



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS E NATURAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FÍSICA

Modelo de Solvatação Teórica de Flavonóis

Tarciso Silva de Andrade Filho

Belém-Pará-Brasil

2009



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS E NATURAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FÍSICA

Modelo de Solvatação Teórica de Flavonóis

Dissertação apresentada ao Departamento de Física como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências. Área de concentração: Física da Matéria Condensada.

Orientador: Jordan Del Nero

Belém-Pará-Brasil

2009

Resumo

Neste trabalho, nós usamos uma combinação da simulação Monte Carlo e o modelo quântico INDO/S–CI para investigar os efeitos de solvente nos espectros de absorção eletrônica dos flavonols quercetina e kaempferol solvatados em metanol.

O estudo foi conduzido realizando cálculos ao nível de INDO/S–CI em várias configurações estatisticamente relevantes produzidas pela simulação Monte Carlo. Usando a função de autocorrelação da energia, nós reduzimos de forma segura o número necessário de cálculos quânticos a serem realizados para se obter o valor médio da energia de transição $\pi \rightarrow \pi^*$ da quercetina e kaempferol em metanol usando diferentes camadas de solvatação.

Além disso, uma cuidadosa investigação das pontes de hidrogênio formadas no curso da simulação Monte Carlo foi realizada.

Como poderá ser notado mais adiante, nossos resultados estão de muito bom acordo com os resultados experimentais disponíveis.

Palavras-chave: Flavonóides, Metodologia seqüencial QM/MM, Espectro de absorção, Pontes de hidrogênio, Efeitos de solvente.

Abstract

In this work, we use a combination of Monte Carlo simulation and the INDO/S-CI scheme to investigate the solvent effects on the electronic absorption spectrum of the flavonols quercetin and kaempferol solvated in methanol.

The study was conducted by performing INDO/S-CI calculations on several statistically relevant configurations produced by the Monte Carlo simulation. Using the auto-correlation function of the energy, we safely reduced the necessary number of quantum mechanical calculations to be performed in order to obtain the average value of the $\pi \rightarrow \pi^*$ transition energy of the quercetin and kaempferol in methanol using different solvation shells.

Furthermore, a careful investigation of the hydrogen bonds formed in the course of the Monte Carlo simulation was performed.

As one can note latter, our results are in very good accordance with the available experimental results.

Keywords: Flavonoids, Sequential QM/MM methodology, Absorption spectrum, Solvent effects.

Tarciso Silva de Andrade Filho

Modelo de Solvatação Teórica de Flavonóis

Conceito:

Banca Examinadora

Prof. Dr. Jordan Del Nero
(DEPARTAMENTO DE FÍSICA / UFPA)
(ORIENTADOR)

Prof. Dr. Ângela B. Klautau
(DEPARTAMENTO DE FÍSICA / UFPA)

Prof. Dr. Rodrigo F. Capaz
(INSTITUTO DE FÍSICA / UFRJ)

Prof. Dr. Sanclayton G. C. Moreira
(DEPARTAMENTO DE FÍSICA / UFPA)
(SUPLENTE)

À minha mãe, noiva e irmãos

*Take the time to make some sense
Of what you want to say
And cast your words away upon the wave ...
Noel Gallagher, Oasis*

Agradecimentos

À minha mãe Maricelma pelo o que sou e minha noiva Elierge pelo o que seremos juntos.

Aos meus irmãos Camila e Michel por eles existirem.

Ao saudoso seu Bené por ter me tratado com filho, sua infinita ajuda, confiança e amizade.

Às minhas tias Inês, Nequinha e Dja e tio Santos pela minha segunda criação.

À minha sogra Maria por todo o seu carinho.

Ich danke meinen Hund Schrödinger fuer immer macht mich lachen.

Ao meu orientador Prof. Jordan Del Nero sou grato pela orientação e amizade.

Aos Profs. Sylvio Canuto e Kaline Coutinho sou grato pela a utilização do programa Dice, ajuda e amizade.

À Prof. Ângela Klautau por toda ajuda e companheirismo.

Aos Profs. Edmilson Rodrigues e Maia pela nossa incondicional amizade.

Aos Profs. Crispino e Silvana por toda ajuda.

Ao Prof. Fabrício Potiguar por ter me deixado utilizar seus computadores.

Aos amigos Jaciara, Hardiney P. V. Martins, Anderson e Elaine p.p. Palheta por nossa verdadeira amizade.

Ao meu grupo de pesquisa em especial: Shirsley, Tamires, Brenda, Marquinhos, Sheila e Denile.

Aos colegas de pós-graduação, pelas amizade, críticas e sugestões.

Ao CNPQ e CAPES pelo apoio financeiro.

Sumário

Lista de Figuras	1
Lista de Tabelas	3
1 Introdução	4
1.1 Introdução	5
2 Métodos Quânticos	9
2.1 Métodos Quânticos	10
2.2 Método Hartree-Fock	10
2.3 Método de interação de configuração	14
2.4 Métodos Semi-Empíricos	16
2.4.1 Parametrização INDO/S	16
2.5 Teoria do Funcional da Densidade	17
2.6 Método Chelpg	19
3 Método de Simulação Monte Carlo	20
3.1 Método de Simulação Monte Carlo	21
3.2 Ensembles	22
3.3 Condições de Contorno Periódicas e raio de corte	23
3.4 Função de Distribuição Radial de Pares e de Mínima Distância	24
3.5 Correlação Estatística	26
3.6 Potencial de Interação	26

4	Método Seqüencial Monte Carlo / mecânica quântica	28
4.1	Método Seqüencial Monte Carlo / mecânica quântica	29
5	Descrição dos sistemas estudados	31
5.1	Descrição dos sistemas estudados	32
6	Resultados e Discussões	35
6.1	Quercetina	36
6.1.1	Pontes de hidrogênio	36
6.1.2	Espectro eletrônico	42
6.2	Kaempferol	46
6.2.1	Pontes de hidrogênio	46
6.2.2	Espectro eletrônico	49
7	Considerações finais	58
7.1	Considerações Finais	59
A	Apêndice A	66
A.1	Apresentação de trabalhos	66
B	Apêndice B	67
B.1	Artigos	67

Lista de Figuras

3.1	Exemplo bidimensional da técnica das réplicas com condições periódicas de contorno e a utilização de um raio de corte. Fonte: [41]	24
3.2	Exemplo de função de distribuição radial de sistemas fluidos.	25
5.1	Função de autocorrelação da energia e melhor ajuste desta função da solução metanólica de quercetina.	33
5.2	Função de autocorrelação da energia e melhor ajuste desta função da solução metanólica de kaempferol.	34
6.1	Estrutura molecular da quercetina e seus índices atômicos usados na tabela 6.1.	36
6.2	Funções de distribuição radial de pares entre os oxigênios de hidroxila e carbonila da quercetina e hidrogênio de hidroxila do metanol.	39
6.3	Funções de distribuição radial de pares entre os hidrogênios de hidroxila da quercetina e oxigênio do metanol.	40
6.4	Configurações aleatoriamente escolhidas das interações de pontes de hidrogênio entre a quercetina e as moléculas de metanol.	41
6.5	Função de distribuição de mínima distância entre todos os sítios atômicos da quercetina e metanol. A linha azul corresponde a coordenação obtida através desta função.	42
6.6	Configurações aleatoriamente escolhidas da micro, primeira e segunda camadas de solvatação de metanol em torno da quercetina (cima para baixo).	44
6.7	Convergência estatística do valor médio da energia de transição $\pi \rightarrow \pi^*$ da quercetina em metanol obtidas na micro camada de solvatação.	45

6.8	Convergência estatística do valor médio da energia de transição $\pi \rightarrow \pi^*$ da quercetina em metanol obtida na primeira camada de solvatação.	45
6.9	Convergência estatística do valor médio da energia de transição $\pi \rightarrow \pi^*$ da quercetina em metanol obtida na segunda camada de solvatação.	46
6.10	Estrutura molecular do kaempferol e seus índices atômicos usados na tabela 6.3.	47
6.11	Funções de distribuição radial de pares entre os oxigênios de hidroxila e carbonila do kaempferol e hidrogênio de hidroxila do metanol.	49
6.12	Funções de distribuição radial de pares entre os hidrogênios de hidroxila do kaempferol e oxigênio do metanol.	50
6.13	Configurações aleatoriamente escolhidas das interações de pontes de hidrogênio entre a quercetina e as moléculas de metanol.	51
6.14	Configurações aleatoriamente escolhidas da micro, primeira e segunda camadas de solvatação de metanol em torno do kaempferol (cima para baixo).	52
6.15	Função de distribuição de mínima distância entre todos os sítios atômicos do kaempferol e metanol. A linha azul corresponde a coordenação obtida através desta função.	54
6.16	Convergência estatística do valor médio da energia de transição $\pi \rightarrow \pi^*$ do kaempferol em metanol obtidas na micro camada de solvatação.	55
6.17	Convergência estatística do valor médio da energia de transição $\pi \rightarrow \pi^*$ do kaempferol em metanol obtida na primeira camada de solvatação.	56
6.18	Convergência estatística do valor médio da energia de transição $\pi \rightarrow \pi^*$ do kaempferol em metanol obtida na segunda camada de solvatação.	56

Lista de Tabelas

6.1	Parâmetros de Lennard-Jones e distribuição de carga para a molécula de quercetina.	37
6.2	Estatística de formação de pontes de hidrogênios entre a quercetina e as moléculas de metanol e as suas energias médias de transição $\pi \rightarrow \pi^*$	38
6.3	Parâmetros de Lennard-Jones e distribuição de carga para a molécula de kaempferol.	47
6.4	Estatística de formação de pontes de hidrogênios entre a kaempferol e as moléculas de metanol e as suas energias médias de transição $\pi \rightarrow \pi^*$	53

Capítulo 1

Introdução

1.1 Introdução

Através dos anos, a simulação computacional vem obtendo grande interesse no estudo da base molecular do meio de interação bem como no que diz respeito aos processos biológicos [1]. Uma base complementar é dada pela simulação computacional a observações experimentais [1]. De fato, fenômenos que ocorrem em solução líquida e que não são bem entendidos através de observações experimentais vem sendo muito bem "explicados" pela modelagem molecular.

Vale a pena notar também que a descrição teórica dos efeitos de solvente nas propriedades espectroscópicas e conformacionais de compostos orgânicos por meios de simulação computacional de líquidos vem sendo investigada com grande interesse, uma vez que a maioria dos experimentos é realizada em solução [2].

Devido ao progresso nos métodos quânticos utilizados em diversos programas computacionais bem como o aumento da velocidade de processamento de dados por computadores de baixo custo, cálculos de propriedades espectroscópicas como o de excitação na região do ultravioleta visível (Uv-vis), vêm sendo investigados [2].

Assim, para a simulação de diversos processos biomoleculares que, de fato, tendo como base a técnica combinada ou híbrida bem conhecida como mecânica quântica / mecânica-molecular (QM/MM) (Quantum Mechanics / Molecular Mechanics) envolvem modificações na estrutura eletrônica de compostos orgânicos como, por exemplo, a excitação eletrônica [2].

Em particular, esforços têm sido realizados para investigar teoricamente as propriedades eletrônicas de várias biomoléculas utilizando nos cálculos efeitos de solvente [3]. Adicionar efeitos de solvente em biomoléculas significa modelar um sistema real e entender melhor a estrutura e reatividade deste [4].

Mas, por que estudar biomoléculas? Porque, há vários séculos, o homem vem sofrendo de doenças de trato não infeccioso como câncer e doenças coronárias [5]. Devido a esse fato, diversos pesquisadores de áreas distintas têm investigado compostos naturais por causa dos inúmeros benefícios à nossa saúde [5].

Flavonóides, estilbenos, taninos, terpenos e esteróides vêm sendo alvo de diversos estudos experimentais e teóricos. Flavonóides são biocompostos naturais polifenólicos encontrados principalmente na uva, vinho, maçã, chá e amora [6, 7]. Esses biocompostos têm atraído considerável atenção da comunidade científica devido as suas propriedades biológicas e farmacológicas, tais como por exemplo, propriedades antioxidantes, anti-HIV, anticarcinogênicas, anti-inflamatórias, antivirais e anti-alérgicas [8, 9]. Baseado em suas estruturas, os flavonóides são divididos em várias classes tais como: catequinas, antocianidinas, isoflavonas, flavonas, flavanonas e flavonols.

O interesse pelas propriedades biológicas dos flavonóides tem aumentado pelos anos desde a emergência do fenômeno conhecido como "*O paradoxo Francês*".

Este fenômeno derivou da observação das baixas taxas de mortalidade devido a doenças coronárias apesar de uma dieta rica em gordura saturada pelos franceses [9, 10]. De acordo com alguns estudos, o consumo diário de vinho tinto pelos franceses é um dos principais fatores por trás desse fenômeno [11]. Um suporte muito grande é dado a esta explicação devido a alta concentração de biocompostos polifenólicos, principalmente, os flavonols quercetina e kaempferol, na bebida sob discussão [12].

Infelizmente, neste momento, os mecanismos responsáveis pelas propriedades biológicas destes compostos não são completamente entendidas. Para melhor entender propriedades biológicas não claras alguns autores tem procurado por uma correlação entre propriedades moleculares estruturais e eletrônicas de compostos orgânicos com as suas potencialidades biológicas específicas [13, 14]. Vale a pena notar que estas investigações teóricas mencionadas anteriormente não levaram em consideração os efeitos de solvente.

Na natureza, pelo contrário, na maioria dos casos, biomoléculas são achadas em solução líquida. Desta forma, nesta investigação, para obter mais informação no que tange as propriedades eletrônicas das moléculas de kaempferol e quercetina em um meio realístico nós então modelamos os espectros de absorção eletrônica destes flavonols em solução metanólica.

Álcoois formam uma classe de compostos orgânicos com diversas aplicações científicas e tecnológicas úteis [15, 16]. De fato, é sabido que as propriedades físico-químicas de álcoois são relacionadas diretamente com o grupo funcional hidroxila deles e a capacidade

de formar forte pontes de hidrogênio [17, 18, 19].

As pontes de hidrogênio realizadas pela molécula de metanol tem sido um importante ponto de investigação de diversos artigos [20, 21, 22, 23]. Esta molécula alcoólica mais simples é largamente usada como solvente em soluções para identificar compostos polifenólicos pelo o método de cromatografia líquida de alta performance (HPLC)(high-performance liquid chromatography) [24, 25, 26].

A metodologia aplicada para computar os espectros de absorção eletrônica da quercetina e do kaempferol em meio metanólico é uma aproximação elegante QM/MM combinada, melhor conhecida como metodologia seqüencial Monte Carlo / mecânica quântica [27]. As funções de distribuição de mínima distância e de distribuição de pares bem como as pontes de hidrogênio foram usadas como um meio adequado de investigação do arranjo formado entre kaempferol e quercetina e as moléculas de metanol como solvente.

Os modelos teóricos propostos neste trabalho foram diretamente comparados com as observações experimentais disponíveis com o objetivo de serem validados, e através desta comparação, um acordo muito bom entre resultados teóricos e observações experimentais disponíveis foi observado.

No capítulo 2 descrevemos os métodos quânticos utilizados neste trabalho e o método de Hartree-Fock que serve de base teórica para métodos semiempíricos e da teoria do funcional da densidade.

Discutiremos no capítulo 3 os métodos clássicos utilizados nesta dissertação. O método Monte Carlo será discutido nesta oportunidade. A discussão em torno de ensembles, a função de autocorrelação da energia, potenciais de interação e a técnica de obtenção das camadas de solvatação utilizadas nos cálculos quânticos também serão discutidas neste capítulo.

No capítulo 4 explicaremos o procedimento da técnica combinada seqüencial Monte Carlo / mecânica quântica. No capítulo 5 descreveremos como os sistemas estudados foram modelados em solução metanólica.

No capítulo 6 reportaremos os resultados obtidos neste trabalho através das interações intermoleculares via pontes de hidrogênio e espectros eletrônicos em solução metanólica dos flavonols aqui investigados e para finalizar as conclusões obtidas neste trabalho serão

apresentadas no capítulo 7.

Capítulo 2

Métodos Quânticos

2.1 Métodos Quânticos

A teoria de Hartree-Fock será o primeiro método quântico a ser descrito nesta dissertação. Apesar de não ser diretamente utilizada aqui, este método serve de base para os métodos aqui aplicados como a parametrização semi-empírica INDO/S-CI.

Para uma descrição mais profunda dos métodos quânticos comumente utilizados e descritos neste trabalho deixamos como referência [28, 29, 30, 31, 32, 33].

2.2 Método Hartree-Fock

Quanticamente, a descrição de um sistema de partículas deve ser feita através da resolução da famosa equação de Schrödinger:

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

onde

$$\hat{H} = \hat{T} + \hat{V} \quad (2.2)$$

Na equação 2.2 os termos \hat{T} e \hat{V} são, respectivamente, os operadores energia cinética e energia potencial. A função de onda Ψ nesta equação atua como uma autofunção do operador Hamiltoniano \hat{H} . Esta autofunção descreve como as partículas de um sistema se comportam através do operador \hat{V} .

Considerando as interações elétron-elétron, núcleo-núcleo e elétron-núcleo, o operador Hamiltoniano é dado por (em unidades atômicas):

$$\hat{H} = -\sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{A=1}^M \frac{1}{2M_A} \nabla_A^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{|r_i - R_A|} + \sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{|R_A - R_B|} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>1}^N \frac{1}{|r_i - r_j|} \quad (2.3)$$

onde o número de elétrons e núcleos são dados respectivamente por "N" e "M", $r_i = (i = 1, \dots, N)$ e $R_A = (A = 1, \dots, M)$ correspondem às localizações dos elétrons e núcleos. Na equação 2.3, do primeiro ao último termo temos respectivamente a energia cinética dos elétrons, energia cinética dos núcleos, interação entre elétrons e núcleos, núcleos-núcleos e elétrons-elétrons.

Fazendo uso da aproximação de Born-Oppenheimer, a qual implica que os núcleos são tratados como cargas pontuais fixas em suas posições, para descrever a movimentação dos elétrons, a equação 2.3 será reescrita como:

$$\hat{H}_{elec} = - \sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{|r_i - R_A|} + \sum_i^N \sum_j^N \frac{1}{|r_i - r_j|} \quad (2.4)$$

O segundo termo da equação 2.3 foi removido devido ao fato de que através dessa aproximação, os núcleos estão imóveis. Por essa imobilidade, o último termo que corresponde a repulsão nuclear é constante.

Seguindo essa linha de raciocínio, a equação de Schrödinger pode ser dividida em uma dependência nuclear e outra eletrônica fazendo com que a Hamiltoniana eletrônica \hat{H}_{elec} seja escrita como:

$$\hat{H}_{elec} \Psi_{elec} = E_{elec} \Psi_{elec} \quad (2.5)$$

Esta aproximação considera os elétrons como partículas distinguíveis. No entanto, elétrons são partículas indistinguíveis de spin fracionário (em outras palavras férmions), e segundo o princípio de exclusão de Pauli, dois férmions não podem ocupar o mesmo estado quântico. Desta forma, a função de onda fermiônica deve ser anti-simétrica sob mudança de partícula.

Isto significa que, se dois elétrons são trocados a função de onda deve mudar de sinal. A aproximação de Hartree não contém esta propriedade e devido a isso, a descrição eletrônica é, de fato, incompleta.

Assim, para resolver esse problema devemos introduzir o princípio de exclusão de Pauli. De fato, a tarefa de introduzir este princípio não é árdua. Pode-se fazer isso facilmente

por meios de uma função de onda anti-simétrica proposta na forma de um determinante de Slater:

$$\Psi_{HF}(x_1, x_2, \dots, x_N) = \frac{1}{\sqrt{n!}} \begin{vmatrix} \chi_1(1) & \chi_2(1) & \cdots & \chi_N(1) \\ \chi_1(2) & \chi_2(2) & \cdots & \chi_N(2) \\ \dots & \dots & \ddots & \vdots \\ \chi_1(N) & \chi_2(N) & \dots & \chi_N(N) \end{vmatrix}$$

$$= \text{SD}\{\chi_1(1)\chi_2(2)\cdots\chi_N(N)\} \quad (2.6)$$

o termo $\frac{1}{\sqrt{n!}}$ na equação 2.6 é o fator de normalização. Os termos χ são conhecidos como spin-orbitais.

$$\chi(x) = \psi(r)\alpha(w)$$

ou

$$\chi(x) = \psi(r)\beta(w) \quad (2.7)$$

sendo o termo ψ a auto-função espacial e $\alpha(w)$ e $\beta(w)$ as auto-funções com dependência de spin (up e down, respectivamente).

De fato, esse determinante é utilizado para melhor descrever a equação de Schrödinger levando em consideração a anti-simetrização de férmions ou, em outras palavras, obdecer o princípio de exclusão de Pauli [28, 29].

Conhecidas como spin-orbital, as funções χ_i , como o próprio nome diz, descrevem espacialmente os orbitais e os spin dos elétrons. Ao serem descritas pelas equações de Hartree-Fock, estas funções são dadas por:

$$h(1)\chi_a(1) + \sum_{b \neq a}^N \left[\int dx_2 \frac{|\chi_b(2)|^2}{r_{1,2}} \right] \chi_a(1) - \sum_{b \neq a}^N \left[\int dx_2 \frac{|\chi_b^*(2)\chi_a(2)|}{r_{1,2}} \right] \chi_b(1) \quad (2.8)$$

Vale a pena, neste momento, definir-mos dois importantes operadores que são de fundamental importância na teoria de Hartree-Fock:

$$j_b(1)\chi_a(1) = \left[\int dx_2 \frac{\chi_b^*(2)\chi_b(2)}{r_{1,2}} \right] \chi_a(1) \quad (2.9)$$

e

$$k_b(1)\chi_a(1) = \left[\int dx_2 \frac{\chi_b^*(2)\chi_a(2)}{r_{1,2}} \right] \chi_b(1) \quad (2.10)$$

Os termos j e k são, respectivamente, os operadores de Coulomb e o de troca. Como pode-se notar, estes operadores foram definidos por meios das suas aplicações nos spin-orbitais [28, 29]. A energia advinda por meio do operador de Coulomb é semelhante a energia eletrostática clássica entre duas distribuições de cargas e não existe conexão clássica com o operador de troca [28, 29]. A energia obtida através deste operador corresponde a uma estabilização extra que surge pela anti-simetrização da função de onda [28, 29, 30].

A partir daí a equação de Hartree-Fock é reescrita como:

$$f(1)\chi_a(1) = \left[h(1) + \sum_{b \neq a}^N (j_b(1) - k_b(1)) \right] \chi_a(1) = \varepsilon_a \chi_a(1) \quad (2.11)$$

sendo o termo $f(1)$ conhecido como Operador de Fock.

Outra forma de resolver a equação de Hartree-Fock pode ser realizada pela proposta desenvolvida por Roothan que se utiliza de uma combinação linear de funções de base dadas por [28, 29]:

$$\Psi_j = \sum C_{j\mu} \Phi_\mu \quad (2.12)$$

A equação de Hartree-Fock é reescrita da seguinte forma usando essa proposta:

$$FC = SC\varepsilon \quad (2.13)$$

sendo F a matriz de Fock, C a matriz formada pelos coeficientes da expansão, S representa a matriz sobreposição e ε sendo a matriz diagonal dos autovalores de energia. A equação secular 2.13 é conhecida como equação de Hartree-Fock Roothan [28, 30].

