



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro de Tecnologia e Ciências

Instituto de Química

Maria Clara Ferrazani Santos

**Estudo teórico da formação de complexos de inclusão entre um grupo de
flavonóides e a beta-ciclodextrina, nativa e modificada**

Rio de Janeiro

2023

Maria Clara Ferrazani Santos

Estudo teórico da formação de complexos de inclusão entre um grupo de flavonóides e a beta-ciclodextrina, nativa e modificada

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Química, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Química teórica computacional.

Orientador: Prof. Dr. Maurício Cruz

Rio de Janeiro

2023

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ / REDE SIRIUS / BIBLIOTECA CTC/Q

S237 Santos, Maria Clara Ferrazani.

Estudo teórico da formação de complexos de inclusão, entre um grupo de flavonoides e a beta-ciclodextrina, nativa e modificada. – 2023. 166 f.

Orientador (a): Maurício Tavares De Macedo Cruz

Dissertação (Mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Química.

1. Química teórica computacional – Teses. 2. COVID-19 – Teses. I. Cruz, Maurício Tavares De Macedo. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Química. III. Título.

CDU 541:578.24.

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, desde que citada a fonte.



Documento assinado digitalmente
MARIA CLARA FERRAZANI SANTOS
Data: 06/02/2024 12:41:06-0300
Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

06/02/2024

Assinatura

Data

Maria Clara Ferrazani Santos

Estudo teórico da formação de complexos de inclusão, entre um grupo de flavonóides e a beta-ciclodextrina, nativa e modificada

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Química, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Química teórica computacional.

Aprovada em 15 de setembro de 2023.

Banca Examinadora:



Documento assinado digitalmente
MAURICIO TAVARES DE MACEDO CRUZ
Data: 16/01/2024 12:24:04-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Maurício Tavares De Macedo Cruz (Orientador)
Faculdade de Química - UERJ



Documento assinado digitalmente
GLAUCIO BRAGA FERREIRA
Data: 16/01/2024 17:56:32-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Glaúcio Braga Ferreira
Faculdade de Química - UFF



Documento assinado digitalmente
LEONARDO BAPTISTA
Data: 15/01/2024 16:34:53-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Leonardo Baptista
Faculdade de Química – UERJ

Rio de Janeiro

2023

RESUMO

FERRAZANI, Maria Clara. *Estudo Teórico da formação de complexos de inclusão, entre um grupo de flavonoides e a beta-ciclodextrina, nativa e modificada*. 2023. 159f. Dissertação (Mestrado em Química) – Instituto de Química. Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2023.

Durante o curso da epidemia da COVID-19 têm surgido propostas de novas estratégias, preventivas e terapêuticas contra o coronavírus SARS-CoV-2. Estudos tem mostrado que inibidores da serina protease transmembrana II (TMPRSS2), uma enzima localizada na membrana da célula hospedeira, são potenciais fármacos antivirais para o tratamento da COVID-19. A TMPRSS2 é responsável por ativar a glicoproteína “Spike”, fator determinante para a entrada e posterior replicação desse vírus na célula humana. Uma parte considerável de princípios ativos inibidores são os flavonoides (FLVs), espécies atóxicas, amplamente encontradas em plantas. Porém, estes polifenóis apresentam pouca biodisponibilidade no organismo humano, devido a sua baixa solubilidade em água. A biodisponibilidade de princípios ativos pode ser melhorada pela formação de complexos de inclusão com maltooligosacarídeos cíclicos, constituídos por um número variável de unidades de glucose, conhecidos como ciclodextrinas (CDs). Além disso, as CDs são capazes de sequestrar o colesterol das partículas virais, prejudicando o processo de infecção. Nesta dissertação, os parâmetros teóricos dos complexos de inclusão entre as CDs e os flavonoides, foram investigados. Estes parâmetros foram obtidos através da teoria do funcional da densidade (DFT) associada com a aproximação *tight-binding* (DFTB).

Palavras-chave: complexos de inclusão; flavonoides; ciclodextrinas; COVID-19; DFT; DFTB.

ABSTRACT

FERRAZANI, Maria Clara. *Theoretical study of the formation of inclusion complexes, between a group of flavonoids and beta-cyclodextrin, native and modified*. 2023. 159f. Dissertação (Mestrado em Química) – Instituto de Química. Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2023.

During the course of the COVID-19 epidemic, proposals for new preventive and therapeutic strategies against the SARS-CoV-2 coronavirus emerged. Studies have shown that inhibitors of transmembrane serine protease II (TMPRSS2), an enzyme located in the host cell membrane, are potential antiviral drugs for the treatment of COVID-19. TMPRSS2 is responsible for activating the “Spike” glycoprotein, a determining factor for the entry and subsequent replication of the virus in this human cell. A specific part of inhibitory active ingredients are flavonoids (FLVs), non-toxic species, widely found in plants. However, these polyphenols have little bioavailability in the human body, due to their low solubility in water. The bioavailability of active ingredients can be improved by the formation of inclusion complexes with cyclic maltooligosaccharides, consisting of a variable number of glucose units, known as cyclodextrins (CDs). Furthermore, CDs are capable of sequestering cholesterol from viral particles, impairing the infection process. In this dissertation, the theoretical parameters of the inclusion complexes between CDs and flavonoids were investigated. These parameters were obtained through density functional theory (DFT) associated with tight-binding approach (DFTB).

Keywords: inclusion complexes; flavonoids; cyclodextrins; COVID 19; DFT; DFTB.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 –	Estruturas químicas da amilose e da amilopectina.....	20
Figura 2 –	Ciclodextrinas nativas.....	21
Figura 3 –	Estrutura da hidroxipropil- β -CD.....	22
Figura 4 –	Estrutura da metil- β -CD.....	23
Figura 5 –	Complexos de inclusão.....	24
Figura 6 –	Fisetina.....	27
Figura 7 –	Diagramas de solubilidade de fase do tipo A e B.....	30
Figura 8 –	Solubilidade do AMH.....	31
Figura 9 –	Complexo host-guest.....	32
Figura 10 –	Fusão e endocitose.....	35
Figura 11 –	Mecanismo de entrada.....	37
Figura 12 –	Estrutura do <i>flavilium</i>	42
Figura 13 –	Flavonóides testados na inibição da TMPRSS2.....	43
Figura 14 –	Estruturas dos flavonóides escolhidos.....	45
Figura 15 –	Fluxograma de um cálculo DFT-KS.....	68
Figura 16 –	A escada de Jacó para o DFT.....	77
Figura 17 –	O gráfico da função de Slater.....	93
Figura 18 –	Representação das funções gaussianas combinadas.....	94
Figura 19 –	Estruturas dos monômeros β -CD e M β -CD: experimentais (a',b'); otimizadas com o método B3LYP/6-31G(d,p) (a'', b'').....	99

Figura 20 –	Complexos formados entre FLA (a), QUE (b), HBT (c), LUT (d) e CDs, otimizados com o método B3LYP/6-31G(d,p) (β -CD (a,b,c,d) e M β -CD (a',b',c',d')).....	102
Figura 21 –	Complexos formados entre KAE (a), FIS (b) BAI (c) e CDs, otimizados com o método B3LYP/6-31G(d,p) (β -CD (a,b,c) e M β -CD (a',b',c')).....	103
Figura 22 –	Ligações de hidrogênio (em pontilhado) nos complexos FLV/ β -CD (FLV = BAI e FLA).....	105
Figura 23 –	Ligações de hidrogênio (em pontilhado) nos complexos QUE/ β -CD.....	107
Figura 24 –	Ligações de hidrogênio (em pontilhado) nos complexos FLV/ β -CD (FLV = HBT, LUT e KAE).....	108
Figura 25 –	Ligações de hidrogênio no complexo FIS/ β -CD.....	109
Figura 26 –	Geometrias da FLA, QUE e HBT (isoladas e complexados nas CDs), contendo dois ângulos (φ e θ) (em azul a marcação dos quatro átomos envolvidos no ângulo diedro).....	111
Figura 27 –	Geometrias da LUT, KAE, FIS e BAI (isoladas e complexadas) nas CDs, contendo dois ângulos (φ e θ) (em azul a marcação dos quatro átomos envolvidos no ângulo diedro).....	112

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Ligações de hidrogênio (em Å) na β -CD e M β -CD.....	98
Tabela 2 –	Átomos envolvidos, distância em Å e ângulo em graus (δ) das ligações de hidrogênio nos complexos FLV/ β -CD e FLV/ M β -CD.....	106
Tabela 3 –	Cargas atômicas NBO (em e^-) sobre os átomos envolvidos nas ligações de hidrogênio nos complexos FLV/ β -CD e FLV/M β -CD.....	110
Tabela 4 –	Energia de deformação (kcal mol^{-1}) dos flavonoides nos complexos....	113
Tabela 5 –	Energia de complexação (kcal mol^{-1}) e energia livre de solvatação (kcal mol^{-1}) para as espécies isoladas e para os complexos.....	115

