



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ITAJUBÁ



**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MULTICÊNTRICO EM QUÍMICA DE MINAS
GERAIS**

Complexos de Inclusão de Levodopa em β -Ciclodextrina: Uma análise computacional da
degradação da levodopa.

Juliano Lopes Trindade

2026

Itajubá – MG

Juliano Lopes Trindade

Complexos de Inclusão de Levodopa em β -Ciclodextrina: Uma análise computacional da degradação da levodopa.

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação Multicêntrico em Química de Minas Gerais como requisito final para obtenção do grau de Mestre em Química.

Orientadora: Prof^a. Dra. Juliana Fedoce Lopes

Agradecimentos

Agradeço a Deus, por Sua presença constante, por nunca me abandonar e por colocar em meu caminho pessoas que foram verdadeiros anjos ao longo desta jornada. À minha mãe, Anadir Lopes da Trindade, meu primeiro e eterno alicerce, por todo amor, cuidado, sacrifício e força que tornaram possível cada passo desta caminhada. À minha esposa, Leandra Trindade, companheira desde a juventude, por permanecer ao meu lado nos momentos mais difíceis, oferecendo amor, equilíbrio, paciência e incentivo quando eu mais precisei. Aos meus sete filhos, que foram incentivos reais e diários para que eu continuasse, mesmo nos momentos de cansaço e incerteza. Vocês são a razão maior de cada conquista.

Ao laboratório LaQC, pelo suporte científico e estrutural indispensável para a realização deste trabalho, e aos colegas de laboratório, em especial ao Rogério Macedo, pela parceria, ajuda direta e companheirismo no cotidiano da pesquisa. Ao amigo de laboratório e para a vida, Pedro Novaes, cuja presença, ainda que não ao longo de todo o percurso, foi marcante e significativa nesta caminhada. Agradeço pela generosidade nos ensinamentos, pelos conselhos sinceros, pelo incentivo decisivo para que eu seguisse em frente e pela parceria nos momentos em que nossos caminhos acadêmicos se cruzaram. Com seu espírito crítico digno de um autêntico “cético de São Tomé”, sempre acompanhado de bom humor, contribuiu para tornar essa trajetória mais leve e reflexiva. Minha sincera admiração e gratidão por sua amizade e por tudo o que aprendi nesse período.

À professora da graduação, Elgte Borges, por ter me indicado para esta área e por contribuir decisivamente para a construção do caminho que me trouxe até aqui. À professora Juliana Fedoce Lopes, em especial, por sua orientação, cuidado e dedicação, sendo fundamental para a obtenção deste título. Expresso também minha profunda admiração por sua força e determinação, conciliando com excelência a vida acadêmica, a maternidade e a vida familiar, ao mesmo tempo em que enfrenta com coragem os inúmeros desafios impostos às mulheres na ciência. Sua trajetória é exemplo de competência, resiliência e compromisso, inspirando não apenas pela pesquisadora que é, mas pela pessoa que representa.

Estendo também meu agradecimento ao seu esposo, Frederico, que, em ocasiões festivas, sempre surgia com bem-humoradas sugestões de desistência, que curiosamente serviram como combustível para seguir em frente. Aos amigos da graduação, Fábio Faria,

Bianca e Elias Arantes, que me acompanharam desde o início dessa caminhada acadêmica, oferecendo apoio, amizade e ajuda nos momentos decisivos dessa escalada.

Às agências de fomento — CAPES, e FAPEMIG — pelo apoio financeiro concedido, ao CNPq pela bolsa de pesquisa e à Universidade Federal de Itajubá (UNIFEI), pela infraestrutura e base institucional que viabilizaram esta formação. A todos que, de alguma forma, contribuíram para esta conquista, meu sincero e profundo agradecimento.

Resumo

A levodopa é um precursor dopaminérgico que sofre reação de descarboxilação; esse processo ocorre espontaneamente e apresenta elevada velocidade, o que pode comprometer sua eficiência como fármaco. Nesse contexto, a β -ciclodextrina (β -CD) tem sido estudada na formação de complexos de inclusão, capazes de alterar propriedades físico-químicas das moléculas incluídas. Neste trabalho, a reação de descarboxilação da levodopa foi investigada por métodos de Teoria do Funcional da Densidade (DFT), dinâmica molecular (empregada para avaliar a estabilidade estrutural ao longo do tempo) e análise de interações não covalentes (NCI, utilizada para identificar interações fracas, como forças de van der Waals e ligações de hidrogênio), considerando a inclusão da levodopa em β -CD. As geometrias foram otimizadas no nível M06-2X/6-31G(d,p), com estados de transição caracterizados por uma única frequência imaginária: $\nu = 1799,44i \text{ cm}^{-1}$ para a levodopa em fase gás e $\nu = 1646,84i \text{ cm}^{-1}$ em solvatação implícita. Para os sistemas com β -CD, o complexo A' apresentou frequência imaginária de $\nu = 1686,54i \text{ cm}^{-1}$. A análise das coordenadas intrínsecas da reação (IRC) confirmou a conexão entre reagentes e produtos em fase gás e em solvatação implícita (IEFPCM). A energia livre de ativação (ΔG^\ddagger) foi de $67,732 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ em fase gás e $70,560 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ em solvatação implícita para a levodopa, enquanto, para os sistemas com β -CD, os valores permaneceram na mesma ordem de grandeza, não permitindo inferir uma variação conclusiva da barreira energética. Foram identificadas quatro estruturas (A', B', C' e D'), sendo D' a mais estável, com $\Delta G = 8,788 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ em solvatação implícita e $\Delta G = -13,160 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ em fase gás, seguida por B' e A'. A estrutura C' apresentou $\Delta G > 0$, com estabilidade associada principalmente à contribuição entálpica (ΔH), predominante na composição do ΔG em fase gás. A análise NCI indicou predominância de interações de van der Waals ($\text{RDG} \approx 0,2-0,5$), enquanto a análise QTAIM confirmou a presença de ligações de hidrogênio ($\rho \approx 0,002-0,035 \text{ u.a.}$). As simulações de dinâmica molecular mostraram que os complexos B' e D' são estruturalmente estáveis, com RMSD médio de $\sim 0,14 \text{ nm}$ (B') e $\sim 0,12 \text{ nm}$ (D'), indicando menor flutuação estrutural e maior estabilidade relativa para D'. De modo geral, os resultados indicam que a formação do complexo de inclusão com β -CD promove alterações estruturais e energéticas na levodopa; entretanto, não foi possível estabelecer, de forma conclusiva, a modulação do processo de descarboxilação.

Abstract

Levodopa is a dopaminergic precursor that undergoes a decarboxylation reaction; this process occurs spontaneously and at a high rate, which may compromise its efficiency as a pharmaceutical agent. In this context, β -cyclodextrin (β -CD) has been investigated for the formation of inclusion complexes capable of modifying the physicochemical properties of guest molecules. In this work, the decarboxylation reaction of levodopa was studied using Density Functional Theory (DFT), molecular dynamics simulations (employed to evaluate structural stability over time), and non-covalent interaction (NCI) analysis (used to identify weak interactions such as van der Waals forces and hydrogen bonding), considering the inclusion of levodopa within β -CD. Geometries were optimized at the M06-2X/6-31G(d,p) level, with transition states characterized by a single imaginary frequency: $\nu = 1799.44i \text{ cm}^{-1}$ for levodopa in the gas phase and $\nu = 1646.84i \text{ cm}^{-1}$ under implicit solvation. For systems involving β -CD, complex A' exhibited an imaginary frequency of $\nu = 1686.54i \text{ cm}^{-1}$. Intrinsic reaction coordinate (IRC) analysis confirmed the connection between reactants and products in both gas phase and implicit solvation (IEFPCM). The Gibbs free energy of activation (ΔG^\ddagger) was $67.732 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ in the gas phase and $70.560 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ under implicit solvation for levodopa, while for β -CD systems the values remained of the same order of magnitude, preventing a conclusive inference regarding changes in the energy barrier. Four structures (A', B', C', and D') were identified, with D' being the most stable, presenting $\Delta G = 8.788 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ under implicit solvation and $\Delta G = -13.160 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ in the gas phase, followed by B' and A'. Structure C' exhibited $\Delta G > 0$, with stability mainly associated with enthalpic contribution (ΔH), which predominates in the composition of ΔG in the gas phase. NCI analysis indicated a predominance of van der Waals interactions ($\text{RDG} \approx 0.2\text{--}0.5$), while QTAIM analysis confirmed the presence of hydrogen bonds ($\rho \approx 0.002\text{--}0.035 \text{ a.u.}$). Molecular dynamics simulations showed that complexes B' and D' are structurally stable, with average RMSD values of $\sim 0.14 \text{ nm}$ (B') and $\sim 0.12 \text{ nm}$ (D'), indicating lower structural fluctuation and greater relative stability for D'. Overall, the results suggest that the formation of the inclusion complex with β -CD promotes structural and energetic changes in levodopa; however, it was not possible to conclusively establish modulation of the decarboxylation process.

Sumário

1. Introdução	1
1.1 Estudos da ciclodextrina como complexo de inclusão.....	3
1.2 Interações intermoleculares	6
2. Objetivos	11
2.1 Objetivo principal	11
2.2 Objetivos Específicos	11
3. Metodologia.....	12
3.1 Métodos.....	12
3.1.1 Mecânica Quântica.....	12
3.1.2 O método de Hartree-Fock.....	13
3.1.3 DFT: Teoria do Funcional da Densidade.....	15
3.2 Fenômenos de solvatação	17
3.2.1 Solvatação: modelos contínuos e discretos	17
3.2.2- Dinâmica Molecular.....	21
3.3 NCI- Interações não covalentes	21
3.4 Metodologia de execução.....	22
4. Resultados e Discussões	26
4.1 Complexos de Inclusão de Levodopa em β -CD (L-Dopa: β -CD).....	35
4.1.1 COMPLEXOS A', B', C' e D'.....	42
4.1.2 Resultados Termodinâmicos.....	48
4.1.3 Resultados de NCI	50
4.1.4 Dinâmica Molecular	59
5. Considerações Finais.....	63
6. Referências	65

Lista de Figuras e Tabelas

Figura 1 – Representação estrutural da levodopa (a) e dopamina (b). Fonte: próprio autor.	1
Figura 2 – Diagrama esquemático apresentando o metabolismo e a captação de dopamina derivada da levodopa	2
Figura 3 – Representações estruturais da α -, β - e γ -Ciclodextrina.....	4
Figura 4 – Representação estrutural da reação de descarboxilação da Levodopa em dopamina sob ação da enzima dopa-descarboxilase	5
Figura 5 - Representação de função de energia potencial intermolecular Fonte: Stone, A (2013)	7
Figura 6 - Interdependência das variáveis básicas -DFT	16
Figura 7 - Ácido etanoico solvatado por água	18
Figura 8 - Representação do campo elétrico ao redor do ácido etanoico.....	19
Figura 9-Ácido etanoico em cavidade de esferas, solvatação dielétrica.	19
Figura 10 -As regiões delimitadas referem-se à interface entre a cavidade do soluto (S1), que separa o soluto do solvente, e o contorno dielétrico-vácuo (S2), que divide o material dielétrico do vácuo.....	20
Figura 11- Modos de inclusão dos complexos de levodopa com beta-ciclodextrina	24
Figura 12- Estruturas da levodopa otimizadas e interações intramoleculares de hidrogênio em fase gás e IEFPCM.....	26
Figura 13- Estruturas otimizadas da levodopa: (a) forma desprotonada em fase gasosa; (b) forma protonada com solvente implícito IEFPCM, pH 7.	28
Figura 14 Representação da levodopa destacando a hidroxila ligada ao carbono 18 e sua oscilação (indicada pela seta azul), associada à variação do ângulo diedro.....	30
Figura 15 - Estrutura do estado de transição da reação de descarboxilação em fase gás.	30
Figura 16- IRC da descarboxilação da Levodopa em Dopamina em fase gás.	31
Figura 17 – Representação do caminho da reação para a conversão de levodopa em dopamina na fase gás.	32
Figura 18 – IRC da Descarboxilação da Levodopa em Dopamina com Solvatação Implícita	33
Figura 19- Barreira de reação para a descarboxilação da Levodopa em IEFPCM.....	34
Figura 20: Geometria otimizada do complexo levodopa/ β -CD denominado CI-A.....	35
Figura 21 – Representação da geometria otimizada do complexo levodopa/ β -CD denominada CI-B.....	36

Figura 22- Estrutura C: geometria otimizada do complexo levodopa/ β -CD.....	37
Figura 23: Estrutura D: geometria otimizada do complexo levodopa/ β -CD.....	38
Figura 24- Geometria otimizada dos complexos de levodopa com β -ciclo (A e A'):Inclusão Carboxílica.....	39
Figura 25- Geometria otimizada dos complexos de levodopa com β -ciclo (B e B'):Inclusão Carboxílica.....	40
Figura 26: Geometria otimizada dos complexos de levodopa com β -ciclo (C e C'):Inclusão Fenólica.....	41
Figura 27: Geometria otimizada dos complexos de levodopa com β CD (D e D'):Inclusão Fenólica.....	41
Figura 28: Geometrias otimizadas em fase gás dos complexos de inclusão de levodopa em β -ciclodextrina estruturas A' e B'.....	42
Figura 29: Geometrias otimizadas em fase gás dos complexos de inclusão de levodopa em β -ciclodextrina estruturas C' e D'.....	43
Figura 30: Complexo D': principais interações interatômicas.....	45
Figura 31: Representação do estado de transição da descarboxilação para a levodopa incluída, na estrutura A'.....	46
Figura 32: IRC da Descarboxilação da Levodopa em Dopamina incluída em β -CD, na estrutura A'.....	47
Figura 33: Isosuperfícies de interações não covalentes (NCI) para o complexo B'.....	51
Figura 34: Isosuperfícies de interações não covalentes (NCI) para o complexo D'.....	52
Figura 35: Isosuperfícies NCI considerando apenas as interações intermoleculares β -CD–levodopa no complexo B'.....	53
Figura 36: Isosuperfícies NCI considerando apenas as interações intermoleculares β -CD–levodopa no complexo D'.....	54
Figura 37: Gráfico de RMSD para a dinâmica molecular estrutura B'.....	60
Figura 38: Gráfico de RMSD para dinâmica molecular da estrutura D'.....	60
Figura 39: Gráfico de Função de distribuição radial para as simulações.....	61
Figura 40: Complexo B' com molécula de água próxima à Levodopa.....	62
Figura 41: Complexo D' com moléculas de água próxima à Levodopa.....	63

Tabelas

Tabela 1- Parâmetros termodinâmicos, em kcal mol ⁻¹ , e cinéticos da conversão da levodopa em dopamina.	34
Tabela 2-Propriedades Termodinâmicas em kcal/mol dos Complexos na Fase Gasosa e com o Modelo IEFPCM	48
Tabela-3- Pontos críticos, átomos conectados no sistema, densidade eletrônica, Laplaciano da densidade eletrônica e gradiente reduzido da densidade eletrônica e interações do complexo D' incluindo todas as interações do sistema.	54
Tabela-4- Análise das Interações intramoleculares envolvendo átomos de Hidrogênio no complexo D`Hospedeira–Hóspede.	56
Tabela-5- Pontos críticos, átomos conectados no sistema, densidade eletrônica, Laplaciano da densidade eletrônica e gradiente reduzido da densidade eletrônica e interações do complexo B'.	57
Tabela-6- Análise das Interações intramoleculares envolvendo apenas átomos de hidrogênio no Complexo B`Hospedeira–Hóspede.	58
Tabela 7- Energias médias de interação de Lennard-Jones	61

1. Introdução

Os trabalhos desenvolvidos por James Parkinson em 1817, enunciaram ao mundo uma das mais conhecidas doenças neurodegenerativas[1], fomentando inúmeros trabalhos tanto em sua época como na atualidade. A doença de Parkinson afeta o sistema nervoso central em decorrência da morte dos neurônios dopaminérgicos da substância nigra. As principais manifestações advêm do colapso progressivo do sistema motor, dessa forma, tremores, bradicinesia (caracterizada por movimentos lentos) e rigidez estão entre os sintomas iniciais[2]. Na fase mais aguda da doença, o indivíduo pode apresentar demência e outros sintomas correlatos a degradação do sistema nervoso[3].

A doença de Parkinson ainda não possui cura e as intervenções terapêuticas procuram abrandar os sintomas e desacelerar a progressão da enfermidade. Devido à morte dos neurônios da região nigra, as concentrações de dopamina diminuem no sistema nervoso deste, o que agrava a doença [4]. Uma das alternativas de medicamento seria a ingestão de dopamina. No entanto, o tratamento via oral é ineficaz, os neurotransmissores não ultrapassam a barreira hematoencefálica existente na região do sistema nervoso central. Dessa forma, a reposição do neurotransmissor dopaminérgico como tratamento da doença intercorre com a L-3,4-dihidroxifenilalanina, conhecida como levodopa ou L-dopa [2–7], precursora da dopamina, suas estruturas estão representadas na Figura 1.

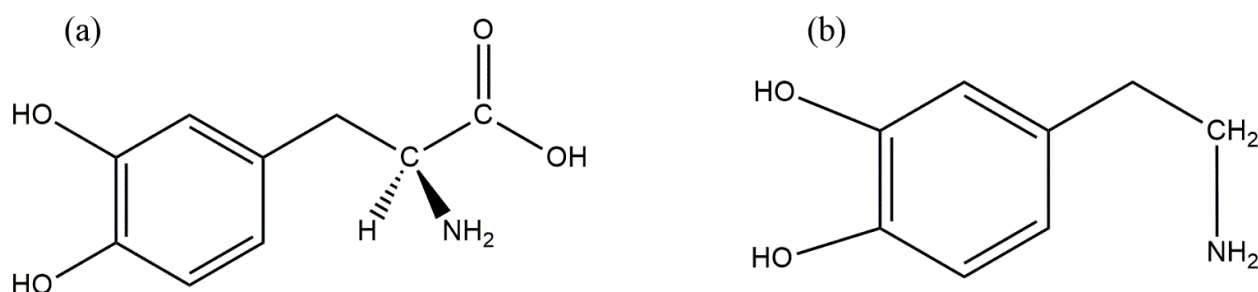


Figura 1 – Representação estrutural da levodopa (a) e dopamina (b). Fonte: próprio autor.

Na figura 1(a), podemos perceber a quiralidade do carbono ligado ao grupo amina, que garante a existência do enântiômero, D-3,4-dihidroxifenilalanina, conhecida como D-DOPA. Apesar de não ter ação reconhecida no tratamento da doença de Parkinson, ela tem sido avaliada como precursora de Dopamina por vias metabólicas diferentes da L-DOPA[5].

A conversão da levodopa em dopamina decorre dos processos enzimáticos de descarboxilação de aminoácidos[6]. A rota bioquímica da levodopa no organismo demonstra que mesmo sendo administrada com inibidores, passa por degradação se convertendo em dopamina ou em 3-O-metildopa ainda nas regiões periféricas ao sistema nervoso central[7]. Com isso, somente a quantidade do fármaco não degradada consegue transpor a barreira hematocefálica como ilustrado na Figura 2.

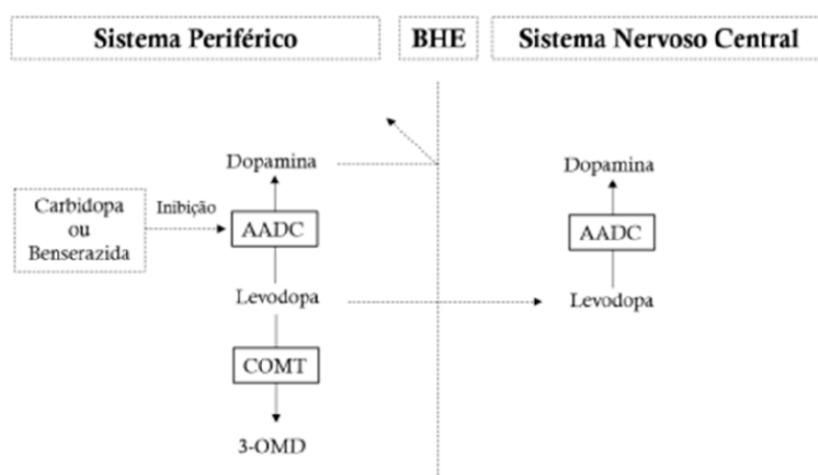


Figura 2 – Diagrama esquemático apresentando o metabolismo e a captação de dopamina derivada da levodopa

Os resultados iniciais do tratamento evidenciam uma melhora de todos os sintomas e diminuição na taxa de mortalidade dos enfermos. A intervenção medicamentosa por L-DOPA, e Dopamina, é sugerida em todas as fases da doença [8], todavia a dinâmica do tratamento ao longo do tempo demonstra que além dos possíveis efeitos colaterais, o fármaco perde parcialmente sua eficácia. Dentro deste contexto, a química supramolecular ganha um importante enfoque através dos estudos dos complexos de inclusão na formulação e modulação de propriedades de fármacos [9] incluindo, mecanismos de liberação.

A química supramolecular, formulada por Jean-Marie Lehn, Donald Cram e Charles Pedersen ganhadores do prêmio Nobel de 1987, dispõe de uma interpretação mais sofisticada em torno dos sistemas de interações entre moléculas, promovendo uma

compreensão de sistemas estáveis para além da constituição isolada das moléculas[10]. Seus trabalhos ensinam a construção de um olhar mais sutil para as interações dispersivas, ligação de hidrogênio, e interações eletrostáticas, contribuindo para estabilidade do sistema.

De acordo com Lehn, o reconhecimento molecular se evidencia com a energia e informação contida na complexação da molécula hóspede e sua hospedeira, no entanto a descodificação deste fenômeno sugere a necessidade de estruturas complexas, exclusivas e específicas. O reconhecimento químico possui característica essencialmente molecular. De forma geral, as informações que estão contidas nas moléculas são provenientes de suas conformações, da estereoquímica, do tamanho e de outros atributos que se podem correlacionar com as interações possíveis para a molécula no meio reacional e/ou solvente. Geralmente, os estudos envolvendo química supramolecular possuem um enfoque nos processos de interações de autoconhecimento e auto-organização. Os estudos correlatos a estes produziram uma infinidade de possíveis agentes complexantes e substratos que são alvos de intensas pesquisas, como as ciclodextrinas e muitos outros excipientes farmacológicos.

1.1 Estudos da ciclodextrina como complexo de inclusão.

As ciclodextrinas foram introduzidas à comunidade científica em 1891 por Viller, sendo descritas como hidratos de carbonos formados por moléculas de D-glicose unidas por ligações glicosídicas. São comumente reconhecidas como oligossacarídeos obtidos a partir da degradação enzimática do amido [11]. Estruturalmente, as CDs, se apresentam uma forma semelhante à de um cone truncado, composta por unidades de glicose [12]. As mais conhecidas são as α -ciclodextrina(α -CD), β -ciclodextrina (β -CD) e γ -ciclodextrina a (γ -CD), formadas, respectivamente, por 6, 7 e 8 monômeros de glicose. Esses monômeros contêm grupos hidroxila nos carbonos C2, C3 e C6, conferindo caráter hidrofílico à superfície externa da molécula, enquanto as ligações entre C1 e C4 (de caráter etéreo), somadas à disposição dos hidrogênios, proporcionam um ambiente hidrofóbico no interior da cavidade.

Segundo a literatura [13], as cavidades das CDs possuem profundidade média de 7,8 Å. Os diâmetros superior e inferior dessas cavidades são, respectivamente: 4,7 e 5,3 Å para a α -CD, 6,0 e 6,5 Å para a β -CD e 7,5 e 8,3 Å para a γ -CD [14]. Essas características, ilustradas na Figura 3, evidenciam sua capacidade de atuar como agentes complexantes, formando compostos de inclusão ou de associação por meio de interações intermoleculares com diversos substratos [15].

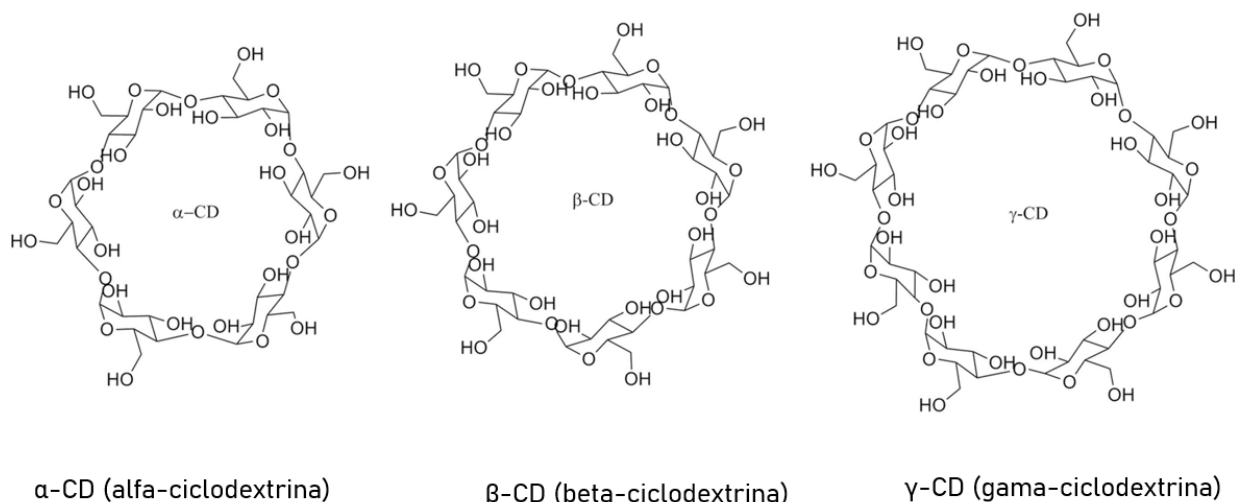


Figura 3 – Representações estruturais da α -, β - e γ -Ciclodextrina

O crescente interesse pelas ciclodextrinas reside na capacidade dessas de propiciar um ambiente reacional singular [16]. Diversos estudos relatam uma ampla gama de substratos passíveis de complexação com CDs, destacando-se a alteração significativa nas propriedades físico-químicas dos compostos complexados [13]. Um aspecto notável das CDs é o caráter hidrofílico de sua superfície externa, contrastando com o ambiente lipofílico no interior da cavidade, devido às hidroxilas primárias e secundárias nas extremidades e às ligações etéreas voltadas para o centro. Essa estruturação gera um microambiente apolar no interior da cavidade, permitindo a substituição das moléculas de água de solvatação por moléculas apolares.

A formação dos complexos de inclusão ocorre de maneira dinâmica e em equilíbrio, sendo possível associar a esse processo uma constante de associação (K), que quantifica a proporção molar entre a molécula hóspede e a ciclodextrina [17]. Os estudos envolvendo CDs como formadoras de complexos de inclusão são fundamentados nos princípios da Química Supramolecular, que busca investigar e interpretar as principais forças de interação não covalente entre a ciclodextrina e as moléculas hóspedes [18]. Uma vez que esses ensejos são alcançados, procura-se caracterizar o complexo por meio de técnicas analíticas e explorar as principais propriedades físicas e biológicas. No entanto, de acordo com arcabouço teórico, a determinação da estrutura de complexos de inclusão em sistemas aquosos ainda se constitui como uma barreira para os cientistas que trabalham com Química Supramolecular. Dentro deste contexto, a Química Teórica, por meio do emprego de

métodos computacionais, se torna uma poderosa aliada em análises sistemáticas de possíveis ambientes reacionais [12, 13].