2.3 Método de interação de configuração

O método Hartree-Fock considera as interações entre elétrons somente de uma forma média auto-consistente (SCF) (Self Consistent Field) [29, 32]. A interação instantânea entre elétrons deve ser levada em consideração [28, 32]. Um ponto importante deve ser levado em consideração nesta interação descrita previamente: a correlação eletrônica. A correlação eletrônica descreve a interação de cada elétron com o outro em um sistema quântico [32]. A energia de correlação eletrônica é de fundamental importância na descrição de fenômenos eletrônicos em sistemas atômicos e moleculares [32]. Esta energia é computada como:

$$E_{Corr} = E_0 - E_{HF} \quad (2.14)$$

Na equação acima, o termo E_{HF} é a energia computada pelo método HF e o termo E_0 é a energia exata não relativística.

Para se calcular a energia de correlação é normalmente utilizada a técnica de interação de configurações (CI) (Configuration Interaction).

Ao invés de utilizar um único determinante de Slater como no método Hartree-Fock, esta técnica utiliza uma combinação linear de vários determinantes de Slater de um sistema formado por um número n de elétrons através da construção do auto-estado $|\Psi\rangle$ do operador \hat{H} [29, 32]. Vale a pena ressaltar que ao se expandir todos esses determinantes é obtido todas as combinações possíveis de descrição dos estados eletrônicos de um determinado sistema [29]. O estado fundamental obtido pelo método Hartree-Fock serve de base para a descrição de todas as excitações possíveis [29].

Uma excitação simples é descrita através de um determinante mono-excitado $|\Psi_a^r\rangle$. Esse determinante descreve a excitação de um elétron de um spin-orbital ocupado χ_a a um spin-orbital desocupado (virtual) χ^r . Para uma dupla excitação, o determinante é descrito como $|\Psi_{ab}^{rs}\rangle$, ou seja, dois elétrons previamente localizados nos spin-orbitais χ_a e χ_b são excitados para os spin-orbitais χ^r e χ^s , respectivamente. Para os estados que representam tripla, quarta etc... excitações a função de onda completa utilizando o

método CI para um certo estado eletrônico é dada por [28, 29, 30, 32]:

$$|\Psi\rangle = C_0|\Psi_0\rangle + \sum_{a,r} C_a^r |\Psi_a^r\rangle + \sum_{a<br<s} C_{ab}^{rs} |\Psi_{ab}^{rs}\rangle + \dots \quad (2.15)$$

Na equação 2.15 o termo $|\Psi_0\rangle$ representa o determinante base que contém todos os spin-orbitais ocupados. O método variacional é utilizado para se computar adequadamente a combinação linear dos determinantes de Slater [32]. Vale a pena notar que nesta expansão (2.15), a função de estado para o cálculo interação de configuração completo (FCI) (Full Configuration Interaction) é descrita. Caso seja utilizado um número menor de estados representado as excitações esta expansão fica conhecida como CI truncado. A partir disto, somos conduzidos às seguintes equações matriciais:

$$HC = EC \quad (2.16)$$

sendo H, C e E as matrizes representando o operador Hamiltoniano, coeficientes da expansão e a matriz diagonal com os autovalores energia, respectivamente. O menor valor destes autovalores corresponde a energia do estado fundamental. O segundo menor valor fornece a energia do primeiro estado excitado, o terceiro segundo estado excitado, etc.

O interesse neste momento está direcionado em quais spin-orbitais (ocupados ou não) representarão as diferentes configurações possíveis do sistema molecular [28, 29]. Os elétrons de valência são geralmente os elétrons alvo das correções da energia de Hartree-Fock [28]. Desta forma, nesta técnica quântica, configurações a serem consideradas devem estar mais próximas ao orbital ocupado de mais alta energia HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) e ao orbital virtual de mais baixa energia LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital).

Cálculos espectroscópicos são geralmente descritos utilizando somente a excitação simples devido ao fato de que as energias dos estados excitados são quase em sua totalidade dependentes diretamente das excitações simples [34]. Assim, o método de Interação de Configuração Simples (CIS) (Configuration interaction Single) é utilizado [34].

2.4 Métodos Semi-Empíricos

A estrutura matemática do método de Hartree-Fock é adequada para determinados tipos de sistema de tamanho moderado [30]. No entanto, para sistemas de grandes dimensões resolver as equações de Hartree-Fock se torna, de certa forma, intratável computacionalmente. Para resolver esse problema, surgem os métodos semi-empíricos. Sem abandonar a técnica SCF, estes métodos resolvem esse problema adicionando parâmetros para resolver as integrais de interação elétron-elétron [29].

Como exemplo, podemos citar: CNDO (Complete Neglect of Differential Overlap), INDO (Intermediate Neglect of Differential Overlap), NDDO (Neglect of Diatomic Differential Overlap), sendo estas aproximações baseadas na aproximação ZDO (Zero Differential Overlap Approximation).

Como mencionado anteriormente, as aproximações semi-empíricas tem como base a aproximação ZDO. Esta aproximação tem como característica principal a não consideração das sobreposições entre os orbitais atômicos levando em consideração apenas as integrais de dois elétrons [28]. As diferentes aproximações semi-empíricas se diferem apenas pelas aproximações e negligências sobre as integrais utilizadas.

2.4.1 Parametrização INDO/S

Como descrito previamente, inúmeras são as aproximações semi-empíricas bem como as suas especificidades. Enquanto existe um número grande de aproximações para calcular diversas propriedades tais como, por exemplo, a geometria molecular e calor de formação, o método INDO/S é muito utilizada para se calcular espectros eletrônicos de diversos compostos [31]. De fato, a técnica INDO/S é um método INDO que foi parametrizado para prever transições espectroscópicas [31]. O método INDO é baseado na aproximação ZDO incluindo todas as integrais de dois elétrons e de um centro [29, 31, 32].

Esta aproximação semi-empírica é muito utilizada principalmente devido ao fato de que ela foi parametrizada ao nível de CIS. Esta parametrização foi realizada usando es-

truturas experimentais e devido a isso não é utilizada para prever geometrias de estado fundamental [31]. Vale a pena ressaltar que esta aproximação prediz com uma excelente precisão as energias de excitação mais baixas $\pi \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \pi^*$ para sistemas contendo átomos de hidrogênio, primeira e segundas linhas da tabela periódica [29, 31, 32].

2.5 Teoria do Funcional da Densidade

A Teoria do Funcional da Densidade (DFT) (Density Functional Theory) surgiu como uma alternativa aos métodos conhecidos por *ab initio* (primeiros princípios) uma vez que esta metodologia inclui correlação eletrônica eficientemente que a possibilita modelar sistemas de tamanhos consideráveis.

Segundo essa teoria, qualquer propriedade no estado fundamental a ser computada pode ser obtida através do conhecimento do função $\rho(r)$ [36]. Desta forma, a energia eletrônica de um sistema (a qual denotaremos como E_e) é calculada em função de $\rho(r)$:

$$E_e = E_e[\rho(r)] \quad (2.17)$$

Através do importante trabalho pioneiro de Kohn e Sham [36] em que o problema de se calcular o termo $E_e[\rho(r)]$ foi resolvido através da seguinte equação:

$$\hat{h}_{efet}\psi_i(r) = \varepsilon_i\psi_i(r) \quad (2.18)$$

sendo $\hat{h}_{efet} = -\frac{\hbar^2}{2m_e}\nabla^2 + V_{efet}$. Os potenciais coulombianos externos dos núcleos (V_{ext}), coulombianos dos elétrons (V_{col}) e dos termos de troca e correlação (V_{tcorr}) estão inseridos no potencial efetivo (V_{efet}) da seguinte forma:

$$V_{efet} = V_{ext} + V_{col} + V_{tcorr} \quad (2.19)$$

A energia eletrônica nesse caso é dada por:

$$E_e = \sum_{i=1}^N \langle \psi_i | \hat{h} | \psi_i \rangle + \frac{1}{2} \int V_C \rho(r) dr + E_{tcorr} \quad (2.20)$$

sendo que:

$$V_{tcorr} = \frac{\delta E_{tcorr}}{\delta \rho(r)} \quad (2.21)$$

Vale a pena ressaltar que os termos E_{tcorr} e V_{tcorr} podem ser divididas em termos de troca t e de correlação $corr$ [36]:

$$E_{tcorr} = E_t + E_{corr}$$

$$V_{tcorr} = V_t + V_{corr} \quad (2.22)$$

A energia de troca-correlação é dada por:

$$E_{tcorr} = \int \varepsilon_{tcorr}(r) \rho dr = \int \varepsilon_t \rho(r) dr + \int \varepsilon_{corr} \rho(r) dr \quad (2.23)$$

Nós devemos adicionar novas aproximações devido ao fato de que não existem dependências funcionais precisas entre os termos ε_t , ε_{corr} e $\rho(r)$ [36, 33]. A aproximação de densidade local (LDA) (Local density approximation) utiliza ε_{tcorr} como função de ρ [33]. A aproximação de gradiente generalizado (GGA) (generalized gradient approximation) adiciona a dependência em $|\nabla \rho(r)|$ e $\nabla^2 \rho(r)$ [36, 33].

O termo E_t nas aproximações híbridas é dado através uma combinação da energia de troca calculada ao inserir os orbitais de Kohn-Sham na equação 2.11 e da aproximação GGA e a energia de correlação é calculada pela expressão obtida na aproximação GGA [36, 33].

É importante notar que a densidade eletrônica total obtida por meios da técnica de Kohn-Sham é:

$$\rho(r) = \sum_{i=1}^N |\psi(r)|^2 \quad (2.24)$$

como pode ser observado, a densidade eletrônica é computada pela soma dos orbitais ocupados. Este resultado produz o valor exato para a densidade eletrônica sendo que ao se calcular esta a densidade eletrônica no método de Hartree-Fock, no entanto, um resultado médio é obtido [36, 33].

2.6 Método Chelpg

Nesta técnica, as cargas atômicas são ajustadas para descrever o potencial eletrostático molecular em diversos pontos através de grades de pontos ao redor da molécula [35, 34]. O potencial eletrostático molecular é computado em um grande número de pontos de rede distribuídos em um retângulo [35, 34].

Através desta técnica, todos os pontos dentro do raio de van-der-Waals são eliminados [35, 34].

As cargas atômicas que a serem computadas são as melhores que reproduzem o potencial eletrostático molecular são considerados válidos [35, 34]. Finalmente, neste procedimento, a soma obtida pelo o cálculo das cargas atômicas tem que ser igual a carga total do sistema molecular [35, 34].

Capítulo 3

Método de Simulação Monte Carlo

3.1 Método de Simulação Monte Carlo

Em 1952, Metropolis, Rosenbluth, Teller e Teller realizaram as primeiras simulações computacionais em computador conhecido como Maniac nos laboratórios de Los Alamos [33, 37]. Essas simulações deram corpo ao que conhecemos hoje como método de simulação Monte Carlo [33, 37, 38, 39]. O nome Monte Carlo foi obtido devido ao fato de que essa metodologia utiliza extensivamente números aleatórios em sua estrutura [33, 37, 38, 39].

Pouco tempo após (1957), Alder desenvolveu uma técnica que calculava as posições atômicas por meios das equações de movimento de Newton [33, 38]. Essa técnica foi batizada como Dinâmica Molecular [33, 38].

Atualmente, essas duas técnicas são largamente utilizadas para estudos teóricos de líquidos homogêneos ou não [33, 37, 38, 39]. De fato, a simulação computacional tem proporcionado detalhes valiosos que pesquisadores experimentais nem sempre conseguem obter ao nível microscópico [33, 37, 38, 39].

No entanto, é necessária atenção nas características das propriedades a serem almeçadas teoricamente. Se estas propriedades não forem dependentes do tempo, o método de Monte Carlo é fortemente indicado. Esta forte indicação está diretamente relacionada pelo baixo custo computacional em comparação ao método de simulação por Dinâmica Molecular levando a uma direta redução temporal [33, 37, 38, 39].

Nesta técnica independente do tempo, cada configuração aleatoriamente gerada é obtida por meios de uma técnica especial de escolha [33, 37, 38, 39]. A probabilidade de se obter uma configuração deve ser "pesada" pelo fator de Boltzmann $\exp(-V(r^N)/K_B T)$ onde o termo $V(r^N)$ é obtido da função de energia potencial [33, 37, 38, 39].

Como consequência da utilização do fator de Boltzmann, os valores médios de propriedades desejadas são calculadas por uma média simples obtida por cada um dos valores produzidos por cada configuração aceita. Para fins de ilustração desta técnica, sendo uma propriedade de interesse "X", o seu valor médio calculado utilizando N configurações será dado por:

$$\langle X \rangle = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N X(r^N) \quad (3.1)$$

Na simulação Monte Carlo, a configuração inicial de um sistema a ser estudado pode ser gerada aleatoriamente. A partir dessa configuração, novas configurações são geradas aleatoriamente por meios de translações e rotações em cada molécula alvo [33, 37, 38, 39]. A energia de cada configuração gerada é então calculada através da função de energia potencial. Caso a energia da nova configuração seja menor do que a sua antecessora essa nova configuração é aceita.

Se isso não ocorrer, o fator de Boltzmann é utilizado na diferença de energia [33, 37, 38]:

$$\exp[(V_{nova}(r^N) - V_{velha}(r^N)/K_B T)] \quad (3.2)$$

Logo depois é produzido um número aleatório entre 0 e 1 e este é diretamente comparado com o fator de Boltzmann [33, 37, 38, 39]. De fato, se esse número aleatório for menor do que o fator de Boltzmann a configuração é então aceita [33, 37, 38, 39]. Caso contrário, a configuração não é aceita e todo processo descrito é retomado até que uma nova configuração seja produzida [33, 37, 38, 39]. Como pode ser observado, cada configuração produzida só depende da sua antecessora para ser aceita ou não dependendo do histórico de configurações produzidas. Esta propriedade é uma característica das Cadeias de Markov [33, 38].

3.2 Ensembles

Devido a complexidade de se lidar com a evolução do tempo utilizando um número grande moléculas, Gibbs sugeriu que o ensemble médio pode ser utilizado, na descrição de variáveis envolvendo uma condição inicial, ao invés do tempo médio [33, 38, 40]. Vale a pena ressaltar que existem dois ensembles muito utilizados nas simulações Monte Carlo e de Dinâmica molecular: Ensemble Canônico e isobárico-isotérmico. No ensemble canônico

(NVT), o número de partículas N , volume V e temperatura T são mantidos constantes. No ensemble isobárico-isotérmico (NPT) o número de partículas N , a pressão P , e a temperatura T são mantidos constantes.

As quantidades previamente mencionadas são mantidas fixas. Outras quantidades de interesse são calculadas através de uma média sobre os membros do ensemble escolhido [33, 38]. Vale a pena chamar a atenção que para os ensembles NVT e NPT, respectivamente, o estado de equilíbrio é alcançado por meios da energia livre de Helmholtz F e de Gibbs G [33, 38].

A simulação de um sistema líquido requer a produção um conjunto de pontos estatisticamente significantes no espaço de fase ou, em outras palavras, configurações, e as propriedades de um determinado sistema podem ser calculadas através de uma média estatística utilizando todas estas configurações [33, 38]. As médias obtidas com técnicas dependentes e independentes do tempo são equivalentes como descrito pela hipótese ergódica [33, 38].

3.3 Condições de Contorno Periódicas e raio de corte

Para evitar os indesejados efeitos de superfície são largamente utilizadas condições de contorno periódicas sob a técnica de mínimas imagens [33, 38]. Por meios dessa técnica, uma caixa de simulação contendo um número " N " de moléculas é replicada por todo o espaço [38]. A movimentação realizada pelas moléculas na caixa original é, igualmente, realizada pelas moléculas imagem nas caixas replicadas. Desta forma, no momento em que uma determinada molécula é movimentada para a fora da caixa de simulação, o número de moléculas é mantido constante devido a entrada de uma molécula imagem no lado oposto [33, 38].

Infelizmente, por esse processo, uma periodicidade é adicionada [33, 38]. Esse problema é resolvido através da introdução de um raio de corte que, geralmente, tem a sua magnitude igual a metade do valor da aresta da caixa cúbica de simulação. Através desse raio, a simultânea interação com uma molécula e sua respectiva imagem por uma outra

molécula é, de fato, removida.

Na figura 3.1 é mostrado um exemplo contendo um sistema original formado por 5 moléculas originais (caixa azul) e suas réplicas (caixas brancas). O raio de corte é nesta figura representado por r_{cut} .

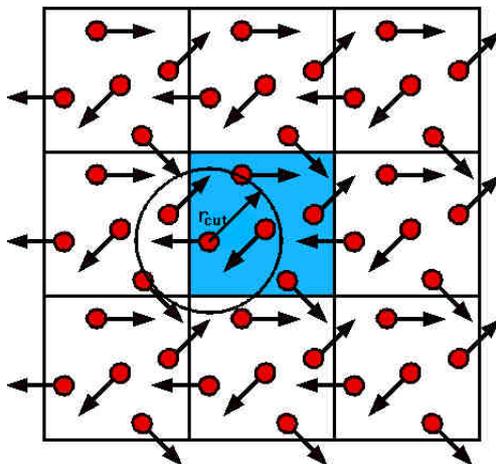


Figura 3.1: Exemplo bidimensional da técnica das réplicas com condições periódicas de contorno e a utilização de um raio de corte. Fonte: [41]

3.4 Função de Distribuição Radial de Pares e de Mínima Distância

A estrutura de um sistema líquido seja ele homogêneo ou não é melhor investigada através de função de distribuição radial de pares ($g(r)$) (fig. 3.2). A disposição radial mais provável de um par de sítios atômicos i e j é descrita por meios dessa função [42]. A função de distribuição radial é computada da seguinte forma:

$$g_{ij}(r) = \frac{N(N-1)}{\rho^2 Z} \int e^{\left[\frac{-U(r_{ij})}{KT}\right]} d^3r \quad (3.3)$$

sendo Z a função de partição do sistema estudado, ρ a densidade, K a constante de Boltzmann, N o número de partículas e U e T o potencial de interação e temperatura, respectivamente.

O número de moléculas (N) dispostas radialmente em torno de uma outra é obtido através da integração esférica da função de distribuição radial [3, 42]:

$$N(r) = \frac{4\pi N}{V} \int_0^r g(r)r^2 dr \quad (3.4)$$

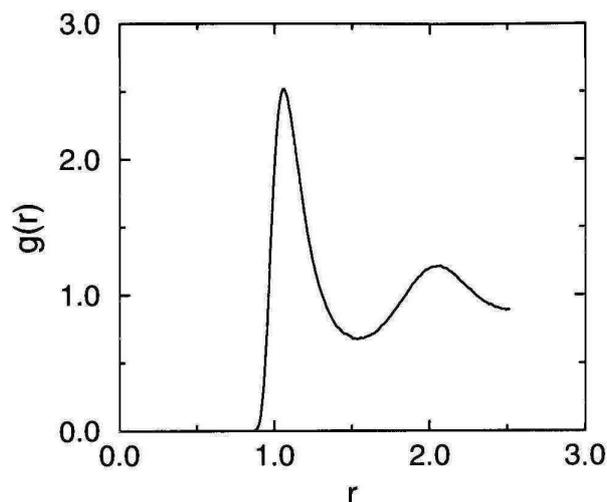


Figura 3.2: Exemplo de função de distribuição radial de sistemas fluidos.

Para se investigar a estrutura líquida do solvente formando camadas de solvatação ao redor do soluto de tamanho considerável (alongado) é adequado utilizar a função de distribuição de mínima distância (MDDF) [43, 44]. Esta função de distribuição é calculada usando a mínima distância entre todos os átomos do soluto e do solvente [43, 44].

A MDDF foi pela primeira vez utilizada no estudo solvatação da molécula de β -caroteno em diversos solventes [43]. Logo depois, esta função foi utilizada para descrever a solução aquosa de benzofenona por Georg et al. [44] e da solução metanólica de piceatanol por Andrade-Filho et al. [3] com o intuito de melhor descrever a conformação dos solventes utilizados em cada caso em torno de cada soluto sob investigação.

Embora muito utilizada em diversas simulações, a função de distribuição de centro de massa (g_{CM-CM}) não distribui homogeneamente o solvente em torno do soluto [43, 44]. Devido a esse problema de disposição líquida, a MDDF foi utilizada.

3.5 Correlação Estatística

Diversas configurações são produzidas pela simulação Monte Carlo e dentre estas existem muitas configurações que são consideradas correlacionadas estatisticamente [27, 34, 43, 44]. Os valores de uma determinada propriedade almejada e calculada em diversos cálculos quânticos obtidos usando configurações estatisticamente correlacionadas são desnecessárias no cálculo do valor médio destas propriedades, pois elas dificultam a convergência rápida bem como não produz informação nova deste valor médio [34, 43, 44].

Para eliminar essas configurações estatisticamente não-relevantes, se faz necessário o cálculo da função de autocorrelação da energia ($C(i)$) [27, 34, 43, 44]. Esta função é mais bem expressa na forma:

$$C(i) = \sum_i a_i e^{-\frac{i}{\tau_i}} \quad (3.5)$$

Uma propriedade de grande interessante é calculada usando a função de autocorrelação da energia. Essa propriedade é conhecida como intervalo de correlação " τ ". O intervalo de correlação é calculada como:

$$\tau = \int_0^{\infty} C(i) dt = c_1 \tau_1 + c_2 \tau_2 \quad (3.6)$$

A quantidade conhecida como ineficiência estatística (s) é calculada como: $s \approx 2\tau$. O valor obtido com esta quantidade dá informação sobre o intervalo de passos Monte Carlo o qual as configurações devem ser separadas para que estas sejam consideradas decorrelacionadas estatisticamente [27, 34, 43, 44]. Um valor próximo 15 % corresponde a uma pequena correlação [27, 34, 43, 44].

3.6 Potencial de Interação

Tipicamente em sistemas líquidos, a interação intermolecular entre dois sítios atômicos i e j de duas moléculas diferentes a e b é dada pela a combinação do potencial de Lennard-Jones (LJ) acrescido do potencial eletrostático de Coulomb:

$$U_{ij} = \sum_i^a \sum_j^b \left\{ 4\varepsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] + \frac{e^2 q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} \right\} \quad (3.7)$$

sendo $\varepsilon_{ij} = \sqrt{\varepsilon_{ii}\varepsilon_{jj}}$ e $\sigma_{ij} = \sqrt{\sigma_{ii}\sigma_{jj}}$ os termos do potencial de Lennard-Jones relacionados, respectivamente, a distância e a energia entre os sítios atômicos quando este potencial é nulo e mínimo.

Os termos q_i e r_{ij} correspondem as cargas parciais e distância entre os sítios atômicos. Esses parâmetros são descritos em simulações de líquidos através de diversos campos de força como o OPLS, CHARMM, AMBER, UFF entre outros.

Vale a pena ressaltar que na equação de Lennard-Jones, o termo repulsivo foi elevado ao expoente 12 por "convenção" uma vez que não existe fundamento físico desta escolha [45]. A única imposição a este expoente é que ele só deveria ser maior do que o termo atrativo, mas, com esse valor, diversas propriedades termodinâmicas de diversos gases nobres foram muito bem descritas [45].