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BAI	Baicaleína
CD	Ciclodextrina
CDs	Ciclodextrinas
DFT	<i>Density-functional theory</i>
DFTB	<i>The Density Functional based Tight binding method</i>
FIS	Fisetina
FLA	Flavona
FLVs	Flavonóides
HBT	Herbacetina
HP β -CD	Hidroxipropil- β -ciclodextrina
KAE	Kaempferol
LUT	Luteolina
M β -CD	Metil-beta-ciclodextrina
QUE	Quercetina
α -CD	Alfa-ciclodextrina
β -CD	Beta-ciclodextrina
γ -CD	Gama-ciclodextrina

LISTA DE SÍMBOLOS

β	Letra grega minúscula “beta”
α	Letra grega minúscula “alfa”
γ	Letra grega minúscula “gama”
$\text{\AA}$	Unidade de medida Ångström
$\hbar$	Constante de Planck dividida por 2π
δ	Letra grega minúscula “derron”
ψ	Letra grega minúscula “psi”
∇	Letra grega minúscula “nabla”
ϕ	Letra grega minúscula “phi”
Ψ	Letra grega maiúscula “psi”
ε	Letra grega minúscula “épsilon”
ν	Letra grega minúscula “ni”
Φ	Letra grega maiúscula “phi”
χ	Letra grega maiúscula “chi”
ρ	Letra grega minúscula “rho”
τ	Letra grega minúscula “tau”
Δ	Letra grega maiúscula “delta”
δ	Letra grega minúscula “delta”
μ	Letra grega minúscula “mi”
θ	Letra grega minúscula “teta”

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	16
1	OBJETIVO	17
1.1	Objetivo geral	17
1.2	Objetivos específicos	17
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	18
2.1	A história das ciclodextrinas	18
2.2	Propriedades, estruturas e aplicações das ciclodextrinas.....	19
2.3	Complexos de inclusão com ciclodextrinas	24
2.4	Formação de complexos de inclusão entre flavonoides e ciclodextrinas	26
2.5	Química supramolecular	31
2.6	O mecanismo de entrada do SARS-CoV-2	33
2.7	A furina e a TMPRSS2	36
2.8	PLpro, Mpro, 3CLpro e RdRp	38
2.9	O papel das ciclodextrinas no processo de infecção viral	39
2.10	Potenciais princípios ativos contra o SARS-CoV-2.....	40
2.11	Flavonoides como potenciais princípios ativos	42
3	METODOLOGIA	48
4	REFERENCIAL TEÓRICO	51
4.1	A equação de Schrödinger.....	51
4.2	O método Hartree-Fock.....	53
4.3	Teoria do Funcional da Densidade (DFT)	61
4.3.1	<u>Os teoremas de Hohenberg-Kohn (HK)</u>	62

4.3.2	<u>O teorema de Kohn-Sham (KS)</u>	65
4.3.3	<u>Funcionais DFT e aproximações funcionais da densidade</u>	69
4.3.4	<u>LDA (aproximação da densidade local)</u>	70
4.3.5	<u>GGA (aproximação do gradiente generalizado)</u>	72
4.3.6	<u>Funcionais meta-GGA</u>	73
4.3.7	<u>Funcionais hiper-GGAs e interações de dispersão</u>	73
4.3.8	<u>Funcionais de troca puros e híbridos</u>	74
4.3.9	<u>Desempenho e organização dos funcionais</u>	76
4.4	Métodos semiempíricos	78
4.5	Teoria funcional da densidade com aproximação tight-binding	79
4.5.1	<u>Introdução ao DFTB</u>	79
4.5.2	<u>As forças de dispersão no DFTB</u>	80
4.5.3	<u>Transformações de Slater-Koster</u>	82
4.5.4	<u>Formalismo DFTB</u>	84
4.5.5	<u>DFT: Base do método tight-binding</u>	85
4.5.6	<u>DFTB padrão</u>	87
4.5.7	<u>SCC-DFTB (correção de carga auto-consistente)</u>	89
4.6	Funções de base: Gaussiana e Slater	91
4.7	Conjuntos base	95
4.8	Funções polarizadas e funções difusas	96
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	97
5.1	Ciclodextrinas	97
5.2	Flavonoides	100
5.3	Complexos de inclusão	101

5.3.1	<u>Complexação entre flavonoides e ciclodextrinas</u>	101
5.3.2	<u>Energias de complexação e ΔG de solvatação</u>	114
5.3.3	<u>Complexação entre flavonoides e a Mβ-CD</u>	116
	CONSIDERAÇÕES FINAIS	118
	REFERÊNCIAS	119
	APÊNDICE A – Parâmetros estruturais	144
	Tabela S1 - Distâncias C-C para a β -CD nativa e complexada.....	144
	Tabela S2 - Distâncias C-O para a β -CD nativa e complexada	145
	Tabela S3 - Distâncias C-OH para a β -CD nativa e complexada	146
	Tabela S4 - Distâncias C-O para a M β -CD nativa e complexada.....	147
	Tabela S5 - Distâncias C-C para a M β -CD com os flavonoides.....	148
	Tabela S6 - Distâncias C-O para a M β -CD com os flavonoides.....	149
	Tabela S7 - Distâncias C-O, C=O e C-C na FLA	150
	Tabela S8 - Distâncias C-O, C=O, C-OH e C-C na QUE.....	151
	Tabela S9 - Distâncias C-O, C=O, C-OH e C-C na HBT	152
	Tabela S10 - Distâncias C-O, C=O, C-OH e C-C na LUT	153
	Tabela S11 - Distâncias C-O, C=O, C-OH e C-C no KAE	154
	Tabela S12 - Distâncias C-O, C=O, C-OH e C-C na FIS	155
	Tabela S13 - Distâncias C-O, C=O, C-OH e C-C na BAI.....	156
	APÊNDICE B – Parâmetros eletrostáticos	157
	Tabela S14 - Cargas atômicas NBO para a β -CD isolada.....	157
	Tabela S15 - Cargas atômicas NBO para a M β -CD isolada	158
	Tabela S16 - Cargas NBO para a FLA, QUE, HBT e LUT isoladas.....	159
	Tabela S17 - Cargas NBO para a KAE, FIS e BAI isoladas.....	160

Tabela S18 - Cargas NBO para a FLA, QUE, HBT e LUT com a β -CD	161
Tabela S19 - Cargas NBO para KAE, FIS e BAI com a β -CD.....	162
Tabela S20 - Cargas NBO para a FLA, QUE, HBT e LUT com a M β -CD.....	163
Tabela S21- Cargas NBO para a KAE, FIS e BAI com a M β -CD	164
APÊNDICE C – Parâmetros energéticos	165
Tabela S22 - Energia absoluta das espécies isoladas e complexadas	165
Tabela S23 - Energias de deformação dos flavonoides	166

INTRODUÇÃO

De acordo com Russo *et al.* (2020, p. 13) e Cascella *et al.* (2020, p. 21), o século XXI pode ser caracterizado por pandemias de coronavírus: em 2002-03 o vírus SARS-CoV causou a SARS; em 2012 surgiu o MERS-CoV e, em 2019, uma nova cepa de betacoronavírus humano, chamada SARS-CoV-2, causou o surto de COVID-19.

O desenvolvimento de pesquisas científicas destinadas a revelar a evolução genética e a bioquímica do ciclo vital do novo patógeno, é fundamental para frear a pandemia e evitar a perda de milhões de vidas. Como estratégia preventiva, as vacinas contra o SARS-CoV-2 têm sido desenvolvidas com uma celeridade impressionante. Em relação às estratégias terapêuticas, protocolos antiquados baseados em antigos antiinflamatórios e antivirais são, até o momento, as únicas alternativas.

A infecção viral é mediada pela ligação do vírus à receptores celulares, e posterior fusão do envelope viral com a membrana da célula hospedeira. Evidências sugerem que o colesterol no envelope viral e na membrana celular é essencial para a entrada bem sucedida do coronavírus. Outro fator determinante, segundo Lim *et al.* (2016, p. 28), é a ativação da glicoproteína “Spike” por enzimas proteases da célula hospedeira. A ativação desta proteína acarreta em seu ancoramento ao receptor localizado na membrana celular, sendo fundamental para a infecção e propagação do vírus.

