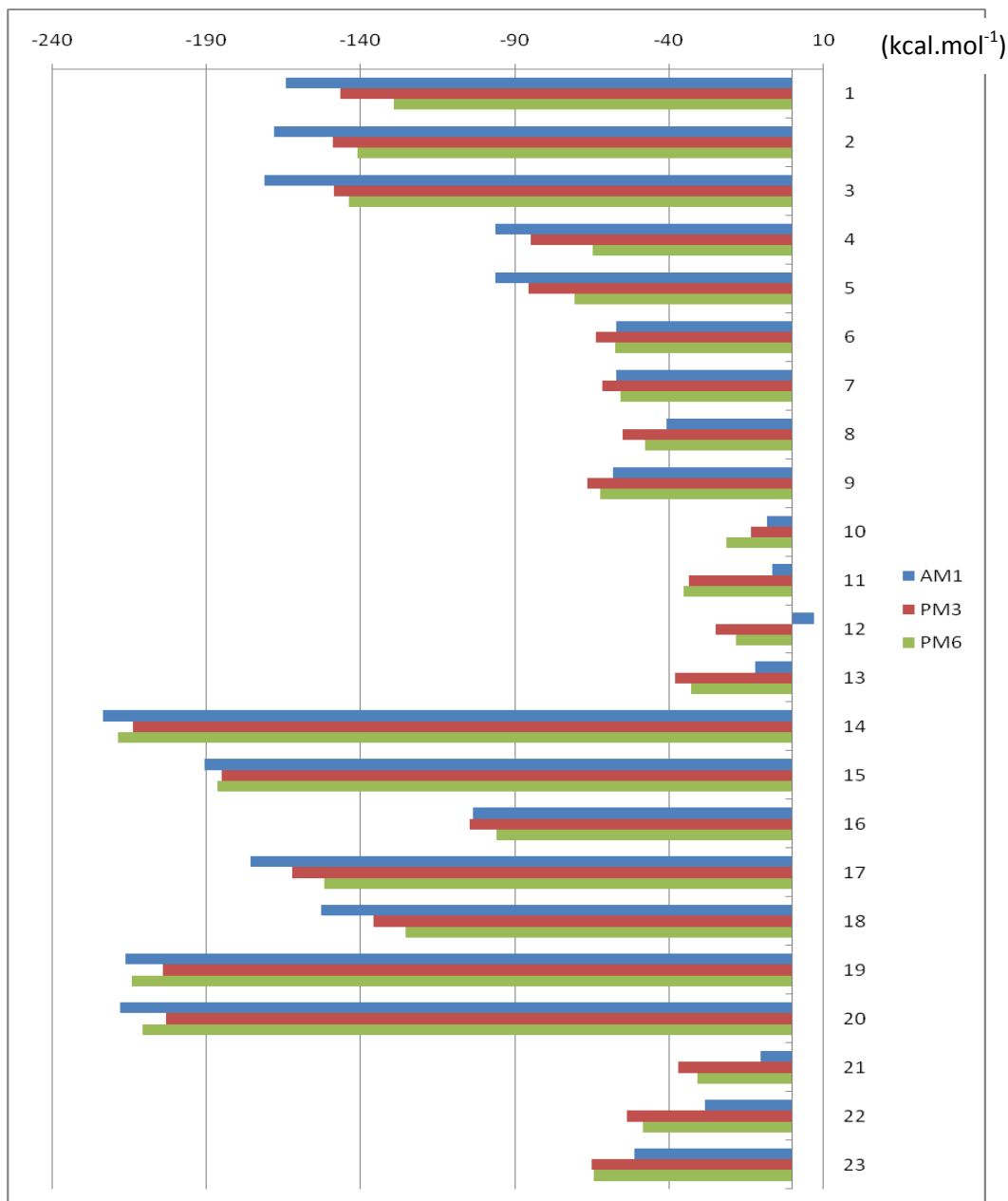
Composto	E_{final} (eV)	HOMO (Ha)	LUMO (Ha)	I_1 (eV)	ΔH_f (kcal.mol ⁻¹)	Cargas parciais (C)	
						R-O-R'	>C=O
1	-2802,386	-9,932	0,849	9,932	-129,318	-0,505	-0,551
2	-2952,527	-9,816	1,026	9,816	-141,233	-0,536	-0,562
3	-2952,637	-10,584	1,007	10,584	-143,772	-0,519	-0,581
4	-2632,496	-9,323	0,846	9,323	-64,923	x	-0,520
5	-2632,752	-9,587	0,807	9,587	-70,828	x	-0,523
6	-2850,382	-8,829	0,502	8,829	-57,428	-0,473	x
7	-2850,310	-8,802	0,516	8,802	-55,758	-0,473	x
8	-2550,713	-9,421	-0,331	9,421	-47,752	x	-0,521
9	-2973,215	-9,131	-0,205	9,131	-62,529	x	-0,536
10*	-2184,750	-8,752	-1,390	8,752	-21,512	-0,432/ S=0,09	-0,438
11	-3619,843	-10,606	-1,593	10,606	-35,331	x	-0,477
12	-3479,020	-10,322	-1,591	10,322	-18,314	x	x
13	-3497,134	-10,431	-1,795	10,431	-33,087	-0,408	x
14	-3358,679	-10,612	0,493	10,612	-218,931	-0,473/ -0,517	-0,533/ -0,520
15	-3393,824	-9,653	0,754	9,653	-186,483	-0,503/ -0,539	-0,556
16	-3046,174	-8,732	0,918	8,732	-96,212	-0,490	-0,559
17	-2766,813	-9,989	0,544	9,989	-151,895	-0,504	-0,558/ -0,529
18	-2502,971	-9,961	0,903	9,961	-125,496	-0,498	-0,558
19	-3208,848	-10,492	0,606	10,492	-214,163	-0,468/ -0,531	-0,535/ -0,534
20	-3208,699	-10,575	0,526	10,575	-210,731	-0,477/ -0,518	-0,522/ -0,523
21	-3497,039	-10,074	-1,386	10,074	-30,903	-0,404	x
22	-3497,802	-10,034	-1,500	10,034	-48,487	-0,354	x
23	-3613,924	-9,230	-1,031	9,230	-64,425	-0,380	-0,472

*Para o composto 10, S= enxofre.

Os valores reproduzidos nas Tabelas 7, 8 e 9 para diversas propriedades termodinâmicas foram dispostos em histogramas que promovem facilidade na comparação. O cruzamento destes dados constituiu ferramenta eficaz para demonstrar a semelhança de resultados para as moléculas pertencentes à mesma

classe estrutural (que são: macrociclos, policiclos, nitro compostos e acíclicos), ao mesmo tempo que indicaram uma semelhança de valores entre almíscares e não almíscares, conforme discutido a seguir (Gráficos 1 a 4).

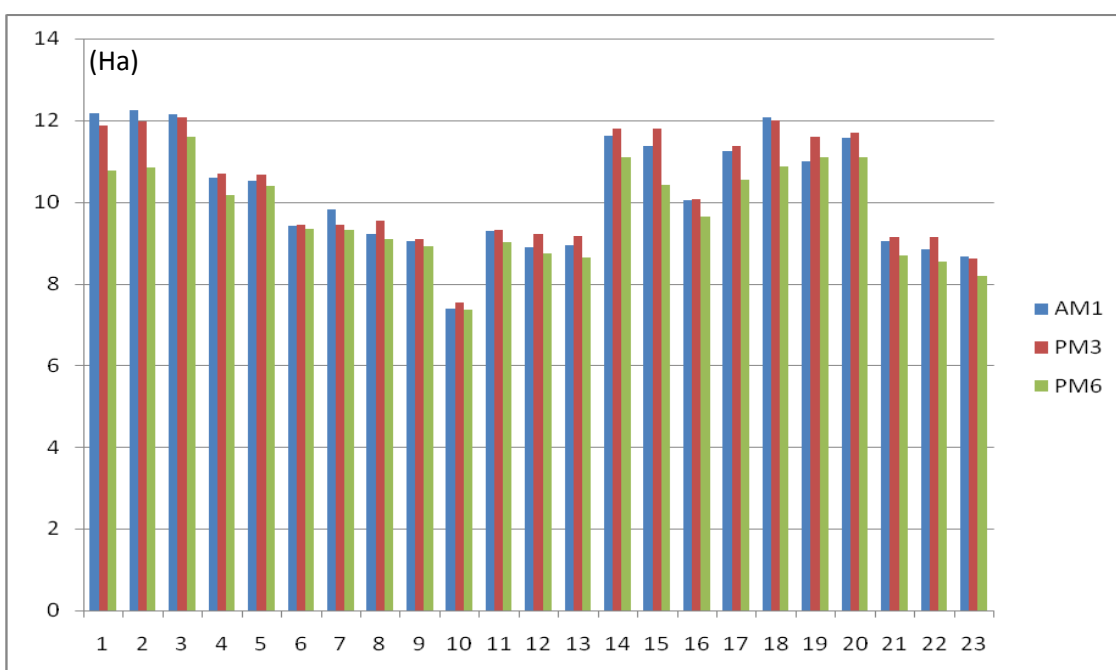
Gráfico 1. Calores de formação, em kcal.mol^{-1} , segundo os métodos QSE.



Os calores de formação dos macrociclos **1-5**, **17** e **18** tiveram seus valores previstos em menor energia por AM1, seguido pelos resultados de PM3, e por fim de PM6. As lactonas **17** e **18**, que são mais próximas estruturalmente dos almíscares **1-3** possuem também valores de calor de formação semelhantes entre si, e em torno de $140 \text{ kcal.mol}^{-1}$; os isômeros da globanona **4-5** também geraram valores para esta

grandeza muito próximos entre si. Por sua vez, os nitrocompostos **11-13** e **21-23** tiveram um mesmo padrão na previsão dos calores de formação previstos: os menores valores foram obtidos por PM3, com uma diferença energética bastante pequena para os resultados gerados por PM6, enquanto AM1 gerou valores para calor de formação bastante pequenos em módulo, quase nulos. Por fim, as maiores moléculas de nosso banco de dados, que são os acíclicos **14-16** e **19-20** levaram aos menores valores para ΔH_f , com resultados crescentes fornecidos por AM1, PM6 e PM3, respectivamente. Logo os valores de calor de formação, em comparação conjunta dos métodos QSE, são capazes de distinguir as moléculas segundo suas classes estruturais, mas não traçam um perfil diferente para os almíscares em comparação aos não-almíscares.

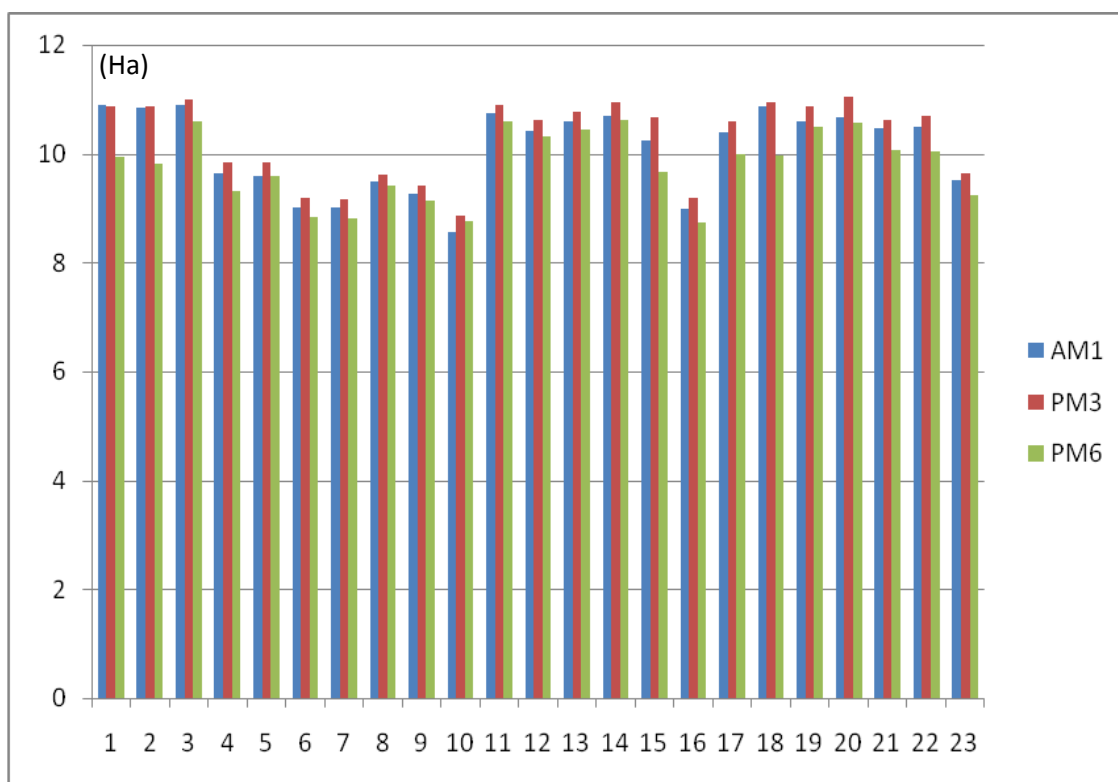
Gráfico 2. Diferença de energia HOMO-LUMO, em Ha, segundo os métodos QSE.



Os histogramas permitem verificar que os valores teóricos para as diferenças de energia entre os orbitais de fronteira HOMO-LUMO tiveram previsão similar pelos três diferentes métodos QSE. Existem, contudo, dois padrões neste histograma. O primeiro traz os valores previstos para os compostos **1-3, 7 e 18**. Nele, os maiores valores para a diferença entre os orbitais de fronteira são dados por AM1; PM3 gera valores muito próximos aos de AM1, mas um pouco inferiores; e PM6 é o método dentre os QSE que prevê os menores valores para a diferença HOMO-LUMO. O segundo padrão de resultados traz os valores do *gap* HOMO-LUMO, em ordem decrescente, por PM3, AM1 e PM6. No segundo padrão de valores pelos métodos QSE se encaixam os

compostos **4-6, 8-17, 19-23**. Isso significa também dizer que, para o nosso banco de dados, PM6 sempre gerou as menores diferenças de energia entre os orbitais de fronteira. Outra observável deste histograma reside no fato de que os *gaps* de energia HOMO-LUMO não são diferentes entre os compostos de classes estruturais diferentes. Assim, apresentam valores entre 10-12 Ha tanto os almíscares macrocíclicos **1-5** quanto os não-almíscares **17 e 18**, como também os almíscares acíclicos **14 e 15** quanto os não-almíscares acíclicos **19 e 20**. E apresentam valores entre 8 e 10 Ha os almíscares policíclicos **6-9**, os nitro-almíscares **11-13** e os nitro-compostos não-almiscarados **21-23**. Por atribuir valores próximos a compostos estruturalmente diferentes, que também distinguem na atividade almíscar, o emprego desta propriedade físico-química não seria apropriado numa possível construção de uma relação quantitativa ou qualitativa entre estrutura e odor almiscarado.

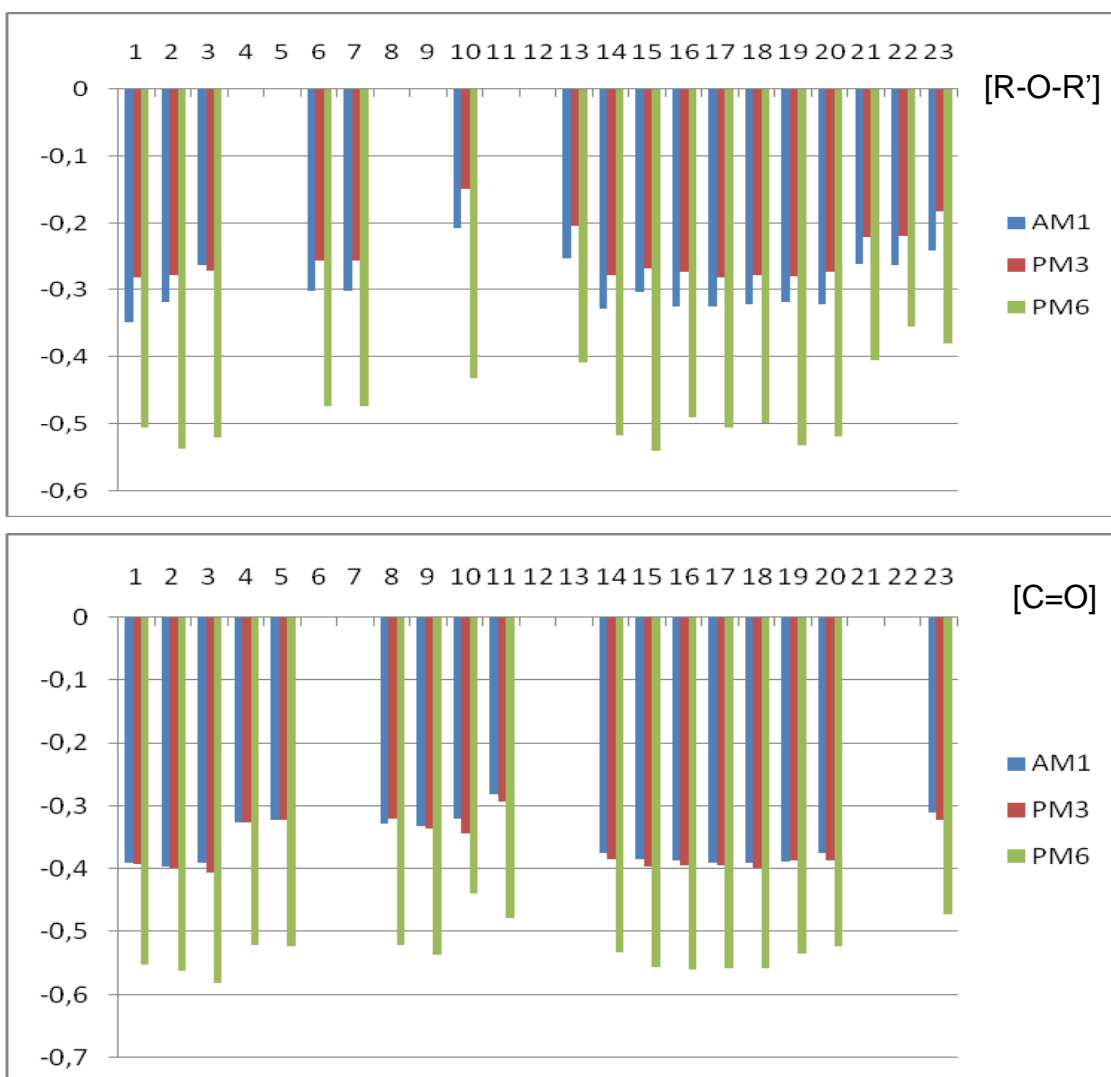
Gráfico 3. Potenciais de ionização, em Ha, segundo os métodos QSE.



Da mesma forma que para os estados vibracionais fundamentais, a previsão dos potenciais de ionização resulta em valores próximos entre si, pelos três métodos QSE. No gráfico dos potenciais de ionização, PM3 gerou os maiores valores para todas as moléculas; AM1 gerou valores um pouco menores do que aqueles de PM3, com uma exceção no composto 10, e PM6, novamente, trouxe os menores valores para o primeiro potencial teórico de ionização. Os potenciais são mais altos para os

compostos **1-3**, **11-15** e **17-22**. Logo, os métodos QSE prevêm valores muito próximos para compostos distintos, que são três almíscares macrocíclicos (MCM), todos os três nitro-almíscares (NM), dois almíscares acíclicos (ACM), e todos os não-almíscares, exceto o último nitro-análogo (Na). Por fim, na faixa dos 8 a 10 Ha, constam os valores previstos para os compostos **4-10**, **16 e 23**, que são dois MCM, todos os cinco PCM, um ACM e um Na. Iguamente, são orçados em escalas próximas valores para compostos muito díspares entre si. É indicativo de que o emprego dos valores teóricos para o primeiro potencial de ionização pelos métodos QSE provavelmente não distinguirá almíscares de não almíscares, nem tampouco os compostos em suas quatro classes estruturais.

Gráfico 4. Comparação das cargas atômicas parciais sobre os átomos de oxigênio, para os grupos R-O-R' e C=O, calculadas pelo método de Mülliken, segundo os métodos QSE.



Há uma notória diferença na previsão das cargas atômicas parciais para os átomos de oxigênio, pelo método de Mulliken: por PM6 os valores chegam a ser superiores ao dobro daqueles previstos por PM3. Apesar disto, a tendência é a mesma entre os QSE, exceto para o oxigênio intracíclico do tonqueno, composto 10, para o qual houve nítida variação para a carga calculada por PM6 (0,21 e 0,15 contra 0,43, respectivamente) . O Gráfico 4 traz o compêndio destas previsões, separados segundo a natureza do oxigênio: se pertencente a grupos éter - tabela superior-, ou a grupos alquila e acila - tabela inferior. Observe-se que os almíscares **4, 5, 8, 9, 11 e 12** não apresentam nenhuma função éter, e são *musks*, enquanto todos os não-almíscares apresentam esta função; já os compostos **6, 7, 12, 13, 21 e 22** não possuem nenhuma ligação do tipo C=O, e dentre eles há quem apresente atividade *musk* e há quem não a apresente. Logo, não pode ser a presença de uma carbonila ou acila um critério exclusivo para a caracterização do odor almiscarado.

A distribuição parcial de cargas atômicas pelo método de Mulliken foi, portanto, bastante homogênea entre AM1 e PM3 para os átomos de oxigênio de grupos carbonila; AM1 prevê valores pouco superiores (negativamente) para os oxigênios dos grupos éter se comparados a PM3; e PM6 prevê valores numericamente superiores (sempre negativamente) àqueles calculados por AM1 e PM3 para ambos os grupos químicos.

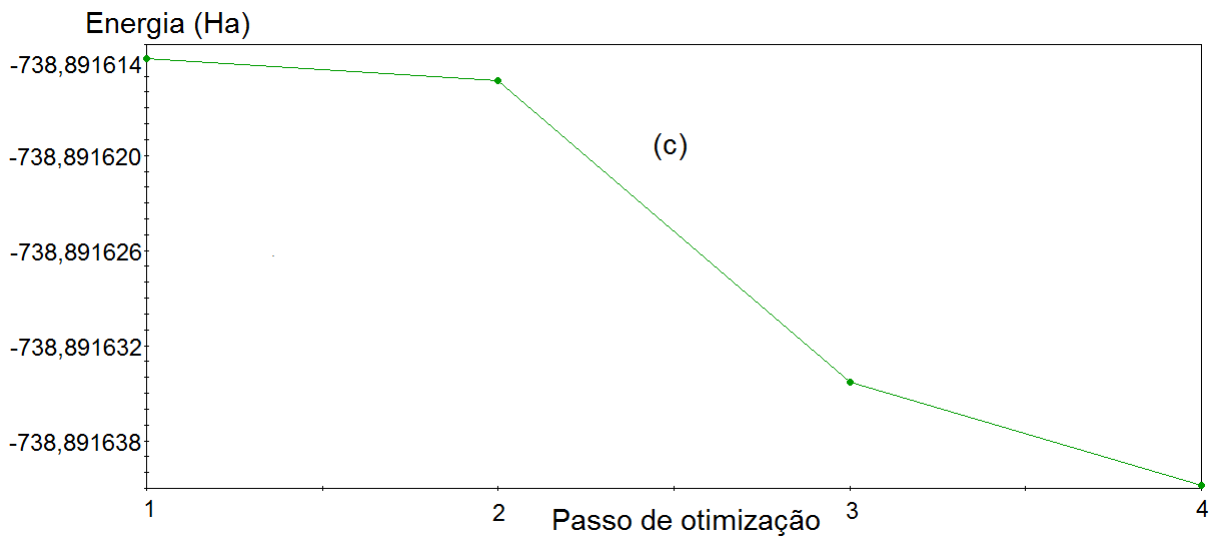
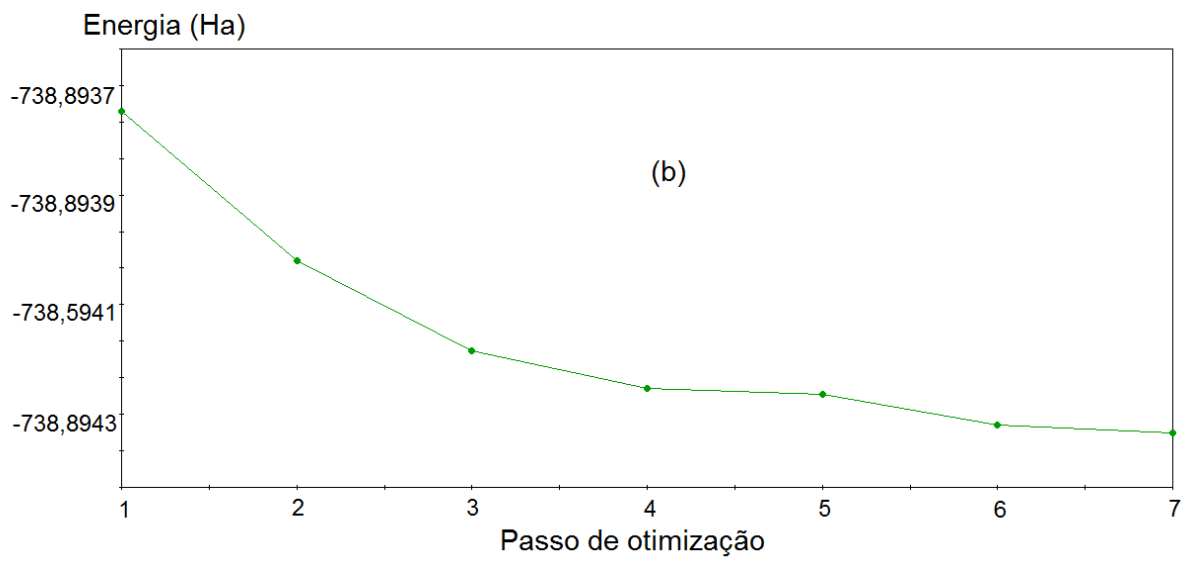
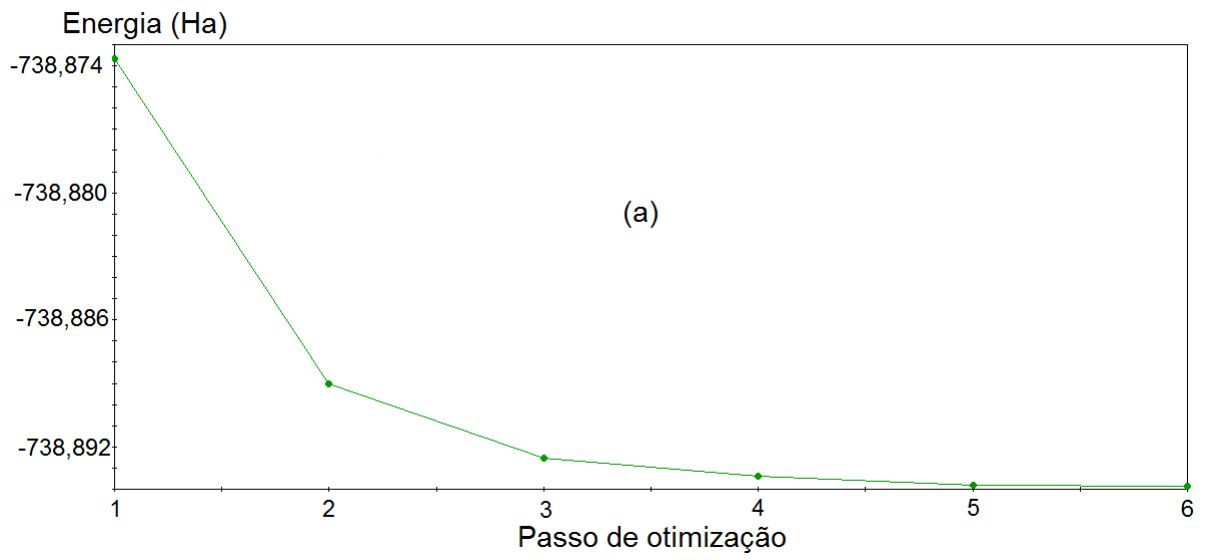
Posteriormente, as distribuições de cargas voltarão a ser discutidas quando analisados os resultados dos métodos de hamiltoniano efetivo.

Métodos de hamiltoniano efetivo

Os dois métodos quânticos *ab initio* – ou de hamiltoniano efetivo - empregados foram o DFT com o funcional e base GGA/PW91 / DNP e o funcional híbrido e base B3LYP / 6-311+G(d,p). Seus resultados teóricos termodinâmicos (excluindo os espectros teóricos no IV) serão detalhados para uma molécula somente, e a discussão será, em seguida, efetuada de forma geral e comparativa para todo o conjunto de moléculas. O motivo é idêntico àquele empregado na apresentação dos dados gerados por QSE: a apresentação dos resultados para o pentadecanolídeo trará todos os critérios de análise igualmente empregados nos estudos dos demais compostos. Ao resumir este capítulo de aspectos estruturais e energéticos, se busca enfatizar o capítulo dos espectros teóricos, que é o mais relevante frente aos objetivos traçados.

GGA/PW91 para o pentadecanolídeo

Exemplificaremos, a seguir, os gráficos que permitem a análise dos critérios de convergência energética requeridos. Neles, o eixo da ordenada contém a evolução dos valores de energia e a abscissa contém o “*número de passos*” ou “*número de iterações*” correspondendo à progressão da correção geométrica da molécula. Novas coordenadas atômicas são obtidas a cada iteração, na busca do ponto estacionário da estrutura. A Figura 21 apresenta uma sequência de três etapas, indicadas por “*E x p*”, com o refinamento de energia progressivo segundo diferentes critérios de convergência, *coarse* ($1,0 \times 10^{-4}$), *medium* ($1,0 \times 10^{-5}$) e *fine* ($1,0 \times 10^{-6}$), para a tolerância sobre SCF, e sobre o gradiente de energia, a tolerância foi definida em $1,0 \times 10^{-4}$; $2,0 \times 10^{-5}$; $1,0 \times 10^{-5}$ Ha, respectivamente. (Vide Cap. 2, Tabela 5). No primeiro cálculo para a correção dos parâmetros entre o método AM1 e DFT houve um decaimento exponencial em 06 ciclos para convergência do gradiente de energia somente. Esta etapa *coarse* é importante para garantir bons resultados na evolução dos cálculos. Não se deve fazer otimizações passando direto para a precisão *fine*. Observe-se que a molécula é uma pequena molécula orgânica e o arquivo de entrada já continha coordenadas atômicas da estrutura otimizadas por AM1. Entre *coarse* e *medium* foram necessários 07 ciclos e, entre *medium* e *fine*, somente quatro deles. O cálculo de frequência foi feito em separado. Este procedimento não é necessário, mas é circunstancialmente útil em nosso caso, devido às constantes flutuações e interrupções no fornecimento de energia, várias às vezes em um só dia, devido à rede elétrica do *campus* Darcy Ribeiro, UnB, e do próprio Instituto. Caso os cálculos de frequência já tenham sido iniciados e ocorra queda de energia, os cálculos devem ser reiniciados, o que pode ser oneroso em tempo. Nesta última etapa, quando foram, então, calculadas as frequências no IV, ainda houve requisição de duas iterações, para ajustes finais.



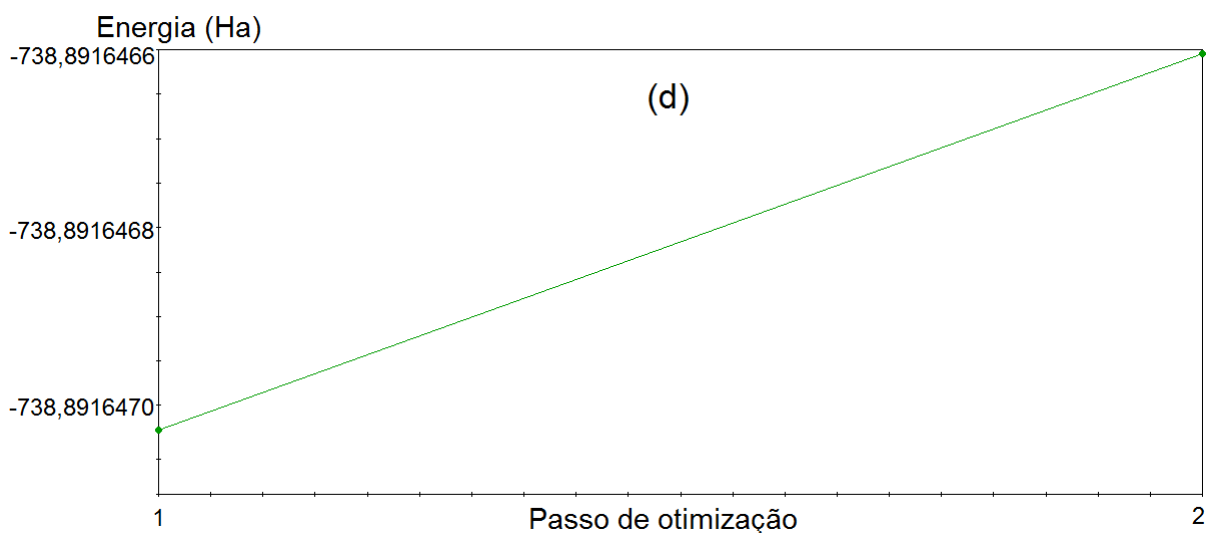


Figura 21. Gráficos de energia vs iterações em busca de um mínimo local para o pentadecanolídeo. (a) Correção *coarse*; (b) correção entre *coarse* e *medium*; (c) de *medium* para *fine*; e) de *fine* para o cálculo de frequência, por GGA/PW91.

A molécula de pentadecanolídeo é constituída de 45 átomos, 378 orbitais de valência e 134 elétrons no total. Na primeira etapa, *coarse*, indicando uma correção grosseira que é usada ao se iniciar um processo de correção geométrica por métodos quânticos, foram necessários seis ciclos de convergência sobre o gradiente de energia. Em cada um destes ciclos, o número de iterações é variável para convergência em SCF (11; 8; 8, 8; 8; 8, para este conformero- exemplo do pentadecanolídeo), na procura pelo mínimo inicial do sistema. O critério para convergência é o da precisão até a quarta decimal (mesmo se na listagem de dados – *arquivo de output* - os valores até a sétima decimal estejam indicados). A força aplicada sobre o sistema decresce progressivamente, provocando uma pequena correção nas distâncias, e uma subsequente diminuição da energia total da molécula a cada passo. Neste caso, a maior variação de energia foi de -0,00154 Ha ($E_{c1} = -738,8736435$ Ha, $E_{c2} = -738,8890097$ Ha) e localizou-se entre o primeiro e o segundo passo. No gráfico E x p vê-se que a variação de energia foi de aproximadamente -0,004 Ha (com energia inicial de -738,874 Ha, e final, de -738,894 Ha). No arquivo de saída tem-se que o valor exato da energia final, que é de -738,8938751 Ha.

Para a etapa *medium*, a precisão passa à quinta decimal. Foram necessários sete ciclos e sessenta e uma iterações em SCF para se alcançar a convergência do sistema. Nessa precisão, o sistema converge a -738.8942250 Ha.

Na última etapa, *fine*, o critério de convergência atinge a sétima casa decimal. Já no primeiro ciclo o sistema convergiu, alcançando uma energia final igual a -738,891641 Ha. Houve uma variação de energia entre as etapas *medium* e *fine* de 0,002584 Ha, ou $1,62 \text{ kcal.mol}^{-1}$, usando o fator de conversão para energia de 1.0 Ha

= 627,51 kcal.mol⁻¹) (Figura 22). A variação de energia entre o cálculo já ajustado em fine e o cálculo de frequência, mantendo-se a funcionalidade otimização geométrica ativada é negligenciável (neste caso, a variação foi de 6,0 x 10⁻⁶ Ha).

Conforme já mencionado pouco acima, o tempo de cálculo depende muitíssimo da capacidade de processamento dos computadores em uso. Não pela otimização de energia em si, muito rápida, mas devido aos cálculos das frequências vibracionais, extremamente onerosos em tempo. O fator tempo parece não ser importante, ao se considerar uma só molécula. No entanto, foram mais de 2400 cálculos em múltiplas precisões, para que se pudesse gerar cerca de 600 espectros e analisá-los, um a um, incluindo centenas de modos vibracionais a intensidades mais importantes, para cada molécula, que foram interpretados um a um. O investimento em tempo de análise é nitidamente mais importante do que o tempo de cálculo individual.

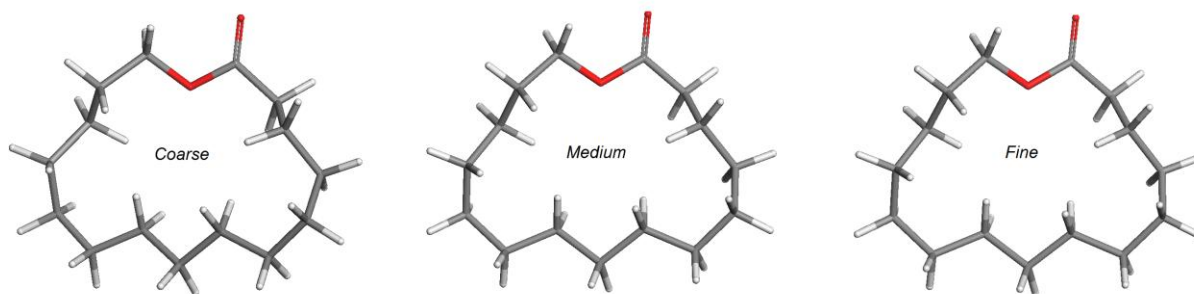


Figura 22. Progressão de correções geométricas segundo precisão de cálculo, por GGA/PW91, para o pentadecanolídeo.

Dentre os recursos gráficos disponibilizados pelo programa DMol³ estão as visualizações dos contornos de potenciais eletrostáticos, a distribuição de cargas atômicas parciais de Mulliken e por ESP, e os contornos dos orbitais de fronteira (Figura 23).

A análise populacional de Mulliken foi empregada porque, como observado do emprego nos métodos QSE, demonstrou coerência na previsão das cargas atômicas parciais. Ademais, seu cálculo não gera novo ônus computacional, porque se fundamenta na teoria dos orbitais moleculares que é, também, adotada nos cálculos DFT. É notório, contudo, que por estipular que a população eletrônica em uma ligação química esteja igualmente dividida entre os átomos participantes, os valores serão menos precisos para átomos com maior diferença em suas eletronegatividades, como no caso do grupo éster. Um avanço promovido pelo cálculo das cargas obtidas através do potencial eletrostático (ESP, *Electrostatic Potential*) é que estas têm significado físico, pois trazem resultados satisfatórios ao reproduzir o momento de dipolo das moléculas. Assim, para o pentadecanolídeo, na figura abaixo, a carga parcial atômica

sobre o oxigênio da carbonila tem valor de -0,418 por Mulliken, e -0,519 por ESP; já o oxigênio intracíclico apresenta os valores -0,455 por Mulliken, e -0,335 por ESP; e o carbono da carbonila tem valor igual a +0,507 por Mulliken, e +0,733 por ESP. Isso significa que as diferenças entre as cargas atômicas parciais na carbonila são de 1,026 e 1,252 por Mulliken e ESP, respectivamente, um aumento de 22% do primeiro para o segundo método. Por ESP as cargas parciais atômicas na carbonila tiveram valores maiores do que aquelas por Mulliken; mas Mulliken previu um valor maior em módulo para o oxigênio intracíclico, frente ao valor fornecido por ESP. Assim, a diferença entre esse oxigênio e o carbono da carbonila por Mulliken e por ESP são próximas numericamente, em 0,962 e 1,068, respectivamente. As discrepâncias maiores estão na previsão dos valores para os átomos de hidrogênio. Para a maioria deles, os valores gerados por Mulliken são menores do que aqueles por ESP; mas os hidrogênios dos carbonos 9 têm valores muito menores quando previstos por ESP do que quando por Mulliken.

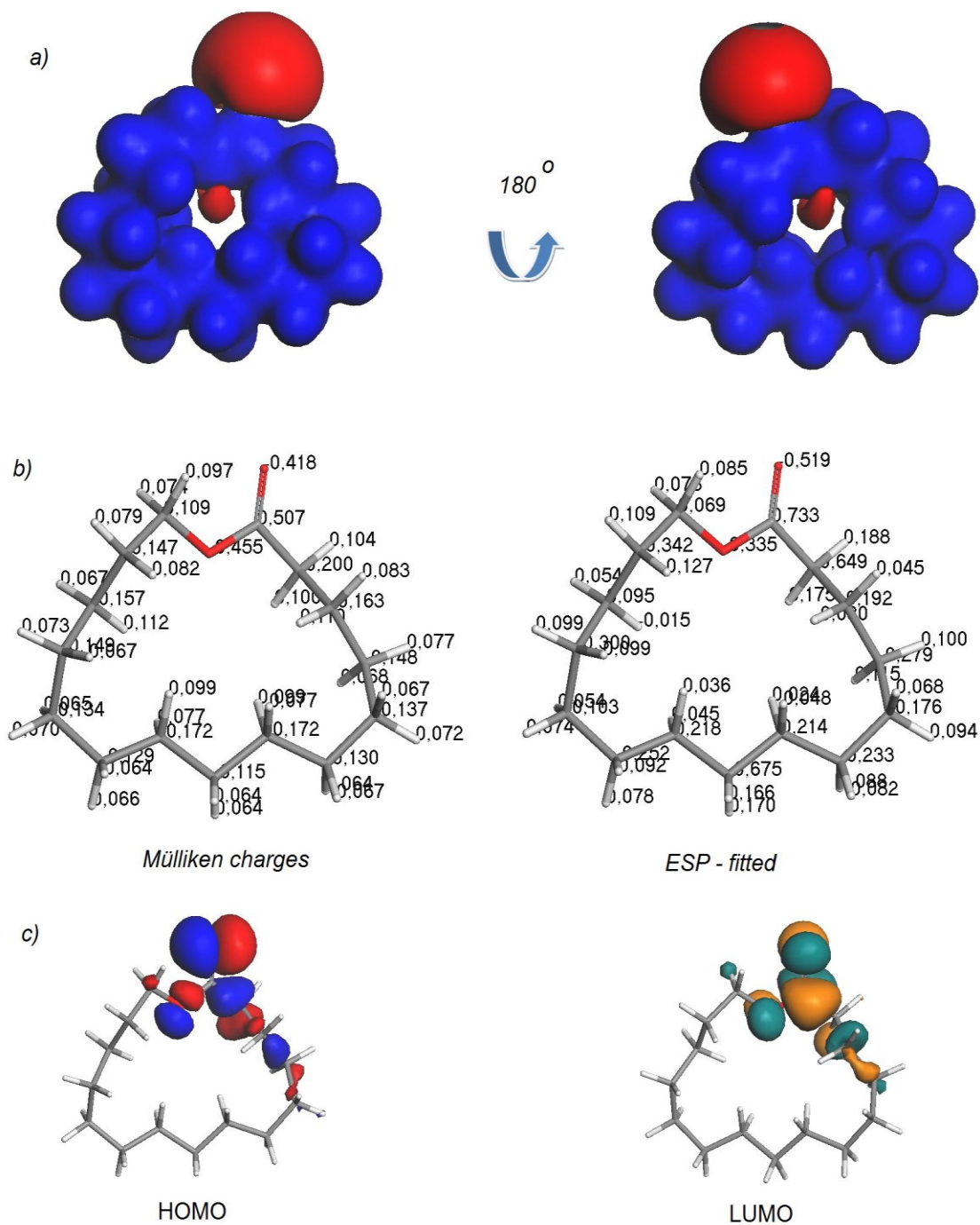
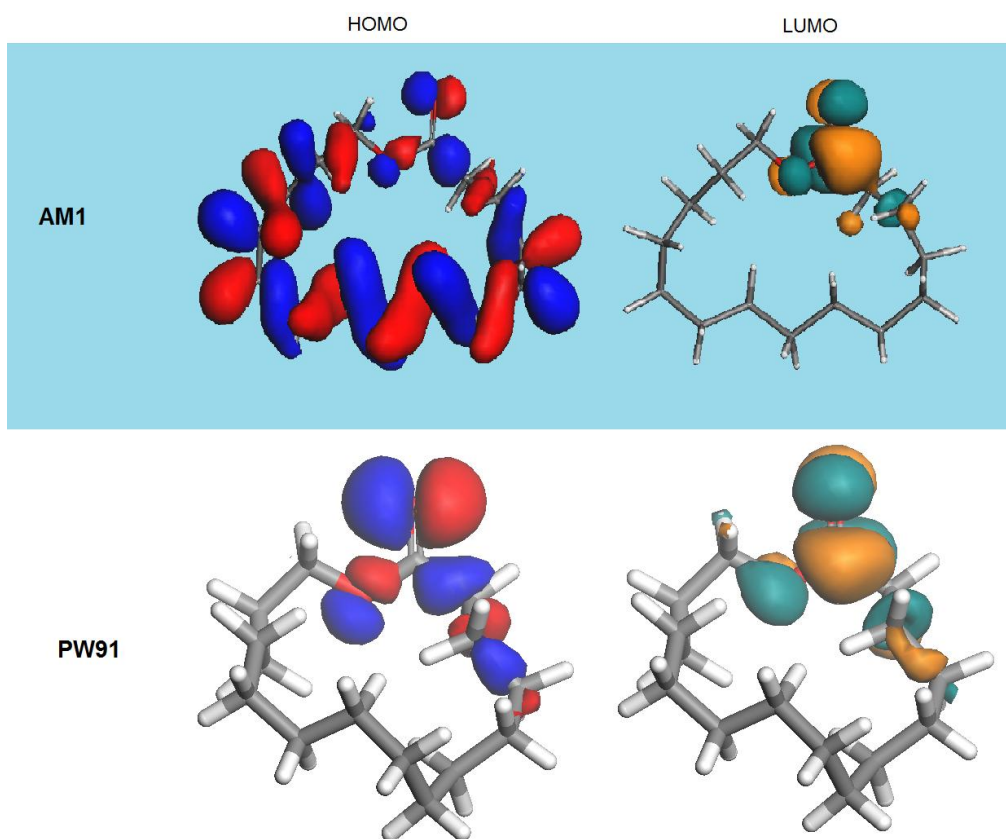


Figura 23. Para o pentadecanolídeo, por GGA/PW91: a) Contornos de potenciais eletrostáticos (a cor azul cobalto corresponde à densidade positiva, e vermelha, à negativa); b) distribuição de cargas atômicas parciais de Mulliken (à esquerda) e por ESP (à direita); c) contorno dos orbitais moleculares HOMO e LUMO, da esquerda para a direita, respectivamente.

Quando comparados os resultados da figura acima com a Figura 18, que traz os mesmos resultados, gerados por AM1, todos os valores gerados por ESP, a nível DFT, são três ou quatro vezes maiores do que aqueles gerados por AM1, e as diferenças

entre carbono sp^2 e oxigênios é maior por AM1 do que por DFT/GGA/PW91. Os contornos dos potenciais eletrostáticos são muito diferentes: em AM1 a contribuição positiva das cargas parciais sobre os hidrogênios são muito localizadas, e não se contorna (como mais corretamente previsto por PW91 na Figura 23) o potencial positivo que eles geram sobre a molécula, que de fato só possui duas regiões no espaço com potencial negativo: o oxigênio da carbonila, sobre um plano da molécula, e em menor dimensão o oxigênio intracíclico, disposto no plano oposto ao do primeiro. Também os contornos dos orbitais HOMO são muito distintos entre os dois níveis de teoria: AM1 dispõe os orbitais HOMO ao longo de toda molécula, enquanto DFT/PW91 prevê com mais acerto que ele se restringe ao grupo da lactona, no plano das ligações. Os orbitais LUMO, por sua vez, estão semelhantemente dispostos tanto por DFT/PW91 quanto por AM1, o que é evidenciado sobre o carbono da carbonila (figura abaixo, em reprodução parcial para efeito comparativo).



Reprodução parcial das Figuras 18 e 23. Contornos dos orbitais moleculares HOMO, a -10,911 eV (à esquerda), e LUMO, a 1,169 eV (à direita), por AM1/NDDO (acima) e DFT/GGA/PW91 (abaixo), para o conformero mais estável do pentadecanolídeo 1.

Além disso, diversos dados termodinâmicos são gerados por GGA/PW91. Para o pentadecanolídeo, a temperatura ambiente (298,15 K) e a pressão de 1 atm, tem-se a energia total do sistema de $-30,712 \text{ kcal.mol}^{-1}$ e os valores das propriedades termodinâmicas são: entropia = $S = 145,623 \text{ cal.mol}^{-1}.\text{K}^{-1}$, capacidade calorífica a pressão constante = $C_p = 75,143 \text{ cal.mol}^{-1}.\text{K}^{-1}$, entalpia = $H = 267,097 \text{ kcal.mol}^{-1}$ e energia livre de Gibbs = $G = 223,680 \text{ kcal.mol}^{-1}$. A relação destes valores consta no Gráfico 5.

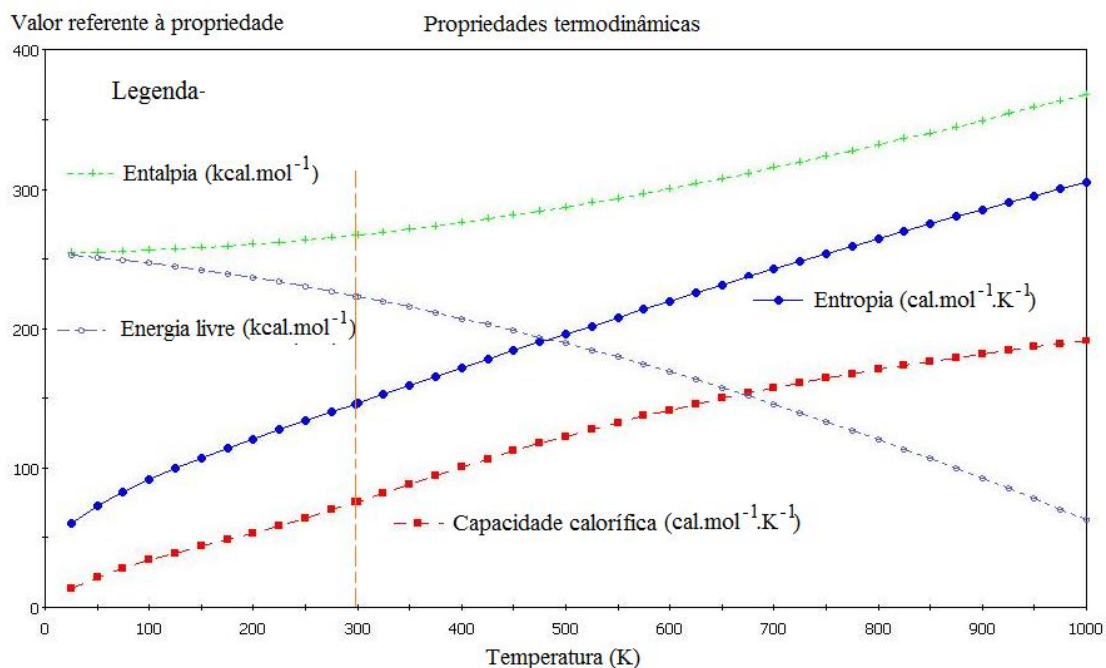


Gráfico 5. Propriedades termodinâmicas em função da temperatura, para o pentadecanolídeo, por GGA/PW91.

B3LYP para o pentadecanolídeo

O programa Gaussian09 gera um arquivo de saída contendo todas as informações referentes à evolução do cálculo, mais aquelas solicitadas pelo operador. Usando o GaussView (interface gráfica de Gaussian) visualiza-se as geometrias moleculares, os espectros no IV, as superfícies de energia potencial, etc. Neste arquivo encontram-se os dados relativos à otimização de geometria e previsão das frequências no IV. A energia do confórmero introduzido como coordenadas atômicas iniciais para otimização resultou em energia final foi de $-739,145640979 \text{ Ha}$ ($-27,162863160337271 \text{ eV}$), após 13 ciclos SCF, com uma precisão de $4,509 \times 10^{-9}$. As cargas atômicas parciais de Mülliken sobre os oxigênios são -0.010493 e -0.240707 , do éter e da alquila, respectivamente. Os valores de HOMO e LUMO são -0.28026 e $-$

0.00185, respectivamente. Cento e trinta e oito (138) graus de liberdade foram atribuídos ao pentadecanolídeo. A energia de ponto zero é 258,90983 kcal.mol⁻¹, a capacidade calorífica a 298,150K é 71,246 cal.mol⁻¹.K⁻¹, e a entropia, 139,734 cal.mol⁻¹.K⁻¹.

GGA/PW91 e B3LYP para todos os compostos

Encontram-se nas Tabelas 10 e 11 os valores teóricos obtidos por DMol3/GGA/PW91 / DNP e Gaussian/B3LYP / 6-311+G(d,p) para a energia final e as energia dos orbitais de fronteira dos compostos **1-23**.

Tabela 10. Valores teóricos gerados por DMol³/ GGA/ **PW91** / DNP para os compostos **1-23**.