O termo atrativo é sim físico. Ele está diretamente relacionada com a força de London ou de dispersão [32]. As forças de dispersão ou forças de London advêm da flutuação na densidade eletrônica de cada átomo [32]. Esta densidade produz uma indução eletrônica, por todo o espaço, que fazendo que haja a interação (atração) entre dois átomos [32]. London deduziu que esta força é o principal termo de interação intermolecular com exceção de moléculas polares [32].

Para moléculas polares as interações eletrostáticas se impõe sobre as não-eletrostáticas [32]. Por isso, o potencial de Coulomb deve ser adicionado ao potencial de Lennard-Jones.

Capítulo 4

Método Seqüencial Monte Carlo / mecânica quântica

4.1 Método Seqüencial Monte Carlo / mecânica quântica

O método Seqüencial Monte Carlo / mecânica quântica é uma técnica que trata inicialmente o sistema como um todo classicamente e logo após utiliza cálculos quânticos para descrever os sistema [46]. Desenvolvida por Coutinho e Canuto [27], esta metodologia produz resultados finais através de médias estatisticamente convergidas com um número pequeno de configurações [27, 43, 44, 46].

Este número pequeno, mas eficiente de configurações utilizadas para se obter um resultado de uma determinada propriedade através da convergência estatística é obtida através da análise da função de autocorrelação da energia [44, 46]. Desta forma, as únicas configurações utilizadas nos cálculos quânticos são as consideradas estatisticamente relevantes.

Caso as configurações não relevantes estatisticamente sejam consideradas nos cálculos quânticos, uma perda considerável de tempo é obtida, pois, pouca informação nova é obtida com estes tipos de configurações, e devido a este fato, uma convergência rápida da propriedade estudada não é alcançada [44, 46].

Esta metodologia vem sendo bastante utilizada para se estudar as propriedades eletrônicas e espectroscópicas de diversos sistemas biológicos com o intuito de tentar correlacionar as propriedades previamente mencionadas com determinadas propriedades biológicas. Simular efeitos de solvente em sistemas orgânicos possibilita, de fato, descrever apropriadamente diversos sistemas moleculares haja vista que muitos destes sistemas não são estudados experimentalmente devido ao fato de que propriedades químicas como, por exemplo, a baixa volatilidade do β -caroteno não permite que o espectro experimental de absorção em fase gasosa deste composto seja observado [43].

Infelizmente, este método possuía um "calcanhar de Aquilis". A polarização de soluto por meio da interação deste com o solvente não era computado adequadamente, pois, a não simultânea interação clássica e quântica do sistema como um todo não atualiza a polarização do soluto em cada configuração [44, 46, 47]. Para essa problemática, foi

desenvolvido o método ASEC (Average Statistically Electrostatic Configuration).

No momento em que cada simulação líquida Monte Carlo alcança o seu fim, normalmente, diversas configurações são produzidas e através do método seqüencial Monte Carlo / mecânica quântica só as configurações estatisticamente relevantes são utilizadas nos métodos quânticos e com isso uma média simples da determinada propriedade a ser estudada é realizada [44, 46, 47]. Pois bem, no método ASEC arranja-se as moléculas de solvente em torno do soluto como cargas pontuais e analisa-se como estas cargas polarizam o soluto [44, 46, 47].

Então, a próxima etapa a se realizar é uma nova simulação e obter de novo o arranjo de moléculas de solvente como cargas pontuais ao redor do soluto e trata a configuração com um determinado método quântico [44, 46, 47].

Para uma determinada propriedade, este procedimento é realizado até que a convergência seja alcançada [44, 46, 47].

Capítulo 5

Descrição dos sistemas estudados

5.1 Descrição dos sistemas estudados

Os líquidos moleculares formados pelas soluções metanólicas de quercetina e kaempferol foram modeladas em fase gasosa nesta dissertação de mestrado através do bem estabelecido funcional híbrido B3LYP e a função de base gaussiana 6-31+G(d,p). Esse cálculo foi realizado usando o programa Gaussian 98 [48].

Logo após essa otimização geométrica em fase gasosa, os flavonols utilizados aqui foram solvatados por 1000 moléculas de metanol usando uma caixa cúbica com dimensões definidas pela densidade experimental do metanol líquido em temperatura ambiente [49].

As interações intermoleculares foram calculadas através da soma dos potenciais de Lennard-Jones e de Coulomb. Os parâmetros de Lennard-Jones não-eletrostáticos da quercetina e do kaempferol foram obtidos através do campo de força OPLS-AA [50] (ver tabela 6.1 e 6.3). As cargas parciais foram computadas via o esquema desenvolvido por Breneman conhecido como CHELPG [35] usando a função de onda B3LYP/6-31+G(d,p). A simulação Monte Carlo foi realizada usando do programa Dice [51].

O algoritmo de Metrópolis e condições de contorno periódicas usando a técnica de mínimas imagens foram aplicadas no ensemble isocórico-isotérmico (NVT) [38]. Um raio de corte com magnitude igual a metade do comprimento da cada caixa de simulação dos líquidos moleculares sob estudo foi utilizado para truncar as interações intermoleculares [38].

Iniciando a simulação através de uma configuração aleatória, a solução metanólica de quercetina e de kaempferol foram termalizadas usando 5.0×10^7 passos Monte Carlo e logo depois equilibrado através de 2.0×10^8 passos Monte Carlo. Um passo Monte Carlo é realizado quando cada molécula de solvente é transladada infinitesimalmente nas três coordenadas cartesianas e rotacionadas por $\delta\theta = \pm 15^\circ$ em torno de um eixo escolhido aleatoriamente. Desta forma, novas configurações são produzidas depois de 1.0×10^3 passos Monte Carlo.

Para computar o valor médio da energia de transição $\pi \rightarrow \pi^*$ da quercetina e do kaempferol solvatados em metanol nós utilizamos a técnica QM/MM combinada Seqüen-

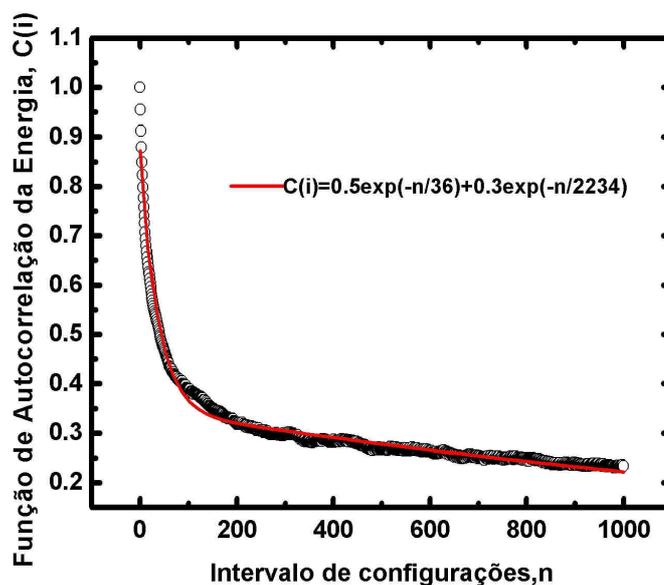


Figura 5.1: Função de autocorrelação da energia e melhor ajuste desta função da solução metanólica de quercetina.

cial Monte Carlo / mecânica quântica fazendo uma média estatística simples utilizando cada valor obtido através das energias de transição $\pi \rightarrow \pi^*$ utilizando somente configurações estatisticamente descorrelacionadas [52, 53, 54]. De fato, estas configurações estatisticamente descorrelacionadas foram selecionadas através da análise da função de autocorrelação da energia obtida em cada sistema [52, 53, 54]. Como pode ser observado nas figuras 5.1 e 5.2, para os sistemas líquidos contendo a quercetina e kaempferol como soluto, 125 e 153 configurações consideradas estatisticamente descorrelacionadas foram utilizadas para se obter o valor médio da transição $\pi \rightarrow \pi^*$, respectivamente [52, 53, 54].

Estas respectivas configurações foram separadas como menos de 15 e 14 % de correlação estatística.

Os valores médios das energias de transição $\pi \rightarrow \pi^*$ do sistema solvatado foi seguramente computado como uma média simples dos valores produzidos por cada configuração descorrelacionada, pois, a função de peso de Boltzmann foi considerada na técnica de amostragem de Metrópolis [53, 54]. Somente as pontes de hidrogênio, micro, primeira e segunda camadas de solvatação foram tratadas nos cálculos quânticos. Os espectros de

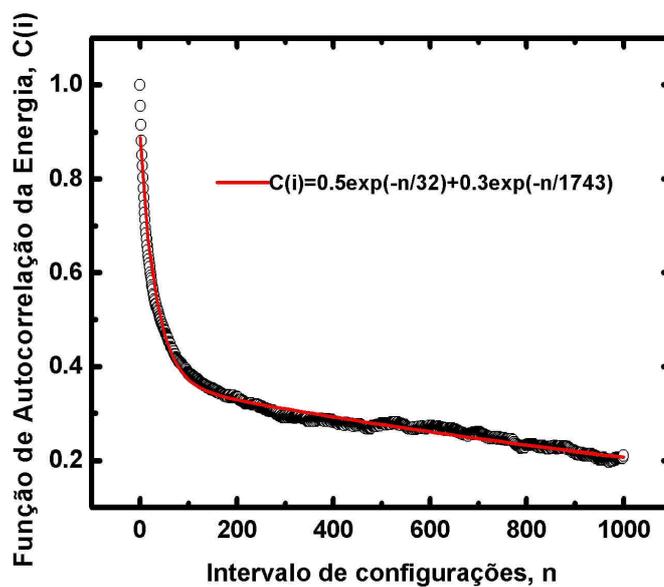


Figura 5.2: Função de autocorrelação da energia e melhor ajuste desta função da solução metanólica de kaempferol.

absorção foram computados pelo método quântico semi-empírico INDO/S-CI [55] implementado no programa ZINDO [56].

Capítulo 6

Resultados e Discussões

6.1 Quercetina

Uma das moléculas mais conhecidas pela a sua potente atividade anti-oxidante, a quercetina foi investigada teoricamente em fase líquida neste trabalho com o objetivo de ter melhor entendimento das interações intermoleculares com o metanol. Para esse fim, nós analisamos a interação intermolecular entre quercetina e metanol via pontes de hidrogênio e o efeito espectroscópico de diversas camadas de solvatação de metanol ao redor da quercetina.

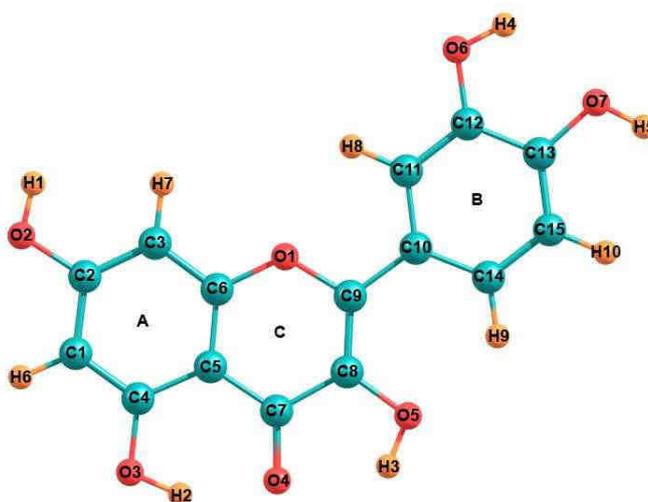


Figura 6.1: Estrutura molecular da quercetina e seus índices atômicos usados na tabela 6.1.

6.1.1 Pontes de hidrogênio

Como descrito na referência [57], flavonóides e outros biocompostos participam na inativação de radicais livres doando hidrogênios de hidroxila a estas moléculas instáveis.

Tabela 6.1: Parâmetros de Lennard-Jones e distribuição de carga para a molécula de quercetina.

Sítio	$\varepsilon(Kcal/mol)$	$\sigma(Angstrom)$	$q(a.u)$
C1	3.550	0.070	0.272
C2	3.550	0.070	0.396
C3	3.550	0.070	-0.384
C4	3.550	0.070	0.262
C5	3.550	0.070	0.662
C6	3.500	0.066	0.148
C7	3.750	0.105	-0.003
C8	3.550	0.070	0.148
C9	3.550	0.070	0.220
C10	3.500	0.066	-0.321
C11	3.550	0.070	0.467
C12	3.550	0.070	-0.525
C13	3.550	0.070	0.667
C14	3.550	0.070	-0.570
C15	3.550	0.070	0.623
O1	2.900	0.140	-0.172
O2	3.070	0.170	-0.658
O3	3.070	0.170	-0.661
O4	2.960	0.210	-0.550
O5	3.070	0.170	-0.628
O6	3.070	0.170	-0.714
O7	3.070	0.170	-0.699
H1	0.000	0.000	0.455
H2	0.000	0.000	0.499
H3	0.000	0.000	0.435
H4	0.000	0.000	0.462
H5	0.000	0.000	0.463
H6	2.420	0.030	0.245
H7	2.420	0.030	0.193
H8	2.420	0.030	0.217
H9	2.420	0.030	0.144
H10	2.420	0.030	0.142

Segundo Lugasi et al. [58], o número e posição de grupos hidroxila de flavonóides são um dos principais fatores responsáveis por este processo.

Em um artigo recente, Trouillas et al. [59] descreveram muitos aspectos do processo de formação de pontes de hidrogênio de flavonóides. Como descrito no artigo deles, o anel B dos flavonóides sob estudo (ver figuras 6.1 e 6.10) é o sítio mais importante no que tange a doação de hidrogênios aos radicais livres. De fato, a perda de hidrogênios de hidroxila destes biocompostos, infelizmente, poderia ser perigoso para a saúde humana devido ao fato de que se observaria, talvez, a formação de novos radicais livres mais potentes.

Felizmente para a nossa saúde, pontes de hidrogênio (HBs) são um dos principais fatores que podem evitar que este processo indesejado ocorra [57].

A investigação de certas funções de distribuição radial de pares em simulação com-

Tabela 6.2: Estatística de formação de pontes de hidrogênios entre a quercetina e as moléculas de metanol e as suas energias médias de transição $\pi \rightarrow \pi^*$.

<i>Number of HBs</i>	<i>Occurrence(%)</i>	$\pi \rightarrow \pi^*$ (nm)
1	0.4	358.40±0.97
2	12.5	358.53±1.13
3	23.5	356.31±1.58
4	26.9	356.79±0.89
5	23.5	358.54±0.94
6	6.7	357.11±1.03
7	6.5	357.25±1.08
<i>Total (HB shell)</i>	100	357.41±1.53

putacional de líquidos tem sido um dos principais requisitos para se obter as estruturas envolvidas diretamente em pontes de hidrogênio. Desta forma, nós plotamos e analisamos nas figuras 6.2 e 6.3 as funções de distribuição radial de pares entre os oxigênios de hidroxila e carbonila da quercetina e hidrogênio de hidroxila do metanol (g_{O-H}) e hidrogênios de hidroxila da quercetina e oxigênio do metanol (g_{H-O}), respectivamente.

Para a solução metanólica de quercetina, os primeiros picos nas funções de distribuição de pares g_{O2-H} , g_{O3-H} , g_{O4-H} , g_{O5-H} , g_{O6-H} e g_{O7-H} iniciam em 1.51, 1.45, 1.42, 1.46, 1.47 e 1.52 Å e terminam em um mínimo localizado em 2.45, 2.59, 2.55, 2.08, 2.46 e 2.29 Å, respectivamente [61]. A integração realizada até os respectivos mínimos resultaram em 0.07, 0.24, 0.24, 0.01, 0.35 e 0.38 moléculas de metanol [61].

As funções g_{H1-O} , g_{H2-O} , g_{H3-O} , g_{H4-O} e g_{H5-O} iniciam 1.42, 2.19, 1.63, 1.58 e 1.42 Å e terminam em um mínimo localizado em 2.54, 2.45, 2.75, 2.86 e 2.49 Å. Um total de 1.00, 0.01, 0.61, 0.58 e 0.99 moléculas de metanol são encontradas através da integração esférica até os respectivos mínimos da funções de distribuição radiais g_{H1-O} , g_{H2-O} , g_{H3-O} , g_{H4-O} e g_{H5-O} [61].

Neste trabalho, nós adotamos uma combinação de critérios geométricos e energéticos para definir as estruturas que estão, de fato, envolvidas em pontes de hidrogênios (HBs)

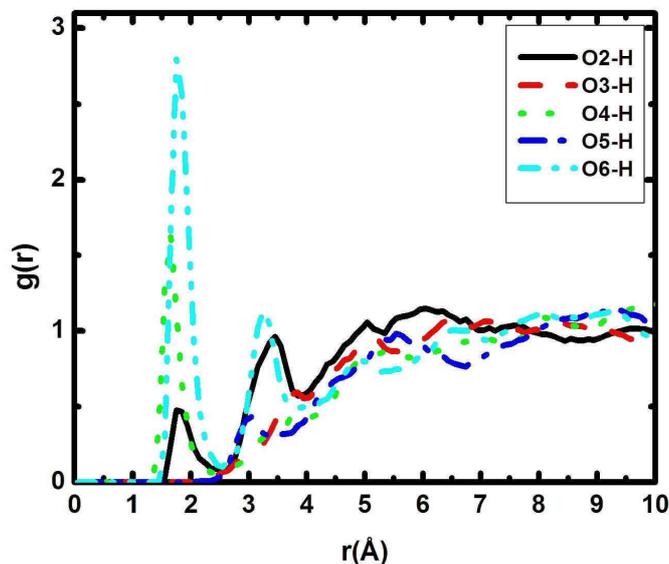


Figura 6.2: Funções de distribuição radial de pares entre os oxigênios de hidroxila e carbonila da quercetina e hidrogênio de hidroxila do metanol.

pois, como discutido anteriormente, em líquidos esta é a melhor escolha [61]. Assim, através da análise dos seguintes três critérios obtidos neste trabalho nós podemos obter informações sobre quais moléculas de metanol estão ligadas a quercetina via pontes de hidrogênio: Primeiro, a distância entre os sítios doador-aceitador (R_{DA}) deve ser menor do que 3.5 \AA [3, 52, 61]. Segundo, o ângulo AHD deve ser menor do que 40° e por último a energia de interação deve ser maior do que 6.0 Kcal/mol [3, 52, 61].

Assim, a análise realizada dentro do contexto de todos os critérios utilizados neste trabalho revelou que o número total de pontes de hidrogênio formados durante a simulação entre a quercetina foi de 446 pontes de hidrogênio [3, 52, 61]. Varia de um a sete o número de pontes de hidrogênio que a quercetina pode fazer com as moléculas de solvente utilizadas nesta dissertação [3, 52, 61].

Para estas estruturas envolvidas em pontes de hidrogênio, configurações ilustrativas aleatoriamente escolhidas são mostradas na figura 6.4. Nas tabela 6.2, nós reportamos os dados estatísticos com relação a ocorrência de HBs formadas entre as moléculas de quercetina com as moléculas de metanol.

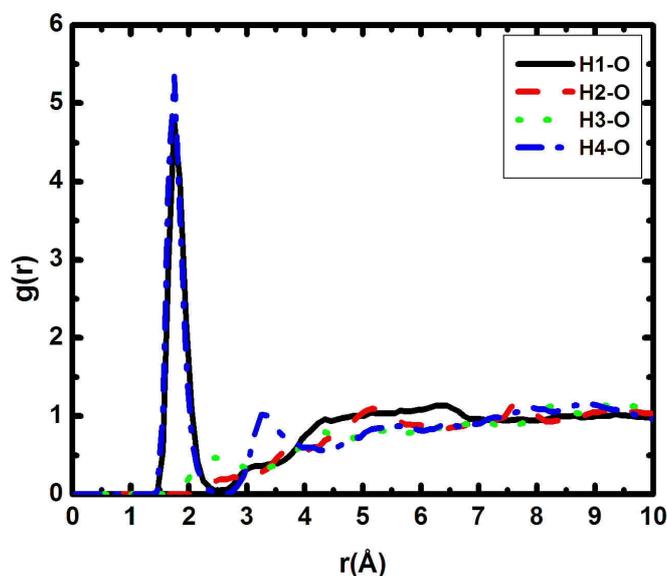


Figura 6.3: Funções de distribuição radial de pares entre os hidrogênios de hidroxila da quercetina e oxigênio do metanol.

Vale a pena notar que através destes resultados a habilidade dos oxigênios de hidroxila e grupos hidroxila das moléculas de quercetina em atuar como aceitador e doador de HBs não é explicitamente mostrada.

Desta forma, foi observado que em 2.2, 6.2, 6.2, 0.4, 9.6 e 0.9 % das configurações os sítios atômicos O2, O3, O4, O5, O6 e O7 da quercetina atuam como aceitadores de pontes de hidrogênio, respectivamente. Também, em 26.4, 8.5, 11.4 e 28.2 e em 28.7, 0.6, 11.9 e 29.1 % das configurações os grupos O2-H1, O5-H3, O6-H4, e O7-H5 da quercetina atuam como doadores de HBs, respectivamente.

Por meios destes resultados, observamos que a quercetina, é, teoricamente, melhor doadora do que aceitadora de HBs e que o anel B deste flavonol é o principal sítio envolvido na doação de pontes de hidrogênio. Isto está de excelente acordo com o que é conhecido [59].

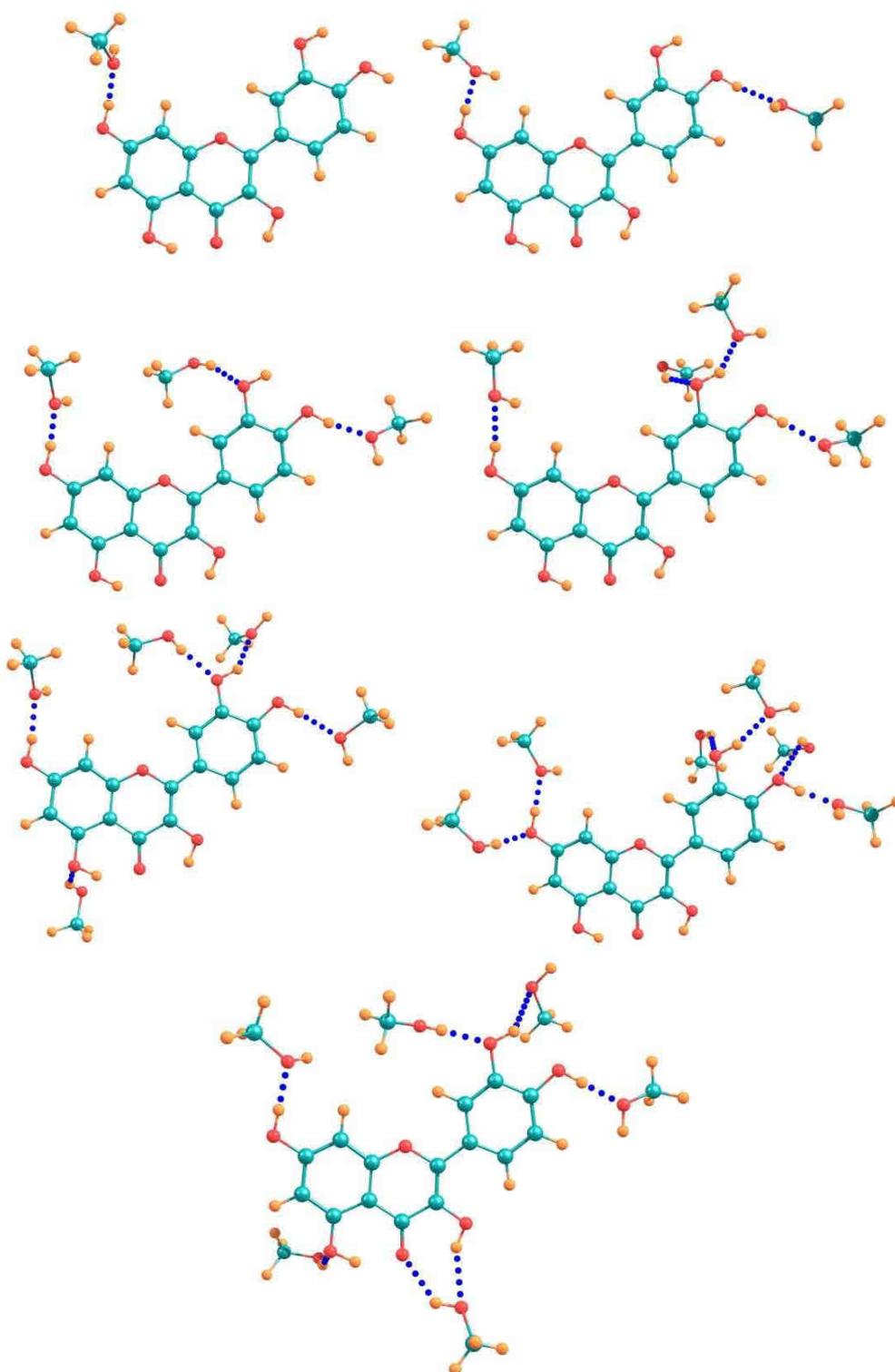


Figura 6.4: Configurações aleatoriamente escolhidas das interações de pontes de hidrogênio entre a quercetina e as moléculas de metanol.