Conforme Bestle *et al.* (2020, p. 14), há estudos atuais que buscam entender o mecanismo de atuação dos flavonoides na interação com a TMPRSS2. Salientam Lima *et al.* (2019, p. 23) que as CDs podem melhorar substancialmente o potencial antiviral e a solubilidade dos flavonoides. Baseando-se nas investigações de Elstner *et al.* (1998, p. 7260–7268) sobre o método DFTB para simulações de materiais complexos, esta dissertação visa analisar uma série de parâmetros teóricos obtidos em nível da teoria do funcional da densidade (DFT) associada com a aproximação *tight-binding* (DFTB), para a formação de complexos de inclusão entre a β -ciclodextrina (β -CD) e a metil- β -ciclodextrina (M β -CD) com sete flavonoides.

1 OBJETIVO

1.1 Objetivo geral

Contribuir com informações computacionais relevantes sobre a formação de complexos de inclusão entre um grupo de flavonoides (de interesse no estudo da produção de medicamentos no tratamento da COVID-19) e as CDs, nativa e metilada.

1.2 Objetivos específicos

- I) Obtenção de estruturas de mínimo de energia para os complexos de inclusão FLVs/CDs, na ausência e na presença de água (solvatação implícita);
- II) Avaliação do estabelecimento de possíveis ligações de hidrogênio e da influência das mesmas na formação e estabilização dos complexos de inclusão;
- III) Avaliação estrutural, eletrônica e de energia de estabilização dos complexos FLVs/CDs obtidos;
- IV) Obtenção de parâmetros termodinâmicos, energia livre de solvatação e energia de complexação;

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 A história das ciclodextrinas

Em 2020 completaram-se 126 anos de pesquisa envolvendo a química das CDs. Segundo Crini (2014, p. 10940–10975), esses anos de pesquisa podem ser divididos em cinco períodos. O primeiro deles (1891 a 1911) engloba a descoberta das CDs pelo farmacêutico e químico Antoine Villiers, em 1891. Villiers obteve uma pequena quantidade de uma substância cristalina a partir da degradação enzimática do amido, via digestão bacteriana, utilizando o *Bacillus amylobacter*. Essa substância cristalina recebeu o nome de “celulosina”, por ser não-redutora e resistente à hidrólise ácida, como a celulose. Além disso, Villiers constatou a existência de duas “celulosinas” distintas, constituídas possivelmente de α -dextrinas e β -dextrinas (Villiers, 1891, p. 536; Venturini, 2008, p. 360–368).

O primeiro período também ficou marcado pelas caracterizações feitas pelo microbiologista australiano Franz Schardinger, que é reconhecido como fundador das dextrinas. Schardinger foi responsável por descrever detalhadamente as propriedades e o processo de preparação e isolamento dessas substâncias, em 1903. Ele distinguiu a α -dextrina da β -dextrina a partir das suas cristalinidades. Estas duas dextrinas foram isoladas a partir da digestão bacteriana do amido na batata, no início do século XX (French; Rundle, 1942, p. 1651–1653).

O segundo período (1911 a 1935) foi marcado por dúvidas e desacordos, especialmente entre os laboratórios de Hans Pringsheim e de Paul Karrer. Enquanto Karrer acreditava que a maltose era a unidade fundamental do amido, Pringsheim acreditava ser a poliamilose. Pringsheim verificou que a α -dextrina e a β -dextrina eram solúveis em água, porém, insolúveis em álcool, éter e clorofórmio, além de não reduzirem a solução de Fehling, comprovando o fato de serem não-redutoras (Irvine; Pringsheim; Macdonald, 1924, p. 942–947).

O terceiro período (1935 a 1950) estava fundamentado nos resultados obtidos por Karl Freudenberg e Dexter French. Freudenberg e outros pesquisadores descobriram a γ -dextrina e concluíram que as dextrinas apresentavam uma estrutura cíclica. Posteriormente, as dextrinas ficaram conhecidas como ciclodextrinas: α -ciclodextrina, β -ciclodextrina e γ -ciclodextrina (α -CD, β -CD e γ -CD, respectivamente). O trabalho de Dexter French representou uma contribuição valiosa em relação aos pesos moleculares das CDs. Em 1942, French, junto com

o pesquisador Rundle, utilizaram as técnicas de difração de raios-X e de medição da densidade do cristal, para determinar os pesos moleculares da α -CD e da β -CD. Além disso, French e Rundle descobriram o número exato de unidades de glicose por ciclodextrina: seis unidades na α -CD e sete unidades na β -CD (French; Rundle, 1942, p. 1651–1653).

O quarto período, a partir da década de 50 até o início dos anos 70, foi marcado pela exploração científica das propriedades das CDs. Os estudos focaram na formação dos complexos de inclusão, com destaque para os trabalhos realizados pelo pesquisador Friedrich Cramer. Ele revelou que a propriedade mais importante das CDs estava relacionada com a sua estrutura em forma de cone truncado, possibilitando a inclusão de moléculas hóspedes dentro da sua cavidade interna. Em 1956, Cramer introduziu o termo “complexo de inclusão”, utilizado quando a molécula hóspede está localizada dentro da cavidade interna da ciclodextrina. Além disso, Cramer também definiu os complexos de associação, quando as interações ocorrem com a parte externa (Marenich; Cramer; Truhlar, 2009, p. 6378–6396).

Entre 1935 e 1970, ocorreu um desenvolvimento significativo de novos métodos de preparação das CDs em escala laboratorial. As propriedades físicas, químicas e estruturais das CDs, além da sua capacidade de formar complexos de inclusão, conduziram a uma busca intensa por mais aplicações. Nessa época, a produção de CDs tinha um custo muito alto, sendo aparentemente tóxicas, o que limitava sua utilização nos seres humanos (Szejtli, 1988, p. 1743–1754).

De acordo com Varan *et al.* (2017, p. 457–469), desde 1970 (quinto período), prevalecem os estudos sobre a aplicação das CDs. A partir de estudos toxicológicos, comprovou-se que as CDs não são tóxicas, o que acarretou em um aumento significativo de pesquisas e aplicações industriais. Técnicas biotecnológicas capazes de produzir ciclodextrinas puras foram desenvolvidas, possibilitando seu uso como excipientes farmacêuticos (carreadoras de fármacos).

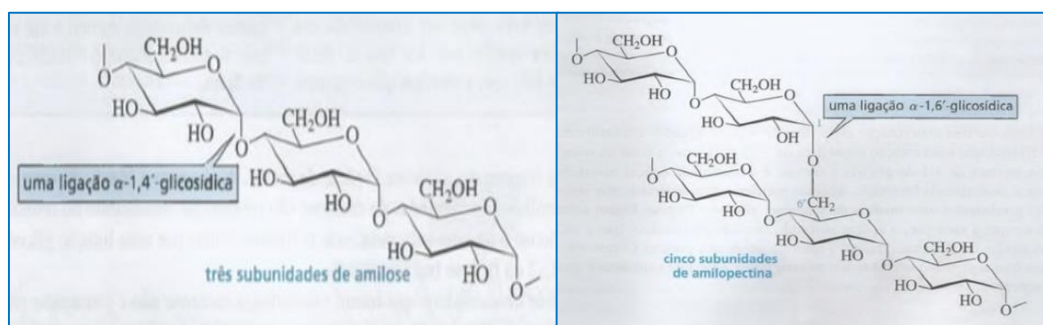
2.2 Propriedades, estruturas e aplicações gerais das ciclodextrinas

As CDs são classificadas como maltooligossacarídeos cíclicos não-redutores, ou seja, glicídios formados por um reduzido número de cadeias de maltose. São formadas por seis, sete, oito ou até mais unidades de glicopiranosil, unidas através de ligações α -1,4'-glicosídicas,

originando a α -, β - e γ -CD, respectivamente. A reação de transglicosilação intramolecular produz CDs a partir da degradação enzimática do amido, pela enzima ciclodextrinaglicosiltransferase (CGTase) (Bender, 1986, p. 31–71; Del Valle, 2004, p. 1033–1046).