É sabido pela literatura que a dopamina, devido ao seu caráter hidrofílico, não atravessa a barreira hematoencefálica, tornando-se ineficaz como medicamento no tratamento da Doença de Parkinson. A levodopa, por outro lado, mesmo sendo também hidrofílica, consegue ultrapassar essa barreira por conter grupamentos aminos e carboxílicos em sua estrutura, possuindo um transportador específico no processo [19]. Uma vez no organismo, a levodopa é transportada até o cérebro, onde é convertida em dopamina pela ação da enzima dopa-descarboxilase, conforme ilustrado na Figura 4 [20]. Devido à conversão da levodopa em dopamina, pela catálise enzimática, ocorrem correções nas concentrações do neurotransmissor nas regiões centrais afetadas pela morte dos neurônios que produzem a dopamina. No entanto, o processo também ocorre nas regiões periféricas, originando possíveis efeitos colaterais devido a descarboxilação.

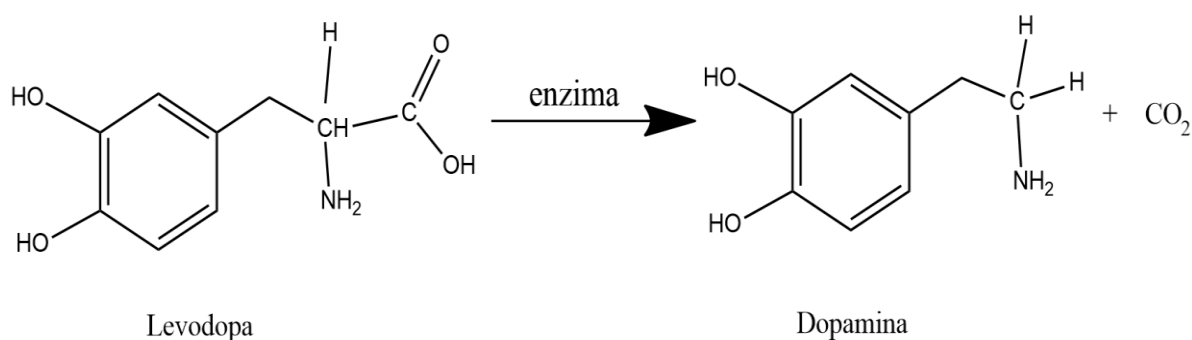


Figura 4 – Representação estrutural da reação de descarboxilação da Levodopa em dopamina sob ação da enzima dopa-descarboxilase

Uma estratégia promissora para melhorar a biodisponibilidade da levodopa e reduzir sua degradação periférica é o encapsulamento molecular por meio da complexação com β -ciclodextrina [14]. A predileção pela β -CD se constituiu devido à sua baixa toxicidade, tamanho e sua solubilidade relativa em água. As β -CD são menos solúveis se comparadas às α CDs e γ CDs, isso decorre das interações do tipo ligações de hidrogênio estabelecidas entre as hidroxilas secundárias ligadas aos carbonos 2 e 3 dos monômeros de D-glicose. Sendo assim, esta apresenta uma estrutura mais rígida, o que evidencia seu menor grau de solubilidade em água relação às demais ciclodextrinas. Para as α -CD, afere-se que, em sua estrutura, um de seus monômeros de D-glicose encontra-se distorcido, propiciando um número menor de ligações de hidrogênio entre as hidroxilas secundárias, possibilitando uma

maior interação entre a α -CD e as moléculas de água abundantes no meio reacional, o que confere a ela um maior grau de solubilidade se comparada à β -CD. Em relação à solubilidade da γ -CD, esta possui uma solubilidade ainda maior que β -CD e α -CD devido à flexibilidade estrutural de sua cadeia.

Todas essas propriedades podem então ser variáveis do meio solvente no qual as ciclodextrinas estão e permitem usar as CDs como catalizadores, agente solubilizante, agente inibidor em sistemas orgânicos ou ainda como espécies transportadoras em sistemas de carreamento de fármacos em ambiente biológico. As várias especificidades das CDs na formação de complexos de inclusão em distintos ambientes motivaram uma enorme quantidade de trabalhos avaliando reações que ocorrem no interior das cavidades das ciclodextrinas [12, 15]. A maioria dessas estruturas em associação ou inclusão é estabilizada por um conjunto de interações intermoleculares atrativas, que definem a dinâmica da formação e dissociação desses complexos de inclusão em suas mais variadas aplicações.

1.2 Interações intermoleculares

A composição da matéria sempre foi um tema de estudo e observação desde a antiguidade, começando com os gregos e seguindo por toda a humanidade. A ideia de que a matéria é feita de pequenas partículas que se unem para formar moléculas e, posteriormente, corpos, foi central nas teorias dos séculos 18 e 19. Durante esse período, as leis dos gases ideais, a teoria cinética dos gases e as leis de eletrólise de Faraday ajudaram a entender melhor a composição da matéria [21]. No entanto, ainda haviam algumas dúvidas que foram respondidas no século 20, com o avanço de técnicas como difração de raios X e microscopia de alta resolução, que mostraram claramente que a matéria é composta por átomos e moléculas.

Além disso, a existência de fases condensadas e o limite de compressão da água indicavam que havia forças atuando entre as moléculas. Essas forças, que podem ser atrativas ou repulsivas, dependem da distância entre as moléculas. Quando estão mais próximas, as forças repulsivas entram em ação, e quando estão mais distantes, as forças atrativas prevalecem. Isso significa que existe uma zona onde as forças são atrativas a longas distâncias e uma zona repulsiva a curtas distâncias, ajudando a entender a baixa compressibilidade dos materiais condensados, por exemplo. Há uma distância ideal, onde a energia é mínima, e outra distância mais próxima, onde a energia de interação se torna zero antes de aumentar rapidamente [21], como representado na Figura 5.

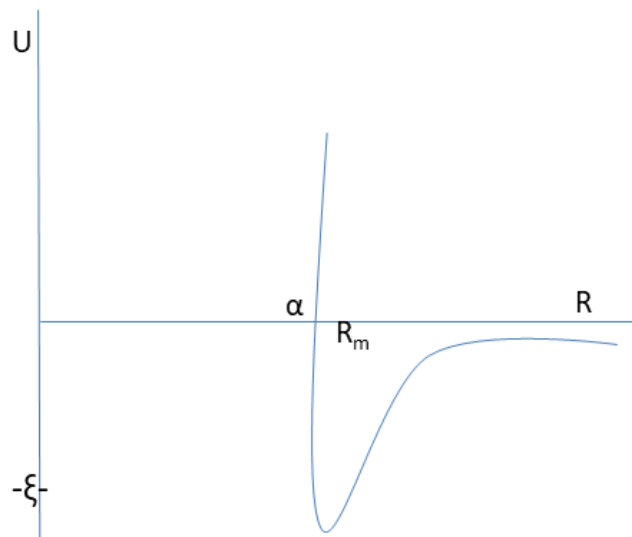


Figura 5 - Representação de função de energia potencial intermolecular Fonte: Próprio autor

Vale destacar que o gráfico apresentado na Figura 5, que ilustra isso, tem caráter qualitativo, e a forma exata da função de interação vai depender das características das moléculas. No geral, essa abordagem funciona bem para descrever interações eletrostáticas, embora em alguns casos com cargas do mesmo sinal, as interações sejam sempre repulsivas. Van der Waals, em seus estudos sobre gases reais, apontou que o volume de um gás inclui um fator "b" que mede o volume efetivo das moléculas e representa o volume das moléculas que não se comprimem. Assim, apenas no volume "V-b" as moléculas podem se mover livremente, o que faz com que as forças atrativas entre elas reduzam a pressão do gás no recipiente. Essa pressão está relacionada ao quadrado da densidade, e não à pressão medida, que é ajustada na fórmula da lei dos gases ideais, que normalmente é dada pela equação $PV = nRT$, e que pela adição dos parâmetros de atração e repulsão se converte a: $(P + a/V^2)(V - b) = nRT$, na qual P e V agora são os valores medidos em vez dos ideais. Essa equação simples explica bem a condensação de gases em líquidos, e os valores das constantes "a" e "b" se alinham bem com as propriedades das moléculas como conhecemos hoje. Mesmo que essa abordagem tenha mudado, as forças fracas de atração e repulsão entre as moléculas ainda são frequentemente chamadas de forças de "Van der Waals" [21].

As interações eletrostáticas que ocorrem entre íons e moléculas, moléculas e moléculas de natureza não covalente são denominadas de interações intermoleculares, são fracas em comparação às ligações covalentes e iônicas. Estas interações são bem definidas

em quatro casos bem específicos: íon-íon, dipolo permanente-dipolo permanente, dipolo permanente-dipolo induzido e dipolo induzido-dipolo induzido. A interação dipolo permanente-dipolo permanente ocorre quando as densidades eletrônicas das moléculas possuem uma distribuição de carga não homogênea, resultando na formação de polos com maior e menor densidade eletrônica. As interações eletrostáticas entre as moléculas se dão pelas forças atrativas de seus polos opostos. Desconsiderando a íon-íon, as interações dipolo-dipolo são mais fortes do que os outros casos abordados, inclusive a ligação de hidrogênio é um caso particular desta[22].

Diversos estudos, como os citados a seguir, destacam as habilidades na formação de complexos de inclusão e no aprimoramento e formulação de novos fármacos. Em seu trabalho de revisão, Saokham e seus colaboradores[23] discorre sobre aplicações farmacêuticas das ciclodextrinas, sob a ótica do efeito da solubilidade, estabilidade, métodos de preparação e fatores que impactam na formação dos complexos. Embora o foco do trabalho seja o papel das ciclodextrinas como agentes de estabilização de fármacos. Abbaspour, 2011 [24] em seus estudos com eletrodos modificados com β -CD, buscou quantificar simultaneamente a levodopa e a carbidopa por meio de técnicas de volumetria. Este apresentou o desenvolvimento de sensores eletroquímicos baseados no reconhecimento de hospedeiras das CDs e evidenciou as interações de levodopa e β -CD, no entanto, a pesquisa se limita à análise quantitativa na formação deste complexo e não explora descrição estrutural ou eletrônica.

Barros 2018 [25-27], em seus estudos, investiga as propriedades termodinâmicas e de transporte de soluções binárias e ternárias de levodopa em CDs, incluindo β -CD e HP- β -CD para diferentes temperaturas. Em seus trabalhos foram determinados parâmetros como coeficiente de difusão, volumes parciais molares e constantes de formação dos complexos de inclusão. Dessa forma, os avanços alcançados em seus estudos permitiram uma melhor compreensão das interações estabelecidas entre a levodopa β -CD.

Em um trabalho realizado por Rezaeisadat [28] e colaboradores, foram empregadas diferentes metodologias computacionais, incluindo Dinâmica Molecular (MD), QM/MM-PBSA e métodos de Mecânica Quântica, para investigar a interação entre levodopa e β -CD. Este trabalho forneceu dados detalhados sobre energia de ligação, tipos de interações predominantes no sistema e efeitos de solvatação na formação do complexo de inclusão. No entanto, mesmo sendo um estudo computacional robusto, a pesquisa se limitou a caracterizar somente uma estrutura para o complexo de inclusão, explorando principalmente as propriedades termodinâmicas do sistema.

A levodopa tem sido amplamente investigada na literatura por meio de diferentes abordagens computacionais e experimentais, com destaque para métodos de química quântica baseados em Teoria do Funcional da Densidade DFT, que têm se mostrado ferramentas essenciais na elucidação de propriedades estruturais, conformacionais e reativas. Nesse contexto, funcionais como B3LYP e M06-2X, combinados a conjuntos de base como 6-311G** e 6-31G*, têm sido amplamente empregados na análise da descarboxilação e das preferências conformacionais da molécula. Esses estudos incluem a exploração da superfície de energia potencial (PES), cálculos de frequência vibracional, determinação de caminhos de reação via coordenada intrínseca (IRC), além da consideração de efeitos de solvente por meio do modelo PCM e análises de interação eletrônica via NBO. Os resultados indicam a existência de rotas energeticamente competitivas, fortemente dependentes da conformação molecular e da participação explícita de moléculas de água [29].

De forma complementar, estudos teórico-experimentais investigaram os espectros vibracionais e eletrônicos da levodopa e da carbidopa por DFT e TD-DFT (B3LYP e TPSSh; 6-311++G**), combinados ao modelo PCM e análises NTO. Os resultados mostram boa concordância com dados experimentais e evidenciam transições eletrônicas com caráter de transferência de carga entre o anel aromático e a cadeia lateral. Além disso, cálculos de DFT (PBE0; 6-311++G** e 6-31G) indicam a formação de ligações de hidrogênio estáveis com materiais carreadores[30], com energias de estabilização relevantes para aplicações em sistemas de liberação controlada de fármacos [31, 32].

Mais recentemente, abordagens de aprendizado de máquina em nível quântico, como o modelo ANI-1x combinado a DFT (wB97X/6-31G(d))[32], têm sido empregadas na descrição de superfícies de energia potencial, apresentando boa concordância com métodos tradicionais e maior eficiência computacional. No estado sólido, estudos de pseudopolimorfismo identificaram uma forma dihidratada da levodopa, estabilizada por moléculas de água, porém instável, convertendo-se facilmente para a forma anidra, o que evidencia a importância do controle polimórfico em aplicações farmacêuticas [33].

Apesar dos avanços descritos na literatura, ainda existe uma lacuna importante: a análise computacional sistemática na reação de degradação da levodopa em presença de CDs e, especificamente, da β -CD. Não se encontrou na literatura estudos revisados, que tenha abordado o tema. Além disso, não há relatos de análises computacionais que integrem

cálculos de energia de ativação de rotas de degradação e perfis de reação por Mecânica Quântica (DFT) com o uso da ciclodextrina e formação de complexos de inclusão como possíveis moduladores da atividade cinética.

Assim, este trabalho consiste na descrição de uma investigação computacional detalhada da degradação da levodopa na presença de β -CD, por meio da reação de descarboxilação, integrando métodos de dinâmica molecular, cálculos de DFT, análises de superfície de energia potencial e cálculos de energia total[28]. Foram geradas informações inéditas e complementares sobre os complexos de inclusão formados e considerações sobre como as ciclodextrinas podem modificar os mecanismos de degradação da levodopa, proporcionando dados que contribuam na compreensão complementar destes sistemas hóspede-hospedeiros.

2. Objetivos

2.1 Objetivo principal

A dissertação teve como objetivo avaliar a possível proteção da degradação da Levodopa pela inclusão na cavidade da β -CD, analisando a sua reação de descarboxilação, derivando a dopamina.

2.2 Objetivos Específicos

i. Estabelecer um procedimento teórico/computacional mais adequado para tratar os processos de inclusão da L-DOPA na β -CD;

ii. Descrever os parâmetros termodinâmicos e cinéticos das reações de descarboxilação livre e com a proteção da β -CD. Nesta etapa iremos determinar as estruturas intermediárias, assim como os estados de transição;

iii. Identificar as condições físico-químicas adjuvantes na diminuição da velocidade da reação de degradação da Levodopa por meio de cálculos em fase gás e em solução aquosa.

iv. Realizar cálculos de dinâmica molecular na investigação do efeito da solvante nas propriedades do complexo.

3. Metodologia

Neste capítulo serão apresentados brevemente alguns dos métodos utilizados neste trabalho, bem como Mecânica Quântica, Dinâmica Molecular e Métodos Semi-Empíricos, fazendo assim necessário uma breve descrição teórica de pontos sensíveis como o Método de Hartree, Princípio Variacional, Teoria do Funcional Densidade e Métodos Híbridos.

3.1 Métodos

Dentro deste tópico serão tratados aspectos dos fundamentos teóricos referentes aos métodos de análise das possíveis estruturas conformacionais e eletrônicas da beta ciclodextrina, levodopa e dos possíveis complexos de inclusão obtidos. A princípio, se realizarão cálculos de otimização das estruturas e frequência para cada espécie constituinte do sistema em separado; na continuidade dos trabalhos, serão mantidos cálculos sistemáticos de otimização de estrutura e frequência para as possíveis estruturas dos complexos e para o sistema como um todo. Os procedimentos estarão em consonância com a teoria da Mecânica Quântica, Molecular e Métodos Semi-Empíricos, fazendo assim necessário uma breve descrição teórica de pontos sensíveis como o Método de Hartree, Princípio Variacional, Teoria do Funcional Densidade e Modelos Híbridos.

3.1.1 Mecânica Quântica

Desde a década de 1920, a função de onda (conceito central da mecânica quântica) já era conhecida. Essa ferramenta é fundamental para entender o comportamento de átomos e moléculas. A função de onda eletrônica é o foco de interesse na mecânica quântica, pois contém todas as informações sobre uma partícula. Para descrever a evolução dessa função de onda, utilizamos a equação de Schrödinger[34], representada na equação 1.

$$\hat{H}\psi = E\psi \quad \text{eq. 1}$$

Pode-se notar, pela equação 1, que o objeto a ser calculado pela equação de Schrödinger é a energia. O operador Hamiltoniano atua sobre a função de onda, resultando

em uma função de onda e em uma energia obtida. O Hamiltoniano descreve a energia do sistema e incorpora todos os parâmetros que influenciam a energia do sistema em questão, representado na equação 2.

$$\hat{H} = -\frac{\hbar^2}{2m} \sum_{i=1}^N \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A e^2}{4\pi\epsilon_0 r_{iA}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} \quad \text{eq. 2}$$

O primeiro termo do Hamiltoniano descreve a energia cinética dos elétrons. O operador Laplaciano, elevado à segunda potência e indicado pela letra grega nabla (∇), atua sobre as coordenadas espaciais dos elétrons, realizando a segunda derivada da função de onda em relação a cada eixo do sistema cartesiano, conforme explicitado na equação 3.

$$\nabla^2 = -\frac{\hbar}{2m} \left(\frac{d^2}{dx^2} + \frac{d^2}{dy^2} + \frac{d^2}{dz^2} \right) \quad \text{eq.3}$$

O Hamiltoniano deveria possuir um termo que descrevesse a interação cinética relativa ao núcleo; no entanto, ao se considerar a aproximação de Born-Oppenheimer, que estabelece que, em comparação ao movimento dos elétrons, o movimento do núcleo é ínfimo, essa simplificação se torna possível devido à enorme diferença de massa entre o núcleo e o elétron [35].

O segundo termo do Hamiltoniano descreve as interações eletrostáticas entre um elétron qualquer do sistema e o núcleo. Essa interação é atrativa, portanto, representa forças que estabilizam o sistema. Já o terceiro termo do Hamiltoniano descreve a interação entre elétrons, sendo um termo repulsivo que desestabiliza o sistema. Esse termo torna o sistema mais complexo [36], uma vez que o sistema que contempla o átomo de hidrogênio é menos complexo sendo que não precisa avaliar a repulsão eletrostática entre elétrons, logo para contornar tal termo problemático surgiram os métodos de aproximações. Um dos mais difundidos é o de Hartree e Fock.

3.1.2 O método de Hartree-Fock

O método de Hartree-Fock resolve a equação proposta por Schrödinger de forma teórica, sem depender de parâmetros experimentais, sendo um exemplo de abordagem *ab initio*. Para lidar com a complexidade de sistemas com muitos elétrons, ele propõe que a função de onda global poderia ser expressa como o produto de funções monoelétrônicas. Essa técnica, conhecida como aproximação orbital, utiliza funções de orbitais *spin* para representar o comportamento dos elétrons, sendo representada na equação 4:

$$\chi(x) = \begin{cases} \psi(r)\alpha(\omega) \\ \text{ou} \\ \psi(r)\beta(\omega) \end{cases} \quad \text{eq. 4}$$

$\psi(r)$ é a função de onda do elétron dependente das coordenadas espaciais r , e $\alpha(\omega)$ e $\beta(\omega)$ são as funções de spin. Um ponto fundamental é que a aproximação orbital deve obedecer ao princípio da exclusão de Pauli, que afirma que partículas fermiônicas são representadas por funções antissimétricas quanto à troca de coordenadas. Ou seja, dois elétrons descritos pela mesma função orbital precisam possuir funções de spin distintas, não podendo ocupar o mesmo estado quântico. A condição de antissimétrica da função de onda ψ é contemplada por meio de um artifício matemático, o determinante de Slater.

$$\psi_{tot}(x_1, x_2 \dots x_N) = N!^{-1/2} \begin{bmatrix} X_i(x_1) & X_j(x_1) & \dots & X_k(x_1) \\ X_i(x_2) & X_j(x_2) & \dots & X_k(x_2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ X_i(x_3) & X_j(x_3) & \dots & X_k(x_3) \end{bmatrix} \quad \text{eq. 5}$$

O método de Hartree-Fock, utilizando o determinante de Slater, calcula a energia das funções de spin-orbitais individualmente e, por meio da combinação de cada função monoelétrica, obtém-se a função de onda global do sistema. Os cálculos dessas funções consideram três tipos principais de interação, representadas por três operadores: o operador de caroço, o operador de Coulomb e o operador de troca.

O operador de caroço atua sobre as interações eletrostáticas entre o elétron e o núcleo (e vice-versa). Nos cálculos realizados com esse operador, considera-se que o elétron está isolado na molécula, ou seja, sem levar em conta a presença de outros elétrons. Ele é responsável por modelar a interação fundamental elétron-núcleo.

O operador de Coulomb avalia as interações elétron-elétron. No entanto, calcular diretamente essas interações não é viável, devido à complexidade envolvida. Assim, a integral de Coulomb estima a interação de cada elétron com a densidade eletrônica total da molécula, fazendo uma média das interações de cada elétron em um determinado orbital com a densidade eletrônica do sistema. Essa aproximação é uma das principais fontes de erro no método de Hartree-Fock.

O operador de troca não possui uma analogia clássica ou macroscópica; trata-se de um fenômeno puramente quântico. Ele está diretamente relacionado com o momento angular de spin do elétron [37] e só é possível devido à natureza antissimétrica da função de onda. Essa antissimetria é garantida pelo uso do Determinante de Slater [38].

Assim, utiliza-se a integral de Coulomb para determinar a interação de cada elétron com a densidade eletrônica total da molécula. Essa abordagem fornece uma média das interações de cada elétron em um dado orbital com a densidade eletrônica do sistema. Contudo, essa abordagem contribui significativamente para as limitações do método, já que simplifica a descrição da interação.

Por outro lado, o operador de troca está intrinsecamente relacionado à natureza quântica do sistema e não apresenta um significado macroscópico. Ele está diretamente associado ao momento angular de spin dos elétrons, puramente quântico que decorre das propriedades antissimétricas da função de onda, ocorre pelo princípio de exclusão de Pauli. Essa propriedade quântica garante a distinção entre elétrons e é fundamental para descrever corretamente os sistemas eletrônicos.

3.1.3 DFT: Teoria do Funcional da Densidade.

A Teoria do funcional de Densidade é hoje um dos métodos em química teórica, amplamente utilizada nos estudos de estruturas eletrônica de moléculas[39], avaliação de estado de transição e interações não covalentes para sistema reacionais.

De acordo com o teorema de Hohenberg-Kohn a densidade eletrônica, $\rho(r)$, prevê o potencial externo, $v(r)$, outra especificidade é que a densidade eletrônica é utilizada para determinar o número total de elétrons (N), assim determinando o Hamiltoniano do sistema [39, 40], ao integramos a eq 6

$$\int \rho(r) d\tau = N \quad \text{eq. 6}$$

Da equação 6; N e $v(r)$, fornece o Hamiltoniano molecular, podemos ainda reescrever equação 6 na forma mais reduzida apresentado as integrais:

$$\rho(r_1) = \iint \dots \int |\psi(r_2, r_3, \dots, r_N)|^2 \quad \text{eq. 7}$$

Utilizando a equação 7, podemos calcular o valor esperado;

$$E = \langle \hat{H} | \psi \rangle = \langle \hat{H} + \hat{U} + \hat{V} | \psi \rangle = \iint \dots \int \psi^* \left(-\sum_{i=1}^N \frac{\hbar^2}{2m} \nabla_i^2 + \sum_{j < i}^N \frac{e^2}{|r_i - r_j|} + \sum_{i=1}^N v(r_i) \right) \psi dr_1 dr_2 \dots dr_N \quad \text{eq. 8}$$

Considerando a equação 8, já se é sabido que dentre os três operadores apresentados, o único que é acessível com menor grau de complexidade e análogo com densidade eletrônica é operador, \mathbf{V} e isso pode ser apreciado na expressão **9**:

$$\iint \cdots \int \sum u(r_i) \psi \psi^* dr_1, dr_2, \cdots, dr_N = \frac{1}{N} \sum_1^N = 1 \int u(r_i) Nd(r_i) = \int u(r)n(r) \text{ eq. 9}$$

A equação 9 considera as mesmas propriedades da solução exata, no entanto, com um autovalor menor.

De acordo com Hohenberg-Kohn, o potencial externo é um funcional único de $\rho(r)$, sendo uma constante aditiva. Na Figura 6, demonstra-se a interdependência entre as variáveis propostas em seu teorema.

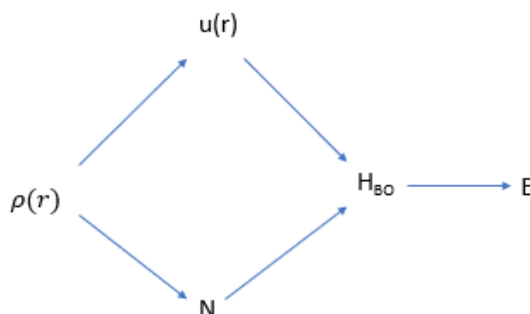


Figura 6 - Interdependência das variáveis básicas -DFT

Na teoria da Densidade Funcional (DFT), a densidade eletrônica é o parâmetro central. Ela permite calcular propriedades eletrônicas e estruturais de sistemas quânticos, utilizando o princípio de que a energia total do sistema é uma funcional da densidade eletrônica [37]. Essa abordagem simplifica consideravelmente os cálculos, em vez de lidar com funções de onda de muitos corpos. O potencial externo que atua sobre os elétrons, representado frequentemente por um potencial Coulombiano devido ao núcleo atômico, é diretamente relacionado à densidade eletrônica. Mudanças na distribuição de elétrons afetam não apenas a energia total do sistema, mas também seu potencial externo. Em resumo, a densidade eletrônica é fundamental para a compreensão e previsão do comportamento de sistemas quânticos, sendo um pilar central na DFT e na análise de interações eletrônicas [39]. A interdependência entre densidade, potencial e Hamiltoniano destaca a complexidade da física quântica e da química computacional.