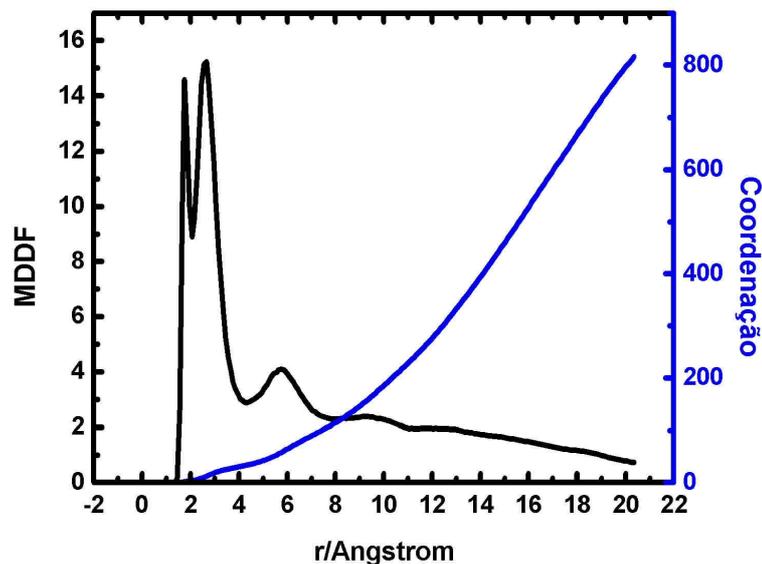


Figura 6.5: Função de distribuição de mínima distância entre todos os sítios atômicos da quercetina e metanol. A linha azul corresponde a coordenação obtida através desta função.

6.1.2 Espectro eletrônico

O espectro de absorção em fase gasosa será utilizado no decorrer dessa seção como ponto de partida para a investigação de como a solvatação modifica a energia de transição $\pi \rightarrow \pi^*$ da quercetina. Logo após, a mudança sob investigação será investigada através dos resultados computados dos espectros de absorção em solução. Para o caso isolado da quercetina, a energia de transição $\pi \rightarrow \pi^*$ foi calculada como 352.7 nm. O tanto que nós sabemos, infelizmente, esta energia de transição não foi ainda reportada experimentalmente.

O espectro de absorção da quercetina foi computado em diferentes formas usando, nos cálculos quânticos, a solvatação proporcionada pelas moléculas de metanol envolvidas em pontes de hidrogênio, micro, primeira e segunda camadas de solvatação.

Para começar nossas discursões com relação a energia de transição $\pi \rightarrow \pi^*$ da quercetina

solvatada em metanol nós mostramos na tabela 6.2 os resultados computados da energia de transição $\pi \rightarrow \pi^*$ da quercetina solvatada por moléculas de metanol que diretamente interagem via pontes de hidrogênio.

Para a quercetina, de uma a sete pontes de hidrogênio, o valor médio da energia de transição $\pi \rightarrow \pi^*$ para cada uma das configurações envolvidas em pontes de hidrogênio previamente descritas foi computada como 358.40 ± 0.97 , 358.53 ± 1.13 , 356.31 ± 1.58 , 357.79 ± 0.89 , 358.54 ± 0.94 , 357.11 ± 1.03 e 357.25 ± 1.08 nm, respectivamente [52, 59].

Para a camada de pontes de hidrogênio como um todo, o valor médio energia de transição $\pi \rightarrow \pi^*$ para a soluções metanólica de quercetina foi calculada como 357.41 ± 1.53 nm. Este valor computado não está em boa conformidade quando comparado com a observações experimentais de Robards et al. de 371 nm [61] e de Cornard et al. de 372 nm [62].

Para ter melhor comparação entre os resultados teóricos e experimentais nós solvata-mos a molécula de quercetina com mais moléculas de metanol através da primeira e se-gunda camadas de solvatação de metanol e não somente com moléculas ligadas via pontes de hidrogênio. Por propósitos de comparação com a camada de pontes de hidrogênio a camada de micro-solvatação foi levada também em consideração nos cálculos quânticos.

Cada uma das estruturas líquidas previamente mencionadas de moléculas de metanol ao redor da quercetina foram obtidas na função de distribuição de mínima distância [43, 44].

Levando em consideração a micro, primeira e segunda camadas de solvatação do líquido molecular contendo a quercetina a MDDF (figura 6.5) mostra três mínimos localizados em 2.10, 4.21 and 7.69 angstrom, respectivamente. Números de coordenação de 6, 36 e 108 moléculas de metanol em torno da quercetina foram computados através destes três respectivos mínimos. Configurações aleatoriamente escolhidas formando a micro, primeira e segunda camadas de solvatação da quercetina é ilustrada na figura 6.6.

Nós ilustramos nas figuras 6.7, 6.8 e 6.9 o valor médio das energias de transição $\pi \rightarrow \pi^*$ da micro, primeira e segunda camadas de solvatação da quercetina. Foi observado que os valores médios das energias de transição $\pi \rightarrow \pi^*$ da micro, primeira e segunda camadas de solvatação convergem, respectivamente, em 357.79 ± 1.15 , 368.36 ± 1.97 ,

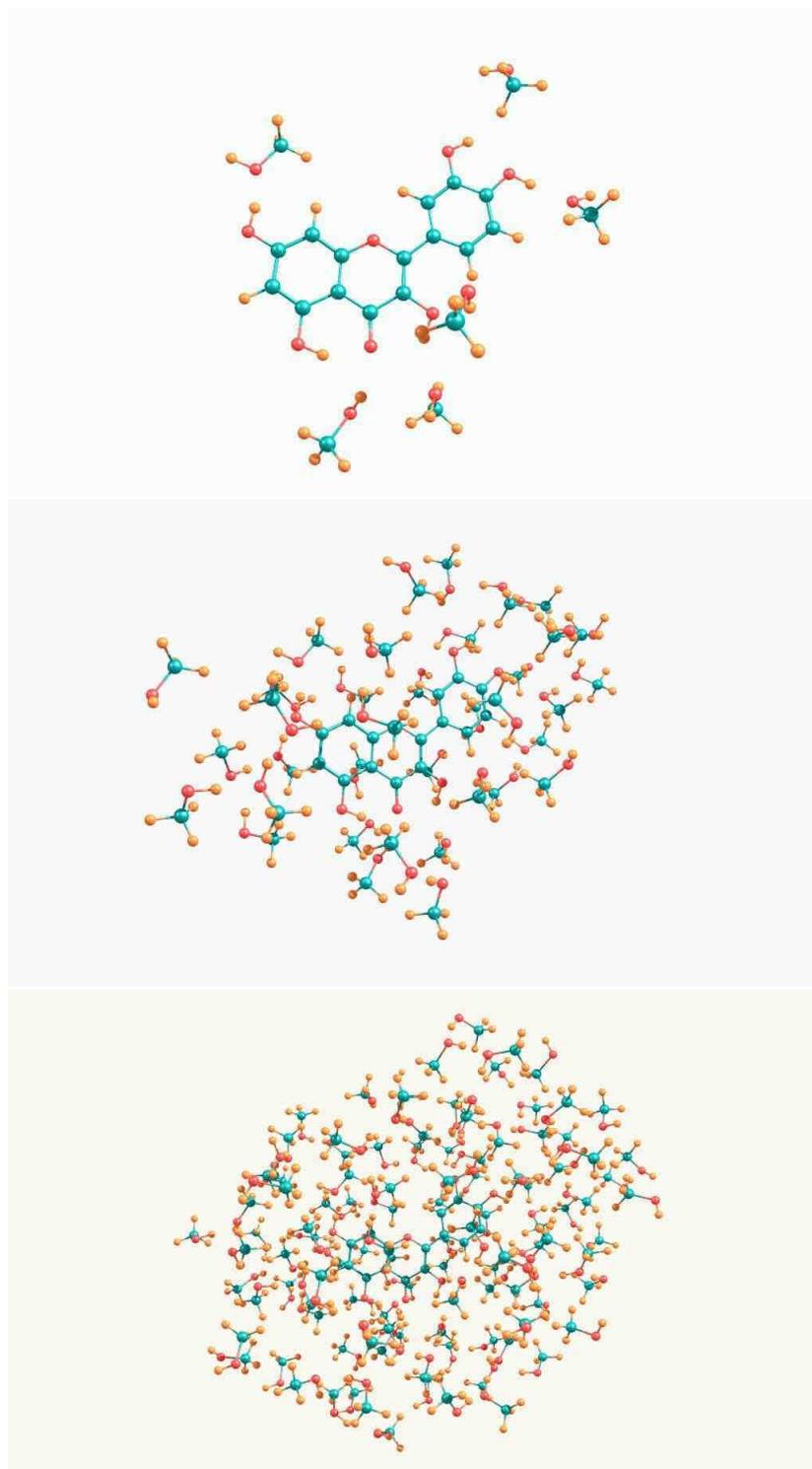


Figura 6.6: Configurações aleatoriamente escolhidas da micro, primeira e segunda camadas de solvatação de metanol em torno da quercetina (cima para baixo).

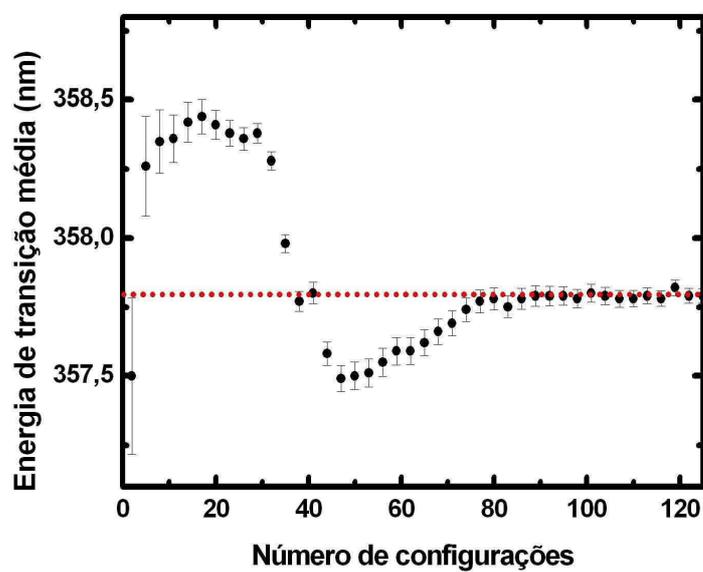


Figura 6.7: Convergência estatística do valor médio da energia de transição $\pi \rightarrow \pi^*$ da quercetina em metanol obtidas na micro camada de solvatação.

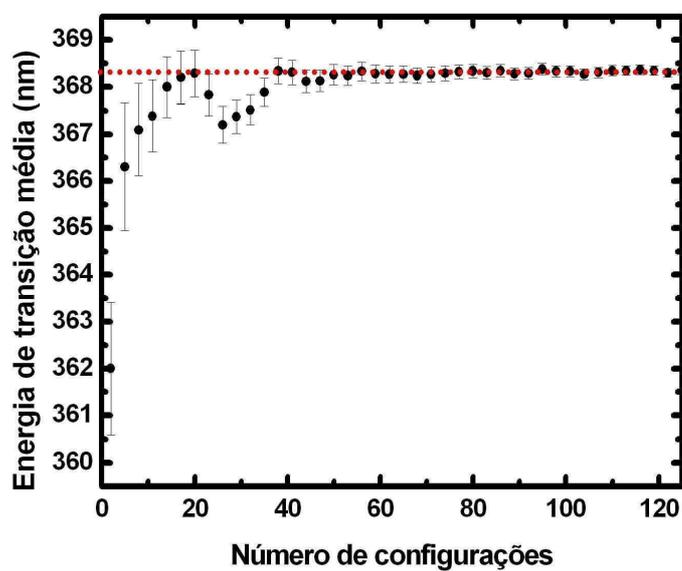


Figura 6.8: Convergência estatística do valor médio da energia de transição $\pi \rightarrow \pi^*$ da quercetina em metanol obtida na primeira camada de solvatação.

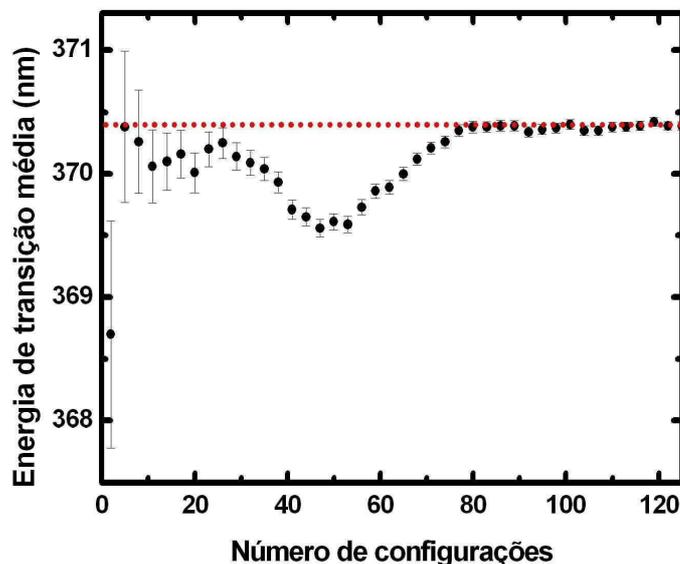


Figura 6.9: Convergência estatística do valor médio da energia de transição $\pi \rightarrow \pi^*$ da quercetina em metanol obtida na segunda camada de solvatação.

370.39 ± 2.11 nm.

Como pode ser notado com os resultados teóricos previamente mostrados, melhor comparação com as observações experimentais de Robards et al. [61] e de Cornard et al. [62] é obtida com a primeira e segunda camadas de solvatação. O efeito espectroscópico obtido com a micro camada de solvatação é similar ao da camada de pontes de hidrogênio.

6.2 Kaempferol

Para o caso do kaempferol, um dos principais flavonols envolvidos com ação anti-hiv, a mesma técnica de simulação realizada na solução metanólica de quercetina foi utilizado.

6.2.1 Pontes de hidrogênio

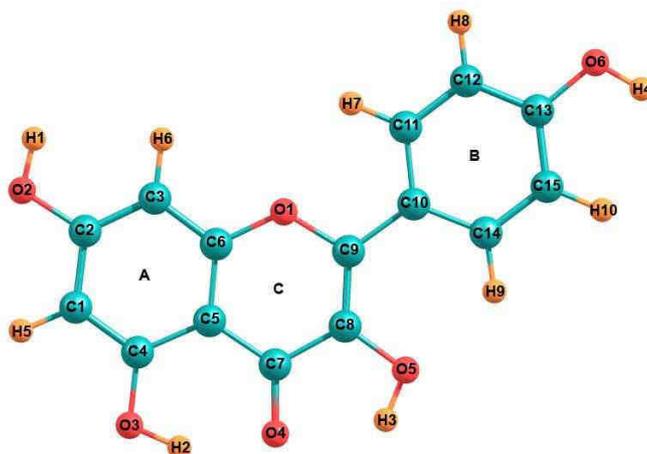


Figura 6.10: Estrutura molecular do kaempferol e seus índices atômicos usados na tabela 6.3.

Tabela 6.3: Parâmetros de Lennard-Jones e distribuição de carga para a molécula de kaempferol.

Sítio	$\epsilon(Kcal/mol)$	$\sigma(Angstrom)$	$q(a.u.)$
C1	3.550	0.070	-0.490
C2	3.550	0.070	0.550
C3	3.550	0.070	-0.557
C4	3.550	0.070	0.587
C5	3.550	0.070	-0.473
C6	3.500	0.066	0.464
C7	3.750	0.105	0.556
C8	3.550	0.070	0.114
C9	3.500	0.066	0.050
C10	3.500	0.070	0.176
C11	3.550	0.070	-0.179
C12	3.550	0.070	-0.187
C13	3.550	0.070	0.442
C14	3.550	0.070	-0.127
C15	3.550	0.070	-0.293
O1	2.900	0.140	-0.272
O2	3.070	0.170	-0.644
O3	3.070	0.170	-0.654
O4	2.960	0.210	-0.644
O5	3.070	0.170	-0.587
O6	3.070	0.170	-0.630
H1	0.000	0.000	0.432
H2	0.000	0.000	0.488
H3	0.000	0.000	0.441
H4	0.000	0.000	0.431
H5	2.420	0.030	0.234
H6	2.420	0.030	0.191
H7	2.420	0.030	0.123
H8	2.420	0.030	0.141
H9	2.420	0.030	0.166
H10	2.420	0.030	0.123

Para o outro flavonol utilizado neste trabalho (kaempferol), nós utilizamos os mesmos tipos de funções de distribuição radial de pares utilizados na solução metanólica de quercetina como um dos requisitos para a investigação da formação de pontes de hidrogênio.

Para a solução metanólica de kaempferol, os primeiros picos nas funções de distribuição radial de pares g_{O2-H} , g_{O3-H} , g_{O4-H} , g_{O5-H} e g_{O6-H} (ver figura 6.11), analogamente, iniciam em 1.54, 1.43, 1.36, 1.52 e 1.52 Å e terminam em um mínimo localizado em 2.47, 2.49, 2.48, 2.39 e 2.54 Å, respectivamente [61]. Um total de 0.07, 0.29, 0.30, 0.06 e 0.35 moléculas de metanol foram calculadas através da integração realizada até os respectivos mínimos das funções de distribuições radiais g_{O2-H} , g_{O3-H} , g_{O4-H} , g_{O5-H} e g_{O6-H} [61].

As funções de distribuição radial de pares g_{H1-O} , g_{H2-O} , g_{H3-O} , g_{H4-O} e g_{H5-O} (ver figura 6.12) iniciam 1.51, 1.92, 1.62 e 1.42 Å e terminam em um mínimo localizado em 2.54, 3.61, 2.74 e 2.54 Å. A integração esférica realizada nas funções de distribuição radial de pares g_{H1-O} , g_{H2-O} , g_{H3-O} , g_{H4-O} e g_{H5-O} dão um total de 1.01, 0.99, 0.62 e 1.00 moléculas de metanol, respectivamente [61].

Como realizado anteriormente para a quercetina, a molécula de kaempferol interage com a moléculas de metanol via pontes de hidrogênio se e somente se, a distância entre os sítios doador-aceitador (R_{DA}) for menor do que 3.3 Å [3, 52, 61], o ângulo AHD deve ser menor do que 40° para todos os sistemas e por último a energia de interação deve ser maior do que 5.0 e Kcal/mol [3, 52, 61].

Desta forma, a análise realizada dentro dos parâmetros previamente obtidos nesta dissertação revelou que o número total de pontes de hidrogênio formadas entre o kaempferol e metanol foi de 469 pontes de hidrogênio [3, 52, 61]. O kaempferol forma de uma a seis pontes de hidrogênio com as moléculas de metanol [3, 52, 61].

Para as estruturas envolvidas em pontes de hidrogênio, nós também mostramos na figura 6.13 configurações aleatoriamente escolhidas que formam de um a seis pontes de hidrogênio. Na tabela 6.4 foi descrito os dados estatísticos com relação a ocorrência de HBs formadas entre as moléculas de kaempferol com as moléculas de metanol.

Como descrito anteriormente, vale a pena notar que através dos resultados previamente descritos, a habilidade de doação e aceitação de pontes de hidrogênio do kaempferol não

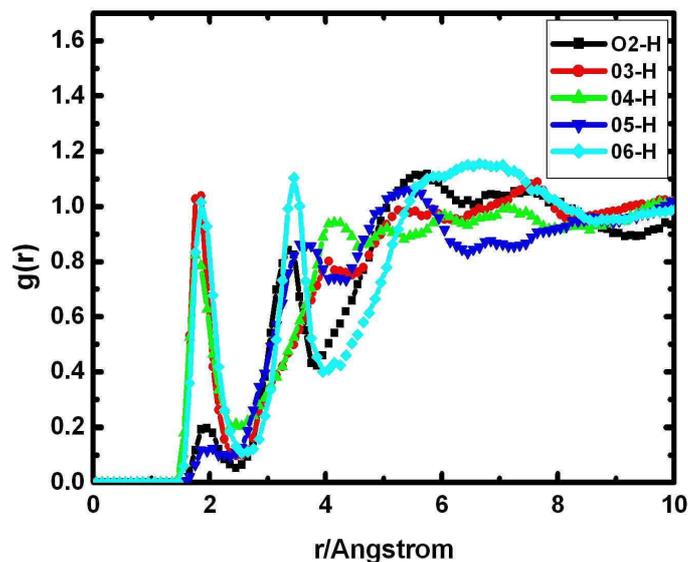


Figura 6.11: Funções de distribuição radial de pares entre os oxigênios de hidroxila e carbonila do kaempferol e hidrogênio de hidroxila do metanol.

é observada.

Desta forma, foi observado que em 2.1, 8.4, 7.4, 1.9 e 9.9 % das configurações os sítios atômicos O2, O3, O4, O5 e O6 do kaempferol atuam como aceitadores de pontes de hidrogênio, respectivamente e em 28.7, 0.6, 11.9 e 29.1 % das configurações os grupos O2-H1, O3-H2, O5-H3 e O6-H4 do kaempferol atuam como doadores de HBs, respectivamente.

Por meios destes resultados, observamos que os flavonols sob estudo são provavelmente melhor doadores do que aceitadores de HBs e como observado também com a quercetina, o anel B do kaempferol é o principal sítio envolvido na doação de pontes de hidrogênio [59].