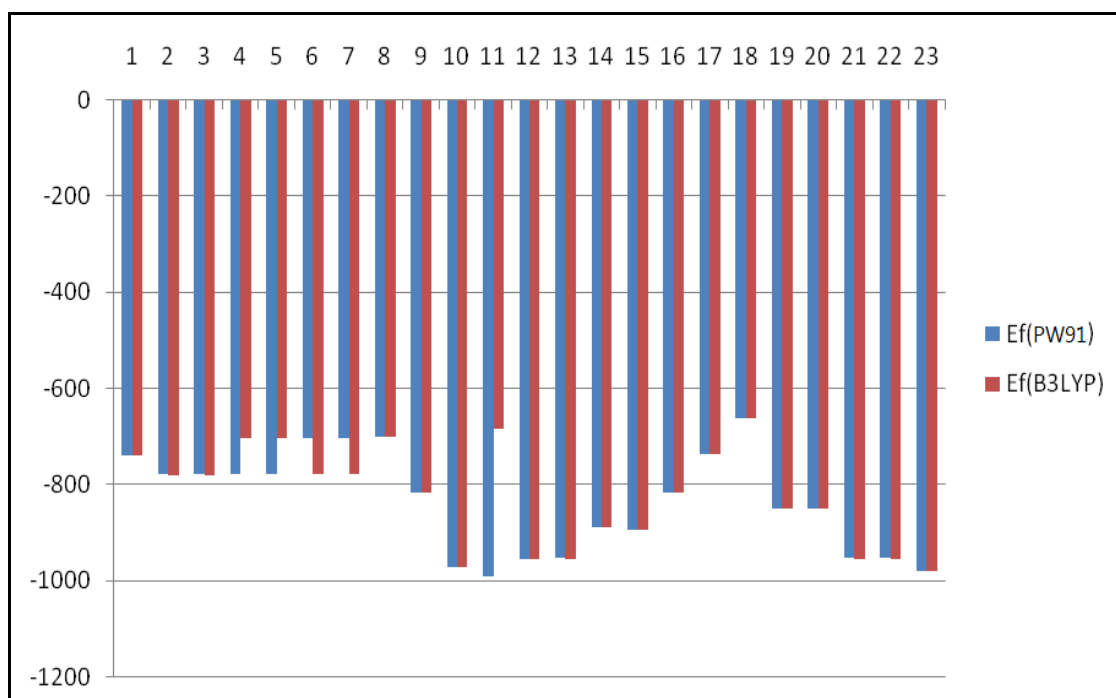
Composto	E _{final} (Ha)	HOMO (Ha)	LUMO (Ha)
1	-738,8988595	-0,223494	-0,028097
2	-778,2116349	-0,225959	-0,028862
3	-778,2143063	-0,222315	-0,026969
4	-776,7553450	-0,201406	-0,038596
5	-776,7605731	-0,201986	-0,038178
6	-701,7300344	-0,201626	-0,054308
7	-701,7284986	-0,20066	-0,055854
8	-698,159963	-0,202187	-0,086007
9	-814,889425	-0,196673	-0,084081
10	-971,468015	-0,205131	-0,113559
11	-990,503355	-0,234882	-0,143033
12	-954,612639	-0,245404	-0,134659
13	-952,396796	-0,242972	-0,137480
14	-888,199261	-0,233017	-0,035641
15	-892,752014	-0,207247	-0,03370
16	-815,078481	-0,196298	-0,028752
17	-734,323483	-0,204357	-0,060693
18	-660,288734	-0,225452	-0,031143
19	-848,888237	-0,226018	-0,036808
20	-848,887499	-0,233979	-0,035721
21	-952,393424	-0,236291	-0,132935
22	-952,413509	-0,246307	-0,134161
23	-979,085938	-0,215820	-0,126461

Tabela 11. Valores teóricos gerados por Gaussian/B3LYP / 6-311+G(d,p) para os compostos 1-23.

Composto	E_{final} (Ha)	HOMO (Ha)	LUMO (Ha)
1	-739,145640979	-0,28026	-0,00185
2	-778,473017659	-0,27371	-0,00481
3	-778,479092771	-0,27943	-0,00805
4	-701,979328993	-0,24814	-0,02908
5	-701,978370484	-0,24487	-0,03025
6	-777,007809312	-0,23071	-0,02078
7	-776,998608288	-0,23087	-0,02203
8	-698,385979783	-0,25243	-0,06441
9	-815,151939714	-0,24503	-0,06253
10	-971,599580474	-0,23099	-0,09335
11	-683,396782038	-0,44885	-0,41766
12	-954,790901889	-0,27916	-0,10666
13	-952,578430821	-0,28080	-0,11878
14	-888,453988288	-0,28359	-0,00959
15	-893,037468308	-0,25649	-0,00994
16	-815,344005927	-0,22949	-0,00804
17	-734,533118775	-0,25448	-0,03240
18	-660,498081057	-0,28053	-0,00528
19	-849,118559696	-0,28302	-0,02181
20	-849,111559374	-0,28659	-0,01445
21	-952,562774082	-0,28022	-0,10757
22	-952,584270212	-0,28350	-0,11486
23	-979,311478205	-0,25197	-0,09936

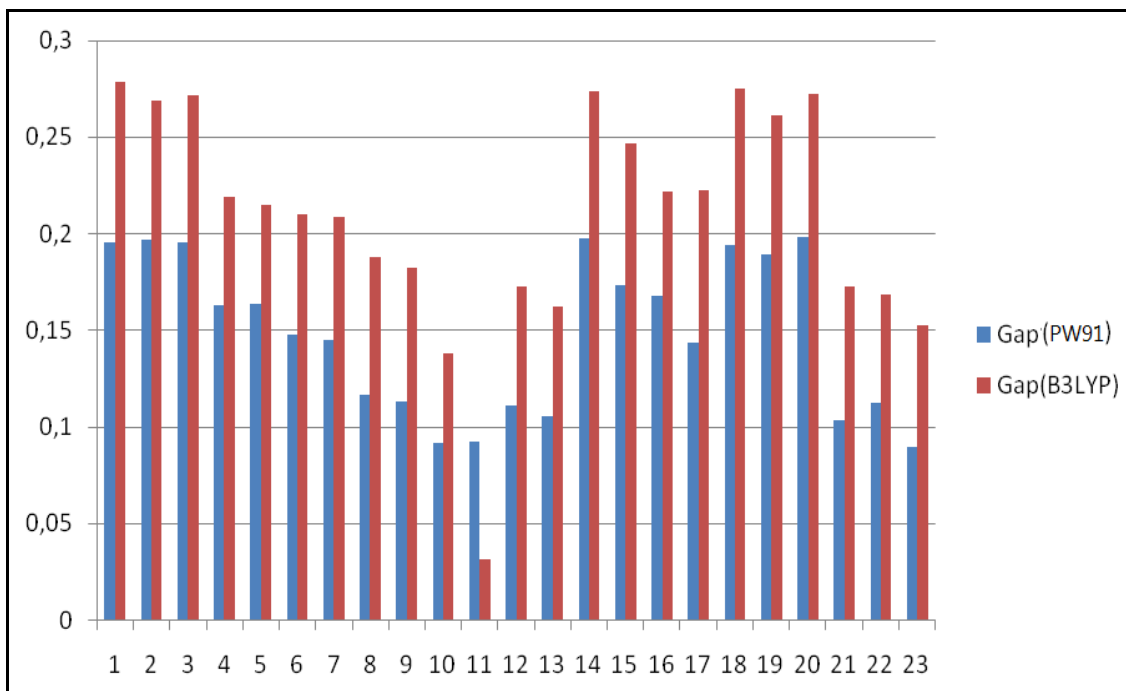
Os gráficos abaixo trazem a comparação dos resultados teóricos colhidos por PW91 e B3LYP. Eles foram construídos para permitir a comparação dos resultados segundo cada método e para cada molécula. O objetivo na análise desta comparação é visualizar algum possível perfil, dentre essas propriedades, exclusivo aos almíscares ou aos não-almíscares, que permita, assim, discriminá-los.

Gráfico 6. Valores de energias finais, em kcal.mol⁻¹, segundo os métodos *ab initio* utilizando os funcionais e as bases GGA/PW91 / DNP e B3LYP/ 6-311+G(d,p).



Conforme o Gráfico 6 acima, os dois métodos em DFT são concordantes na previsão das energias finais da maioria dos compostos, excetuando-se os isômeros da globanona, compostos **4** e **5**, para os quais GGA/PW91/ DNP previram maior valor de energia final; os isômeros do galaxolídeo, compostos **6** e **7**, os quais tiveram maiores valores gerados por B3LYP e o nitro-almíscar cetona, composto **11**, cujo valor por GGA/PW91 é bem superior àquele proveniente de B3LYP. Os valores propostos para os compostos **1-9** e **16-18** são muito próximos entre si, o que iguala os compostos macrocíclicos almíscarados e não-almíscarados aos policíclicos almíscarados e a um almíscar acíclico. Também os compostos **10-15**, **17-23**, de estruturas muito diversas, têm calores de formação na mesma ordem de grandeza. Logo, nenhuma distinção é gerada entre almíscares e não almíscares, nem tampouco entre as distintas classes químicas e estruturais.

Gráfico 7. Gap de energia HOMO/LUMO, em Ha, segundo os métodos *ab initio* utilizando os funcionais e as bases GGA/PW91 / DNP e B3LYP/ 6-311+G(d,p).



Por sua vez, o Gráfico 7 estabelece a comparação entre o *gap* de energia entre os orbitais de fronteira, segundo os métodos *ab initio* com os funcionais e as bases citados. Todos os resultados são consistentes em prever maiores valores segundo B3LYP - à exceção do composto **11**, musk cetona. Este incremento é igual, em média, a 0,2744 Ha, com um desvio padrão de 0,0408 Ha. Por B3LYP, valores próximos para o *gap* de energia foram gerados para os compostos **1-3, 14, 18-21**, compostos que divergem entre si tanto quanto a classe estrutural quanto pela atividade almiscarada. Também os valores de ΔH_f para **4-9** são semelhantes entre si, assim como os de **10, 12, 13, 21-23**. Logo, por igualar compostos de naturezas distintas, essa propriedade termodinâmica não seria uma variável útil na construção de um modelo para a distinção de almíscares e não-almíscares. A correta descrição deste *gap* está diretamente relacionada à previsões de certos caminhos reacionais em química orgânica, como cicloadições, reações sigmatrópicas e eletrocíclicas; também se relaciona com a previsão da cor destes compostos, haja vista que o decréscimo deste *gap* implica no aumento do comprimento de onda da cor absorvida em sistemas conjugados.

Pode-se concluir, tendo por base os resultados obtidos através dos métodos QSE e *ab initio*, que nenhuma das propriedades termodinâmicas geradas constituem bons parâmetros para a elaboração de um modelo estrutura-odor. Isso se deve ao fato de que, para cada método, os valores das propriedades físico-químicas (calor de formação, primeiro potencial de ionização, diferença de energia entre os orbitais de fronteira) foram próximos para os compostos estruturalmente semelhantes, quer almiscarados ou não-almiscarados. Assim, por exemplo, os almíscares macrocíclicos **1-3** tiveram os valores previstos para as mencionadas propriedades muito próximos aos dos não-almíscares macrocíclicos **17-18**. Há também uma consistência dos métodos QSE quanto a relação com que geraram seus resultados para cada molécula. Isso significa que, dentro de um mesmo grupo estrutural, os métodos QSE conservaram as diferenças relativas dos resultados gerados. Ilustra esta constatação o fato de que, quanto à previsão dos calores de formação, e para os almíscares macrocíclicos **1-5** e os não-almíscares macrocíclicos **17-18**, os menores valores foram previstos por AM1, seguidos pelos valores gerados por PM3, e o método PM6 previu os maiores valores (ainda negativos) para todos os sete compostos citados. Essa consistência se manteve para todas as propriedades orçadas pelos QSE. Os métodos QSE, parametrizados para prever acertadamente os valores de calor de formação e potencial de ionização, foram capazes de gerar valores próximos para as moléculas pertencentes à mesma classe estrutural, e valores diferentes para classes diferentes. Os compostos acíclicos, almíscares e não-almíscares, apresentaram valores em média maiores do que aqueles obtidos para os macrocíclicos, quer almiscarados ou não-almiscarados, que foram, por sua vez, superiores em média aos nitrocompostos.

Concomitantemente, os valores de energias finais são todos muito próximos, quer por PW91, quer por B3LYP, independentemente da atividade almiscarada ou da classe estrutural. Por outro lado, os valores de diferença de energia do *gap* HOMO-LUMO são todos superiores para os resultados calculados por B3LYP frente a PW91, e são todos muito diferentes de molécula para molécula. Este perfil de resultados, que é ora muito semelhante e ora muito distinto, leva ao descarte do emprego destas grandezas, quando calculadas a nível DFT, como possível ferramenta na descrição da atividade almiscarada.

Referência

²⁸¹ Bruns, R. E.; Guadagnini, P. H.; Souza, A. A.; *Quim. Nova* **1996**, *19*(2), 148.

Capítulo 4
Resultados e Discussão
Análise dos espectros no IV

Após termos discutido sobre a condução dos cálculos, podemos focar na interpretação dos espectros teóricos gerados segundo os métodos QSE e *ab initio*. O principal objetivo em relação à análise dos espectros gerados computacionalmente é o de verificar a exatidão das frequências vibracionais obtidas através da comparação, quer com espectros experimentais (quando disponibilizados em bases de dados públicas), quer com os valores médios esperados experimentalmente e obtidos através das múltiplas referências provenientes de publicações e em livros texto. O segundo objetivo é o de efetuar a modelagem matemática dos dados teóricos, a fim de julgá-los segundo os critérios estabelecidos pela teoria vibracional. Para tal avaliação, um modelo de relação estrutura-odor e um modelo estatístico foram construídos.

Espectros calculados por AM1 sob vácuo

Os espectros obtidos por AM1, reagrupados segundo as quatro classes almiscaradas, estão apresentados na Figura 24, e os modos vibracionais mais intensos estão apresentados na Tabela 12. Os resultados teóricos obtidos, segundo a metodologia usada em nossos cálculos, serão comparados aos valores experimentais esperados, provenientes da literatura técnico-científica e dos espectros de bases de dados públicas (Tabela 13), conforme especificado no Capítulo 3.

Essa comparação demonstra que as frequências vibracionais, representadas nos espectros em função de seus números de onda, apresentam desvios de +100 cm^{-1} a +300 cm^{-1} , segundo a região de absorção do espectro. Para a maioria dos odorantes as vibrações referentes às deformações de ligação (*stretch*)¹ para:

- C-O de éteres absorvem em 1300-1350 cm^{-1} , e de ésteres, em 1500 cm^{-1} ;
- aquelas do grupo C=O das acilas, em 2070 cm^{-1} ;
- e as dos carbonos alifáticos, C(sp³)-H, encontram-se na faixa dos 2900-3100 cm^{-1} .

Outro erro reproduzível é a previsão de que os modos antissimétricos ocorram a frequências menores do que os simétricos, observação essa que já fora anotada por Ramos, Hollauer e Cardoso.²⁸²

¹ Para discussão acerca da terminologia adotada em espectroscopia no infravermelho, vide Anexo III.

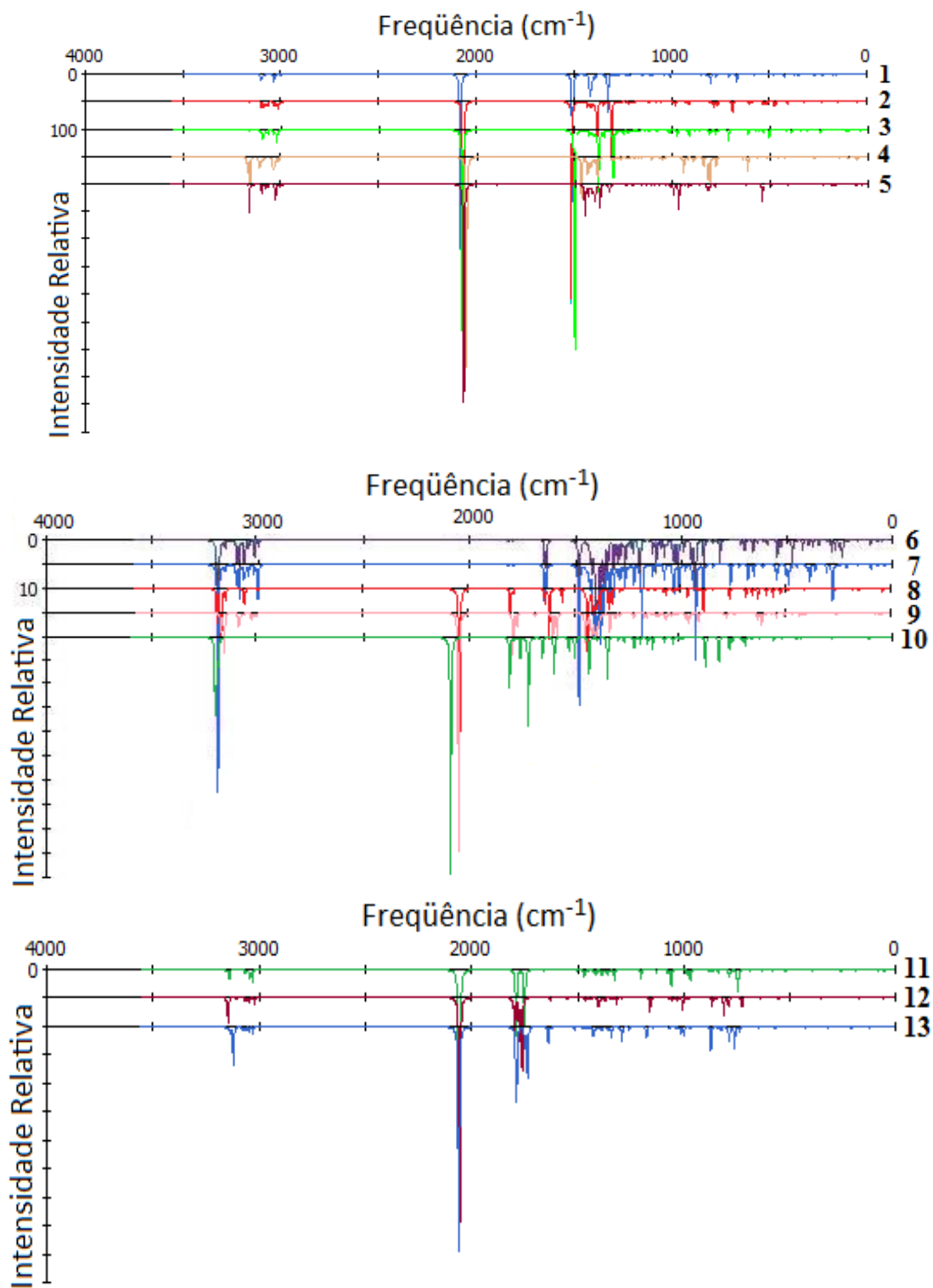


Figura 24a. Espectros IV obtidos por AM1 para os compostos 1-13.

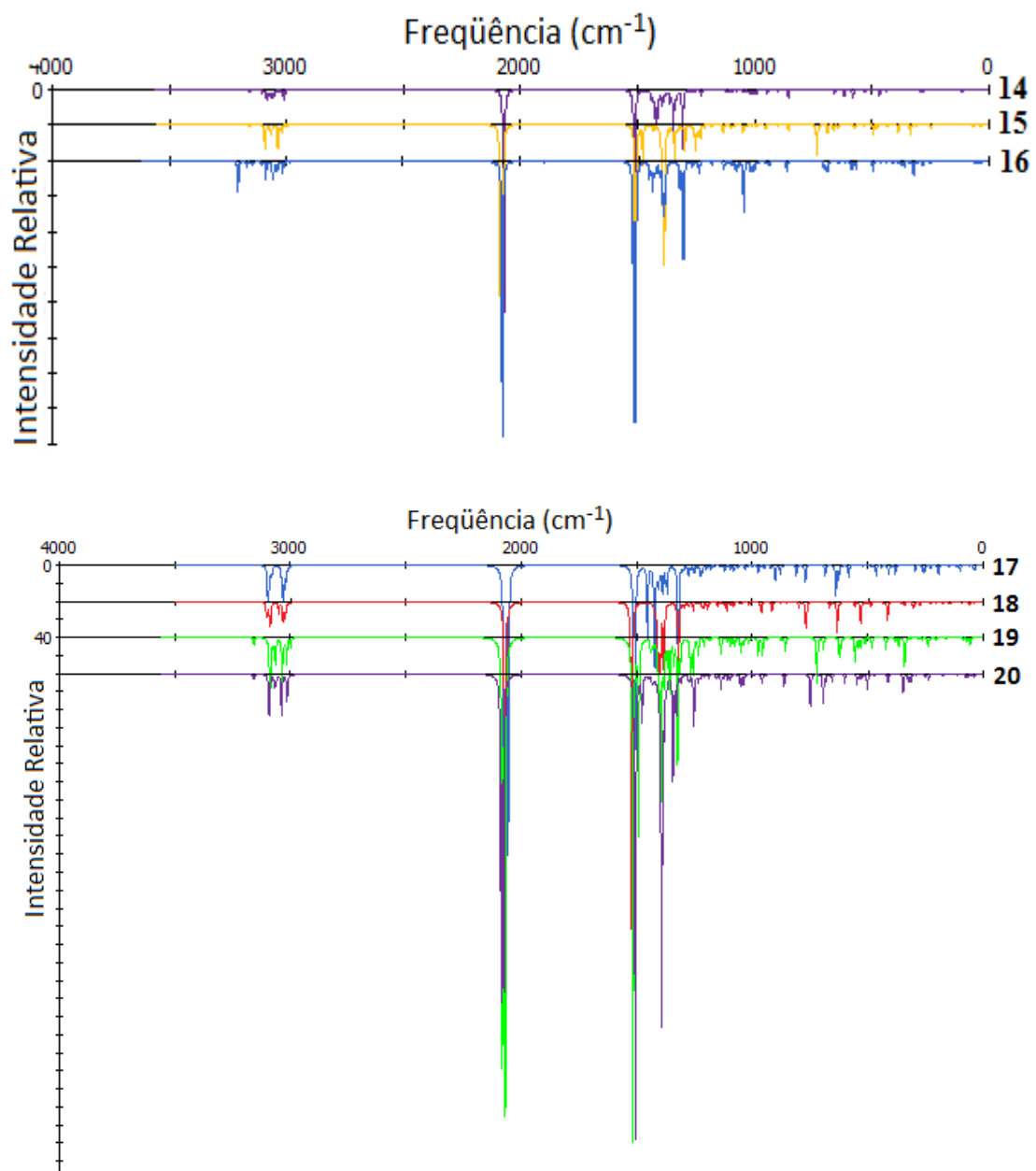


Figura 24b. Espectros IV obtidos por AM1 para os compostos 14-20.

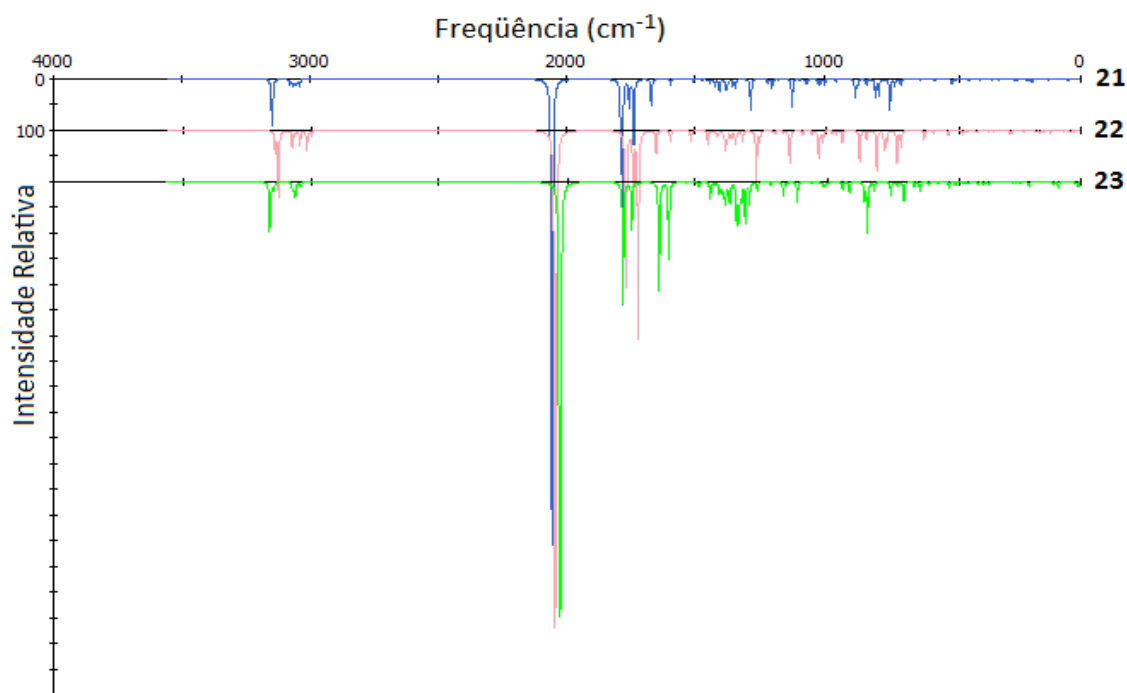


Figura 24c. Espectros IV obtidos por AM1 para os compostos **21-23**.

As unidades atribuídas às intensidades são aleatórias e não têm significado físico; têm importância, sobretudo, quando comparadas dentro de um mesmo espectro. Por isso, informações sobre picos ou bandas serem de intensidade fraca, média ou forte são elementos de caracterização dos compostos e informam, também, sobre a qualidade do espectro gerado experimentalmente. Simultaneamente, a Figura 25 traz os espectros experimentais para o composto de referência, o pentadecanolídeo, oriundos das bases de dados de público NIST e SDBS. A primeira é organizada pelo National Institute of Standards and Technology (NIST), dos USA, e a segunda, Spectral Database for Organic Compounds (SDBS) é organizada pelo National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST), do Japão.

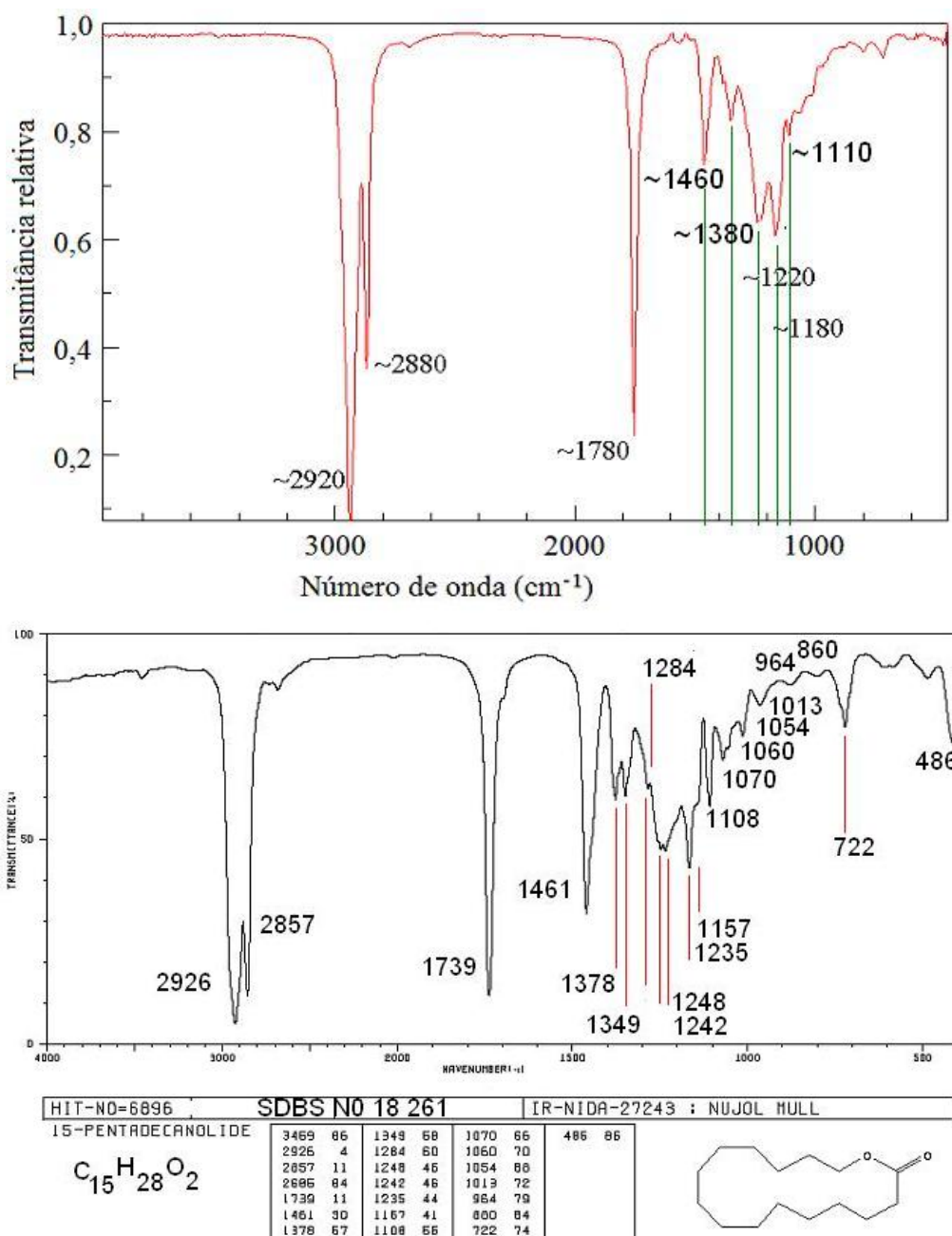


Figura 25. Espectro IV do pentadecanolídeo, obtido em filme de nujol, do banco de dados NIST²⁸³ e SDBS²⁸⁴ (respectivamente, acima e abaixo, na figura).

Fundamentando-se no espectro obtido na base de dados SDBS foram assinaladas as seguintes bandas: em 1013, 1108, 1157 e 1248 cm^{-1} , referentes à deformação de ligação do C-O (mais precisamente, $C_{15}-O$ e $O-C_{1-acila}$); em 1461 cm^{-1} , deformações angulares dos grupos $-CH_2-$ (*scissors*); em 1739 cm^{-1} , correspondente à deformação de ligação (*stretch*) da acila; em 2857 e em 2926 cm^{-1} as deformações de ligação simétricas e antissimétricas das ligações C-H dos grupos CH_2 . Na base de dados NIST, os picos em transmitância diferem ligeiramente, porque o espectro é menos preciso.

Tabela 12. Resumo das principais frequências e intensidades vibracionais para validação do espectro teórico, por AM1, do pentadecanolídeo 1.

Frequência (cm ⁻¹)	Modos vibracionais	Intensidade (km.mol ⁻¹)
796,63	Rocking CH ₂	17,46
1322,46	Deformação da ligação C ₁₅ -O-CO-C	67,42
1411,91	Deformações angulares (<i>scissors</i>) dos CH ₂ , próximos ao grupo éster	27,30
1504,28	Deformação das ligações C ₁₅ -O-C ₁ O-C ₁₄	233,49
2079,15	Deformação da ligação do grupo acila	321,18
3078 e 3088	Deformação de ligação simétrica de CH ₂	4,5 e 7,5
3034 e 3047	Deformação de ligação antissimétrica de CH ₂	14,82 e 6,51

Os picos experimentais caracterizados para esta lactona (em 1180, 1220, 1440, 1780, 2880 e 2920 cm⁻¹) não se encontram entre os mais intensos;

- não há vibração significativa em torno de 1180 cm⁻¹;
- o pico de referência a 1220 cm⁻¹ é detectado a 1323 cm⁻¹, quando a deformação da ligação C₁₅-O-CO-C varia entre 1,2 a 1,7 Å;
- o pico a 1440 cm⁻¹, para as deformações angulares (*scissors*) dos CH₂, próximos ao grupo éster, pode ser considerado correto, com margem de erro de 30 cm⁻¹;
- a 1504 cm⁻¹, duas ligações são deformadas simultaneamente, num movimento concatenado: C₁₅-O-C₁O-C₁₄;
- o comprimento de ligação entre C₁-C₁₄ varia de 1.2 a 1.7 Å e entre C₁-O varia de 1.0 a 1.7 Å. Isto pode significar que se deveria tirar uma média entre as duas vibrações, o que nos conduziria a um valor de 1457 cm⁻¹;
- não houve previsão teórica para a banda em 1780 cm⁻¹. A deformação da ligação da acila encontra-se a 2079 cm⁻¹, um erro, portanto, de 300 cm⁻¹;
- na região acima de 3000 cm⁻¹ há uma variedade de picos pouco intensos (>10 km.mol⁻¹) onde são detectados os movimentos vibracionais correspondentes às deformações de ligação dos CH₂;

- há, como já fora observado, uma inversão entre os valores das frequências vibracionais para as deformações de ligação simétricas e antissimétricas, para este grupo.

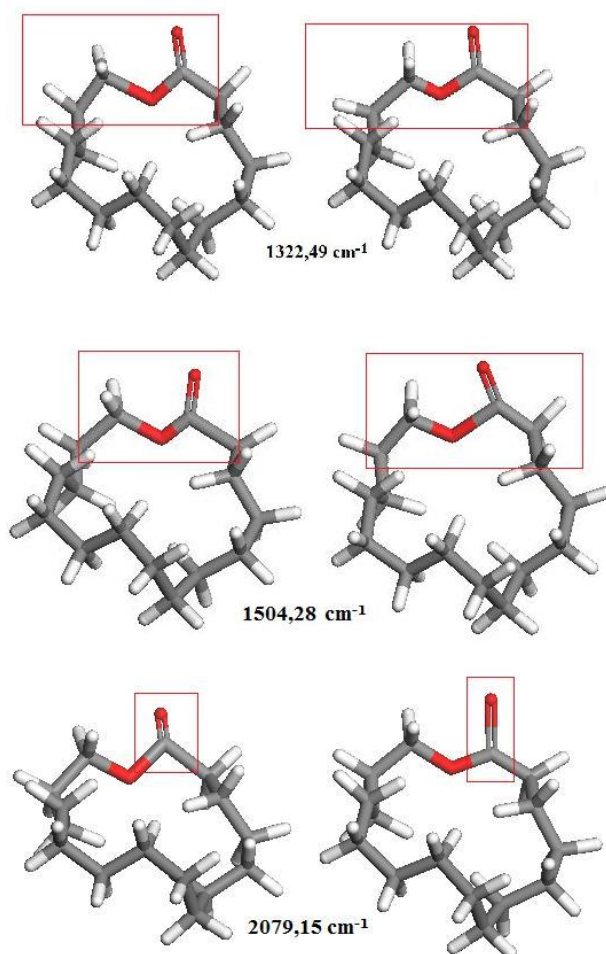


Figura 26. Visualização (*snapshots*) dos modos vibracionais particulares ao pentadecanolídeo, por AM1, e as respectivas frequências teóricas: grande discrepância frente aos dados experimentais.

Com a análise dos resultados vibracionais provenientes de AM1, para o pentadecanolídeo e demais compostos, conclui-se que os desvios assumem valores muito altos e distintos entre si, exigindo um ajuste do espectro teórico para o experimental, o que não se faria de maneira elementar. Simultaneamente, estes desvios já estão bem descritos na literatura.²⁸⁵ Logo, o aproveitamento destes dados advém de forma diversa:

- (i) como os métodos QSE têm reduzido consumo computacional, a coleção destes espectros se dá rapidamente;

(ii) os confórmeros e as propriedades físico-químicas calculados por QSE são confiáveis;

(iii) portanto, os resultados provenientes de QSE estabelecem um bom panorama para posteriores estudos de relação estrutura-odor.

Além de AM1, os compostos foram estudados por PM3 e PM6, na tentativa de se obter melhores espectros no IV advindos de metodologia quântica semi-empírica. Isto porque todo o conjunto de espectros QSE se faz útil na leitura dos dados coletados pela teoria vibracional, por ter seu autor desenvolvido um algoritmo QSE para obtenção dos dados que a fundamentam.

Comparação dos espectros IV provenientes de AM1, PM3 e PM6, para modelos de moléculas únicas.

A Figura 27 traz sobrepostos os espectros teóricos obtidos pelos métodos adotados, para cada um dos compostos modelados. Na Figura 28 são apresentados os espectros experimentais do exaltolídeo racêmico (**2** e **3**) e da globanona racêmica (**4** e **5**); o primeiro fora cedido pela Prof^a. D^{ra}. Inês Sabioni Resck, do Instituto de Química-UnB, e o segundo fora obtido do banco de dados SDBS. Estes dois espectros, somados àqueles já apresentados para o pentadecanolídeo, são os únicos espectros experimentais aos quais se tem acesso. Deseja-se evidenciar a nítida diferença quanto à precisão na previsão dos modos vibracionais segundo os métodos quânticos semi-empíricos utilizados, sem, contudo, almejar a perfeita concordância dentre dados teóricos e experimentais.

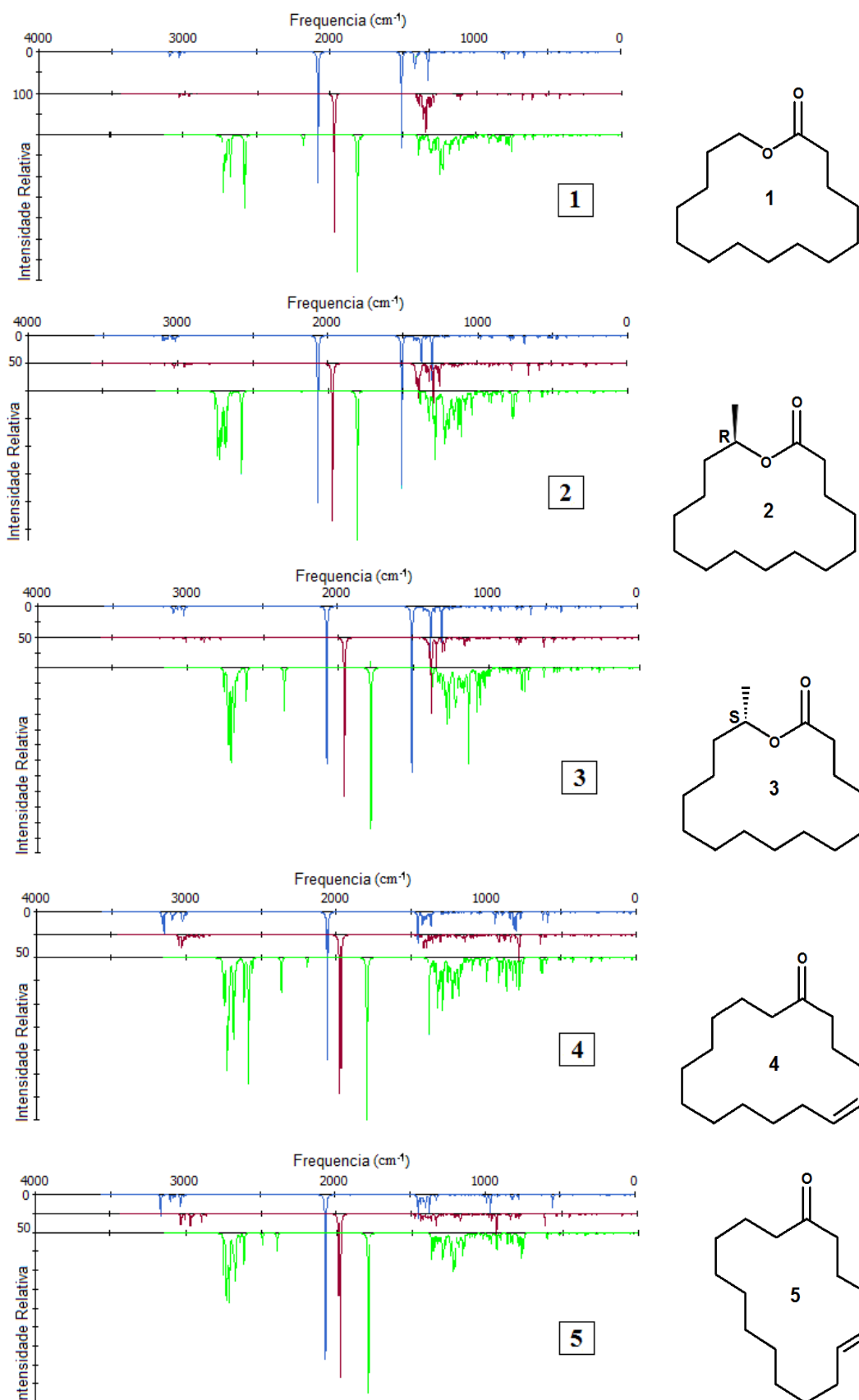


Figura 27a. Espectros obtidos por AM1 (linha azul), PM3 (linha vinho) e PM6 (linha verde) para os MCM 1-5.

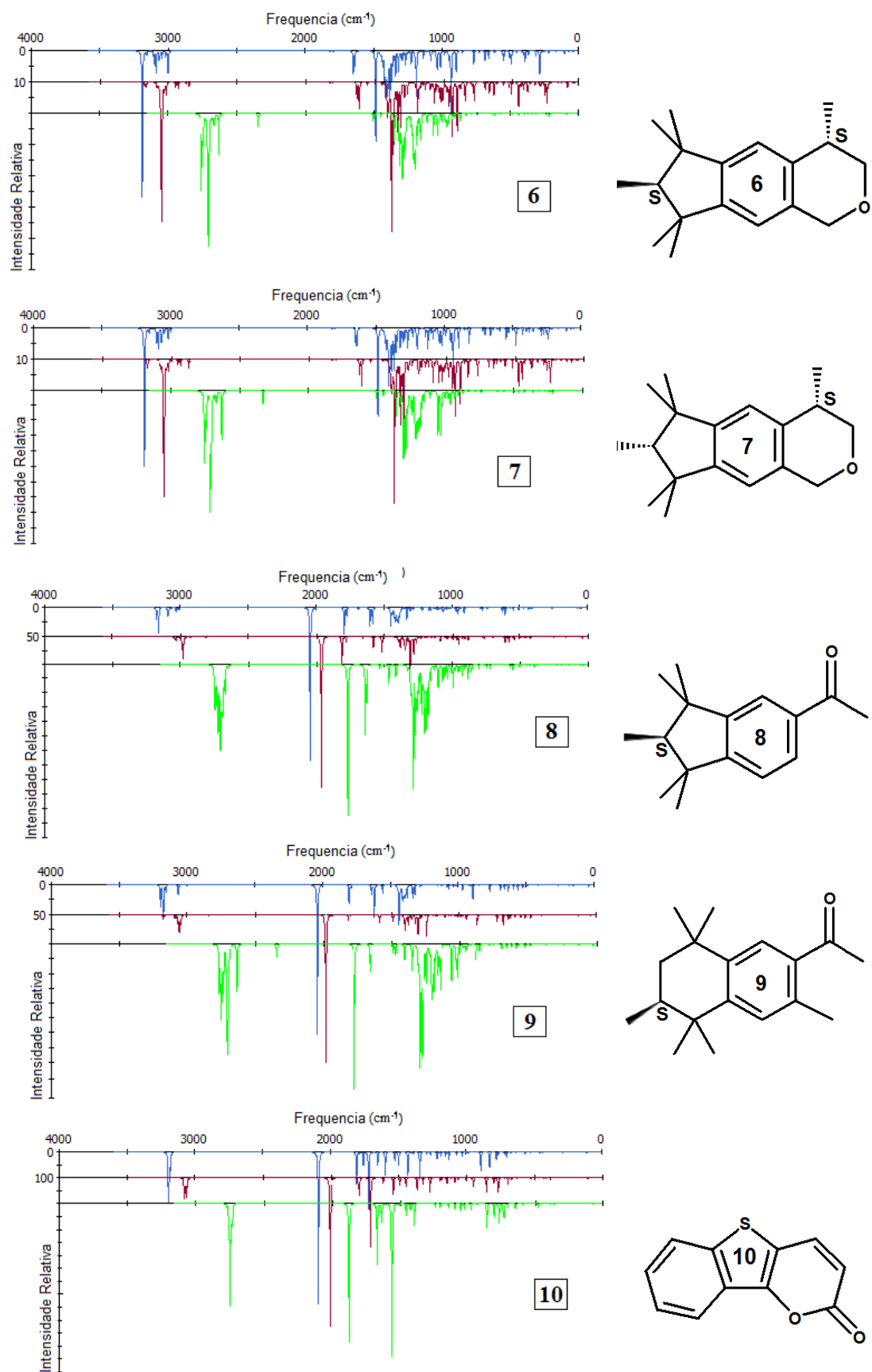


Figura 27b. Espectros obtidos por AM1 (linha azul), PM3 (linha vinho) e PM6 (linha verde) para os PCM 6-10.

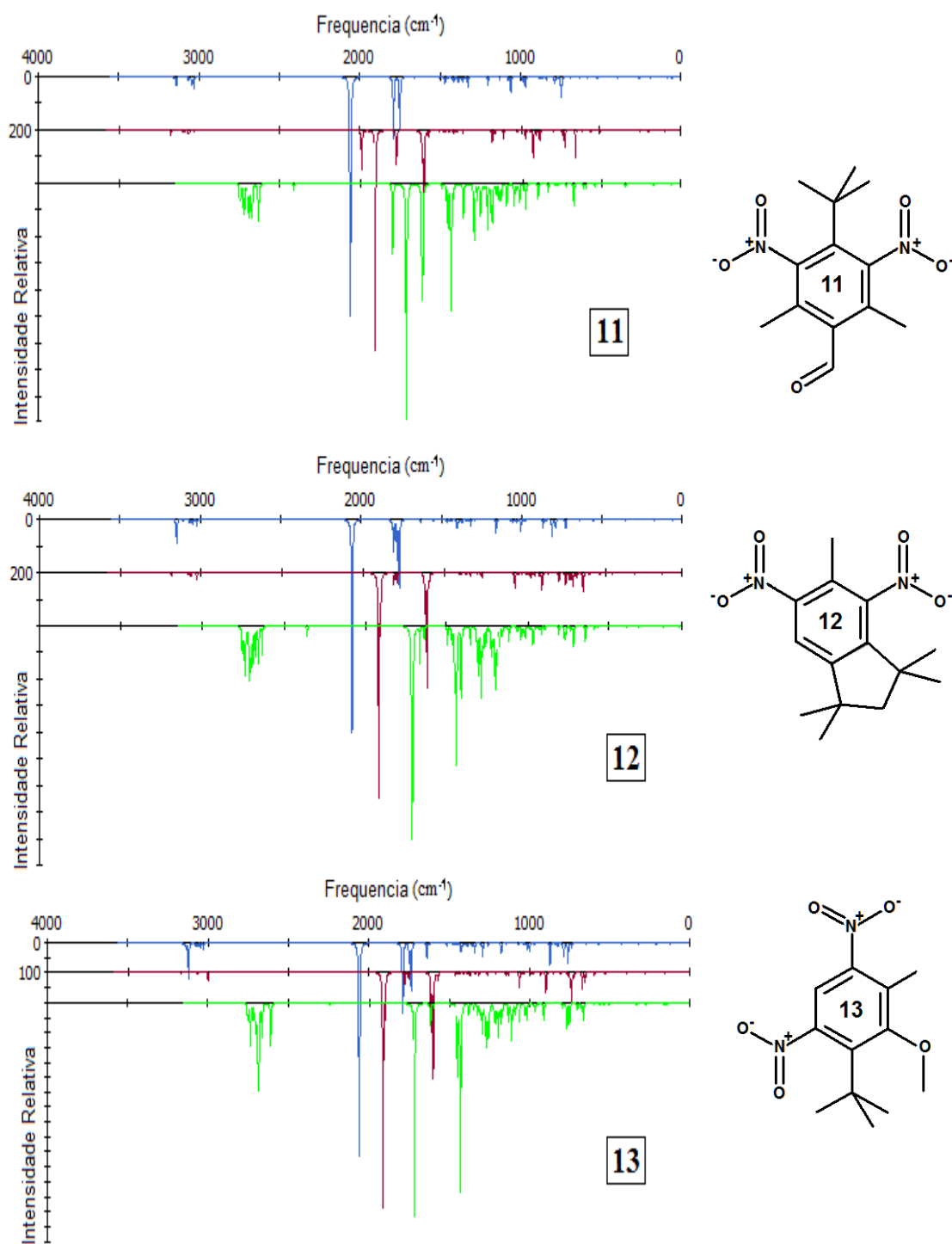


Figura 27c. Espectros obtidos por AM1 (linha azul), PM3 (linha vinho) e PM6 (linha verde) para os NM 11-13.

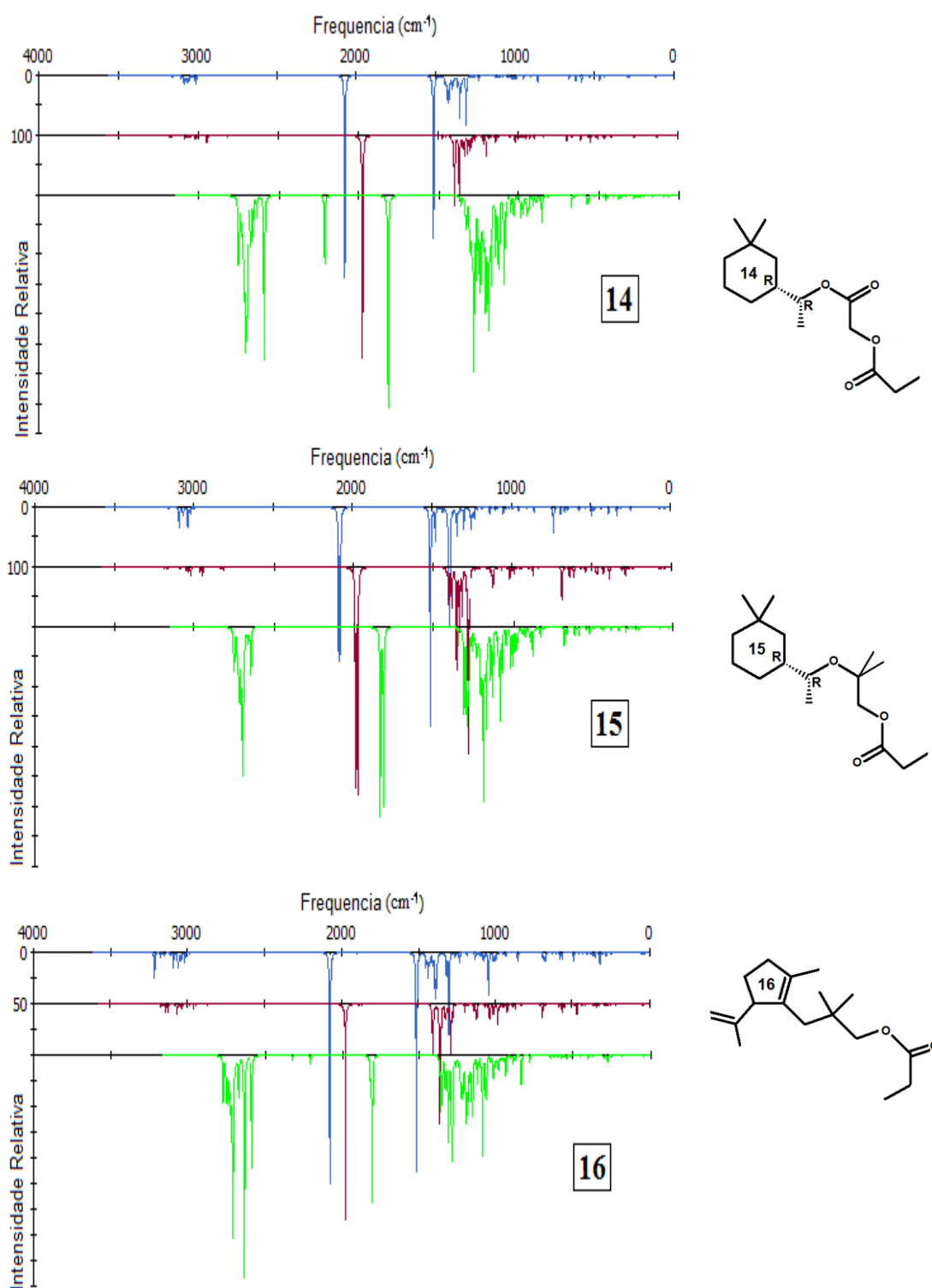


Figura 27d. Espectros obtidos por AM1 (linha azul), PM3 (linha vinho) e PM6 (linha verde) para os ACM 14-16.