O amido é constituído pela amilose e amilopectina, dois polissacarídeos derivados da glicose. A amilose apresenta cadeias normais com unidades de α -D-glicopiranosil, que estabelecem ligações α -1,4'-glicosídicas. Já a amilopectina apresenta cadeias ramificadas, com cadeias curtas de α -1,4-glucanas que estabelecem ligações α -1,4'-glicosídicas, e ligações α -1,6'-glicosídicas entre as cadeias curtas (Cucolo, 2009, p. 119). As estruturas químicas da amilose e da amilopectina podem ser observadas na figura 1:

Figura 1 – Estruturas químicas da amilose e da amilopectina



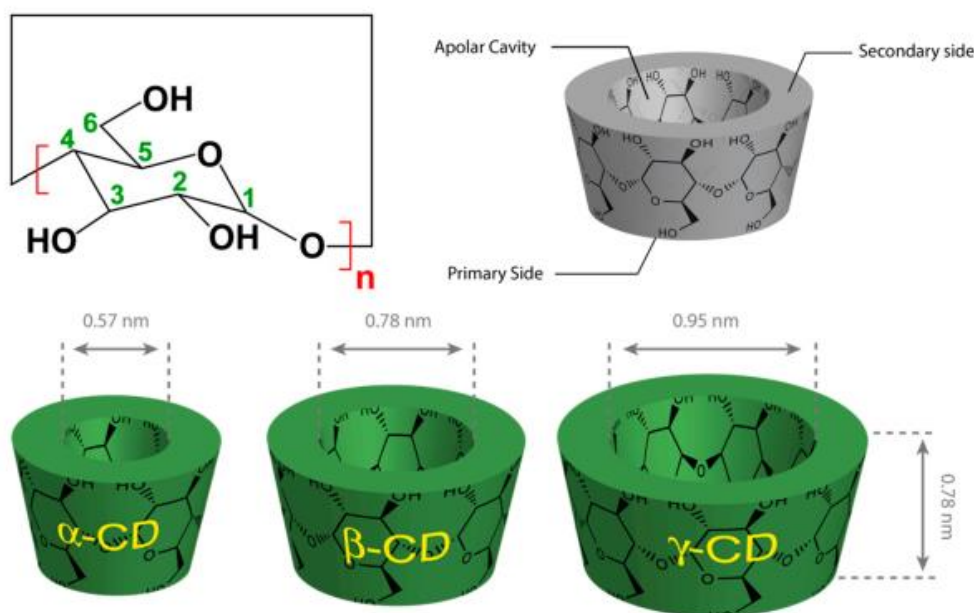
Legenda: Unidades de D-glicose unidas por ligações do tipo α -1,4'-glicosídicas e α -1,6'-glicosídicas.
Fonte: Bruice, 2006, p. 704.

Segundo Van Der Veen *et al.* (2000, p. 336-360), o amido é degradado pela enzima ciclodextrinaglicosiltransferase (CGTase), que hidrolisa as ligações α -1,4' e α -1,6'-glicosídicas no amido. Essa enzima aumenta a velocidade da reação de hidrólise das ligações glicosídicas, transformando a amilose e a amilopectina em oligossacarídeos. Posteriormente, ocorre a reação de ciclização dos oligossacarídeos, originando as CDs, que são compostas por ligações α -1,4'-glicosídicas.

As CDs nativas são classificadas de acordo com o número de unidades de glicopiranosil (ug), diâmetros (d) e volume (V) de suas cavidades. A γ apresenta maior volume (8 ug , $d = 7,5 - 8,3$ Å e $V = 427$ Å³). A β apresenta volume intermediário (7 ug , $V = 262$ Å³ e $d = 6,0 - 6,5$ Å), enquanto a α (6 ug , $V = 174$ Å³ e $d = 4,7 - 5,3$ Å) apresenta menor volume. As cavidades internas das CDs apresentam caráter hidrofóbico, sendo capazes de encapsular moléculas apolares,

enquanto as superfícies externas apresentam caráter hidrofílico, devido aos grupos hidroxila (Crini, 2014, p. 10940–10975). As estruturas químicas das CDs nativas podem ser observadas na figura 2:

Figura 2 – Ciclodextrinas nativas



Legenda: Estrutura da α -CD, β -CD e γ -CD.

Fonte: Crini, 2014, p. 10940–10975.

De acordo com Saha *et al.* (2016, p. 12), a β -CD é a menos solúvel, porém, apresenta o tamanho de cavidade mais adequado para formação de complexos de inclusão. A menor solubilidade da β -CD pode ser explicada com base na sua rigidez, que é causada pela formação de ligações de hidrogênio no estado cristalino. Essas ligações originam um “cinturão” completo, resultando em uma estrutura inflexível. Dessa forma, a capacidade da β -CD de formar ligações de hidrogênio com moléculas de água circundantes, fica reduzida (Szejtli, 1988, p. 1743–1754).

Conforme Cai *et al.* (2008, p. 8), a α -CD apresenta um “cinturão” incompleto de ligações de hidrogênio, sendo mais flexível e estabelecendo mais ligações de hidrogênio com a água. Já a γ -CD possui estrutura não coplanar. Consequentemente, a α -CD e a γ -CD apresentam maior solubilidade em água.

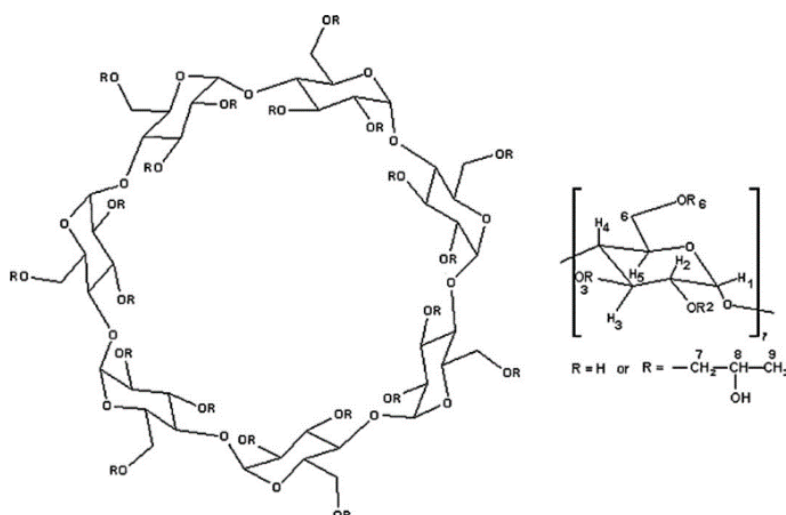
Salientam ainda Stella *et al.* (1999, p. 3–16) e Kurkov *et al.* (2012, p. 4402–4408) que a α -CD, β -CD, γ -CD e seus complexos são hidrofílicos, porém, suas solubilidades em água são limitadas, especialmente a da β -CD. As CDs nativas apresentam tendência de formar agregados

em meio aquoso. Esses agregados podem se tornar grandes e precipitar como micropartículas sólidas, fator que limita suas solubilidades. Através da formação de complexos de inclusão e do desenvolvimento de CDs substituídas, é possível aumentar a solubilidade e a capacidade de complexação das CDs (Jansook; Ogawa; Loftsson, 2018, p. 272–284).

Como a baixa solubilidade da β -CD dificulta seu uso farmacológico, diversos estudos têm focado no desenvolvimento de CDs modificadas, como a hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP- β -CD), a metil- β -CD (M β -CD) e a heptakis(2,6-O-dimetil)- β -ciclodextrina (DM- β CD). A solubilidade da DM- β CD é cerca de 30 vezes maior do que a solubilidade da β -CD, sendo o diâmetro da sua cavidade praticamente igual ao da β -CD (Cunha-Filho; Sá-Barreto, 2007, p. 1–9; Ignaczak; Orszanski, 2021, p. 13077–13087).

A M β -CD também apresenta maior solubilidade do que a β -CD, mesmo sendo considerada uma ciclodextrina hidrofóbica. Por esta razão, ela também foi utilizada ao longo deste trabalho, com o objetivo de analisar a estabilidade dos complexos de inclusão. Já as simulações envolvendo a HP- β -CD foram inviáveis durante esse estudo, devido ao aumento do custo computacional que seria ocasionado pelo tamanho da sua estrutura (Wenz, 1994, p. 803; Salvini, 2018, p. 50). As estruturas da HP- β -CD e da M β -CD podem ser observadas nas figuras 3 e 4 abaixo:

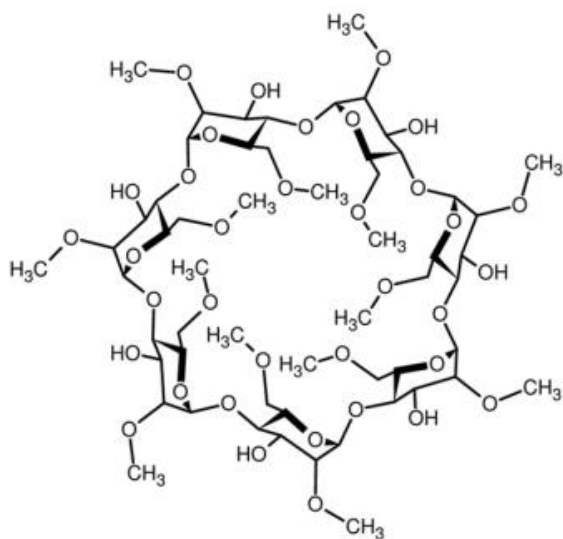
Figura 3 – Estrutura da hidroxipropil- β -CD



Legenda: Estrutura química da HP- β -CD.