6.2.2 Espectro eletrônico

Para o caso isolado do flavonol kaempferol, a energia de transição $\pi \rightarrow \pi^*$ foi computada como 350.5 nm. Infelizmente, como no caso da quercetina, esta energia de tran-

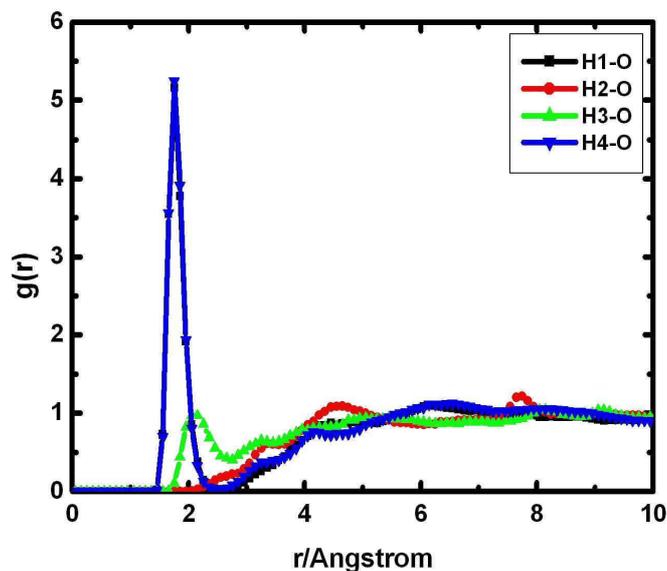


Figura 6.12: Funções de distribuição radial de pares entre os hidrogênios de hidroxila do kaempferol e oxigênio do metanol.

sição não foi observada experimentalmente.

Para começar nossas discussões com relação a energia de transição $\pi \rightarrow \pi^*$ das moléculas do kaempferol em metanol nós reportamos na tabela 6.4 os resultados obtidos das energias de transição $\pi \rightarrow \pi^*$ do flavonol kaempferol solvatado em metanol interagindo por pontes de hidrogênio.

Para o sistema contendo a molécula de kaempferol, de dois a seis pontes de hidrogênio, o valor médio da energia de transição $\pi \rightarrow \pi^*$ para cada uma das configurações interagindo via pontes de hidrogênio foi computada como 353.74 ± 1.10 , 354.16 ± 1.09 , 355.45 ± 1.27 , 354.12 ± 1.17 e 354.93 ± 0.98 nm, respectivamente [52, 59].

Para a camada de pontes de hidrogênio como um todo, o valor médio da energia de transição $\pi \rightarrow \pi^*$ para a solução metanólica de kaempferol foi calculada como 354.93 ± 0.95 nm. Como observado previamente para o caso da quercetina, esse valor computado não está em boa conformidade quando comparado com a observação experimental de Robards et al. de 367 nm [61].

Seguindo a técnica utilizada no caso da quercetina, nós solvatamos a molécula de

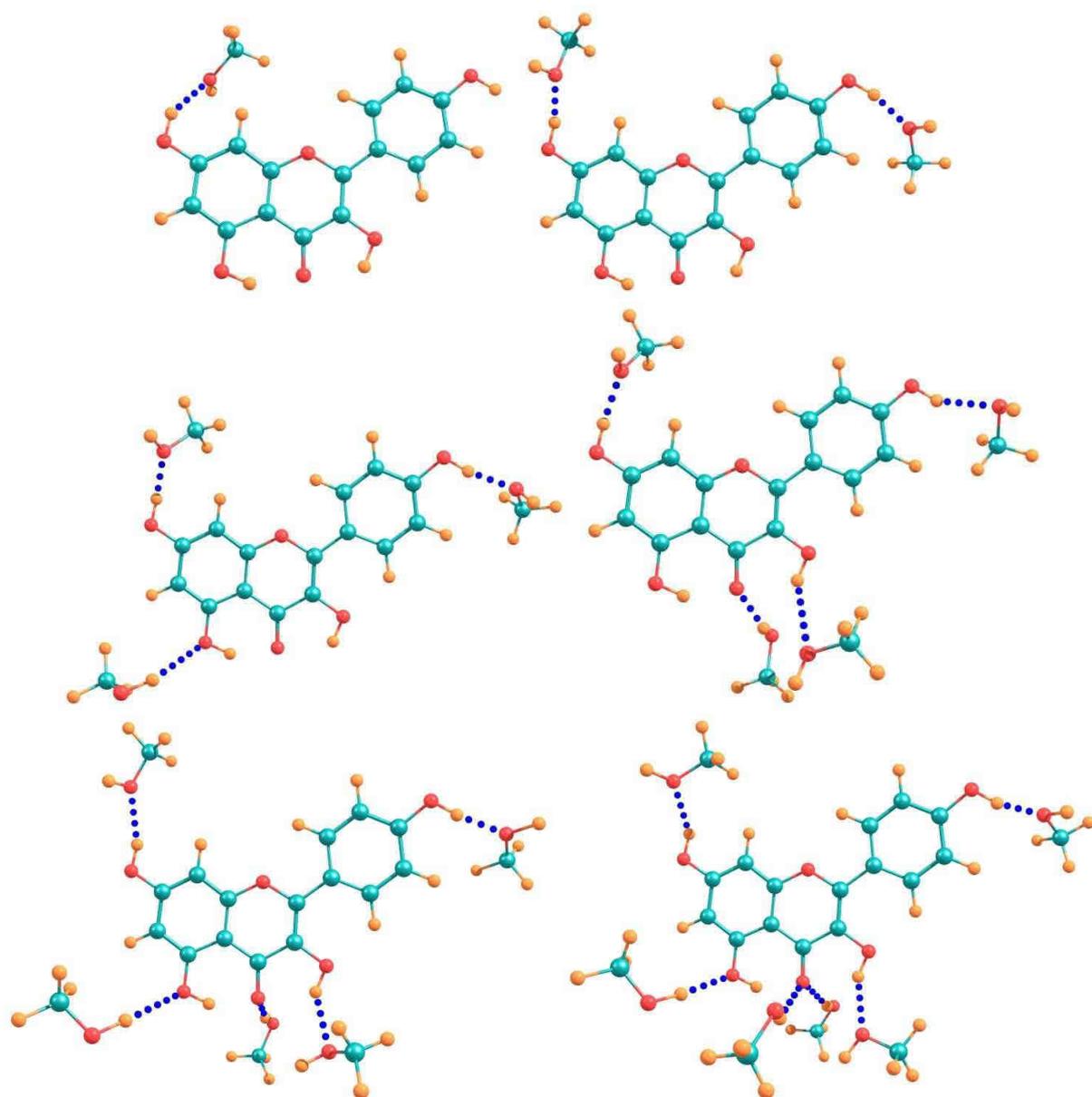


Figura 6.13: Configurações aleatoriamente escolhidas das interações de pontes de hidrogênio entre a quercetina e as moléculas de metanol.

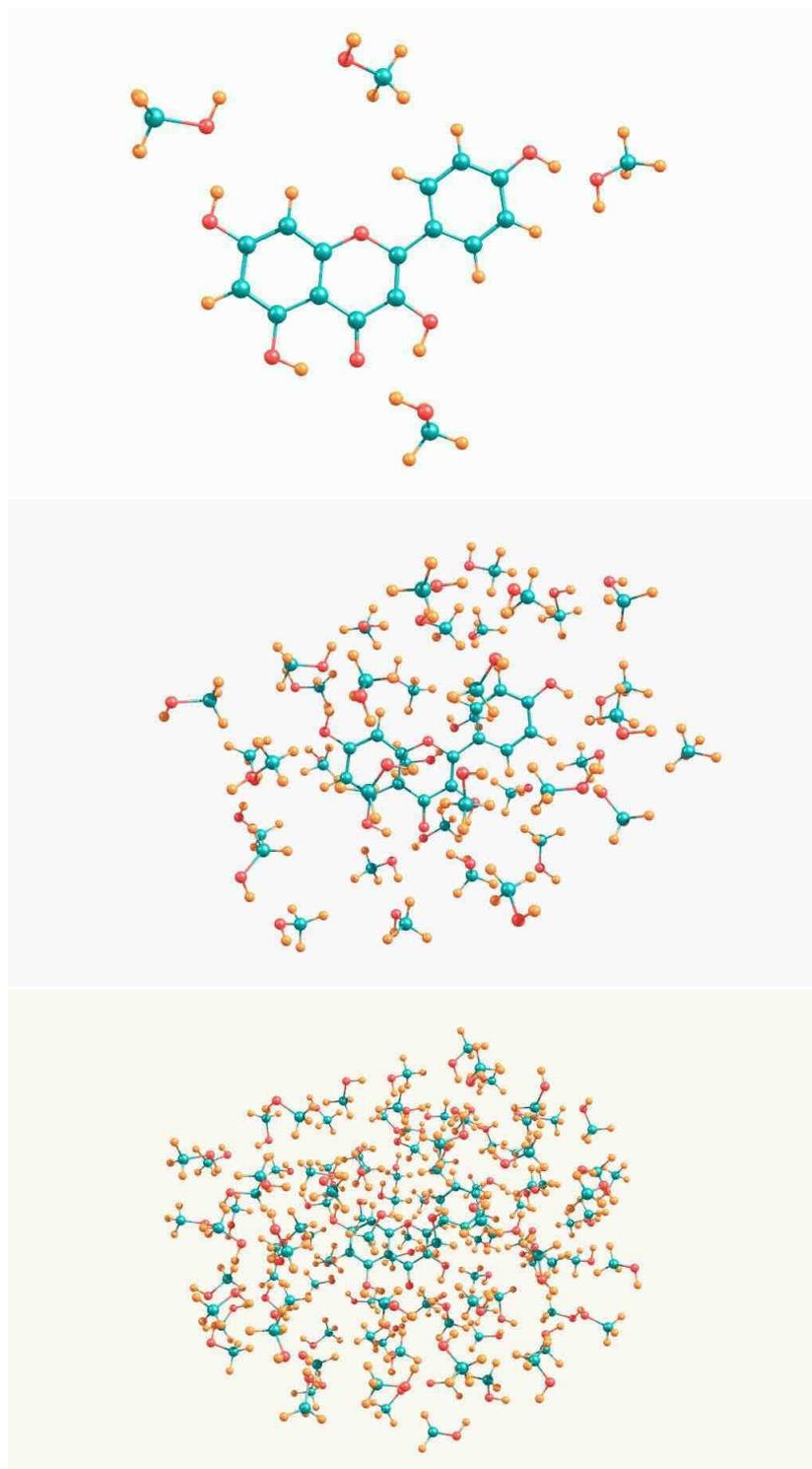


Figura 6.14: Configurações aleatoriamente escolhidas da micro, primeira e segunda camadas de solvatação de metanol em torno do kaempferol (cima para baixo).

Tabela 6.4: Estatística de formação de pontes de hidrogênios entre a kaempferol e as moléculas de metanol e as suas energias médias de transição $\pi \rightarrow \pi^*$.

<i>Number of HBs</i>	<i>Occurrence(%)</i>	$\pi \rightarrow \pi^*$ (nm)
1	0.2	352.8
2	13.2	353.74±1.10
3	22.1	354.16±1.09
4	40.0	355.45±1.27
5	19.1	354.12±1.17
6	5.4	354.93±0.95
<i>Total (HB shell)</i>	100	357.41±1.53

kaempferol com mais moléculas de metanol através da primeira e segunda camadas de solvatação de metanol (ver figuras 6.16 e 6.17). Também utilizamos nos cálculos quânticos a micro camada de solvatação de moléculas de metanol em torno do kaempferol (ver figura 6.16).

Cada uma das estruturas líquidas previamente mencionadas de moléculas de metanol ao redor do kaempferol é obtida através da MDFF (ver figura 6.15) [43, 44].

Para solução líquida de kaempferol formando a micro, primeira e segunda camadas de solvatação, a MDFF mostra três mínimos localizados em 2.00, 4.58 e 7.75 angstrom, respectivamente. Números de coordenação de 4, 37 e 107 moléculas de metanol em torno do kaempferol foram computados através destes respectivos mínimos. Configurações aleatoriamente escolhidas formando a micro, primeira e segunda camadas de solvatação de metanol em torno do kaempferol são ilustradas na figura 6.14.

Como pode ser observado, estas predições teóricas estão de muito melhor acordo as observações experimentais de 371 and 372 nm para o caso da quercetina [61, 62] e 367 nm para o caso do kaempferol em metanol [61]. Não necessariamente ligadas aos flavonols utilizados neste trabalho, o efeito espectroscópico das moléculas de metanol da micro camada de solvatação na energia de transição $\pi \rightarrow \pi^*$ é quase o mesmo. Os valores médios das energias de transição $\pi \rightarrow \pi^*$ da quercetina e kaempferol obtidos da segunda

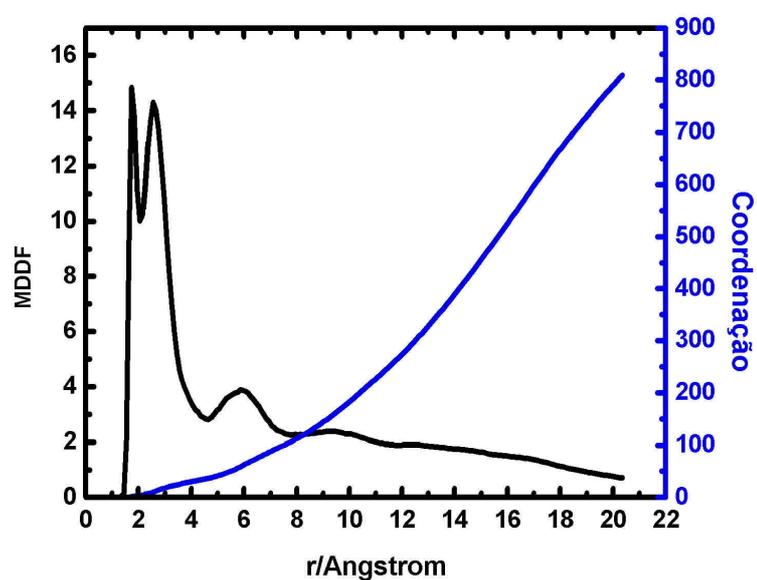


Figura 6.15: Função de distribuição de mínima distância entre todos os sítios atômicos do kaempferol e metanol. A linha azul corresponde a coordenação obtida através desta função.

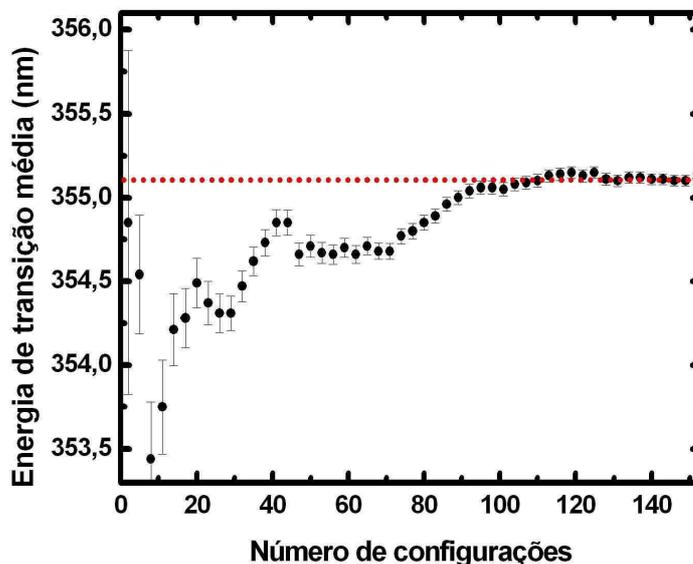


Figura 6.16: Convergência estatística do valor médio da energia de transição $\pi \rightarrow \pi^*$ do kaempferol em metanol obtidas na micro camada de solvatação.

camada de solvatação são somente 0.61 e 0.51 nm menor e maior, respectivamente, do que os resultados experimentais observados.

Como pode ser observado nas figuras 6.16 6.17 e 6.18 o valor médio da energia de transição $\pi \rightarrow \pi^*$ da micro, primeira e segunda camadas de solvatação do kaempferol convergem a um valor médio em 355.11 ± 1.05 , 365.42 ± 1.36 e 367.51 ± 1.23 nm, respectivamente.

Como pode ser observado, estas previsões teóricas estão de muito melhor acordo as observações experimentais de 371 and 372 nm para o caso da quercetina [61, 62] e 367 nm para o caso do kaempferol em metanol [61]. Não necessariamente ligadas aos flavonols utilizados neste trabalho, o efeito espectroscópico das moléculas de metanol da micro camada de solvatação na energia de transição $\pi \rightarrow \pi^*$ é quase o mesmo. Os valores médios das energias de transição $\pi \rightarrow \pi^*$ da quercetina e kaempferol obtidos da segunda camada de solvatação são somente 0.61 e 0.51 nm menor e maior, respectivamente, do que os resultados experimentais observados.

De fato, um ponto importante merece ser discutido. Mesmo usando um número pe-

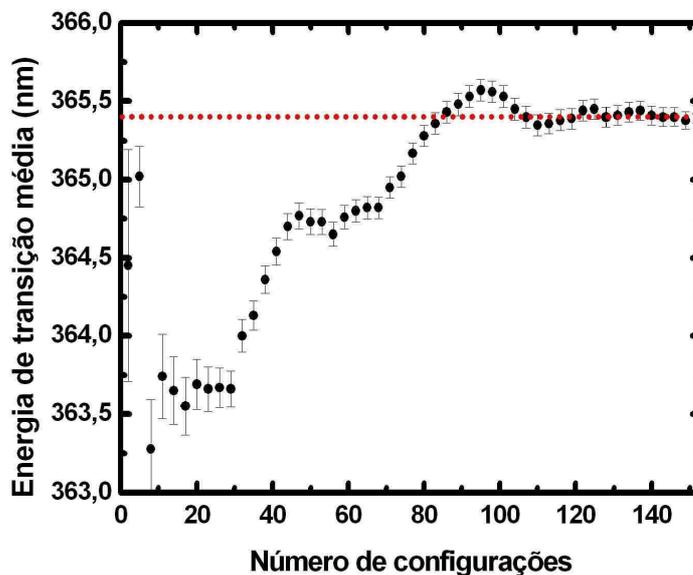


Figura 6.17: Convergência estatística do valor médio da energia de transição $\pi \rightarrow \pi^*$ do kaempferol em metanol obtida na primeira camada de solvatação.

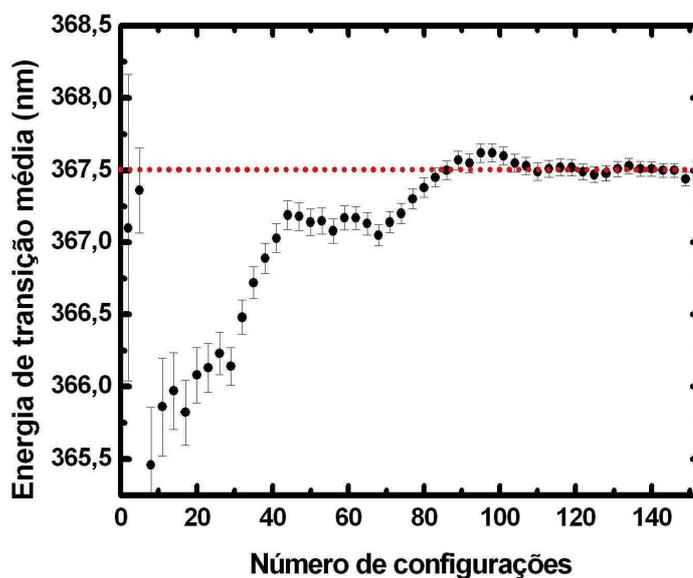


Figura 6.18: Convergência estatística do valor médio da energia de transição $\pi \rightarrow \pi^*$ do kaempferol em metanol obtida na segunda camada de solvatação.

queno de cálculos quânticos, uma convergência estatística rápida é alcançada como pode se observar nas figuras 6.7, 6.8, 6.9, 6.16, 6.17 e 6.18. Isto é assim alcançado devido ao fato de que nós utilizamos somente configurações que são consideradas estatisticamente relevantes como discutido antes em diversos artigos [61, 62, 53, 63].

Infelizmente, por uma falta de informação experimental, neste trabalho nós não podemos comparar os desvios solvatocrômicos da energia de transição $\pi \rightarrow \pi^*$ calculados.

Entretanto, como pode ser notado, o processo de solvatação simulado aqui para os flavonols quercetina e kaempferol, de fato, reproduziu os resultados experimentais disponíveis das energias de transição $\pi \rightarrow \pi^*$ em solução metanólica.

Desta forma, pode-se notar que o arranjo líquido formado por 107 e 108 moléculas de metanol ao redor do kaempferol e quercetina, respectivamente, compondo a segunda camada de solvatação é suficiente para simular os resultados experimentais disponíveis [61, 62].

Capítulo 7

Considerações finais

7.1 Considerações Finais

Na presente dissertação de mestrado, nós estudamos os efeitos de solvatação advindas do solvente metanol nas propriedades espectroscópicas de dois flavonols bem conhecidos: quercetina e kaempferol. As interações intermoleculares através de pontes de hidrogênio foram também investigadas. O meio formado por diferentes camadas de solvatação (micro, primeira e segunda) foi obtido pela função de distribuição de mínima distância. As configurações utilizadas nos cálculos quânticos foram amostradas através da análise da função de autocorrelação da energia e propriedades advindas direta e indiretamente desta função.

A identificação adequada das estruturas envolvidas diretamente em pontes de hidrogênio foi realizada utilizando uma combinação de um conjunto de critérios geométricos e energéticos dos líquidos moleculares sob estudo. O número de pontes de hidrogênio que as moléculas de quercetina e kaempferol podem formar com as moléculas de solventes utilizadas aqui varia, respectivamente, de 1 a 7 e 1 a 6 pontes de hidrogênio. O sítio (anel) "B" dos dois flavonols aqui apresentados foi o principal sítio envolvido na doação de pontes de hidrogênio. Esse resultado está de acordo com o que é conhecido experimentalmente.

A molécula de quercetina, conhecida por ser um dos maiores anti-oxidantes naturais, sua energia de transição $\pi \rightarrow \pi^*$ é observada em 371 e 372 nm. Por meios da técnica combinada aqui utilizada, o valor computado para a energia de transição $\pi \rightarrow \pi^*$ foi obtido como 357.41 ± 1.53 , 357.79 ± 1.15 , 368.36 ± 1.97 , 370.39 ± 2.11 nm para as camadas de solvatação de pontes de hidrogênio, micro, primeira e segunda.

Já no caso da molécula de kaempferol, um dos compostos biológicos mais com maior atividade anti-hiv, a energia de transição $\pi \rightarrow \pi^*$ é observada em 367 nm. Para as camadas de solvatação de pontes de hidrogênio, micro, primeira e segunda, a energia de transição $\pi \rightarrow \pi^*$ foi computada como 354.93 ± 0.95 , 355.11 ± 1.05 , 365.42 ± 1.36 e 367.51 ± 1.23 nm, respectivamente.

De acordo com os resultados apresentados aqui, nós concluímos que os arranjos formados pela segunda camada de solvatação de moléculas de metanol ao redor dos flavonols

aqui investigados são suficientes para reproduzir os espectros de absorção da quercetina e kaempferol solvatados em metanol. De fato, a modelagem aqui apresentada obteve sucesso em reproduzir os resultados experimentais disponíveis.