Para contemplar propriedades diferentes entre moléculas e, melhorar a descrição de interações intermoleculares, foram desenvolvidos modelos híbridos para o tratamento da

densidade eletrônica. A utilização dos modelos híbridos obedece à aproximação LDA (Local-Density Approximation) e LDSA (Local-Density Spin Approximation); o diagrama de contorno para este tipo de sistemas se alicerça na uniformidade dos elétrons, onde ρ oscila lentamente seus valores com a posição, embora em alguns sistemas moleculares a variação da densidade possa ocorrer de forma abrupta com a posição. Nestes sistemas utilizam-se de gradientes ρ^α e ρ^β no termo integrado como pode se observar em equação 10

$$E_{xc}^{GGA} [\rho^\alpha \rho^\beta] = \int f(\rho^\alpha(\mathbf{r}), \rho^\beta(\mathbf{r}), \nabla\rho^\alpha(\mathbf{r})\rho^\beta(\mathbf{r})) d\mathbf{r} \quad \text{eq. 10}$$

A sigla GGA significa *generalized-gradient approximation*, em tradução livre indica: Aproximação do Gradiente Generalizado. De forma usual é conveniente separar este termo em dois outros termos:

$$E_{xc}^{GGA} = E_x^{GGA} + E_c^{GGA} \quad \text{eq. 11}$$

Os funcionais de Becker e de Perdew-Wang utilizam o *gradiente* de correlação, E_x . Os funcionais de correlação utilizando o gradiente de correção, e incluem o funcional de Lee-Yang-Parr (LYP). Todos os funcionais de troca podem ser correlacionados a outros; isso culmina em um funcional híbrido. O B3LYP são cálculos realizados com o funcional de troca de Becker e o funcional de troca de Lee-Paar.

3.2 Fenômenos de solvatação

Em um sistema reacional, a atuação do solvente pode definir o percurso da reação, dependendo da interação estabelecida entre o solvente e os reagentes, sejam essas de natureza atrativa, que corrobora de forma específica para estabilização do sistema, ou forças repulsivas, que atuam de maneira contrária à estabilidade do sistema. É preciso interpretar de forma bem definida qual é o papel do solvente no ambiente reacional. É nesta ótica que a relevância do solvente se evidencia, isso devido à possibilidade de este determinar quais os produtos obtidos, sejam estes desejáveis ou não.

3.2.1 Solvatação: modelos contínuos e discretos

Para evidenciar o efeito do solvente em um determinado sistema, a princípio é necessário estabelecer um rigor nos métodos de parametrização dos processos que investigam a magnitude da interação soluto/solvente. Uma vez alcançada esta habilidade, é fundamental que ela se correlacione diretamente com o potencial químico[41]. Ben-Naim foi

bem-sucedido em propor uma habilidade que correspondesse às expectativas, cunhando o termo energia livre de solvatação: ΔG_{solv}^* . Esta propriedade termodinâmica possui uma expressão algébrica simples, a depender do diagrama de contorno [42], considerando que o soluto estabelece um equilíbrio entre as fases gasosa/líquida, levando em conta suas concentrações em cada fase, obtemos a seguinte expressão algébrica.

$$\frac{[A]_{sol}}{[A]_g} = e^{-\Delta G^*/RT} \quad \text{eq. 12}$$

A Equação 12 determina então o ΔG_{solv}^* . A afinidade do soluto com o solvente pode ser obtida experimentalmente para espécies neutras. Correlacionando a energia de solvatação com o potencial químico é possível chegar a seguinte equação.

$$\mu_{sol}(A) = \mu_G^*(A) + \Delta G_{solv}^*(A) + RT \ln[A]_{sol} \quad \text{eq.13}$$

Eq 12 é expressão do potencial químico para 1 mol/L de “A” da energia livre em termos da concentração do soluto, sendo “A” um gás ideal [42]. A Equação 13 tem aplicabilidades gerais. Aplicando a Equação 13, estabelecendo os valores de energia livre do soluto em fase gasosa e sua energia livre de solvatação, podemos descrever reações químicas em fase líquida de forma quantitativa.

Uma das abordagens possíveis para o estudo do efeito do solvente em nível molecular, é a utilização da representação contínua do solvente. Neste método o soluto fica envolto por moléculas do solvente em movimento, como pode ser observado na Figura 7. Forças de interação eletrostáticas são estabelecidas. Em acordo com o diagrama de contorno proposto, o solvente é tratado como dielétrico contínuo e as interações eletrostáticas como um contínuo. Estes métodos são de baixo custo computacional devido à diminuição dos graus de liberdade do sistema.

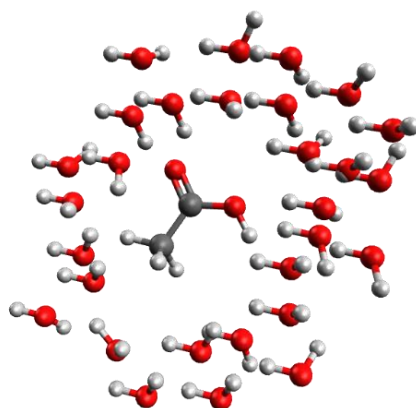


Figura 7 - Ácido etanoico solvatado por água

Neste modelo da figura 7, as moléculas explícitas do solvente são substituídas por dipolos pontuais (μ). E a natureza das forças de eletrostáticas advém da interação do momento de dipolo das moléculas do solvente com a densidade eletrônica do soluto ilustrado na Figura 8.

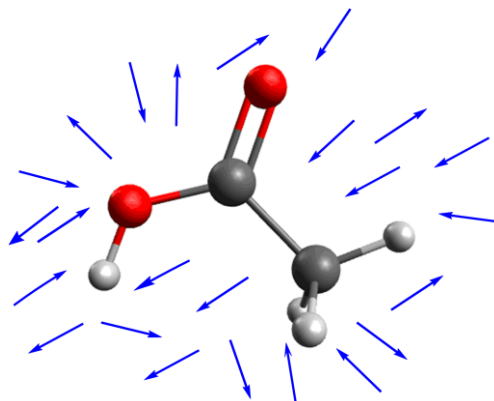


Figura 8 - Representação do campo elétrico ao redor do ácido etanoico.

Um outro aspecto do método contínuo, e fundamental, é a etapa da criação da cavidade. Diferente do modelo onde as moléculas possuíam um volume próprio, no contínuo é preciso definir a região receptora do soluto [42]. Existem várias maneiras de se definir a cavidade. Atualmente, utilizam-se esferas centradas sobre os átomos, que se sobrepõem, assumindo uma fórmula realística da molécula, como se pode observar na Figura 9.

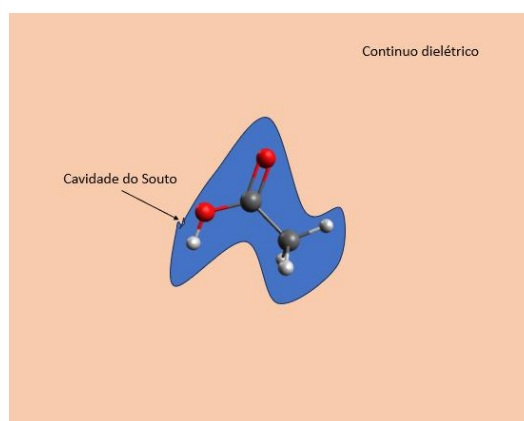


Figura 9-Ácido etanoico em cavidade de esferas, solvatação dielétrica.

Estando definida a cavidade, pode-se utilizar a Equação 14, para calcular o potencial eletrostático gerado pelo contínuo dielétrico em um ponto ($R \rightarrow$), considerando um dipolo ($\mu \rightarrow$) posicionado em ($r \rightarrow$).

$$\varphi_{dip}(\vec{R}) = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{\vec{\mu} \cdot (\vec{R} - \vec{r})}{|\vec{R} - \vec{r}|^3} \quad \text{eq. 14}$$

No entanto, para se obter o potencial eletrostático em um contínuo dielétrico, integramos sobre todo o espaço onde se situa, então obtemos uma nova equação.

$$\varphi_d(\vec{R}) = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \int_d \frac{\vec{P} \cdot (\vec{R} - \vec{r})}{|\vec{R} - \vec{r}|^3} dV_r \quad \text{eq. 15}$$

A Equação 15 possui mais utilidade se a reescrevermos em termos de cargas. Fazendo isso, chegamos a seguinte expressão.

$$\varphi_d(\vec{R}) = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \int_d \vec{\nabla}_r \cdot \left[\frac{\vec{P}}{|\vec{R} - \vec{r}|} \right] dV_r - \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \int_d \frac{(\vec{\nabla} \cdot \vec{P})}{|\vec{R} - \vec{r}|} dV_r \quad \text{eq. 16}$$

Segundo o arcabouço teórico [34], o contínuo dielétrico é delimitado pela superfície S_1 , que possui o soluto, e a superfície S_2 , que delimita contínuo e o meio exterior, como ilustrado na Figura 10.

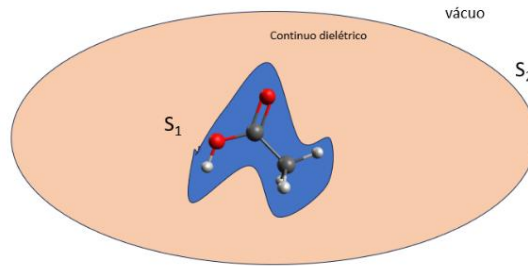


Figura 10 -As regiões delimitadas referem-se à interface entre a cavidade do soluto (S_1), que separa o soluto do solvente, e o contorno dielétrico-vácuo (S_2), que divide o material dielétrico do vácuo.

Por meio destas ponderações pode-se aplicar o teorema da divergência na primeira integral da Equação 16 resultando na Equação 17

$$\varphi_d(\vec{R}) = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \oint_{S_1 + S_2} \frac{\vec{P} \cdot \vec{n}}{|\vec{R} - \vec{r}|} dA_r + \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \int_d \frac{-\vec{\nabla}_r \cdot \vec{P}}{|\vec{R} - \vec{r}|} dV_r \quad \text{eq. 17}$$

Especificando as seguintes relações:

$$\sigma_s = \vec{P} \cdot \vec{n}$$

$$\sigma_v = -\vec{\nabla}_r \cdot \vec{P}$$

$$\text{Obtém-se a equação 18: } \varphi_d(\vec{R}) = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \oint_{S_1 + S_2} \frac{\sigma_s \cdot (\vec{r})}{|\vec{R} - \vec{r}|} dA_r + \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \int_d \frac{\sigma_v \cdot (\vec{r})}{|\vec{R} - \vec{r}|} dV_r \quad \text{eq.18}$$

A Equação 18 evidencia em seu primeiro termo no lado direito, a presença de uma integral de superfície, onde σ_s representa a densidade de carga superficial, com contribuições das superfícies S_1 e S_2 . No segundo termo da equação, σ_v corresponde à densidade volumétrica de carga, e essa integral representa o potencial eletrostático gerado pelas cargas localizadas na cavidade do dielétrico. Dessa forma, a equação define, de certo modo, o potencial eletrostático produzido pelos dipolos, conforme estabelecido na Equação 14. Isso corrobora a expectativa de que a Equação 18, expressa em termos de densidade de carga de volume e superfície, está de acordo com os fundamentos teóricos.

3.2.2- Dinâmica Molecular

A dinâmica molecular (MD) é uma técnica computacional amplamente empregada no estudo de interações biomoleculares, incluindo sistemas proteína–proteína e proteína–ligante[43] bem como complexos de inclusão [44]. A metodologia baseia-se na integração numérica das equações de movimento de Newton, nas quais as forças sobre cada átomo são obtidas a partir de campos de força empíricos que descrevem as interações de pares de átomos por meio de sua geometria, parâmetros intra e intermoleculares além de cargas atômicas. A partir dessas equações, obtêm-se trajetórias que descrevem a evolução temporal do sistema, permitindo a análise de propriedades estruturais.

No contexto do sistema deste trabalho é importante devido às informações de trajetória da molécula hóspede em relação à ciclodextrina como também em relação ao meio solvente. Importante não apenas para descrever a estabilidade dinâmica do complexo de inclusão, mas as interações intermoleculares presentes no sistema em solução.

3.3 NCI- Interações não covalentes

Caracterizar interações intermoleculares experimentalmente é um desafio, principalmente devido aos seus efeitos cooperativos e à presença de mais de um tipo de interação nos mais diversos sistemas. Assim, essa tarefa, é normalmente destinada à cálculos de estrutura eletrônica, devido à natureza intrínseca dessas interações serem resultantes de interações de regiões de densidade eletrônica.

NCI é uma sigla para “Non Covalent Interactions” em tradução direta, interações não covalentes e, serve então para caracterizar qualitativa e quantitativamente interações

intermoleculares a partir de uma descrição geométrica obtida por meio de cálculos de estrutura eletrônica[45].

A densidade eletrônica quanto-mecânica, é a chave para a obtenção de todas as propriedades químicas por princípio teórico. É também a “quantidade” chave para a DFT. O Gradiente reduzido da densidade, obtido pela densidade e sua primeira derivada e apresentado na equação 19:

$$s = \frac{1}{2} (3\pi^2)^{1/3} \frac{|\nabla\rho|}{\rho^{4/3}} \quad \text{eq.19}$$

Essa grandeza, é adimensional e é utilizada para descrever o desvio de uma distribuição eletrônica homogênea. Suas propriedades são extensivamente estudadas no desenvolvimento de funcionais DFT e se baseiam nas regiões limítrofes da densidade. Por exemplo: nas regiões mais distantes dos núcleos atômicos na molécula, nas quais a densidade cai exponencialmente a zero – chamadas “caudas de densidade” - O gradiente reduzido apresenta valores muito positivos. Já em regiões de ligações covalentes, e interações não covalentes, esse gradiente reduzido apresenta valores muito pequenos, próximos a zero.

3.4 Metodologia de execução

A metodologia adotada foi ajustada de acordo com os objetivos propostos, considerando o custo computacional, o tempo de projeto e a melhor qualidade possível dos dados coletados. Como etapa inicial do sistema proposto, com base no senso químico e na literatura, dados já estabelecidos na literatura como valores de ângulos e de distancias de ligações elaborou-se um modelo estrutural [46], utilizando o software GaussView com as moléculas confeccionadas[47], então escolheu-se então o aporte teórico da DFT e o funcional M06-2x, função de base 6-31G(d,p) para realizar os cálculos. A predileção pela DFT se deu pelo fato de ser um método que descreve muito bem estruturas eletrônicas e interações intermoleculares, o que corrobora com escopo do trabalho, uma vez que sistemas que contam com reações de complexos de inclusão são governados pelas interações intermoleculares.

Todos os cálculos de otimização e frequências realizados com as estruturas da levodopa, dopamina e dióxido de carbono atingiram o mínimo local. Ao término dos procedimentos iniciais e com os dados aferidos, simulou-se a reação de degradação da

levodopa, convertendo-se em dopamina, acessando assim os parâmetros termodinâmicos e cinéticos do processo de descarboxilação.

Com as estruturas otimizadas da levodopa, dopamina e CO_2 , foi possível modelar a reação de degradação da levodopa em dopamina. Os cálculos resultaram em modos vibracionais que apresentaram uma frequência imaginária única, o que, de acordo com a mecânica quântica, caracteriza um estado de transição[48]. Assim, foram realizados cálculos de otimização do estado de transição na fase gasosa, utilizando o programa Gaussian 09, no nível de teoria DFT com o funcional M06-2X. Uma vez caracterizada a estrutura do estado de transição, foram otimizadas no nível de DFT em fase gasosa, e foram conduzidos cálculos de IRC (*Intrinsic Reaction Coordinate*). Esses cálculos correlacionaram 200 passos a partir do estado de transição em direção à formação dos produtos, e outros 200 passos em direção à formação dos reagentes, seguindo a mesma abordagem metodológica. Todos os cálculos foram realizados no Gaussian 09, utilizando o funcional M06-2X e o conjunto de base 6-31G(d,p). Como as estruturas das espécies envolvidas na degradação da levodopa já se encontravam otimizadas, iniciou-se uma segunda etapa, voltada à otimização da β -ciclodextrina (β -CD), utilizando o mesmo nível de cálculo empregado para os reagentes e produtos: DFT, com o funcional M06-2X e o conjunto de base 6-31G(d,p). A estrutura da β -CD foi totalmente otimizada.

Como terceira etapa, foi necessário formular e estruturar as estequiometrias e os modelos de inclusão dos complexos levodopa- β -CD. Com base em referências teóricas, optou-se pela estequiometria 1:1 [49, 50], descrevemos estruturas nas quais a levodopa teria sua região do grupo carboxílico protegida pela cavidade da ciclodextrina, e outra com esse grupo mais suscetível ao meio, com as modalidades de inclusão pela abertura maior e pela abertura menor. Os modelos de inclusão estão representados na Figura 11.

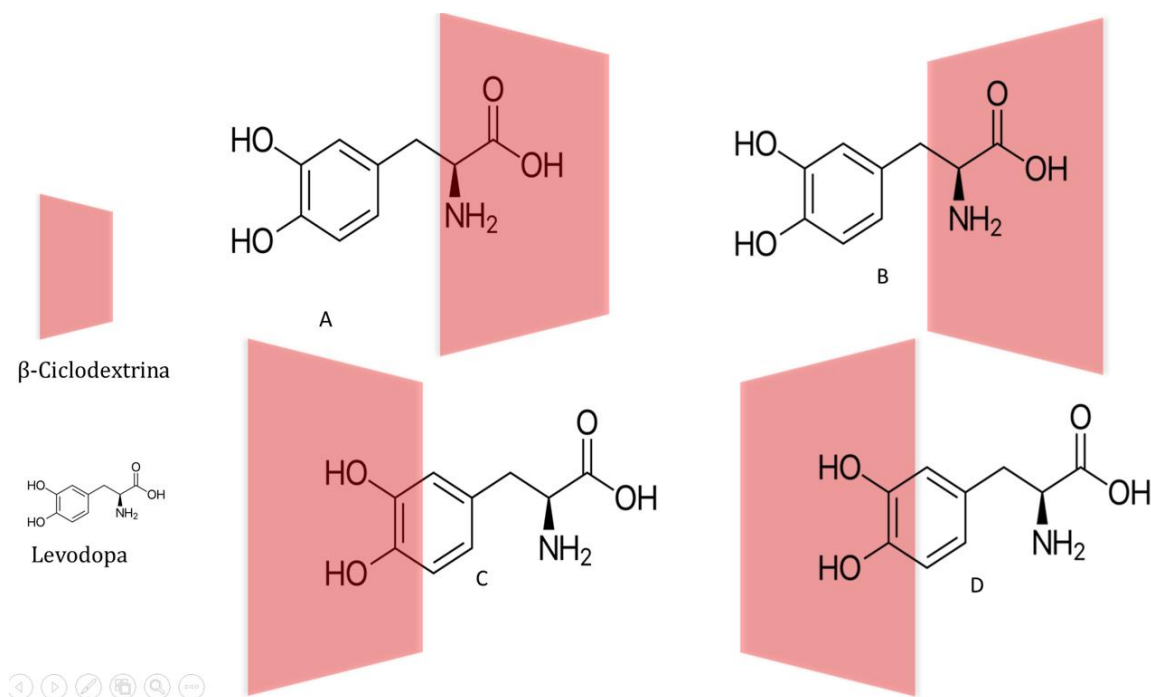


Figura 11- Modos de inclusão dos complexos de levodopa com β -CD

Como pode observar-se na Figura 11, os modos de inclusão foram estrategicamente selecionados e divididos em quatro estruturas: A, B, C e D. Tanto em A quanto em B, os grupos funcionais incluídos são os mesmos: ácido carboxílico e amina. O que distingue uma da outra é a orientação espacial, enquanto em A o grupo funcional está incluído pela borda de raio maior, onde se localizam hidroxilas secundárias; em B, este está na borda menor, onde se encontram hidroxilas primárias. Já em C e D, o anel fenólico está incluído em C pela borda de maior raio e, em D, de menor raio.

Os cálculos de otimização das estruturas ilustradas na Figura 11 foram realizados na fase gasosa e em IEFPCM, utilizando DFT com o funcional M06-2X e o conjunto de base 6-31G(d,p). A β -CD foi totalmente otimizada [26]. Nos cálculos iniciais dos complexos de inclusão os modos vibracionais da β -CD foram congelados, para permitir uma descrição quanto mecânica focada no estado de transição da reação de descarboxilação. Após essa primeira análise, as geometrias foram todas calculadas sem restrição, assim como os cálculos de frequência. Por essa razão, esses complexos foram denominados como A', B', C' e D'.

Para o cálculo de dinâmica molecular foi executada utilizando o pacote Gromacs-2023-5 [51], com campo de força OPLS-AA. Os parâmetros da β -CD e levodopa, compatíveis com o campo de força citado, foram gerados por meio da versão para PC da ferramenta web LigParGen [52]. O modelo de água empregado foi o SPC/E. Utilizou-se uma

caixa cúbica de dimensão 5 nm e condições periódicas de contorno. As moléculas de água foram adicionadas aleatoriamente para preencher o volume da caixa. O complexo selecionado para dinâmica foi posicionado no centro da caixa. A simulação seguiu os seguintes passos: (1) minimização de energia (EM), (2) equilíbrio em ensemble NVT, (3) equilíbrio em ensemble NPT e, por último, (4) fase de produção ou médias. Para minimização de energia, foi utilizado o algoritmo *steepest descent* com número máximo de 100.000 passos. No equilíbrio NVT, adotou-se a temperatura de referência de 298,15 K, com controle térmico realizado pelo termostato *velocity-rescale*, sendo o tempo de acoplamento ($\tau-t$) de 0,1 ps. Para o equilíbrio NPT, utilizou-se uma pressão de referência de 1 bar, com barostato de Parrinello-Rahman e tempo de acoplamento ($\tau-p$) de 5,0 ps. Na fase de produção, mantiveram-se os parâmetros dos ensembles NVT e NPT. Os tempos de execução para os equilíbrios NVT e NPT foram de 5 e 10 ns, respectivamente; para a produção, adotou-se um tempo de 25 ns.

Para a descrição das interações intermoleculares foi utilizado o protocolo do método NCI. Nesta etapa do trabalho, foram utilizadas as geometrias previamente otimizadas dos complexos de inclusão B' e D', obtidas por meio de cálculos no programa Gaussian e correspondentes a mínimos locais na superfície de energia potencial [53], confirmados pela ausência de frequências imaginárias. Essas estruturas foram adotadas como entrada para todas as análises eletrônicas subsequentes.

As interações não covalentes foram investigadas a partir da análise da densidade eletrônica (ρ), do gradiente da densidade eletrônica e da densidade reduzida de gradiente RDG, conforme implementado no programa Multiwfn [54]. A análise qualitativa das interações foi realizada por meio da inspeção visual das isosuperfícies, enquanto a caracterização quantitativa baseou-se nos valores das propriedades eletrônicas calculadas. As isosuperfícies foram geradas no Multiwfn e visualizadas no programa VMD[55], sendo interpretadas com base no parâmetro $\text{sign}(\lambda_2\rho)$.

Adicionalmente, foi realizada uma análise topológica da densidade eletrônica no âmbito da Teoria Quântica de Átomos em Moléculas (QTAIM), também utilizando o Multiwfn, para a seleção dos pontos críticos de ligação do tipo (3,-1), a partir dos quais foram extraídos parâmetros como a densidade eletrônica no ponto crítico ρ , e o laplaciano da densidade eletrônica $\nabla^2\rho$, empregados na caracterização qualitativa das ligações químicas e interações intermoleculares nos complexos B' e D'.

4. Resultados e Discussões

Foram realizados cálculos de otimização e frequência, utilizando o programa Gaussian 09 a DFT, com o funcional M06-2X e o conjunto de base 6-31G(d,p), para as estruturas isoladas da β -CD, levodopa, dopamina e CO_2 [36].

A estrutura otimizada da levodopa é apresentada na Figura 12, revela interações de hidrogênio intramoleculares, tanto na fase gasosa quanto no IEFPCM, especialmente entre o oxigênio 23 da carbonila do grupo carboxílico e hidrogênios 16, 17 e 20 adjacentes, o que contribui para a estabilização da molécula.

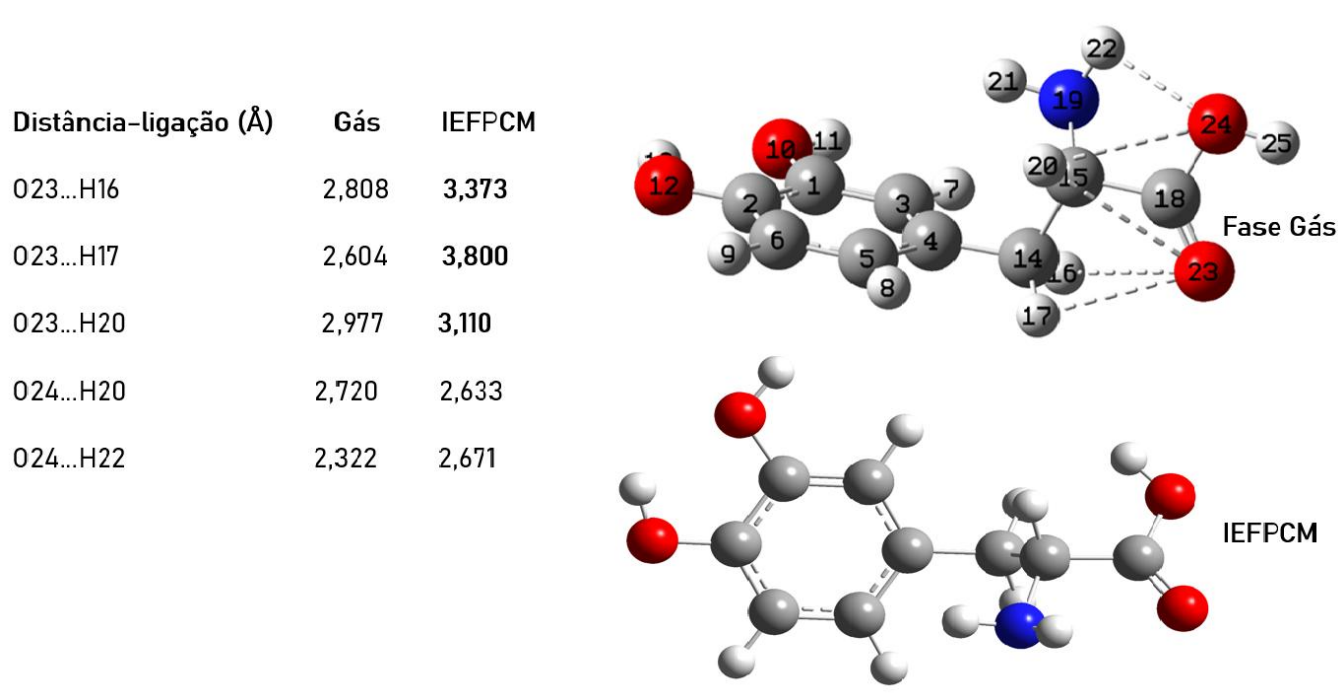


Figura 12- Estruturas da levodopa otimizadas e interações intramoleculares de hidrogênio em fase gás e IEFPCM

As interações destacadas referem-se à estrutura otimizada da levodopa na fase gás O23...H16, O23...H17 e O23...H20, que apresentam os seguintes valores de distância em angstroms: 2,808, 2,604 e 2,977, respectivamente. Já para as interações O24...H20 e O24...H22, os valores observados são de 2,720 e 2,322Å e corroboram com resultados já publicados [56]. Considerando o modelo contínuo de solvatação IEFPCM, observou-se uma variação significativa nas distâncias de algumas interações previamente caracterizadas

como ligações de hidrogênio. As distâncias entre os pares O23...H16, O23...H17 e O23...H20 passaram a ser, respectivamente, 3,373Å, 3,800 Å e 3,110Å. Esses valores não se enquadram nos critérios típicos de ligações de hidrogênio, que, segundo a literatura, ocorrem geralmente em distâncias entre 1,5 e 3,0Å [21, 57]. A desestabilização das interações de hidrogênio constituídas em fase gás, já era esperada na simulação com o modelo IEFPCM, tendo em vista que o efeito do meio contínuo atua de forma mais proeminente sobre os grupos mais polares da molécula. Novas interações mais compatíveis com o ambiente polar também podem ser estabelecidas, refletindo na reorganização do sistema em solução [42]. Para os valores correspondentes às interações O24...H20 e O24...H22, observou-se uma variação mínima, mantendo-se as distâncias em 2,633Å e 2,671Å, respectivamente. Seguindo com as análises da levodopa isolada, foram implementados cálculos para sua estrutura protonada, considerando o grupamento amino como NH_3^+ , sua forma predominante em pH neutro [58].