Fonte: Washington, 2011, p. 116–123.

Figura 4 – Estrutura da metil- β -CD



Legenda: Estrutura da M β -CD.

Fonte: Ignaczak; Orszanski, 2021, p. 13077–13087.

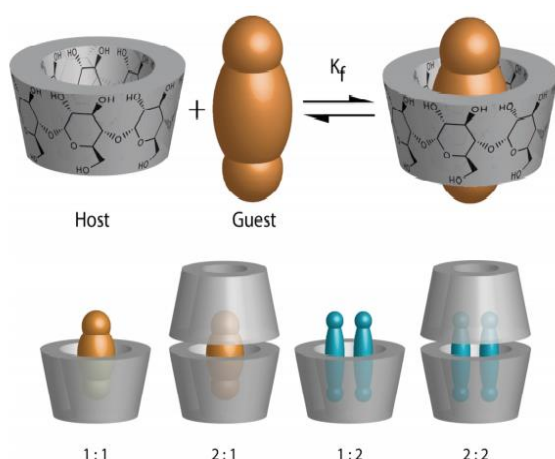
De acordo com Mاتيoli *et al.* (2000, p. 124), o destaque das CDs na área farmacêutica ocorre devido às propriedades como: baixa toxicidade, fácil aquisição e capacidade de carrear princípios ativos. A capacidade de formar complexos de inclusão com diferentes fármacos e a boa resistência à ação de enzimas, fazem com que as CDs sejam escolhidas como excipientes, ou seja, substâncias farmacologicamente inativas, usadas como veículo para o princípio ativo, auxiliando na sua preparação e proporcionando estabilidade física, química e microbiológica. Essa capacidade aumenta a biodisponibilidade do princípio ativo, isto é, a velocidade e extensão com que o mesmo atinge a circulação sistêmica e executa sua função (Oliveira; Storpirtis, 1999, p. 71).

Além disso, a utilização de CDs pode alterar características físicas, químicas ou biológicas dos fármacos, destacando-se: aumento da estabilidade, biodisponibilidade e solubilidade em solventes polares; proteção contra oxidação, redução, degradação pela luz e calor, polimerização, hidrólise e decomposição do princípio ativo; melhoria na absorção; redução de odores e sabores indesejados, irritações gastrointestinais e oculares; prevenção de decomposição enzimática; liberação controlada do princípio ativo; eliminação de toxicidade e aumento da permeabilidade através de barreiras biológicas (Evangelho, 2010, p. 83; Brewster; Loftsson, 2007, p. 645–666; Budal, 2003, p. 216).

2.3 Complexos de inclusão com ciclodextrinas

Em solução, a cavidade hidrofóbica da ciclodextrina é ocupada por moléculas de água, que podem ser substituídas por moléculas hidrofóbicas, formando os complexos de inclusão. Existem várias classificações para os complexos, de acordo com a forma de encapsulamento da molécula hóspede: totalmente encapsulada; parcialmente encapsulada; estendida através do eixo mediano da ciclodextrina (axial) e encapsulada por duas moléculas de ciclodextrina (“sandwich”). Por fim, existem ainda aqueles complexos que envolvem mais de uma molécula hóspede ou mais de uma unidade de ciclodextrina (estequiometria 2:1, 1:2 ou 2:2), conforme mostra o esquema abaixo (Budal, 2003, p. 216; Wenz, 1994, p. 803). As possíveis associações dos complexos de inclusão podem ser observadas na figura 5:

Figura 5 – Complexos de inclusão



Legenda: Associações possíveis entre a ciclodextrina e o substrato para formar complexos de inclusão usando o modelo “host-guest”.

Fonte: Crini, 2014, p. 10940–10975.

Em termos de cálculos químicos quânticos, os complexos de inclusão com CDs são sistemas extremamente grandes, especialmente ao analisar a γ -CD e as CDs substituídas (como a M β -CD). Os complexos de inclusão analisados nesta dissertação respeitaram a proporção de 1:1, pois, a aplicação de métodos químicos quânticos é ainda mais difícil em complexos com estequiometria superior a 1:1. Além disso, as solubilidades das CDs podem ser reduzidas na presença dos fármacos, se forem formados complexos de maior ordem (1:2 ou 2:1) (Van De Streek; Neumann, 2014, p. 1020–1032).

Um determinado estudo corrobora com esta afirmação, pois, os resultados obtidos mostraram que todos os complexos de inclusão e não inclusão formados entre a mianserina (antidepressivo) e a DM- β -CD, eram mais estáveis em água quando respeitaram a estequiometria 1:1 (Ignaczak; Orszanski, 2021, p. 13077–13087).

Segundo Simsek *et al.* (2019, p. 10), as propriedades físico-químicas das CDs são alteradas devido à formação dos complexos de inclusão, sendo os complexos mais estáveis aqueles que apresentam o maior valor do gap HOMO-LUMO. A estabilidade termodinâmica dos complexos dependerá da polaridade, tamanho e geometria estrutural da molécula hóspede, que devem ser compatíveis com a dimensão da cavidade interna da ciclodextrina (Liu; Guo, 2002, p. 1–14).

Desde o início do século XXI, o número de estudos sobre complexos envolvendo CDs, nos quais o DFT foi utilizado, aumentou consideravelmente. A escolha de uma abordagem computacional apropriada é essencial para determinar a estequiometria molar do complexo, as diferenças observadas nos espectros e também prever a estabilidade dos complexos em diferentes solventes, temperaturas e pressões (Mazurek; Szeleszczuk; Pisklak, 2020, p. 29).

As ligações de hidrogênio, as forças de van der Waals e as interações dipolo-dipolo são cruciais para a formação, estabilização e função dos complexos de inclusão com CDs. Normalmente essas interações não são analisadas com precisão usando os métodos de mecânica molecular, por isso, os métodos mecânicos quânticos, como o DFT, tem sido mais utilizados (Mazurek; Szeleszczuk; Pisklak, 2020, p. 29).

Apoiado por Silva *et al.* (2019, p. 23) e Azayez *et al.* (2020, p. 155–165), o DFT é mais preciso do que qualquer abordagem semi-empírica, como o DFTB, entregando valores confiáveis de energia de complexação. Diversos trabalhos envolvendo complexos de inclusão com a β -CD foram analisados, e observou-se que o funcional híbrido B3LYP tem sido o mais utilizado em estudos de complexos de inclusão com CDs. Como os melhores resultados foram obtidos utilizando o B3LYP/6-31G(d,p), esses foram o funcional e o conjunto base escolhidos para a execução dos cálculos DFT neste trabalho.

Segundo Cossi *et al.* (2003, p. 669–681), um dos maiores problemas com os cálculos DFT é o tratamento do solvente. Na maioria dos trabalhos revisados, os modelos de solvatação implícita são usados para simular a presença de um solvente. Entre esses modelos destacam-se o PCM (“*Polarizable Continuum Models*”), que é o mais popular para os complexos com CDs; O IEFPCM, que representa uma reformulação do PCM dielétrico e o SMD (“*Solvation Model Based on Density*”). O modelo SMD, que foi utilizado neste trabalho, define a energia livre de

solvatação através de duas componentes: a contribuição eletrostática decorrente do campo de reação auto-consistente e as interações de curto alcance entre soluto e solvente (Tomasi; Mennucci; Cancès, 1999, p. 211–226; Marenich; Cramer; Truhlar, 2009, p. 6378–6396).

Em conformidade com Belhocine *et al.* (2021, p. 11), o PCM e o SMD tratam o solvente como contínuo, pois, na mecânica quântica não seria possível realizar os cálculos para um sistema com um grande número de moléculas de solvente. A inclusão do efeito solvente pode diminuir significativamente a energia de complexação, como evidenciado em um estudo envolvendo a dexametasona e o modelo SMD.

2.4 Formação de complexos de inclusão entre flavonoides e ciclodextrinas

De acordo com Tommasini *et al.* (2004, p. 379–387), em um estudo experimental, foram formados complexos de inclusão entre a hesperetina, naringenina e β -CD, com o objetivo de aumentar a solubilidade e a taxa de dissolução desses FLVs. Observou-se que suas solubilidades cresciam à medida que a temperatura aumentava (com concentrações crescentes de β -CD). No entanto, a constante de estabilidade diminuía com o aumento da temperatura. A constante de estabilidade é muito útil para estimar a força de ligação do complexo e as mudanças nas propriedades físico-químicas das moléculas hóspedes. Essas constantes foram determinadas pelo método de solubilidade de Higuchi e Connors, e os complexos obedeceram a estequiometria de 1:1.