Referências Bibliográficas

- [1] A.R. Nicolaescu, O. Wiest e P.V. Kamat, *J. Phys. Chem. A*, 109, 2829 (2005).
- [2] H. M. Senn e W. Thiel, *Curr. Opinion Chem. Biol.*, 11, 182, (2007).
- [3] T. Andrade-Filho, H.S. Martins e J. Del Nero, *Theor. Chem. Acc.* (2008).
- [4] M. Orozco e F. J. Luque, *Chem. Rev.*, 100, 4187 (2000)
- [5] E. Codorniu-Hernández, A. Rolo-Naranjo e L.A. Montero-Cabrera, *J. Mol. Struc. (Theochem)* 819, 121 (2007)
- [6] J. Duarte, R. Pérez-Palencia, F. Vargas, M.A. Ocete, F. Pérez-Vizcaino, A. Zarzuelo e J. Tamargo, *Brit. J. Pharmac.* 133, 117, (2001).
- [7] S. Fiorucci, J. Golebiowski, D. Cabrol-Bass e S. Antonczak, *Chemphyschem* 5, 1726 (2004).
- [8] D. Xie, S.B. Sharma, N.L. Paiva, D. Ferreira e R.A. Dixon, *Science* 229, 396, (2003).
- [9] D.J. Bauer, J.W.T. Selway, J.F. Batchelor, M. Tisdale, I.C. Caldwell e D.A.B. Young, *Nature* 292, 369, (1981).
- [10] E.N. Frankel, J. Kanner, J.B. German, E. Parks e J.E. Kinsella. *Lancet* 341, 454, (1993).
- [11] S. Renaud e M. de Lorgeril. *Lancet* 339, 1523, 1992.
- [12] J.V. Formica e W. Regelson, *Food Chem. Toxicol.* 33, 1061, (1995).

- [13] F.J.B. Cardoso, A.F. de Figueiredo, M.D.S. Lobato, R.M. de Miranda, R.C.O. de Almeida e J.C. Pinheiro, *J. Mol. Model.* 14, 39, (2008).
- [14] S. Mukherjee, A. Mukherjee, A. Saha, *J. Mol. Struct. (Theochem)* 715, 85, (2005).
- [15] F.J. Demetrius, *Brazil's National Alcohol Program: Technology and Development in an Authoritarian Regime*, Praeger, New York (1990).
- [16] M. Roehr, *The Biotechnology of Ethanol: Classical and Future Applications*. Weinheim, Wiley-VCH (2001).
- [17] C. Reichardt, *Solvents effects in organic chemistry*. Verlag Chemie/Weinheim, New York, (1979).
- [18] P. Sivagurunathan, K. Dharmalingam e K. Ramachandran, *Spectrochim. Acta A* 64, 127 (2006).
- [19] A. Ghanadzadeh, A. Zeini e A. Kashef, *J. Mol. Liq.* 133, 61, (2007).
- [20] S.J. Suresh, A.L. Prabhu e A. Arora, *J. Chem. Phys.* 126, 134502, (2007).
- [21] K. Sakota, Y. Komoto, M. Nakagaki, W. Ishikawa e H. Sekiya, *Chem. Phys. Lett.* 435,1, (2007).
- [22] P. Jorgensen, J.S. Forster, P. Hvelplund, S.B. Nielsen e S. Tomita, *J. Chem. Phys.* 115, 5101, (2001).
- [23] G. Garberoglio e R. Vallauri, *J. Chem. Phys.* 115, 395, (2001).
- [24] M. Castellari, E. Sartini, A. Fabiani e G. Arfelli, *J. Chromatogr. A* 973, 221, (2002).
- [25] B. Paul, A. Chereyathmanjiyil, I. Masih, L. Chapuis e A. Benoît *FEMS Microbiol. Lett.* 165, 65, (1998).
- [26] G. Montsko, M.S.P. Nikfardjam, Z. Szabo, K. Boddi, T. Lorand, R. Ohmacht e L. Marka, *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* doi:10.1016/j.jphotochem.2007.11.011, (2007).

- [27] K. Coutinho e S. Canuto, *Adv. Quantum Chem.* (1997), 28, 90, (1997).
- [28] A. Szabo e N.S. Ostlund, *Modern Quantum Chemistry: Introduction to Structure Theory*, Editora Dover, New York, (1996).
- [29] J.D.M. Vianna, A. Fazzio e S. Canuto, *Teoria Quântica de Moléculas e Sólidos*, Editora Livraria da Física, São Paulo, (2004).
- [30] C.J. Cramer, *Essentials of computational chemistry: theories and models*. Wiley, New York, (2004).
- [31] T. Veszprémi e M. Fehér, *Quantum Chemistry: Fundamentals to Applications*, Springer, (1999).
- [32] I. N. Levine, *Quantum Chemistry, Fifth Edition*, Pearson Education.
- [33] A. Hinchliffe, *Chemical Modelling: Applications and Theory*, RSC, (2004).
- [34] H.C. Georg, *Efeitos do Meio em Propriedades Conformacionais e Eletrônicas de Moléculas*, Tese de Doutorado, Instituto de Física, Universidade de São Paulo, (2006).
- [35] C.M. Breneman e K.B. Wilberg, *J. Comp. Chem.* 1, 361, (1990).
- [36] W. Khon e L. Sham, *Phys. Rev. A*, 140, 1133 (1965).
- [37] D. Frankel e B. Smit, *Understanding Molecular Simulation*, Academic Press, (2002).
- [38] M.P. Allen e D.J. Tildesley, *Computer Simulation of Liquids*, Clarendon Press, Oxford, (1987).
- [39] G. S. Fishman, *Monte Carlo: Concepts, algorithms and applications*, Springer, (1999).
- [40] F. Duan, D. Feng, J. Guojin e G. Jin, *Introduction to Condensed Matter Physics: Volume 1*, World Scientific (2005).

- [41] Acessado em: <http://www.compsoc.man.ac.uk/lucky/Democritus/Pictures/pbc-mi.gif>. (20/01/2009).
- [42] P.W. Atkins, *Físico-Química*, Volume 3. Editora LTC, 6ª edição. Rio de Janeiro, (1999)
- [43] S. Canuto, K. Coutinho e D. Trzesniak, *Adv. Quantum Chem.* 41, 161, (2002).
- [44] H.C. Georg, K. Coutinho e S. Canuto, *J. Chem. Phys.* 126, 034507, (2007).
- [45] N.W. Ashcroft e D. N. Mermin, *Solid State Physics*. Thomson Learning, (1976).
- [46] N.H. Morgan e K. Coutinho, *Métodos de Química Teórica e Modelagem Molecular*, Editora Livraria da Física, São Paulo, (2007).
- [47] R.M. Gester, *Investigação da Dinâmica Seqüencial de Monte Carlo / Mecânica Quântica para Sistemas Moleculares Orgânicos*, Dissertação de Mestrado, Departamento de Física, Universidade Federal do Pará, (2007).
- [48] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, V.G. Zakrzewski, J.A. Montgomery Jr., R.E. Stratmann, J.C. Burant, S. Dapprich, J.M. Millam, A.D. Daniels, K.N. Kudin, M.C. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G.A. Petersson, P.Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, D.K. Malick, A.D. Rabuck, K. Raghavachari, J.B. Foresman, J. Cioslowski, J.V. Ortiz, A.G. Baboul, B.B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, R.L. Martin, D.J. Fox, T. Keith, M.A. Al-Laham, C.Y. Peng, A. Nanayakkara, C. Gonzalez, M. Challacombe, P.M.W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M.W. Wong, J.L. Andres, C. Gonzalez, M. Head-Gordon, E.S. Replogle e J.A. Pople, *GAUSSIAN 98*, Revisão A.11, Gaussian Inc., Pittsburgh PA, (1998).
- [49] R.C. Wilhoit e B.J. Zwolinski, *J. Phys. Chem. Ref. Data* 2, 427, (1973).
- [50] W.L. Jorgensen, D.S. Maxwell e J. Tirado-Rives, *J. Phys. Chem.* 90, 1276, (1986).

- [51] K. Coutinho e S. Canuto, Dice: A Monte Carlo Program for Molecular Liquid Simulation, University of São Paulo, (2003).
- [52] W.R. Rocha, V.M. Marques, K. Coutinho e S. Canuto, *Theor. Chem. Acc.*, 108, 31 (2002).
- [53] K. Coutinho e S. Canuto, *J. Mol. Struct. (Theochem)*, 632, 235, (2003).
- [54] H.C. Georg, K. Coutinho e S. Canuto, *J. Chem. Phys.*, 123, 124307, (2005).
- [55] J. Ridley e M.C. Zerner, *Theor. Chim. Acta*, 32, 111, (1973).
- [56] M.C. Zerner, Zindo: A Semiempirical Program Package, University of Florida, Gainesville32611, (1999).
- [57] M. Leopoldini, T. Marino, N. Russo e M. Toscano, *J. Phys. Chem. A*, 108, 4916, (2004).
- [58] A. Lugasi, J. Hóvári, K.V. Sági e L. Bíró, *Acta Biol. Szeged.*, 47, 119, (2003).
- [59] P. Trouillas, P. Marsal, D. Siri, R. Lazzaroni e J. Duroc, *Food. Chem.*, 97, 679, (2006).
- [60] S. Canuto e K. Coutinho, *Int. J. Quantum Chem.*, 77, 192, (2000).
- [61] K. Robards, P.D. Prenzler, G. Tucker, P. Swatsitang e W. Glover, *Food Chem.* 66, 401, (1999).
- [62] J.P. Cornard, L. Dangleterre e C. Lapouge, *J. Phys. Chem. A* 109, 10044, (2005).
- [63] G.M.A Junqueira, W.R. Rocha, W.B. de Almeida e H. F. dos Santos, *Phys. Chem. Phys. Chem.* 5, 43, (2003).

Apêndice A

Apêndice A

A.1 Apresentação de trabalhos

Os trabalhos apresentados em congressos, escolas, simpósios entre outros durante o mestrado serão mostrados neste apêndice:

T. Andrade-Filho e J. Del Nero, Theoretical calculations of the UV-vis absorption spectrum of Kaempferol in methanolic solution, XIV Simpósio Brasileiro de Química Teórica, 2007, Poços de Caldas, Minas Gerais, MG.

T. Andrade-Filho, E. Belo, S. G. Carneiro e Jordan Del Nero, Propriedades Ópticas do Corante Verde de Leucomalaquita, XXV Encontro de Físicos do Norte e Nordeste, 2007, Natal, Rio Grande do Norte, RN.

T. Andrade-Filho e J. Del Nero, Theoretical Solvation Model of the Harmane in Aqueous Solution, IV Escola de Modelagem Molecular de Sistemas Biológicos, 2008, Petrópolis, Rio de Janeiro, RJ.

Apêndice B

Apêndice B

B.1 Artigos

Alcoholic Solvation of the flavonol kaempferol:
A combination of classical and quantum mechanical techniques.

Submitted to The Journal of Physical Chemistry

Alcoholic Solvation of the flavonol kaempferol: A combination of classical and quantum mechanical techniques.

Journal:	<i>The Journal of Physical Chemistry</i>
Manuscript ID:	jp-2008-10213k
Manuscript Type:	Article
Date Submitted by the Author:	20-Nov-2008
Complete List of Authors:	Andrade-Filho, Tarciso; Universidade Federal do Pará, Physics; Del Nero, Jordan; Universidade Federal do Pará, Physics; Souza, Fabrício; International Centre for Condensed Matter Physics., Physics



ACS Paragon Plus Environment

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Alcoholic Solvation of the flavonol kaempferol: A combination of classical and quantum mechanical techniques.

Tarciso Andrade-Filho^{§1}, Fabrício M. de Souza², and Jordan Del Nero^{,1,3}.*

[§] E-mail: tarciso@ufpa.br

^{*} E-mail: jordan@ufpa.br

TITLE RUNNING HEAD: Alcoholic Solvation of the flavonol kaempferol:

CORRESPONDING AUTHOR FOOTNOTE: ¹ Departamento de Física, Universidade Federal do Pará, 66075-110, Belém, Pará, Brazil. Tel. /Fax: +55 91 3201 7430. ² International Centre for Condensed Matter Physics, Universidade de Brasília, 70904-910, Brasília-DF, Brazil. ³ Instituto de Física, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ 21941-972, Brazil.

Keywords: Kaempferol; QM/MM technique; Absorption spectrum; Solvation

(Date: November 20, 2008)

ABSTRACT

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

We made use of the sequential Monte Carlo / quantum mechanics methodology in order to study structural features and the electronic absorption spectrum of the kaempferol molecule solvated in methanolic solution. The structure of the methanolic kaempferol solution was properly investigated by means of the minimum distance and correlation pair distribution functions as well as the hydrogen bond structures. The quantum mechanical methodology chosen to be applied in the molecular liquid structures produced by the classical Monte Carlo simulation was the Intermediate Neglect of Differential Overlap / Spectroscopy-Configuration Interaction methodology. Thanks to the autocorrelation function of the energy, we safely reduced the necessary number of quantum mechanical calculations to be performed in order to obtain the average value of the $\pi \rightarrow \pi^*$ transition energy of the kaempferol in methanol using different solvation shells. We found that the average calculated value for the $\pi \rightarrow \pi^*$ transition energy of kaempferol in the second solvation shell of methanol molecules was well reproduced with an experimental/theoretical error less than 1%

1. Introduction

The biological potentialities of flavonoids have attracted considerable attention of the scientific community¹⁻⁵. These compounds are divided in several subclasses such as for example flavones, flavanones and flavonols. Over the years, the interest in the biological features of Kaempferol (3, 4', 5, 7-tetrahydroxyflavone) (KP) (Figure 1), a flavonol, has spread out through the world because, according to several biological studies, it has some positive effects on human health such as: protection against diabetes, cancer and HIV/Aids⁶⁻⁸. Unfortunately, at this moment, the mechanisms responsible for these biological features are not fully understood.

To better understand unclear biological properties some authors have looked for a correlation between molecular structural and electronic properties of organic compounds and their specific biological potentialities⁹⁻¹¹. It is worth noting that these investigations do not take into account the solvation effects.

In the nature, by contrast, in most of cases biomolecules are found in solution. Thus, in the current investigation, to obtain further information concerning the electronic properties of the kaempferol in a realistic environment we thus model the electronic absorption spectrum of this flavonol in methanolic solution. The methodology employed to compute the electronic absorption spectrum of the kaempferol in methanolic environment is an elegant QM/MM approach better known as sequential Monte Carlo / quantum mechanical (S-MC/QM) methodology¹². The minimum distance and correlation pair distribution functions as well as the hydrogen bond structures were used as a suitable means of investigation of the arrangement formed between kaempferol and methanol solvent molecules.

It is important noting that this molecular liquid simulation could not be carried out using water as solvent because kaempferol is insoluble in water¹³. Among several reasons, methanol has attracted considerable attention of the scientific community due to its strong hydrogen bond network¹⁴⁻¹⁵. Over

1 the years, alcohols have been in widespread use by several areas of research ¹⁶⁻¹⁷. Moreover, it is also
2 strongly suggested that the physicochemical properties of these organic solvents are intrinsically
3 associated with their strong hydrogen bond network and hydroxyl functional group ¹⁸⁻²⁰.

4
5
6
7
8 The focus of this work is to present some results referred to the changing of the $\pi \rightarrow \pi^*$ transition
9 energy of KP by means of the inclusion of methanol molecules within the hydrogen bond, micro, first
10 and second solvation shells in the quantum mechanical (QM) calculations ²¹⁻²³.

11
12
13 Finally, to confirm the values computed from our molecular liquid simulation, a direct
14 comparison with the available experimental result is carried out.

15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 **2. Computational procedure**

25
26
27
28
29
30
31 Our calculations started with the geometry optimization of KP in gas phase by means of the
32 Gaussian 98 program ²⁴. It was treated quantum mechanically by the Becke3-Lee-Yang-Parr (B3LYP)
33 density functional and the double- ζ 6-31+G(d,p) basis set. The next step was to model the liquid
34 structure of kaempferol in methanolic environment. This was accomplished using the classical statistical
35 mechanical Monte Carlo (MC) simulation.

36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
In this simulation, one kaempferol molecule as solute was placed at a cubic box with dimensions
40.863 x 40.863 x 40.863 \AA^3 and 1000 OPLS-UA ²⁵ methanol solvent molecules. Net charges obtained
from the potential derived CHELPG ²⁶ (B3LYP/6-31+G(d,p)) scheme were used for the KP atomic sites
with the all-atom optimized potential model for liquid simulations (OPLS-AA) ²⁷ Lennard-Jones
potential functions (see Table 1). Standard techniques for the Metropolis MC algorithm and periodic
boundary conditions ²⁸ under the minimum image convention were used in the canonical (NVT)
ensemble.

Page 5 of 25

Submitted to The Journal of Physical Chemistry

1 The dimensions of the cubic simulation box were fitted by the density of liquid methanol of
2 0.7866 g/cm³ at room temperature²⁹. Non-bonded intermolecular interactions were calculated through
3 the sum of Lennard-Jones and Coulomb potentials.
4
5
6
7

8 These non-bonded intermolecular interactions were properly described by a spherical cutoff
9 radius of 20.431 Å²⁸. Starting from a random initial conformation of the solvated system under
10 investigation we performed 5.0x10⁷ MC steps for the thermalization stage followed by 2.0x10⁸ MC
11 steps for the equilibrium stage. A MC step is accomplished when each solvent molecule is translated
12 along the three coordinate directions and rotated by $\delta\theta=\pm 15^\circ$ around a randomly chosen axis. Therefore,
13 new configurations are produced after 1.0x10³ MC steps.
14
15
16
17
18
19
20
21
22

23 In this article, in order to compute the average value of the $\pi\rightarrow\pi^*$ transition energy of the
24 kaempferol molecule solvated in methanol we sampled and averaged each single value obtained from
25 the uncorrelated configurations produced by the MC liquid simulation²¹⁻²³. These uncorrelated
26 configurations were selected through the analysis of the autocorrelation function of the energy^{21,22}.
27 Complete details concerning the use of the autocorrelation function of the energy to select relevant
28 uncorrelated configurations are obtained in the papers of Canuto and co-workers²¹⁻²³.
29
30
31
32
33
34
35
36
37

38 Therefore, using the autocorrelation function of the energy, 153 relevant uncorrelated
39 configurations were selected with less than 14% of statistical correlation between them. In fact, we
40 safely computed the average values of the $\pi\rightarrow\pi^*$ transition energies as a simple average of the values
41 produced by each statistically relevant configuration due to the fact that the Boltzmann weighting
42 function was considered in the Metropolis MC importance sample algorithm^{22,23}. Concerning the
43 electronic absorption spectrum, we applied the INDO/S-CI quantum mechanical scheme³⁰ implemented
44 in the ZINDO package³¹. The Monte Carlo liquid simulation was carried out with the DICE program³².
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

3. Results and discussion

3.1 Hydrogen bond analysis

As described in reference ³³, flavonoids and other biocompounds participate in the inactivation of free radicals donating hydroxyl hydrogens to these unstable molecules. According to Lugasi et al. ³⁴, the number and position of hydroxyl groups of flavonoids are one of the main factors responsible for this process. In a recent paper, Trouillas et al. ³⁵ described many aspects of H-transfer process of flavonoids. As described in their paper, the B-ring of flavonoids (see Figure 1) is the most important site concerning to the donation of hydrogen atoms towards free radicals. The loss of the hydroxyl hydrogens by these compounds, unfortunately, could be dangerous for the human health because one could observe the formation of new and perhaps more powerful free radicals. Fortunately for our health, hydrogen bonds (HBs) are one of the main factors that can avoid that this unwanted process occurs ³³.

The inquiry into certain pair correlation distribution functions in computer simulation of liquids has been one of the main requirements to obtain the structures involved in hydrogen bonds. Therefore, we plotted and analyzed in figures 2 and 3 the pair correlation distribution functions of the kaempferol hydroxyl and carbonyl oxygens and hydroxyl hydrogens respectively associated with methanol hydroxyl hydrogen and oxygen, namely g_{O-H} and g_{H-O} .

The first peaks in the g_{O2-H} , g_{O3-H} , g_{O4-H} , g_{O5-H} and g_{O6-H} distribution functions start at 1.54, 1.43, 1.36, 1.52 and 1.52 Å and go up to 2.47, 2.49, 2.48, 2.39 and 2.54 Å, respectively. The integration performed up to their respective first minima resulted in 0.07, 0.29, 0.30, 0.06 and 0.35 nearest neighbors. The first peaks in the g_{H1-O} , g_{H2-O} , g_{H3-O} and g_{H4-O} distribution functions, analogously, start at 1.51, 1.92, 1.62 and 1.42 Å and finish in a first minimum located at 2.54, 3.61, 2.74 and 2.54 Å, respectively. A total of 1.01, 0.99, 0.62 and 1.00 nearest neighbors were found through the integration performed up to the respective first minima of the g_{H1-O} , g_{H2-O} , g_{H3-O} and g_{H4-O} distribution functions.

1 In this work, we adopted a combination of geometric and energetic criteria in order to define the
2 structures which are indeed involved in HBs because, as discussed before, in liquids this is the most
3 suitable choice^{21, 23, 36}. Thus, through the analysis of the following three criteria gathered in this work
4 one can obtain information about which methanol molecules are considered hydrogen-bonded to
5 kaempferol: First, the R_{DA} distance is closer than 3.3 Å. Second, the AHD angle is closer than 40° and
6 third the binding energy is larger than 5.0 Kcal/mol^{21, 23, 36}. So, the analysis performed within the
7 context of all of the three particular criteria used in the current work revealed that the total amount of
8 hydrogen bonds formed between KP and methanol molecules is 469 HBs. Since this investigation was
9 performed using 153 uncorrelated configurations, an average of 3.0 HBs formed between the KP and
10 methanol solvent molecules was obtained. The range of HBs which KP is able to form with the
11 methanol molecules is one to six HBs.
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26

27 For these hydrogen bond structures, randomly illustrative configurations are showed in figure 4.
28 In table 2, we reported the statistical data concerning the occurrence of the HBs formed in the current
29 simulation. According to this table, one to three HBs comprise 35.5 % of the uncorrelated configurations
30 and four to six HBs amount a total of 64.5% of the uncorrelated configurations.
31
32
33
34
35
36

37 It is worth noting that the ability of the hydroxyl and carbonyl oxygen atomic sites and hydroxyl
38 groups of kaempferol in acting as acceptors and donors of HBs, respectively, is not explicitly shown
39 through the previously mentioned configurations. Thus, it was noticed that in 2.1, 8.4, 7.4, 1.9 and 9.9 %
40 of the configurations, O2, O3, O4, O5 and O6 atomic sites act as acceptors of HBs, respectively. Also, in
41 28.7, 0.6, 11.9 and 29.1 % of the configurations O2-H1, O3-H2, O5-H3 and O6-H4 groups act as donors
42 of HBs, respectively. Through these results, one can note that KP is probably a better hydrogen bond
43 donor than acceptor and the ring B is the principal site involved in the donation of HBs.
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

3.2 Electronic spectrum

We will begin the discussions concerning the solvent effects on the $\pi \rightarrow \pi^*$ transition energy of the kaempferol molecule using the gas phase absorption spectrum. In this work, the calculated value for the gas phase $\pi \rightarrow \pi^*$ transition energy was computed to be 350.5 nm. This transition, unfortunately, is not known experimentally neither in gas phase nor in apolar organic solvents. For the case of the electronic absorption spectrum calculated in methanolic solution, we divided the form of calculation into four parts: We used in the quantum mechanical calculations the solvation yielded by the methanol molecules involved in HBs and finally, we used in the quantum mechanical calculations the micro, first and second solvation shells of methanol molecules.