A protonação promove alterações significativas nas propriedades eletrônicas da molécula, principalmente nas regiões com maior densidade eletrônica[28, 58]. No caso da levodopa, essas regiões estão sob grupos amino, carboxílico e no anel fenólico, o que influencia diretamente em como as interações intermoleculares serão estabelecidas, o que terá impacto direto na inclusão da levodopa em β -CD[14, 59].

Os cálculos realizados nesta etapa foram conduzidos no nível da DFT utilizando funcional M06-2X e o conjunto de base 6-31G(d,p), considerando a molécula no pH 7, tanto na fase gasosa quanto em IEFPCM[41]. As estruturas otimizadas revelam conformações espaciais distintas: na fase gás, a levodopa permanece em sua forma desprotonada, no meio IEFPCM a apresenta-se na forma protonada. A Figura 13 ilustra essas duas estruturas. Além disso, foram determinados ângulos diedros estratégicos e calculados parâmetros termodinâmicos de solvatação, tais como energia livre ΔG_{solv} , entalpia ΔH_{solv} e entropia (ΔS_{solv}).

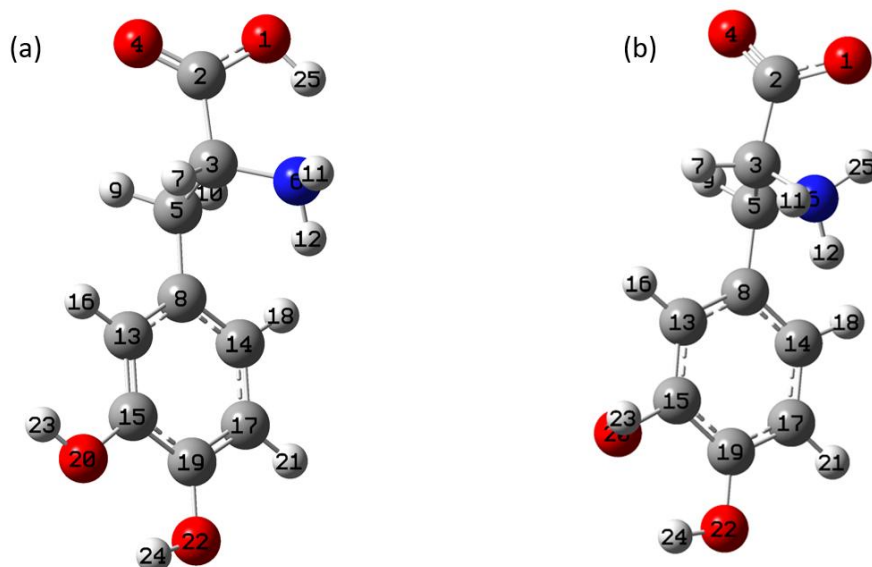


Figura 13- Estruturas otimizadas da levodopa: (a) forma desprotonada em fase gasosa; (b) forma protonada com solvente implícito IEFPCM, pH 7.

Além disso, foram analisados ângulos diedros estratégicos da molécula, cujos valores em fase gasosa foram: C2–C3–C5–C8 ($-176,855^\circ$), C8–C5–C3–N6 ($63,830^\circ$), N6–C3–C2–O1 ($18,279^\circ$) e N6–C3–C2–O4 ($-164,715^\circ$). Em meio solvatado IEFPCM, os mesmos ângulos diedros apresentaram valores de $175,098^\circ$, $59,165^\circ$, $4,480^\circ$ e $-177,171^\circ$, respectivamente. Essas variações conformacionais indicam que a solvatação exerce influência direta sobre a geometria da molécula, promovendo ajustes estruturais que favorecem a estabilização eletrônica no ambiente polar.

Tais resultados foram comparados aos dados do estudo de Rezaeisadat e seus colaboradores [28], que também investigaram a levodopa em diferentes fases utilizando métodos como DFT com modelo CPCM, dinâmicas moleculares (MD/SMD), abordagens híbridas (QM/MM) e cálculo da energia livre via PBSA. Algumas discrepâncias observadas entre os dados dos dois estudos podem ser atribuídas à utilização de estruturas eletrônicas iniciais distintas, o que interfere diretamente no perfil conformacional e nos resultados simulados.

No presente trabalho, a energia livre de solvatação ΔG_{solv} da levodopa foi estimada em $-6,160$ kcal/mol, a partir da diferença entre as energias de Gibbs obtidas nos cálculos DFT com e sem solvente implícito IEFPCM. Esse valor reflete o ganho de estabilidade da molécula no meio polar. Quando comparado ao valor reportado por Rezaeisadat [28] e colaboradores, de aproximadamente $-12,550$ kcal/mol, observa-se uma diferença significativa. Essa divergência pode ser atribuída a diferentes condições metodológicas:

modelo de solvatação (IEFPCM vs. CPCM), funcional empregado (M06-2X vs. B3LYP), conjunto de base 6-31G(d,p) vs. 6-31+G(d)) e, possivelmente, a forma da molécula modelada (protonada neste estudo, contra neutra ou desprotonada no artigo). Tais variações impactam diretamente os valores absolutos de energia.

Adicionalmente, foram determinados os parâmetros termodinâmicos de entalpia de solvatação ΔH_{solv} , com valor de $-5,900$ kcal/mol, e de entropia de solvatação ΔS_{solv} , estimada em $0,265$ kcal/mol. Esses resultados indicam que a solvatação da levodopa é um processo espontâneo, com contribuição tanto entálpica quanto entrópica. A entropia positiva sugere um aumento no número de microestados acessíveis, possivelmente decorrente da reorganização do meio solvatado em torno da molécula. Cabe destacar que o artigo de Rezaeisadat et al[28]. não apresenta os valores de ΔH_{solv} e ΔS_{solv} , limitando-se à energia livre. Ainda assim, ambos os estudos convergem na conclusão de que a solvatação favorece a estabilidade da levodopa, o que está de acordo com seu caráter polar e boa solubilidade em meio aquoso. Na literatura a descarboxilação já foi estudada computacionalmente, porém sem avaliação do solvente na estrutura, por meio de cálculo no ponto das estruturas calculada em fase gás [60]. Nesse trabalho, os autores conseguiram avaliar a rota com a espécie desprotonada, utilizando duas moléculas de água para estabilizar a concentração de carga no grupo carboxílico e, estas foram adicionadas aleatoriamente, direcionando intencionalmente a formação de ligações de hidrogênio.

Os aspectos estruturais da levodopa conferem à molécula valores de estabilidade [61]. No entanto, o processo reacional de descarboxilação, ilustrado na Figura 4, no capítulo de Introdução deste trabalho, que a converte em dopamina, ocorre naturalmente [7]. Os valores das propriedades termodinâmicas obtidos nas simulações computacionais indicam que essa reação ocorre de forma espontânea, o que corrobora os dados disponíveis na literatura [7, 62]. Após a obtenção e análise da estrutura otimizada da levodopa, conforme discutido anteriormente, foram realizados os cálculos relativos ao processo de descarboxilação [56, 63]. Inicialmente, foram otimizadas as estruturas dos reagentes e produtos, em seguida, foram realizados os cálculos para identificação do estado de transição (TS) [48]

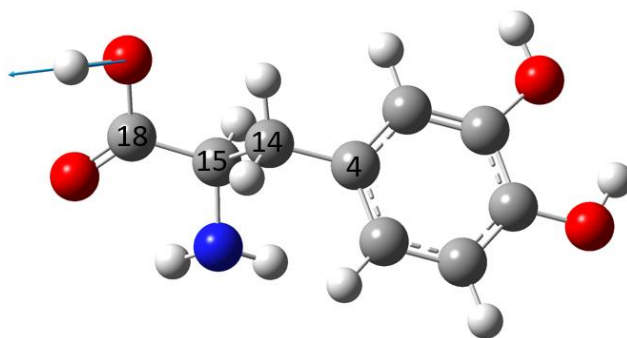


Figura 14 Representação da levodopa destacando a hidroxila ligada ao carbono 18 e sua oscilação (indicada pela seta azul), associada à variação do ângulo diedro.

Como já se é sabido pela teoria dos osciladores harmônicos [64], valores de frequências caracterizados por composição de números imaginários, caracterizam possíveis estruturas de TS. Após análise dos resultados, foi constatado que a frequência imaginária encontrada é unívoca, e correspondente à reação de descarboxilação. As mudanças observadas na estrutura da ilustrada na Figura 15 geraram uma frequência imaginária com valor de $\nu=1799,44i \text{ cm}^{-1}$ na fase gás advinda das propriedades vibracional do átomo de hidrogênio da hidroxila do grupo carboxílico, a qual é representada na Figura 15, sendo essa a de mais alta energia.

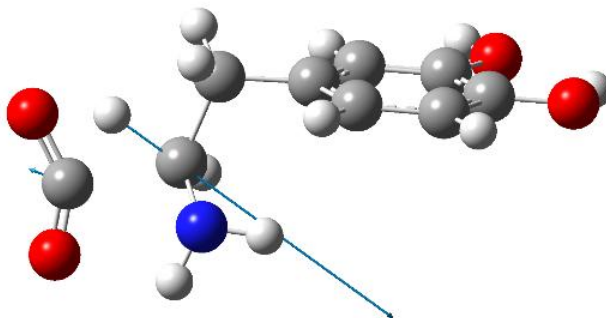


Figura 15 - Estrutura do estado de transição da reação de descarboxilação em fase gás.

Os modos vibracionais destacados na Figura 15 estão associados à quebra da ligação O–H, do grupamento carboxílico, e à formação de uma ligação C–H, envolvendo o hidrogênio desprotonado pelo grupamento carboxílico e o carbono da cadeia alifática ligado ao grupamento amino. Esse rearranjo estrutural resulta na formação de dois produtos: o dióxido de carbono e a dopamina.

Além da análise estrutural da levodopa isolada, também foram avaliadas as propriedades químicas e estruturais correspondentes ao estado de transição (TS) da reação de descarboxilação que leva à formação da dopamina. Essa avaliação foi realizada por meio de cálculos de IRC (Intrinsic Reaction Coordinate), tanto na fase gasosa quanto em meio solvatado implicitamente, utilizando o modelo de campo de força contínuo (IEFPCM) representando o solvente água. A Figura 16 traz o gráfico do IRC somada à variação das distâncias entre alguns átomos importantes para entender o progresso da reação.

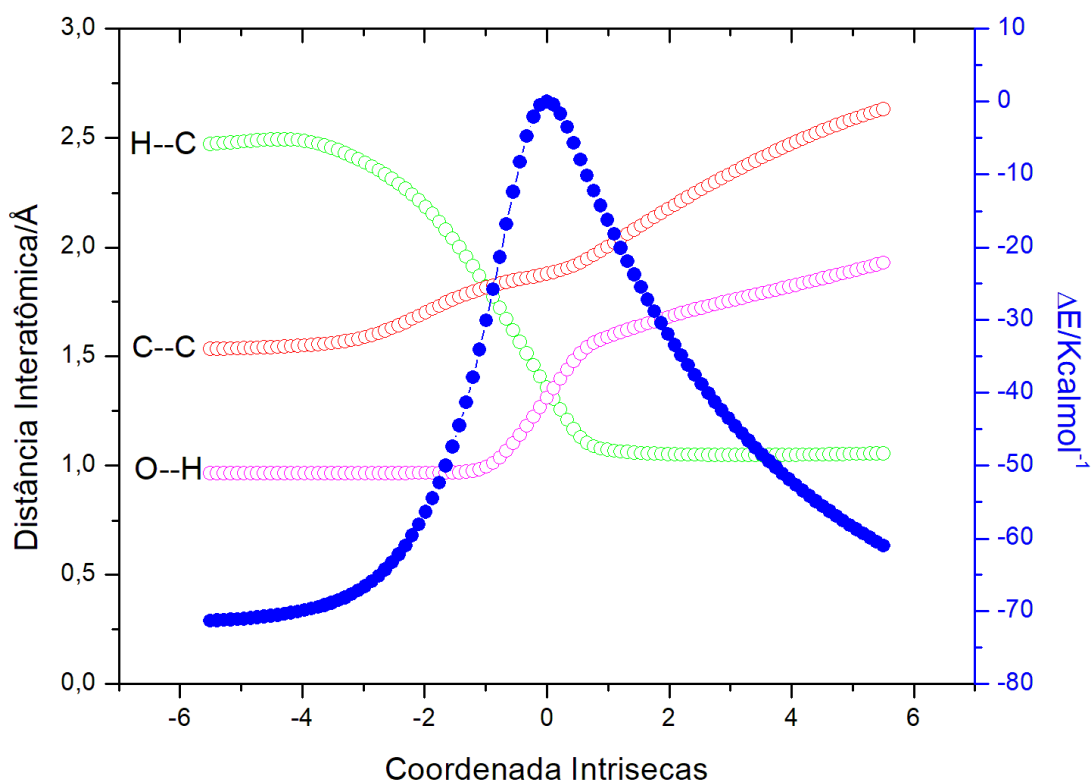


Figura 16- IRC da descarboxilação da Levodopa em Dopamina em fase gás.

Os fenômenos relatados podem ser analisados por meio de um gráfico de IRC na fase gasosa. Este gráfico na Figura 16 nos apresenta ao seguinte fenômeno: conforme a reação evolui, o hidrogênio pertencente ao grupamento carboxílico aproxima-se progressivamente do carbono da cadeia alifática ligada ao grupamento amino. Simultaneamente, observa-se que a ligação entre o carbono do grupamento carboxílico e o carbono do grupamento amino vai se alongando, enquanto ocorre a quebra da ligação O-H e a formação da ligação C-H.

Esses dados indicam que a ativação da reação ocorre pela aproximação do hidrogênio da hidroxila ao carbono do grupamento amino. Todo o processo é caracterizado pela formação e quebra de ligações químicas, gerando os produtos.

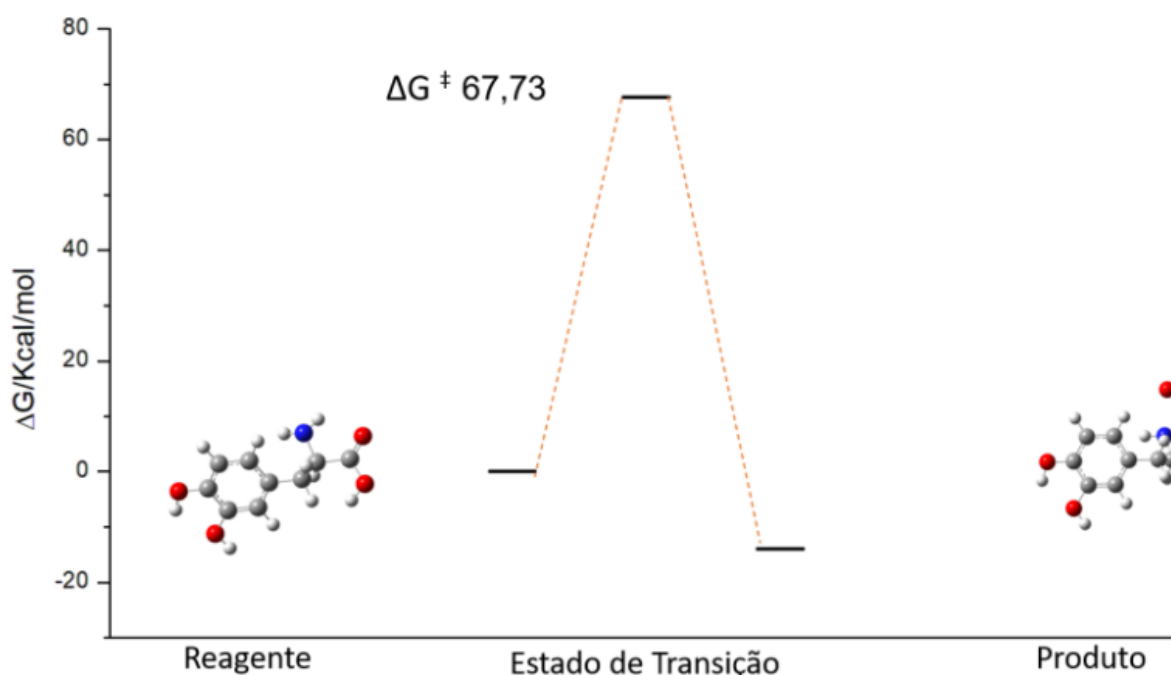


Figura 17 – Representação do caminho da reação para a conversão de levodopa em dopamina na fase gás.

Os parâmetros termodinâmicos para o estado de transição na fase gás foram coletados e dispostos na representação da barreira de reação, apresentada na Figura 17 de barreira de reação, sendo que o valor de $\Delta G^\ddagger = 67,730$ representa a energia livre de ativação da reação. O ΔG_r desta reação foi de $-13,92 \text{ kcal/mol}$, indicando-a como exergônica a $298,150 \text{ K}$. A entalpia da reação foi a principal contribuinte para o valor de delta ΔG_r , indicando o impacto da quebra de ligações e formação de ligações. Embora os aspectos entrópicos relativos aos microestados distorções de ângulos e estreitamento, estiramentos das ligações apresentem contribuição reduzida, devido ao pequeno número de moléculas no sistema, suas variações serão acompanhadas por meio dos valores de entropia obtidos nos cálculos de frequência. A comparação entre os parâmetros termodinâmicos nas condições de fase gasosa e IEFPCM permitirá avaliar como o meio influencia a estabilidade dos reagentes, produtos e do estado de transição. Esses dados, organizados na Tabela 1, serão discutidos em relação aos valores esperados para ambientes polares e comparados com a literatura. Na figura 18, temos o IRC e as variações das distâncias entre átomos, a partir do cálculo do estado de transição obtido no IEFPCM que indicou uma frequência de $\nu = 1646.84 \text{ i cm}^{-1}$ em solvatação implícita, correspondendo ao modo vibracional da reação de interesse.

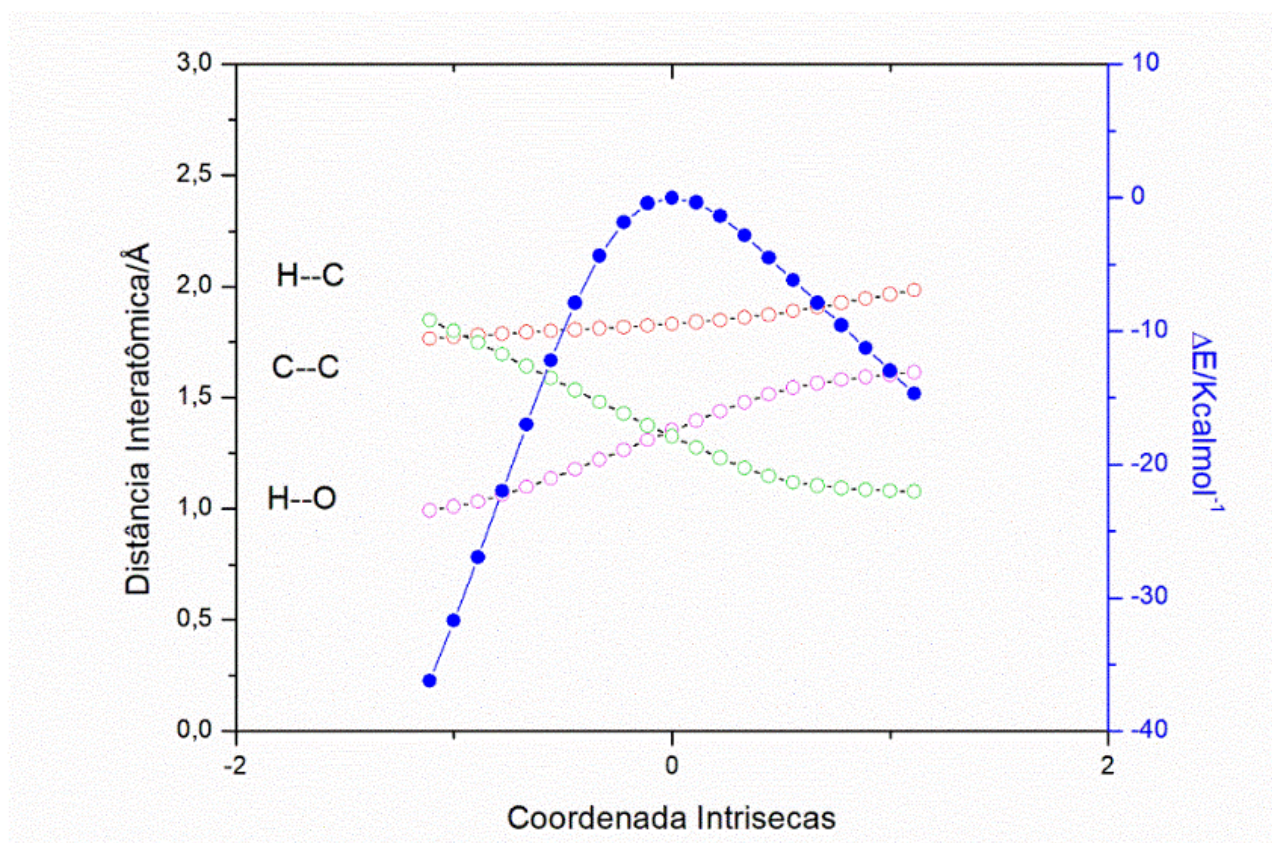


Figura 18 – IRC da Descarboxilação da Levodopa em Dopamina com Solvatação Implícita

Como pode-se observar pelo gráfico de IRC na Figura 18, considerando a solvatação implícita, o comportamento estrutural das espécies no sistema segue uma similaridade com o que ocorre na fase gás. Conforme a reação vai evoluindo, o hidrogênio do grupamento carboxílico se aproxima do carbono da cadeia alifática ligado ao grupamento amino, e a ligação carbono/carbono do grupamento carboxílico com o carbono da cadeia alifática se quebra, assim como o hidrogênio abandonado pelo grupamento carboxílico forma ligação C-H com a cadeia alifática. A partir da confirmação do IRC, os pontos dos extremos foram otimizados à reagentes e produtos, sendo possível obter os valores cinéticos e termodinâmicos para o processo.

O valor obtido, mais especificamente o valor de ativação, foi de $\Delta G^\ddagger = 70,550 \text{ kcal mol}^{-1}$ disposto no gráfico de barreira de reação para IEFPCM. A equação de Gibbs, $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$, foi utilizada para calcular o ΔG_r da reação. O valor foi de $\Delta G_r = -7,916 \text{ kcal mol}^{-1}$, indicando que o processo também ocorre de forma espontânea no IEFPCM. Na Figura 19, é apresentada a barreira de reação da descarboxilação com os valores calculados em IEFPCM.

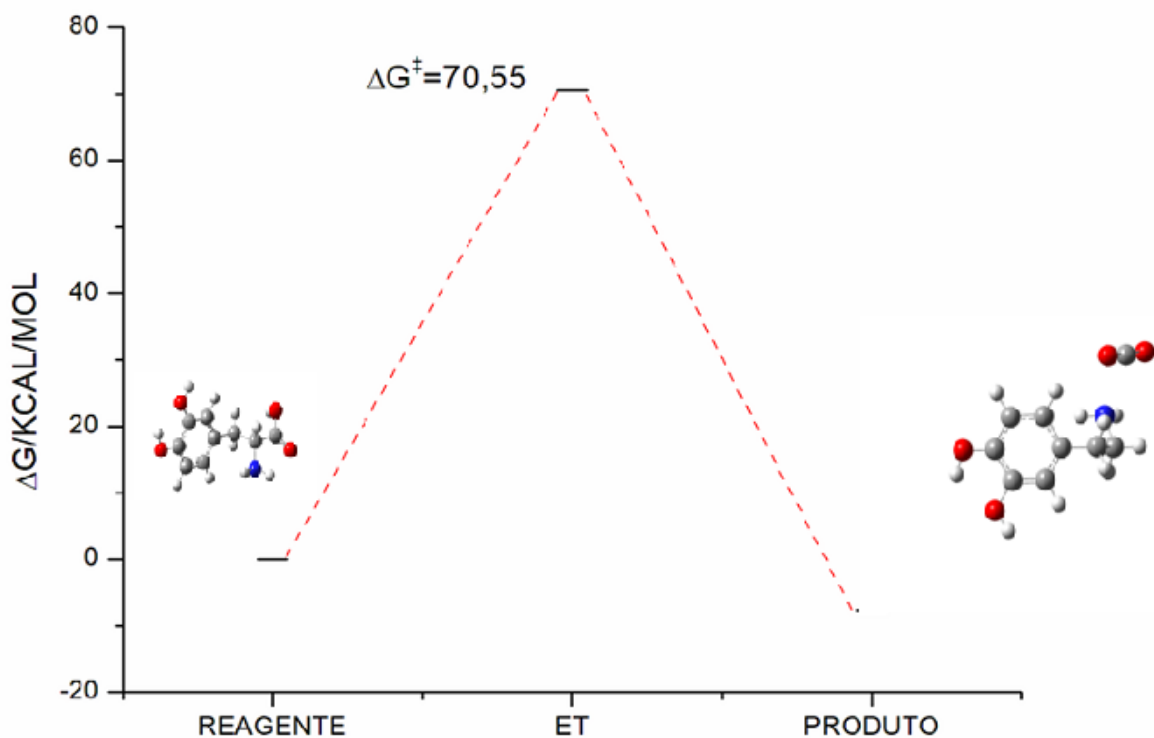


Figura 19- Barreira de reação para a descarboxilação da Levodopa em IEFPCM
Os valores termodinâmicos encontrado em ambos estados estão dispostos na Tabela 1

Tabela 3- Parâmetros termodinâmicos, em kcal mol⁻¹, e cinéticos da conversão da levodopa em dopamina.