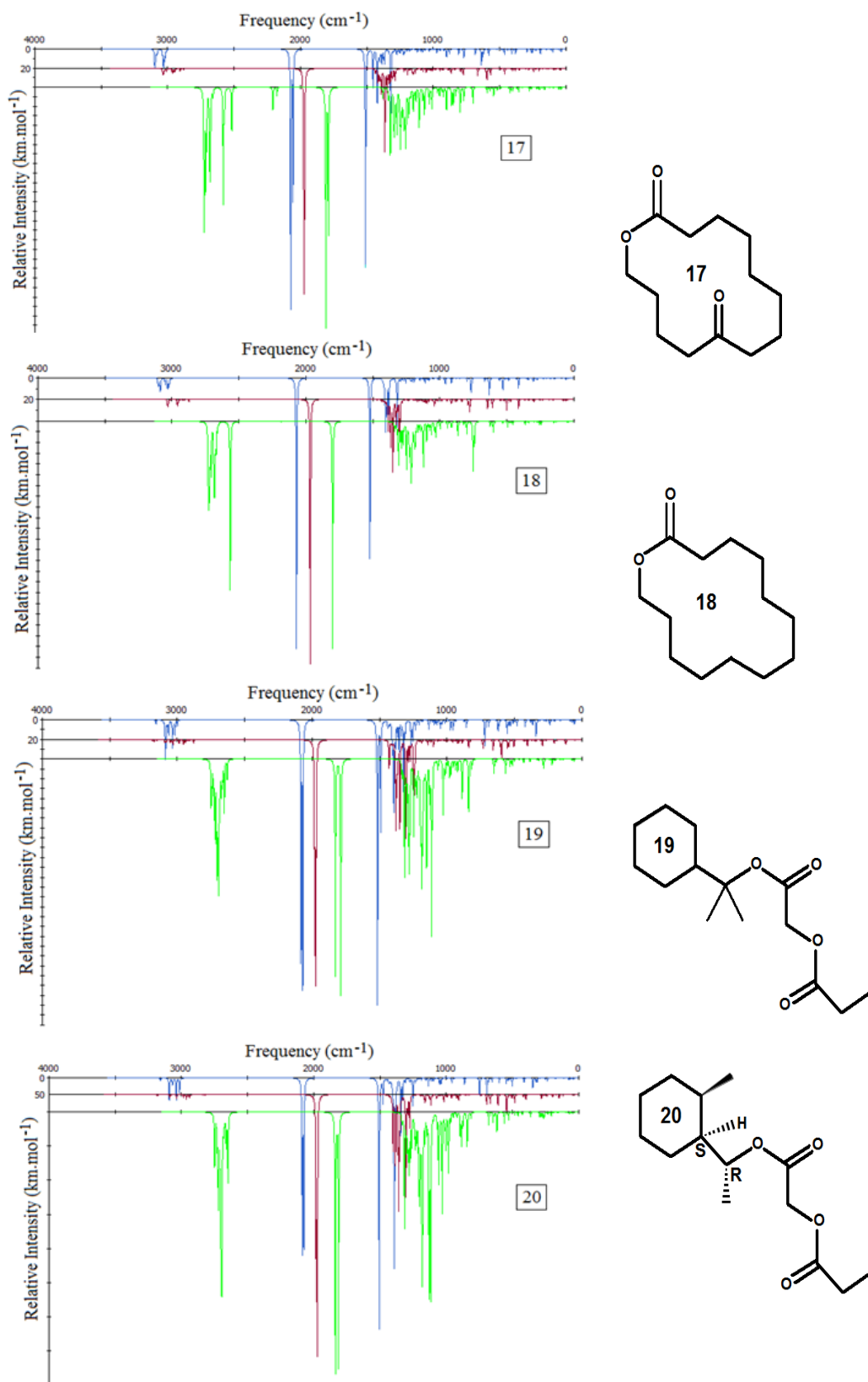


Figura 27e. Espectros obtidos por AM1 (linha azul), PM3 (linha vinho) e PM6 (linha verde) para os análogos macrocíclicos **17-18** e análogos acíclicos **19-20**.

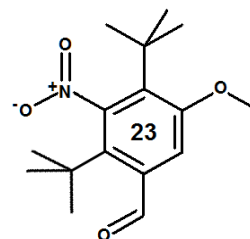
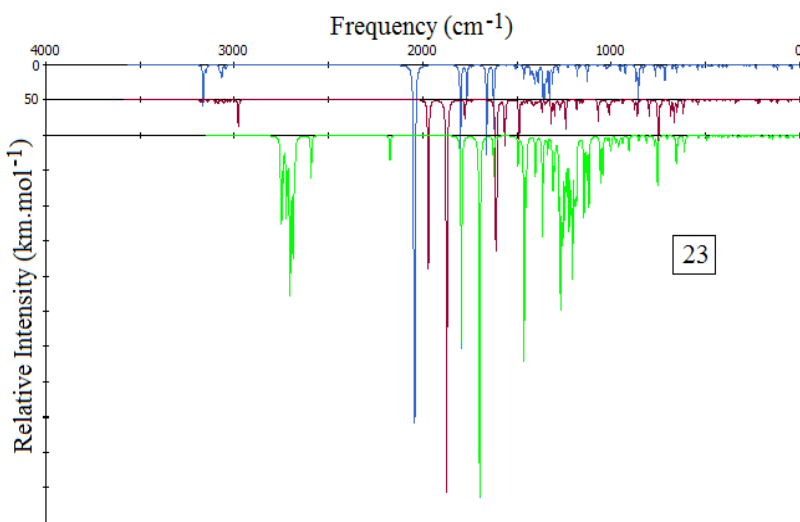
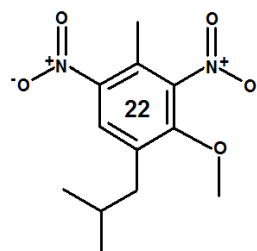
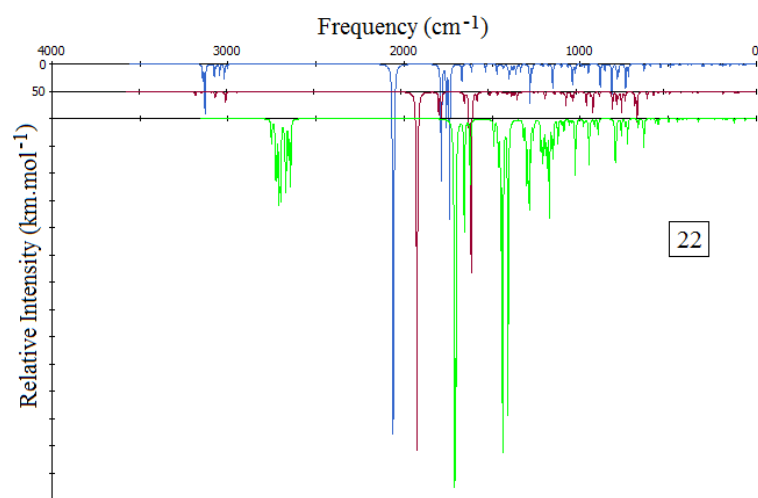
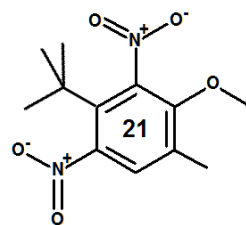
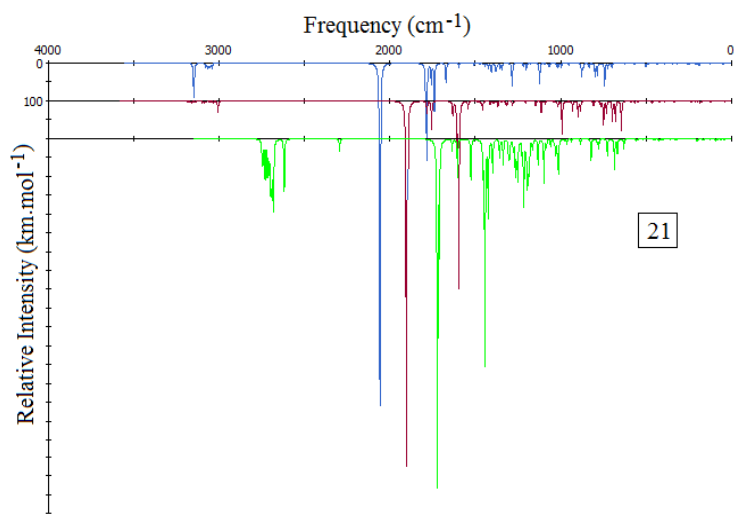


Figura 27f. Espectros obtidos por AM1 (linha azul), PM3 (linha vinho) e PM6 (linha verde) para os nitro-análogos 21-23.

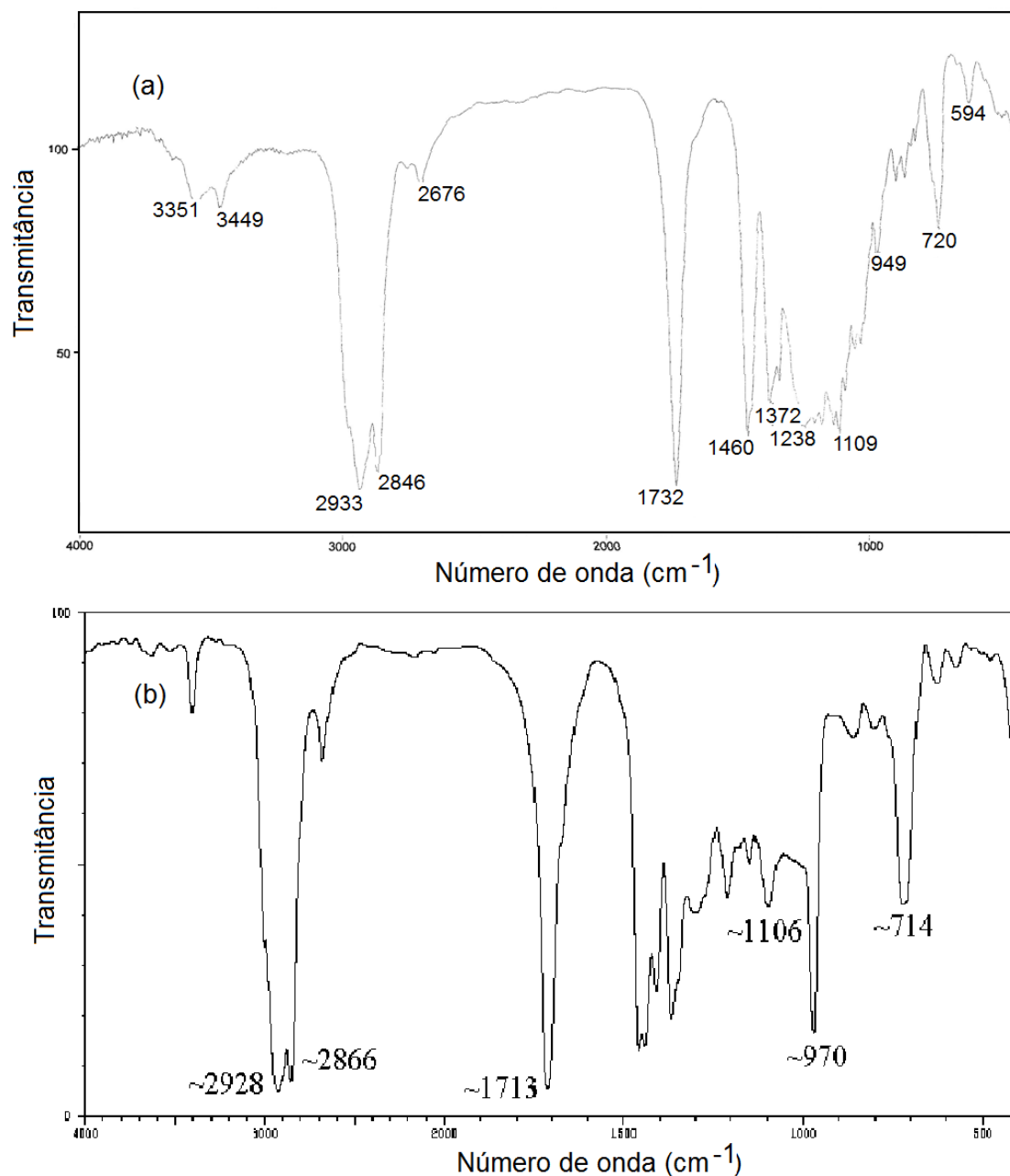


Figura 28. Espectros experimentais no IV em nujol para o exaltólídeo (racemato) e a globanona (racemato).

Dos dados transcritos para a Tabela 12, apreende-se que as deformações de ligação C=O de carbonilas e acilas constituem um bom exemplo de quão diferentes são os resultados dos métodos QSE: em média, por AM1, tais modos constam a $+400 \text{ cm}^{-1}$ da região em que experimentalmente ocorrem ($1750\text{-}1705 \text{ cm}^{-1}$); por PM3 ficaram previstos em $+300 \text{ cm}^{-1}$; e por PM6 apareceram superestimados em aproximadamente $\pm 50 \text{ cm}^{-1}$. Logo, ainda que estes modos não alcancem a adequada previsão teórica, há uma grande melhoria na mesma. Dentre os três métodos adotados sublinha-se

que, por PM3, as deformações de ligação Csp³-H foram adequadamente previstas, como também o foram aquelas para C-C e C=C até 1500 cm⁻¹ por PM6.

No entanto, por todos eles, os modos antissimétricos permaneceram previstos a frequências inferiores aos modos simétricos.

Tabela 13. Principais modos vibracionais para comparação dos dados QSE frente aos experimentais.

Modo vibracional ^a	Freq. exp (cm ⁻¹) ^c	Frequência teórica (cm ⁻¹)		
		AM1	PM3	PM6
ν C ^b -H	3150-2850	3215-2997	3183-2867	2687-2896
ν C-H (aldeído)	2900-2800	2877-2998	2982-2928	2403-2372
δ C-H	até 1465	até 1516	até 1478	até 1402
ν C=C (alqueno)	1680-1600	1899-1877	1893-1870	1583-1670
ν C=C	1600-1475	1790-1508	1583-1473	1557-1451
ν C=O (aldeído)	1740-1720	2199-2193	1981-1866	1798-1795
ν C=O (cetona)	1725-1705	2069-2037	1976-1883	1878-1771
ν C=O (éster)	1750-1730	2087-2071	2021-1880	1813-1755
δ C-O (álcool, éter, éster)	1300-1000	1322-1118	1307-1032	1305-1011
ν^{as} nitro (R-NO ₂)	1660-1500	1760-1736	1744-1701	1706-1713
ν^{s} nitro (R-NO ₂)	1390-1260	1795-1774	1766-1754	1722-1710

^a ν , deformações de ligações dos grupos; ν^{as} , antissimétricas; ν^{s} , simétricas; δ , deformações angulares.

^b ν C(sp²)-H, C(sp³)-H, C(aromático)-H

^c Introduction to Spectroscopy- 4th edition; Donald L. Pavia; Gary M. Lampman; George S. Kriz; James R. Vyvyan; Cengage Learning, 2010.

Comparação dos espectros QSE com a teoria vibracional

Ainda que os métodos quânticos semi-empíricos prevejam corretamente alguns dos modos vibracionais no espectro de IV, os dados reunidos são capazes de explicar aqueles apresentados (mas não esmiuçados) no emprego do algoritmo CHYPRE. Este algoritmo, como já mencionado, associa exclusivamente métodos quânticos semi-empíricos (MNDO/PM3 e ZIndo/1) a outras teorias importadas da espectroscopia IETS, como, por exemplo, ao que é hoje divulgado (ou talvez conhecido) sobre o reconhecimento do odor, a nível biológico.

Primeiramente, o modo esperado em $2200 \pm 200 \text{ cm}^{-1}$ pela teoria vibracional fora assinalado como sendo a distensão de carbonila. Contudo, tal modo jamais ocorrerá a esta frequência; simultaneamente, somente deformações de ligação de nitrilas e alquil-nitrilas podem ocorrer próximas a esta frequência, e estes grupos funcionais não constam dentre os odorantes modelados por CHYPRE. Neste contexto o método AM1 se destaca como sendo capaz de reproduzir as deformações de ligação do C=O de aldeídos, cetonas e ésteres dentro da mencionada região do espectro (Tabela 12 e Figura 24). As vibrações simétricas das ligações do grupo nitro também são previstas nesta região, o que confere aos compostos **12** e **13** um pico intenso próximo a 2200 cm^{-1} , ainda que careçam de qualquer grupo acila ou alquila. Observe-se que os almíscares **6** e **7**, que não apresentam quaisquer destes grupos funcionais, não expressam nenhum modo vibracional nesta região do espectro e, contudo, são almiscarados.

Há uma segunda região no espectro, assinalada pela teoria vibracional como própria aos almíscares, em $1750 \pm 200 \text{ cm}^{-1}$, para nitro-almíscares, ou em $1500 \pm 200 \text{ cm}^{-1}$, para macrociclos, policiclos e acíclicos. Nos espectros gerados por AM1 e por PM3 observa-se que tanto os nitro-almíscares quanto os policiclos têm alguns picos, de moderada intensidade, próximos aos 1750 cm^{-1} : Estes correspondem às deformações das ligações duplas de carbonos aromáticos. Os dados gerados por PM6, por outro lado, fazem coincidir as deformações de ligação de grupos carbonila, acila e nitro nesta região. Não houve método QSE que gerasse um espectro particularmente diferente para os nitro-compostos, quando em comparação aos demais almíscares, nesta região do espectro. No que concerne aos modos presentes em $1500 \pm 200 \text{ cm}^{-1}$, por AM1, estes correspondem às deformações do tipo tesoura de grupos metila e metileno. De fato, tais modos têm alta ou moderada intensidade para a maioria dos compostos, e aparecem com intensidades muito baixas para os nitro-almíscares, que possuem em menor quantidade os grupos metila e metileno. Já por PM3 são encontradas os mesmos modos anteriormente citados, e alguns deformações de ligação assimétricas do grupo nitro, dentre os almíscares **11-13**. Por fim, por PM6, as deformações de ligação C=C_{aromáticos} são computadas a frequências um pouco inferiores a 1500 cm^{-1} , enquanto as deformações de ligação simétricas do grupo nitro constam a frequências um pouco superiores à nominada. Assim, nem os almíscares macrocíclicos, nem os acíclicos, têm quaisquer modos previstos na região de $1500 \pm 200 \text{ cm}^{-1}$, pelo método PM6.

A terceira e última região demarcada no espectro como particular aos almíscares corresponde à faixa de $700 \pm 200 \text{ cm}^{-1}$, com um ombro centrado em 1000 cm^{-1} . Nenhum, dentre esses três métodos QSE, foi capaz de reproduzir, com notória intensidade, os modos nesta região, como o fez o algoritmo CHYPRE; mas todos os espectros teóricos trazem, a partir dos 500 cm^{-1} , deformações angulares de alcanos. Mais especificamente, os modos que ocorrem a frequências mais baixas são deformações angulares acopladas do tipo *rocking* e envolvem a maioria dos grupos CH_2 da cadeia carbônica. Estes modos vibracionais ocorrem entre 1000 e 1100 cm^{-1} . Próximas a 900 cm^{-1} são, também, observadas deformações do tipo *twisting* envolvendo somente as ligações C-C; e entre 1100 e 1200 cm^{-1} ocorrem deformações angulares do tipo *wagging* dos grupos CH_2 , bem como as deformações de ligação do tipo carbono-carbono, quando concatenadas. Assim a previsão de todas as deformações angulares se dá com desvios de $+200$ a $+300 \text{ cm}^{-1}$, tanto por AM1 quanto por PM3.

Estas informações elucidam que, na região de $500\text{-}1200 \text{ cm}^{-1}$, os modos vibracionais envolvem a maioria dos átomos na molécula em suas deformações angulares, como esperado, enquanto as poucas deformações de ligação que são contabilizadas envolvem as ligações carbono-carbono. Tais deformações de ligação só ocorrem quando concatenadas a ligações $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-O}$ e são encontradas nas maiores frequências dentro deste intervalo.

Resumidamente, dos modos vibracionais observados e obtidos segundo a metodologia QSE descrita nesse trabalho, pode-se afirmar que:

- somente por AM1 há a reprodução de uma banda em $2200 \pm 200 \text{ cm}^{-1}$, que QSE refere tanto às deformações de ligação de grupos carbonila e acila, quanto às deformações de ligação simétricas do grupo nitro;
- estes mesmos modos são encontrados por PM6, próximo à banda de 1750 cm^{-1} assinalada para os nitro-almíscares. AM1 e PM3 descrevem nessa região as deformações das ligações do anel benzênico;
- em 1500 cm^{-1} são previstas as deformações do tipo tesoura de grupos metila e metilenos por AM1, às quais QSE somam as deformações de ligação simétricas do grupo nitro por PM3. Por PM6 ficam calculadas

tanto as absorções relativas às deformações de ligação C=C_{aromáticas} e deformações simétricas de ligação no grupo nitro;

- em toda a região de 500 a 1200 cm⁻¹ ocorrem diferentes deformações angulares próprias aos alcanos, envolvendo a participação conjunta da maioria dos átomos das cadeias carbônicas.

Espectros em ambiente solvatado

Como consta na metodologia foram conduzidos estudos em meio implicitamente solvatado - através do emprego do efeito COSMO -, e explicitamente solvatado - através da introdução de moléculas de água e etanol no sistema. Este estudo foi feito para se verificar se haveria diferença entre os espectros de IV previstos entre o efeito COSMO e o meio solvatado explícito e, neste último caso, se a quantidade de moléculas-solvente presentes nos sistemas induziria a diferenças em frequências e intensidades dos picos de absorção previstos.

Diversos foram os resultados, o que exige, a título de exemplificação, a eleição de um único composto cujos dados serão esmiuçados, e a apresentação dos resultados em tabelas para os demais compostos. Neste caso, o romandolídeo **15** será detalhado: ele apresenta dois grupos éster, um longo braço alifático e um ciclohexano, elementos que enriquecem a leitura dos resultados, especialmente daqueles referentes às interações odorante-solvente.

O primeiro modelo estudado foi o do solvente explícito, e exigiu uma rotina de cálculos por MM e MD para uma caixa cristalográfica virtual contendo o romandolídeo posicionado no centro e envolto por moléculas-solvente (Figura 29a). O confórmero utilizado foi aquele mais estável, e o sistema continha exatamente 136 moléculas de água e 173 moléculas de etanol, segundo a razão 70:30 V/V, em cela cúbica de aresta igual a 35 Å. A energia total do sistema estabilizado apresentou um valor de -3588,104 kcal.mol⁻¹. O romandolídeo estabiliza-se dentro da cela, mas observe-se que ele não é muito polar: não apresenta nenhuma carga formal, e o ciclo-hexano e o grupo terminal etila são apolares.

Com o intuito de viabilizar os cálculos dos espectros no IV dentro de um tempo computacional razoável frente aos diferentes níveis de teoria, este sistema maior foi reduzido a dois conjuntos menores. O primeiro motivo desta redução se deve ao fato de que se deseja estudar o romandolídeo somente, seu espectro em diferentes

ambientes, e secundariamente a forma com que o soluto interage quimicamente com as moléculas de solvente que o cercam; não se deseja contemplar o comportamento do solvente na presença do soluto. Por isso carece de sentido submeter todas as 310 moléculas aos cálculos de frequência no IV por qualquer dos métodos QSE. Ademais, é impossível trabalhar com esse sistema a nível DFT, haja vista o tempo computacional de cálculo das integrais de repulsão eletrônica aumentar na proporção de n^4 , em que n é o número de funções de base usadas na descrição dos orbitais atômicos e moleculares.²⁸⁶. Portanto, e a título investigativo, após uma primeira triagem de cálculo QSE com o método AM1 para um sistema com 62 moléculas (44 moléculas de etanol, e 17 moléculas de água, que compunham a primeira e a segunda camadas de solvatação, Figura 29b), o espectro do romandolídeo foi similar, tanto em frequência, quanto em intensidade, ao espectro gerado para um sistema contendo o romandolídeo e 27 moléculas de solvente (19 de etanol e 8 de água, numa primeira camada de solvatação, Figura 29c). Pôde-se concluir que, promovendo uma redução do número de moléculas-solvente, os resultados teóricos no espectro do IV seriam conservados. Esta observação incentivou a construção de sistemas solvente/soluto ainda menores para investigar em qual momento a lide com um número menor de moléculas de solvente acarretaria num decréscimo de informação no espectro IV, ou geraria quer frequências, quer intensidades, significativamente diferentes entre um sistema e outro. Outro motivo para a redução do sistema inicial de 310 moléculas de soluto-solvente reside no fato de que os cálculos de frequências vibracionais por DFT, como dito anteriormente, são muito onerosos em tempo e necessitam de boa capacidade de processamento. Portanto, o sistema com 28 moléculas (e 240 átomos) tem ainda muitos graus de liberdade e grande número de orbitais, e ultrapassa a capacidade de processamento das máquinas na época disponíveis no IQ-UnB para cálculos precisos de frequência. Para os cálculos DFT, o sistema foi novamente reduzido a 6 moléculas, aquela central que, por sua vez, encontra-se envolta por 5 moléculas-solvente: cada carbonila estabelece uma ligação hidrogênio com um grupo OH de um etanol, e cada oxigênio desse etanol estabelece nova ligação hidrogênio com outro grupo OH de outro etanol (Figura 29c).

Mais concretamente, os espectros de IV foram obtidos através dos modelos moleculares **a**, **b**, **c** e **d**, estudados por AM1 e abaixo relacionados; e aqueles descritos nos itens **e** e **f**, que foram calculados por GGA/PW91. Os modelos são:

- a) para o modelo de molécula única, sob vácuo (sem efeito COSMO),

- b) modelo de molécula única, sob efeito COSMO, usando a constante dielétrica do etanol;
- c) molécula central envolta por 27 moléculas de solvente, em mistura de etanol e água (Figura 29c).
- d) molécula central envolta por 5 moléculas de solvente etanol:água. Estas moléculas são exclusivamente aquelas com as quais o romandolídeo estabelece ligações hidrogênio e, também, entre si, estabilizando o sistema molecular (Figura 29d);
- e) para o modelo de molécula única, sob vácuo;
- f) para o modelo de molécula única, sob efeito COSMO, usando a constante dielétrica do etanol.

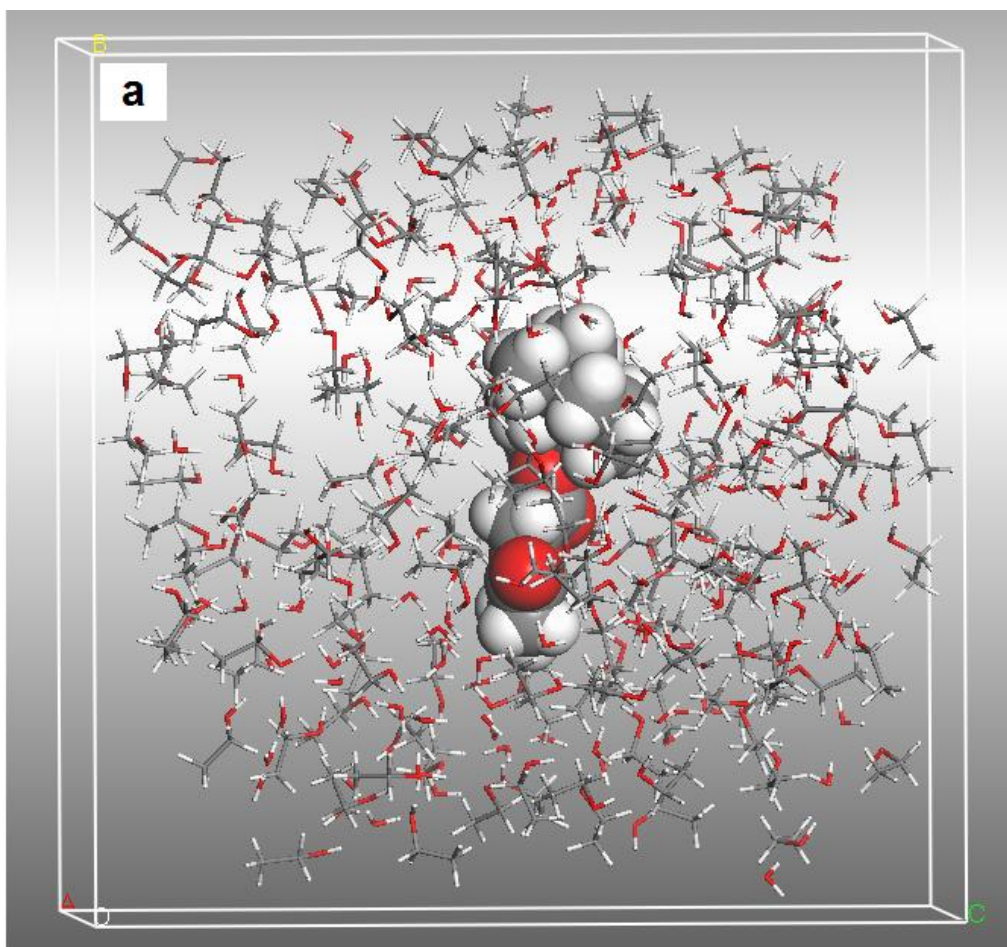


Figura 29. (a) Cella cúbica contendo molécula central (romandolídeo) envolta por 309 moléculas-solvente ($C_2H_5OH:H_2O$: 70:30 V/V), estudado por MM e MD.

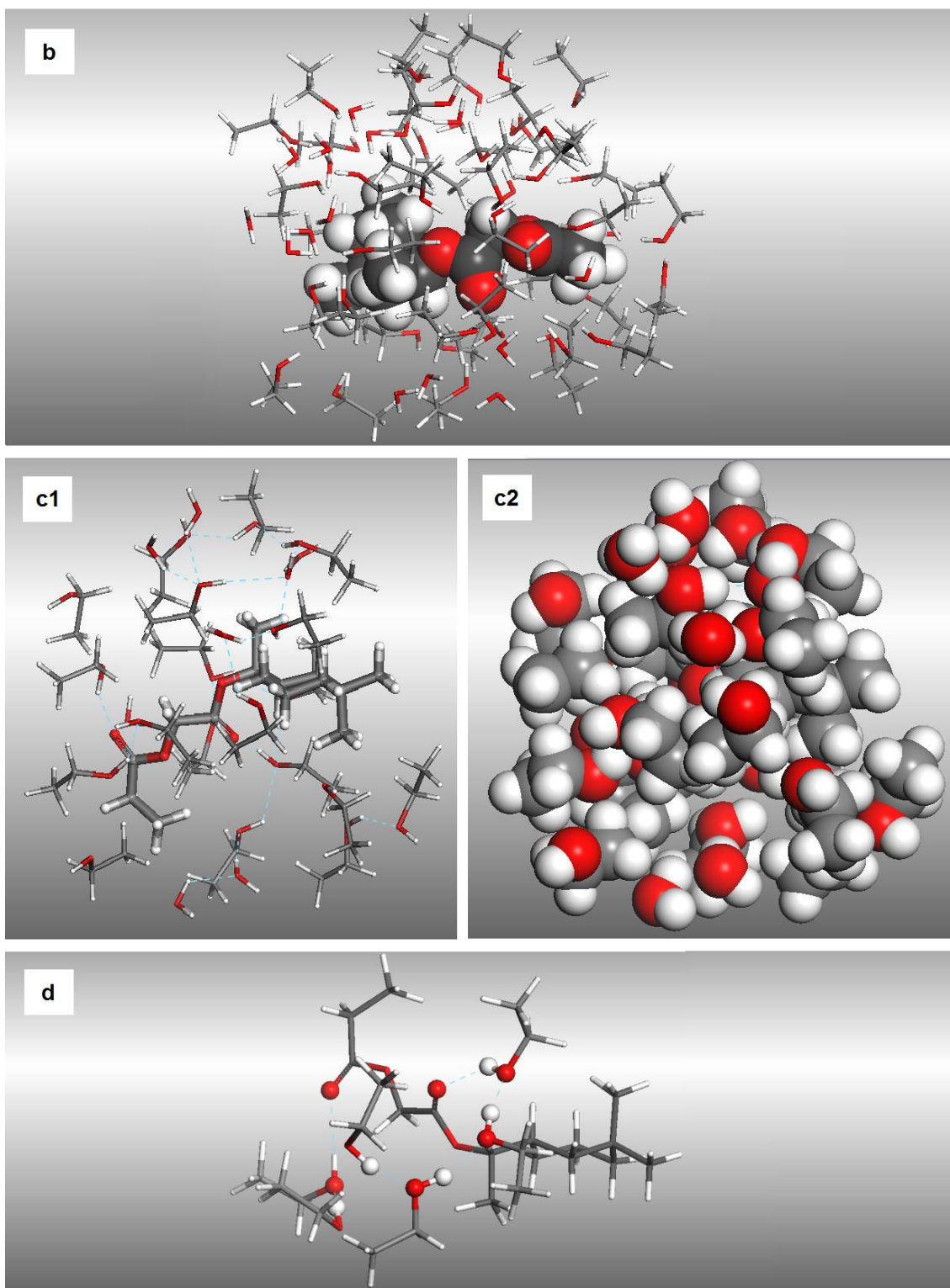
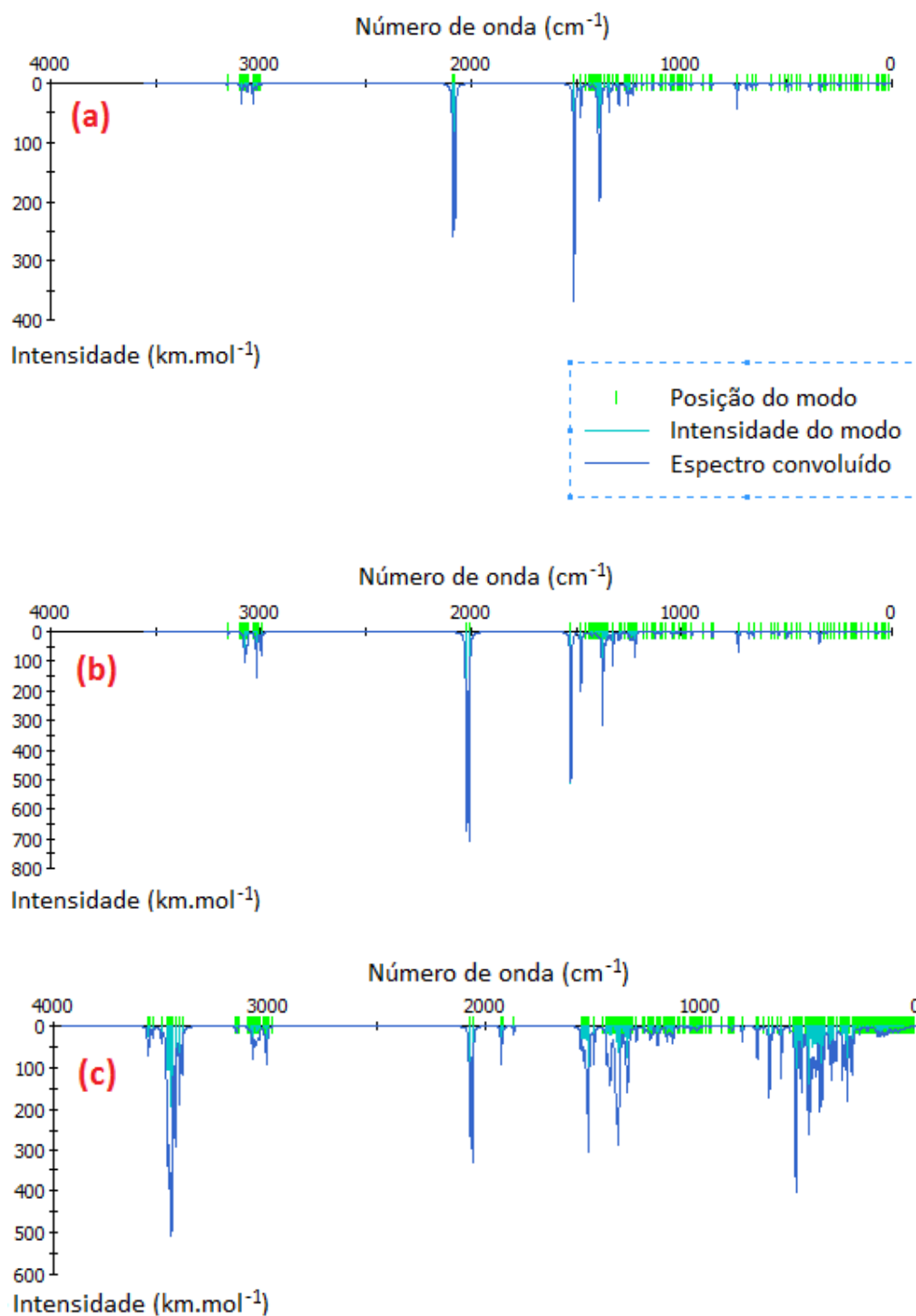


Figura 29. (b) Molécula central (romandolídeo) envolva por 61 moléculas-solvente; (c1) Sistema molecular formado por romandolídeo e 27 moléculas-solvente compondo a primeira camada de solvatação, estudado por AM1. Visão em plano superior das moléculas em estilo “*ball and stick*”; (c2) Mesmo sistema com mesma disposição espacial das moléculas em representação de átomos esféricos com seus respectivos raios de van der Waals; (d) Sistema molecular composto pelo romandolídeo e as moléculas-solvente que a ele se

ligam por ligações hidrogênio, além de estabelecerem ligações hidrogênio entre si, a nível DFT.

Assim sendo, os espectros IV teoricamente previstos para o romandolídeo são reproduzidos na Figura 30.



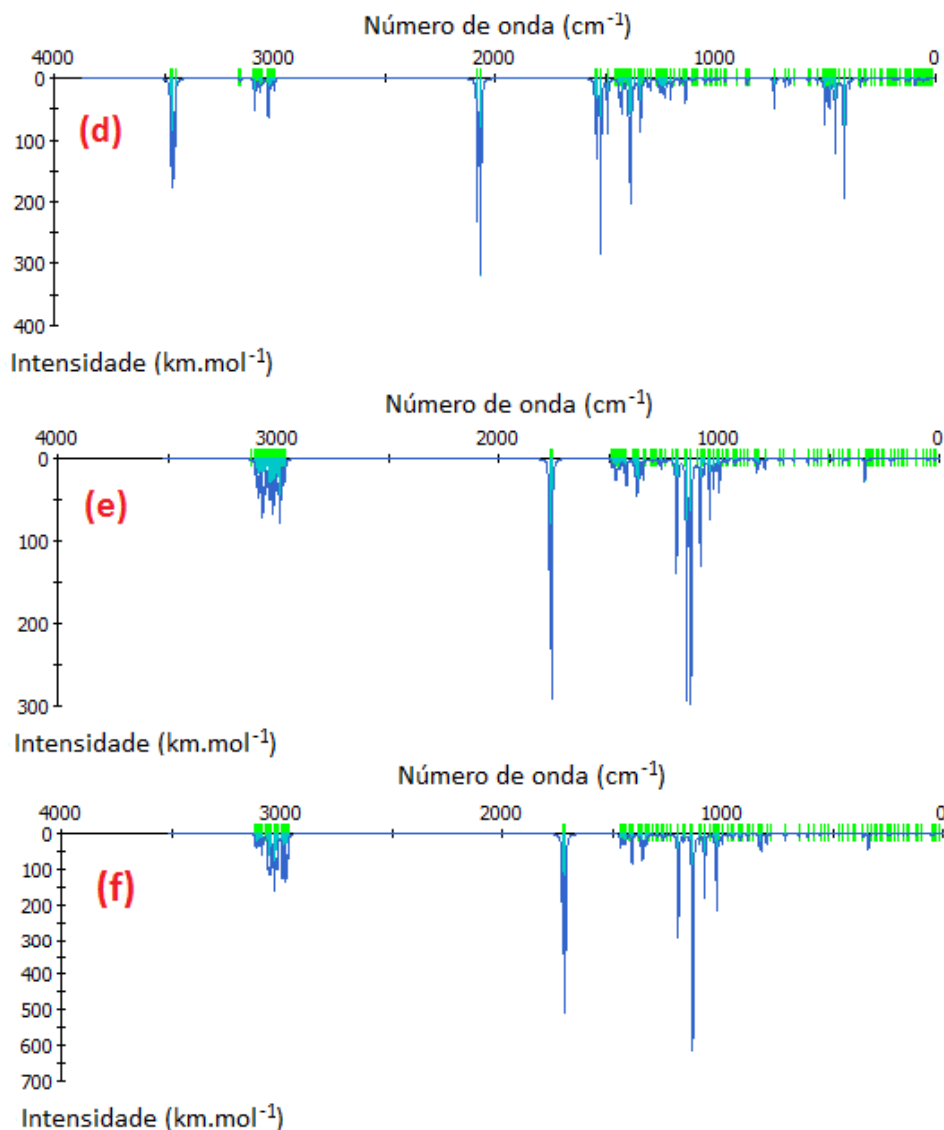


Figura 30. Diversos espectros teóricos na região do IV para o romandolídeo.

Há uma semelhança muito grande entre os espectros (a) e (b), nos quais os picos mais intensos estão próximos a 1400, 1500 e 2200 cm^{-1} (ou 2000 cm^{-1} para (b)), além da região de modos vibracionais entre 2900-3100 cm^{-1} . Os picos calculados em (b) alcançam intensidades maiores do que aqueles em (a), o que se observa pela escala da ordenada, sendo que o modo em 2000 cm^{-1} tem maior intensidade do que aquele em 1500 cm^{-1} para (b), observação que se inverte para (a).

Analisando mais detalhadamente o espectro (a) são observadas as vibrações:

- do tipo *rocking* entre 954,31 e 1050,44 cm^{-1} ,
- seguidas de *twisting* até os 1262,87 cm^{-1} ;

- em $1305,29\text{ cm}^{-1}$ há o primeiro *wagging* da molécula, modo que apresenta maior intensidade em $1297,60\text{ cm}^{-1}$ ($I=35,63\text{ km.mol}^{-1}$), da deformação angular do grupo CH_2 de C12, o carbono entre os ésteres;
- o estiramento da ligação C9-O aparece em $1232,50\text{ cm}^{-1}$ ($I=18,25\text{ km.mol}^{-1}$), sendo que a distância de ligação oscila entre 1,335 e 1,561 Å;
- o estiramento C12-O cai em $1310,75\text{ cm}^{-1}$ ($I=3,13\text{ km.mol}^{-1}$), com valores oscilando em 1,276 e 1,576 Å;
- logo se observa alguns *scissoring* bastante intensos, como o do CH_2 de C12 em $1341,42\text{ cm}^{-1}$ ($I=44,64\text{ km.mol}^{-1}$), o do CH_2 de C14 em $1384,59\text{ cm}^{-1}$ ($I=101,53\text{ km.mol}^{-1}$) e do CH_3 de C15 em $1389,94\text{ cm}^{-1}$ ($I=52,40\text{ km.mol}^{-1}$);
- entre $1422,50$ e $1453,23\text{ cm}^{-1}$ tem-se diversas deformações angulares do tipo *umbrella*;
- quatro picos discretos são observados: a $1477,75\text{ cm}^{-1}$ ($I=54,72\text{ km.mol}^{-1}$), distensão da ligação O-C13;
- em $1509,18\text{ cm}^{-1}$ ($I=369,54\text{ km.mol}^{-1}$), modo vibracional antissimétrico das ligações O-C11-C12;
- em $2075,38\text{ cm}^{-1}$ ($I=236,41\text{ km.mol}^{-1}$), estiramento da carbonila C11=O e, em $2086,43\text{ cm}^{-1}$ ($I=248,47\text{ km.mol}^{-1}$), estiramento da segunda carbonila C13=O;
- as distensões antissimétricas dos C-H alifáticos constam entre $2999,77$ e $3072,49\text{ cm}^{-1}$, enquanto os modos vibracionais simétricos estão entre $3087,98$ e $3159,59\text{ cm}^{-1}$.

Deste espectro se concluiu que todas as deformações de ligações, angulares e acopladas (ligações C9-O e C12-O, que apresentam a natureza $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-O}(\text{sp}^3)$) foram corretamente previstas. No entanto, as distensões das ligações O-C11 e O-C13 (ou seja, $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-O}(\text{sp}^3)$) ficaram deslocadas em $+500\text{ cm}^{-1}$ de seus valores esperados. Também os estiramentos das carbonilas foram erroneamente previstos, absorvendo a cerca de $+350\text{ cm}^{-1}$ do valor esperado ($1700\text{-}1800\text{ cm}^{-1}$). Por fim, as absorções relativas às ligações dos C-H alifáticos, além de estarem superestimadas em cerca de 150 cm^{-1} , também apresentam uma inversão na previsão, pois os movimentos antissimétricos absorvem em frequências inferiores aos simétricos.

Para o espectro (b) as observações são quase as mesmas daquelas em (a):

- antes de $950,00\text{ cm}^{-1}$ as absorções correspondem a deformações angulares (como em $728,27\text{ cm}^{-1}$, $l=68,28\text{ km.mol}^{-1}$, cujo ângulo entre as ligações C9-O-C11 varia de $107,530^\circ$ a $129,093^\circ$);
- há uma região de *rocking* entre $951,88$ e $1041,61\text{ cm}^{-1}$;
- de *twisting* entre $1043,71$ e $1242,96\text{ cm}^{-1}$ (nesta região tem-se uma deformação em $1219,49\text{ cm}^{-1}$, $l=83,55\text{ km.mol}^{-1}$, para o hidrogênio do carbono terciário do ciclo);
- de *wagging* entre $1251,84$ e $1323,63\text{ cm}^{-1}$;
- de *scissoring* entre $1325,25$ e $1414,71\text{ cm}^{-1}$ (a $1374,40\text{ cm}^{-1}$, $l=212,87\text{ km.mol}^{-1}$, há um *scissoring* dos grupos CH_2 em C12 e C14);
- para os grupos CH_3 em C9 e C15, há o movimento angular de *umbrellas* entre $1419,98$ e $1452,37\text{ cm}^{-1}$;
- os modos vibracionais antissimétricos referentes ao alongamento/compressão das ligações C-H dos carbonos alifáticos caem entre $2997,95$ e $3067,68\text{ cm}^{-1}$, enquanto os modos simétricos caem em $3073,91$ e $3155,47\text{ cm}^{-1}$:

Os modos vibracionais referentes ao alongamento/compressão das ligações carbono-oxigênio constam na Tabela 14. E, finalmente, permanece a inversão dos modos simétricos e antissimétricos, bem como uma superestimativa de seus números de onda em $+150\text{ cm}^{-1}$ no espectro.

Tabela 14. Diversos estiramentos carbono-oxigênio para o romandolídeo, segundo espectro obtido para molécula única, por AM1, sob efeito COSMO.

Ligação C-O	Frequência (cm^{-1})	Intensidade (km.mol^{-1})	Varição do comprimento da ligação (Å)
C9-O	1251,84	15,31	1,341-1,568
C12-O	1297,35	26,80	1,278-1,572
C13-O(sp^3)	1476,46	206,80	1,084-1,661
C11-O(sp^3)	1524,51	517,94	1,049-1,666
C11=O(sp^2)	2009,72	685,40	0,878-1,601
C13=O(sp^2)	2021,62	659,07	0,878-1,581

Os estiramentos C-O(sp^3) deveriam constar entre 1000 e 1300 cm^{-1} , de onde se vê que o método falha em prever esses movimentos e suas frequências, quando o

carbono apresenta hibridação sp^2 (a absorção da ligação C13-O ficou superestimada em 180 cm^{-1} , e C11-O, em 230 cm^{-1}). De fato, as frequências relativas às ligações C(sp^3)-O(sp^3) foram superestimadas, pois ordinariamente são encontrados entre $1000\text{--}1100\text{ cm}^{-1}$; mas seus valores não extrapolaram a faixa de tolerância experimental. Já os estiramentos das carbonilas ficaram em $+250, +300\text{ cm}^{-1}$ no espectro teórico, sendo que suas intensidades são as maiores dentre todos os modos vibracionais, também porque estes sofreram os maiores estiramentos observados (Tabela 14).

O espectro (c) foi gerado a partir de um conjunto de 28 moléculas, sendo 8 moléculas de água, 19 de etanol e o Romandolídeo centralizado: a Figura 29c o ilustra. Este conjunto corresponde à primeira camada de solvatação do romandolídeo. A primeira observação quanto a este espectro refere-se ao incremento de modos calculados: enquanto que, para a molécula sob vácuo, 129 modos vibracionais foram previstos, em (c) este número é de 579.

Assim, a maioria dos picos no espectro são deformações angulares e de ligações sofridas pelas moléculas de solvente, como, por exemplo, aqueles vistos até os 1000 cm^{-1} , de $I_{\text{máx}}=221,47\text{ km.mol}^{-1}$, relacionados a deformações angulares do tipo R-O-H (R=H ou Me), influenciando nas ligações hidrogênio do sistema. Depois, os vários picos em 1300 e 1400 cm^{-1} são deformações do tipo *wagging*, *scissoring* e *umbrellas* exclusivas do solvente. Por fim, os picos em $3404,35$ e $3564,67\text{ cm}^{-1}$ são estiramentos antissimétricos (até a frequência de $3472,31\text{ cm}^{-1}$) e simétricos (a partir de $3499,40\text{ cm}^{-1}$) das ligações O-H das moléculas de etanol e água.

Os picos próprios ao romandolídeo são:

- deformações tipo *rocking* começam em $959,41\text{ cm}^{-1}$; em $979,00\text{ cm}^{-1}$ está o primeiro estiramento C-C;
- em $1071,73$ está o primeiro *wagging* da molécula, seguido por um *twisting* em $1125,07\text{ cm}^{-1}$;
- o primeiro *scissoring* ocorre em $1344,37\text{ cm}^{-1}$, de $I=78,93\text{ km.mol}^{-1}$, e corresponde à deformação do grupo CH_2 de C12;
- em $1413,35\text{ cm}^{-1}$ surge a primeira vibração em *umbrella*, nos grupos metila no ciclo;
- entre $2990,64$ e $3093,48\text{ cm}^{-1}$ estão os estiramentos antissimétricos das ligações alifáticas de C-H, e até os $3159,20\text{ cm}^{-1}$, os modos simétricos.

Note-se, portanto, que permanece a inversão na previsão dos modos vibracionais simétricos e antissimétricos, bem como uma superestimativa das frequências em uma média de 150 a 200 cm^{-1} . Todos os estiramentos C-O constam na Tabela 15.

Tabela 15. Diversos estiramentos carbono-oxigênio para o romandólideo solvatado, sistema corrigido por AM1, contendo a primeira camada de solvatação.

Ligação C-O	Frequência (cm^{-1})	Intensidade (km.mol^{-1})	Varição do comprimento da ligação (Å)
C9-O	1234,20; 1261,79 e 1297,79	13,91; 10,23 e 36,04	1,317-1,578; 1,299-1,597; 1,247-1,648
C12-O	1297,79	36,04	1,340-1,508
C13-O(sp³)	1498,54; 1519,99	87,72; 207,12	1,096-1,650; 1,259-1,488
C11-O(sp³)	1498,54; 1519,99 e 1522,56	87,72; 207,12; 139,28	1,179-1,542; 1,144-1,577; 1,237-1,483
C11=O(sp²)	2058,60	328,96	0,863-1,607
C13=O(sp²)	2071,66	256,80	0,862-1,605

Quanto aos dados transpostos à Tabela 15, somente os estiramentos teóricos carbono sp^3 -oxigênio sp^3 constam na faixa experimental de 1000-1300 cm^{-1} ; assim, os estiramentos carbono sp^2 -oxigênio sp^3 foram previstos em valores 200-220 cm^{-1} superiores ao esperado. A previsão dos estiramentos das carbonilas também é falha, haja vista estarem +300 cm^{-1} deslocadas no espectro. Sublinha-se a dificuldade de interpretação deste espectro (c), uma vez que, entre 1000 e 1600 cm^{-1} , 222 modos vibracionais tiveram que ser analisados, a fim de se encontrar aqueles referentes aos estiramentos C-O.

O espectro (d) corresponde à molécula solvatada e cercada somente pelas moléculas de solvente com as quais estabelece ligações hidrogênio (Figura 29d). Ele foi também gerado por AM1. São particulares a este espectro os picos em 500 e 3500 cm^{-1} , além da abundância de picos entre 1400 e 1500 cm^{-1} . Nesta região, para os modos entre 415,57 e 502,37 cm^{-1} ($I_{\text{máx}}=180,32 \text{ km.mol}^{-1}$), encontram-se deformações angulares R-O-H (R=H ou Me) entre as moléculas de solvente que estabelecem ligações hidrogênio entre si. Em 1381,77 cm^{-1} ($I=84,54 \text{ km.mol}^{-1}$) há um *scissoring* dos grupos CH_2 e *umbrella* dos grupos CH_3 nas moléculas de etanol e do soluto. As frequências 1536,30; 1537,65; 1538,79 e 1544,72 cm^{-1} correspondem a deformações

nos ângulos das ligações ROH na molécula de etanol ligada ao oxigênio da carbonila do segundo grupo éster, e noutra de etanol a esta ligada por ligação hidrogênio (como exemplo, em $1544,72\text{ cm}^{-1}$, $I=64,66\text{ km.mol}^{-1}$, tal ângulo varia de $62,263^\circ$ a $155,062^\circ$ na molécula de etanol ligada soluto). Por fim, entre $3450,31$ e $3471,11\text{ cm}^{-1}$, $I_{\text{máx}}=155,58\text{ km.mol}^{-1}$, são observados os estiramentos das ligações O-H para estas duas mesmas moléculas de etanol, e somente para elas. Tratando estritamente do romandolídeo neste sistema, como as deformações e estiramentos C-C ou C-H permaneceram numa mesma faixa do espectro, somente os estiramentos C-O serão descritos, segundo consta na Tabela 16.

Tabela 16. Diversos estiramentos carbono-oxigênio para o romandolídeo, as moléculas que a ele se ligam por ligações hidrogênio, e as moléculas de solvente que com as primeiras estabeleceram ligações hidrogênio, por AM1.