Ainda em conformidade com Tommasini *et al.* (2004, p. 379–387), os processos de interação nos complexos eram exotérmicos. Os valores negativos para as variações de entalpia podem derivar de novas interações hidrofóbicas, deslocamento das moléculas de água da cavidade da β -CD pelos FLVs; aumento das interações de van der Waals; formação de ligações de hidrogênio e outras interações de baixa energia. As variações de entropia encontradas também foram negativas, pois, a complexação causa uma diminuição dos graus de liberdade da molécula hóspede, fornecendo um sistema mais ordenado. Os valores negativos das variações da energia livre de Gibbs mostraram que as complexações eram processos espontâneos.

Segundo Ficarra *et al.* (2002, p. 1005–1014), em um outro estudo foram preparados complexos de inclusão entre a hesperetina, hesperidina, naringenina e naringina em β -CD. Os resultados indicaram a formação dos complexos de inclusão (com estequiometrias 1:1) e a

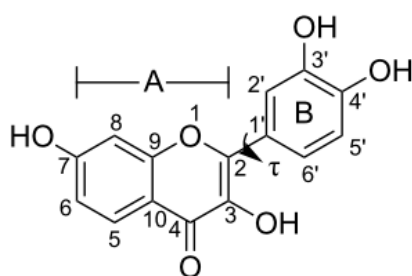
interação da porção fenólica dos FLVs com a β -CD.

Na literatura, alguns artigos publicados por Zhang *et al.* (2015, p. 20–28) e Banerjee e Sengupta (2006, p. 379–386), relataram a interação entre a fisetina com a β -CD e a γ -CD. Usando diversas técnicas para comparar teorias e dados experimentais, Guzzo *et al.* (2006, p. 10545–10551) demonstraram a capacidade da fisetina em interagir e formar complexos de inclusão com a β -CD.

Zhang *et al.* (2015, p. 20–28) desenvolveram complexos de inclusão solúveis em água, entre a fisetina (FIS), a β -CD e a γ -CD. De acordo com os resultados do diagrama de solubilidade de fase, a solubilidade da fisetina aumentou linearmente em função da concentração das CDs. A solubilidade da fisetina era 2,8 mg/mL em solução aquosa de etanol, aumentando para 4,5 mg/mL quando complexada com a β -CD e 7,8 mg/mL quando complexada com γ -CD.

Mediante Zhang *et al.* (2015, p. 20–28), os resultados do espectro de ressonância magnética nuclear indicaram que o grupo fenílico (anel B) da fisetina, foi incorporado dentro da cavidade da γ -CD. A incorporação da parte menos polar da fisetina é o modo de ligação mais provável para os complexos de inclusão. A fisetina também foi incluída na cavidade da β -CD pelo lado com maior diâmetro. A estrutura química da fisetina pode ser observada na figura 6:

Figura 6 – Fisetina



Legenda: Estrutura química da fisetina em que A é o anel de cromona e B é o anel fenílico (onde τ é o ângulo de torção entre os anéis aromáticos).

Fonte: Nutho *et al.*, (2014, p. 2789–2799).

Segundo Zhang *et al.* (2015, p. 20–28), o complexo FIS/ β -CD apresentou maior constante de complexação, sendo mais estável do que o complexo FIS/ γ -CD. As variações da energia livre de Gibbs para os complexos de inclusão foram negativas, indicando condições energeticamente favoráveis para a complexação. Posteriormente, concluiu-se que a estequiometria dos complexos era de 1:1. Além disso, houve um aumento da atividade

anticancerígena da fisetina pela formação dos complexos. Os resultados sugeriram que a fisetina foi incluída quase coaxialmente nas cavidades das CDs.

Em outro estudo desenvolvido por Nutho *et al.* (2014, p. 2789–2799) envolvendo o complexo de inclusão FIS/ β -CD, todas as previsões de energia livre provenientes da mecânica molecular e da mecânica quântica, apoiaram o complexo FIS/ β -CD mais estável quando o anel B estava incluído. Dessa forma, concluiu-se que a complexação com β -CD ocorreu preferencialmente através do anel B da fisetina, o que está de acordo com os resultados de Zhang *et al.* (2015, p. 20–28) discutidos anteriormente.

No trabalho proposto por Nutho *et al.* (2014, p. 2789–2799), os cálculos DFT *single point* com o M06-2X/6-31G(d,p), foram realizados em fase gasosa e em água (usando o PCM). Com a correção BSSE (erro de superposição do conjunto base), as energias de complexação do sistema tornaram-se mais próximas dos dados experimentais. Os resultados indicaram que o efeito de solvatação e a correção BSSE foram indispensáveis na previsão da energia de complexação do sistema.

Skiba *et al.* (2021, p. 7), realizaram estudos de solubilidade de fase da fisetina na presença de polímeros à base de CDs (poli- $\alpha\beta$ CD, poli- $\alpha\gamma$ CD, poli- $\alpha\beta\gamma$ CD e poli-M β CD). O objetivo deste trabalho foi melhorar a solubilidade e a taxa de dissolução da FIS, usando esses polímeros como carreadores. Os polímeros se destacam em relação às CDs nativas, devido às suas maiores solubilidades em água e melhores propriedades complexantes. Melhores resultados foram obtidos com a poli-M β CD e a poli- $\alpha\gamma$ CD.

Ainda segundo Skiba *et al.* (2021, p. 7), solubilidade inicial da FIS em água (sem CDs) era de 89 $\mu\text{g/mL}$, aumentando para 3,71 mg/mL e 2,96 mg/mL quando complexada com poli-M β CD e poli- $\alpha\gamma$ CD, respectivamente. Por ser 42 vezes mais solúvel com poli-M β CD, este polímero foi escolhido para ser usado na preparação de formulações de dispersão sólida. O aumento da taxa de dissolução da FIS, nessas formulações, pode ser explicado pela alta hidrofiliabilidade da poli-M β CD (solubilidade aquosa $>1\text{g/mL}$). A poli-M β CD é considerada hidrofílica, logo, espera-se que a M β -CD seja mais solúvel do que a β -CD nativa, o que está de acordo com os resultados de Fenyvesi *et al.* (2014, p. 1443–1452) e Guyot *et al.* (1995, p. 53–63).

Em um artigo publicado por Liu *et al.* (2013, p. 854–860), para melhorar a solubilidade e analisar o efeito da complexação na capacidade antioxidante da quercetina (QUE), foram formados complexos de inclusão entre a QUE e a sulfobutiléter- β -ciclodextrina (SBE- β -CD), HP- β -CD e M β -CD. Os resultados mostraram que os complexos QUE/CDs foram mais efetivos

do que a QUE livre, destacando-se o complexo QUE/SBE- β -CD. A solubilidade da QUE aumentou linearmente em função das concentrações das CDs, o que representa uma característica dos complexos com proporção 1:1. Houve formação de complexos de inclusão com as três CDs.

Os diagramas de solubilidade de fase foram desenvolvidos por Higuchi e Connors (1965, p. 117–212), com o objetivo de verificar a formação dos complexos de inclusão. Neste método, a solubilidade do fármaco é monitorada à medida que se aumenta a concentração das CDs. O diagrama de solubilidade de fase apresenta a solubilidade do substrato em função da concentração da CD, podendo ser classificado como diagrama do tipo A ou B (Brewster; Loftsson, 2007, p. 645–666).

Quando o diagrama é do tipo A, a influência da concentração do fármaco na solubilidade da CD é insignificante. Esses diagramas correspondem aos complexos solúveis, ou seja, ocorre um aumento da solubilidade do fármaco à medida que a concentração da CD aumenta, podendo ser classificados em três tipos (Brewster; Loftsson, 2007, p. 645–666; Higuchi; Connors, 1965, p. 117–212):

I) A_L (diagrama linear): a solubilidade do fármaco aumenta linearmente com o aumento da concentração da CD, resultando em complexos de inclusão com estequiometria 1:1.

II) A_P (diagrama com desvio positivo de linearidade): os complexos formados são de primeira ordem em relação ao fármaco e de segunda ordem (ou superior) em relação à CD. Dessa forma, os complexos podem apresentar estequiometria 1:2 ou 1:3, por exemplo. Nesse caso, a solubilização é mais efetiva em concentrações elevadas de CDs.

III) A_N (diagrama com desvio negativo de linearidade): apresentam interações complexas, portanto, não possuem uma interpretação específica.