Therefore, in order to start our investigations concerning the solvent effects on the electronic absorption spectrum of kaempferol embedded by methanol we computed in table 2 the results obtained from the $\pi \rightarrow \pi^*$ transition energy of KP embedded by hydrogen bonded methanol molecules. Starting from the configurations involved in two, three, four, five and six hydrogen bonds the average value of the $\pi \rightarrow \pi^*$ transition energy was computed as 353.74 ± 1.10 , 354.16 ± 1.09 , 355.45 ± 1.27 , 354.12 ± 1.17 and 354.71 ± 0.98 nm. For the unique configuration involved in one HB the $\pi \rightarrow \pi^*$ transition energy was obtained as 352.8 nm. Taking all the configurations involved in hydrogen bonds into consideration, the average value of the $\pi \rightarrow \pi^*$ transition energy calculated from the HB shell is obtained as 354.93 ± 0.95 nm. This value is in certain agreement with the experimental result of 367 nm³⁷. In fact, the average value of the $\pi \rightarrow \pi^*$ transition energy of the HB shell was computed 4.43 nm larger than the gas phase $\pi \rightarrow \pi^*$ transition energy improving the comparison between theoretical prediction and available experimental observation³⁷. Motivated by this improve, we solvated the KP molecule with different liquid arrangements of the methanol molecules by means of the micro, first and second solvation shells and through this procedure we observed better comparisons with the available experimental result³⁷.

Page 9 of 25

Submitted to The Journal of Physical Chemistry

1 The minimum distance distribution function (MDDF) (see figure 5)^{22,38} was used to obtain the
2 liquid structures of the micro, first and second solvation shells. In fact, 4, 37 and 107 methanol solvent
3 molecules around the kaempferol compose the micro, first and second solvation shells. These
4 coordination numbers are directly obtained from the MDDF minima located at 2.00, 4.58 and 7.75 Å,
5 respectively. It is worth noting that for the hydrogen bond up to the second solvation shell liquid
6 structures, a total of 153 INDO/S-CI calculations of the $\pi \rightarrow \pi^*$ transition energy were indeed performed
7^{21-23,38}. As mentioned before, we sampled and averaged each $\pi \rightarrow \pi^*$ transition energy calculated value²¹⁻
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Therefore, with the aim to visualize the average values of the $\pi \rightarrow \pi^*$ transition energy of kaempferol calculated from the micro, first and second solvation shells, in figure 6, the corresponding statistical convergences were illustrated. According to this figure, the calculated average value of the $\pi \rightarrow \pi^*$ transition energy of the micro solvation shell was obtained as 355.11 ± 1.05 . For the first and second solvation shells, the average values of $\pi \rightarrow \pi^*$ transition energy were computed to be 365.42 ± 1.36 and 367.51 ± 1.23 nm, respectively. Rather better agreement with the experimental result of 367 nm³⁷ than that computed for the hydrogen bond shell is obtained through these results, as mentioned before. In fact, the average value of the $\pi \rightarrow \pi^*$ transition energy obtained from the second solvation shell was computed 0.51 nm larger than the available experimental result of Robards et al. of 367 nm³⁷. This is within an error less than 1% in comparison with the available experimental observation.

One worthwhile point coming from the average values of the $\pi \rightarrow \pi^*$ transition energy of the micro, first and second solvation shells computed and visualized in figure 6 must be emphasized here. One can notice in this figure that a fast convergence is reached even using a fewer number of QM calculations than the 153 necessary QM calculations to compute the average value of the $\pi \rightarrow \pi^*$ transition energy²¹⁻²³. Actually, in this work, as a consequence of sampling only the configurations which are statistically uncorrelated as discussed before in several articles a fast convergence is indeed reached^{21-23,39}.

1 In summary, the calculated values of the $\pi \rightarrow \pi^*$ transition energy of KP obtained throughout the
2 procedures mentioned before allowed us to compare our predictions with the available experimental
3 observation³⁷. Despite the fact that the electronic absorption spectrum of the kaempferol in its isolated
4 form was not found experimentally and due to this fact we can not make comparisons concerning the
5 solvatochromic shift obtained here, actually, the process of addition of this solvent in the quantum
6 mechanical calculations satisfactorily reproduced the available experimental observation³⁷.
7
8
9
10
11
12
13
14

15 The bathochromic shift obtained from the hydrogen bonded methanol molecules in comparison
16 with the isolated case was an important reference point concerning the solvation process of KP in
17 methanol. The bathochromic shift of 17.01 nm obtained from the second solvation shell in comparison
18 with the isolated case reproduced satisfactorily the available result with error of only 0.51 nm. Due to
19 this fact, one can note that the liquid arrangement formed by 107 methanol molecules around KP
20 composing the second solvation shell is enough to mimic the available experimental result³⁷.
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32

33 Conclusions

34
35
36
37
38 In this work, the structure and the electronic absorption spectrum of the KP molecule solvated in
39 methanol were investigated by means of the sequential Monte Carlo / quantum mechanics methodology.
40
41
42

43 The formation of the hydrogen bonds was analyzed by means of a set of geometric and energetic
44 criteria. The O6-H4 group was found to have the greatest ability to donate and O6 atomic site to accept
45 HBs. In fact, in this work, the B ring was the principal site involved in the donation of HBs.
46
47
48
49

50 The electronic absorption spectrum of the kaempferol in methanolic solution was computed
51 through the application of INDO/S-CI calculations in a set of 153 statistically relevant configurations
52 generated by the MC liquid simulation. Considering the isolated case, we obtained the $\pi \rightarrow \pi^*$ transition
53 energy as 350.5 nm. The conformity obtained through the calculations of the $\pi \rightarrow \pi^*$ transition energy of
54
55
56
57
58
59
60

Page 11 of 25

Submitted to The Journal of Physical Chemistry

1 KP solvated in methanol and the available experimental observation is very good. In fact, the average
2 values of the $\pi \rightarrow \pi^*$ transition energy of KP solvated by the hydrogen bond, micro, first and second
3 solvation shells of methanol molecules correspond to an error of 12.07, 11.89, 1.58 and 0.51 nm in
4 comparison with the available experimental observation. Most importantly, our model for the $\pi \rightarrow \pi^*$
5 transition energy of kaempferol in methanolic solution is in very well conformity with the available
6 experimental observation.
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17

18 Acknowledgements

19 We gratefully acknowledge Prof. Kaline Coutinho and Prof. Sylvio Canuto for generously provide us
20 their Dice MC program. Financial support from FAPESPA Brazilian agency is also acknowledged. TAF
21 acknowledges CNPq fellowship.
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60**References**

- (1) Finkel, T. *Nature*, 2003, 425, 132.
- (2) Marian, V. E.; Chang, Y. L.; Rui, H. L. *Nature*, 2000, 405, 903.
- (3) Hall, S.S. *Science*, 2003, 301, 1165.
- (4) Xie, D.Y.; Sharma, S.B.; Paiva, N.L.; Ferreira, D.; Dixon, R.A. *Science*, 2003, 299, 396.
- (5) Clark, W.G.; Geissman, T.A.; *Nature*, 1949, 163, 36.
- (6) Fang, X.K.; Gao J.; Zhu D.N. *Life Sci.*, 2008, 82, 11.
- (7) Bandyopadhyay, S.; Romero, J.R.; Chattopadhyay, N. *Mol. Cell. Endocrin.*, 1992, 55, 179.
- (8) Chu, S.C.; Hsieh, Y.S.; Lin, J.Y.; *J. Nat. Product.*, 1992, 55, 179.
- (9) Ham, C. L.; Jurs, P. C. *Chem. Sens.*, 1985, 10, 491.
- (10) Gasparini, F.; D'Acquarica, I.; Pierini, M.; Villani, C. *J. Separ. Sci.*, 2001, 24, 941.
- (11) Lameira, J.; Alves, C.N.; Moliner, V.; Silla, E. *Eur. J. Med. Chem.*, 2006, 41, 616.
- (12) Coutinho, K.; Canuto, S. *Adv. Quantum Chem.*, 1997, 28, 90.
- (13) Lim, Y.H.; Kim, Kim, I.H.; Seo, J.J. *J. Microbiol.* 2007, 45, 473.
- (14) Suresh, S.J.; Prabhu, A.L.; Arora, A. *J. Chem. Phys.*, 2007, 126, 134502.
- (15) Sakota, K.; Komoto, Y.; Nakagaki, M.; Ishikawa, W.; Sekiya, H. *Chem. Phys. Lett.* 2007, 435, 1.
- (16) Demetrius, F.J. *Brazil's National Alcohol Program: Technology and Development in an Authoritarian Regime*, Praeger, New York, 1990.
- (17) Gavish, M.; Popovitz-Biro, R.; Lahav, M.; Leiserowitz, L. *Science*, 1990, 250, 973.
- (18) Reichardt, C. *Solvents Effects in Organic Chemistry*, Verlag Chemie/Weinheim, New York, 1979.
- (19) Sivagurunathan, P.; Dharmalingam, K.; Ramachandran, K. *Spectrochim Acta A*, 2006, 64, 127.

Page 13 of 25

Submitted to The Journal of Physical Chemistry

- 1 (20) Ghanadzadeh, A.; Zeini, A.; Kashef, A. *J. Mol. Liq.*, 2007, 133, 61.
2
3 (21) Rocha, W.R.; Martins, V.M.; Coutinho, K.; Canuto, S. *Theor. Chem. Account.*,
4 2002, 31, 108.
5
6 (22) Georg, H.C.; Coutinho, K.; Canuto, S. *J. Chem. Phys.*, 2005, 124307.
7
8 (23) Coutinho, K.; Canuto, S. *J. Mol. Struct. (Theochem)*, 2003, 632, 235.
9
10 (24) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J.
11 R.; Zakrzewski, V. G.; Montgomery, J. A., Jr.; Stratmann, R. E.; Burant, J. C.; Dapprich, S.;
12 Millam, J. M.; Daniels, A. D.; Kudin, K. N.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Tomasi, J.; Barone,
13 V.; Cossi, M.; Cammi, R.; Mennucci, B.; Pomelli, C.; Adamo, C.; Clifford, S.; Ochterski, J.;
14 Petersson, G. A.; Ayala, P. Y.; Cui, Q.; Morokuma, K.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.;
15 Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Cioslowski, J.; Ortiz, J. V.; Stefanov, B. B.; Liu, G.;
16 Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Gomperts, R.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.;
17 Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Gonzalez, C.; Challacombe, M.; Gill, P. M.
18 W.; Johnson, B. G.; Chen, W.; Wong, M. W.; Andres, J. L.; Head-Gordon, M.; Replogle, E.
19 S.; Pople, J. A. *Gaussian 98*; Gaussian, Inc.: Pittsburgh, PA, 1998.
20
21 (25) Jorgensen, W.L. *J. Phys. Chem.* 1986, 90, 1276.
22
23 (26) Breneman, C.M.; Wiberg, K.B. *J. Comput. Chem.* 1990, 1, 361.
24
25 (27) Jorgensen, W.L.; Maxwell, D.S.; Tirado-Rives, J. *J. Am. Chem. Soc. Ref. Data (Suppl.)*,
26 1996, 118, 11225.
27
28 (28) Allen, M.P.; Tildesley, D.J. *Computer Simulation of Liquids*, Clarendon Press, Oxford,
29 1987.
30
31 (29) Wilhoit, R.C.; Zwolinski, B.J. *J. Phys. Chem. Ref Data (Suppl.)* 1973, 2, 427.
32
33 (30) Ridley, J.; Zerner, M.C. *Theor. Chim. Acta* 1973, 32, 111.
34
35 (31) Zerner, M.C. *ZINDO: A semi-empirical program package*, University of Florida, Gainesville,
36 FL 32611, 1999.
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Submitted to The Journal of Physical Chemistry

Page 14 of 25

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

- (32) Coutinho, K.; Canuto, S. DICE: A Monte Carlo Program for Molecular Liquid Simulation, University of São Paulo, São Paulo, 2003.
- (33) Leopoldini, M.; Marino, T.; Russo, N.; Toscano, N. J. Phys. Chem. A, 2004, 108, 4916.
- (34) Lugasi, M.; Hóvári, M.; Sági, K.V.; Biró, L. Acta Biol. Szeged. 2003, 47, 119.
- (35) Trouillas, P.; Marsal, P.; Siri, D.; Lazzaroni, R.; Duroc, J. Food Chem., 2006, 97, 679.
- (36) Canuto, S.; Coutinho, K. Int. J. Quantum Chem. 2000, 77, 192.
- (37) Robards, K.; Prenzler, P.D., Tucker, G., Swatsitang, P.; Glover, W. Food Chem. 1999, 66, 401.
- (38) Canuto, S.; Coutinho, K.; Trzesniak, D. Adv. Quantum Chem. 2002, 41, 161.
- (39) Fonseca, T.L.; Coutinho, K.; Canuto, S. Chem. Phys. 2008, 349, 109.

Theoretical investigation of the electronic absorption spectrum of Piceatannol in methanolic solution.

Theor Chem Account
DOI 10.1007/s00214-008-0457-0

REGULAR ARTICLE

Theoretical investigation of the electronic absorption spectrum of Piceatannol in methanolic solution

T. Andrade-Filho · Hardiney S. Martins ·
Jordan Del Nero

Received: 24 March 2008 / Accepted: 14 May 2008
© Springer-Verlag 2008

Abstract In the current work, we use a combination of Monte Carlo (MC) simulation and the Intermediate Neglect of Differential Overlap/Spectroscopic-Configuration Interaction (INDO/S-CI) scheme to investigate the solvent effects on the electronic absorption spectrum of piceatannol molecule in methanolic solution. The investigation was conducted by carrying out a posteriori INDO/S-CI calculations on 125 statistically relevant configurations produced by the MC simulation. Furthermore, a careful study of hydrogen bonds formed in the course of the MC simulation was performed. In general, our results are in very good agreement with the available experimental result.

Keywords Piceatannol · Absorption spectrum · Monte Carlo simulation · Solvent effects

1 Introduction

Piceatannol (3, 5, 3', 4'-tetrahydroxy-trans-stilbene) (PC) (Fig. 1) is a stilbenoid phytoalexin found in peanuts, berries, red wine and in the skin of certain varieties of grapes [1]. Stilbenes, flavonoids, tannins, terpenes and steroids are fundamental secondary metabolites of plants with a range of beneficial biological activities [2]. Some studies have suggested that PC is an effective antioxidant, anti-platelet, anti-inflammatory and anticancer agent [3–6]. Due to its stilbenoid

core, piceatannol is formed by two phenyl rings linked by a non-saturated carbon bridge with four hydroxyl groups substituted on the phenyl rings. Piceatannol, even though structurally very close, is a biomedical agent more potent than resveratrol (RS) [7]. Although the biological activities of PC have been much less investigated than the biological activities of RS, the details of the antioxidative properties of both molecules are completely unclear.

Some works have stated that it is suitable to correlate intrinsic parameters such as molecular size, molecular shape and electronic properties of organic compounds to their specific biological activity [8, 9]. In many cases, the unique way to experimentally study the electronic properties of organic compounds is done in liquid solution. For this reason, in the current work, in order to gain some insight into the electronic properties of piceatannol in alcoholic solution, we used the hybrid sequential Monte Carlo/quantum mechanical (S-MC/QM) approach [10] to calculate the electronic absorption spectrum of piceatannol in methanolic solution.

Alcohols form a class of compounds with useful technological and scientific applications [11–15]. In fact, it is known that the physicochemical features of alcohols are directly related with their hydroxyl functional group and capability to form strong hydrogen bond networks [16–18]. The hydrogen bond network of methanol has been the main subject of many publications [19–22]. This simplest alcohol molecule is widely used as solvent in solutions to identify phenolic compounds by high-performance liquid chromatography (HPLC) method [7, 23–25].

Here, we investigated how the solvation affects the $\pi \rightarrow \pi^*$ transition energy of PC including explicitly the methanol solvent molecules within the hydrogen bond and first solvation shells in the quantum mechanical (QM) calculations [26–29]. Through this procedure all the polarization and electrostatic interactions were considered [26, 27].

T. Andrade-Filho (✉) · H. S. Martins · J. Del Nero
Programa de Pós-Graduação em Física,
Instituto de Ciências Exatas e Naturais,
Universidade Federal do Pará,
66075-110 Belém, Pará, Brazil
e-mail: tarciso@ufpa.br

J. Del Nero
e-mail: jordan@ufpa.br

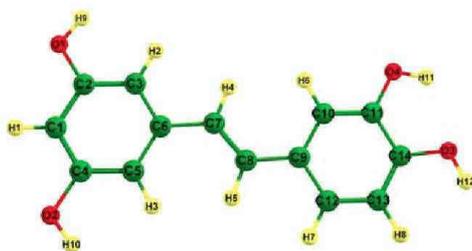


Fig. 1 The structure of piceatannol and the definition of the atomic indices used in Table 1

It is important to emphasize that for the sake of validation of the theoretical results obtained in this work, a direct comparison with the experimental result of the absorption spectrum of PC in methanolic environment is performed.

2 Computational methodology

The Monte Carlo (MC) simulation was carried out for the molecular liquid composed of one PC molecule as solute surrounded by 1,000 methanol solvent molecules in a cubic box. Standard procedures for the Metropolis MC importance sampling scheme and periodic boundary conditions implemented with the minimum image method [30] were used in the canonical (NVT) ensemble. The cubic box with dimensions $40.84 \times 40.84 \times 40.84 \text{ \AA}^3$ was defined by the density of the liquid methanol $\rho = 0.7866 \text{ g/cm}^3$ at 298.15 K [31]. The intermolecular non-bonded interactions were modeled by the Lennard-Jones plus Coulomb potential.

The united atom optimized potential model for liquid simulations (OPLS-UA) [32] was used as a force field of methanol molecule. The geometry of methanol was taken from the OPLS force field [33]. Since X-ray crystallographic data are not available in the literature for PC, we will resort to geometry optimization to acquire the fundamental information. It was treated quantum mechanically at the B3LYP/6-31+G(d,p) level of theory. Also, for PC we used the all atom optimized potential model for liquid simulations (OPLS-AA) [34] force field with the atomic charges calculated by the CHELPG procedure [35] at the B3LYP/6-311++G(d,p) level of theory (Table 1). The molecular geometries of PC and methanol were kept rigid in the course of the simulation.

The intermolecular non-bonded interactions were truncated with a spherical cutoff radius of 20.42 Å associated with the long range correction scheme for the potential energy [30]. In the current simulation, we performed 4.0×10^7 and 1.0×10^8 MC steps in the thermalization and equilibrium stages, respectively. The simulation was initiated with a random configuration of the molecular liquid under study. New configurations were sequentially generated after 1.0×10^3

Table 1 Lennard-Jones parameters and charge distribution for PC molecule

Site	ϵ (kcal/mol)	σ (Å)	q (a.u)
C1	3.550	0.070	-0.406
C2	3.550	0.070	0.512
C3	3.550	0.070	-0.511
C4	3.550	0.070	0.495
C5	3.550	0.070	-0.498
C6	3.550	0.070	0.349
C7	3.550	0.076	-0.191
C8	3.550	0.076	-0.169
C9	3.550	0.070	0.220
C10	3.550	0.070	-0.390
C11	3.550	0.070	0.405
C12	3.550	0.070	-0.253
C13	3.550	0.070	-0.195
C14	3.550	0.070	0.194
O1	3.070	0.170	-0.642
O2	3.070	0.170	-0.634
O3	3.070	0.170	-0.633
O4	3.070	0.170	-0.632
H1	2.420	0.030	0.218
H2	2.420	0.030	0.161
H3	2.420	0.030	0.167
H4	2.420	0.030	0.100
H5	2.420	0.030	0.099
H6	2.420	0.030	0.218
H7	2.420	0.030	0.135
H8	2.420	0.030	0.126
H9	0.000	0.000	0.429
H10	0.000	0.000	0.424
H11	0.000	0.000	0.456
H12	0.000	0.000	0.444

MC steps by randomly translating all the methanol solvent molecules along the three Cartesian coordinate directions and rotating them by $\delta\theta = \pm 15^\circ$ around a randomly chosen axis.

In order to calculate the electronic absorption spectrum of the PC molecule in methanolic solution we adopted the hybrid S-MC/QM procedure. This procedure developed by Coutinho and Canuto [10] allows that the electronic spectrum of a molecule be calculated in solution through the application of QM calculations on the molecular liquid structures produced by the MC simulation [27]. In our case, we used the QM Intermediate Neglect of Differential Overlap/Spectroscopic-Configuration Interaction (INDO/S-CI) scheme. Only the hydrogen bond and first solvation shells were used in these INDO/S-CI calculations due to the very good results given by these shells in the theoretical absorption spectrum compared to the experimental result.

Theor Chem Account

Precisely, 1,000 configurations were produced by the MC simulation. However, several configurations obtained in the current simulation are dependent or correlated and they do not provide important extra information on the calculated average values [26, 28, 36]. In fact, these correlated configurations can be excluded without loss of statistical information using the concept of autocorrelation function of energy [26–28, 36]. One important property obtained from the integration (from zero to infinity) of the autocorrelation function of the energy is the correlation step τ [28, 36]. The correlation step plays a fundamental role in determining the interval between the relevant configurations [26, 36]. One can ensure that configurations are relevant when structures separated by $n > 2\tau$ are indeed selected [36]. Through this procedure, we obtained a number of 125 relevant configurations separated by 8.0×10^5 MC steps. The statistical correlation between these 125 configurations was less than 18%.

The electronic absorption spectrum was computed by the INDO/S-CI scheme [37] implemented in the ZINDO package [38]. Several methodologies have been combined with the INDO/S-CI scheme in order to model the solvatochromic shifts of several molecules in different liquid environments. Using the S-MC/QM methodology, Canuto et al. satisfactorily applied the INDO/S-CI scheme to determine the solvatochromic shifts on the $\pi \rightarrow \pi^*$ transition energy of β -carotene in apolar (isopentane) and polar (acetone, methanol and acetonitrile) solvents [39]. Using this same methodology, Rocha et al. successfully determined the spectroscopy shifts on the $n \rightarrow \pi^*$ and $\pi \rightarrow \pi^*$ transition energies of formamide in aqueous solution [27]. Broo et al. [40] applied the INDO/S-CI and self-consistent reaction field schemes in order to calculate the solvatochromic shifts on the electronic spectrum of uracil and 1, 3-dimethyluracil. Their results are according to the experimental data. The study of ethanolic solvation of C_{60} fullerene reported by Malaspina et al. [41] succeed in reproducing the experimental data using a combined molecular dynamics and INDO/S-CI approach.

In this modelling, the average values of the $\pi \rightarrow \pi^*$ transition energies were safely calculated as a simple average of the values produced by each relevant configuration because the Boltzmann factor was indeed considered in the Metropolis MC importance sampling scheme [27]. All the DFT calculations were carried out by Gaussian 98 program [42] and the MC statistical mechanics simulation was carried out by DICE program [43].