Ligação carbono-	Frequência (cm^{-1})	Intensidade (km.mol^{-1})	Varição do comprimento da ligação (Å)
C9-O	1259,90	11,17	1,300-1,610
C12-O	1305,11	10,54	1,274-1,579
C13-O(sp³)	1488,47	87,77	1,098-1,653
C11-O(sp³)	1519,56	285,10	1,088-1,638
C11=O(sp²)	2063,83	321,48	0,866-1,601
C13=O(sp²)	2078,96	228,59	0,865-1,598

Comparando as Tabelas 14 e 16, vê-se que as frequências encontradas para estes modos vibracionais diagnósticos, quer seja em meio implícita ou explicitamente solvatados, são idênticas quando se tratando de estiramentos de ligações simples C-O. Simultaneamente, para os estiramentos das carbonilas, houve um maior afastamento do valor experimental quando em meio explicitamente solvatado (valor teórico previsto em $+370\text{ cm}^{-1}$ da banda experimental de 1700 cm^{-1}).

Os espectros (e) e (f), do confórmero disposto no sistema da Figura 29d e calculado por GGA/PW91, se distinguem dos demais por apresentarem picos mais intensos entre 1000 e 1200 cm^{-1} (ao invés dos 1400 - 1500 cm^{-1} vistos nos cálculos AM1), além de picos intensos e isolados próximos aos 1700 cm^{-1} . Entre estes

espectros não parece haver nenhuma diferença significativa na previsão das frequências, senão em suas intensidades: enquanto que no espectro (e), aquele gerado sem efeito COSMO, a escala vai até os 300 km.mol⁻¹, em (f), no qual há o efeito COSMO, a intensidade alcança o valor de 700 km.mol⁻¹.

Para o espectro (e), a região que compreende deformações do tipo *rocking* e estiramentos C-C vai de 959,61 a cm⁻¹; logo em 983,73 há o primeiro estiramento C-C, entre os carbonos 14 e 15. Em 1101,39 cm⁻¹ vê-se o primeiro *twisting* nos grupos CH₂ do ciclo-hexano; em 1210,28 cm⁻¹ está o primeiro *wagging*, do grupo CH₂ de C3 no ciclo; em 1381, 07 cm⁻¹ começam as deformações do tipo *umbrella*, e do tipo *scissoring* em 1418,78 cm⁻¹ (do grupo CH₂ de C12), modo que vai até os 1484,48 cm⁻¹. Todos os estiramentos teóricos C-O, cujos valores experimentais são descritos entre 1000 e 1300 cm⁻¹, são encontrados entre 1000 e 1200 cm⁻¹ (Tabela 17). A seguir aparecem os dois picos dos estiramentos das carbonilas próximos a 1760 cm⁻¹, valor coincidente com o experimental para o grupo funcional éster; aqui se prevê uma frequência maior para a carbonila do primeiro grupo éster, ao contrário do que fora visto nos espectros obtidos por AM1. Quanto aos estiramentos C-H, os modos simétricos correspondem às frequências de 2965,02 a 3019,11 cm⁻¹ (do grupo CH₃ em C15), enquanto os antissimétricos começam em 3022,99 cm⁻¹ e terminam em 3122,47 cm⁻¹ (do grupo CH₂ em C12): assim, este é o primeiro espectro que prevê corretamente os modos vibracionais simétricos em frequências inferiores aos antissimétricos.

Tabela 17. Diversos estiramentos carbono-oxigênio para o romandolídeo sob vácuo, corrigida por GGA/PW91, usando GGA/PW91 sem efeito COSMO.

Ligação C-O	Frequência (cm ⁻¹)	Intensidade (km.mol ⁻¹)	Varição do comprimento da ligação (Å)
C9-O	997,78	39,98	1,339-1,619
C12-O	1042,09 e 1083,61	70,01; 127,27	1,221-1,643; 1,226-1,631
C13-O(sp³)	1126,91;	297,23; 285,78	1,273-1,476; 1,183-1,572
C11-O(sp³)	1083,61; 1126,91 e	127,27; 297,23; 130,41	1,248-1,461; 1,248-1,461; 1,112-1,602
C11=O(sp²)	1768,21	116,47	0,931-1,496
C13=O(sp²)	1758,61	284,86	0,935-1,495

O espectro (f) apresenta as absorções e seus respectivos modos vibracionais a:

- um primeiro estiramento C-C em $977,36\text{ cm}^{-1}$ entre os carbonos do grupo etila terminal;
- um primeiro *rocking* para o grupo CH_2 de C12 em $1002,61\text{ cm}^{-1}$;
- em $1107,44\text{ cm}^{-1}$ apresenta-se o primeiro *twisting* da molécula, nos grupos CH_2 do ciclo;
- em $1203,68\text{ cm}^{-1}$ há um *wagging* no grupo CH_2 de C3, do ciclo (contudo, o *wagging* mais intenso no espectro está em $1362,42\text{ cm}^{-1}$, $I=70,44\text{ km.mol}^{-1}$, do grupo CH_2 de C12);
- já em $1250,10\text{ cm}^{-1}$ vê-se o primeiro *twisting* de CH_2 e CH_3 em C14 e C15, respectivamente;
- em $1371,32$ começam os modos *umbrellas* das metilas;
- em $1409,69$, os modos do tipo *scissoring*, que vão até $1463,62\text{ cm}^{-1}$.

Todas essas deformações têm suas frequências coincidentes com aquelas observadas no espectro (e), além de se relacionar aos mesmos grupos CH_2 ou CH_3 na molécula. Os estiramentos C-O, apresentados na Tabela 18, ocorreram nas mesmas frequências observadas para o espectro (e); porém, neste, cada estiramento foi visto em apenas um modo vibracional, enquanto que, no espectro vibracional anterior, até três modos vibracionais foram relacionados a um dado estiramento C-O.

Outra individualidade deste espectro está em que os dois picos próximos a 1720 cm^{-1} correspondem aos estiramentos de ambas as carbonilas: - na menor das frequências se vê as carbonilas estirando antissimetricamente de tal forma que, quando a primeira alcança seu máximo de estiramento, a segunda está num máximo de contração. No segundo modo as carbonilas vibram simetricamente, coincidindo seus máximos de contração e estiramento.

Por fim, os estiramentos simétricos das ligações C-H compreendem a faixa de $2971,54\text{-}2996,52\text{ cm}^{-1}$, enquanto os antissimétricos estão entre $3019,23\text{-}3118,30\text{ cm}^{-1}$.

Tabela 18. Diversos estiramentos carbono-oxigênio para o romandolídeo, em molécula única corrigida por GGA/PW91, sob efeito COSMO.

Ligação C-O	Frequência (cm ⁻¹)	Intensidade (km.mol ⁻¹)	Varição do comprimento da ligação (Å)
C9-O	1025,83	208,53	1,343-1,632
C12-O	1030,98	34,07	1,231-1,647
C13-O(sp³)	1134,49	611,72	1,148-1,597
C11-O(sp³)	1200,35	291,35	1,076-1,619
C11=O(sp²)	1713,08 e	514,26; 326,44	1,029-1,413; 0897-1,545
C13=O(sp²)	1713,08 e	514,26; 326,44	0,900-1,542; 1,030-1,412

Resumidamente, todos os cálculos AM1 previram um deslocamento de +150 cm⁻¹ para os estiramentos das ligações C-H de carbonos alifáticos; além disso, todos apresentam os modos antissimétricos em frequências menores aos dos simétricos. Levando em consideração os estiramentos diagnósticos desta molécula, ou seja, os estiramentos das ligações simples e duplas entre carbono e oxigênio, somente por GGA/PW91 todos os modos foram corretamente previstos. Segundo este método, os estiramentos das ligações simples C-O, quer para o carbono sp² ou sp³, esperados na faixa dos 1000-1300 cm⁻¹, foram corretamente previstos, fazendo o adendo de que, com efeito COSMO, as frequências encontradas eram de 10 a 20 cm⁻¹ maiores do que as respectivas sem efeito COSMO. Também está de acordo com os dados experimentais o fato de que os estiramentos envolvendo as ligações C(sp²)-O(sp³), ou seja, os carbonos das carbonilas ligados aos oxigênios heteroátomos da cadeia, apresentarem frequências superiores aos estiramentos envolvendo C(sp³). Os estiramentos das carbonilas, também, foram previstos acertadamente: - em 1768,21 e 1778,61 cm⁻¹ para o primeiro e segundo ésteres, respectivamente, sem efeito COSMO; - em 1713,08 e 1725,84 cm⁻¹ para ambas as carbonilas, com efeito COSMO. Como não se tem o espectro experimental do romandolídeo, todos os resultados são válidos, uma vez que estão na faixa 1700-1800 cm⁻¹ tabelada para carbonilas de ésteres. Note-se que, para estes estiramentos carbono-oxigênio, a introdução do solvente conduziu os modos vibracionais a frequências menores no espectro.

Em relação aos dados para a molécula sob vácuo, segundo cálculos AM1, somente os estiramentos das ligações C9-O e C12-O constam dentro da faixa experimental; contudo, afastam-se dos valores encontrados por GGA/PW91 em cerca de +150 cm⁻¹. As frequências previstas para os estiramentos das ligações C13-O

foram inferiores às da ligação C11-O, ainda ambas deslocadas em $+210\text{ cm}^{-1}$ (sem efeito COSMO) e $+230\text{ cm}^{-1}$ (com efeito COSMO). Por último, também os modos relacionados aos estiramentos das carbonilas foram superestimados neste método: foram previstos os valores de 2075,38 e 2086,43 para C11=O e C13=O, respectivamente, sem efeito COSMO, e 2009,72 e 2021,62, respectivamente, com efeito COSMO. Logo, a única melhora de resultados deste espectros, ao se introduzir o fator solvente implícito, foi uma correção de -10 a -20 cm^{-1} sobre os valores das frequências dos estiramento C=O; todos os demais modos foram igual e erroneamente calculados.

Do estudo em meio explicitamente solvatado, chega-se à conclusão de que os sistemas de 22 ou 5 moléculas de solvente+sóluto promoveram um mesmo espectro, no que concerne aos modos vibracionais exclusivos ao romandolídeo. Todas as deformações angulares começaram e terminaram numa mesma região do espectro, e todos os picos relativos aos estiramentos carbono-oxigênio são os mesmos. Assim, considerando o tempo de máquina e o tempo de análise do espectro consumidos (lembrando que o número de modos vibracionais previstos para o sistema com 28 moléculas foi o triplo daquele obtido para a molécula sob vácuo, e em 100 modos superior frente ao sistema de 6 moléculas), é desvantajoso o emprego de sistemas maiores para a simulação de espectros no IV. De qualquer forma, estes dois sistemas previram que os estiramentos C(sp³)-O cairiam em frequências entre $1220-1300\text{ cm}^{-1}$, o que está dentro da faixa experimental tabelada, mas supera os valores determinados por GGA/PW91 em cerca de $200-220\text{ cm}^{-1}$. Ambos os estiramentos C11-O e C13-O caíram próximos a 1500 cm^{-1} , ou seja, superavaliados em cerca de 200 cm^{-1} em relação aos valores tabelados, ou em $+300-350\text{ cm}^{-1}$ quando comparados com os valores encontrados por GGA/PW91. Por fim, os estiramentos das carbonilas foram previstos numa frequência média de 2060 cm^{-1} , o que está 300 cm^{-1} acima da frequência média determinada por GGA/PW91. Comparando estes modos com os valores obtidos para a molécula sob vácuo, por AM1, vê-se que houve uma correção em -15 cm^{-1} sobre os valores das frequências; contudo, para a molécula única submetida ao efeito COSMO e por AM1, os valores das frequências encontrados são inferiores (logo, mais próximos ao real) do que quando em meio explicitamente solvatado. Logo, como houve um afastamento dos valores reais no tocante aos estiramentos C=O, e uma manutenção dos valores das demais frequências frente aos sistemas da molécula sob vácuo e da molécula única com a inclusão do efeito COSMO, não há vantagem na incorporação explícita de moléculas de solvente com a finalidade de se reproduzir um espectro no IV.

Espectros IV sob vácuo por GGA/PW91 / DNP e B3LYP / 6-311+G(d,p)

As figuras 31 e 32 trazem os espectros gerados por GGA/PW91 e B3LYP, nesta ordem, para as moléculas **1-23** sob vácuo. Como já mencionado, todos os modos vibracionais ficam corretamente previstos por GGA/PW91. Contudo, outro funcional fora também escolhido, este mais preciso que o anterior, com o intuito de promover uma comparação entre dois funcionais, e de se ter a opção de escolher aquele que melhor convier à nova etapa de análise: a comparação do espectro teórico frente à teoria vibracional.

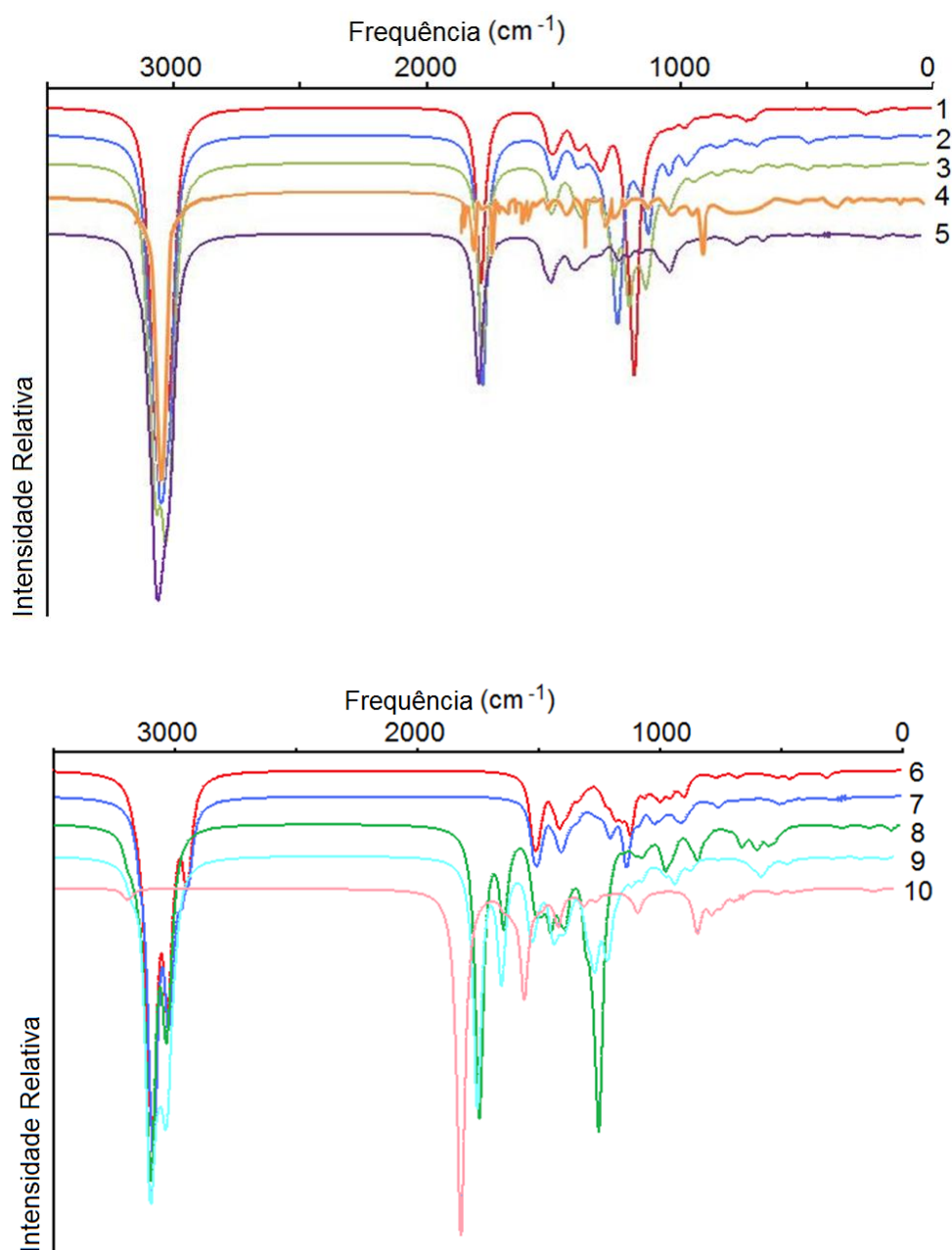


Figura 31a. Espectros obtidos por GGA/PW91 para os compostos **1-10**.

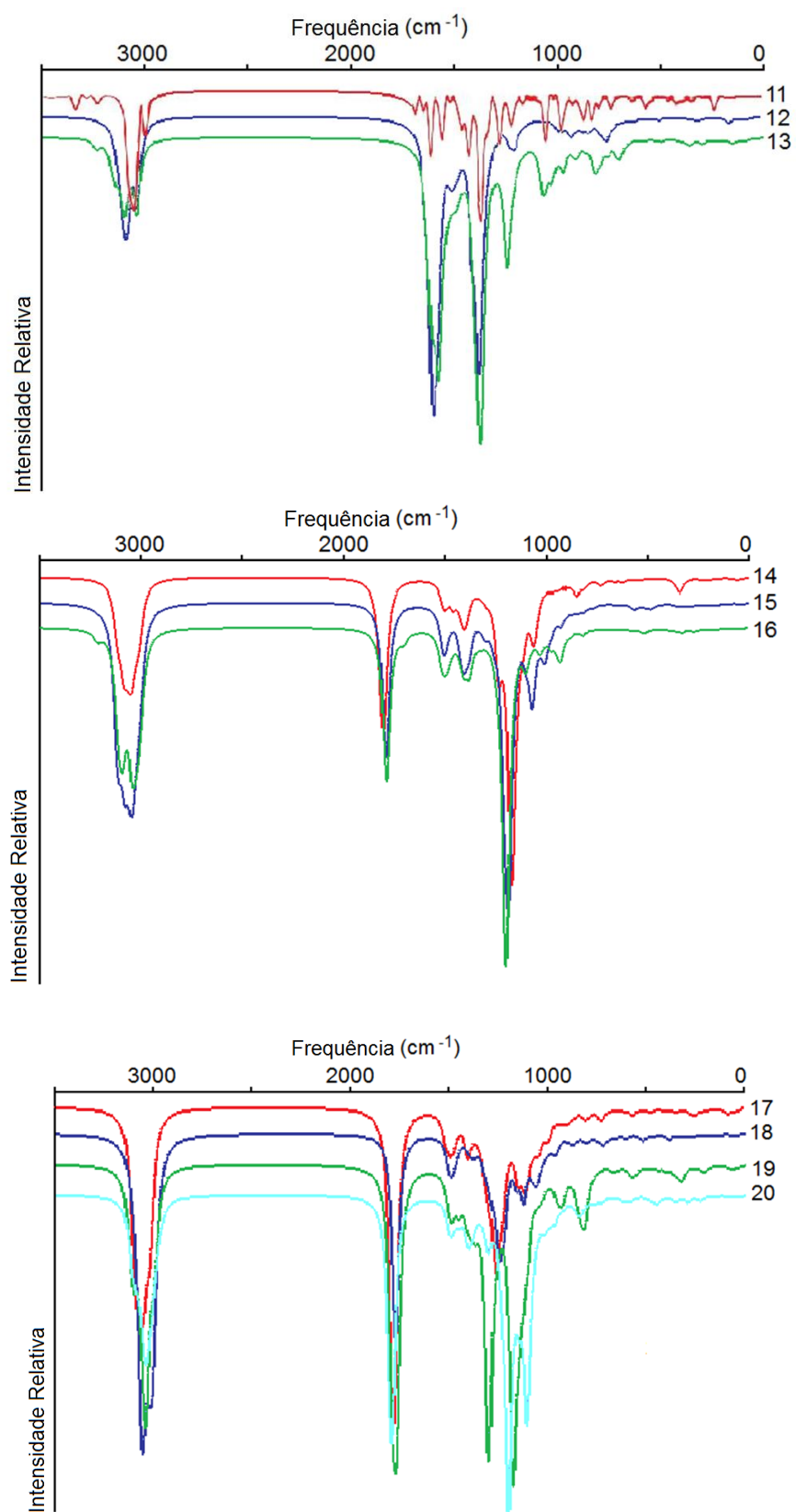


Figura 31b. Espectros obtidos por GGA/PW91 para os compostos 11-20.

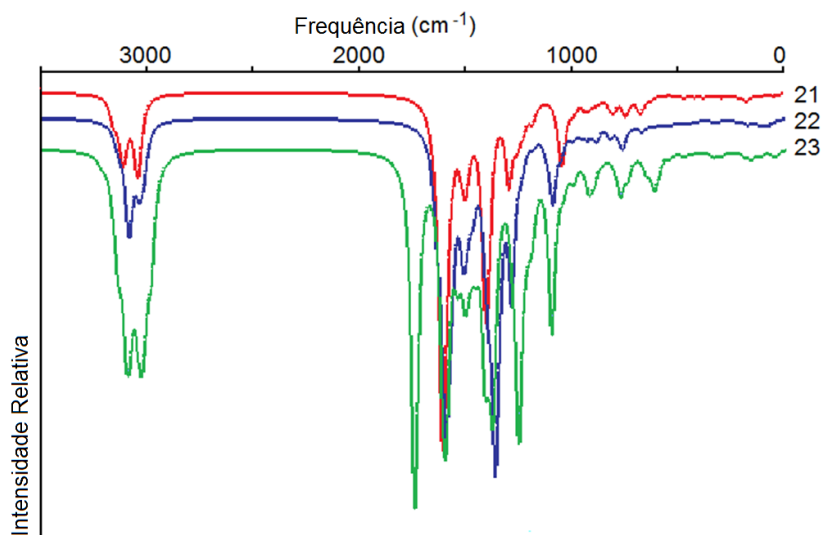


Figura 31c. Espectros obtidos por GGA/PW91 para os compostos 21-23.

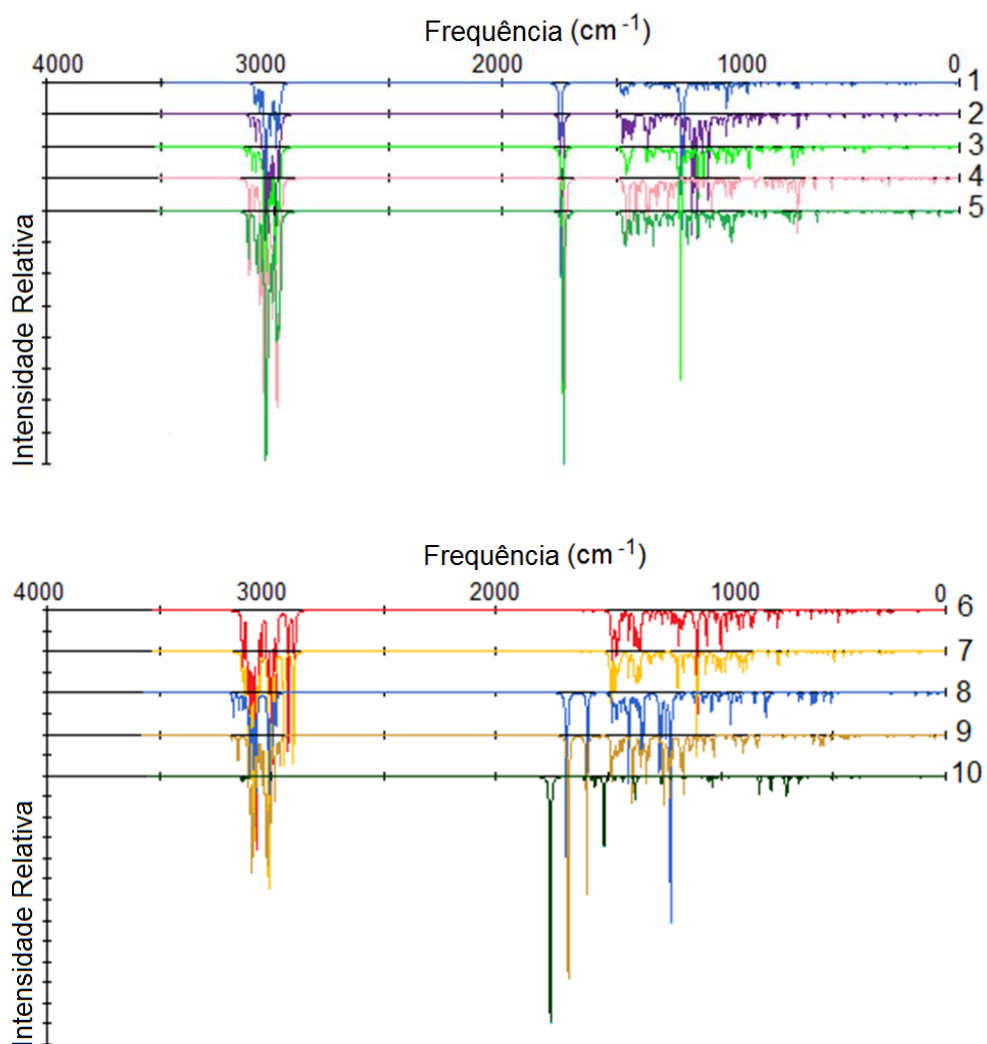


Figura 32a. Espectros obtidos por B3LYP para os compostos 1-10.

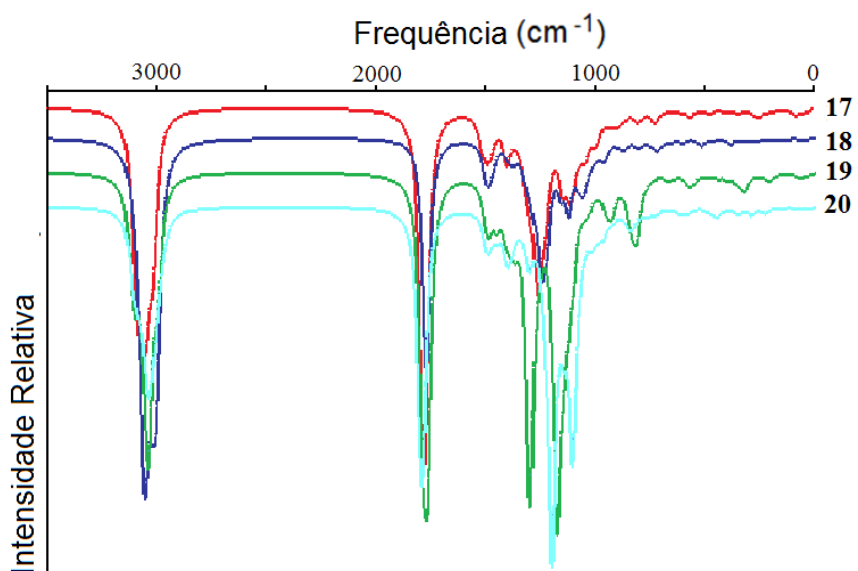
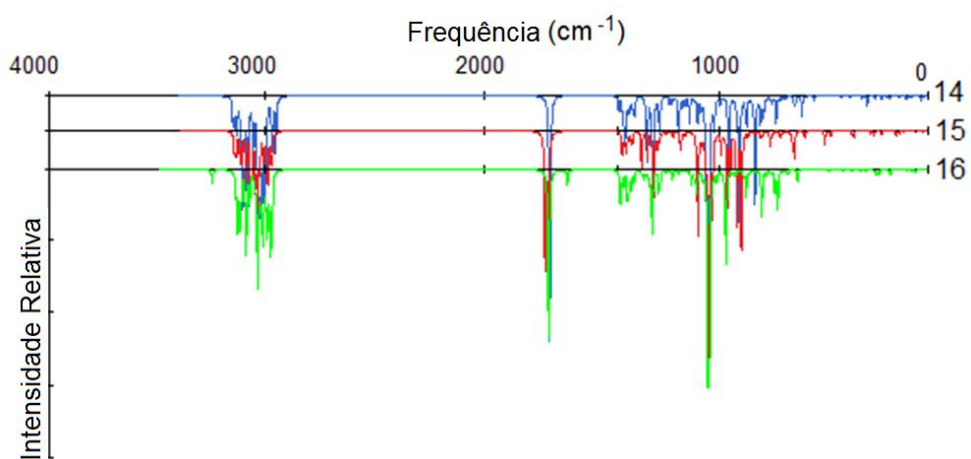
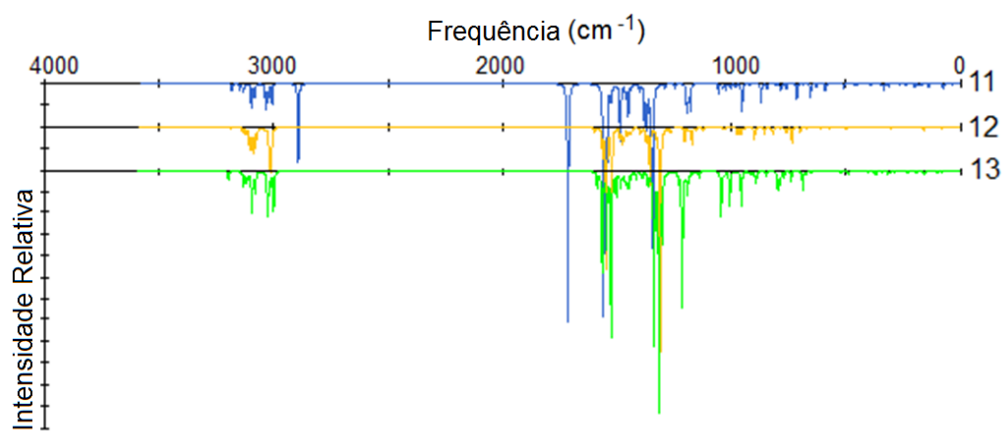


Figura 32b. Espectros obtidos por B3LYP para os compostos 11-20.

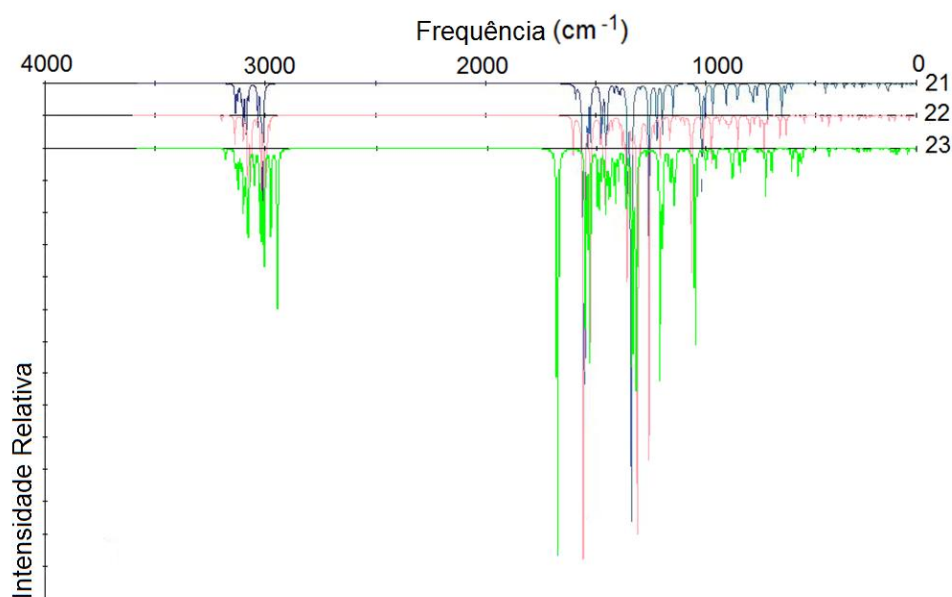


Figura 32c. Espectros obtidos por B3LYP para os compostos **21-23**.

Nos espectros gerados por GGAPW91, o estiramento C-O ocorre a frequências entre 1018 cm^{-1} (para o nitro análogo **21**) e 1220 cm^{-1} (para o (4*S*,7*R*)-galaxolídeo **7**); estiramentos C-N ocorrem abaixo de 1200 cm^{-1} ; e o estiramento C-S do tonqueno **10** aparece em 1054 cm^{-1} . O estiramento da dupla ligação C=C ocorre entre 1687 cm^{-1} (para a *cis*-globanona **4**) e 1706 cm^{-1} para seu isômero, enquanto todos os outros estiramentos de carbonos aromáticos estão na faixa dos $1543\text{-}1618\text{ cm}^{-1}$, do almíscar cetona **11** e do (4*S*,7*R*)-galaxolídeo **7**, nesta ordem. Os modos simétricos dos estiramentos do grupo nitro ocorreram em $1310\text{-}1340\text{ cm}^{-1}$, e os assimétricos, $1520\text{-}1560\text{ cm}^{-1}$. Estiramentos de alquilas e acilas são um marco muito importante no espectro: por GGAPW91, o menor valor foi o da cetona da tetralina **9**, em 1680 cm^{-1} , e a maior frequência é o análogo acíclico **20**, a 1777 cm^{-1} . Por fim, as deformações C-H se iniciam a bem baixas frequências e vão até os 1493 cm^{-1} no espectro do helvetolídeo **14**; já os estiramentos C-H começam em 2898 cm^{-1} (para o (4*S*,7*R*)-galaxolídeo **7**) e vão até 3198 cm^{-1} (no nitro análogo **22**).

Nessa mesma visão geral, para os espectros gerados por B3LYP, a menor frequência para o estiramento C-O ocorre em 1006 cm^{-1} (no romandolídeo **15**), enquanto a maior frequência se dá em 1738 (para o tonqueno **10**). O estiramento C=O ocorreu na faixa dos $1738\text{-}1810$, dos compostos indano **8** e helvetolídeo **14**. Os alquenos *cis* e *trans* globanona, e cicloalmíscar tiveram seus estiramentos C=C previstos em 1707 , 1718 , 1699 e 1712 , respectivamente; enquanto os estiramentos C=C_{aromáticos} ocorreram entre 1531 (do nitro análogo **21**) e 1650 cm^{-1} (do (4*S*,7*R*)-

galaxolídeo **7**). Por fim, as deformações C-H foram até os 1540 cm⁻¹, para o almíscar ambrete **13**, e seus estiramentos começaram em 2953 cm⁻¹ (do (4S,7S)-galaxolídeo **6**) e terminaram em 3229 cm⁻¹ (com o mesmo almíscar ambrete **13**).

Para comparar qualitativamente os dois métodos com os dados experimentais médios, estes mesmos modos vibracionais foram listados no Gráfico 8 e na Tabela 19. No gráfico 8, as bandas desenhadas representam os principais modos vibracionais coletados para todos os compostos **1-23**, e cada banda traz o intervalo de ocorrência para um só modo vibracional, desde aquele que ocorreu à menor até a maior das frequências. Torna-se possível afirmar que, para a banda dos estiramentos C-H, B3LYP e GGA/PW91 a prevê iniciando em +90 e +140 cm⁻¹ dos dados experimentais, e a conclui em +50 cm⁻¹ (por GGA/PW91) e +90 cm⁻¹ (por B3LYP). As deformações C-H terminam em +30 cm⁻¹ por GGA/PW91 e +80 cm⁻¹ por B3LYP, frente aos valores experimentais. Por GGA/PW91 os estiramentos C=C de aromáticos ficam corretamente previstos, e os estiramentos C=C de alquenos ficam desviados em +20 cm⁻¹; B3LYP gerou uma banda contínua para estes dois modos, que começou em +60 cm⁻¹ e terminou em +30 cm⁻¹. Segundo ambos métodos, o estiramento C-O ficou adequadamente calculado; com um adendo: para o tonqueno **10**, GGA/PW91 previu seu estiramento C-O em 1381 cm⁻¹, e B3LYP o encontra em 1403 cm⁻¹. Para os estiramentos C=O, GGA/PW91 gera uma banda mais larga em +20 cm⁻¹ sobre os limites superior e inferior dos dados experimentais; já B3LYP desloca essa banda em +60 cm⁻¹. Os estiramentos simétricos e assimétricos N=O dos grupos nitro foram acuradamente previstos por GGA/PW91, como também os foram os modos assimétricos por B3LYP; no entanto, B3LYP previu os modos simétricos iniciando em +30 cm⁻¹ e concluindo em -10 cm⁻¹.

Portanto, enquanto todos os resultados teóricos gerados por GGA/PW91 se adéquam aos experimentais (com uma margem habitual de ±30 cm⁻¹), por B3LYP ficaram superestimados os estiramentos e deformações das ligações C-H, e os estiramentos C=C de alquenos, e C=O de cetonas e aldeídos.

Tabela 19. Principais modos vibracionais para comparação dos dados de hamiltoniano efetivo frente aos experimentais.

Modo vibracional ^a	Frequência experimental (cm ⁻¹) ^c	Frequência teórica (cm ⁻¹)	
		GGA/PW91	B3LYP
ν C ^b -H	3150-2850	3198-2898	3229-2953
ν C-H (aldeído)	2900-2800	2954-2892	2988-2939
δ C-H	até 1465	up to 1493	up to 1540
ν C=C (alqueno)	1680-1600	1706-1687	1718-1707

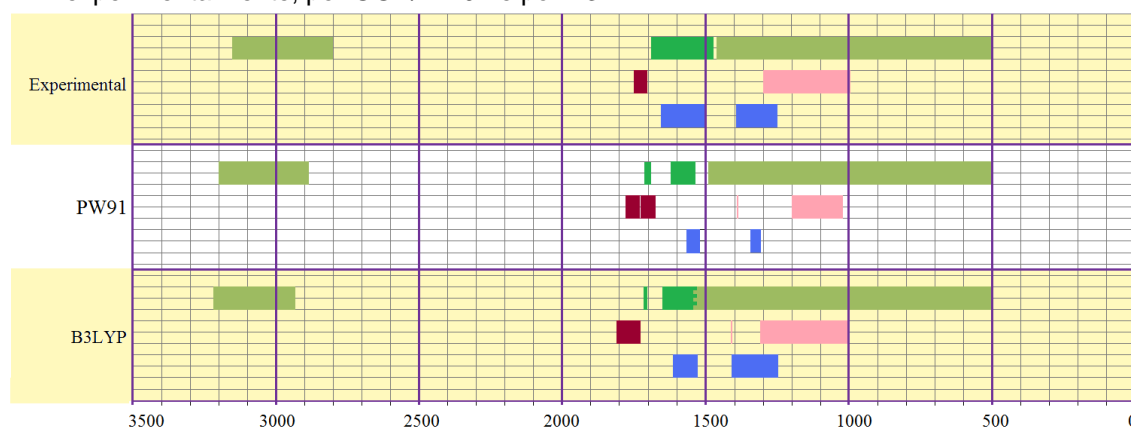
ν C=C (aromático)	1600-1475	1618-1543	1650-1531
ν C=O (aldeído)	1740-1720	1715-1693	1772-1749
ν C=O (cetona)	1725-1705	1733-1680	1784-1738
ν C=O (éster)	1750-1730	1777-1742	1810-1768
δ C-O (álcool, éter,	1300-1000	1381,1200-	1403,1312-1006
ν^{as} nitro (R-NO ₂)	1660-1500	1560-1520	1618-1531
ν^s nitro (R-NO ₂)	1390-1260	1340-1310	1417-1250

^a ν , deformações de ligações; ν^{as} , antissimétricas; ν^s , simétricas; δ , deformações angulares.

^b ν C(sp²)-H, C(sp³)-H, C(aromático)-H

^c Introduction to Spectroscopy- 4th edition; Donald L. Pavia; Gary M. Lampman; George S. Kriz; James R. Vyvyan; Cengage Learning, 2010.

Gráfico 8. Intervalos dos modos vibracionais mais importantes nos compostos **1-23**, obtidos experimentalmente, por GGA/PW91 e por B3LYP.



*Os modos vibracionais foram organizados em função dos átomos ligantes e da ordem de ligação estabelecida: no *verde escuro*, estiramentos C=C; no *verde claro*, modos C-H; no *rosa*, estiramentos C-O; no *vinho*, estiramentos C=O; e no *azul*, estiramentos N=O.

A comparação entre as intensidades médias geradas por GGA/PW91 e B3LYP também foi feita. Ainda que todas as intensidades relativas estejam coerentes, dentro de cada espectro e para cada um dos dois métodos, a tabela a seguir demonstra uma diferença significativa na previsão destas intensidades dentro da faixa de 1300-1700 cm⁻¹ para os métodos em DFT. Observa-se assim que as intensidades na região dos 700 e 1000 cm⁻¹ são cerca de 10% mais intensas em GGA/PW91 do que em B3LYP. Mas, para a banda em 1500 cm⁻¹, a média de B3LYP é aproximadamente 50% superior à de GGA/PW91.

Tabela 20. Médias das intensidades teóricas por GGA/PW91 e B3LYP nas regiões de 700 cm^{-1} , 1000 cm^{-1} e 1500 cm^{-1} no espectro IV.

Funcional	Médias das intensidades		
	500-900 cm^{-1}	800-1200 cm^{-1}	1300-1700 cm^{-1}
PW91	85,97	372,28	265,27
B3LYP	79,19	336,35	378,53

Para quantificar os resultados colhidos da comparação entre espectros experimentais e teóricos, o espectro experimental de cada molécula em particular foi comparado com seus dados teóricos, como consta na Tabela 21. Na literatura foram encontrados os espectros com compostos **1-5**, **8**, **10** e **12**. Os modos vibracionais elencados como parâmetros foram:

- (i) os dos picos mais intensos referentes ao estiramento C-O;
- (ii) o pico mais intenso para o estiramento C=O;
- (iii) o pico mais intenso para os estiramentos simétrico e assimétrico da ligação C-H;
- (iv) a maior frequência para a deformação C-H;
- (v) o pico mais intenso para o estiramento C=C; (vi) o pico mais intenso para os estiramentos simétrico e assimétrico da ligação N=O. Estes parâmetros em conjunto informam acerca da acurácia dos métodos teóricos, uma vez que todos os grupos funcionais ficaram representados, e porque todo o espectro foi varrido.

Outra informação contida na Tabela 21 se apresenta nas colunas “DIFF”, que informam para cada modo i a diferença entre o valor experimental (FreqExp) e teórico (FreqTeo):

$$DIFF_i = \text{FreqExp}_i - \text{FreqTeo}_i \quad (\text{Equação 18}).$$

A média aritmética das diferenças absolutas é apresentada na Tabela 22. Dá-se o nome de “Desvio 1” às médias dos valores de DIFF excetuando-se as contribuições dos estiramentos C-H, e de “Desvio 2” à média dos valores de DIFF somente dos mencionados modos. Esta separação se fundamenta no fato de que os estiramentos C-H foram superestimados em mais de 100 cm^{-1} para ambos os métodos, um desvio muito superior ao experimentado pelos demais modos vibracionais e que, se considerados juntamente, deformariam o resultado final.

$$\text{Desvio}_n = \frac{\sum |DIFF_i|}{i} \quad (\text{Equação 19})$$

Tabela 21. Modos vibracionais mais importantes para os compostos **1-5, 8, 10** e **12**, de acordo com GGA/PW91, B3LYP e com os dados experimentais.

		ν C=O	DIFF	ν C=O	DIFF	ν C-H	DIFF	δ C-H	DIFF	highest								
										ν C=C	DIFF	ν N=O	DIFF	ν N=O	DIFF	ν N=O	DIFF	
1	DFT	1207	28	33	1748	-9	3017	3034	-160	-108	1479	-18						
	B3LYP	1181	54	38	1786	-47	3033	3069	-176	-143	1517	-56						
	exp	1235	1248		1739		2857	2926			1461							
2	DFT	1099	10	7	1739	-7	2999	3027	-153	-94	1474	-14						
	B3LYP	1124	-15	-2	1778	-46	3012	3058	-166	-125	1512	-52						
	exp	1109	1238		1732		2846	2933			1460							
3	DFT	1121	-12	18	1738	-6	2991	3037	-145	-104	1481	-21						
	B3LYP	1194	-85	-16	1774	-42	3029	3063	-183	-130	1510	-50						
	exp	1109	1238		1732		2846	2933			1460							
4	DFT				1726	-11	2990	3051	-124	-123	1475	-15	1687					
	B3LYP				1774	-59	3010	3051	-144	-123	1513	-53	1707					
	exp				1715		2866	2928			1460							
5	DFT				1733	-18	2994	3039	-128	-111	1473	-13	1706					
	B3LYP				1773	-58	3031	3057	-165	-129	1511	-51	1718					
	exp				1715		2866	2928			1460							
8	DFT				1685	5	3005	3083	-115	-122	1483	-13	1594	11				
	B3LYP				1738	-48	3033	3089	-143	-128	1518	-48	1639	-34				
	exp				1690		2890	2961			1470		1605					
10	DFT				1759	-19												
	B3LYP				1807	-67												
	exp				1740													
12	DFT						3019	3086	-139	-105	1487	-7	1598	7	1356	4	1547	3
	B3LYP						3041	3090	-161	-109	1512	-32	1610	-5	1373	-13	1599	-49
	exp						2880	2981			1480		1605		1360		1550	

Tabela 22. Desvios estimados sobre as diferenças entre as frequências experimentais e teóricas para GGA/PW91 e B3LYP.

Método	Desvio 1 (cm ⁻¹)	Desvio 2 (cm ⁻¹)
GGA/PW91	13	124
B3LYP	43	145

Pode-se, por fim, afirmar que os resultados teóricos gerados por GGA/PW91 são mais acurados do que aqueles por B3LYP, cujos desvios são iguais a 13 e 43 cm⁻¹, respectivamente. Ainda assim, percentualmente eles correspondem a desvios de 3,25% (para GGA/PW91) e 10,75% (para B3LYP) sobre todos os 4000 cm⁻¹ do espectro, o que dá aos métodos grande poder de previsibilidade. Simultaneamente, estes dois métodos engendram num grande desvio sobre a previsão dos estiramentos C-H, nos valores de +124 cm⁻¹ e +145 cm⁻¹ para GGA/PW91 e B3LYP, nesta ordem. Tais valores não comprometem essa pesquisa, todavia, haja vista a investigação pelo odor almiscarado não se fazer depender desta região do espectro.

Comparação dos espectros *ab initio* com a teoria vibracional

Os dados de GGA/PW91 e B3LYP serão considerados na investigação frente às bandas assinaladas pela teoria vibracional como responsáveis pelo odor almiscarado, a saber: bandas centradas em 700, 1000, 1500 (ou 1750) e 2200 cm⁻¹, cada qual com largura de 400 cm⁻¹.

As tabelas 23 e 24 reúnem as informações desta investigação, de forma a dispor os compostos **1-23** nas linhas, e as bandas diagnósticas, nas colunas. Os compostos foram reunidos em suas classes: MCM para almíscares macrocíclicos (do inglês, *macrocyclic musks*), PCM para almíscares policíclicos, NM para nitro-almíscares, ACM para almíscares acíclicos; MCa para análogos dos análogos macrocíclicos, Aa para análogos dos almíscares acíclicos, e Na para os análogos dos nitro-almíscares. Como não houve modo que ocorresse em 2200 ±200 cm⁻¹, não há coluna correspondente.

Recurso matemático estabelecido

Para cada classe almiscarada, a média (*ave*) das frequências centrais (Equação 20) e o desvio padrão (*std*) (Equação 23) foram estimados: estes valores foram alocados à direita da célula das frequências centrais. A célula seguinte encabeça a coluna que contém as diferenças (*diff*) de cada frequência central e da média das frequências centrais (Equação 24).

$$ave_{group} = \frac{1}{n} \sum_{n=1}^f cf_n \quad (\text{Equação 20})$$

em que cf_n representa a frequência central estipulada para cada grupo (MCM, PCM...), situação que define os limites superior e inferior para n , tal que $n=\{1,5\}$ para MCM e PCM, e $n=\{1,2\}$ para NM e ACM.

Para se estimar qual seria a frequência central desta banda, levando em consideração a contribuição de todos os modo vibracionais, procedeu-se da seguinte maneira:

> Somam-se as intensidades das frequências contribuintes e, atribuindo a este valor o total de 100%, calcula-se a valor peso (Vp), dado em %, da intensidade de cada frequência;

$$Vp = \frac{100 I_i}{\sum_{i=1}^n I_n} \quad (\text{Equação 21})$$

> Multiplica-se o valor peso pelo valor da frequência correspondente. O somatório da multiplicação de cada modo vibracional, dividido por 100, gera o valor da frequência central.

$$\text{frequencia central} = 0.01 \sum_{i=1}^n I_i (Vp_i \times v_i) \quad (\text{Equação 22})$$

Os demais recursos criados são

$$\text{std}_{group} = \sqrt{\sum_{n=1}^f [(fc_n - \text{ave}_{group})^2]} \quad (\text{Equação 23})$$

e

$$\text{diff}_n = fc_n - \text{ave}_{group} \quad (\text{Equação 24})$$

Os valores ave_{group} e std_{group} encontrados para a classe MCM foi mantida para a classe MCa; da mesma forma, aqueles gerados para NM se aplicaram a Na, e aqueles de ACM se repetiram para Aa.

Finalmente, se permitiu a cada valor diff_n ser igual ou menor do que duas vezes o valor de seu respectivo std_{group} .

$$\text{diff}_n \leq 2 \times \text{std}_{group} \quad (\text{Equação 25})$$

Se este fosse o caso, torna-se possível dizer que os dados teóricos se enquadram na demanda da teoria vibracional para aquela banda particular; caso contrário, não há o ajuste. Repetindo o processo para as três bandas do espectro, ou um sinal verde ou laranja é gerado nas tabelas. O sinal verde indica a obediência à Equação 25 nas três

bandas diagnósticas; a saída laranja informa que pelo menos uma destas três bandas apresentou um valor diff_n superior ao dobro de seu $\text{std}_{\text{group}}$.

Coleção e interpretação dos dados

As tabelas 23 e 24, agora devidamente explicadas, constituem o modelo de relação estrutura-atividade construído nesta tese. Ao dividir os compostos segundo suas classes estruturais, na extrema esquerda, a resposta do ajuste ou desajuste das bandas teóricas frente àquelas da teoria vibracional vem sinalizada em cores, na extrema direita. As tabelas têm, assim, todo o trabalho teórico relativo aos espectros a nível DFT resumido, e toda a elaboração matemática no tratamento da informação. Elas foram construídas com o apoio e orientação do pesquisador Dr. Jean-Marie Bernassau, no período do estágio doutoral em Montpellier, França. Cada uma delas será pormenorizada a seguir, na busca do significado químico, estrutural e espectroscópico, contido na seleção de moléculas almiscaradas que as distinga da seleção dos compostos não-almiscarados.

Tabela 23. Frequências centrais calculadas para as bandas centradas em 700, 1000 e 1500 cm^{-1} para os compostos 1-23 segundo dados por **GGA/PW91**.

	Sub st.	Frequencia central (cm^{-1})									
		em 700	ave std	diff	em 1000	ave std	diff	em 1500	ave std	diff	
MCM	1	742	743	-1	1030	1049	-19	1429	1411	18	0
	2	761	12	18	1096	31	47	1404	11	-7	0
	3	748		5	1047		-2	1417		6	0
	4	734		-9	1016		-33	1405		-6	0
	5	730		-13	1057		8	1402		-9	0
PCM	6	751	733	18	1046	1020	26	1423	1480	-57	0
	7	769	34	36	1051	48	31	1424	54	-56	0
	8	678		-55	977		-43	1527		47	0
	9	731		-2	1066		46	1532		52	0
	10	736		3	959		-61	1495		15	0
NM	11	735	755	-20	1033	1019	14	1634	1589	45	0
	12	763	17	8	1002	16	-17	1567	39	-22	0
	13	766		11	1023		4	1567		-22	0
ACM	14	784	784	0	1084	1086	-2	1402	1411	-9	0
	15	762	23	-22	1079	9	-7	1401	16	-10	0
	16	807		23	1096		10	1429		18	0
MCa	17	751	743	8	1067	1049	17	1405	1411	-7	0
	18	726	12	-17	1049	31	0	1417	11	6	0
Aa	19	779	784	-6	1073	1086	-13	1411	1411	0	0
	20	757	23	-28	1105	9	19	1403	16	-8	1
Na	21	733	755	-21	1033	1019	13	1557	1589	-32	0
	22	757	17	2	1006	16	-13	1549	39	-40	0
	23	717		-38	1060		41	1655		66	2

Tabela 24. Frequências centrais calculadas para as bandas centradas em 700, 1000 e 1500 cm^{-1} para os compostos **1-23** segundo dados por **B3LYP**.