	ΔG^\ddagger	ΔG_r	ΔH_r	$T\Delta S_r$
Fase-gás	67,732	-13,916	-13,261	0,655
IEFPCM	70,560	-7,716	-3,443	4,274

As propriedades termodinâmicas indicam que os reagentes são mais estáveis se considerado o efeito do solvente. Isso se evidencia ao compararmos os valores de ativação, que na fase gasosa foi de 67,730 kcal mol⁻¹, e considerando o solvente, temos o valor de 70,550 kcal mol⁻¹. Já o valor da energia livre de Gibbs para a reação no estado gasoso foi de -13,910 kcal mol⁻¹, enquanto na solvatação foi de -7,7158 kcal mol⁻¹, indicando uma maior estabilidade dos reagentes na solvatação, se comparado aos achados termodinâmicos na fase gasosa. Tal diferença ocorre possivelmente devido o IFPCM ter a natureza de considerar o soluto envolto por vetores dielétrico, como se este estivesse em uma cavidade,

e este deveria atuar sobre os grupos polares do soluto estabilizando o sistema, isso não ocorre, pois as interações neste caso não são pontuais como se este estivesse realmente solvatado, com moléculas discretas de solvente surgindo então a necessidade de se investigar por meio de dinâmica molecular aplicando solvatação explicitada para uma melhor elucidação do sistema.

4.1 Complexos de Inclusão de Levodopa em β -CD (L-Dopa: β -CD)

Em sistemas envolvendo complexos de inclusão, as interações entre as espécies ocorrem de forma dinâmica, com diferentes processos podendo acontecer simultaneamente. Essa complexidade dificulta a determinação experimental dessas interações por meio de técnicas físico-químicas convencionais de bancada. Nesse contexto, a utilização de simulações computacionais torna-se uma ferramenta essencial para a caracterização das estruturas mais e menos estáveis, além de possibilitar a determinação de estruturas de transição. No presente trabalho, foram inicialmente caracterizadas quatro estruturas distintas, denominadas A, B, C e D.

Os cálculos de frequência e otimização com o DFT, utilizando funcional m062x como funções de base 6-31g(d,p), indicam que: a formação do complexo A, representado na Figura 20.

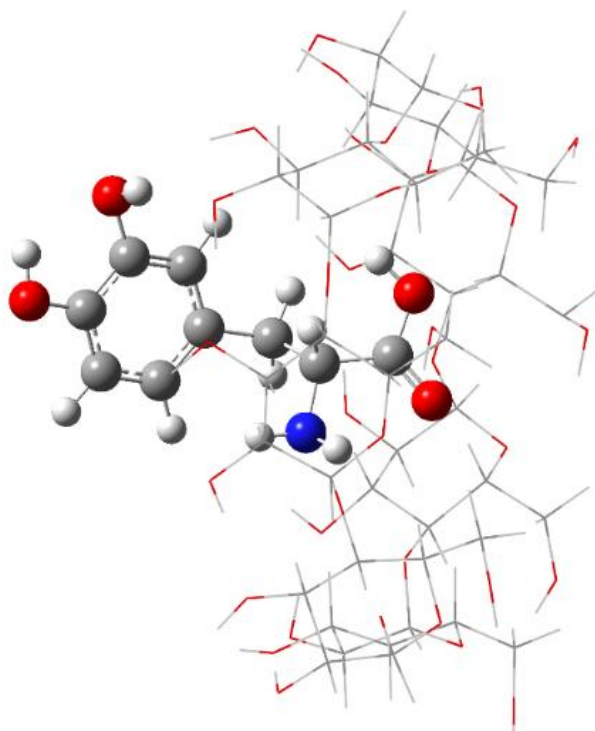


Figura 20: Geometria otimizada do complexo levodopa/ β -CD denominado CI-A

Por meio da observação da Figura 20 e, como relatado previamente, esse complexo foi planejado para a inclusão dos grupamentos carboxílico e amino da levodopa pela borda onde se situam as hidroxilas secundárias da ciclodextrina.

É possível que as interações dos grupos amino e carboxílico da levodopa com as ligações C-H no interior da cavidade colaborem para que ligações de hidrogênio sejam formadas. A estabilização do complexo, assim como a magnitude das propriedades termodinâmicas, está relacionada com as interações intermoleculares que ocorrem entre os grupamentos amino e carboxílico e os grupos hidróxidos presentes na cavidade, levando a estabilidade do complexo. No entanto, estes grupamentos possuem pares de elétrons não ligantes, regiões onde a densidade eletrônica é mais proeminente, o que contribui para que forças atrativas e repulsivas se intensifiquem no sistema. Contribuindo para estabelecer interações intermoleculares entre as regiões com baixa densidade eletrônica advindas de grupos CH, e de maior densidade eletrônica dos grupos nitrogenados e oxigenados, estabilizando o sistema como um todo. Essas regiões de alta densidade eletrônica causam o fenômeno conhecido pela química como impedimento estérico, que atua para a desestabilização do complexo [22].

Na caracterização da estrutura B, representada na Figura 21, a inclusão foi realizada pela cavidade de abertura menor.

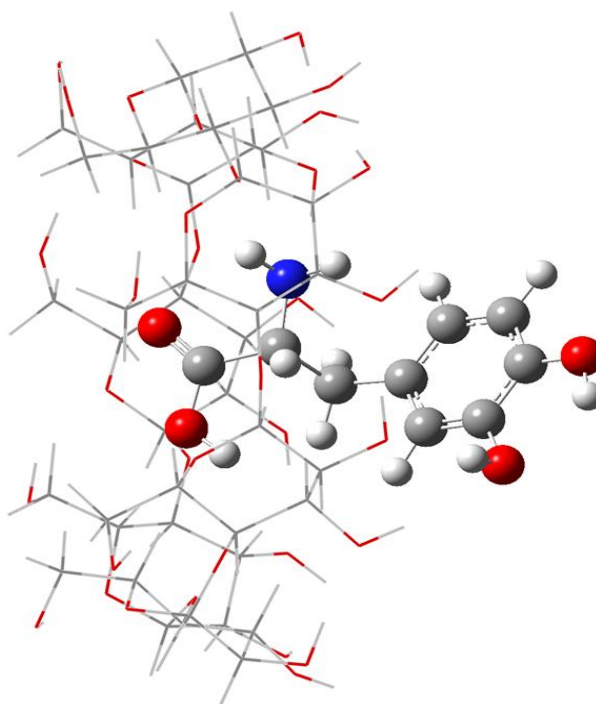


Figura 21 – Representação da geometria otimizada do complexo levodopa/β-CD denominada CI-B

Na estrutura B, a inclusão do grupo carboxílico ocorreu em direção à cavidade onde se localizam as hidroxilas primárias da β -CD. Esses aspectos estruturais podem ser observados na Figura 21. Os complexos A e B apresentam similaridade, uma vez que ambas as estruturas envolvem a inclusão de grupos funcionais semelhantes, as interações na cavidade revelam características distintas isso ocorre pelo fato de que em B os grupos carboxílicos está mais incluído de forma mais profunda na cavidade ao compararmos com A, com isso as interações se darão com regiões distintas da β -CD.

Os cálculos para caracterização dos complexos **C** e **D** envolveram a inclusão do grupamento fenólico da levodopa, sendo que, para a estrutura do complexo **C**, ela ocorreu pela cavidade de borda menor onde se situam as hidroxilas primárias da β -CD, para o **D**, o mesmo grupo foi incluído pela cavidade de maior diâmetro contendo as hidroxilas secundárias. Tais estruturas podem ser contempladas nas Figuras 22 e 23.

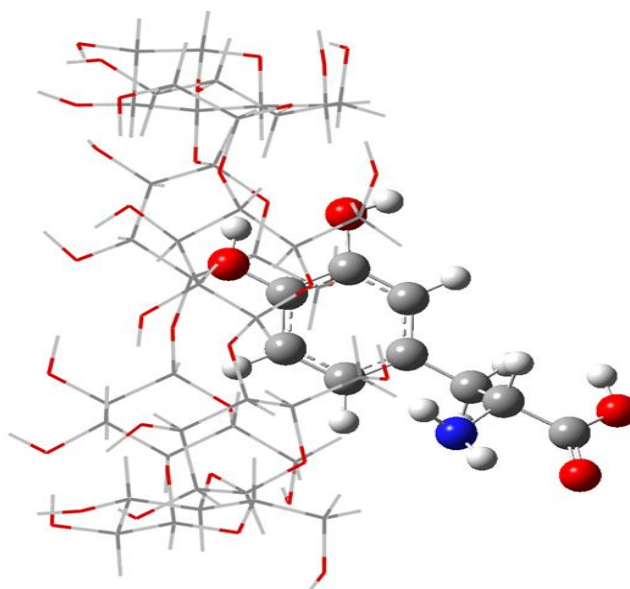


Figura 22- Estrutura C: geometria otimizada do complexo levodopa/ β -CD.

Como pode ser observado na Figura 23, a inclusão da levodopa nesse modo de inclusão não é tão profunda, com a estabilização dos grupamentos hidroxila do anel fenólico interagindo com as hidroxilas da extremidade da borda mais próxima. Essa estabilização mais superficial difere-se do que foi observado para a estrutura D, apresentada na Figura 24.

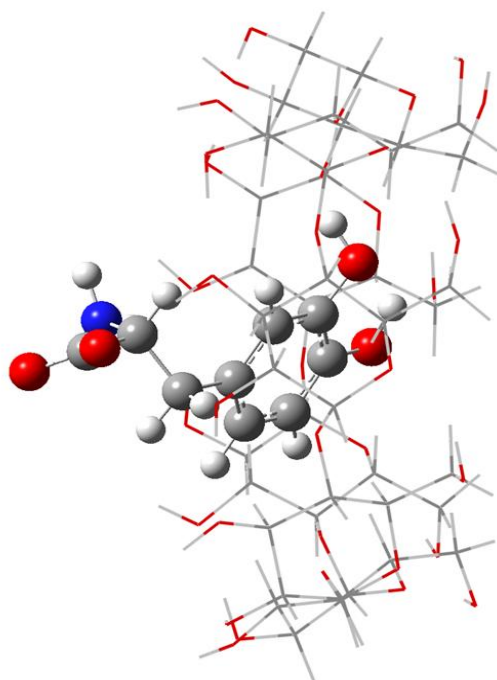


Figura 23: Estrutura D: geometria otimizada do complexo levodopa/ β -CD.

As propriedades físico-químicas foram calculadas, e os valores de variação de energia livre de Gibbs ΔG , entalpia ΔH e entropia ΔS foram definidos para a escolha dos próximos passos. Como todos os complexos são mínimos de energia, para calcular o ΔG relativo, considerou-se a estrutura com o menor valor de energia livre de Gibbs (G), em comparação com as outras estruturas, sendo essa estrutura identificada como **D**. Ao comparar a energia livre Gibbs das outras estruturas **A**, **B** e **C**, obtemos os valores: $\Delta G_{(A-D)}=10,9 \text{ kcal mol}^{-1}$, $\Delta G_{(B-D)}=6,8 \text{ kcal mol}^{-1}$, e $\Delta G_{(C-D)}=15,7 \text{ kcal mol}^{-1}$. É importante ressaltar que os cálculos realizados nesta etapa foram feitos de maneira que a molécula da β -CD possuísse modos vibracionais congelados[50], o que afeta o cálculo da entropia de cada processo de inclusão. Com a análise prévia do custo computacional envolvido, procedeu-se à otimização completa, sem restrições para todos os complexos de inclusão, quanto à análise vibracional correspondente, encontrando mínimos da superfície de energia potencial de cada modo de inclusão. A essas novas estruturas, denominou-se A' , B' , C' e D' e foi estabelecida uma comparação estrutural para cada par similar, iniciando pelas estruturas **A** e A' , cujo grupo carboxílico e amino está incluído na cavidade onde se originam as hidroxilas secundárias. Pode-se observar as referidas estruturas na Figura 24.

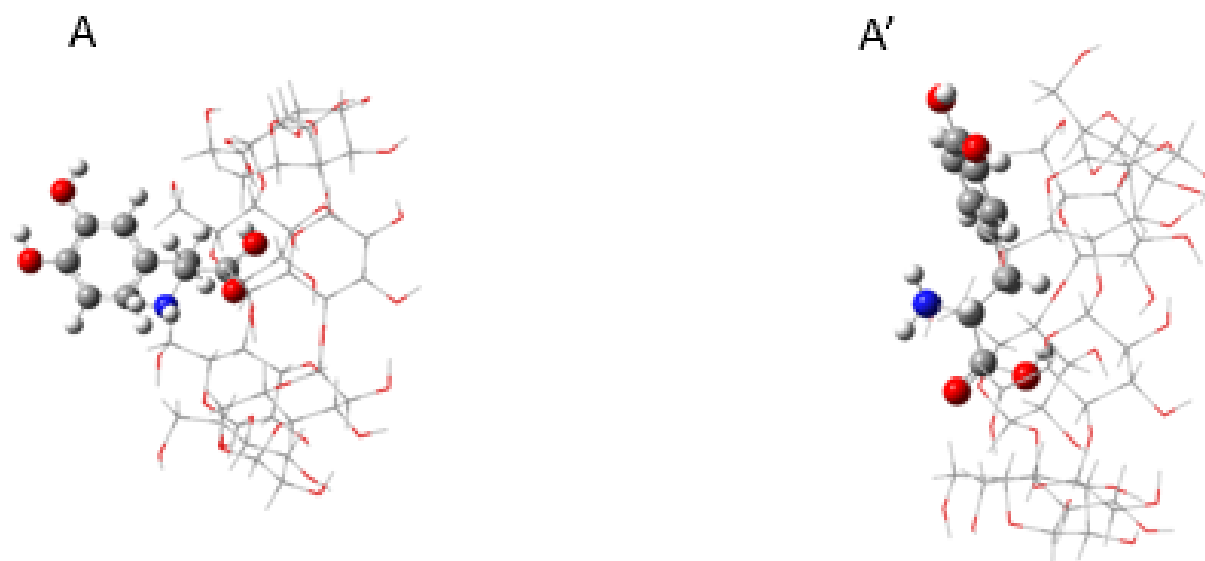


Figura 24- Geometria otimizada dos complexos de levodopa com β -CD (A e A'): Inclusão Carboxílica

Nota-se que, mesmo com a similaridade entre os modos de inclusão **A** e **A'**, e a estrutura **A'** tendo como ponto de partida a estrutura **A** otimizada, o anel fenólico e as ligações da cadeia alifática sofrem maior distorção em **A'**, na qual a ciclodextrina está livre assim como seus modos de vibrações estão acessíveis. Isso é um indicativo de que os tipos de interações estabelecidas, ainda que não sejam distintas entre os átomos tanto em **A** quanto em **A'**, minimamente possuem magnitudes diferentes, com mais ou menos capacidade de perturbação das densidades eletrônicas. Estes aspectos influenciam as propriedades termodinâmicas do sistema. Ao comparar a energia livre Gibbs relativa as duas estruturas, obteve-se um valor de $\Delta G_{(A-A')} = 734,085 \text{ kcal mol}^{-1}$ que indica a importância da avaliação completa dos modos vibracionais e seus reflexos no valor de entropia na caracterização dos complexos de inclusão.

As estruturas otimizadas dos complexos **B** e **B'** apresentam o mesmo modo de inclusão, o grupo carboxílico e amino sendo incorporado na cavidade onde estão localizadas as hidroxilas primárias, as quais estão representadas na Figura 26. Ao observar as configurações estruturais de **B** e **B'**, conclui-se que não é possível distingui-las em relação à posição relativa da levodopa apenas analisando suas geometrias otimizadas na representação. Porém, é possível observar uma distorção da estrutura da ciclodextrina na situação que sua geometria está disponível para otimização estrutural.

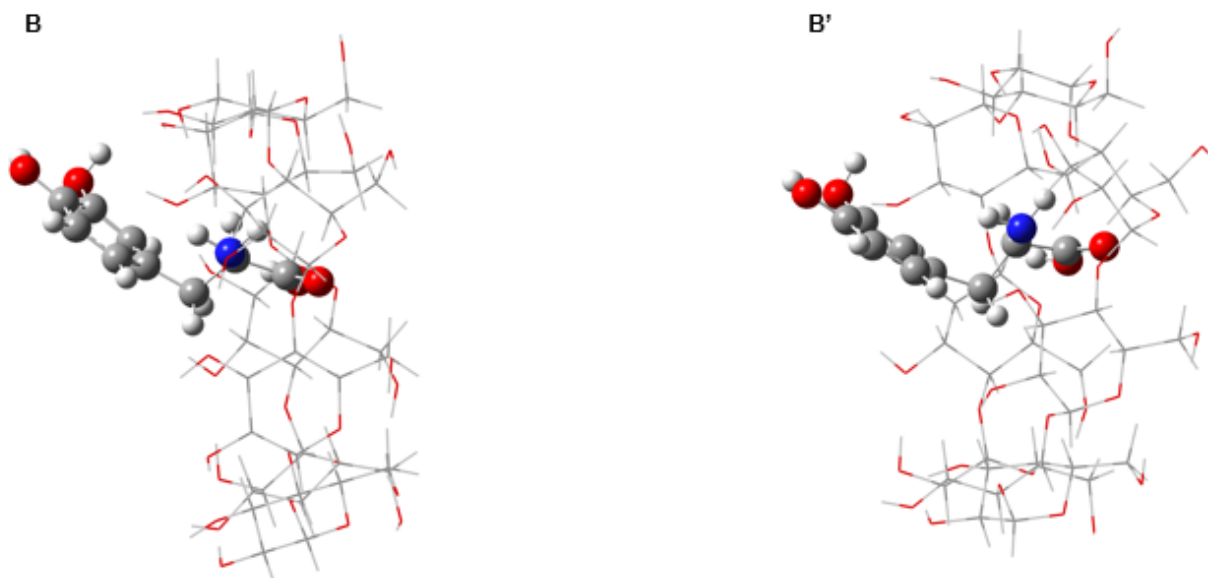


Figura 25- Geometria otimizada dos complexos de levodopa com β -CD (B e B'): Inclusão Carboxílica

Uma vez que os sistemas são baseados na mecânica quântica, a análise dos modos vibracionais, seja este congelado ou livre, influencia diretamente nas propriedades termodinâmicas. A principal entidade termodinâmica afetada é a entropia, cujos parâmetros sofreram mudanças significativas entre os modos vibracionais livres e congelados. Foi observada uma diferença substancial na entropia entre as estruturas **B** e **B'**, o que é um resultado esperado, considerando que os fenômenos, ainda que quânticos, possuem correspondências macroscópicas no mundo físico.

Nas estruturas otimizadas dos complexos C e C' ilustrados na Figura 26, onde o anel fenólico está incluído na cavidade onde se situam as hidroxilas primárias, observa-se que estas são tão similares que não é possível, somente pela imagem das conformações, distinguir uma da outra, tornando-se novamente necessário recorrer às propriedades termodinâmicas para avaliar as estruturas.

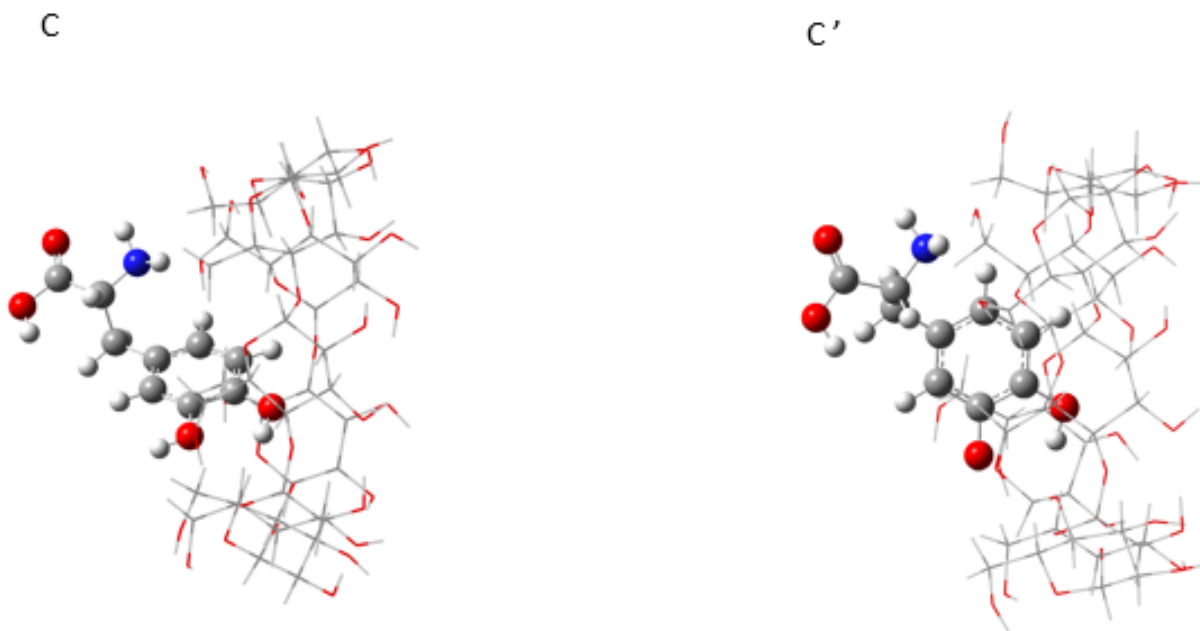


Figura 26: Geometria otimizada dos complexos de levodopa com β -CD (C e C'): Inclusão Fenólica

A mesma metodologia foi aplicada para os complexos D e D' representados na Figura 27. Estes apresentam modo de inclusão cujo grupo fenólico da levodopa está incluído na cavidade da ciclodextrina, onde se originam as hidroxilas secundárias.

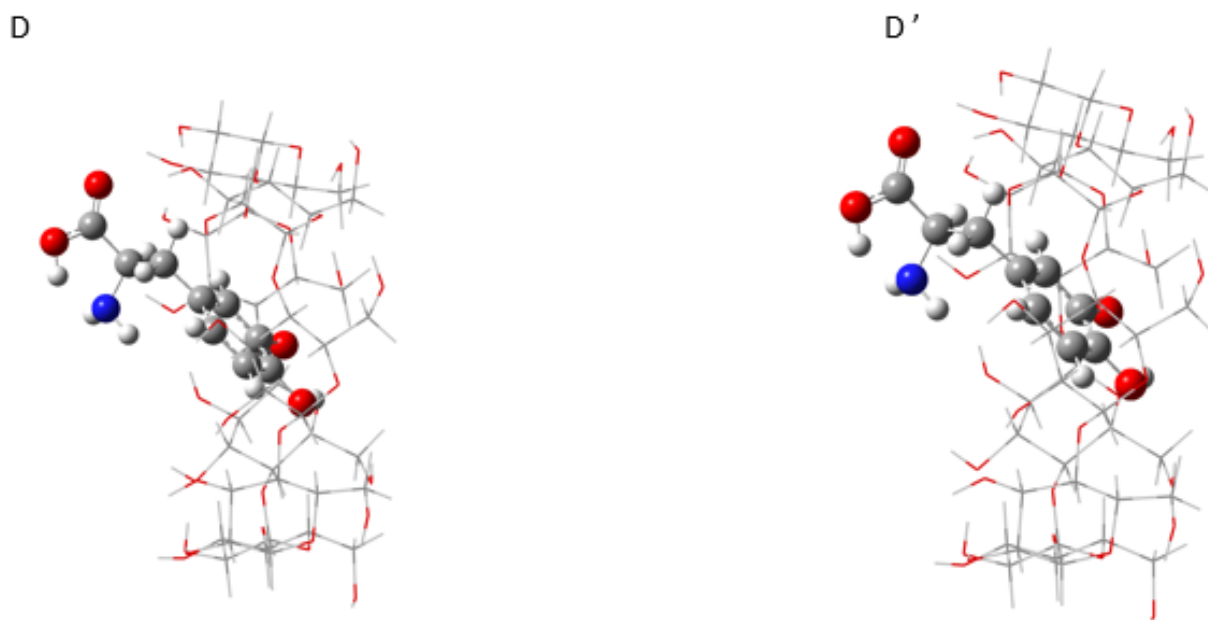


Figura 27: Geometria otimizada dos complexos de levodopa com β -CD (D e D'): Inclusão Fenólica

Os sistemas que consideraram os modos de vibração congelados não contemplam todos os possíveis microestados do processo, como a função de partição do sistema é a somatória, ou seja, integral de todos os microestados acessíveis e neste caso existe uma limitação, diminuindo assim a contribuição da função de partição devido a limitação configuracional e translacional e, simultaneamente, o número de conformações espaciais para os complexos. Isso resulta em um valor menor de entropia em comparação com o sistema que contempla todos os modos de vibrações livres. Como consequência, a energia livre de Gibbs será severamente afetada, com uma maior contribuição dos processos entálpicos e uma contribuição entrópica menor. Nos sistemas em que a β -CD possui os modos de vibração disponíveis, a contribuição entrópica é maior, influenciando diretamente a composição da energia livre de Gibbs do sistema.

4.1.1 COMPLEXOS A', B', C' e D'

De acordo com a modulação estabelecida neste trabalho, foi possível caracterizar 4 complexos, utilizando cálculos DFT, cujos modos vibracionais estão acessíveis tanto para a molécula convidada quanto para a hospedeira. As geometrias otimizadas do complexo A' e B' estão dispostas na Figura 28, já para os complexos C' e D' estão representados na figura 30 e os valores das propriedades termodinâmicas foram organizados na Tabela 2

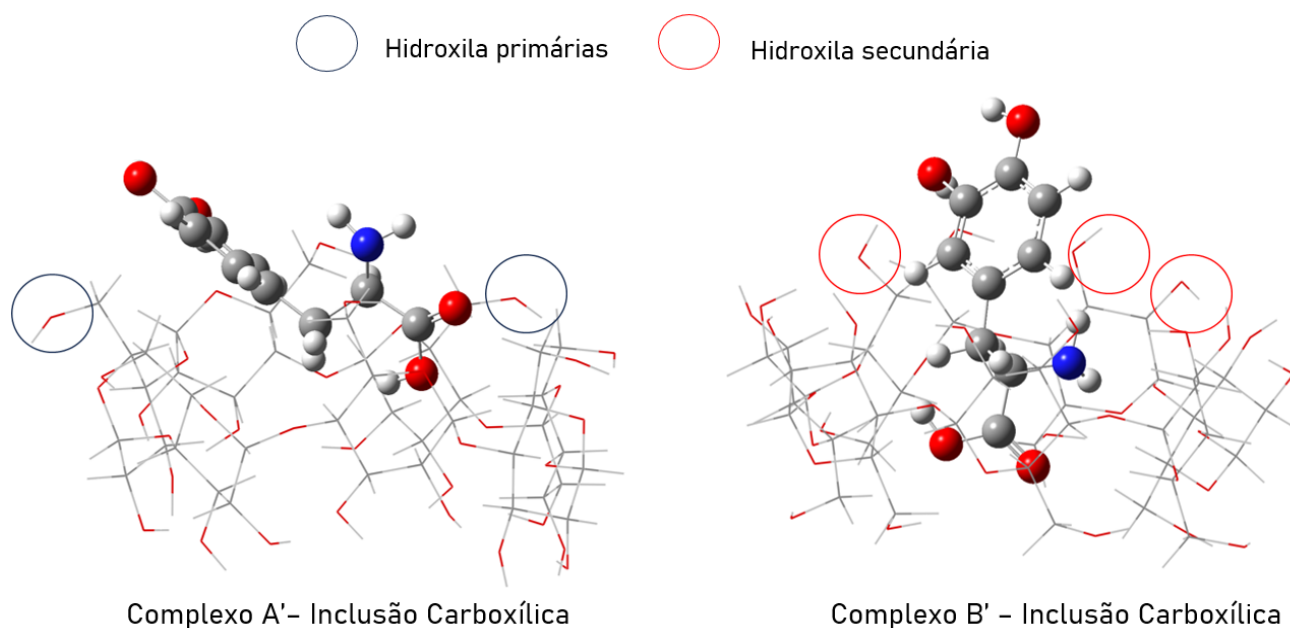


Figura 28: Geometrias otimizadas em fase gás dos complexos de inclusão de levodopa em β -CD estruturas A' e B'.