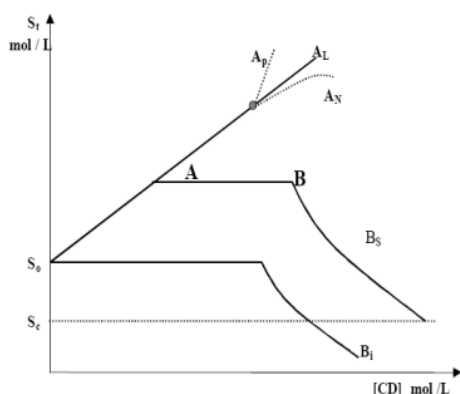
Os diagramas do tipo B são observados quando CDs nativas formam complexos com fármacos pouco solúveis. Esses diagramas representam os complexos com solubilidade limitada, sendo observados com frequência na presença da β -CD. Podem ser classificados em (Brewster; Loftsson, 2012, p. 3019–3032; Brewster; Loftsson, 2007, p. 645–666).

I) Diagramas do tipo Bs: primeiramente ocorre um aumento da solubilidade do fármaco, posteriormente uma solubilidade máxima, e por último ocorre a precipitação do complexo insolúvel.

II) Diagramas do tipo B_I: representam complexos tão insolúveis, que não é possível detectar um aumento inicial na concentração do fármaco.

Os diagramas do tipo A e do tipo B podem ser observados na figura 7:

Figura 7 – Diagramas de solubilidade de fase do tipo A e B



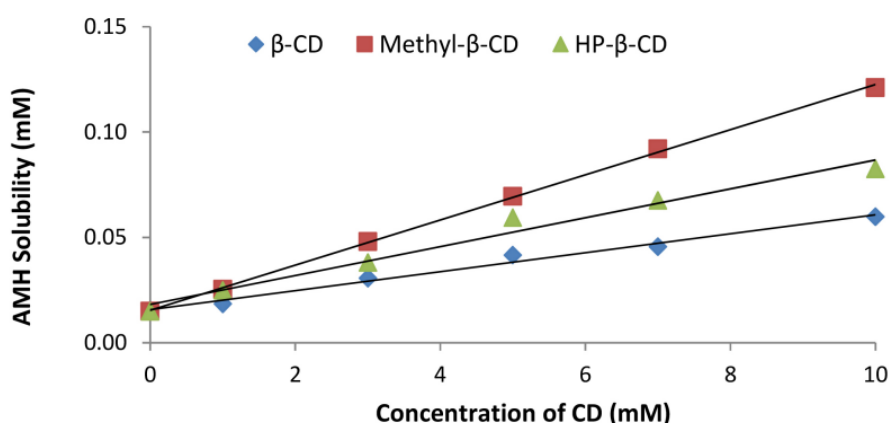
Legenda: Diagramas de solubilidade de fase mostrando os perfis A e B e suas classificações.
Fonte: Budal, 2003, p. 216.

Em um estudo proposto por Rubim *et al.* (2017, p. 11), constatou-se que a solubilidade em água e a taxa de dissolução do cloridrato de amiodarona (AMH), aumentaram significativamente após a formação de complexos de inclusão com a β -CD, M β -CD e HP- β -CD. As constantes de estabilidade obtidas apresentaram valores elevados, indicando a formação de complexos estáveis. Além disso, os valores das energias livres de Gibbs foram negativos, indicando processos de inclusão espontâneos e termodinamicamente favoráveis. A partir dos estudos de solubilidade de fase (Higuchi; Connors, 1965, p. 117–212), os diagramas obtidos foram do tipo A_L, indicando que a solubilidade do AMH aumentava linearmente com a concentração das CDs. Além disso, essa classificação também indicou a formação de complexos 1:1 solúveis entre AMH e CDs.

A partir dos resultados de Rubim *et al.* (2017, p. 11), em 25 °C, a solubilidade do AMH aumentou mais de 7, 14 e 9 vezes para β -CD, M β -CD e HP- β -CD, respectivamente. Em 37 °C, aumentou mais de 4, 8 e 5 vezes para β -CD, M β -CD e HP- β -CD, respectivamente. Portanto, conclui-se que a solubilidade do AMH aumenta mais quando complexado com a M β -CD, em ambas temperaturas. Além disso, a constante de estabilidade encontrada para o complexo AMH/M β -CD foi maior, logo, este complexo pôde ser considerado o mais estável, seguido por

AMH/HP- β -CD e AMH/ β -CD. Um gráfico da variação da solubilidade do AMH em função das concentrações das CDs pode ser observado na figura 8:

Figura 8 – Solubilidade do AMH



Legenda: Solubilidade do AMH em função das concentrações das CDs.
 Fonte: Rubim *et al.*, (2017, p. 11).

O melhor desempenho da M β -CD pode ser explicado com base na sua boa solubilidade e capacidade de complexação no estado sólido. Além disso, a HP- β -CD forma um complexo com estabilidade intermediária, pois, apresenta substituintes maiores que geram impedimento estérico (Fernandes; Vieira; Veiga, 2002, p. 79–88; Del Valle, 2004, p. 1033–1046).

2.5 Química supramolecular

A química supramolecular é um campo altamente interdisciplinar da ciência que abrange características químicas, físicas e biológicas de espécies complexas, que são mantidas juntas e organizadas por meio de interações intermoleculares não covalentes. Ela se estende em química orgânica, química de coordenação e complexos metal-ligante, físico-química, bioquímica e processos biológicos. Esse ramo da química estuda as características básicas de interações, como: ligação substrato-enzima; aderência entre um fármaco e seu alvo; sinais que

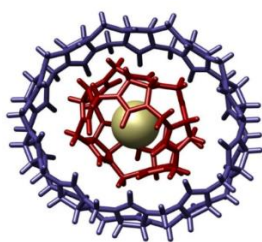
se propagam entre as células; interações altamente seletivas, entre outras (Lehn, 1993, p. 1762–1763).

Os sistemas supramoleculares são entidades organizadas e complexas, que resultam da associação de várias espécies químicas e seguem propósitos bem definidos. A química supramolecular depende da natureza das espécies associadas, como consequência das interações moleculares específicas, que controlam a afinidade, organização e cooperação entre os componentes. Desta forma, a abordagem supramolecular estuda a organização molecular, as interações *host-guest*, a montagem estrutural, entre outras propriedades (Toma, 2000, p. 05–26).

A química supramolecular desenvolveu diversos métodos sofisticados para a construção de estruturas moleculares complexas, pela formação ou quebra de ligações covalentes (o mesmo tem sido feito para as forças intermoleculares não-covalentes). A química supramolecular está baseada na química dos conjuntos moleculares e da ligação intermolecular. Entretanto, a construção de conjuntos moleculares parece distante da realidade, pois, os átomos não podem ser posicionados à vontade sem se combinarem entre si. Por esta razão, a utilização de blocos de construção pré-formados, parece mais viável, projetando estruturas supramoleculares e fornecendo uma rota promissora da química à nanotecnologia molecular (Lehn, 1973, p. 1–69; Toma, 2000, p. 05–26).

Os objetos de estudo da química supramolecular são as supermoléculas, que possuem características bem definidas. As supermoléculas são formadas a partir da montagem espontânea de aglomerados moleculares não-covalentes, com composição única, formando uma estrutura final maior. A formação de uma supermolécula é favorecida termodinamicamente, e envolve uma estrutura de montagem pré-projetada (Hinton-Sheley, 2023). Um exemplo de complexo supramolecular pode ser observado na figura 9:

Figura 9 – Complexo *host-guest*



Legenda: Complexo *host-guest* dentro de outro *host*.
Fonte: Hinton-Sheley, 2023.

Esta imagem foi gerada a partir de dados da estrutura cristalina. Ela mostra um complexo de inclusão entre o ânion cloreto (esfera amarela) e o cucurbit[5]uril (estrutura vermelha) incluso no cucurbit[10]uril (estrutura azul) (Hinton-Sheley, 2023).

As três características básicas das espécies supramoleculares são: reconhecimento, reatividade e transporte. A implementação de informação molecular e reconhecimento representam um meio de controlar a evolução de espécies supramoleculares. O reconhecimento molecular entre os componentes pode direcionar os conjuntos polimoleculares, implementando novas propriedades como a ligação seletiva do substrato às camadas e superfícies. A química supramolecular também trata das montagens polimoleculares, formadas pela associação espontânea de um grande número de componentes em uma fase específica (filmes, camadas, membranas, vesículas, micelas e outros) (Lehn, 1978, p. 871–892).

Processos direcionados por reconhecimento molecular estão presentes na química supramolecular do estado sólido e na engenharia de cristais. A capacidade de controlar a maneira pela qual as moléculas se associam, permite a geração de arquiteturas no estado sólido. A modificação de superfícies pode levar à ligação seletiva de superfície e à adesão controlada por reconhecimento (Lehn, 1985, p. 849–856).