	Subs t.	Frequencia central (cm^{-1})									
		em 700	ave std	diff	em 1000	ave std	diff	em 1500	ave std	diff	
MCM	1	754	748	6	1142	1093	48	1407	1423	-16	0
	2	768	16	20	1066	39	-27	1428	10	5	0
	3	749		1	1116		23	1421		-2	0
	4	744		-3	1099		5	1430		6	0
	5	723		-25	1044		-49	1429		6	0
PCM	6	749	722	28	1068	1019	49	1450	1476	-26	0
	7	752	51	31	1052	62	33	1450	32	-27	0
	8	692		-30	971		-48	1461		-15	0
	9	646		-75	1069		50	1499		23	0
	10	768		47	936		-83	1520		44	0
NM	11	754	766	-12	952	977	-26	1602	1597	5	0
	12	771	10	5	993	22	16	1595	5	-2	0
	13	772		7	987		9	1593		-3	0
ACM	14	722	732	-10	1101	1127	-26	1424	1435	-12	0
	15	771	35	39	1130	24	3	1431	14	-4	0
	16	703		-29	1149		22	1451		15	0
MCa	17	750	748	2	1067	1093	-26	1418	1423	-5	0
	18	726	16	-22	1072	39	-21	1432	10	9	0
Aa	19	784	732	52	1097	1127	-30	1357	1435	-78	1
	20	763	35	31	1087	24	-40	1410	14	-26	1
Na	21	742	766	-24	1015	977	38	1601	1597	4	1
	22	767	10	1	1150	22	173	1600	5	3	1
	23	702		-64	1068		91	1675		78	3

Carência da banda em 2000-2400 cm^{-1}

Nenhuma das tabelas informa a existência de algum modo na região de 2000-2400 cm^{-1} . Esta banda foi descrita na teoria vibracional como a dos estiramentos de carbonilas, e só foi encontrada nesta faixa por AM1, como comentado previamente. Por cálculos *ab initio*, o mencionado modo foi vislumbrado em 1680-1810 cm^{-1} , e contribuiu no cômputo das frequências centrais em 1750 cm^{-1} de nitro-compostos. Em termos estruturais, os compostos **6**, **7**, **12** e **13** não possuem grupos carbonila, e são

almíscares notórios, enquanto os compostos **17**, **18**, **19**, **20** e **23** apresentam esta função e não são almiscarados.

Assim, os estiramentos de carbonila não podem ser adotados como critério para a construção de um perfil espectros IV-atividade almiscarada.

Dados por GGA/PW91 e atividade almiscarada

A Tabela 23 (que contém os resultados de GGA/PW91) apresenta somente duas moléculas, os não-almíscares **20** e **23**, que falharam na perfeita concordância entre bandas teóricas e diagnósticas pela teoria vibracional. Para o análogo acíclico **20**, sua *cf* em 1000 cm^{-1} foi bem superior à $\text{ave}_{\text{group}}$: este composto tem os dois estiramentos O-C_{sp2} em 1090 e 1144 cm^{-1} atrelados a altos valores de intensidade, e participantes do cálculo da *cf*. Por sua vez, os compostos **14-16** e **19** tiveram um destes estiramentos previstos em frequências superiores a 1200 cm^{-1} , de forma a não inflacionarem suas previsões de *fc*. Quanto ao composto **23**, sua *fc* em 700 cm^{-1} ficou bem abaixo da média do grupo, enquanto sua *fc* em 1000 cm^{-1} é superior à média. Isto se deu porque, para a banda em 700 cm^{-1} , as intensidades colhidas foram bastante inferiores a todos os demais nitro-compostos, gerando valores peso menores (ver Equação 21), e, em consequência, uma menor *fc*. No que concerne à banda em 100 cm^{-1} , o estiramento da ligação O-C_{sp3}, ocorrido em 1073 cm^{-1} teve sua intensidade 8,7 vezes superior ao segundo modo mais intenso, incorrendo na exposta *fc*.

Em consequência, baseando-se nos resultados gerados por GGA/PW91, e se valendo dos recursos matemáticos aqui estabelecidos, não é possível estabelecer uma relação entre os modos vibracionais no IV e a presença do odor almiscarado.

Dados por B3LYP e atividade almiscarada

A Tabela 24 (contendo os resultados de B3LYP) informa que os almíscares **1-16** tiveram suas frequências centrais ajustadas às diagnósticas, segundo a teoria vibracional. As sub-classes Aa e Na apresentaram ao menos uma *fc* fora do intervalo permitido pela Equação 25. O composto **23**, por exemplo, é o único não-almiscar com a função aldeído, e seu estiramento C=O ocorre na faixa dos $1550-1950$ estudada, superestimando o respectivo valor da *fc*. Contudo, o nitro almíscar **11** também tem um aldeído cujo estiramento consta na região estudada, mas sua *fc* é ainda 70 cm^{-1} inferior àquela de **23**. Ainda refletindo sobre a Tabela 24, é possível dizer que os

análogos acíclicos **19** e **20** têm suas *fcs* previstas a valores inferiores na banda de 1500 cm^{-1} , sendo esta a única banda na qual não concordam com a teoria vibracional. Em $1500 \pm 200\text{ cm}^{-1}$ são vislumbradas as deformações de hidrocarbonetos do tipo tesoura e os estiramentos C=C de alquenos e aromáticos; e, de fato, **19** e **20** carecem das gem-dimetila no cicloexano que é observada nos almíscares **14** e **15**. Apesar de **16** não apresentar essa gem-dimetila, ele possui dois grupos alcenos, cujos estiramentos constam na região estudada.

As subclasses MCa e MCM apresentaram as mesmas frequências no espectro, mas três razões podem ser elencadas para explicar o odor diferente destes MCa, uma de ordem biológica, as outras referentes ao problema das intensidades no IV das deformações de alcanos. Primeiro, como os dois MCa apresentam fragrância *amadeirada*, segundo a literatura, por serem menores, é provável que possam se ligar a uma variedade maior de OR's, o que estaria em oposição ao comportamento almiscarado - para se ter esta característica os dois MCa deveriam, provavelmente, se ligar a pouquíssimos receptores, ou a um só. Segundo, como os compostos **18** e **19** diferem dos MCM na ausência de dois grupos metilenos, é possível sugerir que tal perda conduz a uma soma dos modos vibracionais C-H muito baixa para ser detectada por seu Receptor de Odorante (OR's), como sugerido por Simon Gane, em artigo de 2013 citado previamente.¹²⁹ Ademais, Turin concluiu em seu artigo de 2002 que os espectros gerados por CHYPRE para os amadeirados não-alcóolicos se assemelham aos dos almíscares,¹¹⁵ e se diferenciam dos almíscares em apresentar uma banda mais intensa em 2200 cm^{-1} . Contudo, como já discutido, a nível DFT e para as moléculas selecionadas, essa banda não existe, ao que não se torna possível a comparação dos espectros de **18** e **19** frente aos dos almíscares **1-5** neste intervalo de frequências, por uma limitação no emprego de espectroscopia IV em substituição ao algoritmo CHYPRE de Turin.

Recurso estatístico estabelecido

Em parceria com o professor Afrânio M. C. Vieira, do Departamento de Estatística da Universidade Federal de São Carlos, definiu-se um tratamento estatístico com o intuito de investigar a possibilidade da redução dos números de modos vibracional presentes em cada intervalo de 400 cm^{-1} e, assim, obter-se informações mais precisas quanto a quais modos vibracionais seriam relevantes. Desta forma, foram determinados os intervalos de confiança (IC) para cada frequência central.

Há, na literatura estatística, diferentes possibilidades na construção de intervalos de confiança. Segundo o estudo de simulação apresentado em Gatz & Smith,²⁸⁷ o comportamento da distribuição amostral de \bar{x}_w influi diretamente na metodologia a ser utilizada. Estes autores sugerem que, caso se tenha pequena amostragem, ou se o comportamento das medidas e dos pesos forem muito variáveis, sugere-se a utilização do método *bootstrap*²⁸⁸ para a estimativa de erros padrão, assim como o cálculo dos intervalos de confiança.²⁸⁹

Este método, apesar de ser computacionalmente intensivo, é conceitualmente simples, e se baseia em reamostragens (amostras com reposição) dos pares de observações (x_i, w_i) . Na amostragem de frequências e intensidades, tanto ocorre haver poucos modos dentro de algum intervalo (como para o tonqueno **10**, no intervalo de 1300-1700 cm^{-1} , ao apresentar somente 9 modos vibracionais), como ocorre que a amostragem não possui uma distribuição normal dos modos ao longo do intervalo.

Os histogramas, como o do Romandólídeo, **14** (Figura 33), e aqueles dos demais compostos, todos apresentados no Anexo V, comprovam a não-normalidade desta distribuição, mais proeminente nos compostos **16** e **19**. No anexo em questão, houve a necessidade de promover um corte na apresentação dos dados, porque, ao todo, seriam 138 histogramas. Assim constam somente aqueles gerados por GGA/PW91, e na região dos $700 \pm 200 \text{ cm}^{-1}$.

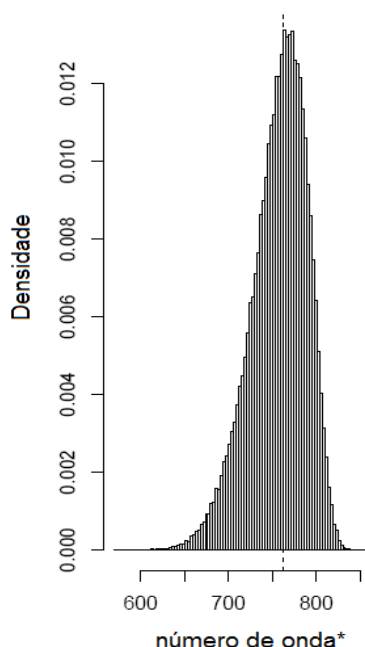


Figura 27. Histograma referente às frequências teóricas estipuladas por GGA/PW91 para o Romandólídeo **14** no intervalo de 500-900 cm^{-1} .

Dentre os vários métodos para o cálculo dos intervalos de confiança *bootstrap* foi utilizado o método não-paramétrico percentil com correção de viés (BCa). Foi utilizada a linguagem de computação estatística R,²⁹⁰ junto com a biblioteca *boot* para gerar o processo de reamostragem.²⁹¹ Para cada tabela de dados foram geradas 100 mil reamostras, para as quais foram calculadas as médias ponderadas, e destas 100 mil médias, foram calculados os erros padrão, os *percentis de 0,5% e 99,5%*, utilizados para calcular o intervalo a 99% de confiança.

As tabelas a seguir contêm as frequências centrais e seus respectivos IC para o Romandolídeo **14**, a título de exemplificação.

Tabela 25. Médias ponderadas e intervalo de confiança para o Romandolídeo **14**, segundo método *bootstrap*.

Método computacional	Nº de modos	Média ponderada	Limite inferior	Limite superior	Largura da banda
GGA/PW91	16	762,380	672,040	824,042	152,002
	28	1106,4887	1025,9923	1154,687	128,695
	26	1401,470	1371,461	1432,697	61,236
B3LYP	15	722,409	591,211	815,784	224,573
	29	1100,8915	1007,8409	1174,852	164,012
	36	1423,618	1386,278	1455,030	68,752

A definição dos intervalos de confiança proporcionou uma redução significativa na largura das bandas em estudo, acentuadamente para o caso daquela centrada em 1500 cm^{-1} . Pôde-se, assim, evidenciar a peculiaridade desta última banda, a qual abrange uma região no espectro de moléculas orgânicas onde há a ocorrência de modos vibracionais a frequências menores que 1500 cm^{-1} , os quais, obrigatoriamente, cessam em valores superiores a 1500 cm^{-1} . Ilustra esta observação o fato de que, para o romandolídeo, o limite inferior do intervalo de confiança está mais distante da média ponderada do que o limite superior, segundo os dados gerados por B3LYP.

Os dados estatísticos resumidos para os demais compostos estão apresentados na Tabela 26. Nela foram calculadas as larguras das bandas dentro do IC, como sendo a diferença entre o limite superior e o inferior. A seguir foram estipulados

valores percentuais para esta largura, supondo os 400 cm^{-1} como 100%. Novamente, para os IC estipulados em 1500 cm^{-1} , os percentuais são quase a metade daqueles das demais bandas.

Tabela 26. Dados percentuais sobre as larguras das bandas para os compostos **1-23**, segundo método *bootstrap*.

Composto	GG/PW91			B3LYP		
	$\sim 700\text{ cm}^{-1}$	-1000cm^{-1}	$\sim 1500\text{cm}^{-1}$	$\sim 700\text{ cm}^{-1}$	-1000cm^{-1}	$\sim 1500\text{cm}^{-1}$
1	40,39653	27,20085	16,42575	32,37768	41,11453	26,03925
2	36,3334	33,36488	15,28075	32,3143	34,14728	20,86025
3	28,48925	32,30073	13,4335	40,80393	30,0743	20,1865
4	29,93215	30,39745	15,192	28,1081	296,6961	17,8605
5	32,99463	30,37845	17,96875	33,61248	25,05163	16,9555
6	41,53593	32,68595	18,4415	60,3793	32,1934	21,8015
7	46,51065	33,15873	17,75975	61,0883	33,1387	21,10875
8	49,06018	41,91085	64,36775	55,84768	41,5882	50,18275
9	59,03183	38,96323	62,72025	58,40033	50,007	48,35125
10	34,67083	61,2831	39,42975	32,75688	63,82595	42,1725
11	46,3783	51,16178	41,0425	49,45963	35,39	14,372
12	26,7242	54,54985	8,595	29,11058	62,96993	11,51325
13	30,19693	43,08538	5,615	28,22758	46,60205	10,53375
14	53,1087	35,1966	14,24825	39,355	37,27698	13,565
15	38,00053	32,17368	15,309	56,14323	41,75278	17,188
16	66,69483	43,03838	27,5355	60,2198	58,47518	28,5185
17	42,25343	30,58728	17,41075	46,79073	24,52768	23,739
18	39,52328	25,56675	21,0385	46,09865	30,85188	26,95325
19	32,53065	44,24048	15,3055	46,40643	51,82765	28,9945
20	36,47745	27,36887	12,95325	37,97535	44,61988	29,08675
21	31,96728	46,83475	8,7175	32,64673	50,38125	11,76325
22	36,17395	39,0764	9,80775	39,27638	37,3258	15,27425
23	43,51233	37,35783	31,4775	36,43293	47,17843	39,697
Média	40,10857	37,90792	22,17721	42,7753	52,91376	24,2051

Apesar da efetiva redução no volume de dados advinda da construção destes IC, a interpretação dos modos vibracionais não foi diferente daquela já colhida. Ainda assim, um estudo mais aprofundado sobre a relevância dos modos vibracionais, então presentes dentro do IC, se dará nos anos que seguirem este estudo.

Ainda outra informação foi colhida: as médias ponderadas dos almíscares foram comparadas às dos não-almíscares para investigar se há, ou não, uma diferença estatística entre elas. O método utilizado foi o da estatística F da ANOVA,²⁹² mas, ao invés de utilizar a distribuição probabilística F como referência, foi empregado um teste de permutação, que é mais robusto do que os tradicionais.²⁹³ Ele consiste em tomar um grande número de permutações aleatórias (99999 permutações) dos dados para, então, calcular a estatística F da ANOVA para cada permutação, sob uma dada hipótese H_0 . Segue-se a comparação dos valores da estatística F dos dados originais (sem permutá-los) para o cálculo das proporções de valores superiores das permutações ao valor original. Uma baixa proporção constitui um indicativo de que a hipótese nula deve ser rejeitada, em favor da hipótese primeira. Tal proporção fica descrita pelo valor de $-P$, constante na Tabela 27.

As hipóteses lançadas foram:

$$\left\{ \begin{array}{l} H_0: \text{média do grupo almiscarado} = \text{média do grupo não almiscarado} \\ H_1: \text{média do grupo almiscarado} \neq \text{média do grupo não almiscarado.} \end{array} \right.$$

Tabela 27. Valores de $-P$ segundo estatística F da ANOVA.

Banda	por GGA/PW91	por B3LYP
em 700 cm⁻¹	0,20416	0,06723
em 1000 cm⁻¹	0,21563	0,68467
em 1500 cm⁻¹	0,50686	0,03798

No emprego dos dados gerados por GGA/PW91, a estatística F acusa diferenças entre os grupos almiscarado e não-almiscarado, sem expressiva diferença por parte de alguma banda; ao passo que, por B3LYP, as bandas em 700 cm⁻¹ e 1500 cm⁻¹ geraram diferenças fortemente significativas.

Logo, apesar dos caminhos diferentes, ambas as abordagens, a matemática e a estatística, chegaram a conclusões similares: não é possível afirmar a semelhança ou diferença entre almíscares e não-almíscares por GGA/PW91, enquanto que por B3LYP as diferenças são acentuadas.

Estas ferramentas de estudos mostraram-se ricos mecanismos de pesquisa e muito haveria ainda a ser explorado. Contudo, a evolução da pesquisa com este enfoque não se dará mais nesta tese, mas, potencialmente, em pesquisas futuras.

Referências

- ²⁸² Ramos, J. C. S.; Hollauer, E.; Cardoso, S. P.; *Quim. Nova* **1999**, *22*(5), 684.
- ²⁸³ <http://webbook.nist.gov/chemistry>, acessado em 2009.
- ²⁸⁴ <http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs>, acessado em 2009.
- ²⁸⁵ Scott, A. P.; Radom, L.; *J. Phys. Chem.-US* **1996**, *100*(41), 16502.
- ²⁸⁶ http://www.cursosvirtuais.pro.br/areasatuacao/EscolaCBPF/index.htm#_Toc106797737
- ²⁸⁷ Gatz, D.F.; Smith, L. *Atmospheric Environment* 1995, *29*(11), 1185.
- ²⁸⁸ Davison, A. C.; Hinkley, D. V. *Bootstrap Methods and Their Applications*. 1995, Cambridge University Press, Cambridge. ISBN 0-521-57391-2
- ²⁸⁹ Gatz, D.F.; Smith, L. *Atmospheric Environment* 1995, *29*(11), 1195.
- ²⁹⁰ R Core Team (2013). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org/>.
- ²⁹¹ Canty, A.; Ripley, B. *boot: Bootstrap R (S-Plus) Functions*. 2012. R package version 1.3-7.
- ²⁹² Fisher, R. A.; *Statistical Methods for Research Workers*. Edinvergh, reino Unido: Oliver & Boyd, 1925.
- ²⁹³ Good, Philip (2005) *Permutation, Parametric and Bootstrap Tests of Hypothesis* (3rd ed.), Springer

Capítulo 5

Conclusões e Perspectivas

Este capítulo conclusivo versará sobre a avaliação dos resultados alcançados, tendo por norte os objetivos traçados.

Os estudos teóricos se iniciaram com uma completa varredura conformacional, através de trajetórias dinâmicas. Os parâmetros definidos como suficientes e acurados para a análise da flexibilidade conformacional foram temperatura a 350K, tempo de análise de 1ns, com timestep de 1 fs, para *ensemble* canônico NVT. Estas condições se devem ao fato de que a base de dados apresenta compostos com flexibilidade e dimensões restritas. Temperaturas mais altas (500 e 650 K) e diferentes tempos (300ps, 1 ns) foram cuidadosamente analisados para as moléculas mais flexíveis, o pentadecanolídeo **1** e o romandolídeo **14**, e foram descartadas, por não apresentarem melhores resultados do que aqueles já obtidos a 350 K.

Em seguida, diversos representantes conformacionais triados nas trajetórias dinâmicas e reconduzidos às suas situações de equilíbrio tiveram suas estruturas otimizadas por métodos quânticos semi-empíricos NDDO/ AM1, PM3 e PM6, por método de hamiltoniano efetivo na teoria do funcional de densidade, pelo funcional GGA/PW91, e pelo funcional híbrido B3LYP. Todas as estruturas, após refinamento progressivo em diferentes precisões (*coarse, medium e fine*) tiveram seus espectros na região do IV e diversas propriedades termodinâmicas previstos. Os valores para o primeiro potencial de ionização e de calor de formação, que são parametrizados para os métodos QSE escolhidos, não reproduziram qualquer diferença entre o grupo das moléculas almiscaradas frente ao grupo das não-almiscaradas. Estes valores eram semelhantes ao se comparar moléculas da mesma classe estrutural (como a dos macrociclos, acíclicos e nitro compostos), como, também, as diferenças relativas entre os valores gerados por cada método QSE, para cada molécula, eram iguais de uma molécula para outra, e dentro da mesma classificação estrutural. Também os valores estipulados para o *gap* de energia estabelecido entre os orbitais de fronteira para as moléculas no estado vibracional fundamental não foram diferentes entre almíscares e não-almíscares, tanto para os resultados obtidos dos métodos QSE quanto a nível DFT. Por fim, os valores de potencial de ionização e calor de formação, quando gerados por DFT, nem sequer discriminaram as diferentes classes estruturais. É possível concluir que a adoção destas propriedades termodinâmicas como parâmetro na construção de um modelo que distinga almíscares de não-almíscares não é razoável.

Os espectros teóricos foram, então, cuidadosamente analisados e comparados. Verificou-se para todos os confórmeros representativos dos espaços conformacionais

de todas as moléculas, que não havia nenhuma frequência imaginária após convergência em alta precisão. Além disso, para uma mesma molécula, os espectros gerados para cada conformero eram, para todos os efeitos, idênticos, pois apresentaram diferenças na previsão dos valores das frequências de, no máximo, 10 cm^{-1} . Portanto, a variedade metodológica permitiu a ponderação acerca das relações entre suas acurácias e seus custos computacionais. Essa ponderação se antecipou ao conhecimento de que os métodos QSE não são parametrizados para gerarem espectros no IV consistentes, e de que resultados sólidos seriam alcançados a nível DFT. Mesmo assim, o estudo dos espectros por QSE se explica pela dúvida razoável de que era possível que, para as regiões investigadas no espectro (dentro da faixa de 500 a 1950 cm^{-1}), algum dos QSE pudesse ser consistente.

Dentre os métodos QSE, mesmo que uma melhor correlação entre espectros teóricos e experimentais fora obtida por NDDO/PM6, quando comparados a AM1 e PM3, e que todos os QSE apresentassem convergência sobre o gradiente de energia até $0,1 \text{ kcal.mol}^{-1}.\text{A}^{-1}$ e $5,0 \times 10^{-7}$ para SCF, nenhum deles foi capaz de prever acertadamente um espectro no IV para esta classe de compostos. Esta conclusão é compatível, em termos gerais, com o que se recolhe na literatura e é igualmente válida quando da adição de efeitos de solvente (tanto implícita, quanto explicitamente) ao sistema, haja vista tal inclusão promover um incremento nas intensidades dos modos vibracionais, quer absoluta, quer relativamente falando, e manter inalteradas suas frequências.

Mesmo assim, essa coleção de espectros QSE foi útil sob uma diferente perspectiva: como no algoritmo CHYPRE (construído por Luca Turin) MOPAC/PM3 e Zindo/INDO1 foram adotados, os resultados provenientes dos cálculos QSE, neste trabalho, foram capazes de explicar os espectros IV coletados por CHYPRE. Primeiramente, a banda em 2200 cm^{-1} é referida pelo autor como sendo estiramento de carbonila; somente por NDDO/AM1 foi possível observar este modo vibracional nesta região de absorção. De fato, em torno dos 2200 cm^{-1} são esperados experimentalmente deformações de ligações de grupos nitrila e alquil nitrila, grupos ausentes tanto nas moléculas odorantes modeladas por Turin, quanto naquelas aqui estudadas. Por AM1, os almíscares **6** e **7** são os únicos que não apresentam nenhum pico no intervalo 2000 - 2400 cm^{-1} , por não possuírem grupo carbonila; mas os compostos **12**, **13**, **21** e **22**, que também não o possuem, têm alguns picos em 2200 cm^{-1} , referentes aos estiramentos N=O do grupo nitro. Isto nos permite supor que nos

espectros CHYPRE, assim como ocorreu nas previsões provenientes de NDDO/AM1, a banda em questão se refira a ambos os estiramentos carbonila e nitro.

Também por AM1, constam vários modos vibracionais intensos em 1500 cm^{-1} para todos os compostos, excetuando os nitro compostos. Nos resultados de Turin há uma diferença acentuada entre os espectros dos nitro compostos, frente aos demais nesta região do espectro, mas nenhum método QSE ou de hamiltoniano efetivo conseguiu reproduzir tal diferença. Logo, fundamentada nos resultados QSE coletados, a explicação plausível é de que a banda particular aos nitro compostos em 1750 cm^{-1} designa as deformações de ligações assimétricas do grupo nitro. Ainda por NDDO/AM1, os modos vibracionais que ocorrem em 1500 cm^{-1} são deformações angulares do tipo tesoura para os grupos metila e metileno, grupos que são minoritários entre os nitro compostos. Finalmente, para todos os espectros QSE, as bandas em 700 e 1000 cm^{-1} não apresentam intensidade significativa. Mesmo assim, os dados previstos informam que, de 500 a 900 cm^{-1} , deformações angulares do tipo *rocking* são observadas ao longo de toda cadeia carbônica; então, são observadas em 900 cm^{-1} deformações dos ângulos de ligação C- \hat{C} -C da sequência de carbonos dos almíscares; novas deformações angulares do tipo *rocking* ao longo da cadeia são vistos entre 1000 e 1100 cm^{-1} (porém basculando de forma anarmônica os grupos CH_2 consecutivos); e, na faixa 1100 - 1200 cm^{-1} , deformações do tipo *wagging* (balanço) nos grupos CH_2 são assinaladas, além de distensões de ligações simples carbono-carbono (que notoriamente vêm muito subestimadas por NDDO/AM1 e PM3).

Este panorama descreve modos vibracionais que demandam: (i) a participação em deformações de todos os átomos nas moléculas (ii) e, em alguns poucos alongamentos/compressões, de ligações C-C. Logo, não constam nos intervalos estudados deformações angulares ou de ligações dos grupos funcionais carbonila, acila, éter, éster, nitro. Assim esta observação concorda com a descrição estrutural de que almíscares devem ter longa cadeia carbônica, com poucos grupos funcionais, de forma a compor as fragrâncias de maior massa molecular.

Por outro lado, ambos os funcionais GGA/PW91 e B3LYP em DFT geraram espectros precisos e acurados. Comparando dados teóricos aos experimentais, GGA/PW91 gerou um erro médio de 13 cm^{-1} , e B3LYP, um erro médio 43 cm^{-1} , excetuando a previsão das deformações de ligações C-H, cujos erros médios são bastante superiores. O intervalo teórico de ocorrência dos modos vibracionais vinculados às deformações relativas aos comprimentos de ligação C=C de alcenos, e C=O de cetonas e aldeídos teve seu limite superior superestimado com B3LYP, causa

esta de seu erro médio ser maior do que aquele em GGA/PW91. Novamente, os valores previstos estão de acordo com o que já fora descrito na literatura, o que reforça a solidez metodológica adotada.

Avaliou-se, então, nos espectros teóricos obtidos, a existência de quatro bandas, a 700 cm^{-1} , 1000 cm^{-1} , $1500/1750\text{ cm}^{-1}$ e 2200 cm^{-1} , referenciadas na teoria vibracional como responsáveis pelo odor almiscarado. A pesquisa aqui apresentada permitiu, através desta avaliação, a melhora do modelo apresentado por Turin em diversos aspectos. O primeiro deles reside no fato de que somente as três primeiras bandas citadas são úteis nesta avaliação quando lidando com os espectros DFT. Há nesta conclusão a simplificação primeira do modelo, ao descartar uma variável (a exigência da presença dos grupos carbonilas ou acilas nas estruturas) que aqui se deduziu ser independente da caracterização do odor almíscar.

Em consideração ao volume de dados tratados, foi primeiramente necessária a construção de um método matemático que pudesse contemplar diferentes modos vibracionais, que ocorreram a diferentes frequências e intensidades, mas pertencentes ao intervalo de 400 cm^{-1} permitido a cada banda. Este método parte do cálculo de médias ponderadas das frequências contidas nos intervalos, considerando como função peso suas intensidades. Assim foi possível conduzir o valor médio das frequências, à proximidade dos picos mais intensos, sem desconsiderar os demais picos menos intensos e vicinais; os valores colhidos foram nomeados como ***frequências centrais***.

Estas frequências foram atribuídas a cada classe estrutural de almíscares, e para cada uma das regiões centradas em 700 , 1000 e $1500/1750\text{ cm}^{-1}$. Dentro destes subgrupos, as médias e desvios padrão foram estabelecidos, bem como as diferenças entre o valor médio das frequências centrais e cada frequência central de cada molécula. As médias e desvios padrão calculados para cada família estrutural de almíscar foram atribuídos aos seus análogos. Assim, os valores para os almíscares macrocíclicos se repetiram nos análogos macrocíclicos; aqueles gerados para os almíscares acíclicos foram atribuídos aos seus análogos acíclicos; e os dados obtidos para os nitro almíscares foram aplicados aos nitro análogos.

Por fim, para todos os 23 compostos, o seguinte teste foi aplicado: se a diferença entre a média do grupo e a frequência central de uma molécula for duas vezes maior do que o desvio padrão estabelecido ao grupo, então se pode afirmar que aquela frequência central não coincide com a banda central estabelecida pela teoria

vibracional. A adequação ou inadequação das frequências centrais dentro do intervalo de tolerância permitido à média do grupo, nesta comparação, erigiu o modelo de relação estrutura-odor apresentado nesta tese.

Essa ferramenta matemática indicou não ser possível distinguir almíscares de não almíscares por GGA/PW91. Aqui, somente dois não almíscares acusaram desvios maiores do que o padrão; e todos os almíscares, bem como cinco não almíscares expressaram coincidências entre bandas teóricas e bandas da teoria vibracional. Duas interpretações são viáveis para justificar a falta de correlação atestada:

- (i) ou os espectros de almíscares e não almíscares são estatisticamente idênticos nas regiões observadas do espectro IV;
- (ii) ou o método matemático não se adequa à leitura dos dados fornecidos por GGA/PW91.

A primeira hipótese pode ser contestada com o sucesso na distinção entre os grupos ativo e inativo por B3LYP, como também se refuta com os dados estatísticos pelo teste estatístico F de ANOVA que acusam a distinção (contudo não acentuada) entre os grupos. O teste estatístico também demonstrou que a banda em 1500 cm^{-1} (ou 1750 cm^{-1}) é um parâmetro que separa fortemente almíscares de não almíscares. Contudo, as intensidades, que são a função peso no método matemático construído, são menos intensas na região de 1500 cm^{-1} nos espectros de GGA/PW91, do que aquelas de B3LYP. A média destas intensidades é cerca de 50% maior em B3LYP do que em GGA/PW91. De fato, na aplicação deste método matemático sobre as frequências e intensidades teóricas colhidas por GGA/PW91, os não almíscares **20** e **23** discordam nas bandas em 700 cm^{-1} e 1000 cm^{-1} , e nenhum composto vem a discordar na região dos 1500 cm^{-1} . Por estes argumentos, a explicação de que o método matemático não é próprio à interpretação dos valores gerados por GGA/PW91 deve ser acolhida.

Ficará para novas pesquisas a tarefa de padronizar internamente os valores das intensidades fornecidas por GGA/PW91. A padronização provavelmente corrigirá o problema de intensidades localmente menores, conservando a referência interna do espectro acerca dos picos de menor, média ou alta intensidade.

O mesmo procedimento matemático, quando empregado na interpretação dos dados gerados por B3LYP, demonstrou a coincidência de todas as bandas teóricas dos almíscares (e dos análogos macrocíclicos) sobre as bandas diagnósticas na teoria

vibracional; e demonstrou o desacordo de, ao menos, uma banda teórica sobre as bandas diagnósticas para os nitro análogos e análogos acíclicos. A não identificação dos modos vibracionais que resultam nas variações angulares do tipo tesoura, advinda da ausência dos grupos gem-dimetila nos análogos acíclicos é a provável responsável pelo desvio no cálculo da frequência central e, assim, pela não coincidência com a banda diagnóstica. Os nitro análogos divergiram, também, na região do espectro designada às deformações angulares de hidrocarbonetos, ainda que estruturalmente não sejam patentes suas diferenças estruturais frente aos nitro almíscares. Por fim, os análogos macrocíclicos estabelecem uma comparação mais complicada por serem amadeirados, ao passo que os demais não almíscares são inodoros.

Mesmo assim é possível concluir, com base nesta equivalência matemática, que a ausência dos dois grupos metileno não interferiu notoriamente no espectro, mas provavelmente implicou numa diminuição na intensidade das vibrações, inviabilizando o tunelamento eletrônico que caracteriza a espectroscopia IETS. Pode ocorrer, também, um fenômeno biológico diverso: por serem menores, estes análogos macrocíclicos podem se ligar a uma variedade maior de Receptores de Odorantes e, por esta variedade, serem interpretados distintamente. Ratificam estas conclusões os dados fornecidos pelo teste estatístico F de ANOVA, que demonstram forte diferença entre as médias ponderadas dos almíscares frente às médias dos não almíscares, acentuadamente nas bandas em 700 e 1500 cm^{-1} . A banda em 1000 cm^{-1} é nominada na teoria vibracional como um ombro de menor intensidade no espectro IETS, fenômeno que se conclui ter sido reproduzido no espectro B3LYP.

Logo, por B3LYP é possível nominar quais modos vibracionais foram comuns aos almíscares **1-16**. Os primeiros modos próximos a 500 cm^{-1} são as vibrações angulares do tipo *rocking* sincronizadas ao longo de toda cadeia carbônica, incluindo os carbonos sp^2 ; a partir dos 800 cm^{-1} ocorrem os primeiros modos não sincronizados das deformações angulares acima citadas; a partir dos 880 cm^{-1} , *twistings* de CH_2 são observados; e começando em 930 cm^{-1} ocorrem vibrações angulares do tipo *wagging* ao longo de toda cadeia carbônica. Ligações simples, $\text{Csp}^3\text{-Osp}^3$, vibram, alongam/comprimem, em movimento acoplado com as ligações do tipo $\text{Csp}^3\text{-Csp}^3$, começam em 1000 cm^{-1} , e, finalmente, as deformações angulares do tipo tesoura de grupos metila e metileno se iniciam em 1450 cm^{-1} . Deformações de ligações $\text{C}=\text{C}_{\text{aromáticos}}$ começam em 1550 cm^{-1} , as de $\text{C}=\text{O}$ em 1550-1610 cm^{-1} , e aquelas simétricas do grupo nitro em 1720-1750 cm^{-1} .

É impossível, somente com a construção de um perfil vibracional assim, a distinção entre almíscares e não almíscares, devido ao fato de que esta descrição coincide com a de qualquer molécula orgânica. É somente com a presença destes modos vibracionais, somados a uma intensidade mínima e reproduzidos ao longo de toda cadeia carbônica, e dentro da modelagem metodológica adotada, que se fará viável a discriminação teórica do odor. Estas conclusões se restringem às moléculas selecionadas, e tendo conhecimento de quais delas são ou não são almiscaradas. Qualquer nova molécula cujo espectro venha a se adequar ao tratamento matemático estabelecido, indicando um possível potencial de possuir o odor almiscarado, deverá ser modelada, também, por seus aspectos físico-químicos (como volume, orientação relativa dos grupos funcionais, acidez, basicidade, etc.), haja vista o imperativo de que os odorantes devem se ligar química e reversivelmente às proteínas do sistema olfativo, como a proteína carreadora e a proteína receptora de odorantes.

Como perspectiva de trabalho se sugere um estudo mais aprofundado das informações geradas estatisticamente, tanto na interpretação dos modos pertencentes ao intervalo de confiança construído, quanto nos valores de $-P$ obtidos por teste F de ANOVA, etapa que já está em andamento.

No campo da biologia deseja-se compreender as ligações estabelecidas com o odorante na proteína carreadora de odorantes (do inglês, a OBP), e assim gerar novos espectros de IV considerando os resíduos proteicos aos quais eles se ligarem, pois há a indicação de que o próprio OR seja capaz de reconhecer este complexo odorante-OBP. O estudo das interações dos odorantes na cavidade do OR após complexação permitirá escolher melhores modelos conformacionais e recalculer os espectros de IV, comparando-os com aqueles anteriormente obtidos, bem como com aqueles já disponíveis na literatura.

Com o conhecimento adquirido sobre a estrutura dos almíscares e modos vibracionais requeridos deseja-se, no futuro, colher da literatura novos almíscares, oriundos da flora e fauna brasileiras, e chegar a um número de almíscares bem superior. Pode-se, sobre este grupo, aplicar a mesma abordagem estatística na definição dos principais modos vibracionais possivelmente responsáveis pelo odor. Procedimento idêntico pode ser adotado no estabelecimento de grupos de moléculas de outros odores, como herbáceo, de amêndoa amarga, cítrico, ou o que for promissor no cenário nacional. Assim será possível determinar internamente quais modos vibracionais se atrelam a estes novos odores e, simultaneamente, comparar os grupos de odores entre si (como feito neste trabalho) na interpretação vibracional dos

espectros. Há, por fim, o ensejo de aplicar amostras dos odorantes **1-16**, se e quais puderem ser obtidos, em um nariz eletrônico, na procura de parâmetros vibracionais comuns e exclusivos aos almíscares.

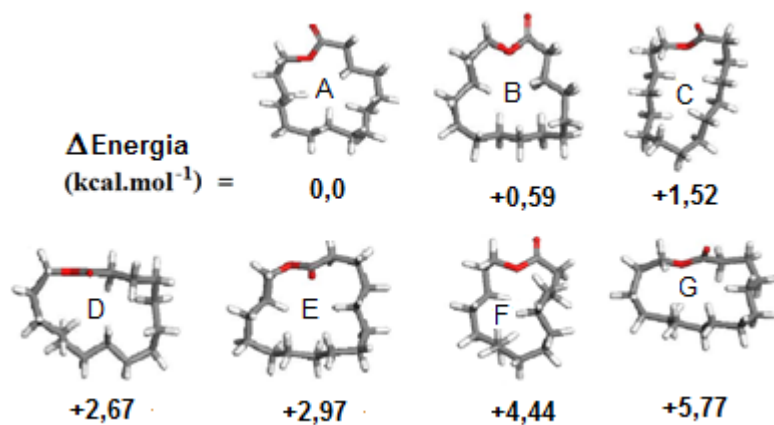
Por fim, a evidência de que as intensidades, também na região do IV, têm papel importante no reconhecimento do odor abre perspectiva à investigação dos valores de energia entre HOMO e LUMO nos estados vibracionais excitados das moléculas, para os modos vibracionais aqui indicados. É possível que esta diferença de energia corresponda ao potencial de redução das proteínas receptoras de odorante: por isso, somente quando do somatório destes *gaps* de energia, se alcance a intensidade mínima requerida à viabilização do tunelamento eletrônico não-elástico através do odorante. Esta pesquisa traça nova possibilidade de verificar os fundamentos da teoria vibracional, sob um prisma completamente inédito na academia.

Anexos

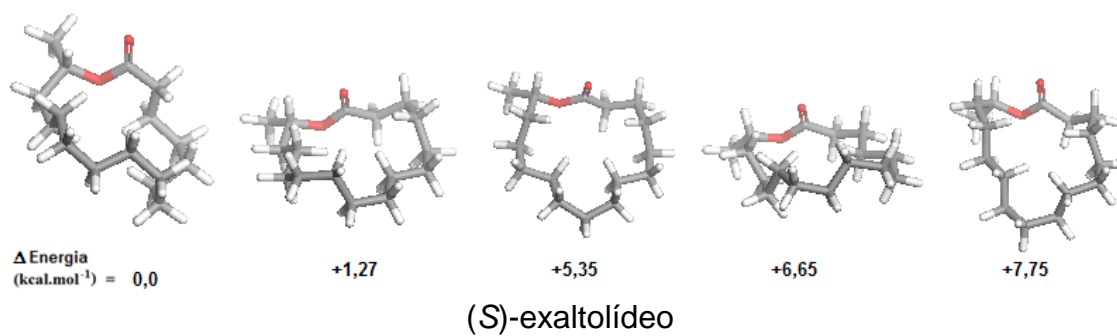
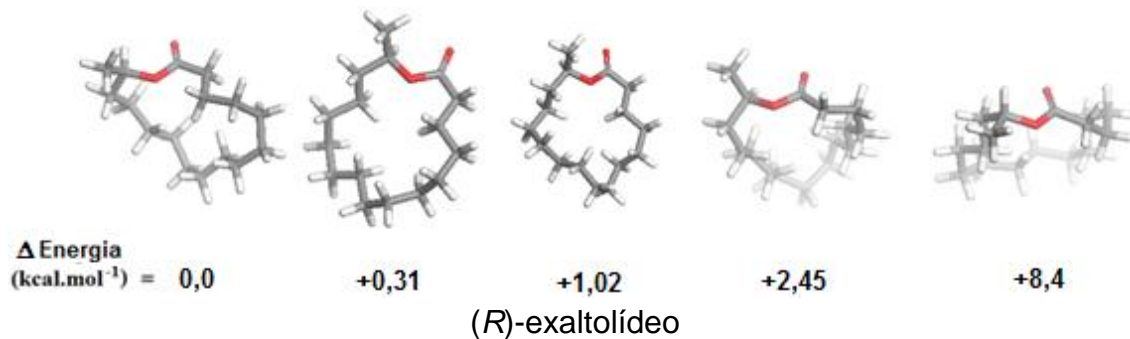
Anexo I

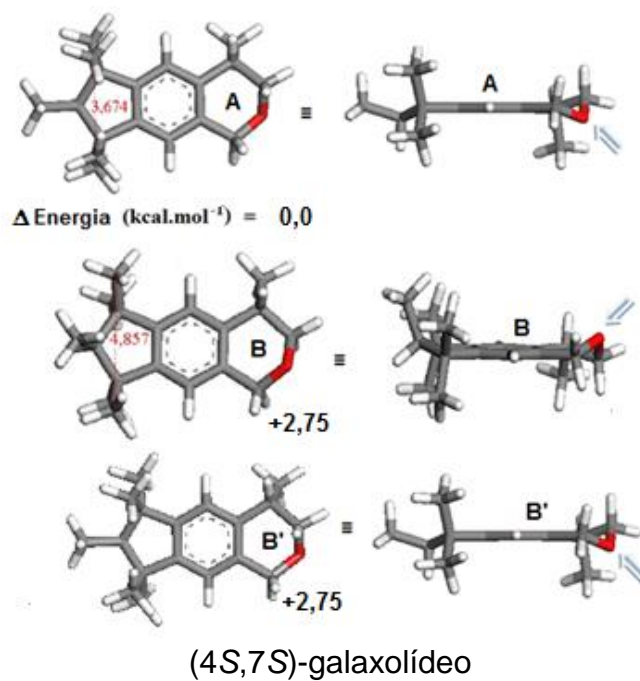
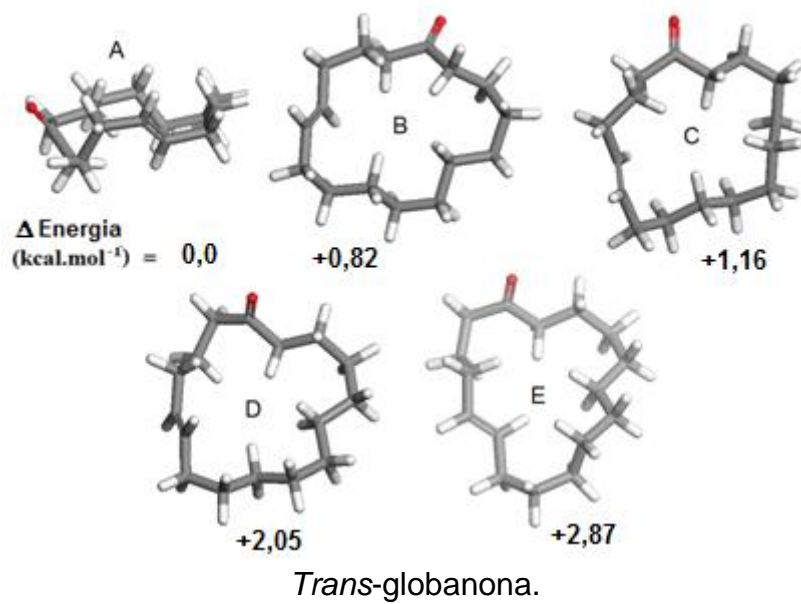
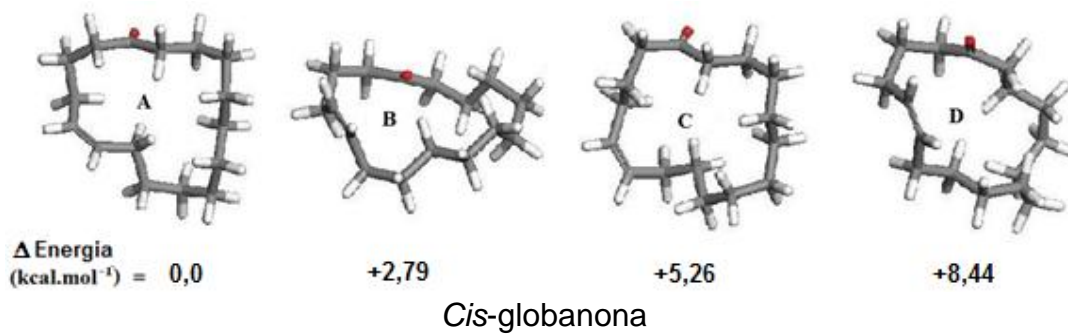
Confórmeros preferenciais escolhidos por critérios de maior estabilidade e diferenciação de formas. Diferença de valores de energia potencial total obtidos após sequência de cálculos por MM/DM/MM, subtraindo a energia do confórmero menos estável à energia do confórmero mais estável.

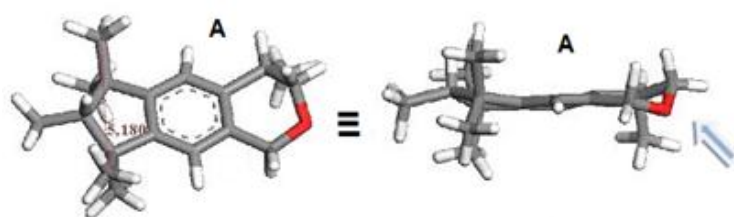
Almíscares



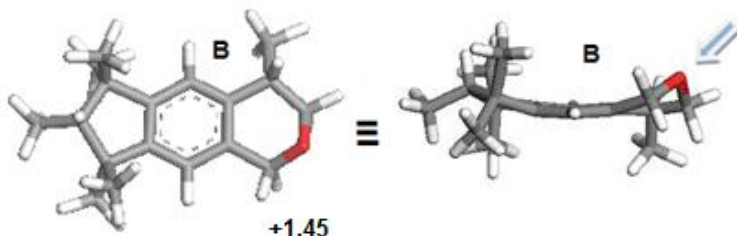
Pentadecanolídeo.



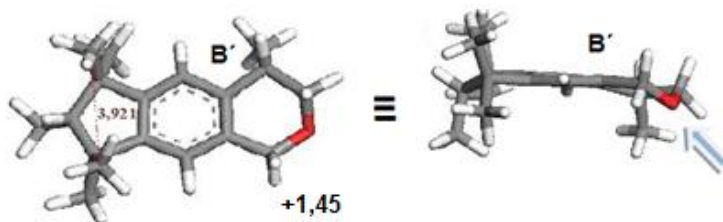




Δ Energia (kcal.mol⁻¹) = 0,0



+1,45



+1,45

(4*S*,7*R*)-galaxolideo.

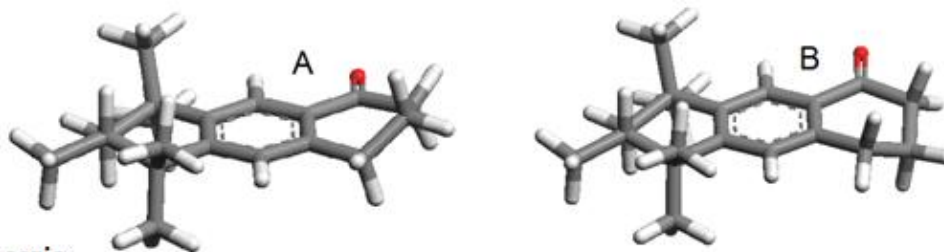


Δ Energia (kcal.mol⁻¹) = 0,0

+0,24

+1,63

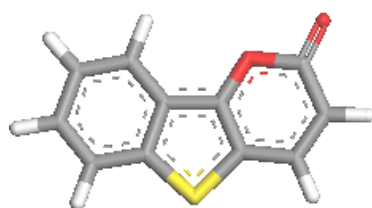
Indano.



Δ Energia (kcal.mol⁻¹) = 0,0

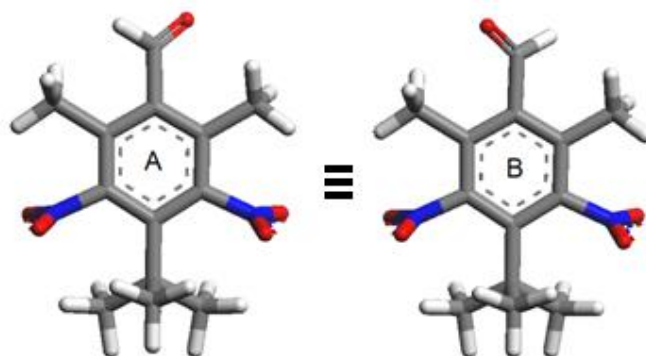
+0,03

Tetralina.



Energia (kcal.mol⁻¹) = 65,30

Tonqueno.

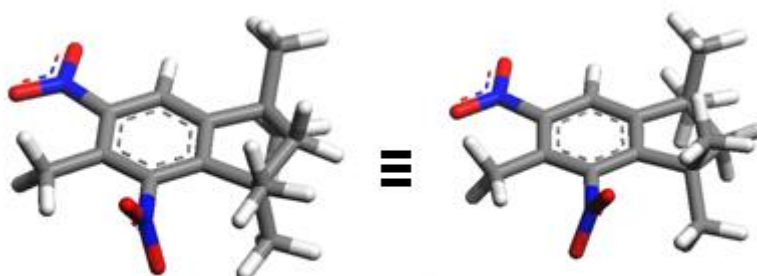


Δ Energia
(kcal.mol⁻¹) =

0,0

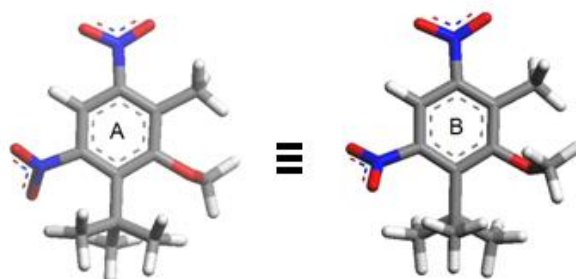
+0,05

Almiscar cetona.



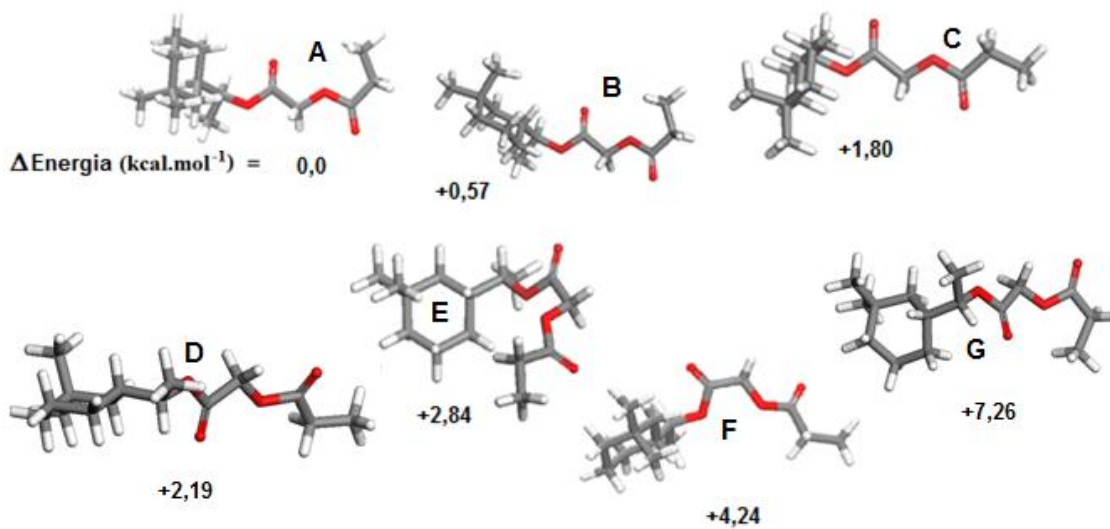
Energia (kcal.mol⁻¹) = 0,71

Almiscar mosqueno.