Pelos valores de energia dessas estruturas, podemos afirmar que o complexo D', cujo anel fenólico interage com a cavidade onde se originam as hidroxilas secundárias da ciclodextrina, é o que possui maior estabilidade em relação aos outros complexos. As contribuições entálpicas são os principais vetores de estabilidade, contribuindo de maneira significativa para a estabilidade das geometrias caracterizadas, sendo essa contribuição mais proeminente no complexo D'. Os valores de TΔS para cada estrutura diferem em menos de duas unidades, o que demonstra que os modos conformacionais dos microestados atuam de forma mínima na estabilidade do processo de inclusão, sob a perspectiva da modulação abordada neste trabalho.

Como podemos observar na Figura 29, os complexos C' e D' apresentam similaridades, uma vez que ambos possuem o anel fenólico incluído na cavidade da β-CD. No entanto, a inclusão ocorre de formas distintas. No complexo C, a interação do grupo fenólico com a cavidade da β-CD ocorre pela borda menor, enquanto no complexo D', a formação do complexo se dá pela borda maior. Essa diferença no modo de inclusão confere ao complexo D' um valor de $\Delta G_f = -13,160 \text{ kcal mol}^{-1}$ em relação aos demais complexos de inclusão considerados neste estudo, indicando maior estabilidade termodinâmica. Esse fenômeno provavelmente ocorre devido às ligações de hidrogênio estabelecidas entre as hidroxilas secundárias da β-CD e os grupos hidroxilo presentes no anel fenólico.

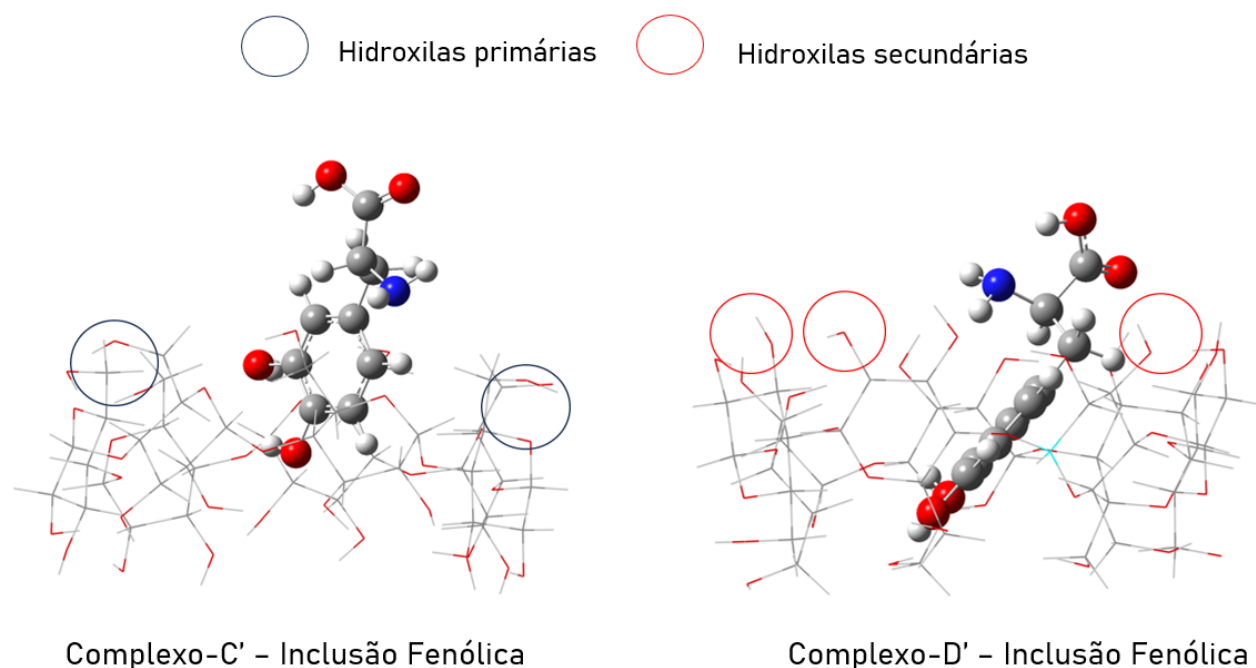


Figura 29: Geometrias otimizadas em fase gás dos complexos de inclusão de levodopa em β-CD estruturas C' e D'.

Por outro lado, no complexo de inclusão C', essas interações não são observadas ou, se ocorrem, não são suficientes para estabilizar o complexo, uma vez que para fase gás o valor de $\Delta G = 3,303 \text{ kcal.mol}^{-1}$ sugere que essa estrutura não seria estável. Os dados são apresentados aqui para embasar a discussão estrutural, porém, a discussão termodinâmica será aprofundada em sessão posterior.

Portanto, a diferença na estabilidade entre os complexos C' e D' pode ser atribuída ao modo de inclusão e às interações específicas estabelecidas entre o anel fenólico e as hidroxilas da β -CD e grupos éteres presentes além de interações entre hidroxilas da β -CD e o oxigênio do grupo carboxílico da Levodopa. Podemos observar em Figura 29 as estruturas de ambos complexos e principais distinções. Como podemos observar em D' a levodopa está incluída de forma mais profunda na cavidade o que contribui para a presença de interações intermoleculares das hidroxilas do anel fenólico com grupamentos éteres e hidroxilas primárias da β -CD, outro fato são as interações entre as hidroxilas secundárias presentes na borda de maior diâmetro com o oxigênio do grupamento carboxílico. Estas interações não são observadas para complexo C'.

De acordo com a estrutura otimizada do complexo D', foram observadas, qualitativamente, distâncias intermoleculares compatíveis com a possível formação de interações do tipo ligação de hidrogênio e outras interações à curtas distância conforme ilustrado na Figura 30. Essa análise direcionará ao estudo quantitativo das interações por meio da análise NCI. Em particular, o oxigênio O₅ da ligação C=O do grupo carboxílico da levodopa encontra-se a uma distância interatômica de 1,820Å, em relação ao hidrogênio H₁₂₃ da hidroxila secundária da β -CD, sugerindo uma potencial interação intermolecular atrativa.

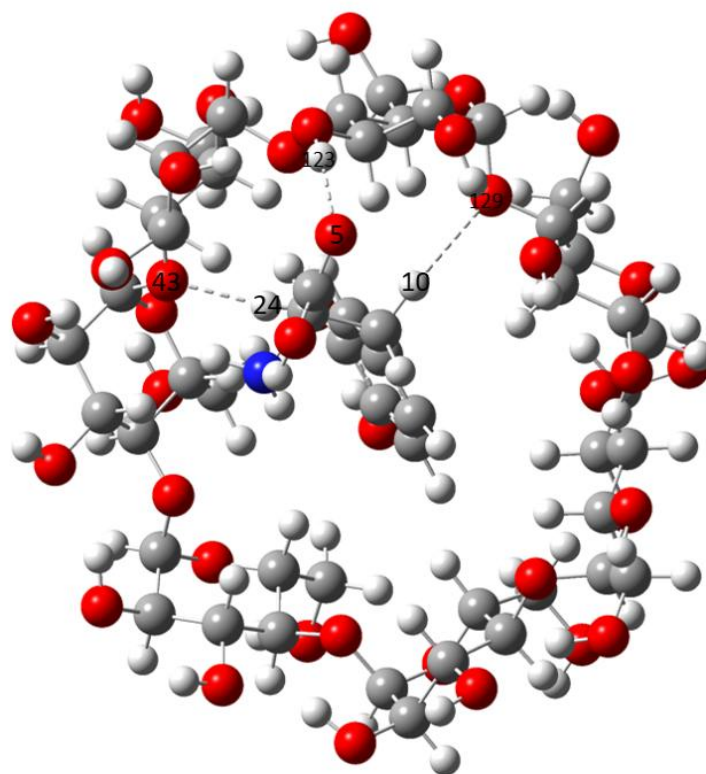


Figura 30: Complexo D': principais interações interatômicas

Adicionalmente, o hidrogênio H₂₄ da hidroxila do anel benzênico da levodopa apresenta proximidade de 2,640Å com o oxigênio O₄₃ do tipo éter pertencente à β-ciclodextrina. Também se observa uma aproximação de 1,910Å entre o hidrogênio H₁₀ da cadeia alifática da molécula convidada e o oxigênio O₁₂₉, igualmente do tipo éter, da β-ciclodextrina. As distâncias associadas a essas aproximações situam-se dentro da faixa usualmente reportada na literatura para ligações de hidrogênio, sugerindo que tais contatos intermoleculares podem contribuir para a estabilização do complexo de inclusão. Contudo, a natureza e a intensidade dessas interações serão analisadas de forma mais aprofundada por meio da análise de interações não covalentes NCI, apresentada posteriormente.

Dessa forma, os resultados estruturais indicam a formação do complexo, geometricamente favorável, no qual interações intermoleculares potenciais podem desempenhar papel relevante na estabilização do sistema

O estado de transição obtido para o complexo de inclusão carboxílica da levodopa na cavidade da β-CD está associado ao processo de descarboxilação da molécula quando confinada no sistema hóspede-hospedeiro, na configuração da estrutura A'. A presença de uma única frequência imaginária ($\nu = 1686,54i \text{ cm}^{-1}$) caracteriza um ponto de sela de primeira ordem na superfície de energia potencial, confirmando a obtenção de um estado de transição verdadeiro para a etapa considerada. O modo vibracional correspondente

evidencia predominantemente o alongamento da ligação C–C do grupo carboxílico, acompanhado de rearranjos nas interações de hidrogênio entre a levodopa e as hidroxilas da cavidade, sugerindo participação direta do ambiente supramolecular na estabilização da estrutura de transição. O modo de vibração correspondente está representando na Figura 31.

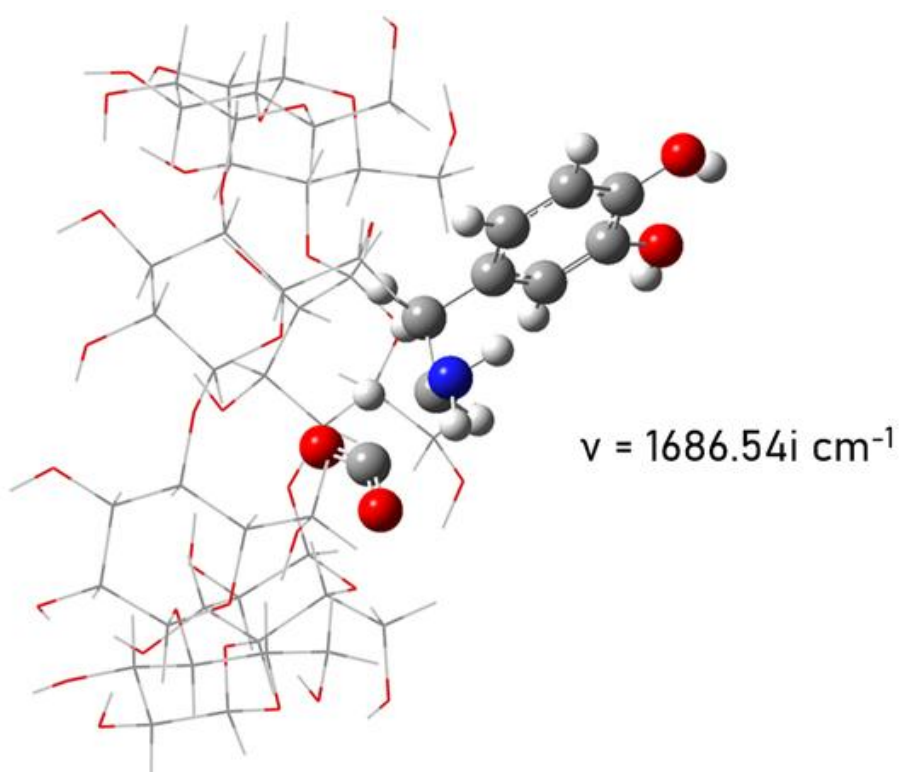


Figura 31: Representação do estado de transição da descarboxilação para a levodopa incluída, na estrutura A'.

Esse resultado é particularmente relevante, pois não há relatos prévios na literatura da descarboxilação da levodopa quando incluída na cavidade da β -CD. Considerando que as estruturas otimizadas apresentam energias muito próximas, a atribuição a um complexo específico torna-se menos inequívoca, sendo mais apropriado descrever o processo em termos gerais de inclusão carboxílica, sem necessidade prioritária de avaliar o mesmo processo para a estrutura B'. A magnitude da frequência imaginária indica uma reorganização estrutural significativa durante a liberação de CO_2 , possivelmente influenciada pelo confinamento imposto pela cavidade.

Após a caracterização do estado de transição, foi realizado o cálculo de IRC e análise da variação das ligações químicas durante a reação. A representação gráfica está apresentada na Figura 32.

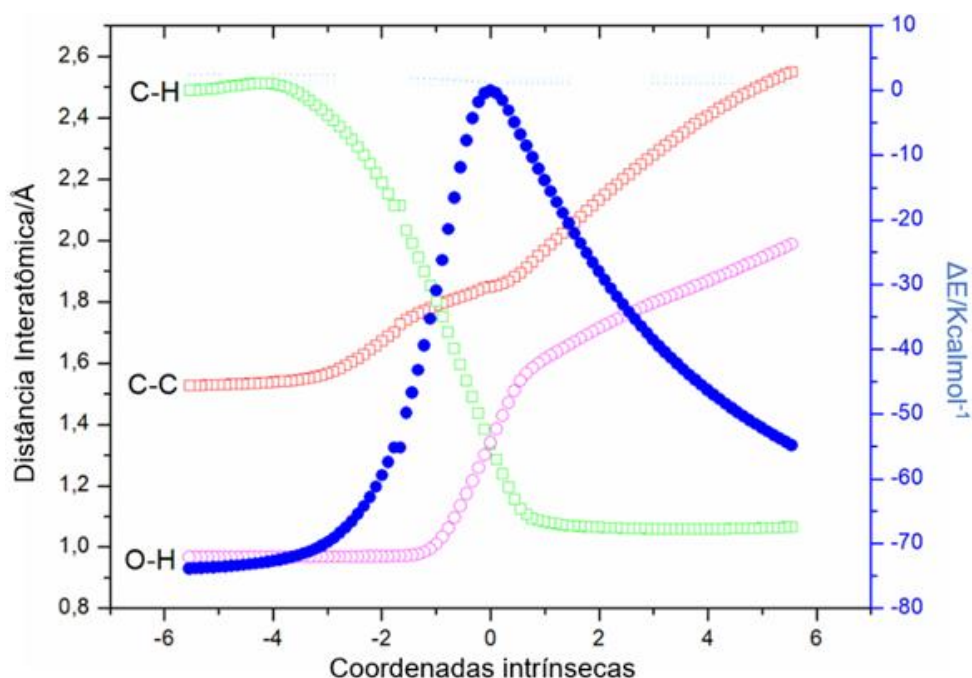


Figura 32: IRC da Descarboxilação da Levodopa em Dopamina incluída em β -CD, na estrutura A'.

A levodopa isolada apresenta barreira de ativação calculada de $\Delta G^\ddagger = 70,55$ kcal·mol⁻¹ em solução (67,73 kcal·mol⁻¹ em fase gasosa) e energia de reação $\Delta Gr = -13,9$ kcal·mol⁻¹, caracterizando um processo fortemente ativado e exotérmico, conforme discutido anteriormente para os estados de transição da molécula isolada. Para esse sistema, o estado de transição apresenta uma única frequência imaginária de $\nu = 1646,84$ i cm⁻¹ em solução e $\nu = 1799,44$ i cm⁻¹ em fase gasosa, enquanto para o sistema incluído na β -CD observa-se $\nu = 1686,54$ i cm⁻¹.

A magnitude semelhante dessas frequências indica que o modo vibracional associado à liberação de CO₂ é mantido, porém as diferenças observadas sugerem que a inclusão na cavidade modifica a extensão da reorganização estrutural ao longo da coordenada de reação. Os perfis de IRC corroboram essa interpretação, evidenciando alterações na curvatura da superfície de energia potencial e na estabilização relativa entre reagentes e estado de transição. Dessa forma, a formação do complexo de inclusão não apenas estabiliza o sistema, mas também altera o perfil energético da reação em relação à molécula isolada, modulando a reorganização estrutural necessária para a descarboxilação.

4.1.2 Resultados Termodinâmicos

A formação de complexos de inclusão está relacionada às interações intermoleculares estabelecidas no sistema, as quais moldam a estabilidade do complexo e afetam diretamente as propriedades físico-químicas das espécies envolvidas na reação [33]. Considerando que essas interações sofrem influência do solvente, com o intuito de investigar o comportamento das estruturas já estudadas na fase gasosa, implementaram-se cálculos de IEFPCM no nível de teoria DFT. [46] Além disso, os mesmos cálculos foram utilizados para desvendar a dinâmica da formação dos complexos A', B', C' e D' e confrontar os achados em cada modelo [41].

Os cálculos com solvatação implícita, utilizando o IEFPCM para as estruturas dos complexos, foram otimizados e obteve-se um mínimo de energia. Estes cálculos foram feitos com o DFT, funcional M06-2X, utilizando função de base 6-31g(d,p).

Os resultados termodinâmicos aferidos nos cálculos de IEFPCM evidenciam que três complexo são estáveis em fase gás e somente o complexo D' é estável em solvatação implícita, uma vez que este possui ΔG solvatação negativos. Outro aspecto do sistema é que a intensidade das interações intermoleculares deveria aumentar com efeito do dielétrico, devido à contribuição da componente eletrostática. Isso não acontece repercutindo nos valores termodinâmicos de modo a contribuir para em uma menor estabilidade dos complexos em IEFPCM. E não foi constatada mudança estrutural, o que já era esperado devido às forças atuantes neste tipo de sistema, a de não gerar quebra nem formação de ligações químicas.

A estrutura D' apresentou-se como a mais estável em meio solvente, comportamento semelhante ao observado na fase gasosa para a estrutura do complexo. O valor de energia livre de Gibbs de calculado com o modelo de solvatação implícita ($\Delta G(\text{IEFPCM})$) para o complexo D' foi de $-11,336 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, evidenciando uma diferença significativa em relação ao complexo a fase gás, cujo valor de $\Delta G(\text{gás})$ foi de $-13,160 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, ou seja, maior estabilidade deste se dá na fase gás. Os demais parâmetros termodinâmicos, bem como os dados referentes aos outros complexos avaliados, estão apresentados na Tabela 2.

Tabela 4-Propriedades Termodinâmicas em kcal/mol dos Complexos na Fase Gasosa e com o Modelo IEFPCM

COMPLEXOS	ΔG_f (gás)	ΔH_f (gás)	$T\Delta S_f$ (gás)	ΔG_f (IEFPCM)	ΔH_f (IEFPCM)	$T\Delta S_f$ (IEFPCM)
A'	-1,757	-19,967	-18,210	0,0577	-18,048	-18,105
B'	-2,763	-20,888	-18,124	0,4850	-17,090	-17,574
C'	3,303	-13,743	-17,047	2,053	-12,415	-14,468
D'	-13,160	-30,165	-17,006	-8,788	-26,899	-18,111

Conforme apresentado na Tabela 2, observa-se que a estrutura C', se mostra instável, apresentando tanto em fase gás quanto em solvatação implícita, uma variação de energia livre de Gibbs valor de $\Delta G = 3,303 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, em solvatação implícita exibe um ΔG (IEFPCM) igual a $2,053 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$. Isso pode estar relacionado ao fato de que, em C', as possíveis ligações de hidrogênio dos grupos hidroxila do anel fenólico ocorrem com as hidroxilas primárias da β -CD, que são menos efetivas na estabilização do complexo em comparação com as interações observadas em D'. Além disso, grande parte da levodopa não interage com a cavidade, o que também é contabilizado no resultado termodinâmico no IEFPCM.

Os resultados não estão em consonância direta com a literatura [28, 65], a qual indica que as interações intermoleculares são intensificadas em meio solvatado, promovendo a estabilização do sistema. Apesar de a solvatação implícita considerar o soluto envolto em uma cavidade formadas por dielétricos para representar o efeito do solvente e não a molécula explícita do solvente, essa polarização afeta a distribuição dos dipolos elétricos do soluto, e por consequência a natureza das interações intermoleculares em conjunto. Ademais, destaca-se que a diferença entre os valores de ΔG para os complexos A' e B' é inferior a duas unidades em fase gás, o que sugere concentrações semelhantes desses complexos no meio estudado.

A composição dos valores de ΔG foi influenciada, sobretudo, pela contribuição entálpica, fato evidenciado pela análise dos dados termodinâmicos apresentados na tabela 2. Essa influência decorre das alterações na energia eletrônica nuclear, as quais são induzidas pelas interações intermoleculares estabelecidas, conforme preconizado tanto pela mecânica quântica quanto pela teoria clássica.

Apesar da entropia não ser a principal propriedade a contribuir na composição dos valores de ΔG para o sistema, tanto na fase gasosa quanto na fase IEFPCM, quando comparamos A', B', C' e D', fica evidente que a contribuição entrópica influencia em ambos

os métodos de análises. Como não ocorre nem quebra nem formação de ligações químicas, a variação do quantitativo vindo das vibrações moleculares não se altera muito; logo, isso repercute na menor variação da entropia em menor escala entre as fases gás e IEFPCM. Para o complexo C', de maior variação na série, a contribuição entrópica diminui em quase 3kcal/mol, suficiente para tornar o ΔG positivo nas duas contribuições.

4.1.3 Resultados de NCI

A análise estrutural dos complexos de inclusão permite identificar a formação do sistema hospedeira-hóspede e indicar a presença de possíveis interações intermoleculares entre a levodopa e a β -CD. Entretanto, a utilização apenas de critérios geométricos não é suficiente para descrever de forma clara a natureza e a intensidade dessas interações, especialmente em sistemas compostos por moléculas polares e altamente funcionalizadas, como a levodopa, cujas propriedades eletrônicas influenciam diretamente o estabelecimento dos contatos intermoleculares [14, 59]. Assim, torna-se necessária uma abordagem baseada na densidade eletrônica, capaz de fornecer informações mais detalhadas acerca das interações não covalentes presentes nos complexos estudados.

Nesse contexto, as interações não covalentes foram investigadas por meio da análise NCI (*Non-Covalent Interactions*), fundamentada na densidade reduzida de gradiente (RDG) e no parâmetro $\text{sign}(\lambda_2)\rho$, conforme descrito na literatura e implementado no programa Multiwfn [42]. Essa metodologia tem sido amplamente empregada na caracterização de interações fracas, como ligações de hidrogênio e contatos do tipo van der Waals, particularmente em sistemas supramoleculares e complexos de inclusão [21, 66]. A inspeção visual das isosuperfícies foi realizada com auxílio do programa VMD [53], permitindo uma análise qualitativa da distribuição das regiões atrativas e repulsivas ao longo da cavidade da β -CD. Contudo, devido à elevada quantidade de contatos intermoleculares característicos de sistemas envolvendo ciclodextrinas, essas representações podem apresentar regiões sobrepostas, o que limita interpretações exclusivamente visuais.

De acordo com os resultados termodinâmicos previamente discutidos, o complexo D' foi identificado como o mais estável. Ainda assim, o complexo B' apresenta maior interesse no contexto deste trabalho, uma vez que o grupo carboxílico da levodopa encontra-se incluído na cavidade da β -CD. Considerando que esse grupo está diretamente envolvido no processo de descarboxilação da levodopa, tal modo de inclusão torna-se particularmente

relevante para a discussão do comportamento reacional da molécula quando complexada [56, 59].

Dessa forma, a discussão das interações não covalentes é iniciada a partir do complexo B', buscando compreender como a inclusão do grupo carboxílico influencia a distribuição e a natureza das interações intermoleculares no sistema. Em seguida, os resultados obtidos para o complexo D' são apresentados de maneira comparativa, permitindo avaliar como diferenças no modo de inclusão se refletem na estabilidade relativa dos complexos e na organização das interações não covalentes.

Na análise NCI, as isosuperfícies são geradas a partir da RDG, a qual permite identificar regiões do espaço associadas a interações não covalentes. A coloração dessas superfícies é definida pelo parâmetro $\text{sign}(\lambda_2)\rho$, fornecendo informações sobre a natureza das interações presentes no sistema [59]. De acordo com a escala adotada, regiões em azul estão associadas a interações atrativas mais intensas, como ligações de hidrogênio; regiões em verde indicam interações fracas do tipo van der Waals; enquanto regiões em vermelho correspondem a interações de caráter repulsivo, geralmente relacionadas à tensão estérica [67]. Com base nesse critério, as isosuperfícies do complexo B' Figura 33 evidenciam diversas interações não covalentes entre a levodopa e a β -CD [68], incluindo as interações intramoleculares existentes nesses sistemas levodopa em β CD.