3 Results and discussion

3.1 Hydrogen bond

Hydrogen bonds (HBs) are of fundamental importance in regulating the structure and interactions of biomolecules [16,

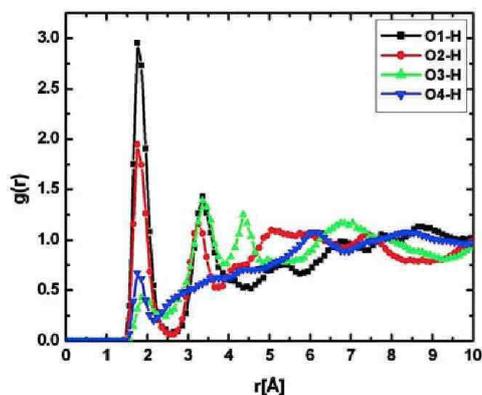


Fig. 2 Radial distribution functions between the hydroxyl oxygens of PC and the hydroxyl hydrogen of methanol

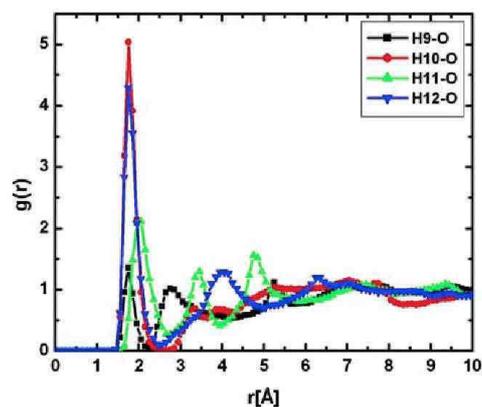
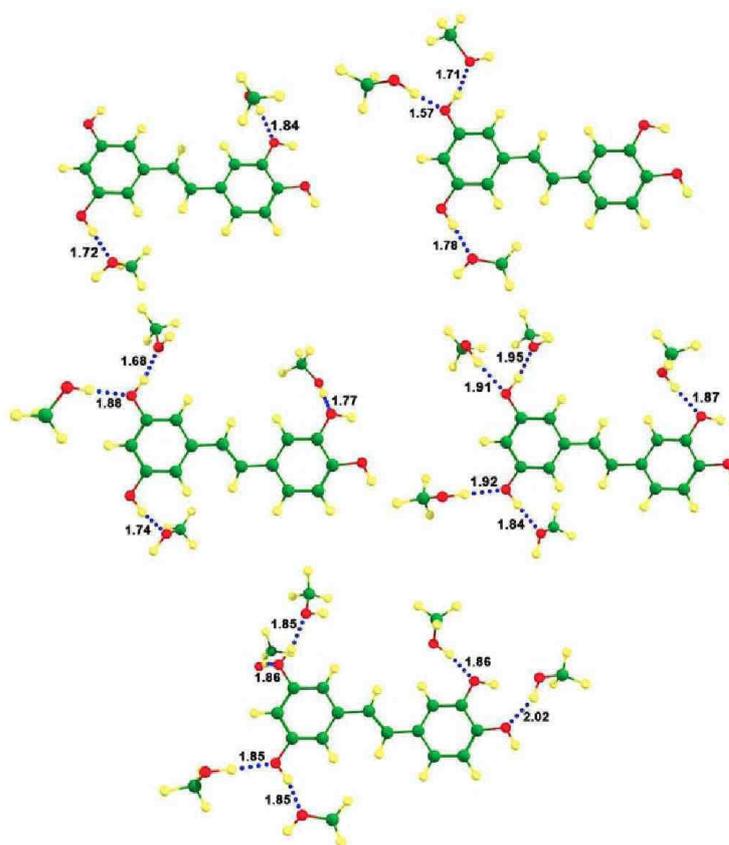


Fig. 3 Radial distribution functions between the hydroxyl hydrogens of PC and the oxygen of methanol

44]. HBs avoid phenolic compounds becoming free radicals when these compounds donate a hydrogen atom to free radicals [45]. Figures 2 and 3 illustrate the radial distribution functions between the hydroxyl oxygens of PC and the methanol hydroxyl hydrogen, $g_{O1-H}(r)$, $g_{O2-H}(r)$, $g_{O3-H}(r)$ and $g_{O4-H}(r)$ and the radial distribution functions between the hydroxyl hydrogens of PC and the methanol oxygen, $g_{H9-O}(r)$, $g_{H10-O}(r)$, $g_{H11-O}(r)$ and $g_{H12-O}(r)$, respectively.

As one can note, the $g_{O-H}(r)$ distribution functions ($g_{O1-H}(r)$, $g_{O2-H}(r)$, $g_{O3-H}(r)$ and $g_{O4-H}(r)$) start at 1.39, 1.31, 1.43 and 1.39 Å and go up to 2.61, 2.57, 2.44 and 2.11 Å, respectively. Integration of these respective peaks yields 0.8, 0.5, 0.2 and 0.2 methanol nearest neighbors. The

Fig. 4 Snapshots of the hydrogen bond interactions between PC and methanol molecules. Distance in Å



$g_{H-O}(r)$ distribution functions ($g_{H9-O}(r)$, $g_{H10-O}(r)$, $g_{H11-O}(r)$ and $g_{H12-O}(r)$) start at 1.35, 1.39, 1.48 and 1.31 Å and go up to 2.23, 2.57, 2.65 and 2.49 Å, respectively. Integration of these respective peaks yields 0.2, 1.0, 0.9 and 1.0 methanol nearest neighbors.

In several works, the definition of HBs have been based only on geometric criteria [46–50]. In these works, the criterion for the interatomic distances is obtained from the radial distribution functions. However, it is showed in Refs. [26–28] that the most suitable method to characterize the HBs in liquids must be based simultaneously on geometric and energetic criteria. Further details can be found elsewhere [51, 52]. Therefore, the methanol molecules are hydrogen-bonded to PC molecule if and only if all the following three criteria are satisfied: (1) the R_{DA} distance is smaller than 3.8 Å; (2) the AHD angle is smaller than 40°; and finally (3) the binding energy is larger than 4.0 kcal mol⁻¹ [26–28].

With all these three conditions satisfied, 485 hydrogen bonds in 125 relevant configurations are formed. This yields an average of 3.9 hydrogen bonds formed between PC and methanol nearest neighbors. PC molecule is able to form two to six hydrogen bonds with the methanol nearest neighbors (Fig. 4). The statistical data on the occurrence of the HBs formed is summarized in Table 2. It can be seen from this table that four to six hydrogen bonds constitute 80.3% of the relevant configurations and two to three hydrogen bonds account for a combined total of 19.7% of the relevant configurations.

3.2 Electronic spectrum

In the following we show the calculated results for the electronic absorption spectrum of PC in gas phase and in

Theor Chem Account

Table 2 Statistics of the hydrogen bonds (HBs) formed between PC and methanol and their $\pi \rightarrow \pi^*$ average transition energies

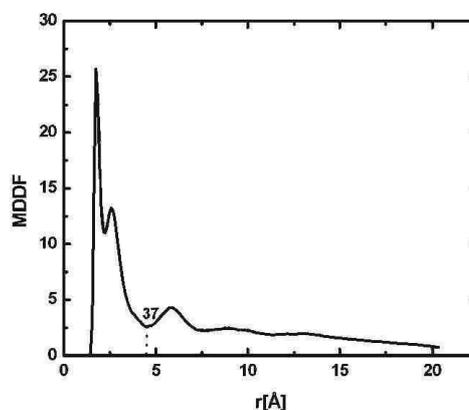
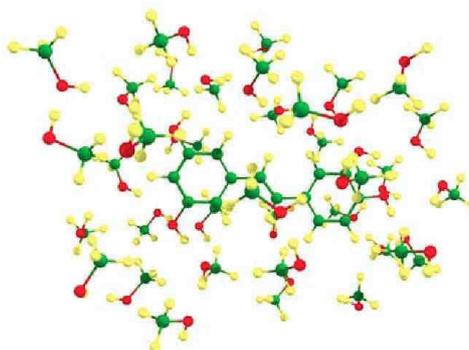
Number of HBs	Occurrence (%)	$\pi \rightarrow \pi^*$ (nm)
2	1.2	317.9 ± 0.71 [0.79]
3	18.5	316.7 ± 0.67 [0.81]
4	51.1	318.3 ± 0.32 [0.83]
5	21.6	316.0 ± 0.57 [0.80]
6	7.6	316.2 ± 0.92 [0.79]
Total (HB shell)	100	317.1 ± 0.58 [0.83]

The numbers in brackets are the average oscillator strengths

methanolic solution. We found a value of 315.3 nm (with oscillator strength = 0.79) for the gas phase $\pi \rightarrow \pi^*$ transition energy. Unfortunately, this transition is not known in the literature neither in the gas phase nor in apolar solvents. In Table 2 we present our computed values for the $\pi \rightarrow \pi^*$ average transition energies of PC due to the hydrogen bond interactions with the methanol solvent molecules. For two, three, four, five and six hydrogen bonds, the $\pi \rightarrow \pi^*$ average transition energy was calculated as 317.9 ± 0.71 , 316.7 ± 0.67 , 318.3 ± 0.32 , 316.0 ± 0.57 and 316.2 ± 0.92 nm, respectively. We calculated a value of 317.1 ± 0.58 nm for the hydrogen bond shell $\pi \rightarrow \pi^*$ average transition energy. This value is in accordance with the experimental result of PC in methanolic solution [7].

The liquid structure of the first solvation shell was obtained by means of the minimum distance distribution function (MDDF) [39,53]. It does not grow in a spherical form, but considers the shape of the PC, and this nearest neighbor radial distribution function was calculated using the smallest distance between all the PC atoms and all methanol atoms [39,53]. As can be seen later, the first solvation shell can be easily located.

The minimum distance distribution function is shown in Fig. 5. The first solvation shell starts at 1.41 Å and goes up to 4.55 Å. Integration of this peak yields 36 methanol molecules in the first solvation shell of PC. A snapshot of a random configuration of the first solvation shell of PC molecule is illustrated in Fig. 6. A number of 125 INDO/S–CI calculations of the $\pi \rightarrow \pi^*$ transition were carried out and their computed values were averaged [27–29]. The statistical convergence of the $\pi \rightarrow \pi^*$ transition energy calculated for the first solvation shell is illustrated in Fig. 7. It can be seen in this Fig. 7 that the $\pi \rightarrow \pi^*$ average transition energy is calculated as 320.5 ± 0.41 nm (with average oscillator strength = 0.87), which is in better accordance with the experimental result of 320.0 nm [7] than that obtained for the hydrogen bond shell. In fact, for this calculated value, there is an excellent agreement between theory and experiment within the statistical noise. The statistical noise is attributed to the uncertainty introduced when the $\pi \rightarrow \pi^*$ transition

**Fig. 5** Minimum-distance distribution function (MDDF) between the smallest distance of all PC atoms and all methanol atoms**Fig. 6** Snapshot of one arbitrary configuration of the first solvation shell of PC molecule obtained from the MDDF

energy is calculated using a finite number of configurations [54]. In Fig. 7, it is worth noting that the $\pi \rightarrow \pi^*$ average transition energy converges with only 70 INDO/S–CI calculations [29,55]. As discussed before by Georg et al. [29] and Ludwig et al. [55], the fast convergence is achieved principally due to sampling only the configurations that are statistically uncorrelated.

It is interesting to remark that the average value of the $\pi \rightarrow \pi^*$ transition energy of PC obtained in Fig. 7 incorporates into a single value, and a lot of information is not explicitly shown [56]. Therefore, in order to show the full information contained in the previously mentioned statistical average, we computed and plotted in Fig. 8 the distribution of the $\pi \rightarrow \pi^*$ transition energy calculated values of PC in methanol obtained for the first solvation shell [56].

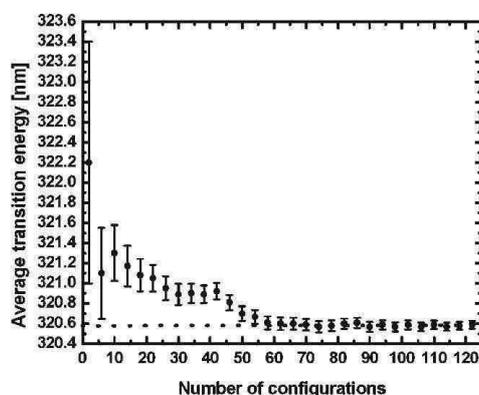


Fig. 7 Statistical convergence of the average value of the $\pi \rightarrow \pi^*$ transition energy of PC in methanol obtained for the first solvation shell

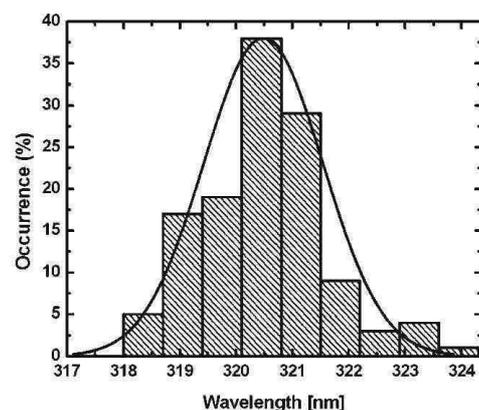


Fig. 8 Distribution of the $\pi \rightarrow \pi^*$ transition energy calculated values of PC in methanol obtained for the first solvation shell

In addition, for comparison purposes, a rough inclusion of the bulk solvent effects on the $\pi \rightarrow \pi^*$ transition energy of PC was calculated by means of the polarizable continuum model (PCM) solvation method [57–60]. By way of this method, PC molecule is immersed in a spherical cavity characterized by the dielectric constant of methanol ($\epsilon = 32.63$) and some other features [61]. The PCM calculations were initiated using the optimized gas phase geometry of PC molecule [61].

Therefore, using the PCM–B3LYP/6-31+G(d,p) approximation, a value of 321.3 nm (with oscillator strength = 0.90) was calculated for the $\pi \rightarrow \pi^*$ transition energy of PC. This value matches very well with the $\pi \rightarrow \pi^*$ average transition energy of PC calculated above using the molecular

liquid structures of the first solvation shell as well as with the experimental result [7].

Through these results, it can be noted that the shifts due to solvent effects are very small. Compared to the gas phase case, the presence of methanol molecules in the $\pi \rightarrow \pi^*$ electronic transition calculations induced average values red-shifted by only 1.8 ± 0.58 and 5.2 ± 0.41 nm due to the hydrogen bond and first solvation shells, respectively. Although the $\pi \rightarrow \pi^*$ transition energy of PC was weakly changed by the methanol molecules within the hydrogen bond and first solvation shells, the addition of this solvent in the semiempirical INDO/S–CI calculations satisfactorily reproduced the available experimental result [7].

4 Summary and conclusions

In the current work we investigated how the methanol molecules of solvation affect the $\pi \rightarrow \pi^*$ transition energy of PC through the sequential Monte Carlo/quantum mechanical approach. PC was treated by B3LYP/6-31+G(d,p) level of theory and methanol was described by OPLS force field.

The gas phase $\pi \rightarrow \pi^*$ transition energy of PC was calculated as 315.3 nm. The suitable identification of hydrogen bond structures was performed through the geometric and energetic analysis of the molecular liquid under study. The number of hydrogen bonds that the PC molecule can form with the methanol ranges from two to six. The hydrogen bond shell $\pi \rightarrow \pi^*$ average transition energy was calculated as 317.1 ± 0.58 nm, this energy being in good concordance with the results of the solution experiment.

The first solvation shell $\pi \rightarrow \pi^*$ average transition energy was calculated as 320.5 ± 0.41 nm which is almost exactly the experimental value of 320.0 nm. According to this result, we concluded that the arrangement of 36 methanol molecules around the PC molecule was sufficient to reproduce experimental absorption spectrum of PC in methanol. Indeed, this modeling succeeds in reproducing the available experimental result.

Acknowledgments We are deeply grateful to Prof. S. Canuto and Prof. K. Coutinho for providing their high level Monte Carlo simulation program DICE. This work was supported by the Brazilian agency CAPES.

References

1. Roupe KA, Remsberg CM, Yáñez JA, Davies NM (2006) *Curr Clin Pharmacol* 1:81–101
2. Howitz KT, Bitterman KJ, Cohen HY, Lamming DW, Lavu S, Wood JG, Zipkin RE, Chung P, Kisielewski A, Zhang LL, Scherer B, Sinclair DA (2003) *Nature* 425:191–196
3. Jin CY, Moon DO, Lee KJ, Kim MO, Lee JD, Choi YH, Park YM, Kim GY (2006) *Pharmacol Res* 54:461–467

4. Potter GA, Patterson LH, Wanogho E, Perry PJ, Butler PC, Ijaz T, Ruparella KC, Lamb JH, Farmer PB, Stanley LA, Burke MD (2002) *Br J Cane* 86:774–778
5. Djoko B, Chiou RYY, Shee JJ, Liu YW (2007) *J Agric Food Chem* 55:2376–2383
6. Heynekamp JJ, Weber WM, Hunsaker LA, Gonzales AM, Orlando RA, Deck LM, Jagt DLV (2006) *J Med Chem* 49:7182–7189
7. Lin LL, Lien CY, Cheng YC, Ku KL (2007) *J Chromatogr B* 853:175–182
8. Ham CL, Jurs PC (1985) *Chem Sens* 10:491–505
9. Gasparrini F, D'Acquarica I, Pierini M, Villani C (2001) *J Separ Sci* 24:941–946
10. Canuto S, Coutinho K (1997) *Adv Quantum Chem* 28:90–107
11. Demetrius FJ (1990) Brazil's national alcohol program: technology and development in an authoritarian regime. Praeger, New York
12. Roehr M (2001) The biotechnology of ethanol: classical and future applications. Weinheim, Wiley-VCH
13. Mendelson JH, Mello NK (1973) *Science* 29:1372–1374
14. Gavish M, Popovitz-Biro R, Lahav M, Leiserowitz L (1990) *Science* 250:973–975
15. Atsumi S, Hanai T, Liao JC (2008) *Nature* 451:86–89
16. Reichardt C (1979) Solvents effects in organic chemistry. Verlag Chemie/Weinheim, New York
17. Sivagurunathan P, Dharmalingam K, Ramachandran K (2006) *Spectrochim Acta A* 64:127–129
18. Ghanadzadeh A, Zeini A, Kashef A (2007) *J Mol Liq* 133:61–67
19. Suresh SJ, Prabhu AL, Arora A (2007) *J Chem Phys* 126:134502–134506
20. Sakota K, Komoto Y, Nakagaki M, Ishikawa W, Sekiya H (2007) *Chem Phys Lett* 435:1–4
21. Jorgensen P, Forster JS, Hvelplund P, Nielsen SB, Tomita S (2001) *J Chem Phys* 115:5101–5106
22. Garberoglio G, Vallauri R (2001) *J Chem Phys* 115:395–401
23. Castellari M, Sartini E, Fabiani A, Arfelli G, Amati (2002) *J Chromatogr A* 973:221–227
24. Paul B, Cheryathmanjijil A, Masih I, Chapuis L, Benoît A (1998) *FEMS Microbiol Lett* 165:65–70
25. Montsko G, Nikfardjam MSP, Szabo Z, Bodd K, Lorand T, Ohmacht R, Marka L (2007) *J Photochem Photobiol A Chem* doi:10.1016/j.jphotochem.2007.11.011
26. Canuto S, Coutinho K (2000) *Int J Quantum Chem* 77:192–198
27. Rocha WR, Martins VM, Coutinho K, Canuto S (2002) *Theor Chem Acc* 108:31–37
28. Coutinho K, Canuto S (2003) *J Mol Struct (Theochem)* 632:235–246
29. Georg HC, Coutinho K, Canuto S (2005) *J Chem Phys* 123:124307–124308
30. Allen MP, Tildesley DJ (1987) Computer simulation of liquids. Clarendon Press, Oxford
31. Wilhoit RC, Zwolinski BJ (1973) *J Phys Chem Ref Data (Suppl)* 2:427–438
32. Jorgensen WL (1986) *J Phys Chem* 90:1276–1284
33. Jorgensen WL, Madura JD, Swenson CJ (1986) *J Phys Chem* 90:1276–1284
34. Jorgensen WL, Maxwell DS, Tirado-Rives J (1996) *J Am Chem Soc Ref Data (Suppl)* 118:11225–11236
35. Breneman CM, Wiberg KB (1990) *J Comput Chem* 1:361–373
36. Coutinho K, Saavedra N, Serrano A, Canuto S (2001) *J Mol Struct (Theochem)* 539:171–179
37. Ridley J, Zerner MC (1973) *Theor Chim Acta* 32:111–134
38. Zerner MC (1999) ZINDO: a semi-empirical program package, University of Florida, Gainesville 32611
39. Canuto S, Coutinho K, Trzesniak D (2002) *Adv Quantum Chem* 41:161–183
40. Broo A, Pearl G, Zerner MC (1997) *J Phys Chem A* 101:2478–2488
41. Malaspina T, Fileti EE, Rivelino R (2007) *J Phys Chem B* 41:11935–11939
42. Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel HB, Scuseria GE, Robb MA, Cheeseman JR, Zakrzewski VG, Montgomery JA, Stratmann RE, Burant JC, Dapprich S, Millam JM, Daniels AD, Kudin KN, Strain MC, Farkas O, Tomasi J, Barone V, Cossi M, Cammi R, Mennucci B, Pomelli C, Adamo C, Clifford S, Ochterski J, Petersson GA, Ayala PY, Cui Q, Morokuma K, Malick DK, Rabuck AD, Raghavachari K, Foresman JB, Cioslowski J, Ortiz JV, Stefanov BB, Liu G, Liashenko A, Piskorz P, Komaromi I, Gomperts R, Martin RL, Fox DJ, Keith T, Al-Laham MA, Peng CY, Nanayakkara A, Gonzalez C, Challacombe M, Gill PMW, Johnson BG, Chen W, Wong MW, Andres JL, Head-Gordon M, Replogle ES, Pople JA (1998) Gaussian 98, revision A.11.2 Gaussian, Pittsburgh
43. Coutinho K, Canuto S (1997) DICE: a Monte Carlo program for molecular liquid simulation. University of São Paulo, São Paulo
44. Jeffrey GA, Saenger W (1991) Hydrogen bonding in biological structures. Springer, Berlin
45. Leopoldini M, Marino T, Russo N, Toscano M (2004) *J Phys Chem A* 108:4916–4922
46. Vishnyakov A, Laaksonen A, Widmalm G (2001) *J Mol Graph Modell* 19:338–342
47. Dixit S, Crain J, Poon WCK, Finney JL, Soper AK (2002) *Nature* 416:829–832
48. Tuckerman ME, Marx D, Parrinello M (2002) *Nature* 417:925–929
49. Lerbret A, Bordat P, Affouard F, Descamps M, Migliardo F (2005) *J Phys Chem B* 109:11046–11057
50. Saiz L, Padró JA, Guàrdia E (1997) *J Phys Chem B* 101:78–86
51. Ramalho TC, Cunha EFF, Alencastro RB (2004) *J Phys Condens Matter* 16:6159–6170
52. Swiatla-Wojcik D (2007) *Chem Phys* 342:260–266
53. Georg HC, Coutinho K, Canuto S (2007) *J Chem Phys* 126:034507–034508
54. Capote R, Mainegra E, Ventura A (1998) *J Phys G Nucl Part Phys* 24:1113–1123
55. Ludwig V, Coutinho K, Canuto S (2004) *Phys Rev B* 70:214110–214114
56. Cramer CJ (2004) Essentials of computational chemistry: theories and models. Wiley, New York
57. Miertus S, Tomasi J (1982) *Chem Phys* 65:239–252
58. Miertus S, Scrocco E, Tomasi J (1981) *Chem Phys* 55:117–129
59. Cossi M, Barone V, Cammi R, Tomasi J (1996) *Chem Phys Lett* 255:327–335
60. Autschbach J, Le Guennic B (2003) *J Am Chem Soc* 125:13585–13593
61. Wang LY, Chen QW, Zhai GH, Wen ZY, Zhang ZX (2006) *J Mol Struct (Theochem)* 778:15–20