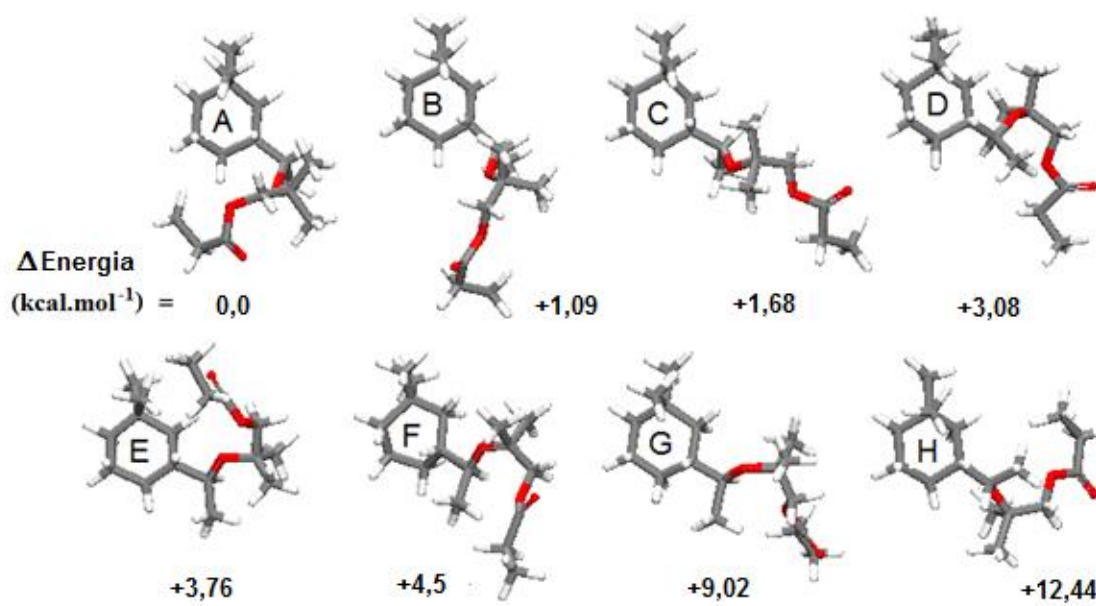


Energia (kcal.mol⁻¹) = 32,97

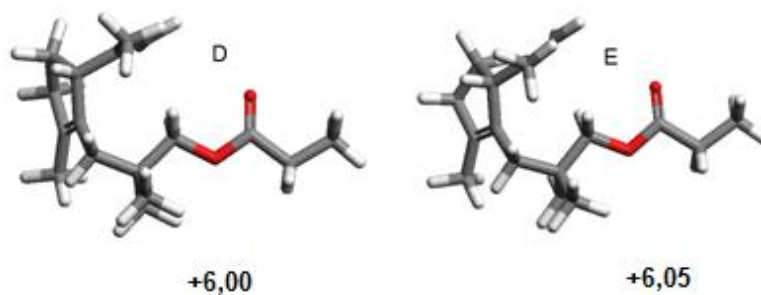
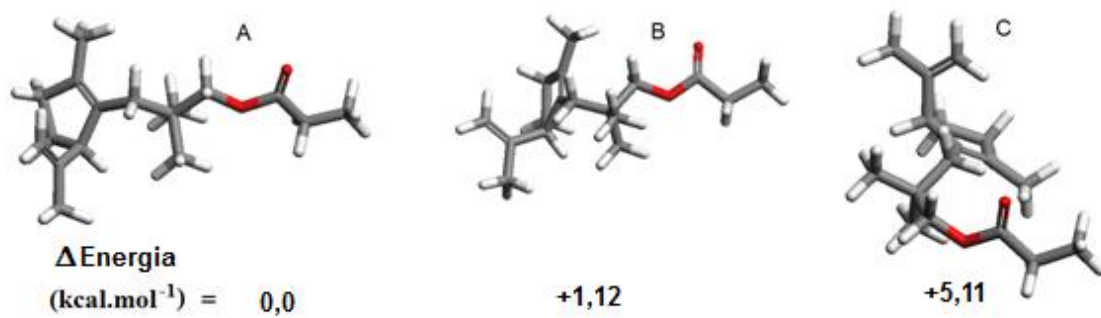
Almiscar ambrete.



Romandolídeo.

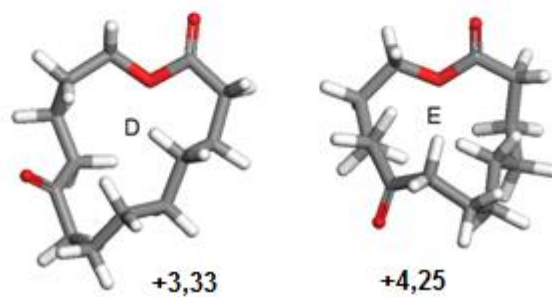
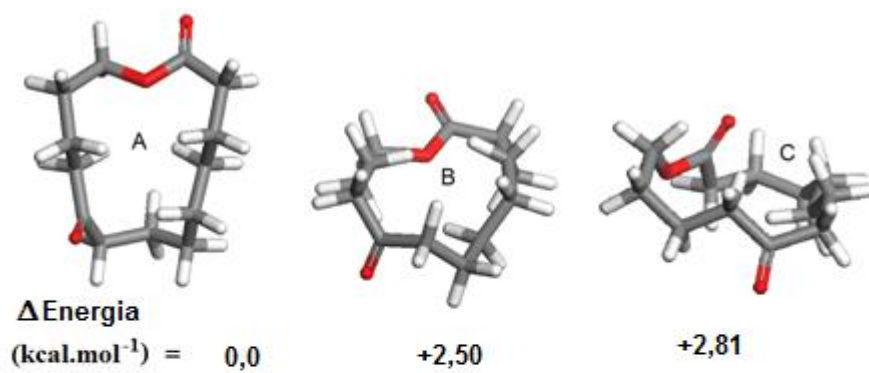


Helvetolídeo.

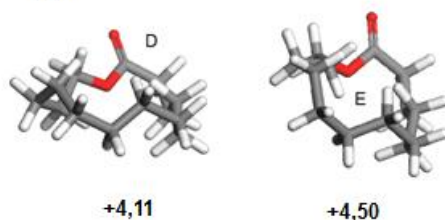
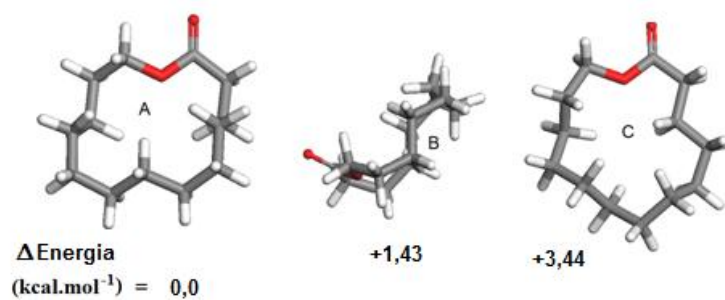


Cicloalmíscar.

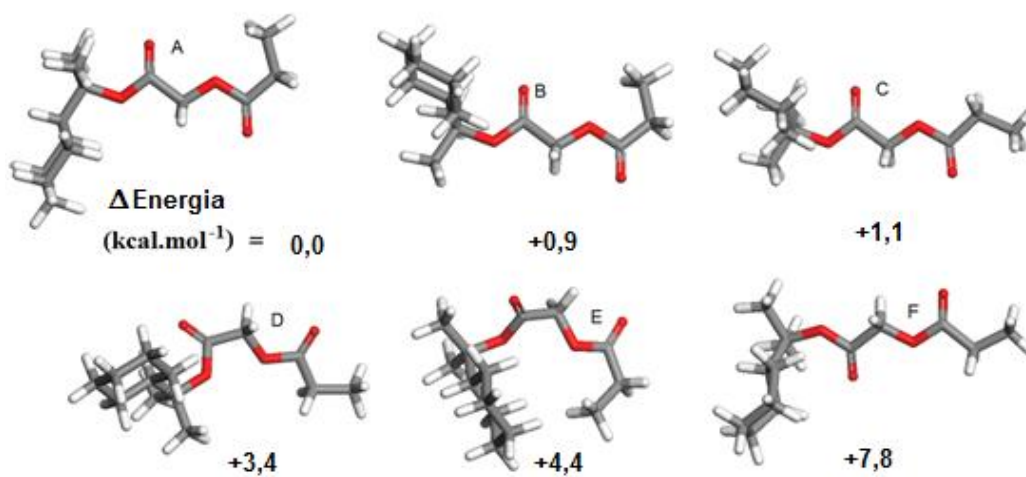
Compostos não almiscarados



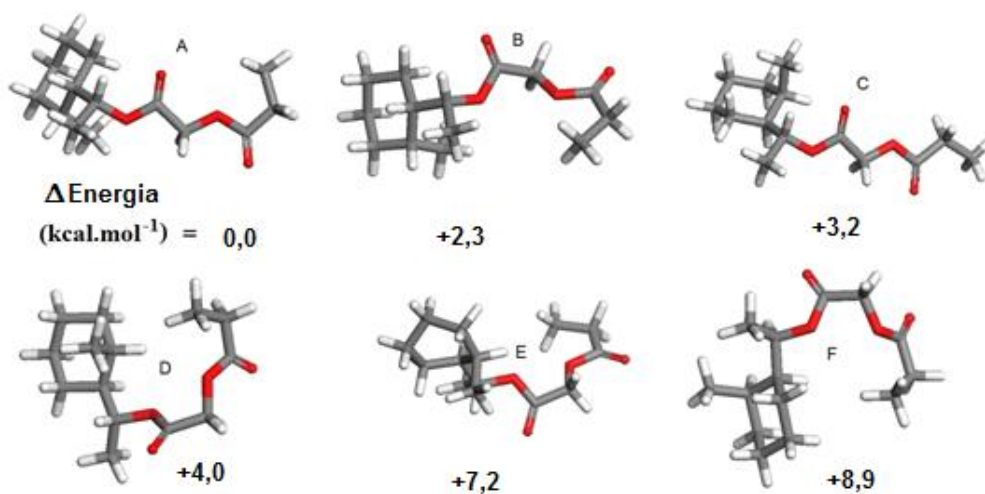
Oxociclotetradecano-2,10-diona.



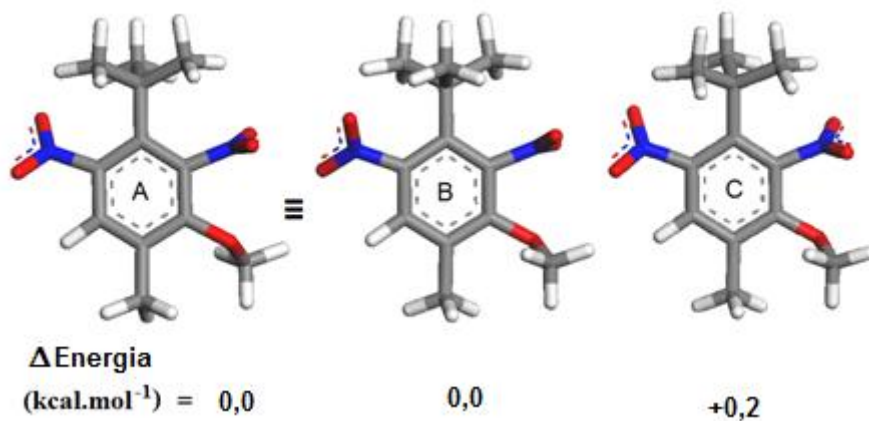
Ciclotetradecanona.



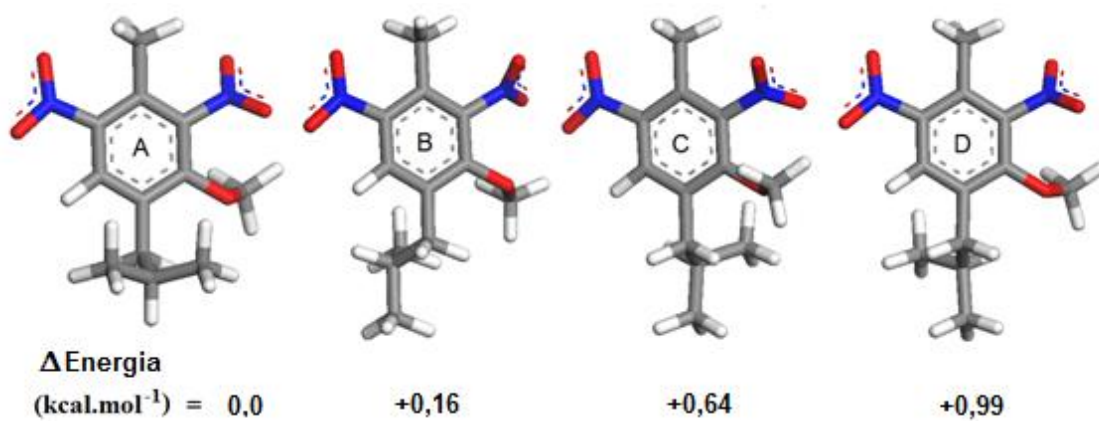
2-(1-oxopropoxi)-, 1-cicloexil-1-metiletil éster.



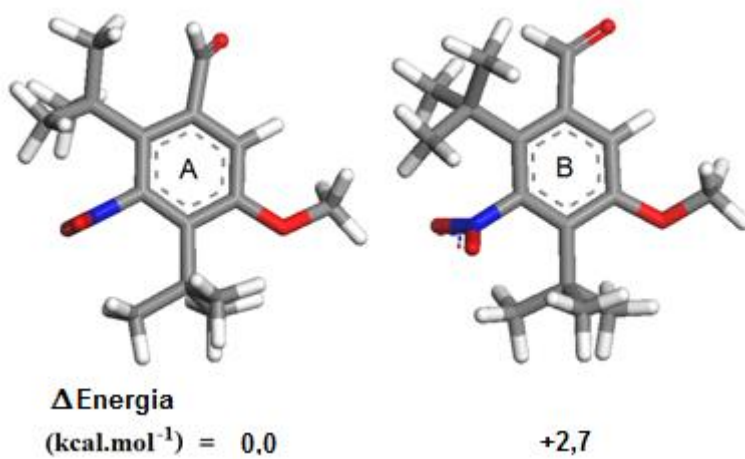
Composto número 20.



2-methoxy-1-metil-4-(2-metil-2-propanil)-3,5-dinitrobenzeno.



2-metoxi-4-metil-1-(2-metilpropil)-3,5-dinitro-benzeno.

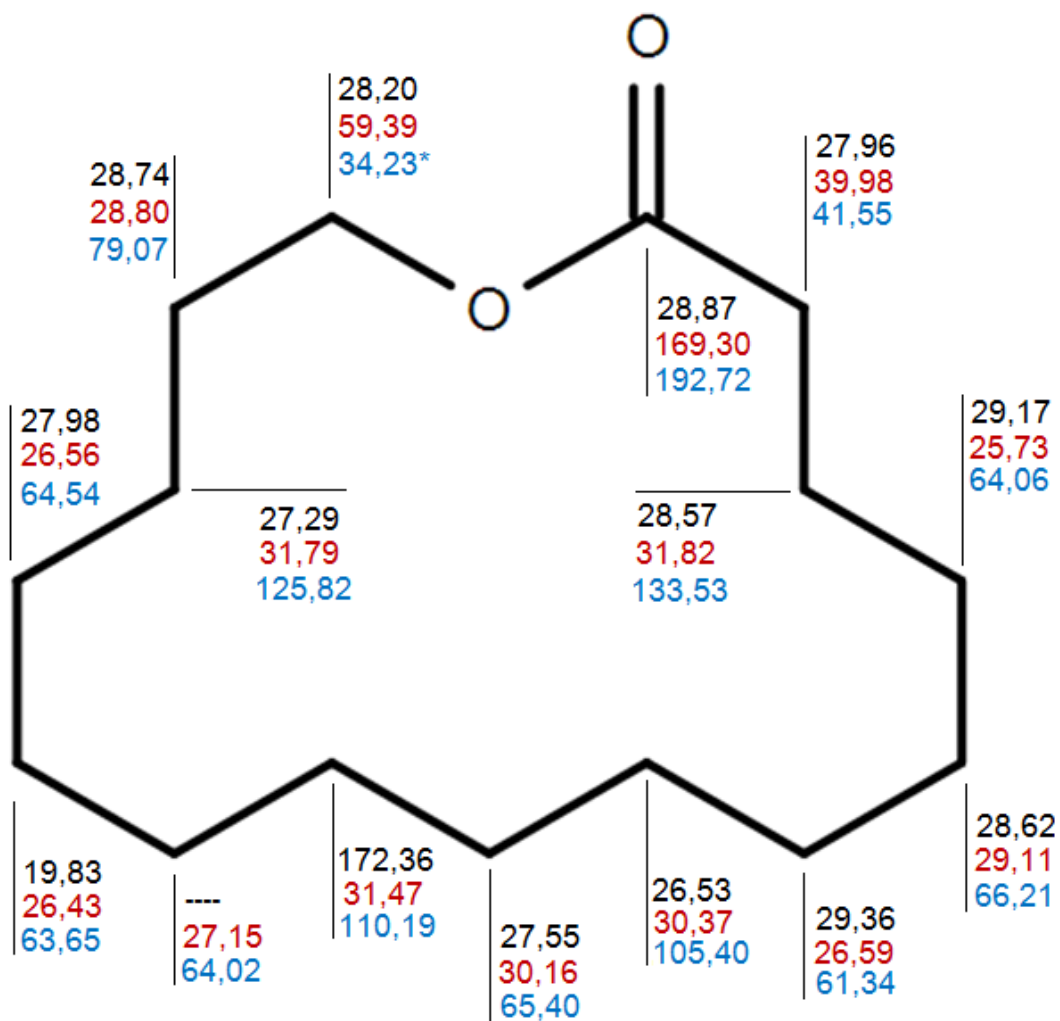


2,4-bis(1,1-dimetil)-5-metoxi-3-nitro-benzaldeído.

Anexo II

Valores teóricos dos deslocamentos químicos, em ppm, gerados por NDDO AM1, PM3 e PM6. Os dados assinalados com (*) estão fora dos parâmetros conhecidos pelo programa.

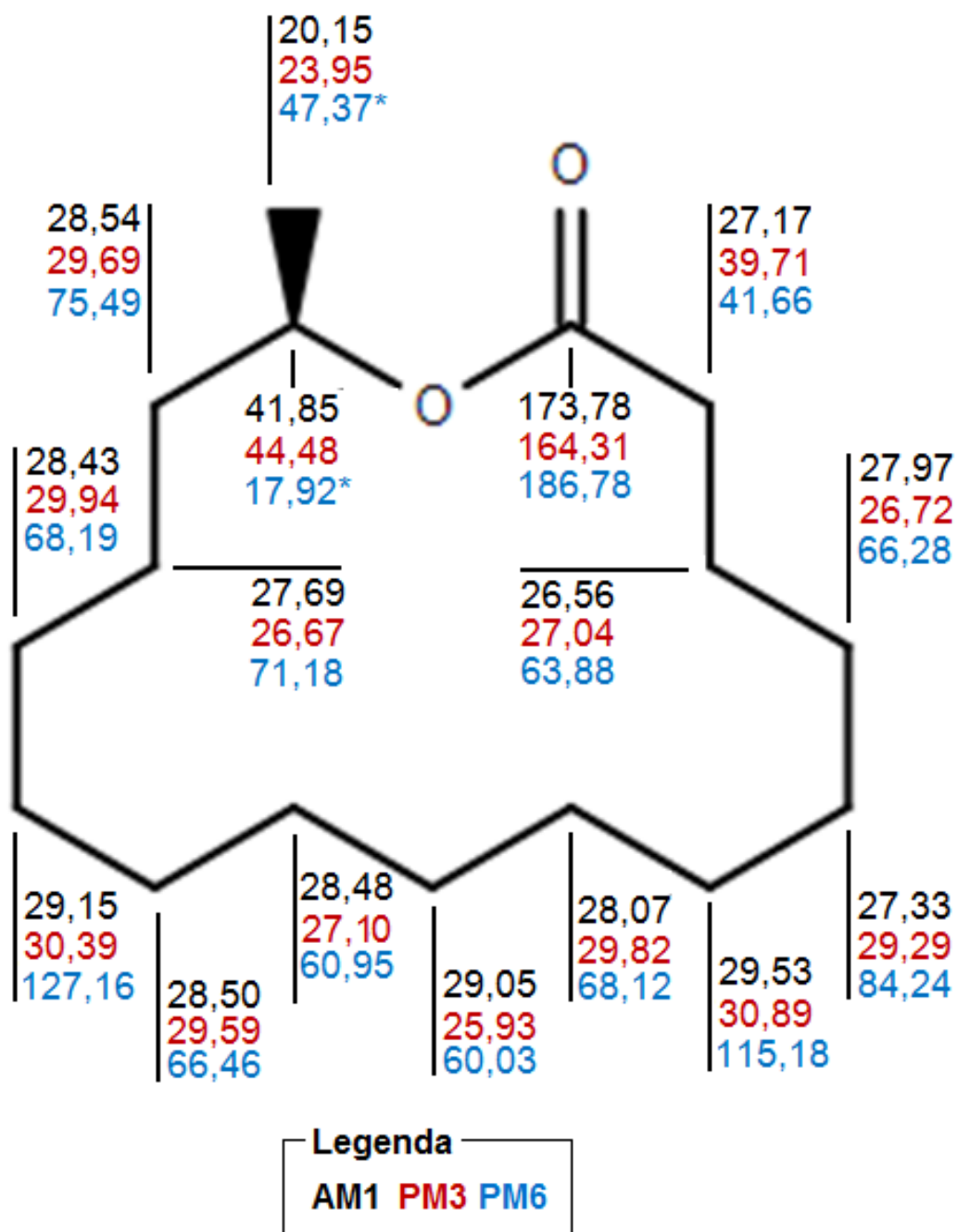
Almíscares



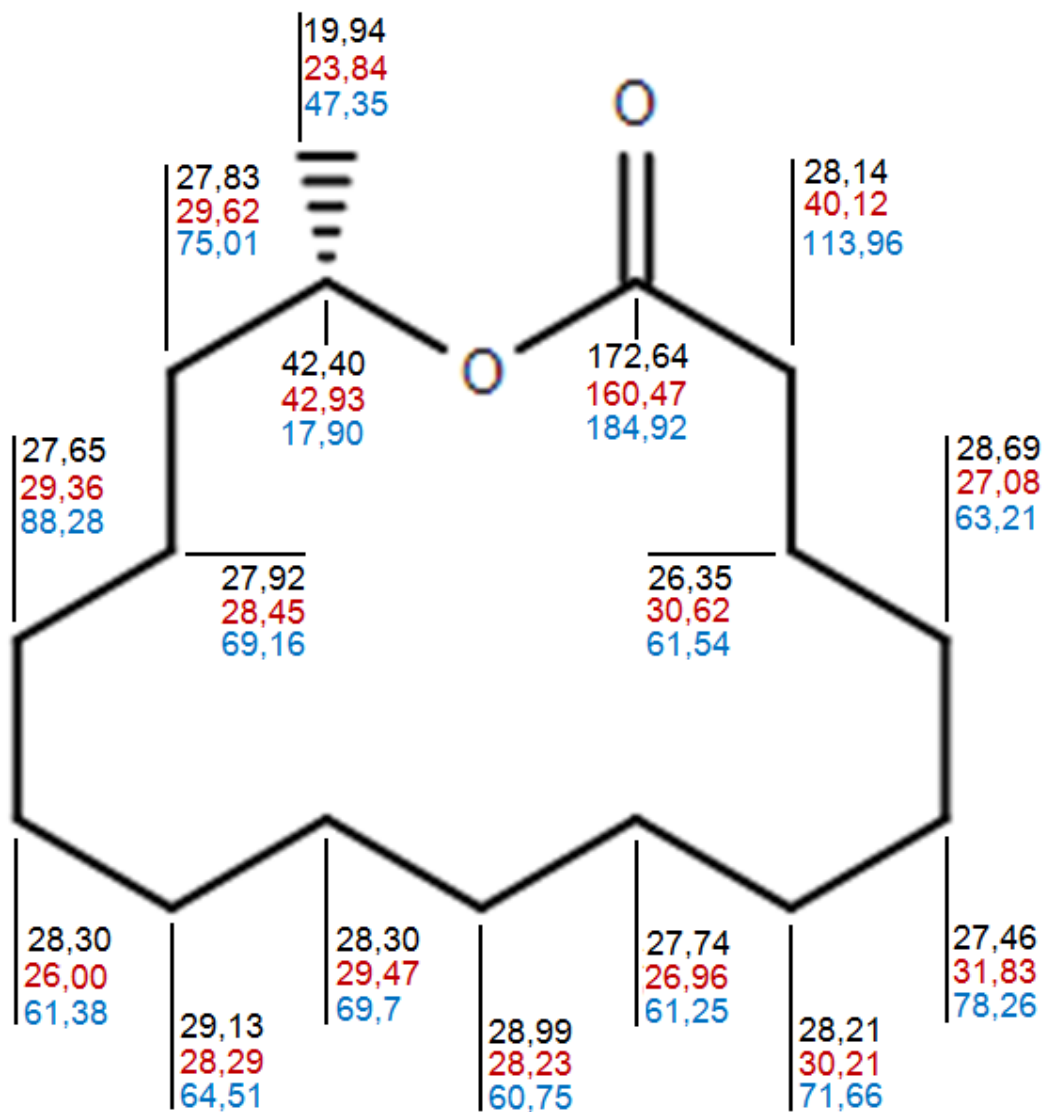
Legenda

AM1 PM3 PM6

Pentadecanolídeo.

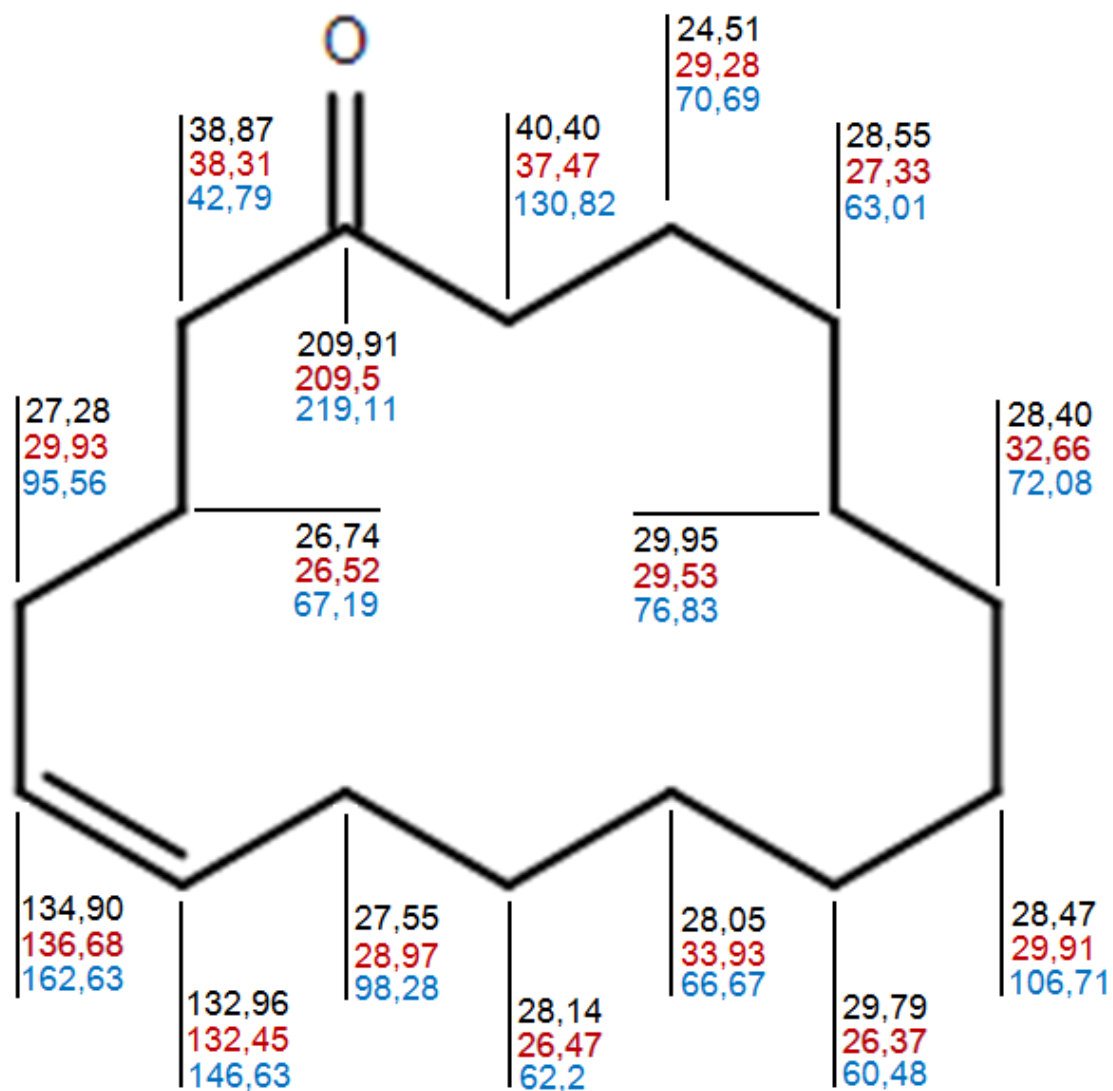


(R)-exaltolideo.



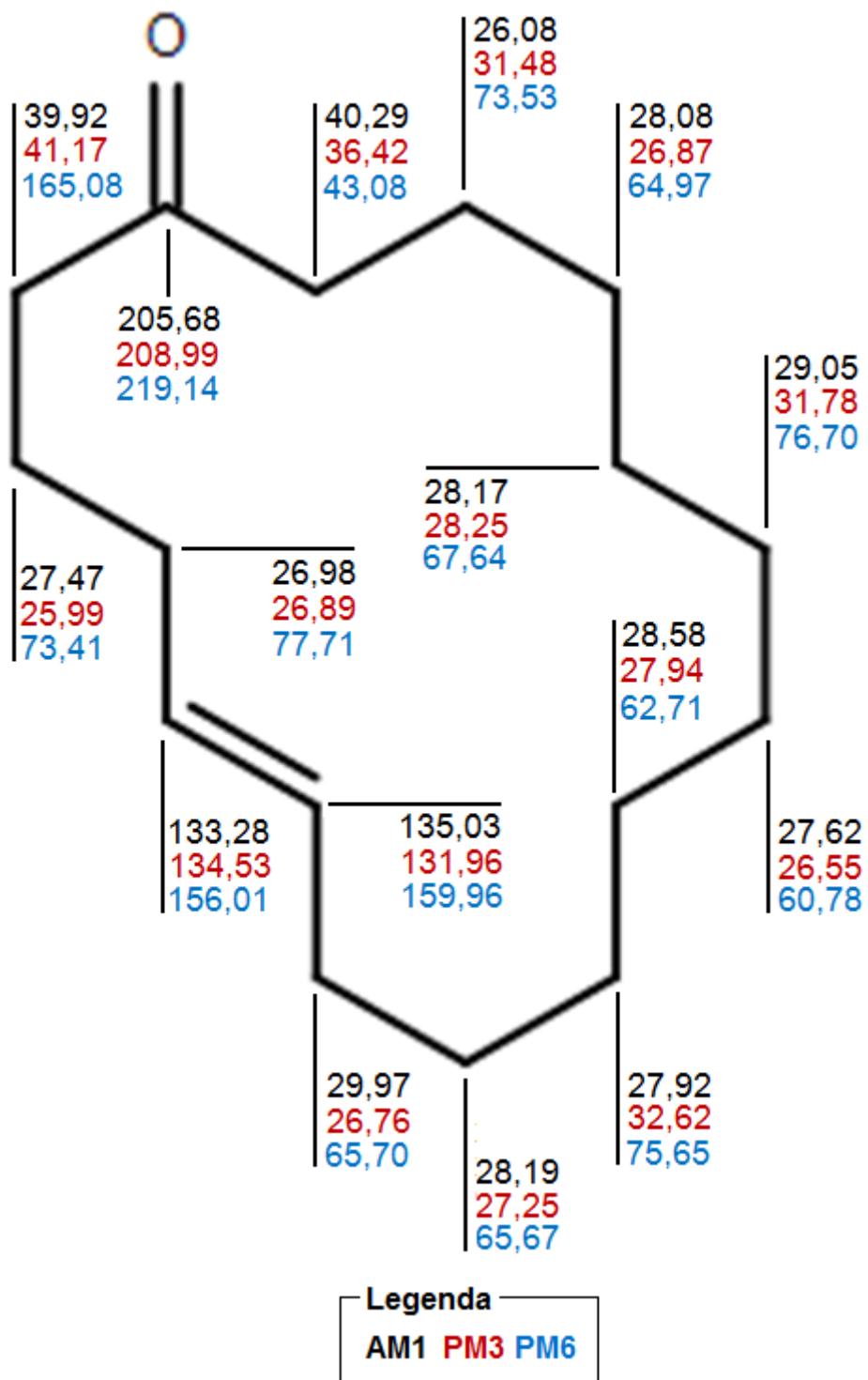
Legenda
 AM1 PM3 PM6

(S)-exaltolideo.

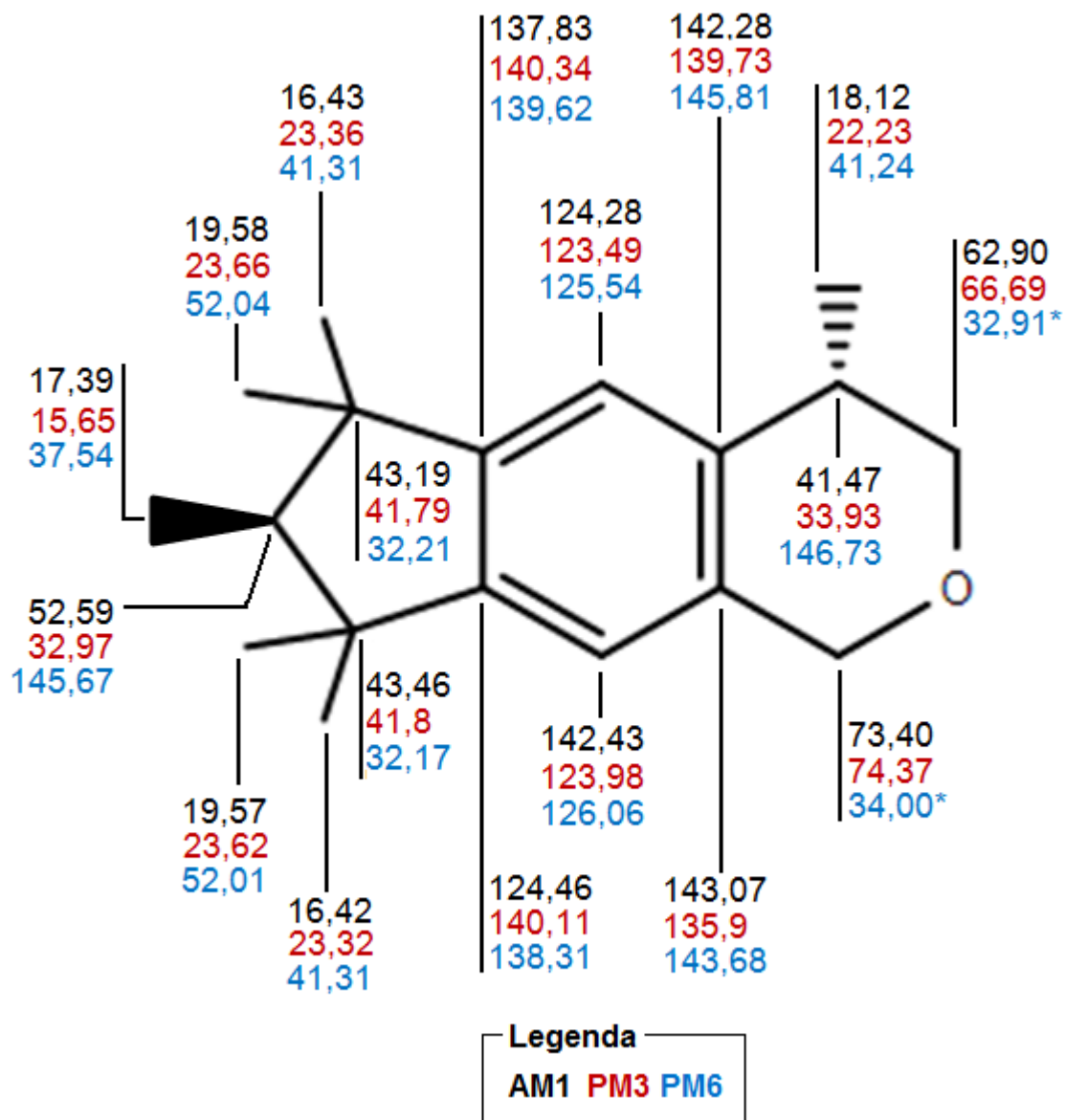


Legenda
 AM1 PM3 PM6

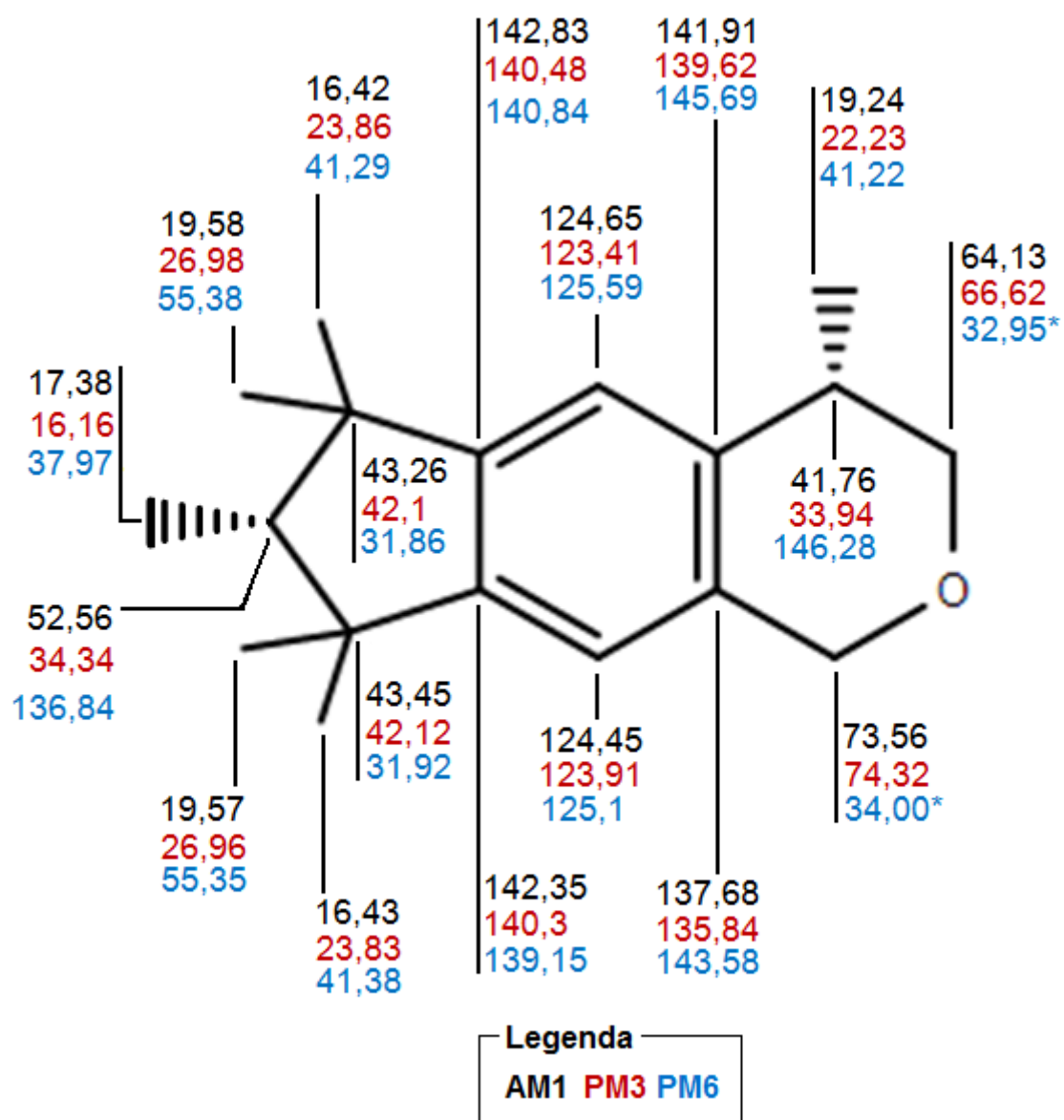
Cis-globanona.



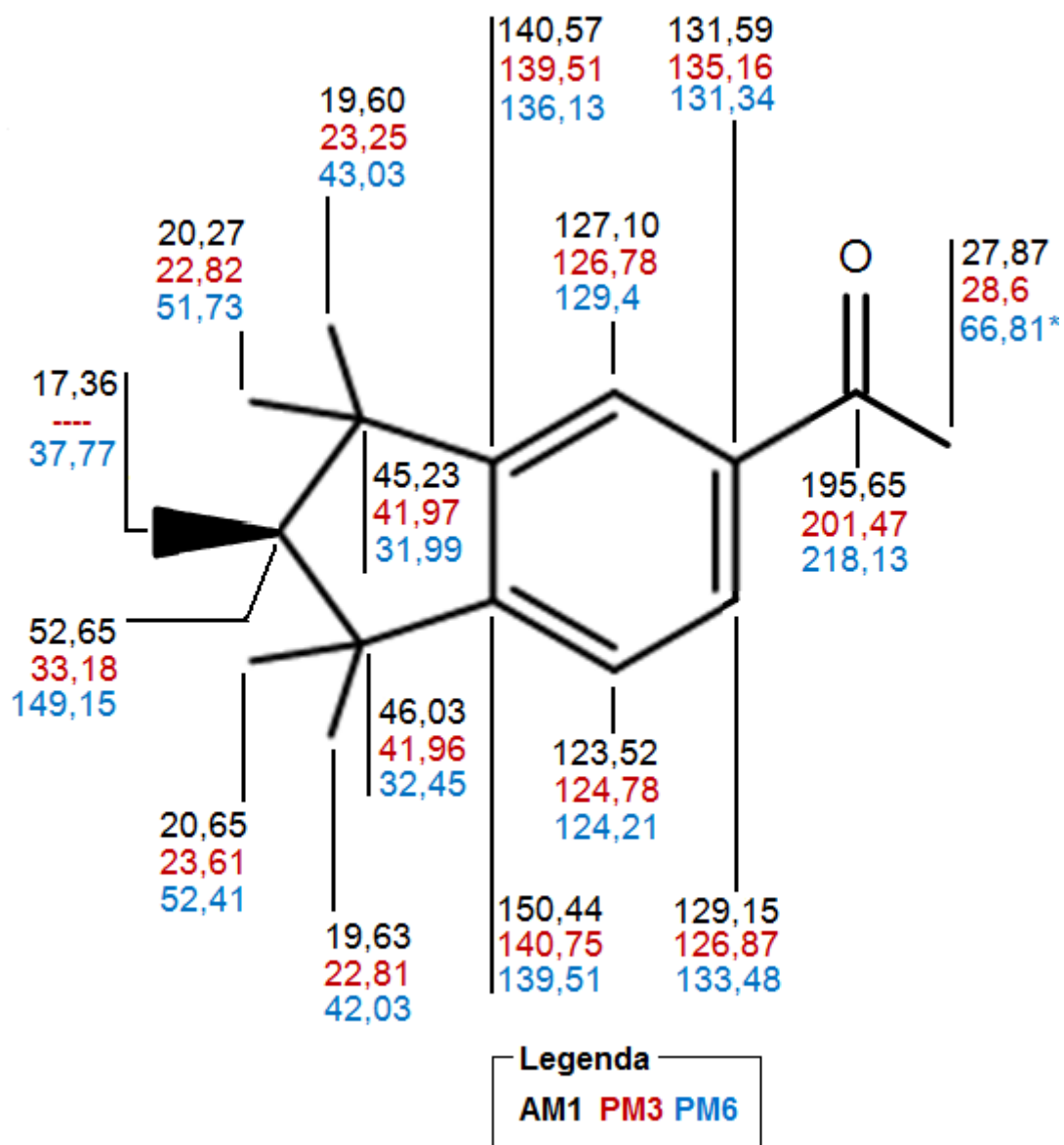
Trans-globanona.



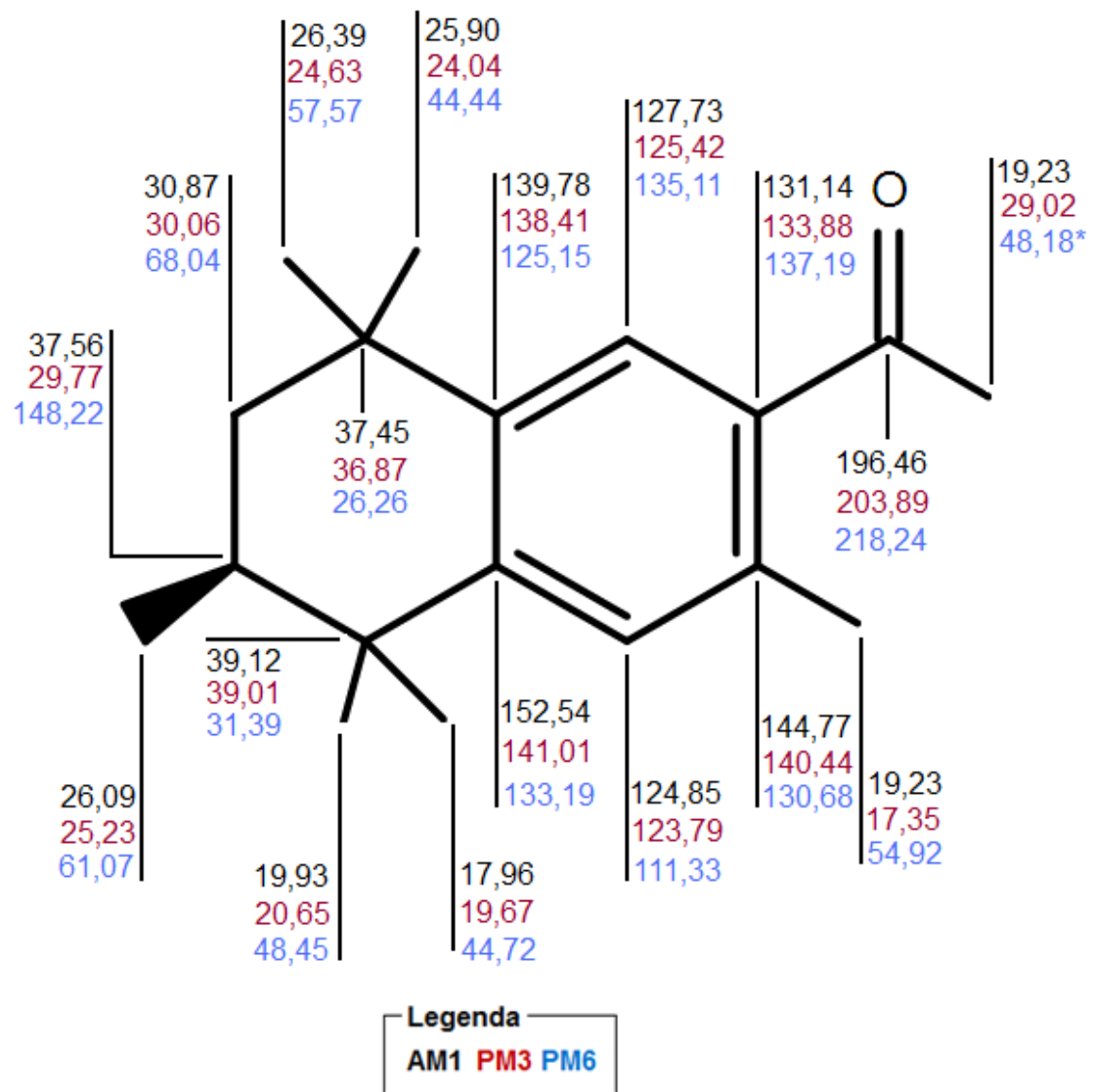
(4S,7S)-galaxolideo.



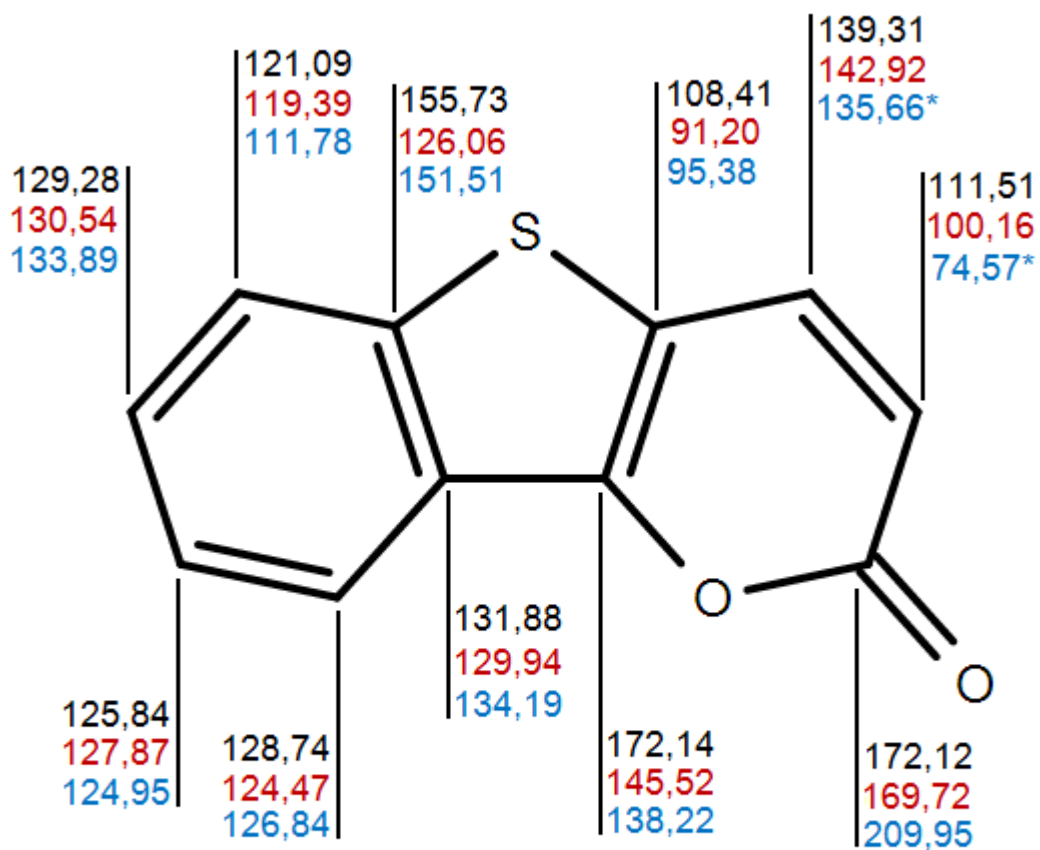
(4S,7R)-galaxolideo.



Indano.

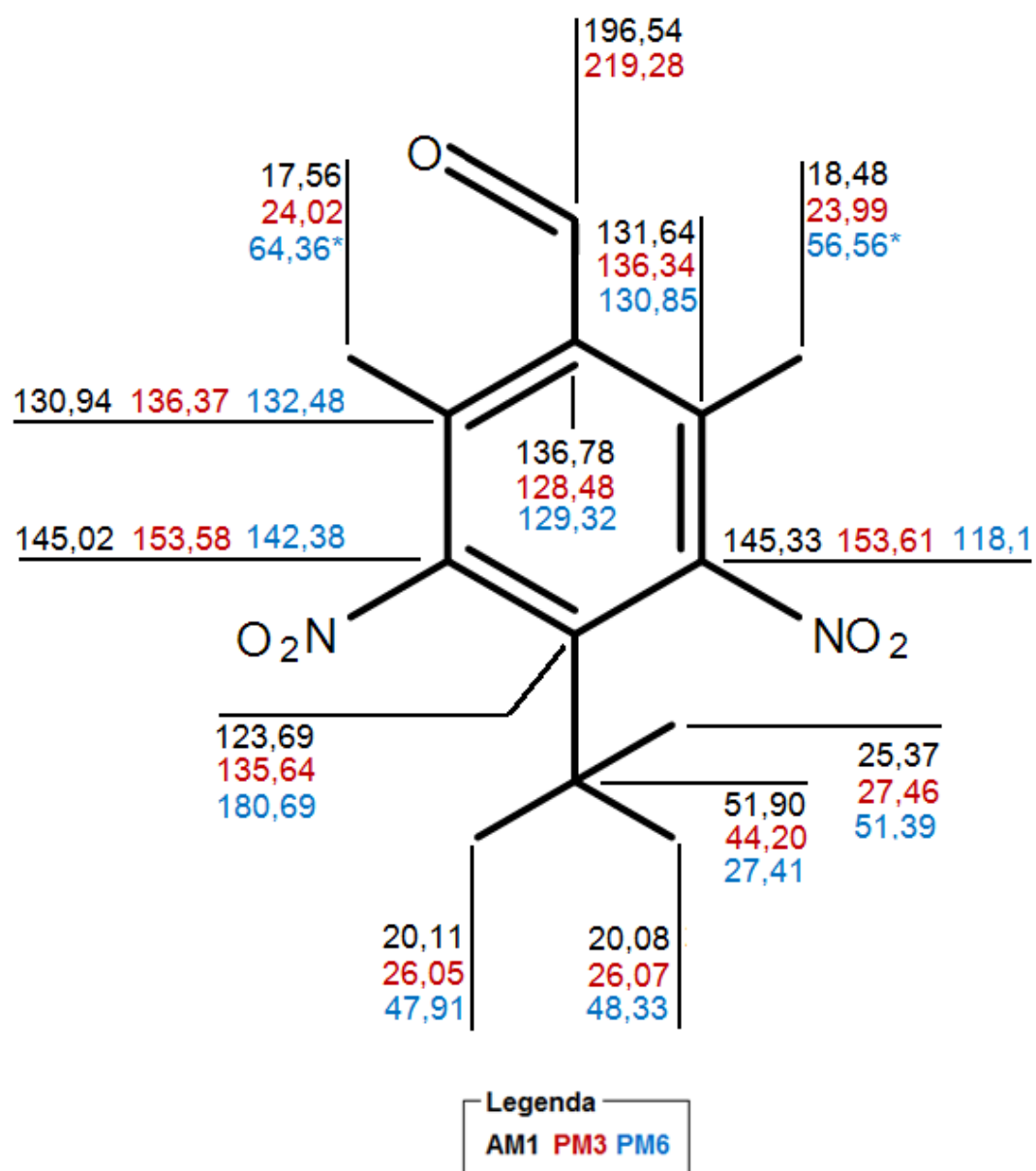


Tetralina.