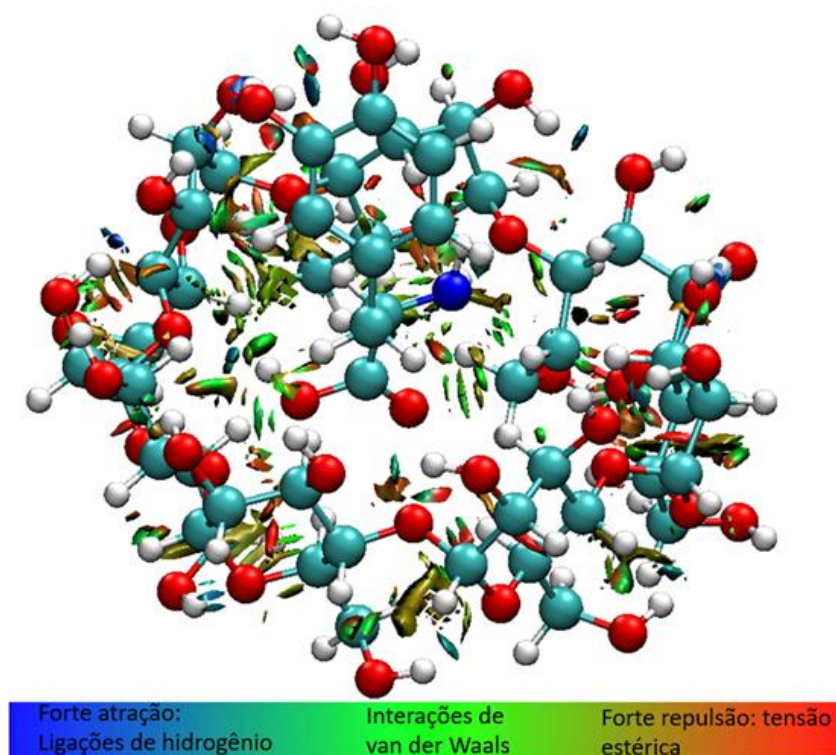


Figura 33: Isosuperfícies de interações não covalentes (NCI) para o complexo B'

Pela análise da Figura 33, observa-se predominância de regiões verdes distribuídas ao longo da cavidade do hospedeiro, indicando que a estabilização do complexo é governada principalmente por interações fracas associadas ao encaixe da molécula convidada. Regiões localizadas em azul são identificadas nas proximidades do grupo carboxílico incluído, sugerindo interações atrativas mais intensas, compatíveis com ligações de hidrogênio estabelecidas com os grupos hidroxila da β -CD. Regiões pontuais em vermelho também são observadas, associadas à acomodação estérica da molécula no interior da cavidade, comportamento típico de complexos de inclusão envolvendo ciclodextrinas. É possível observar também as interações de ligação de hidrogênio, entre as hidroxilas primárias da abertura menor (nessa apresentação da estrutura) características da estabilização da abertura da ciclodextrinas, geralmente denominadas de cinturão de ligações de hidrogênio[69].

De modo análogo, as isosuperfícies do complexo D' Figura 34 indicam a presença de diversas interações não covalentes ao longo da estrutura, incluindo as intramoleculares.

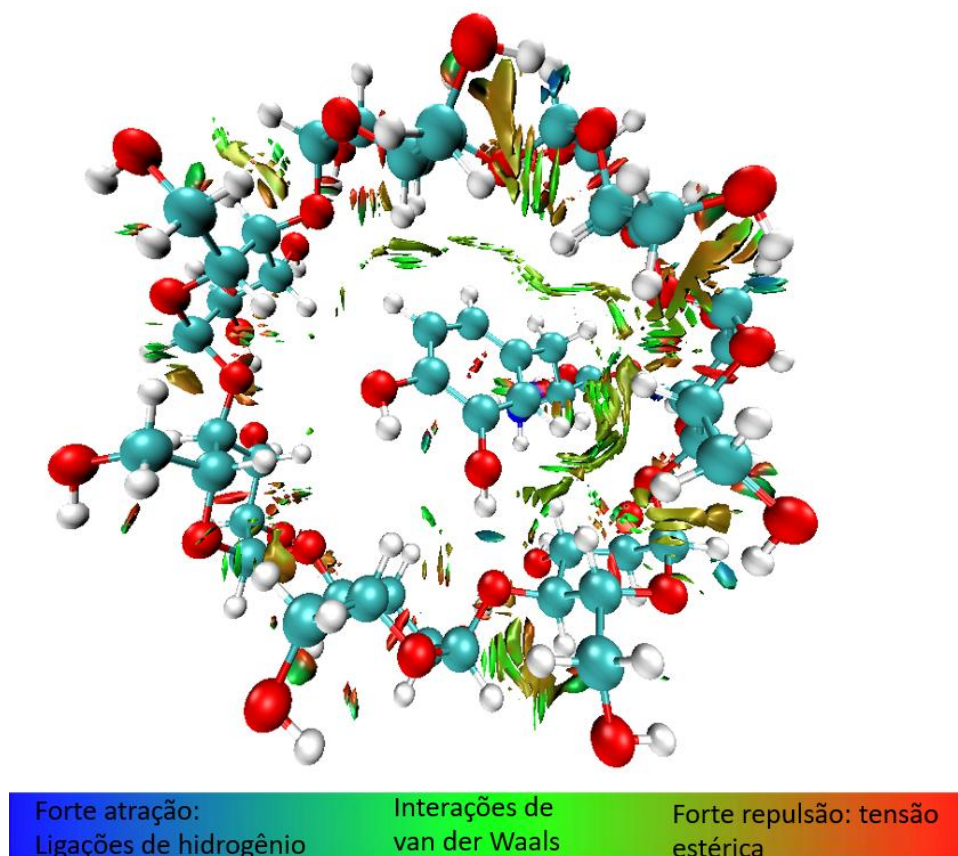


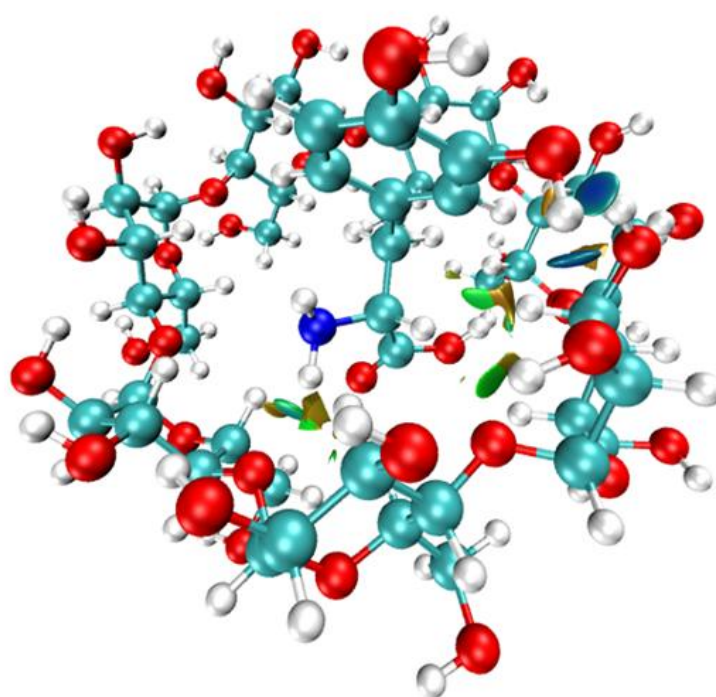
Figura 34: Isosuperfícies de interações não covalentes (NCI) para o complexo D'.

Observando a Figura 345 e realizando a análise em comparação ao complexo B', nota-se uma distribuição mais homogênea dessas regiões, sugerindo um melhor ajuste

espacial da molécula convidada. Regiões em azul também são observadas, compatíveis com interações atrativas mais intensas, como ligações de hidrogênio entre os grupos funcionais da levodopa e as hidroxilas da β -CD.

As regiões em vermelho aparecem de forma pontual e menos pronunciada, associadas à acomodação estérica do sistema. Esse conjunto de interações está em concordância com os resultados termodinâmicos anteriormente apresentados, nos quais o complexo D' foi identificado como o mais estável.

A fim de refinar a análise visual das interações intermoleculares do sistema, foram geradas isosuperfícies considerando exclusivamente os contatos entre a levodopa e a β -ciclodextrina, eliminando contribuições intramoleculares. As Figuras 35 e 36 apresentam essas superfícies para os complexos B' e D', respectivamente, permitindo uma visualização mais direta das regiões de interação hóspede-hospedeira e que estabilizam de fato, o complexo de inclusão.



Forte atração: Ligações de hidrogênio	Interações de van der Waals	Forte repulsão: tensão estérica
---	---------------------------------------	---

Figura 35: Isosuperfícies NCI considerando apenas as interações intermoleculares β -CD–levodopa no complexo B'.

Pela análise da Figura 35, percebe-se de forma mais evidente as interações entre a levodopa e a ciclodextrina. Ainda de forma qualitativa, e deve ser acompanhada da descrição quantitativa nas tabelas a seguir.

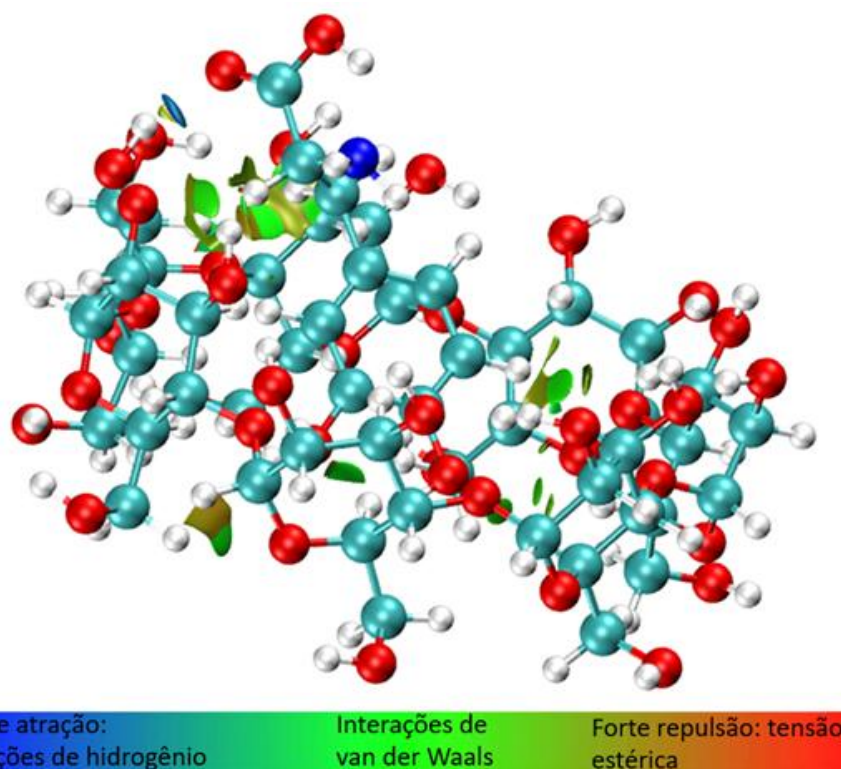


Figura 36: Isosuperfícies NCI considerando apenas as interações intermoleculares β -CD-levodopa no complexo D'.

Para complementar a análise baseada nas isosuperfícies de NCI, passa-se agora à investigação dos pontos críticos do tipo (3,-1), que identificam interações intermoleculares e permitem uma descrição mais quantitativa das interações estabelecidas entre a levodopa e a β -CD. anteriormente apresentados, nos quais o complexo D' foi identificado como o mais estável.

Tabela-3- Pontos críticos, átomos conectados no sistema, densidade eletrônica, Laplaciano da densidade eletrônica e gradiente reduzido da densidade eletrônica e interações do complexo D' incluindo todas as interações do sistema.

CP	Átomos conectados	ρ (au)	$\nabla^2\rho$ (au)	$\text{sign}\lambda^2\rho$ (au)	Tipo de interação
376	H12-O67	0,000849	0,004217	-0,000849	Dispersão / vdW
292	H107-O23	0,002915	0,013748	-0,003772	Dispersão / vdW
343	O23-H65	0,003772	0,013748	-0,003772	Dispersão / vdW
359	H8-O79	0,005267	0,018709	-0,005267	Dispersão / vdW
252	O151-H10	0,006271	0,023741	-0,006271	contato estérico
241	O114-H22	0,006489	0,022940	-0,006489	contato estérico

276	H10–O129	0,007271	0,026425	–0,007271	contato estérico
443	H83–O32	0,008288	0,029402	–0,008288	contato estérico
458	H44–O82	0,008847	0,031900	–0,008847	contato estérico
387	O21–H71	0,010269	0,035337	–0,010269	Dispersão / vdW
386	O21–H33	0,010481	0,034614	–0,010481	Ligação de hidrogênio
398	O49–H29	0,010855	0,035671	–0,010855	Ligação de hidrogênio
357	H17–O87	0,011495	0,034982	–0,011495	Ligação de hidrogênio
215	O134–H118	0,011863	0,037526	–0,011863	Ligação de hidrogênio
299	O92–H76	0,012084	0,038200	–0,012084	Ligação de hidrogênio
304	H172–O112	0,020858	0,065244	–0,020858	Ligação de hidrogênio
245	O151–H131	0,021762	0,066291	–0,021762	Ligação de hidrogênio
407	H63–O40	0,021863	0,065063	–0,021863	Ligação de hidrogênio
396	H24–O43	0,022048	0,062950	–0,022048	Ligação de hidrogênio
285	H105–O61	0,022228	0,065694	–0,022228	Ligação de hidrogênio
207	H169–O154	0,023283	0,071615	–0,023283	Ligação de hidrogênio
185	H147–O103	0,023821	0,074039	–0,023821	Ligação de hidrogênio
369	O109–H89	0,027352	0,077611	–0,027352	Ligação de hidrogênio
435	O67–H52	0,028174	0,093799	–0,028174	Ligação de hidrogênio
314	O5–H123	0,031178	0,103269	–0,031178	Ligação de hidrogênio
296	H3–N7	0,042583	0,113398	–0,042583	Ligação de hidrogênio
229	O156–C15	0,002332	0,010137	–0,002332	Dispersão / vdW
255	H104–H22	0,002969	0,010099	–0,002969	Dispersão / vdW
217	H146–H19	0,003221	0,010885	–0,003221	Dispersão / vdW
225	H146–H22	0,003291	0,011300	–0,003291	Dispersão / vdW
329	H110–H17	0,005056	0,017267	–0,005056	Dispersão / vdW
335	H113–H17	0,005205	0,017243	–0,005205	Dispersão / vdW
284	O121–O5	0,005536	0,022998	–0,005536	Dispersão / vdW
253	H152–H10	0,007520	0,029159	–0,007520	Dispersão / vdW
249	H149–H22	0,007670	0,026321	–0,007670	Dispersão / vdW
390	H126–H71	0,008183	0,028839	–0,008183	Dispersão / vdW
363	H17–H68	0,008699	0,029168	–0,008699	Dispersão / vdW
321	H110–H8	0,008718	0,032377	–0,008718	Dispersão / vdW
352	O23–O21	0,019788	0,083412	–0,019788	Dispersão / vdW

A Tabela 3 apresenta os pontos críticos de ligação (BCPs) identificados para o complexo D', incluindo os valores de densidade eletrônica (ρ), Laplaciano da densidade ($\nabla^2\rho$) e o parâmetro $\text{sign}(\lambda_2)\cdot\rho$. Observa-se a predominância de interações caracterizadas como ligações de hidrogênio, evidenciadas por valores positivos de $\nabla^2\rho$ e valores negativos de $\text{sign}(\lambda_2)\cdot\rho$, compatíveis com típicas de ligações de hidrogênio em sistemas supramoleculares que criam cinturões de estabilidade na estrutura, o que é esperado para ciclodextrinas e complexos de inclusão.

Os valores de densidade eletrônica variam em uma faixa característica de ligações de hidrogênio moderadas a relativamente fortes, destacando-se interações como H3–N7 ($\rho = 0,042583$ au) e O5–H123 ($\rho = 0,031178$ au), que apresentam maior intensidade quando comparadas às demais. Além disso, são identificadas interações classificadas como dispersão (van der Waals), com menores valores de densidade eletrônica, associadas principalmente a contatos H...H, O...O e O...C. Tais interações contribuem de maneira cooperativa para a estabilização global do complexo.

Tabela-4- Análise das Interações intramoleculares envolvendo átomos de Hidrogênio no Complexo D`Hospedeira–Hóspede.

CP	Átomos conectados	ρ (au)	$\nabla^2\rho$ (au)	$\text{sign}(\lambda_2) \cdot \rho$ (au)	Tipo de interação
292	107(H)–23(O)	0,002915	0,011500	-0,002915	Ligação de hidrogênio
343	23(O)–65(H)	0,003771	0,013748	-0,003771	Ligação de hidrogênio
359	8(H)–79(O)	0,005266	0,018708	-0,005266	Ligação de hidrogênio
252	151(O)–10(H)	0,006270	0,023741	-0,006270	Ligação de hidrogênio
241	114(O)–22(H)	0,006489	0,022939	-0,006489	Ligação de hidrogênio
276	10(H)–129(O)	0,007271	0,026425	-0,007271	Ligação de hidrogênio
396	H(24)–O(43)	0,022048	0,062950	-0,022048	Ligação de hidrogênio
314	O(5)–H(123)	0,031178	0,103269	-0,031178	Ligação de hidrogênio
314	5(O)–123(H)	0,031178	0,103268	-0,031178	Ligação de hidrogênio

A Tabela 4 reúne especificamente as interações de hidrogênio estabelecidas entre a hospedeira e a molécula hóspede, permitindo uma visualização mais direcionada das interações intermoleculares relevantes para a estabilização do complexo de inclusão. Os valores de ρ e $\nabla^2\rho$ obtidos reforçam o caráter predominantemente eletrostático dessas interações, em concordância com a interpretação derivada da análise NCI.

De forma geral, os resultados quantitativos obtidos por meio da análise de átomos em moléculas corroboram a análise qualitativa das isosuperfícies de NCI, evidenciando que a estabilidade do complexo D' decorre da combinação cooperativa de múltiplas ligações de hidrogênio e interações fracas do tipo van der Waals distribuídas ao longo da cavidade da β -CD.

A Tabela 5 é referente ao complexo B' apresenta os pontos críticos de ligação identificados pela análise topológica da densidade eletrônica, incluindo interações

classificadas como ligações de hidrogênio e contatos do tipo dispersão. Observa-se predominância de interações caracterizadas por valores positivos de $\nabla^2\rho$ e valores negativos de $\text{sign}(\lambda_2)\cdot\rho$, compatíveis com interações de camada fechada, típicas de ligações de hidrogênio em sistemas supramoleculares. Os valores de densidade eletrônica encontram-se na mesma ordem de grandeza daqueles observados para o complexo D', indicando intensidades semelhantes para as interações individuais. Entretanto, ao comparar os dois sistemas, verifica-se que, no complexo D', as interações estão distribuídas de forma mais homogênea ao longo da cavidade da β -CD, favorecendo uma organização intermolecular mais eficiente. No complexo B', por sua vez, nota-se maior concentração das interações em regiões específicas da estrutura, o que sugere menor efeito cooperativo global, em concordância com a menor estabilidade energética previamente discutida.

Tabela-5- Pontos críticos, átomos conectados no sistema, densidade eletrônica, Laplaciano da densidade eletrônica e gradiente reduzido da densidade eletrônica e interações do complexo B'.

CP	Átomos conectados	ρ (au)	$\nabla^2\rho$ (au)	$\text{sign}(\lambda_2)\cdot\rho$ (au)	Tipo de interação
184	H24–O96	0,030567	0,088482	–0,030567	Ligação de hidrogênio
199	H135–O117	0,008798	0,032124	–0,008798	Dispersão
204	H21–O116	0,026578	0,080193	–0,026578	Ligação de hidrogênio
211	H146–H17	0,002244	0,006889	–0,002244	Dispersão
217	H169–O154	0,023675	0,071935	–0,023675	Ligação de hidrogênio
218	O103–H17	0,012504	0,046717	–0,012504	Ligação de hidrogênio
235	H24–O96	0,030567	0,088482	–0,030567	Ligação de hidrogênio
241	O151–H131	0,018763	0,053941	–0,018763	Ligação de hidrogênio
260	O1–H3	0,021431	0,059547	–0,021431	Ligação de hidrogênio
269	O1–H149	0,012796	0,050569	–0,012796	Ligação de hidrogênio
292	H107–O1	0,009496	0,033213	–0,009496	Ligação de hidrogênio
302	O92–H76	0,010564	0,035222	–0,010564	Ligação de hidrogênio
314	H172–O12	0,022532	0,068772	–0,022532	Ligação de hidrogênio
371	O109–H89	0,021568	0,063003	–0,021568	Ligação de hidrogênio
376	H12–O36	0,020194	0,061190	–0,020194	Ligação de hidrogênio
408	H63–O40	0,025097	0,075014	–0,025097	Ligação de hidrogênio
415	H132–O70	0,021407	0,064715	–0,021407	Ligação de hidrogênio
435	O67–H52	0,028564	0,095240	–0,028564	Ligação de hidrogênio
452	H44–O82	0,007056	0,026673	–0,007056	Dispersão

Tabela-6- Análise das Interações intramoleculares envolvendo apenas átomos de hidrogênio no Complexo B`Hospedeira–Hóspede.

CP	Átomos conectados	ρ (au)	$\nabla^2\rho$ (au)	$\text{sign}(\lambda_2)\cdot\rho$ (au)	Tipo de interação
204	H21–O116	0,026578	0,080193	-0,026578	Ligação de hidrogênio
235	H24–O96	0,030567	0,088482	-0,030567	Ligação de hidrogênio
260	O1–H33	0,021431	0,059547	-0,021431	Ligação de hidrogênio
269	O1–H149	0,012796	0,050569	-0,012796	Ligação de hidrogênio
292	H107–O1	0,009496	0,033213	-0,009496	Ligação de hidrogênio
314	H172–O12	0,022532	0,068772	-0,022532	Ligação de hidrogênio
376	H12–O36	0,020194	0,061190	-0,020194	Ligação de hidrogênio

A Tabela 6 reúne especificamente as interações do tipo ligação de hidrogênio estabelecidas entre a ciclodextrina e a molécula hóspede no complexo B', permitindo uma análise mais direcionada das contribuições intermoleculares responsáveis pela estabilização do sistema. De maneira semelhante ao observado para o complexo D', os valores de ρ e $\nabla^2\rho$ confirmam o caráter predominantemente eletrostático dessas interações. Contudo, no complexo D' observa-se uma rede mais extensa apresenta maior número de ligações de hidrogênio (nove interações, enquanto o complexo B' apresenta sete) e também a interação individual mais intensa do sistema, correspondente à ligação O5–H123($\rho = 0,031178$ au, e espacialmente distribuída de ligações de hidrogênio, o que favorece maior estabilização cooperativa do conjunto. No complexo B', as interações mostram-se mais localizadas, especialmente envolvendo o grupo carboxílico incluído na cavidade, reforçando a relevância estrutural desse modo de inclusão. Assim, embora o complexo D' apresente maior estabilidade global, o complexo B' destaca-se por promover interações direcionais específicas capazes de modificar o ambiente eletrônico do grupo funcional da levodopa que é foco da reação de descarboxilação e da conseqüente ação farmacológica.

Considerando a tabela 3 e 4, observa-se que as interações intermoleculares no complexo envolvem tanto ligações de hidrogênio quanto interações dispersivas do tipo van der Waals, atuando de forma cooperativa na estabilização do complexo. As ligações de hidrogênio apresentam maiores valores de densidade eletrônica nos pontos críticos, variando aproximadamente de $\rho \approx 0,005$ a $0,031$, enquanto as interações dispersivas exibem valores menores. Em ambos os casos, o laplaciano positivo indica interações de camada

fechada, típicas de interações intermoleculares dominadas por contribuições eletrostáticas e dispersivas.

Destaca-se a interação $O_5 \cdots H_{123}$, que apresenta os maiores valores observados de densidade eletrônica e laplaciano, indicando ser uma das contribuições intermoleculares mais intensas no interior da cavidade. Também se observam $H_{24} \cdots O_{43}$, $H_{10} \cdots O_{129}$, $H_8 \cdots O_{79}$ e $O_{23} \cdots H_{65}$, além de diversas interações dispersivas adicionais de menor intensidade. Esse conjunto de interações evidencia que a estabilização do complexo D' resulta da atuação cooperativa de ligações de hidrogênio e contatos dispersivos distribuídos ao longo da cavidade da ciclodextrina.

O uso da ferramenta NCI se mostrou importante para a análise qualitativa e quantitativa das interações intermoleculares envolvendo ciclodextrinas. No entanto, sabemos que esses complexos são formados em solução e definem estruturas de equilíbrio dinâmico. Por essa razão procedemos a cálculos de dinâmica molecular com essas geometrias de complexo de inclusão em solução aquosa.

4.1.4 Dinâmica Molecular

Para o estágio de dinâmica molecular, foram utilizadas as estruturas B' e D', provenientes dos cálculos quânticos, cujas geometrias iniciais são apresentadas nas Figuras 38 e 39. As análises realizadas ao final da etapa de produção da trajetória não indicaram mudanças estruturais significativas nos complexos, inclusive nos modos de inclusão. Essa estabilidade é corroborada pelos valores de RMSD (*“root mean square deviation”*), que apresentaram valor médio de 0,14 nm para a estrutura B' (variando entre 0,05 e 0,15 nm) e de 0,12 nm para a estrutura D'. A Figura 38 e 39 apresenta os gráficos de RMSD para as estruturas B' e D'. Dessa forma, ambos os complexos permaneceram estruturalmente estáveis ao longo de toda a simulação.