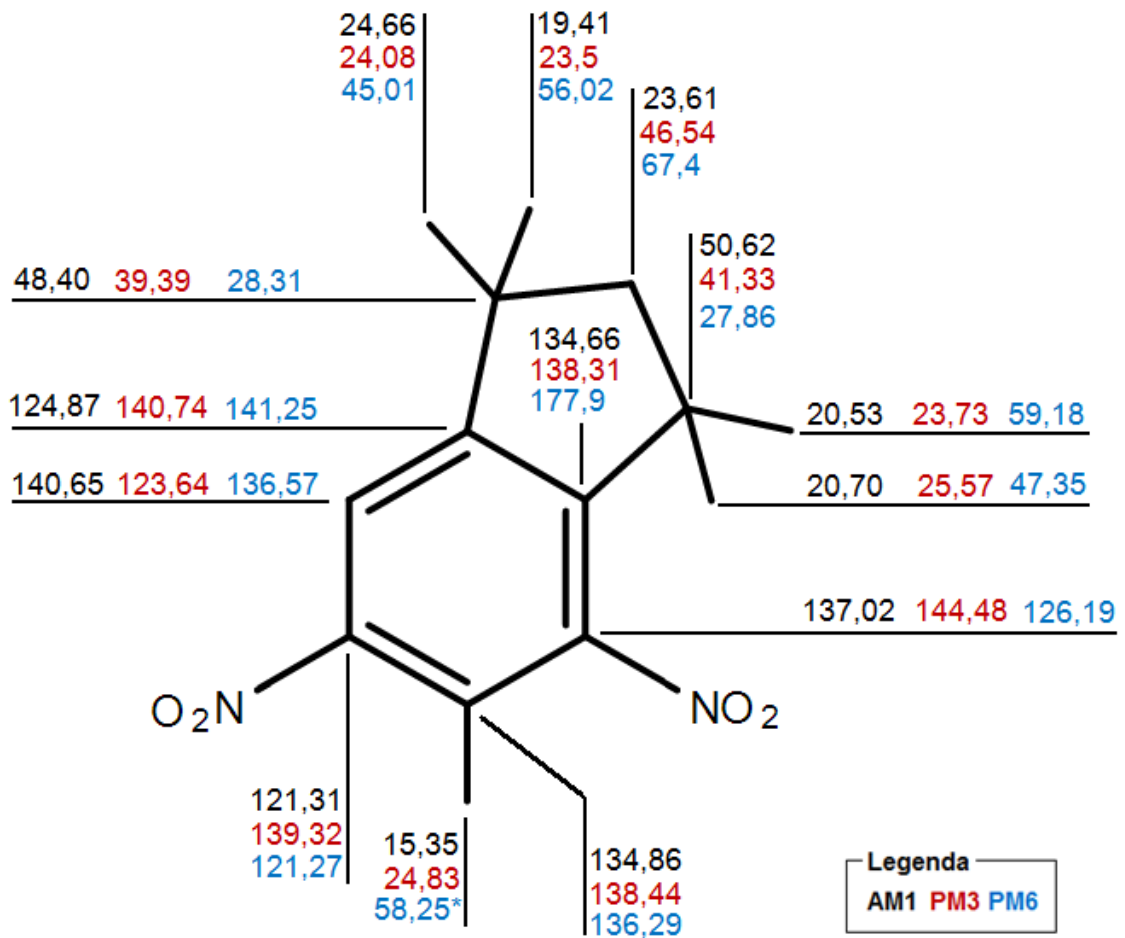


Legenda
 AM1 PM3 PM6

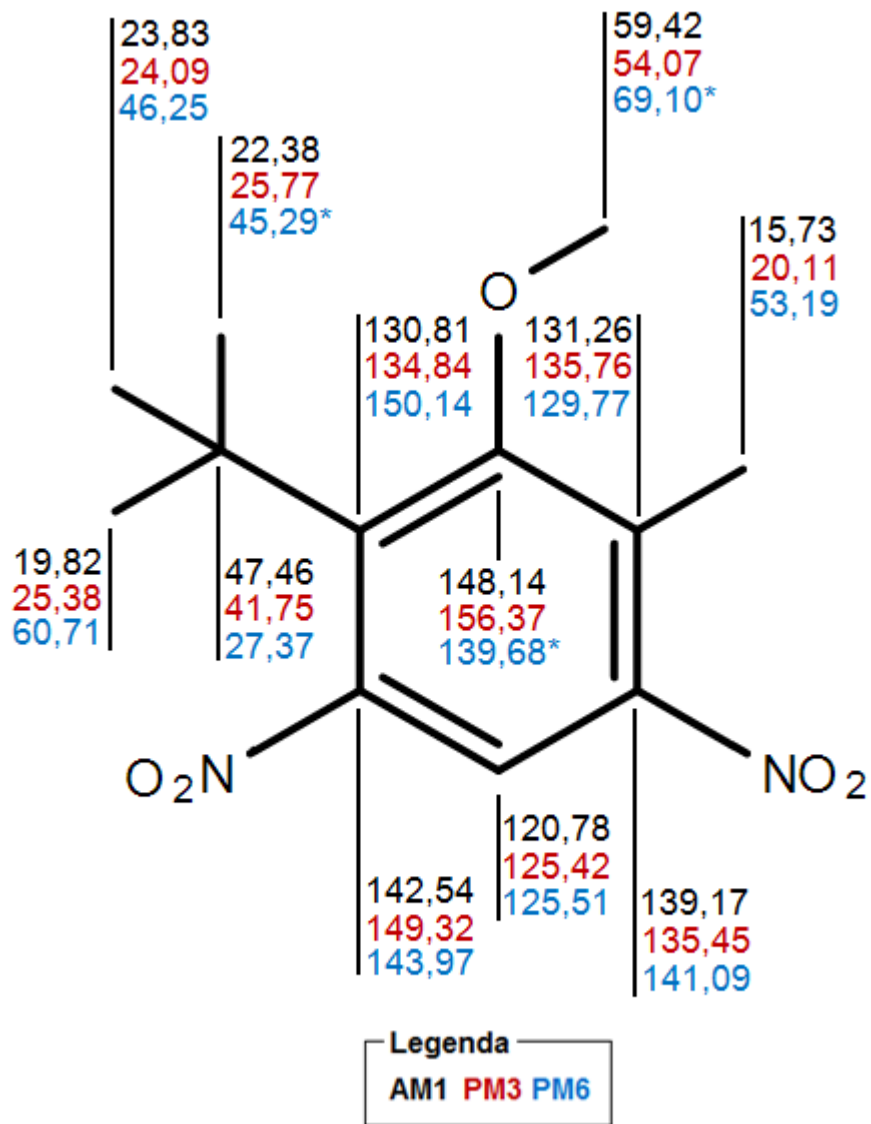
Tonqueno.



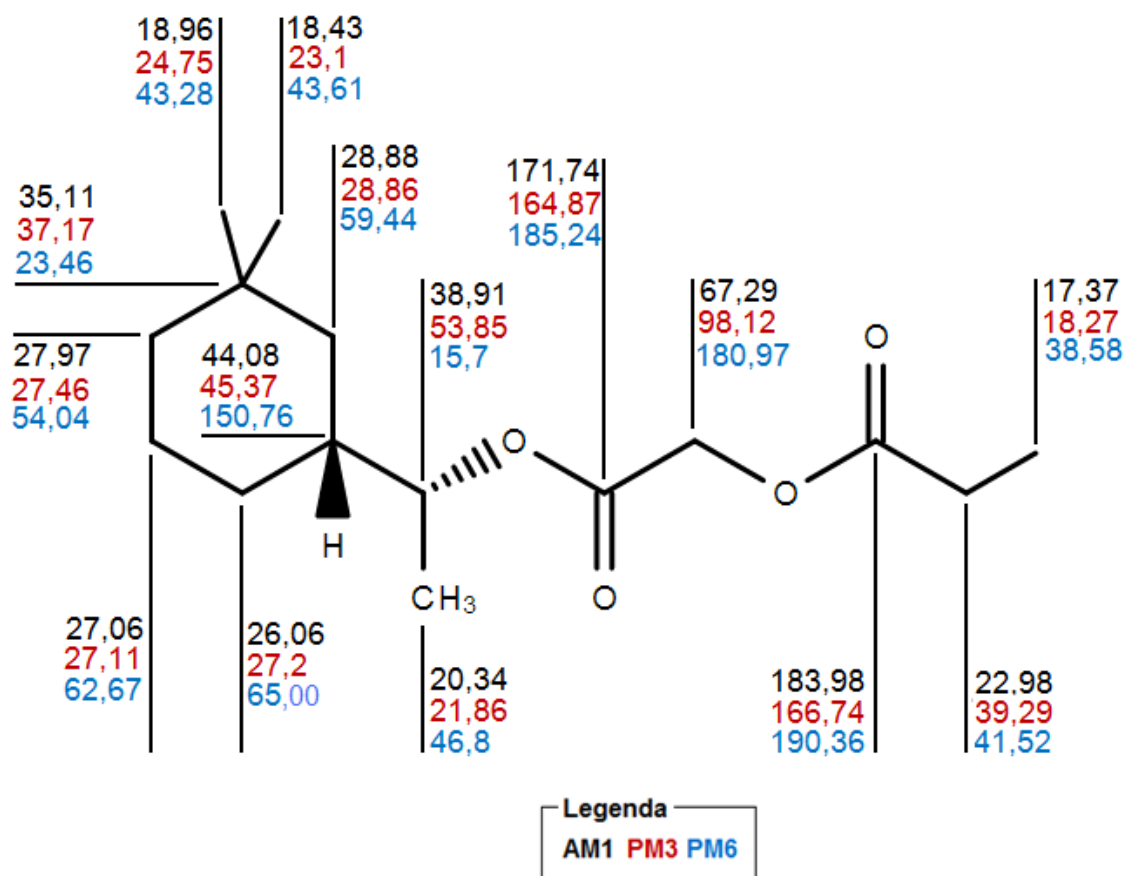
Almíscar cetona.



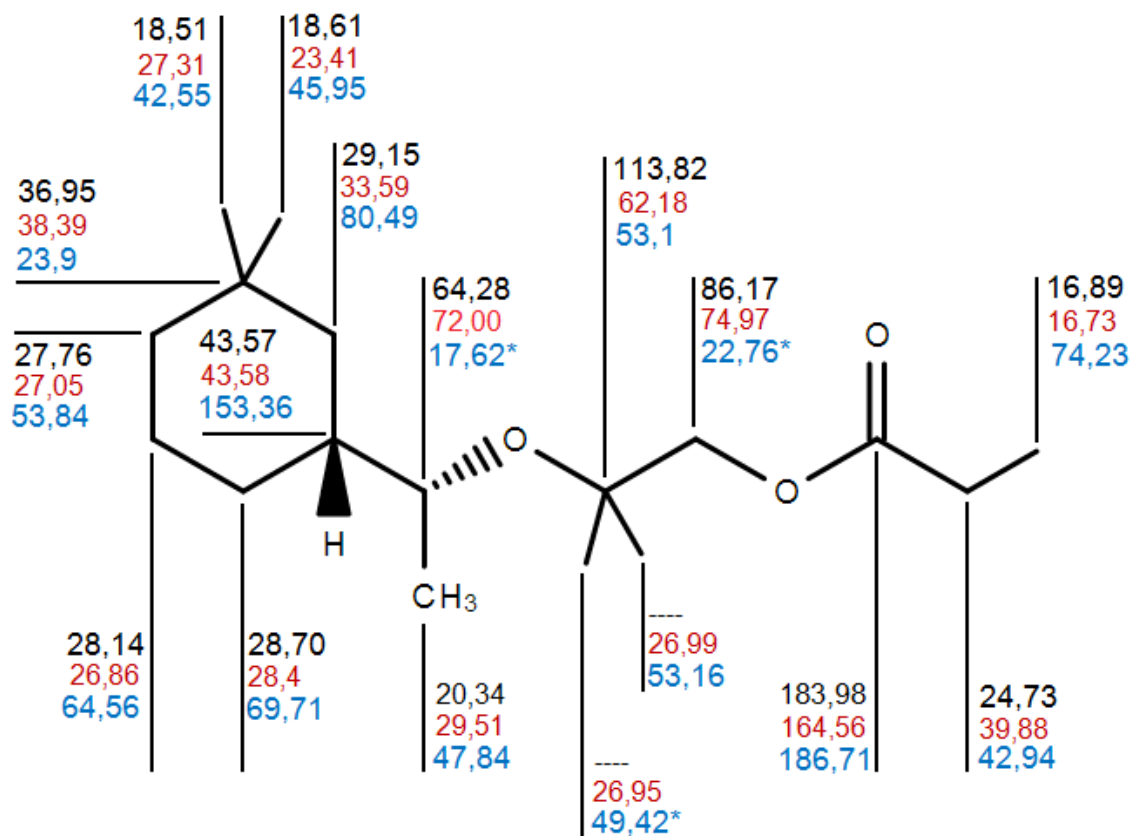
Almíscar mosqueno.



Almíscar ambrete.

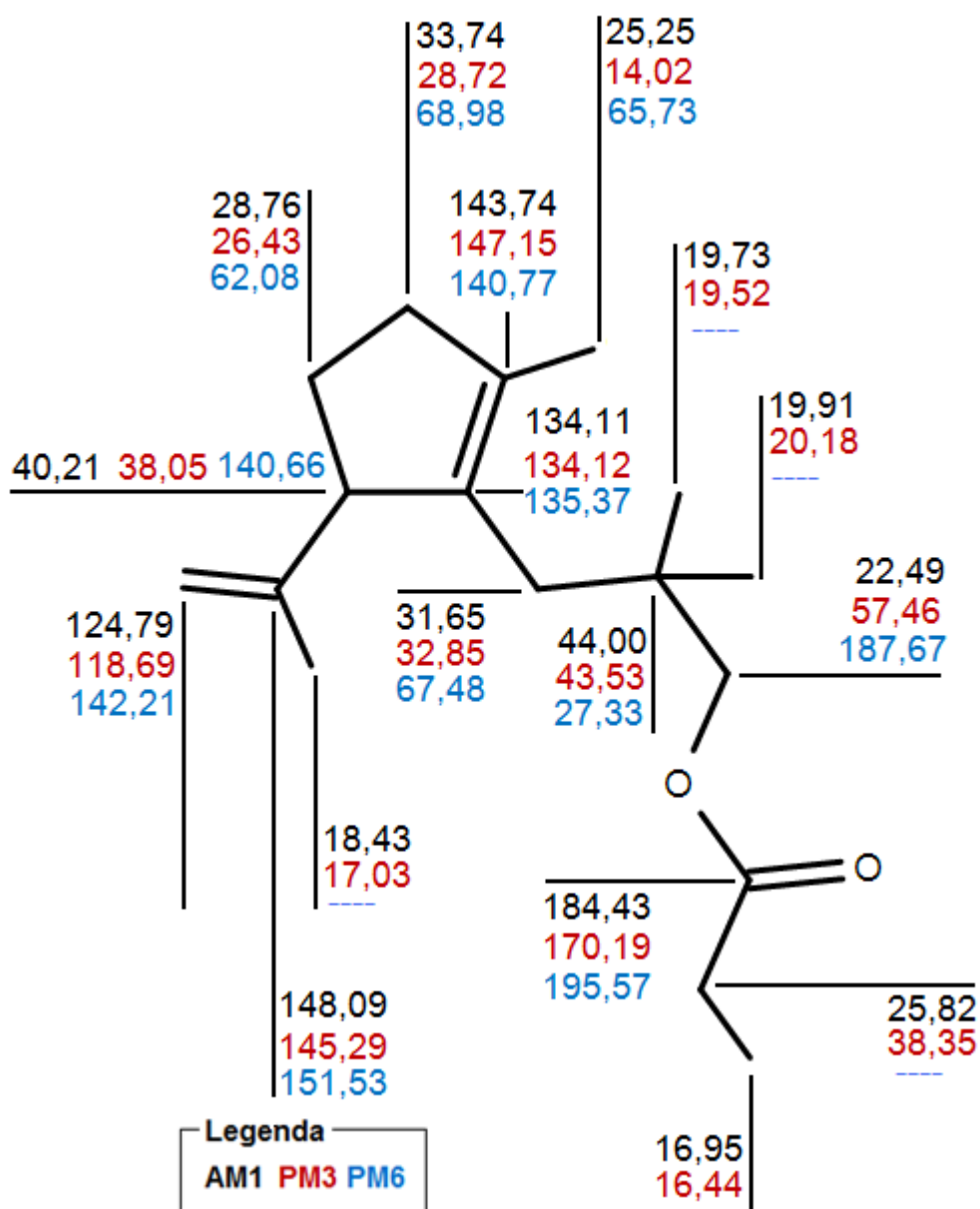


Romandolídeo.

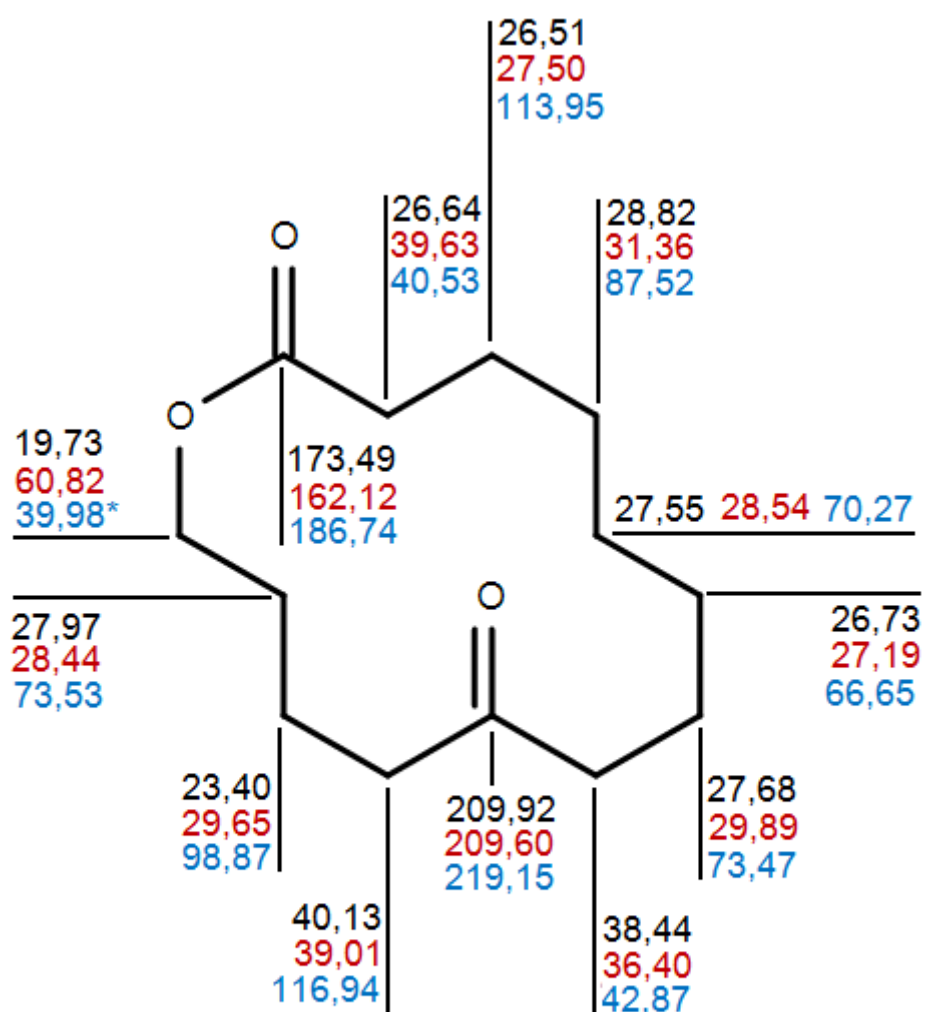


Legenda
 AM1 PM3 PM6

Helvetolídeo.

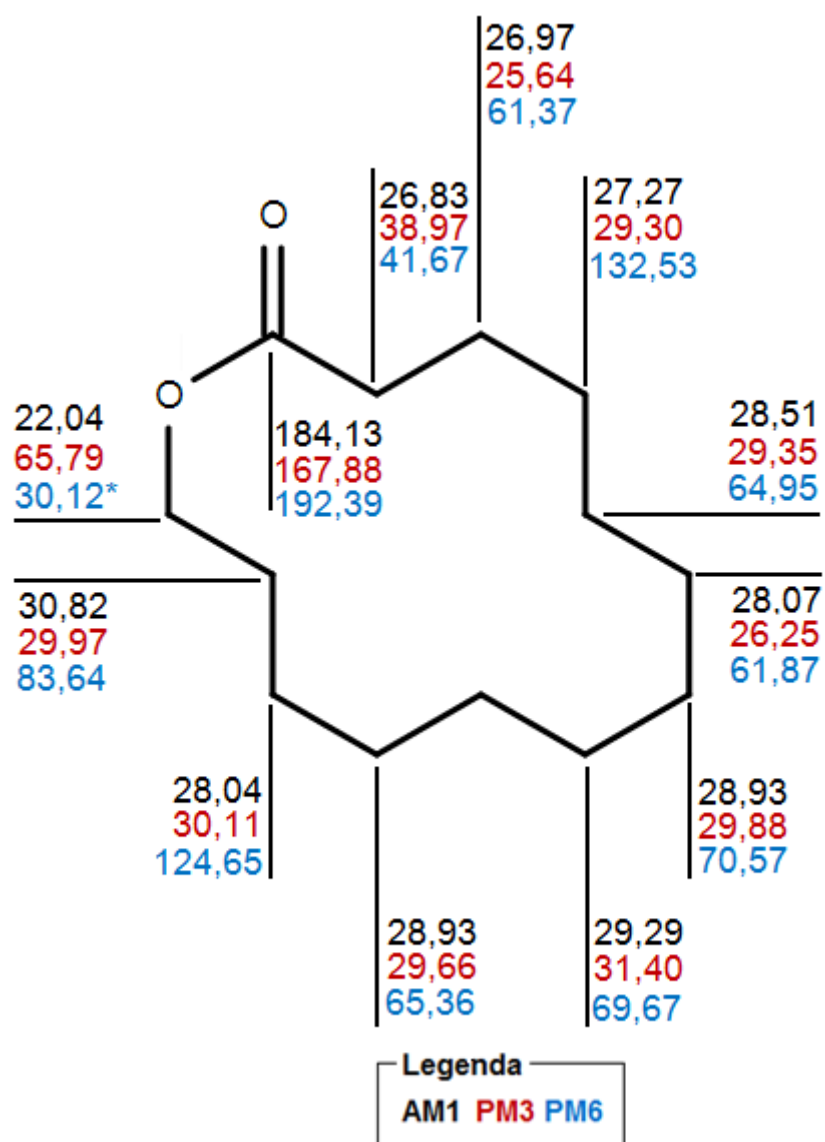


Cicloalmíscar.

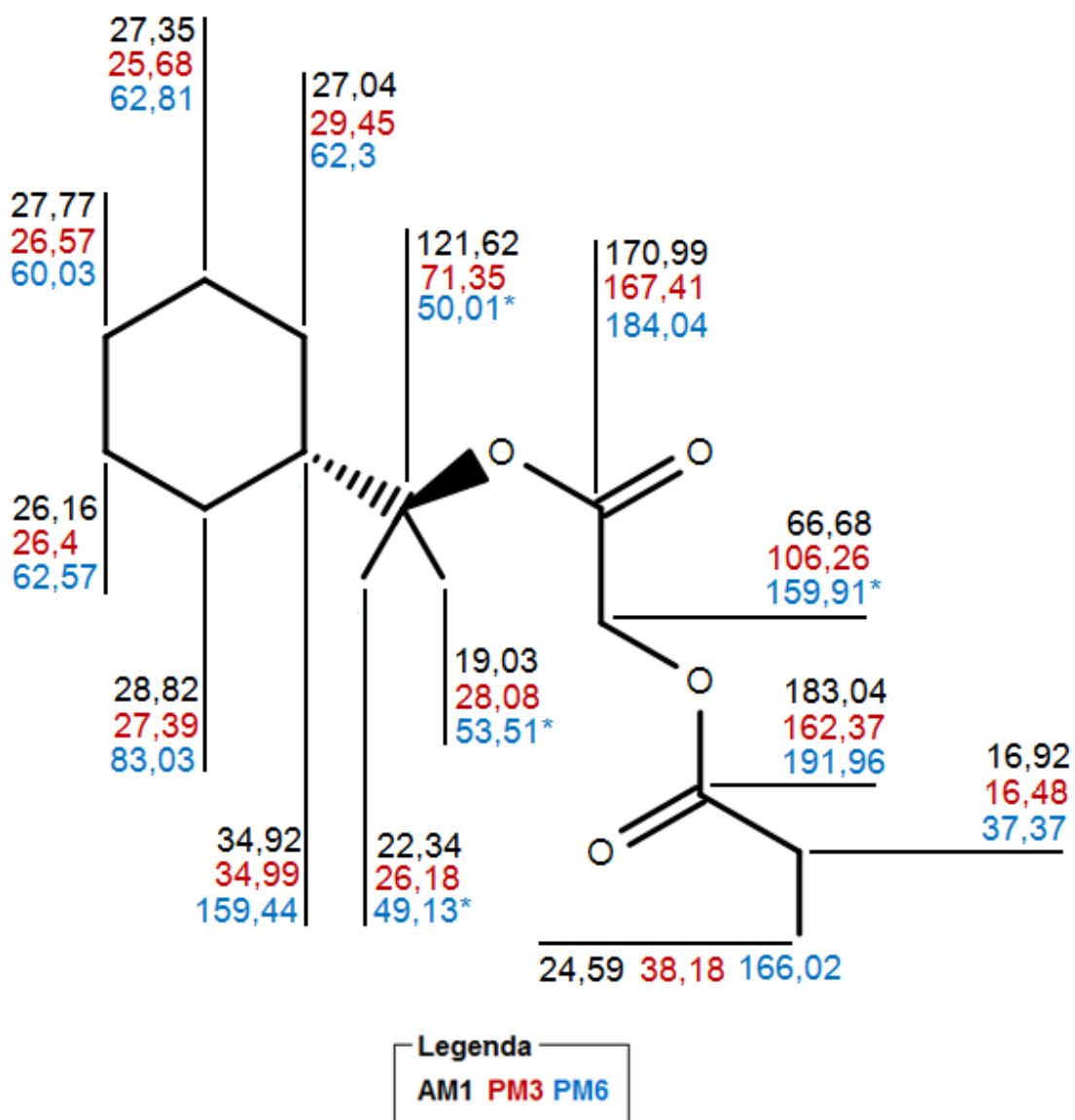


Legenda
 AM1 PM3 PM6

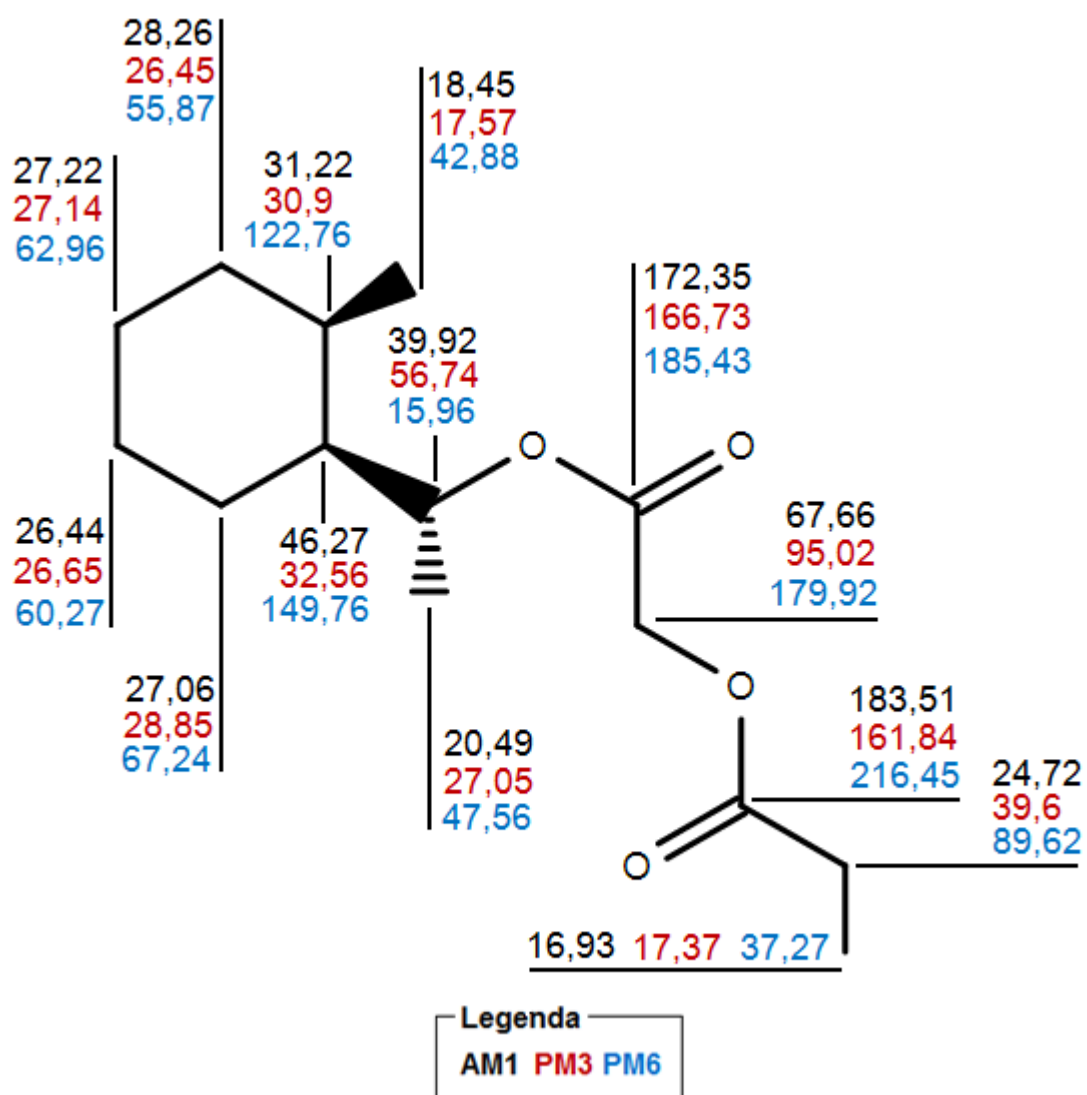
Oxacicotetradecano-2,10-diona.



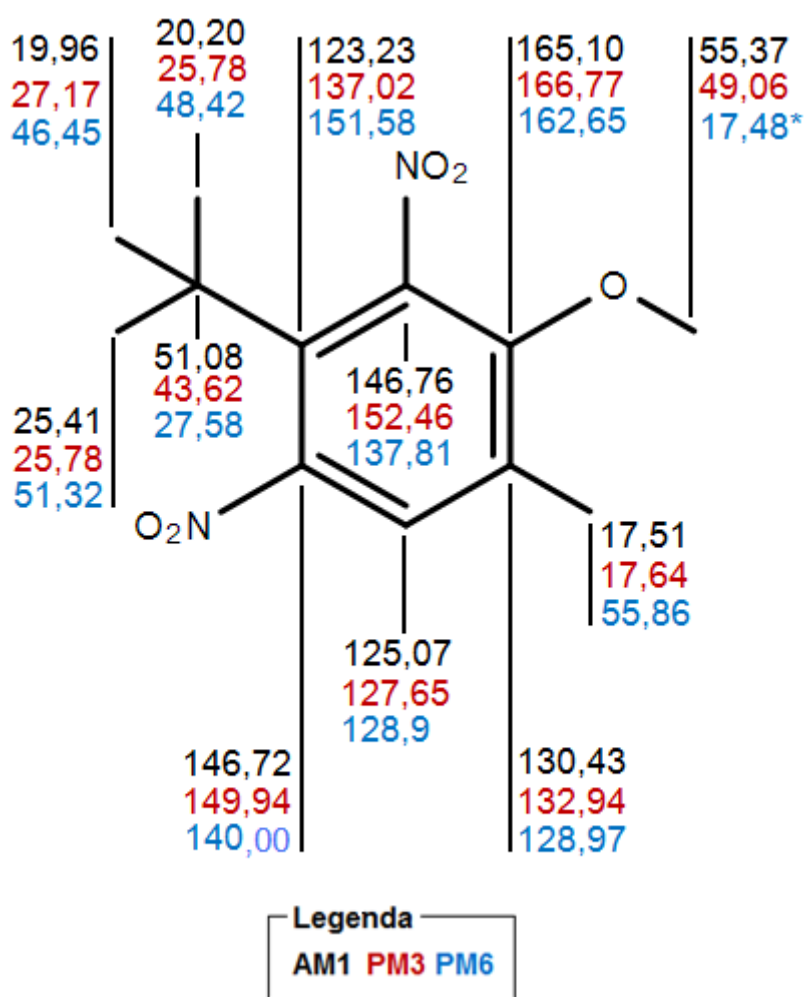
Ciclotetradecanona.



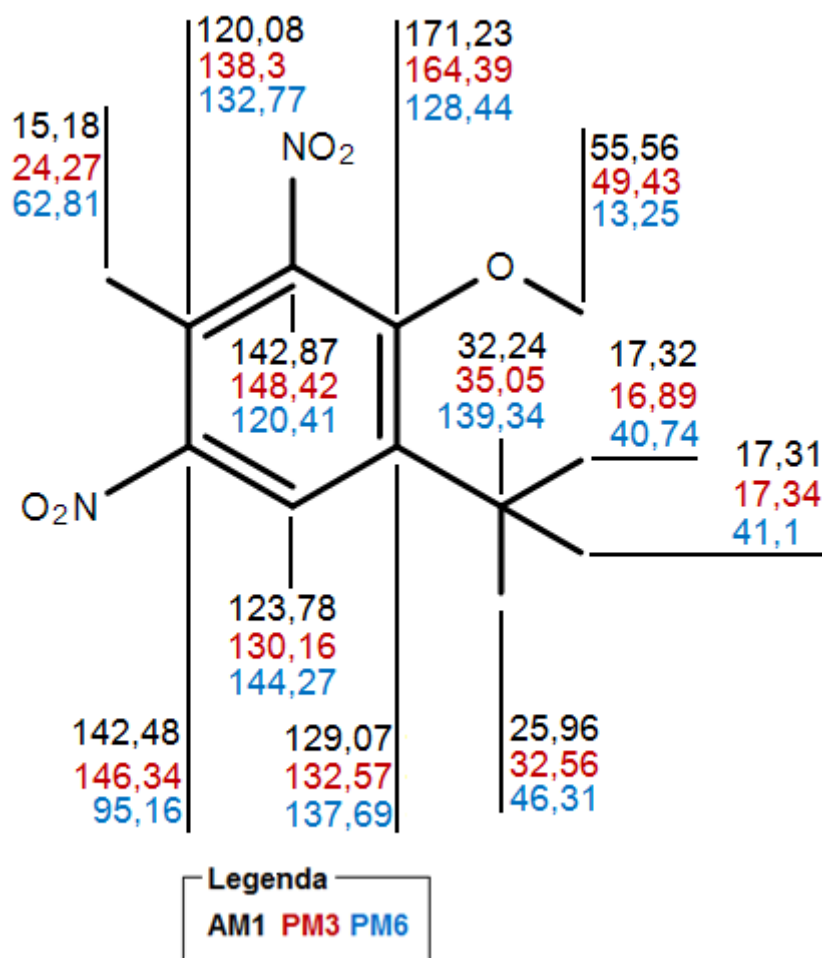
2-(1-oxopropoxy)-, 1-cicloexil-1-metiletil éster.



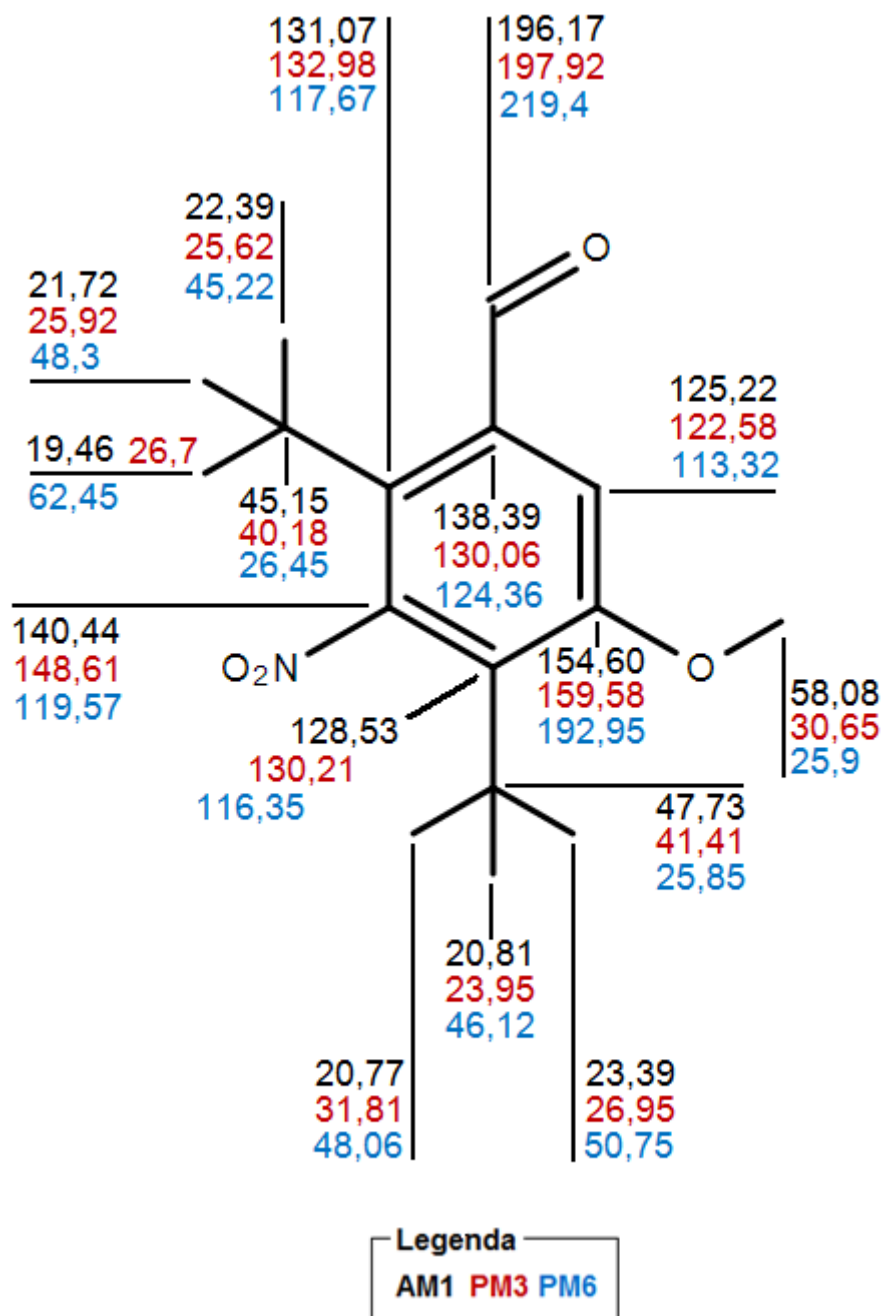
Composto número 20.



2-methoxy-1-metil-4-(2-metil-2-propanil)-3,5-dinitrobenzeno.



2-metoxi-4-metil-1-(2-metilpropil)-3,5-dinitro-benzeno.



2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-metoxi-3-nitro-benzaldeído.

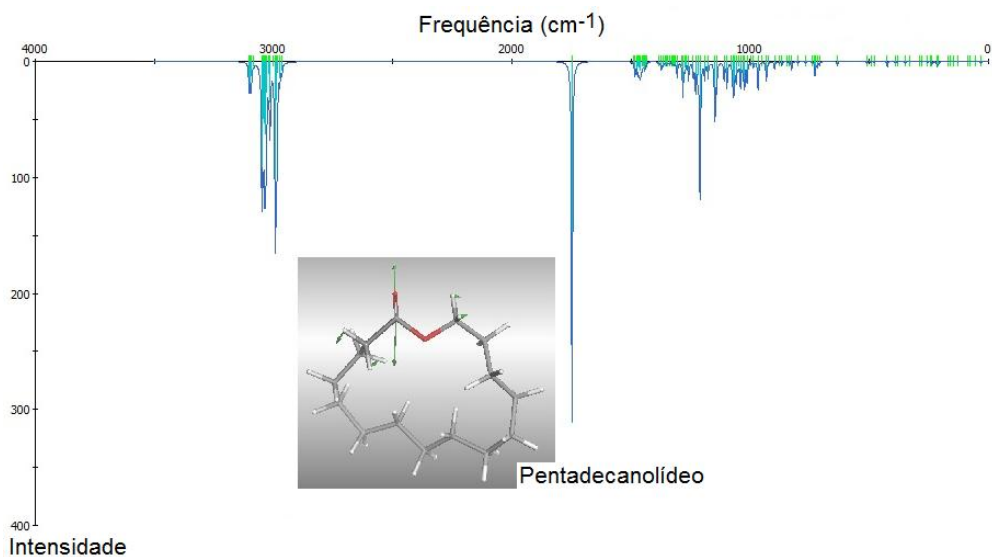
Anexo III

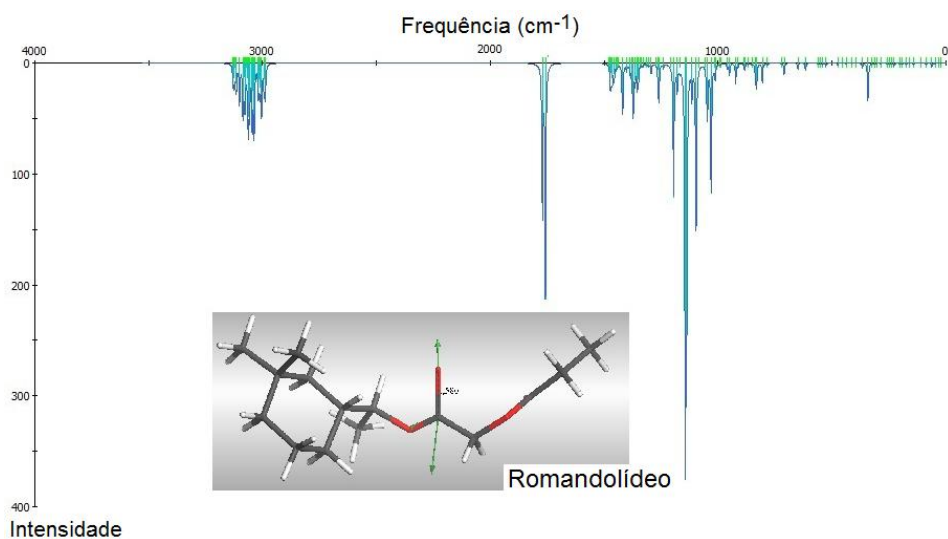
Minha orientadora faz notar que:

- uma molécula pode vibrar em modos normais, com amplitudes crescentes, à medida que a energia de vibração aumenta. Para cada modo normal, a molécula tem níveis de energia quantizados. Certas vibrações envolvem vários modos, portanto, podem ocorrer múltiplas transições simultâneas. Se para uma molécula há três modos normais esperados, haverá três números quânticos relativos a estes modos vibracionais, no estado fundamental. Se houver outras bandas detectadas, estas poderão corresponder a excitações do estado fundamental. Os níveis quânticos inicial e final caracterizam uma transição e a frequência observada para uma transição, expressa em número de onda, corresponde à soma das outras duas frequências. Por exemplo, o estado fundamental considerado é $n_1=0$, $n_2=0$, $n_3 = 0$. Se dois picos fossem detectados, eles corresponderiam à excitação de n_2 e n_3 e estas duas excitações seriam indicadas por $n_1=0$, $n_2=1$ e $n_3=1$.

Lembrados estes princípios básicos gerais para se compreender o problema entre frequência e número de onda, em espectros no infravermelho - IV, passemos aos termos técnicos usualmente aplicados à análise de espectros nesta região do espectro eletromagnético, termos estes que parecem ser correntes no Brasil, ao se ler informações disponibilizadas na Internet, por exemplo.

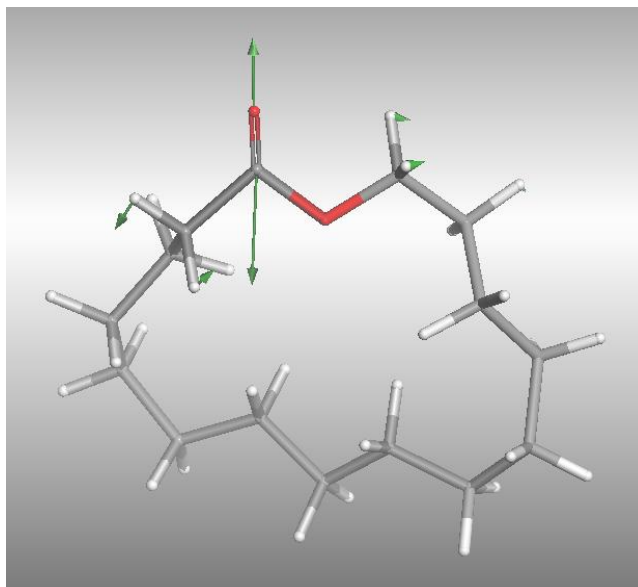
Os espectros ilustrativos, a seguir, foram previstos pelo método DFT, programa DMol³, para o pentadecanolídeo e para o romandolídeo.



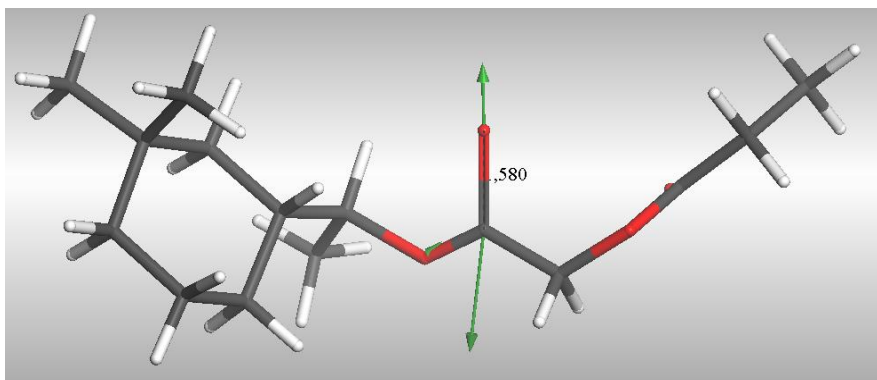


Observemos, para um momento de reflexão específica, como são comumente traduzidos alguns dentre os modos normais de vibração:

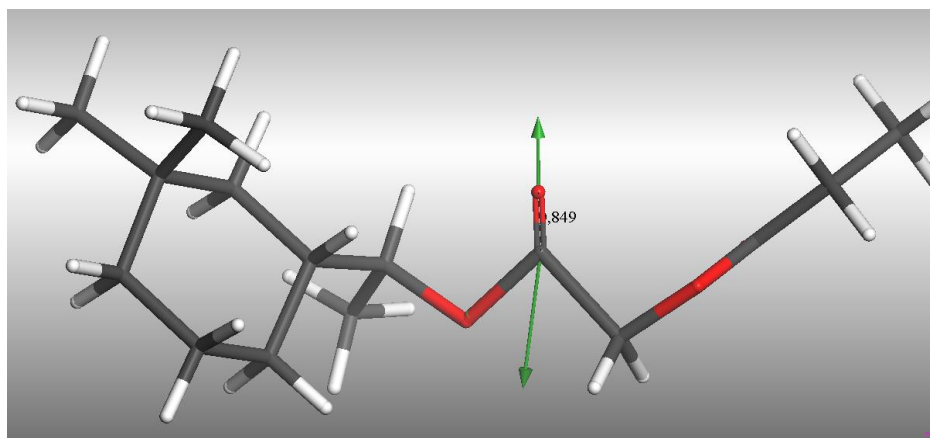
- *stretch*. Não deveriam ser traduzidos por estiramento. As ligações não estiram somente. Alongam-se e contraem, enquanto houver incidência de luz IV. As figuras abaixo exemplificam as deformações de ligações através do grupo carbonila.



Pentadecanolídeo: frequência, $1746,8 \text{ cm}^{-1}$; intensidade, $311,6 \text{ km.mol}^{-1}$

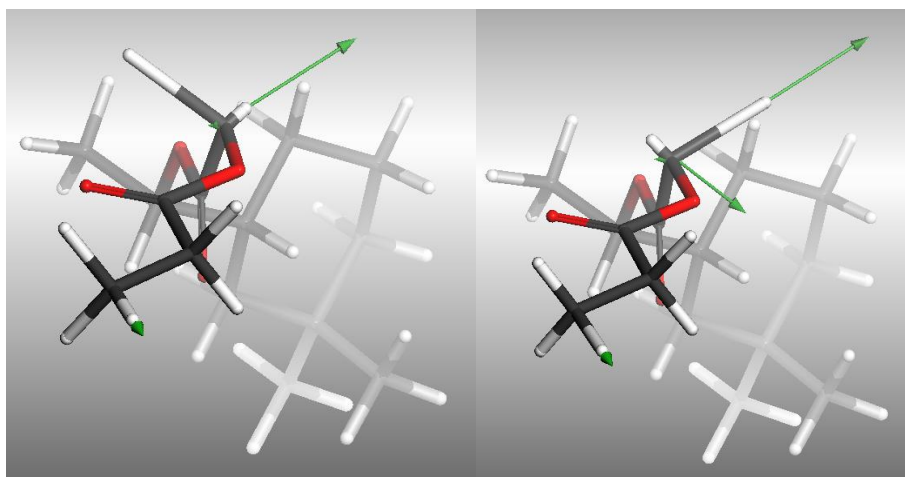


Romandolídeo: distância máxima no alongamento da ligação C=O: 1,580 Å,



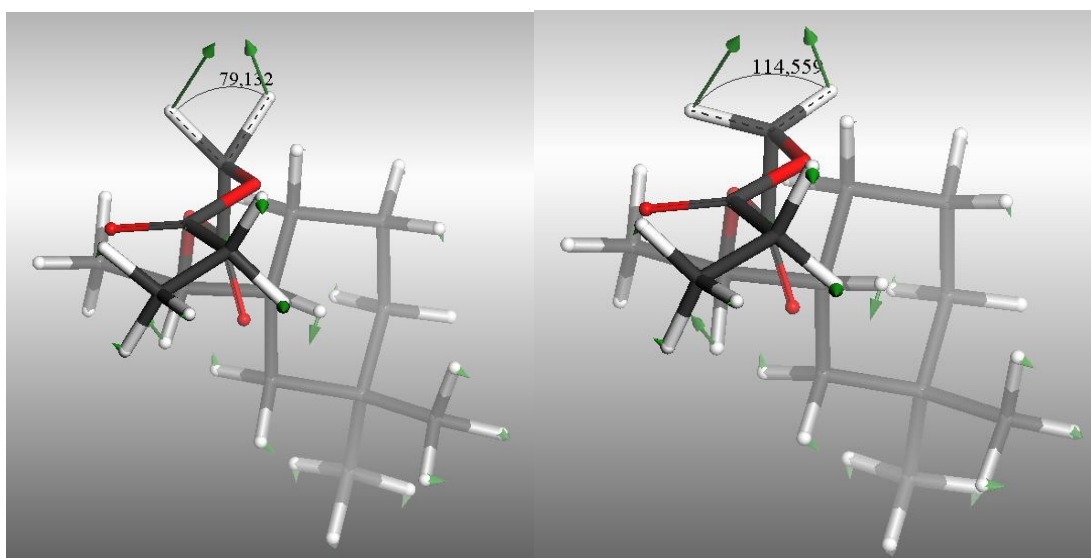
Romandolídeo: distância mínima no alongamento da ligação C=O: 0,849 Å. Este movimento é contínuo, a ligação alonga e contrai sob ação da radiação.

- *Movimento assimétrico / antissimétrico*. Outra falha na nomenclatura técnica, complementar ao termo *stretch*, ou a outros modos normais vibracionais, refere-se ao movimento antissimétrico. Comumente se diz que as absorções correspondem a "estiramento simétrico" ou a "estiramento assimétrico", ou a "deformações angulares assimétricas", dependendo da região de absorção. Ora, para uma deformação de ligação antissimétrica, se uma ligação alonga, a outra comprime. A compreensão sobre o movimento de uma mola, em mecânica clássica, é suficiente para se entender isto. Observe-se, na figura a seguir, os vetores (em verde) para um grupo CH₂. Quando uma das ligações C-H estira, a outra ligação C-H comprime, simultaneamente. Há antissimetria, e não ausência dela.