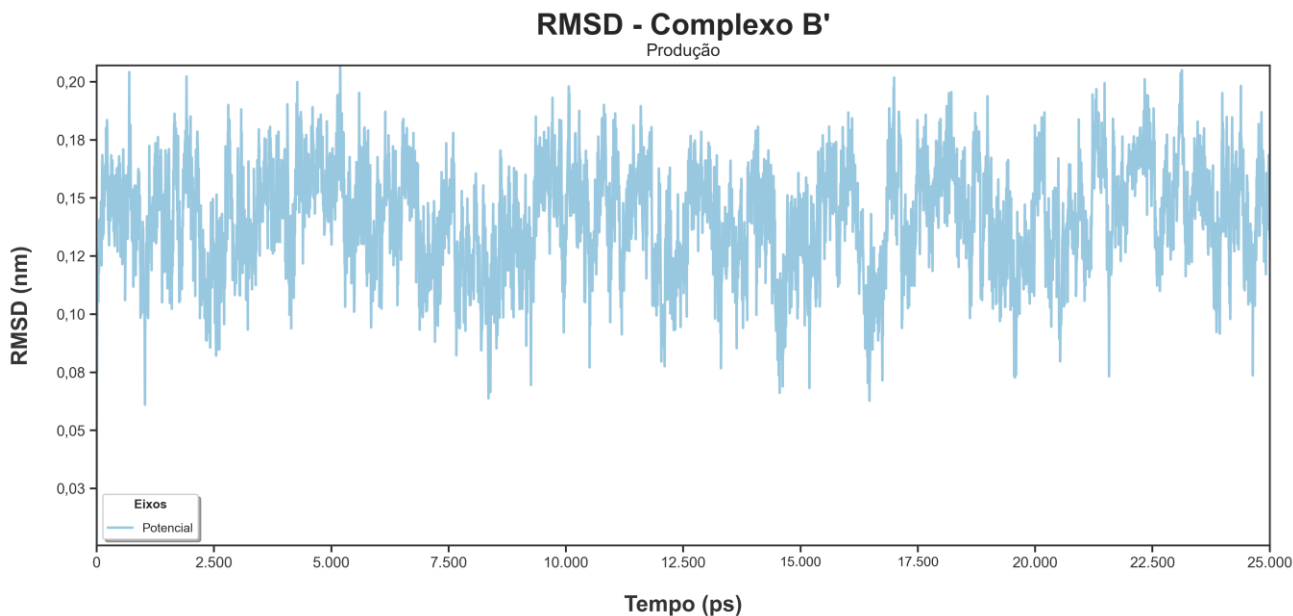


Figura 37: Gráfico de RMSD para a dinâmica molecular estrutura B'

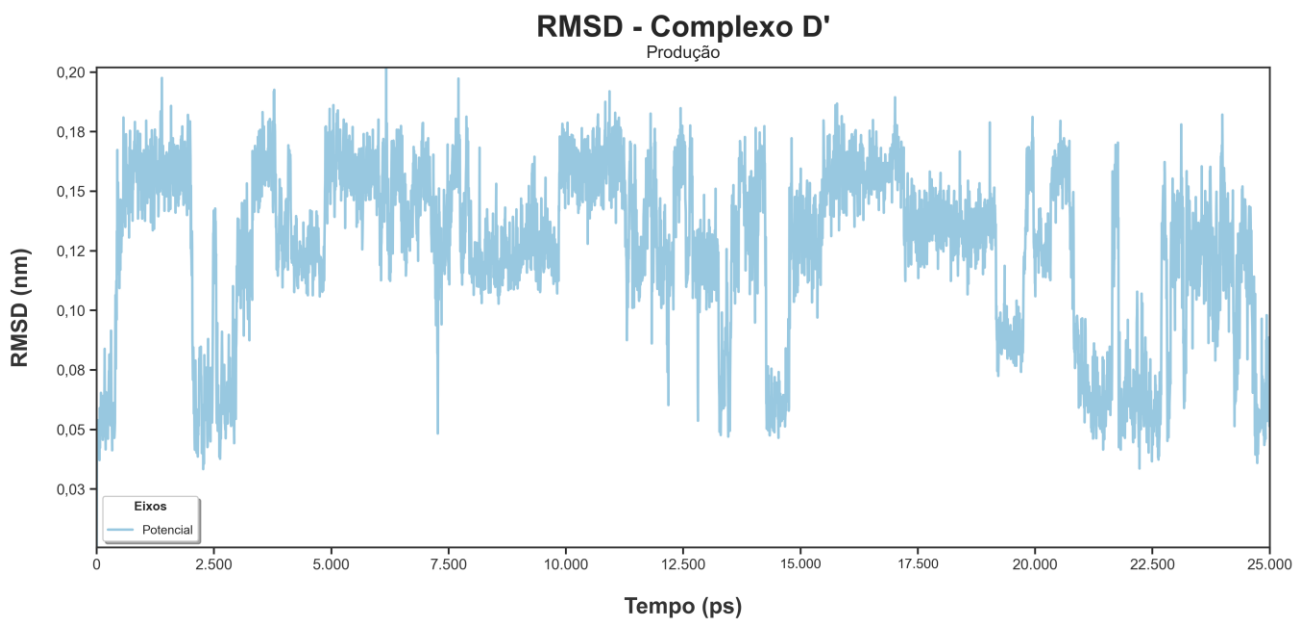


Figura 38: Gráfico de RMSD para dinâmica molecular da estrutura D'

Para avaliar a estabilidade dos complexos B' e D', foram calculadas as energias de interação de Lennard-Jones, em abordagem semelhante à empregada por Rezaeisadat *et al*[28]. Os valores reportados correspondem às médias obtidas ao longo de toda a trajetória de dinâmica molecular, totalizando 25 ns, e estão apresentados na Tabela 7.

Tabela 7- Energias médias de interação de Lennard-Jones

	B' (kJ/mol)	Erro B'	D' (kJ/mol)	Erro D'
LEV-SOL	-42,41	0,2	-35,48	0,32
LEV-LEV	+38,59	0,22	+30,98	0,54
BCD-LEV	-100,11	1,1	-116,46	1,3

Para ambas as estruturas, os valores de energia de Lennard-Jones indicam que a formação do complexo é energeticamente favorável, sendo a interação BCD–LEV a principal contribuição para estabilizar os complexos, o que favorece a permanência da levodopa na cavidade da β -CD. Essa energia não é uma energia livre, mas inclui moléculas explícitas de solvente, e a dinâmica da estrutura, assim, podemos verificar que ambos os complexos são estáveis, com o complexo D' ainda sendo mais estável.

Assim, o próximo passo consistiu na avaliação da distribuição de moléculas de águas no entorno do complexo formado BCD-LEV, realizada por meio do cálculo da função de distribuição radial (RDF). Para essa análise, considerou-se o centro de massa (COM) tanto do complexo quanto das moléculas de água. Os resultados obtidos estão apresentados no gráfico Figura 39

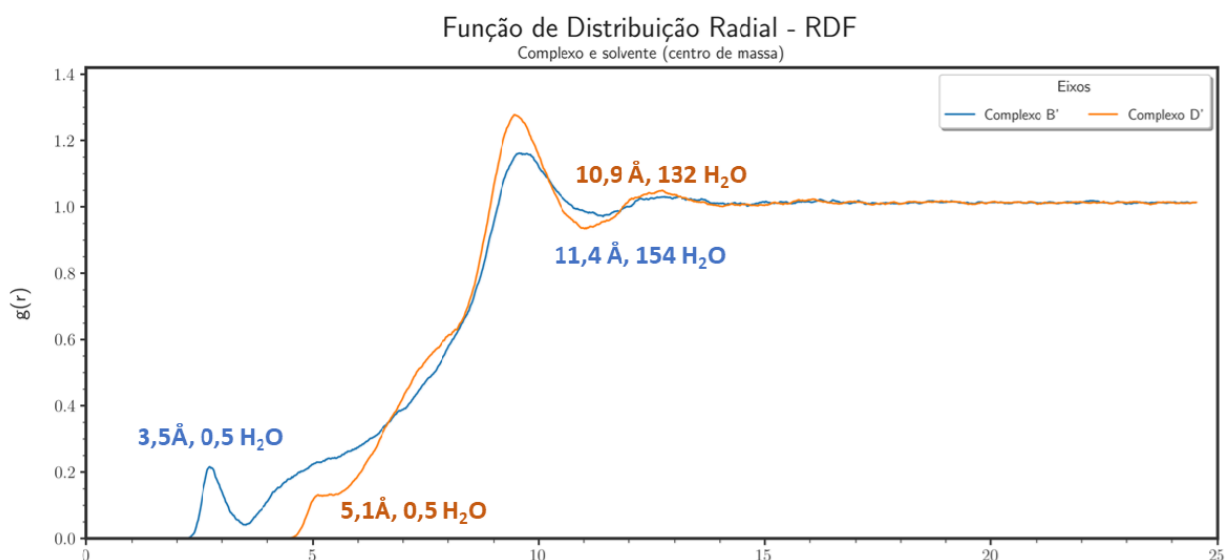


Figura 39: Gráfico de Função de distribuição radial para as simulações

O comportamento observado do gráfico de RDF é consistente com o esperado para sistemas complexantes. A ausência de um primeiro pico com valores de $g(r) > 1$ para ambos

os complexos é plausível, uma vez que a β -CD apresenta uma cavidade interna hidrofóbica, o que desfavorece a ocupação direta por moléculas de água. Para o complexo B', a presença de um pequeno pico em torno de 3,5 Å, indicando a presença de molécula de água nas proximidades da levodopa, dentro da cavidade podendo ser visto na figura 40. Esse comportamento sugere que essa molécula de água pode atuar como um elemento estabilizador do complexo.

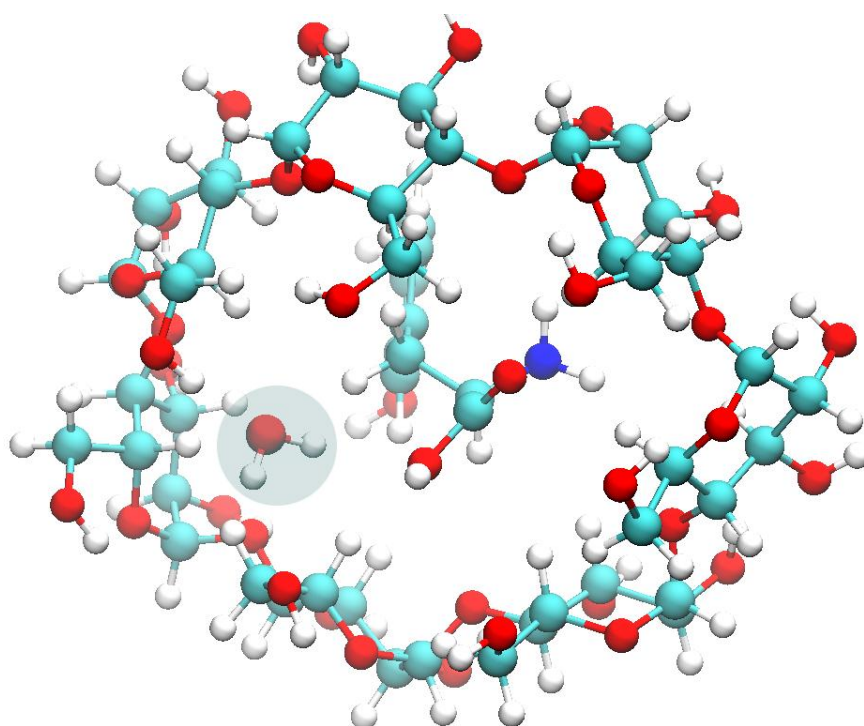


Figura 40: Complexo B' com molécula de água próxima à Levodopa

Ainda sobre o complexo B', este apresenta um segundo pico indicando uma camada de solvatação em a aproximadamente 11,3 Å associada a cerca de 175 moléculas de águas. No entanto, essa distância já se aproxima de comportamento de bulk de água no qual não se identifica uma camada de solvatação bem definida ao redor do complexo. Neste aspecto, uma análise semelhante pode ser aplicada ao complexo D', que apresenta comportamento análogo, porém com número menor de moléculas de água, aproximadamente 114.

Entretanto, o complexo D' apresenta uma característica distintiva importante: seu primeiro ponto indicativo de moléculas de água ocorre apenas a uma distância aproximada de 5,2 Å, correspondendo a cerca de três moléculas de água. Esse comportamento pode ser explicado pelas diferentes formas complexação de ambas as estruturas. A presença dessas moléculas de águas pode ser observada na Figura 41.

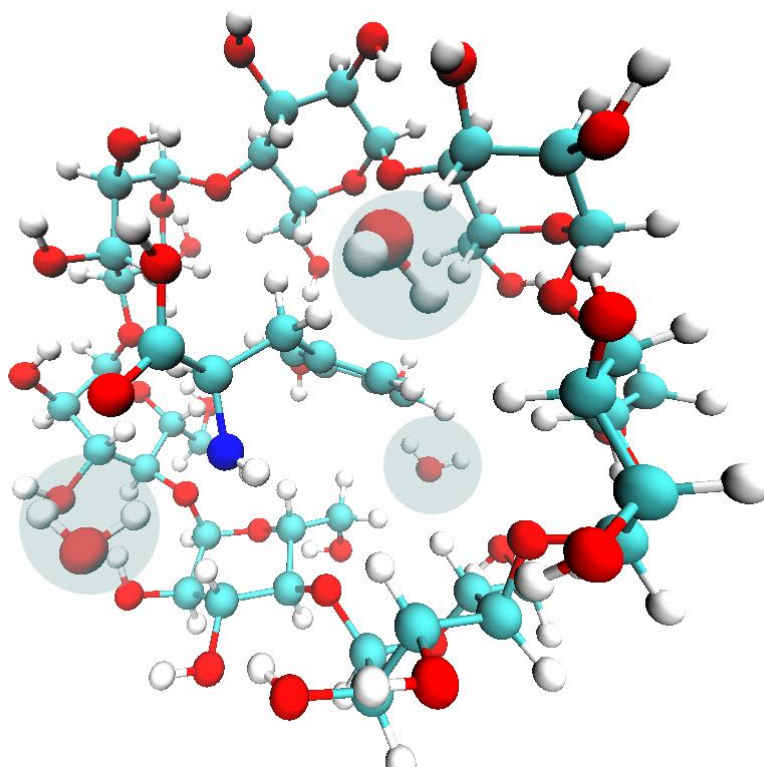


Figura 41: Complexo D' com moléculas de água próxima à Levodopa

5. Considerações Finais

Como considerações finais, este trabalho investigou a inclusão da levodopa em β -ciclodextrina e o processo de descarboxilação da levodopa por meio de uma abordagem teórica e computacional, permitindo avaliar sua estabilidade química. Os cálculos de DFT possibilitaram caracterizar os estados de transição da reação tanto na fase gasosa quanto em meio solvatado, além de determinar os parâmetros termodinâmicos e cinéticos envolvidos.

Os resultados indicaram que a reação de descarboxilação é termodinamicamente espontânea, apresentando valores negativos de energia livre de Gibbs nas duas condições, enquanto as barreiras de ativação obtidas mostram que o meio solvatado estabiliza os reagentes e dificulta o avanço da reação.

Os resultados indicam que a reação de descarboxilação é termodinamicamente espontânea, com $\Delta G_r = -13,9 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, mas apresenta barreiras de ativação elevadas $\Delta G^\ddagger = 67,73 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ em fase gasosa e $70,55 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ em solução, mostrando que o processo é cineticamente desfavorável, especialmente em solução, que estabiliza mais os

reagentes e eleva a energia do estado de transição. A análise das estruturas do complexo de inclusão revelou que a orientação em que o grupo carboxílico fica mais protegido dentro da cavidade não coincide com a configuração mais estável do sistema, sugerindo que a estabilização do complexo é resultado de um equilíbrio entre interações de hidrogênio e dispersivas, que nem sempre favorece a conformação mais reativa ou a maior proteção do grupo funcional suscetível à descarboxilação.

Paralelamente, o estudo dos complexos de inclusão levodopa: β -ciclodextrina, aliado às simulações de dinâmica molecular e às análises por NCI e QAIM, demonstrou que a formação desses complexos é energeticamente favorável e depende do modo de inclusão da molécula na cavidade, sendo o complexo D' o mais estável. Esses resultados indicam que a β -CD pode atuar como um agente protetor, contribuindo para reduzir a degradação da levodopa e aumentar sua estabilidade.

6. Referências

1. Cabreira, V. and J. Massano, *Parkinson's Disease: Clinical Review and Update*. Acta Médica Portuguesa, 2019. **32**(10): p. 661-670.
2. Oliveira, G.S.R.d., et al., *Direct and indirect assessment of functional abilities in patients with Parkinson's disease transitioning to dementia*. Dementia & Neuropsychologia, 2020. **14**.
3. Borges, V., H.B. Ferraz, and L.A.F.d. Andrade, *Tremor essencial: caracterização clínica de uma amostra de 176 pacientes*. Arquivos de Neuro-Psiquiatria, 1994. **52**.
4. Muñoz, A., et al., *Interactions Between the Serotonergic and Other Neurotransmitter Systems in the Basal Ganglia: Role in Parkinson's Disease and Adverse Effects of L-DOPA*. 2020. **14**.
5. Kawazoe, T., et al., *Structural basis of d-DOPA oxidation by d-amino acid oxidase: Alternative pathway for dopamine biosynthesis*. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2007. **355**(2): p. 385-391.
6. Yamaguchi, B., M.d.P. Ferreira, and V.L. Israel, *Multidisciplinary care and the reduction of levodopa intake of patients with advanced Parkinson's disease*. Acta Fisiátrica, 2016. **23**(4).
7. Nishijima, H. and M. Tomiyama, *What Mechanisms Are Responsible for the Reuptake of Levodopa-Derived Dopamine in Parkinsonian Striatum?* Frontiers in Neuroscience, 2016. **10**.
8. Ferraz, H.B., *Tratamento da Doença de Parkinson*. Revista Neurociências, 1999. **7**(1): p. 06-12.
9. Lehn, J.M., *CRYPTATES - INCLUSION COMPLEXES OF MACROPOLYCYCLIC RECEPTOR MOLECULES*. Pure and Applied Chemistry, 1978. **50**(9-10): p. 871-892.
10. Szejtli, J., *Introduction and General Overview of Cyclodextrin Chemistry*. Chemical Reviews, 1998. **98**(5): p. 1743-1754.
11. Guedes, F.L., et al., *Ciclodextrinas: Como adjuvante tecnológico para melhorar a biodisponibilidade de fármacos*. Rev Bras Farm, 2008. **89**: p. 220-225.
12. Jansook, P., N. Ogawa, and T. Loftsson, *Cyclodextrins: structure, physicochemical properties and pharmaceutical applications*. International Journal of Pharmaceutics, 2018. **535**(1): p. 272-284.
13. Britto, M.A.F.O., C.S. Nascimento Jr, and H.F.d. Santos, *Análise estrutural de ciclodextrinas: um estudo comparativo entre métodos teóricos clássicos e quânticos*. Química Nova, 2004. **27**.

14. Loftsson, T. and D. Duchêne, *Cyclodextrins and their pharmaceutical applications*. International Journal of Pharmaceutics, 2007. **329**(1): p. 1-11.
15. Loftsson, T. and M.E. Brewster, *Cyclodextrins as functional excipients: Methods to enhance complexation efficiency*. J. Pharm. Sci., 2012. **101**(9): p. 3019.
16. Tang, W., et al., *A review on the recent development of cyclodextrin-based materials used in oilfield applications*. Carbohydrate Polymers, 2020. **240**: p. 116321.
17. Venturini, C.d.G., et al., *Propriedades e aplicações recentes das ciclodextrinas*. Química Nova, 2008. **31**.
18. Aguiar, U.N., et al., *Preparação e caracterização do complexo de inclusão do óleo essencial de Croton zehntneri com β -ciclodextrina*. Química Nova, 2014. **37**.
19. An, L., et al., *The aspartic acid of Fyn at 390 is critical for neuronal migration during corticogenesis*. Experimental Cell Research, 2014. **328**(2): p. 419-428.
20. Willard, A.M., et al., *State transitions in the substantia nigra reticulata predict the onset of motor deficits in models of progressive dopamine depletion in mice*. eLife, 2019. **8**: p. e42746.
21. Stone, A., *The Theory of Intermolecular Forces*. 2013: Oxford University Press.
22. Danilo Guimarães do, R. and O. Boaz Galdino de, *Um Estudo Químico-quântico da Covalência Intermolecular em Sistemas Estabilizados por Ligações de Hidrogênio $\pi \cdots H$ e $N \cdots H$: Cálculos DFT, ChelpG, NBO e QTAIM*. Orbital: The Electronic Journal of Chemistry, 2016. **8**(1).
23. Saokham, P., et al., *Solubility of Cyclodextrins and Drug/Cyclodextrin Complexes*. Molecules, 2018. **23**.
24. Abbaspour, A., E. Dehghani, and A. Noori, *Cyclodextrin Host-Guest Recognition Approach for Simultaneous Quantification and Voltammetric Studies of Levodopa and Carbidopa in Pharmaceutical Products*. Electroanalysis, 2011. **23**(12): p. 2878-2887.
25. Barros, M.C.F., et al., *Uncommon temperature effect on the interaction between levodopa and beta-cyclodextrin seen by diffusometry and NMR spectroscopy*. Journal of Chemical Thermodynamics, 2017. **112**: p. 314-320.
26. Barros, M.C.F., et al., *Effect of 2-Hydroxypropyl-beta-cyclodextrin on the diffusion behaviour of L-dopa in aqueous solutions*. Journal of Chemical Thermodynamics, 2016. **97**: p. 122-126.
27. Barros, M.C.F., et al., *Diffusion of levodopa in aqueous solutions of hydrochloric acid at 25 degrees C*. Journal of Chemical Thermodynamics, 2014. **72**: p. 44-47.

28. Rezaeisadat, M., N. Salehi, and A.K. Bordbar, *Inclusion of Levodopa into beta-Cyclodextrin: A Comprehensive Computational Study*. *Acs Omega*, 2021. **6**(37): p. 23814-23825.
29. Elroby, S.A.K., A.A. Ahmed, and R.H. Hilal, *Conformational preference and mechanism of decarboxylation of levodopa. A quantum dynamics/quantum mechanics study*. 2013. **113**(16): p. 1966-1974.
30. Arenzano, J., et al., *Theoretical study of the hydrogen bonding interaction between Levodopa and a new functionalized pillared coordination polymer designed as a carrier system*. *Journal of Molecular Structure*, 2015. **1083**.
31. Sukker, G., N. Wazzan, and R. Hilal, *Towards understanding mode of action of L-dopa and carbidopa: DFT/TD-DFT analyses of their electronic and vibration spectra*. *Indian Journal of Chemistry Section a*, 2015. **54**: p. 1378-1386.
32. Shirani, H. and S.M. Hashemianzadeh, *Quantum-level machine learning calculations of Levodopa*. *Computational Biology and Chemistry*, 2024. **112**: p. 108146.
33. André, V. and M.T. Duarte, *Pseudopolymorphism of levodopa: A novel "disappearing" dihydrate*. *Journal of Molecular Structure*, 2014. **1076**: p. 238-243.
34. Sherrill, C.D.J.S.o.C. and B.G.I.o. Technology, *An introduction to Hartree-Fock molecular orbital theory*. 2000.
35. Santos, C.B., et al., *Application of Hartree-Fock Method for Modeling of Bioactive Molecules Using SAR and QSPR*. *Computational Molecular Bioscience*, 2014. **4**: p. 1-24.
36. Levine, I.N., *Quantum chemistry*. Pearson advanced chemistry series. 2016, Boston: Pearson.
37. Kohn, W. and L.J. Sham, *Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects*. *Physical Review*, 1965. **140**(4A): p. A1133-A1138.
38. Bartlett, R.J. and J.F.J.R.i.c.c. Stanton, *Applications of Post-Hartree—Fock Methods: A Tutorial*. 1994: p. 65-169.
39. Nelson H. Morgon, K.C., *Métodos de Química Teórica e Modelagem Molecular 2017*, Sao Paulo
40. Zhao, Y. and D.G.J.T.c.a. Truhlar, *The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other functionals*. 2008. **120**: p. 215-241.

41. Pliego Jr, J.R., *Modelos contínuos do solvente: fundamentos*. Química Nova, 2006. **29**.
42. Mennucci, B. and R. Cammi, *Continuum Solvation Models in Chemical Physics: From Theory to Applications*. 2007. 1-619.
43. Wu, X.D., et al., *Application of molecular dynamics simulation in biomedicine*. CHEMICAL BIOLOGY & DRUG DESIGN, 2022. **99**(5): p. 789-800.
44. Soltani, S., et al., *Experimental and computational studies of gliclazide inclusion complexes with β -cyclodextrin*. JOURNAL OF MOLECULAR STRUCTURE, 2024. **1295**.
45. Johnson, E.R., et al., *Revealing Noncovalent Interactions*. Journal of the American Chemical Society, 2010. **132**(18): p. 6498-6506.
46. René Santana-García, J.A.A.V.R.H.P.N.S., *SeAr Mechanism of the Products of 1,2-Dimethoxybenzene and a Captodative Olefin: A Theoretical Approach*. Miscellaneous, 2024. **12**(03): p. 57-74.
47. Hehre, W.J., R. Ditchfield, and J.A. Pople, *Self-Consistent Molecular Orbital Methods. XII. Further Extensions of Gaussian-Type Basis Sets for Use in Molecular Orbital Studies of Organic Molecules*. J. Chem. Phys., 1972. **56**(5): p. 2257.
48. Vieira, I.S., P.T.C. Freire, and R.F.K. Spada, *Teorias Cinéticas para o Estudo de Reações com e sem Ponto de Sela Bem Definidos: Formação de Malononitrila na Atmosfera de Titã*. Revista Brasileira de Ensino de Física, 2024. **46**.
49. Sousa, F.B.D., et al., *Supramolecular Self-Assembly of Cyclodextrin and Higher Water Soluble Guest: Thermodynamics and Topological Studies*. Journal of the American Chemical Society, 2008. **130**(26): p. 8426-8436.
50. Teixeira, M.G., et al., *Theoretical and Experimental Study of Inclusion Complexes Formed by Isoniazid and Modified β -Cyclodextrins: ^1H NMR Structural Determination and Antibacterial Activity Evaluation*. The Journal of Physical Chemistry B, 2014. **118**(1): p. 81-93.
51. Abraham, M.J., et al., *GROMACS: High performance molecular simulations through multi-level parallelism from laptops to supercomputers*. SoftwareX, 2015. **1-2**: p. 19-25.
52. Dodda, L.S., et al., *LigParGen web server: an automatic OPLS-AA parameter generator for organic ligands*. Nucleic Acids Research, 2017. **45**(W1): p. W331-W336.
53. Frisch, M.J., et al. 2009.

54. Lu, T., *A comprehensive electron wavefunction analysis toolbox for chemists, Multiwfn*. The Journal of Chemical Physics, 2024. **161**(8).
55. Humphrey, W., A. Dalke, and K. Schulten, *VMD: Visual molecular dynamics*. Journal of Molecular Graphics, 1996. **14**(1): p. 33-38.
56. Elroby, S.A.K., et al., *Toward the understanding of the metabolism of levodopa I. DFT investigation of the equilibrium geometries, acid-base properties and levodopa-water complexes*. Int J Mol Sci, 2012. **13**(4): p. 4321-4339.
57. Liu, G., S.-H. Wei, and C. Zhang, *Review of the Intermolecular Interactions in Energetic Molecular Cocrystals*. Crystal Growth & Design, 2020. **20**(10): p. 7065-7079.
58. Spasovová, M., et al., *Probing solution conformations of L-DOPA: Integration of experiment and simulation via vibrational optical activity*. Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 2024. **313**: p. 124119.
59. Ganesan, A., N. Mohammadi, and F. Wang, *From building blocks of proteins to drugs: A quantum chemical study on structure-property relationships of phenylalanine, tyrosine and dopa*. RSC Advances, 2014.
60. Elroby, S.A.K., A.A. Ahmed, and R.H. Hilal, *Conformational preference and mechanism of decarboxylation of levodopa. A quantum dynamics/quantum mechanics study*. International Journal of Quantum Chemistry, 2013. **113**(16): p. 1966-1974.
61. Edwin, B. and I. Hubert Joe, *Vibrational spectral analysis of anti-neurodegenerative drug Levodopa: A DFT study*. Journal of Molecular Structure, 2013. **1034**: p. 119-127.
62. Castellan, G., C.M.P.d. Santos, and R.d.B. Farias, *Fundamentos de físico-química*. 1986, Rio de Janeiro: LTC.
63. Li, J. and T.B. Brill, *Decarboxylation Mechanism of Amino Acids by Density Functional Theory*. The Journal of Physical Chemistry A, 2003. **107**(31): p. 5993-5997.
64. Perovano, M.M.F., et al., *Oscilador anarmônico clássico com simetria $U(1)$: por que deve haver dinâmica em uma teoria de calibre?* Revista Brasileira de Ensino de Física, 2024. **46**.
65. Barros, M.C.E., A.C.F. Ribeiro, and M.A. Estesio, *Cyclodextrins in Parkinson's Disease*. Biomolecules, 2019. **9**(1): p. 18.
66. Zhao, Y. and D.G. Truhlar, *The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: Two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other functionals*. Theor. Chem. Acc., 2008. **120**(1–3): p. 215.

67. Bader, R.F.W., *Atoms in Molecules: A Quantum Theory*. 1990, Oxford University Press.
68. Martín Pendás, A. and J. Contreras-García, *Topological Approaches to the Chemical Bond*. 2023.
69. Angelova, S., et al., *Cyclodextrins' Internal Cavity Hydration: Insights from Theory and Experiment*. 2025. **13**(1): p. 28.