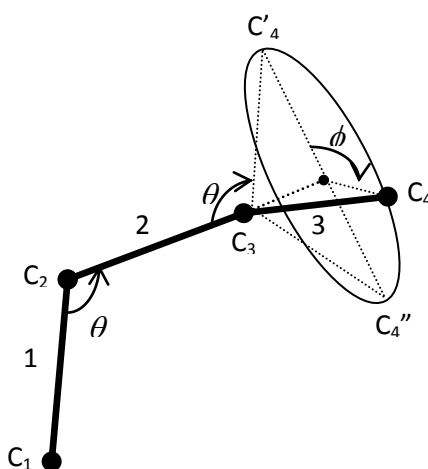
- *Deformações angulares*. Em relação às deformações angulares, que estão sendo referenciadas em português como "deformações", o termo solto carece de lógica. Deveriam ser chamadas, ao menos, de deformações angulares. Pior, ainda, é quando são denominadas como "dobramentos". Os ângulos se dobram? Este termo, em relação a vibrações, sejam elas em referência a deformações de ligação ou angulares, não tem o menor sentido. Por analogia, pergunto: as ligações se dobram?

E, mais uma vez, em relação ao termo "assimétrico": este significa ausência de simetria. Portanto, os movimentos vibracionais que, em português, têm sido traduzidos por assimétricos, são antissimétricos. Se um grupo se movimenta no sentido de aumentar o ângulo em relação a um vetor referencial, em outro momento, haverá movimento no sentido oposto, portanto, o ângulo voltará a diminuir, na mesma proporção. O movimento vibracional é contínuo, enquanto houver incidência de luz. Há simetria inversa e não ausência dela.



- *Twist e rock*. E o *twisting*, que adquiriu a tradução de torção? Ora, torção sempre designou o ângulo estabelecido pelo cruzamento de dois planos de ligação numa molécula. Ou o *rocking*, que se traduziu por rotação? Vamos refletir, um pouco mais, sobre a terminologia aplicada aos modos normais de vibração, em suas deformações angulares.

Como foram muito bem descritas por Maria Aparecida Prado, em seu trabalho para dissertação de mestrado, intitulado "Estudos estruturais de oligômeros por Dinâmica Molecular", defendido no IQ/UnB, em 1999, as posições espaciais relativas adotadas por átomos ou grupos de átomos, através de rotações sobre as ligações definem as conformações de uma molécula. No esquema abaixo, tem-se a representação espacial relativa da posição de um átomo de carbono indicado por C_4 .

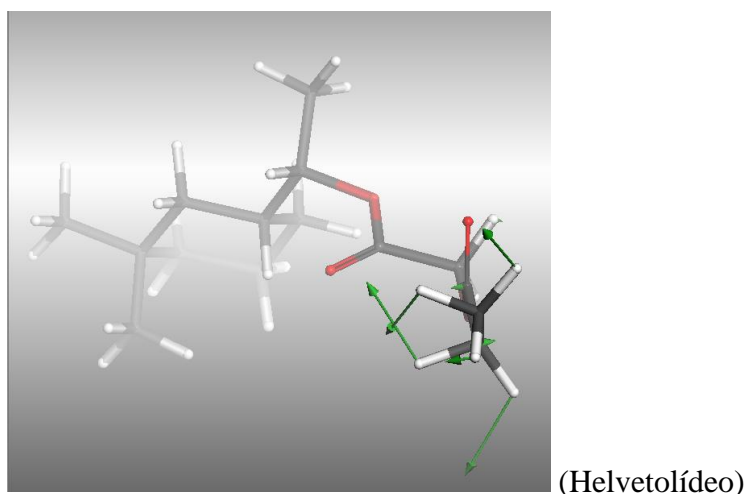


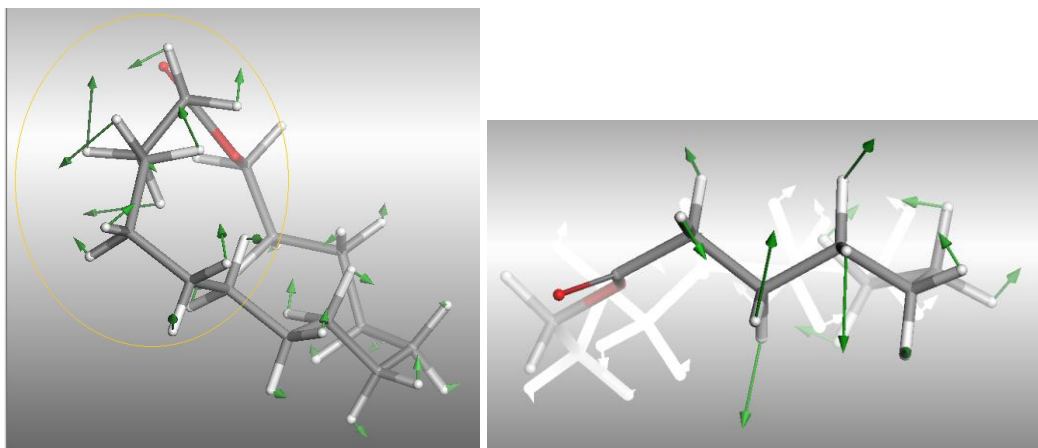
"Os carbonos C_1 , C_2 , e C_3 definem um plano. O átomo C_4 pode assumir qualquer posição relativa a este plano, descrita pela rotação da ligação 3 e definida pelo ângulo ϕ . Os pontos C_4' e C_4'' referem-se a posições do átomo C_4 , que são definidas pelos ângulos $\phi = 0$ e $\phi = \pi$, respectivamente. Considerando o plano definido pelas ligações 2 e 3, a posição do átomo C_5 (não mostrado na figura acima) é definida, em relação aos átomos C_2 , C_3 e C_4 por um ângulo ϕ_2 a partir da rotação da ligação 4. Deste modo, a conformação de uma molécula com n ligações pode ser definida por $(n - 2)$ ângulos de rotação sobre estas ligações. Impedimento estérico, ou de outra natureza, sobre as rotações das ligações simples, restringe os valores que ϕ pode assumir. O número total de conformações que uma molécula pode assumir cresce exponencialmente com o número de ligações sobre as quais a rotação é permitida".¹

Pode-se imaginar uma torção entre átomos, também, através de um eixo retilíneo sofrendo rotação induzida por um torque (comumente representados através da "Regra da mão direita"). Portanto, interpretando o torque segundo o esquema mostrado anteriormente, há um referencial fixo (fixa-se C1-C2), como se fosse um anteparo, o eixo retilíneo, C2-C3, sob ação de um torque (ou um *momentum*), induziria a rotação do eixo C3-C4.

Portanto, um modo vibracional induzindo uma deformação angular em *twist* deveria, com maior rigor, ser chamado de *torque*, e não torção. Porque, para químicos, quando se pensa em torção, imagina-se imediatamente a relação espacial existente entre duas conformações (ou dois isômeros, no caso) *cis* e *trans*, por exemplo.

Interpretando de um modo mais direto, a rotação designa a manutenção dos referenciais internos de um ente, que rotaciona em torno de um eixo a um ângulo definido, e nesse novo ângulo se conserva. Logo, não tem nenhuma relação com o balanço, quer para um lado, quer para o outro, dos grupos funcionais ao longo do eixo de ligação. Em sentido estrito, o *rocking* só é observado nos alcanos quando quatro ou mais átomos de carbono se alinham ao longo de uma cadeia carbônica (como nas figuras abaixo para o pentadecanolídeo). Mesmo assim, numa aproximação, Daniela também deixou descrito como *rocking* os balanços do grupo etila terminal no romandolídeo e helvetolídeo, que também está ilustrado a seguir.





(Pentadecanolídeo)

- *Scissor*. O *scissoring*, traduzido por deformação angular em tesoura, deveria se referir, mais corretamente, ao cisalhamento. É a tensão de cisalhamento que pode ser vista como o movimento de uma tesoura. Portanto, poderia ser chamado de cisalhamento, e não tesoura.

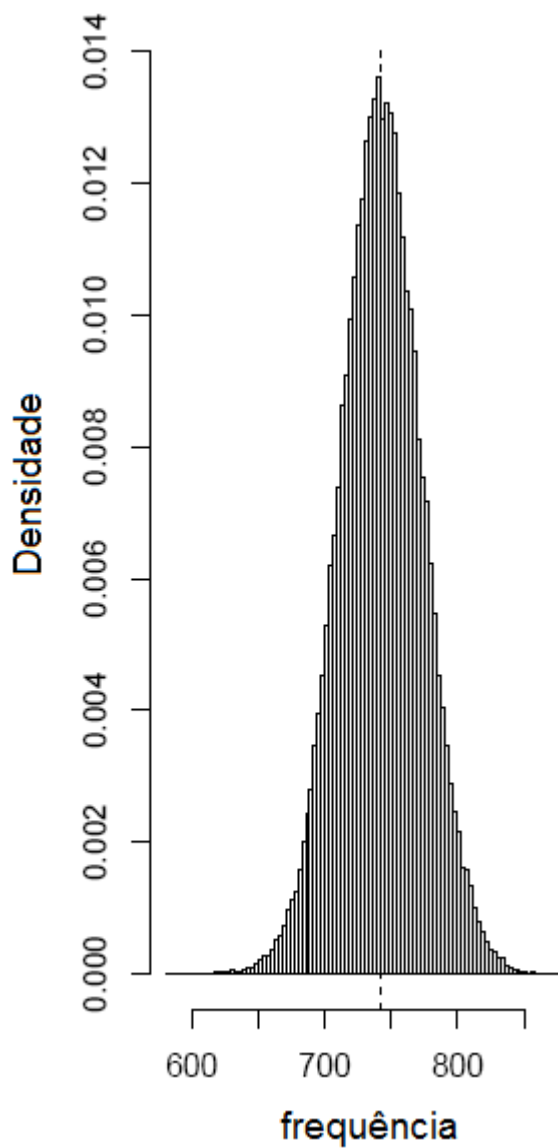
- *Umbrella*. Se quiséssemos traduzir ao português o modo vibracional indicado por "*umbrella*", como este deveria ser chamado? Guarda-chuva? Sombrinha?

Portanto, até que os termos técnicos sejam traduzidos de forma mais precisa, aconselhei à doutoranda Daniela que os mantivesse, em suas explanações, em inglês. Desta forma, minimizamos os erros de interpretação em relação aos movimentos aos quais ela se refere em seu minucioso trabalho de tese. E, isto, sem nos alongarmos desnecessariamente sobre o tema, por não ser aqui o local mais apropriado. Os textos em português que correm na Internet têm traduções lamentáveis. Dever-se-ia constituir uma comissão para corrigi-los, na medida do possível, tal como ocorre para a correção dos termos técnicos em Ressonância Nuclear Magnética. Belo exemplo a ser seguido.

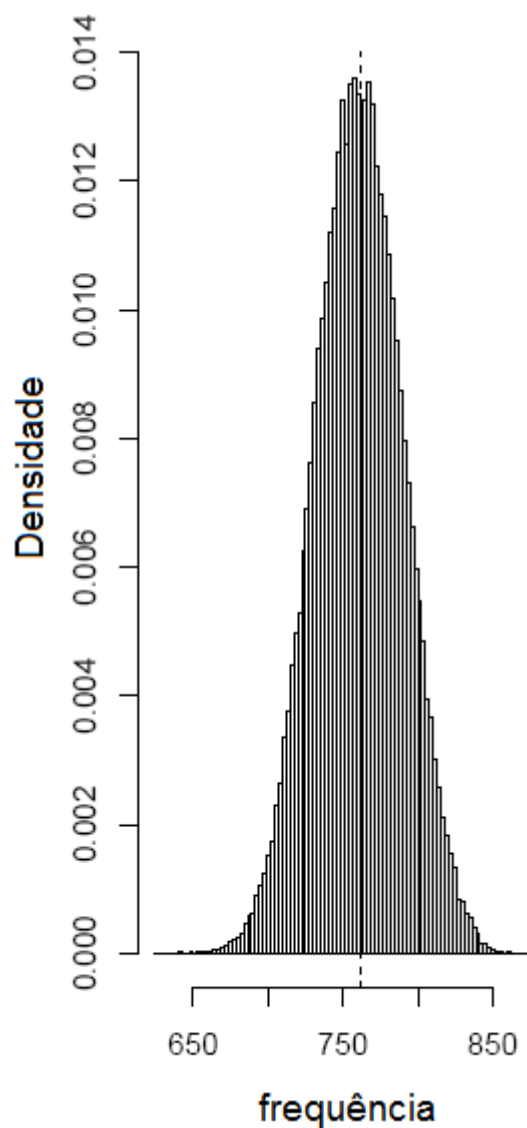
Maria Aparecida da Silva Prado. Estudo Estrutural de Oligômeros por Dinâmica Molecular. 1999. 121 f. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade de Brasília, Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior. *Orientador*: Elaine Rose Maia.

Anexo IV

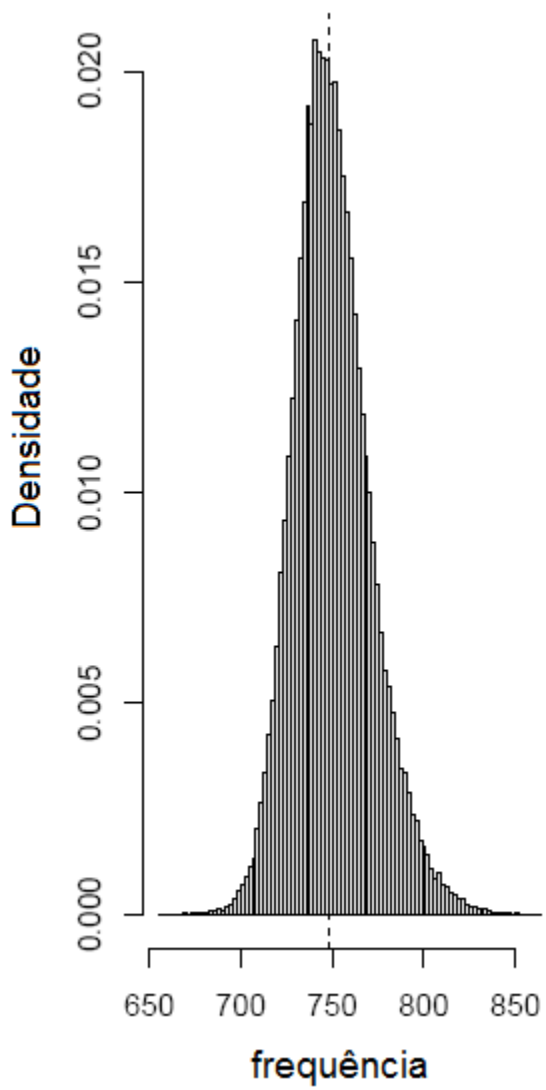
Histogramas das frequências teóricas por GGA/PW91 na região dos 500-900 cm^{-1} do IV para as moléculas 1-23.



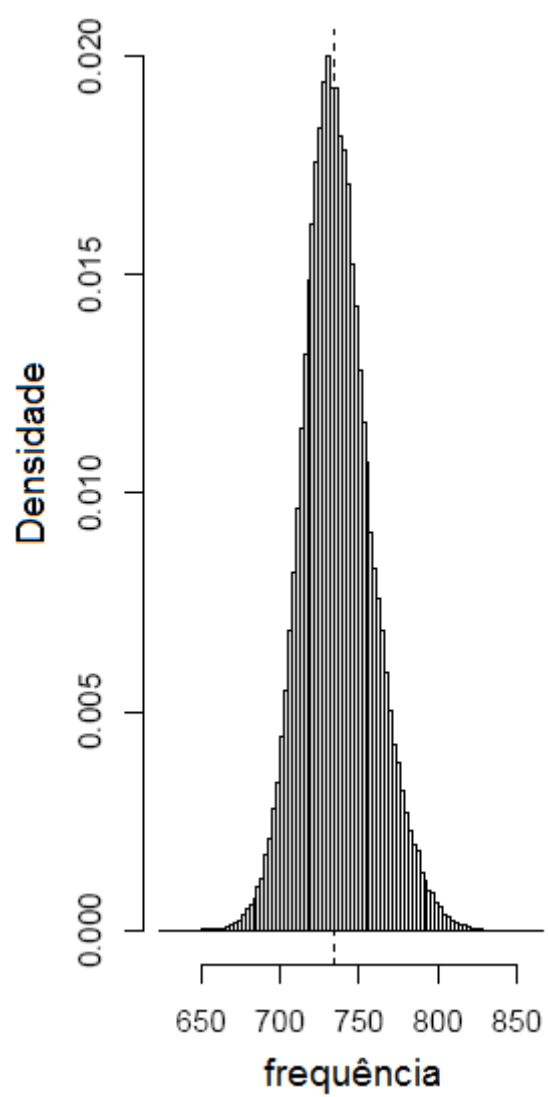
Pentadecanolídeo.



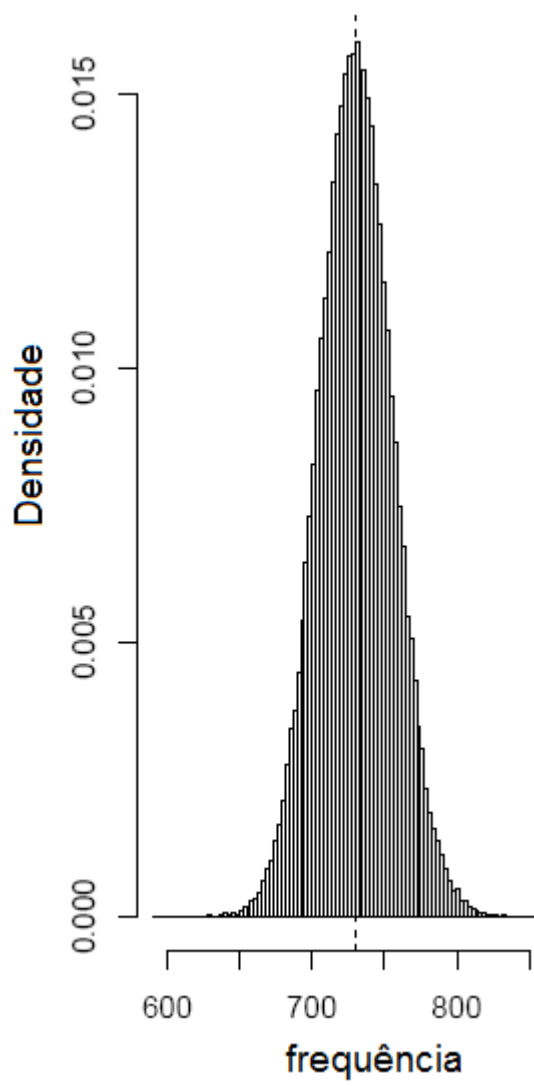
(R)-exaltolídeo.



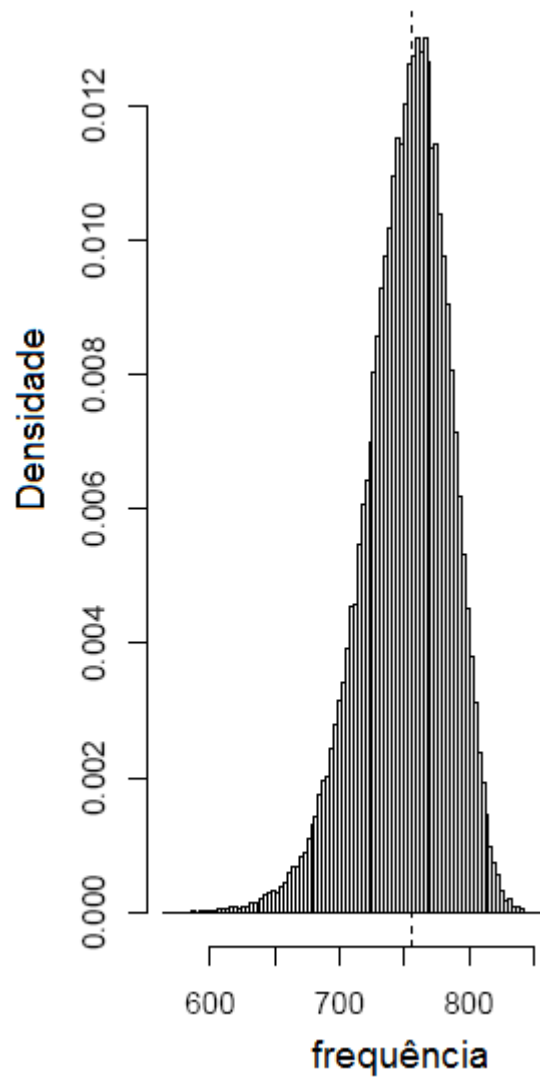
(S)-exaltolideo.



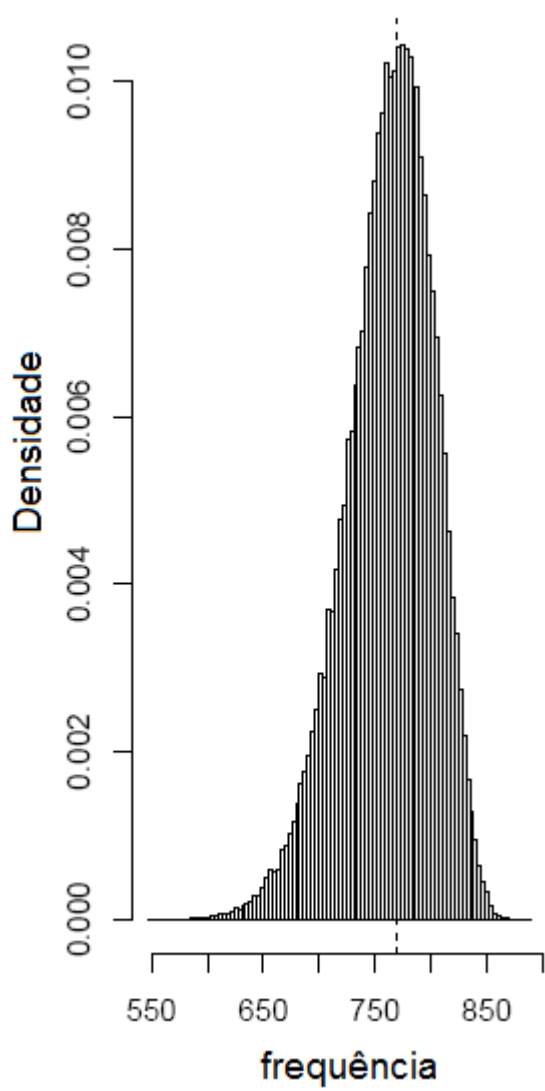
Cis-globanona.



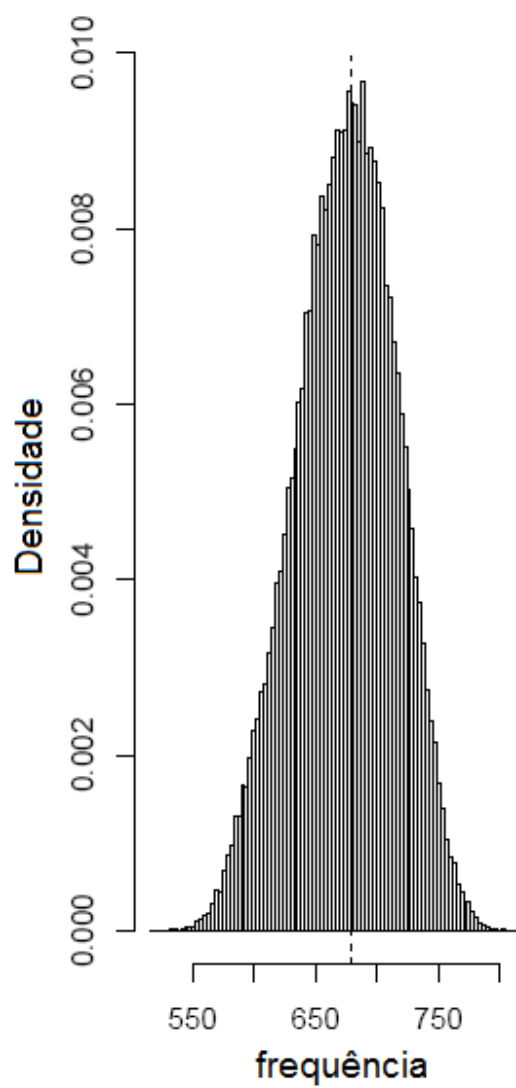
Trans-globanona.



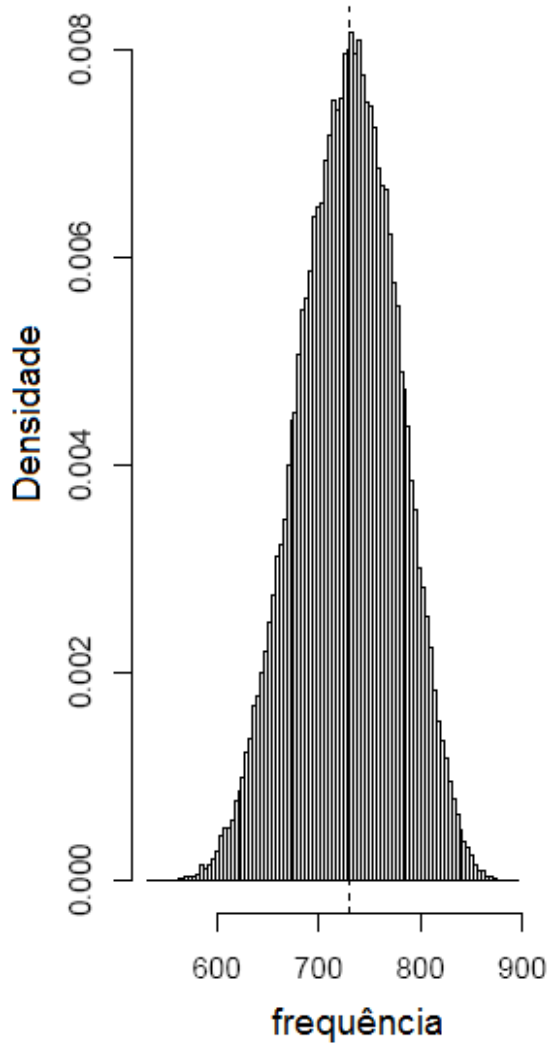
(4S,7S)-galaxolídeo.



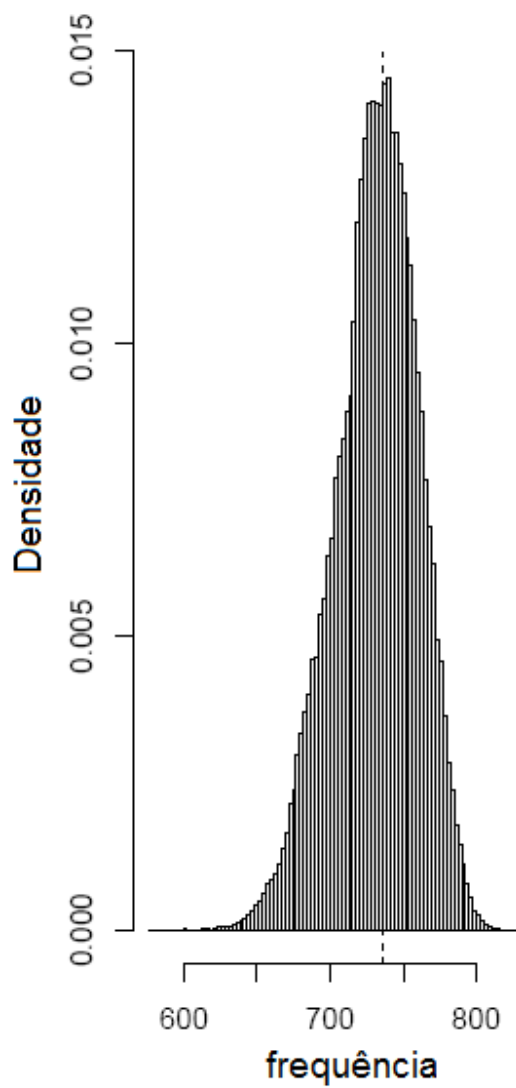
(4*S*,7*R*)-galaxolideo.



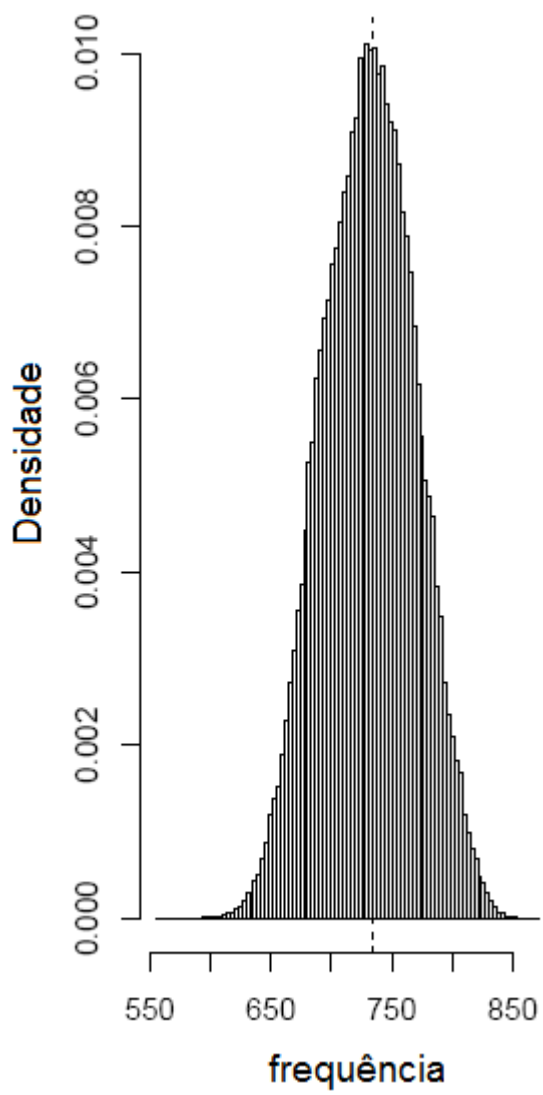
Indano.



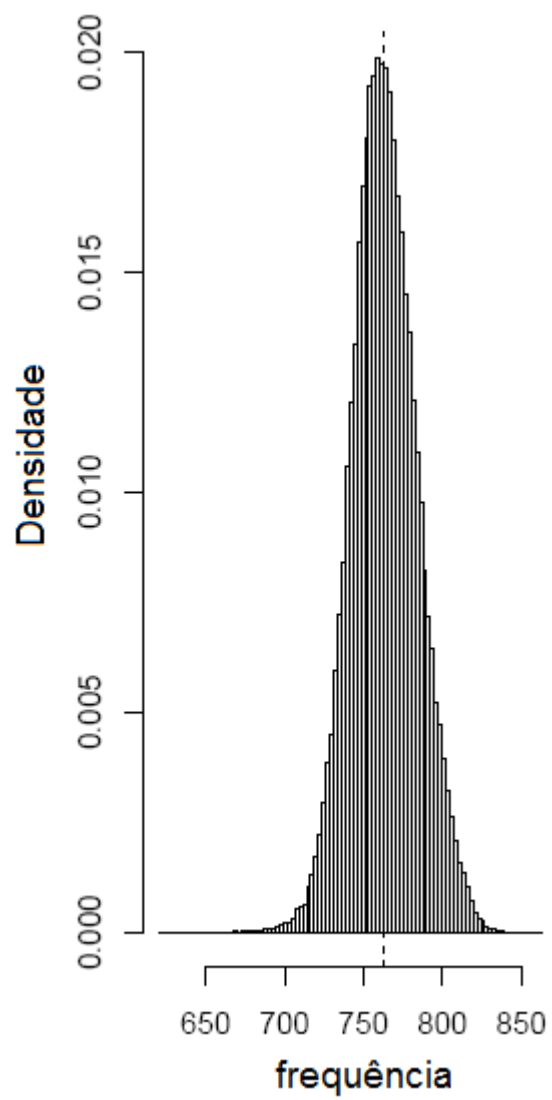
Tetralina.



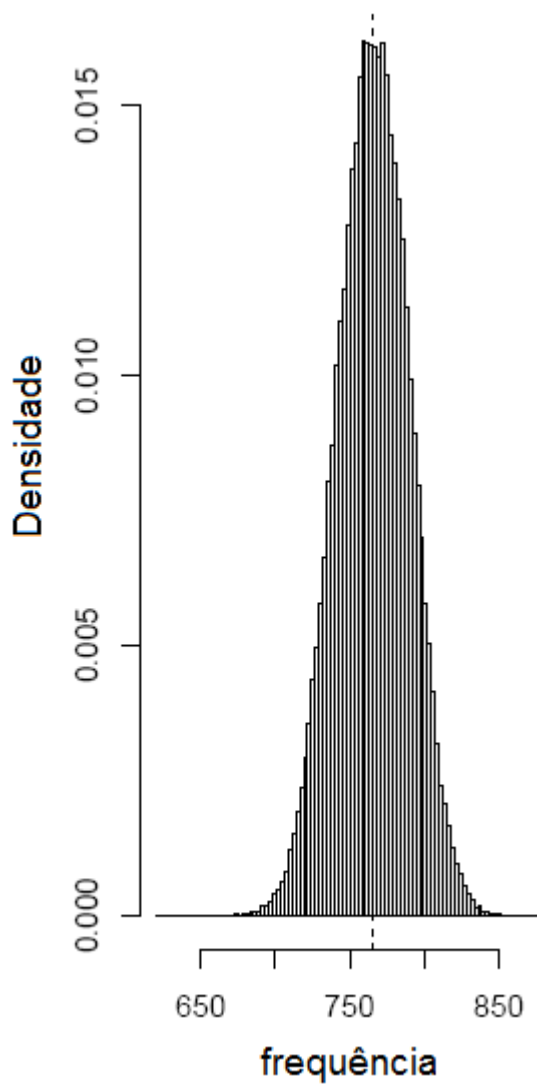
Tonqueno.



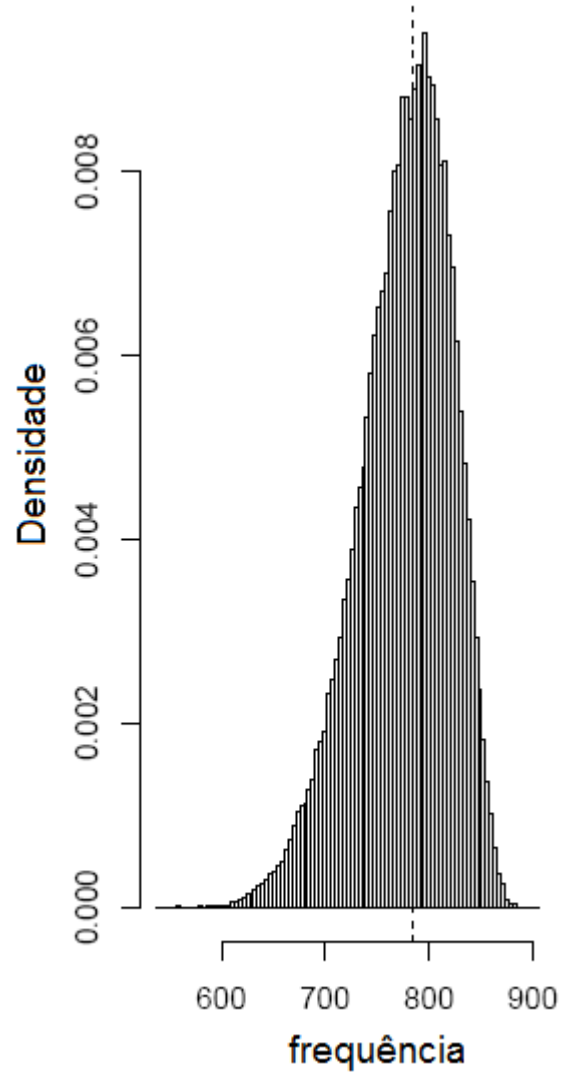
Almiscar cetona.



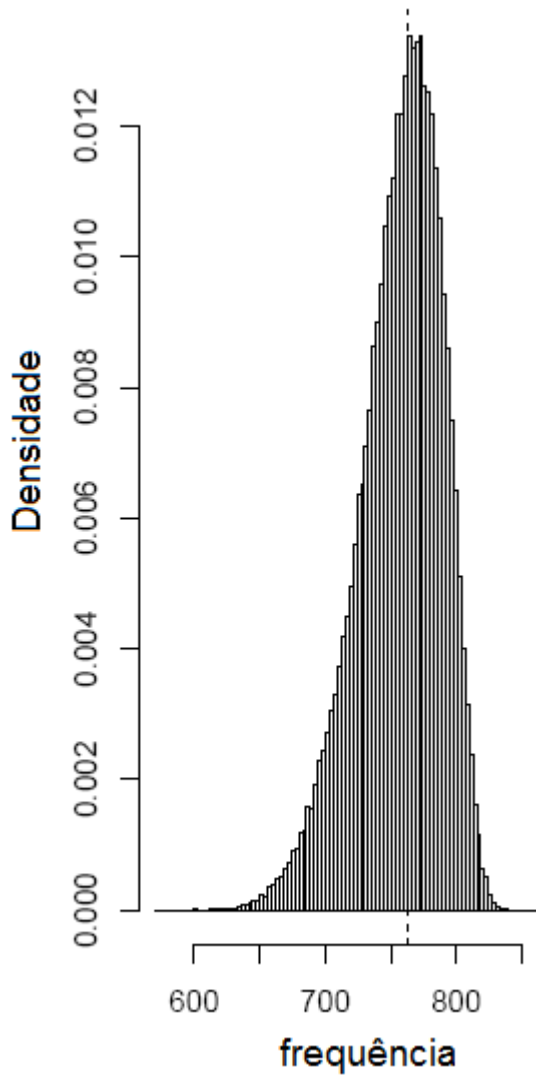
Almiscar mosqueno.



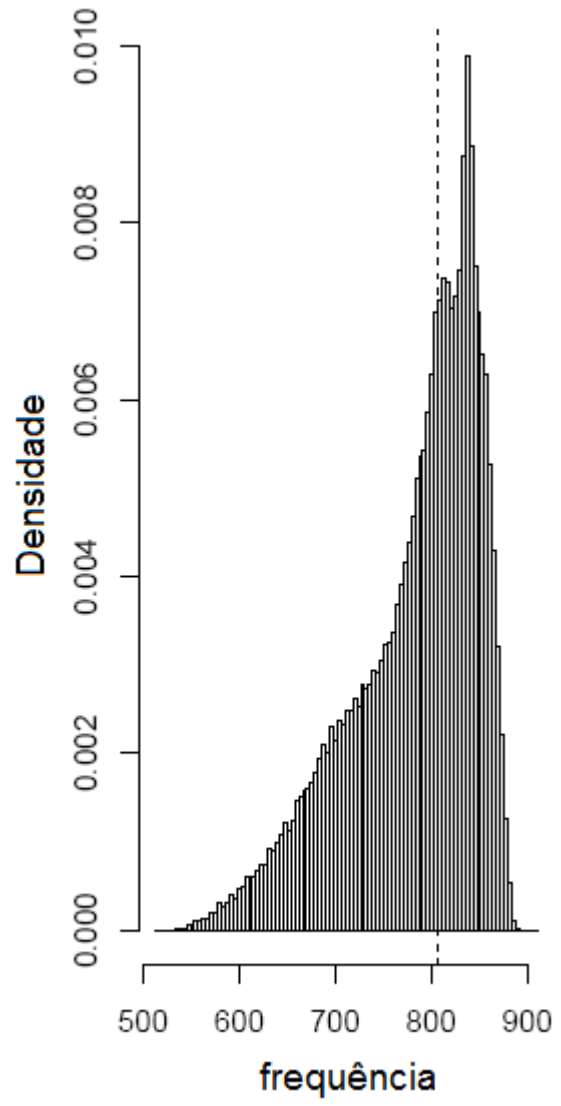
Almíscar ambrete.



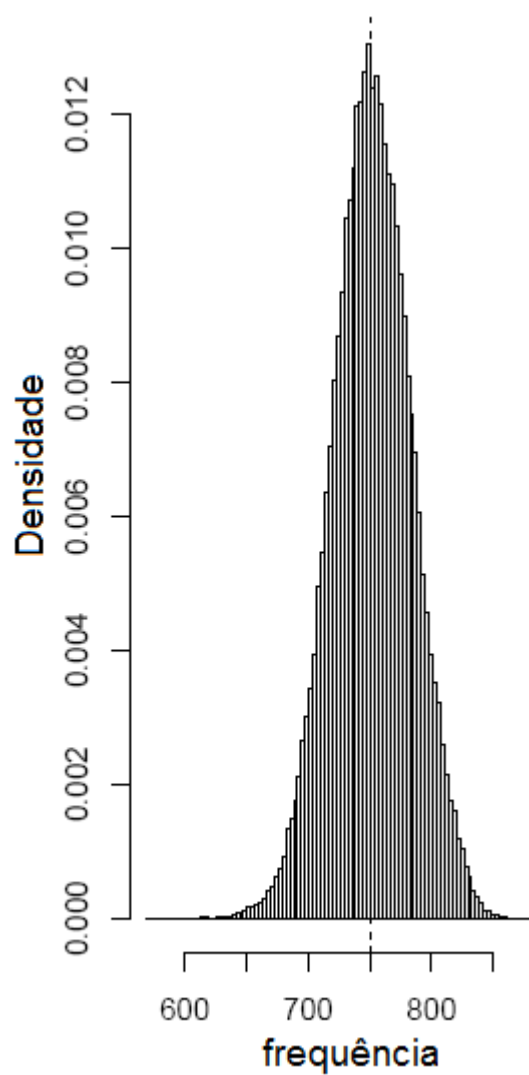
Helvetólídeo.



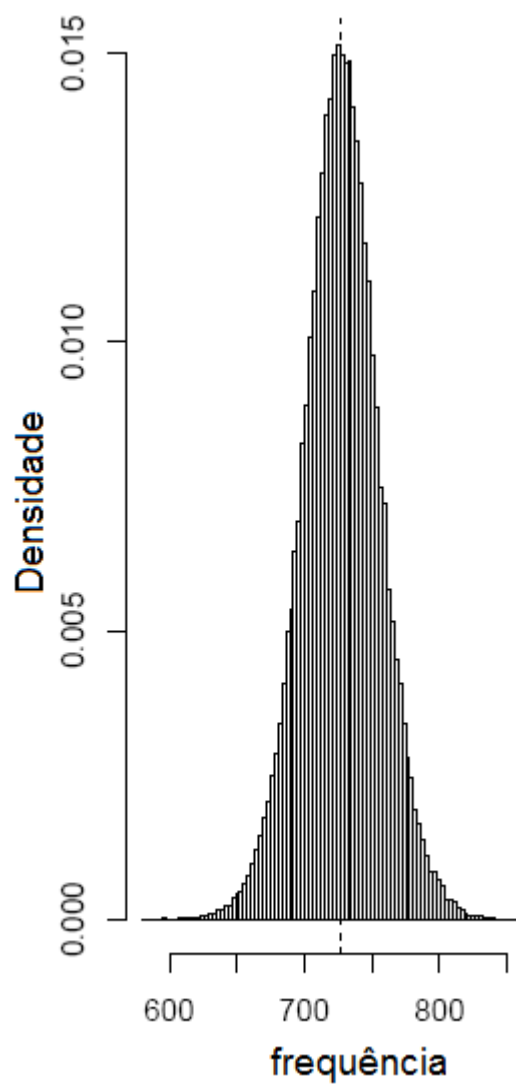
Romandolídeo.



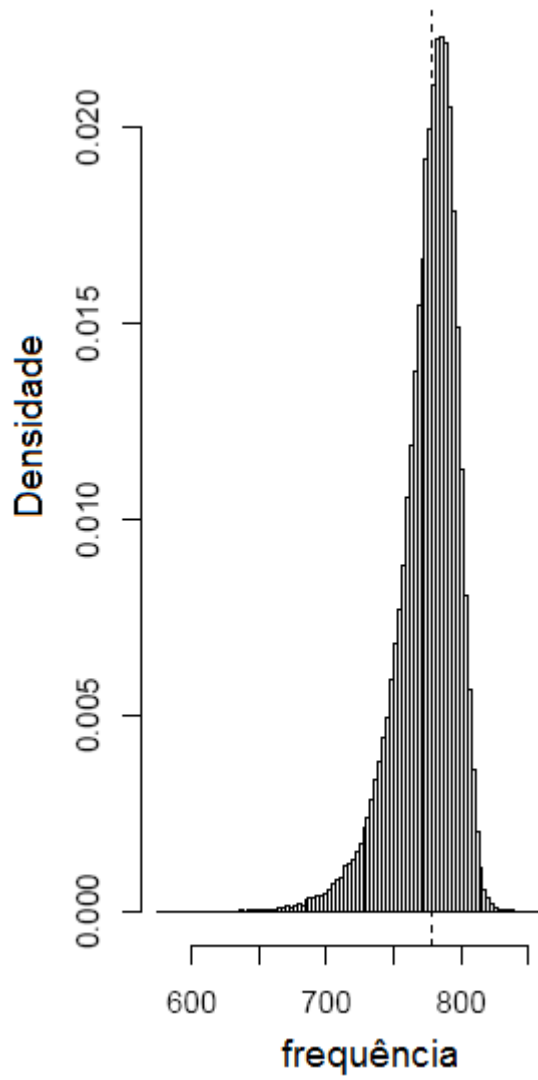
Cicloalmíscar.



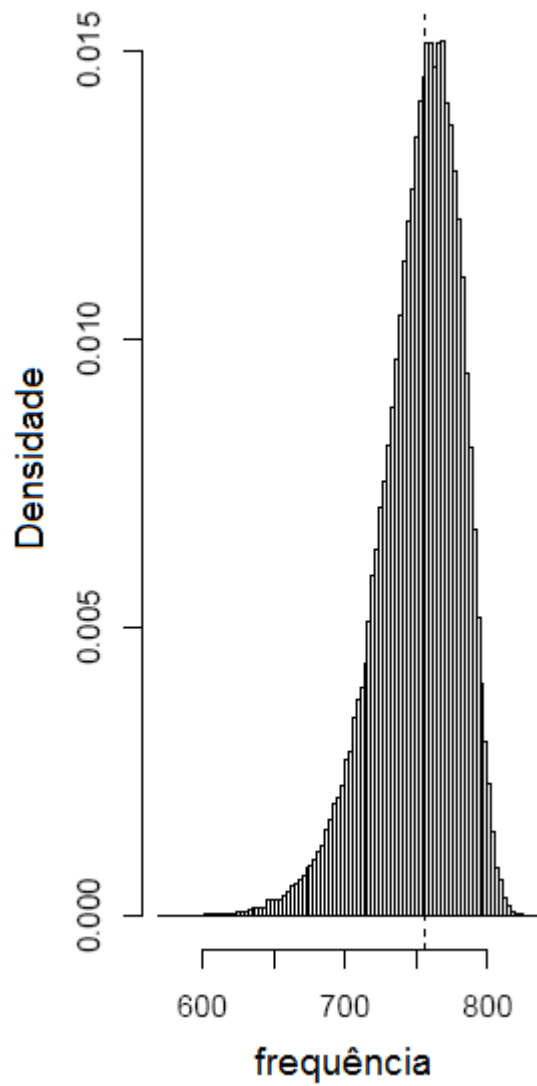
Oxacicotetradecano-2,10-diona.



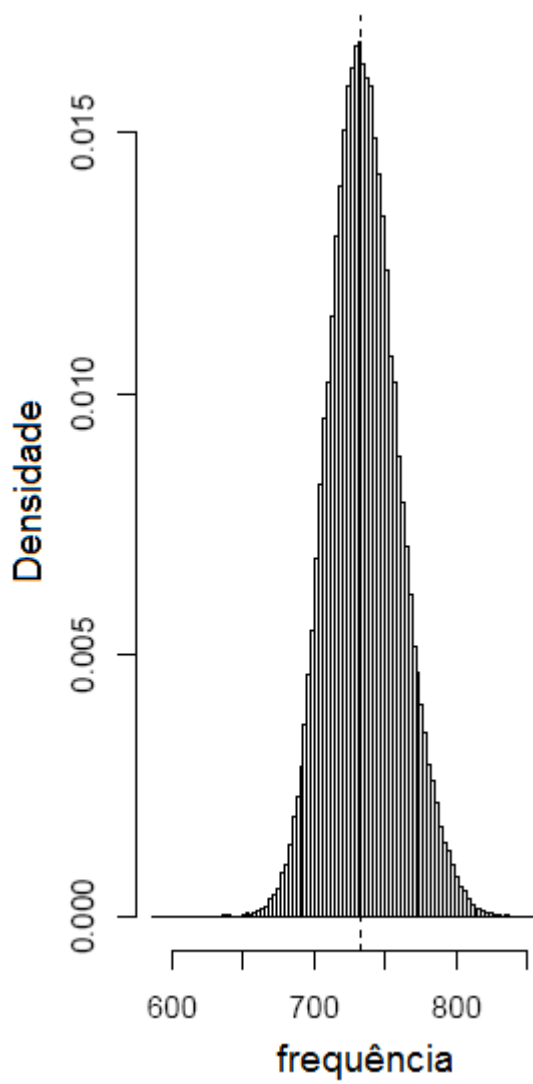
Ciclotetradecanona.



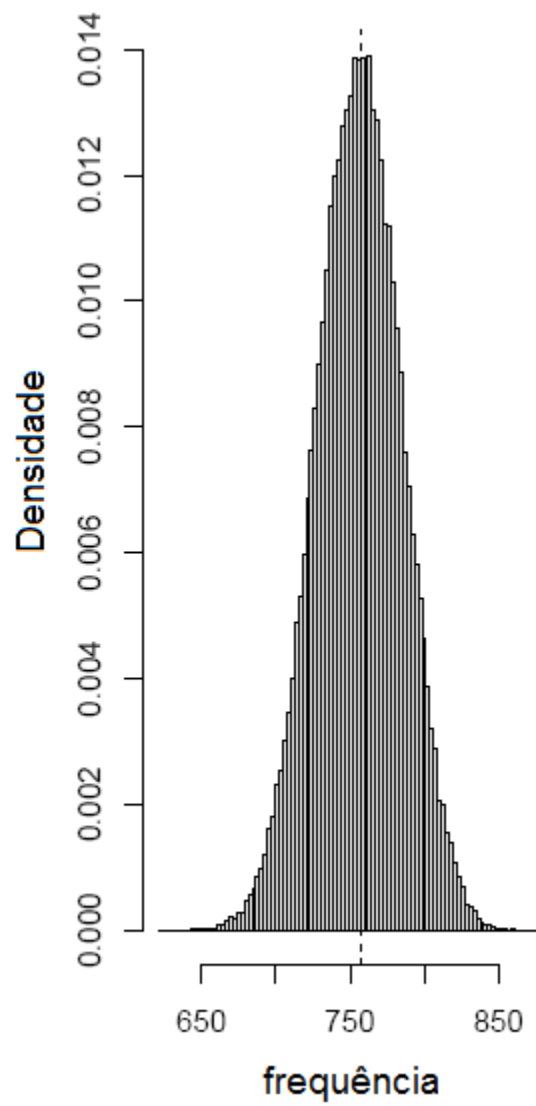
2-(1-oxopropoxi)-,1-cicloexil-1-metiletil éster.



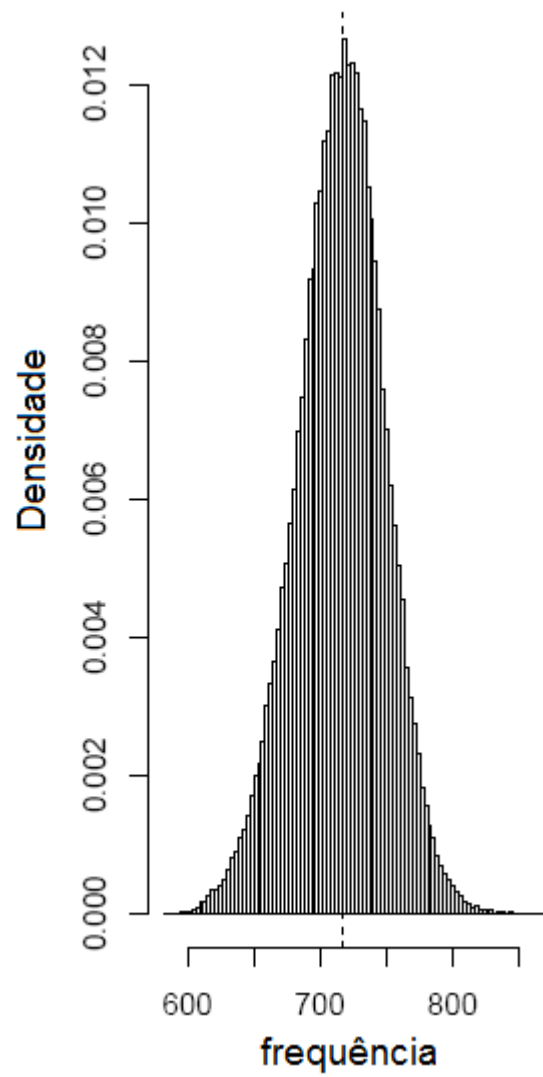
Composto número 20.



2-metóxi-1-metil-4-(2-metil-2-propanil)
-3,5-dinitrobenzeno.



2-metoxi-4-metil-1-(2-metilpropil)-
3,5-dinitro-benzeno.



2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-metoxi-3-nitro-benzaldeído.