Em relação ao transporte, a química supramolecular estuda os receptores modificados, que atuam como carreadores para o transporte seletivo de vários substratos, através de membranas, como por exemplo, o transporte de fármacos através de barreiras biológicas (Lehn, 1993, p. 1762–1763). Esse mecanismo pode ser associado com o modo de ação das ciclodextrinas como excipientes farmacêuticos.

2.6 O mecanismo de entrada do SARS-CoV-2 na célula hospedeira

De acordo com Costela-Ruiz *et al.* (2020, p. 5), o contágio da COVID-19 ocorre através do contato direto com a saliva ou secreção do trato respiratório, quando alguém infectado espirra ou tosse. Os sintomas geralmente incluem: tosse, febre, fadiga, dor de cabeça e diarreia. A maioria dos pacientes é assintomática ou apresentam apenas sintomas leves a moderados. A idade avançada e comorbidades (diabetes, doenças cardiovasculares, hipertensão, doença renal crônica e doença pulmonar obstrutiva crônica) estão associadas a um aumento do risco de gravidade da COVID-19. As complicações graves incluem: insuficiência respiratória, síndrome

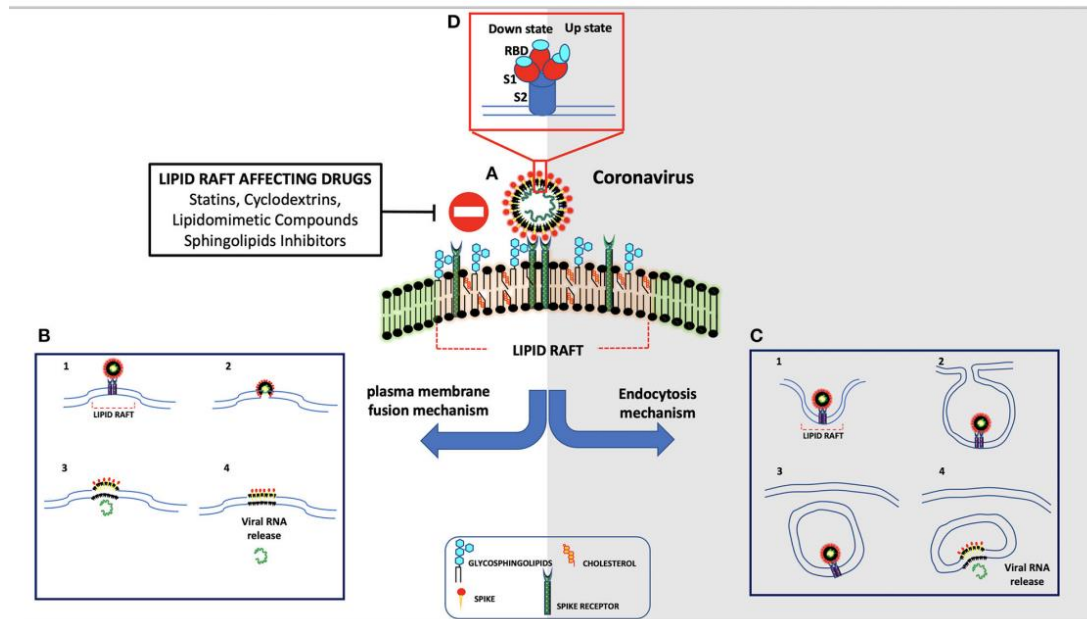
do desconforto respiratório agudo (SDRA), choque séptico, disfunção de coagulação, acidose metabólica, arritmia cardíaca, danos aos rins, disfunção hepática, insuficiência cardíaca, infecções secundárias e falência de múltiplos órgãos.

Segundo Soy *et al.* (2020, p. 2085–2094), os danos pulmonares e a falência de múltiplos órgãos são consequências da hiperinflamação sistêmica. Os pacientes podem apresentar o quadro de tempestade de citocinas, que é uma resposta imune exagerada através da superprodução de citocinas pró-inflamatórias. Sendo assim, a identificação de antiinflamatórios (como os flavonóides), para diminuir a inflamação descontrolada, representa uma estratégia terapêutica potencialmente eficaz. A tempestade de citocinas pode levar ao desenvolvimento ou agravamento da insuficiência respiratória aguda, dano cardíaco agudo, eventos trombóticos, falência múltipla de órgãos e morte.

Conforme Huang *et al.* (2020, p. 8), a liberação adequada de citocinas é essencial para a defesa contra o vírus, porém, uma resposta imune exagerada pode levar à lesão de órgãos, podendo causar mais danos às células hospedeiras do que o próprio patógeno. As citocinas são proteínas secretadas com efeitos específicos no desenvolvimento, diferenciação e regulação das células do sistema imunológico. Um nível elevado de monócitos e macrófagos em pacientes pode explicar a elevação de citocinas pró-inflamatórias.

De acordo com Simmons *et al.* (2013, p. 605–614), os coronavírus são vírus de RNA de fita simples e envelopados. O nome “coronavírus” refere-se à sua estrutura, com as glicoproteínas *spike* projetadas para fora da superfície, que parecem espigas formando uma coroa. A entrada do coronavírus ocorre através da fusão da membrana do envelope viral com a membrana celular do hospedeiro, por duas vias diferentes: (i) via fusão com a membrana citoplasmática ou (ii) via fusão com membranas endossômicas. O processo de fusão e endocitose pode ser observado na figura 10:

Figura 10 – Fusão e endocitose



Legenda: (A) Glicoproteína *spike* interage com o receptor ECA-2. (B) A proteína *spike* é ativada por proteases da célula hospedeira, sendo internalizada pela fusão com a membrana plasmática. (C) Na ausência de proteases, o material genético do vírus entra por endocitose.

Fonte: Sorice *et al*, (2021, p. 11).

Os coronavírus codificam três proteínas de superfície na membrana do envelope: membrana (M), envelope (E) e espiga (S) (“*Spike*”). As proteínas M e E desempenham um papel fundamental na montagem e liberação dos vírions (vesículas de membrana dupla que protegem o RNA viral, constituindo a forma infectante do vírus) (Masters, 2006, p. 193–292).

O evento mais relevante do ciclo de vida viral é a entrada do material genético do vírus dentro da célula hospedeira. A glicoproteína *spike*, funde a membrana viral com a membrana celular para a entrada infecciosa, e essa entrada ocorre através da ligação dessa proteína ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2) da célula hospedeira (Hofmann; Pohlmann, 2004, p. 466–472; Heald-Sargent; Gallagher, 2012, p. 557–580).

O ECA-2 é crucial para a entrada e replicação do SARS-CoV-2 e está presente na superfície das células do epitélio alveolar tipo II, renais, cardíacas, intestinais, endoteliais e cerebrais, o que está de acordo com os órgãos-alvo da COVID-19. O ECA-2 também exerce um efeito protetor, através da conversão da angiotensina II (AngII) em angiotensina1-7 (Ang1-7). Sendo assim, quando a proteína S se liga ao ECA-2, ocorre uma regulação negativa do mesmo, ou seja, um impedimento na produção de anti-inflamatórios Ang1-7, o que leva a um acúmulo de AngII pró-inflamatória. Acredita-se que esse mecanismo origina a lesão pulmonar

aguda (LPA). A proteína Ang1-7 possui efeitos benéficos na regulação imunológica, e seu baixo nível durante a COVID-19 pode estar associado à gravidade da infecção (Bellavite; Donzelli, 2020, p.18).

Conforme Shang *et al.* (2020, p. 11727–11734), a glicoproteína *spike* precisa ser ativada por clivagem proteolítica entre as subunidades S1/S2, catalisada especialmente por duas enzimas do hospedeiro, a furina e a TMPRSS2, para que ocorra mudança conformacional em sua subunidade S2, e permita a interação do domínio RBD (“*receptor-binding domain*”) com o receptor ECA-2, e consequentemente, a penetração viral na célula hospedeira.

A subunidade S1 é responsável pela infecção das células hospedeiras, mediando a ligação do vírus ao receptor ECA-2. Essa subunidade contém o domínio RBD que é responsável por reconhecer e se ligar ao ECA-2. O domínio S2 conduz a fusão da membrana da célula hospedeira, permitindo a entrada viral através da exposição a um peptídeo de fusão altamente conservado, importante para a entrada do genoma viral no interior do hospedeiro. A clivagem nos sítios S1/S2 divide a proteína S em fragmentos bioativos S1 e S2 (Jaimes; Millet; Whittaker, 2020b, p. 8).

De acordo com Gioiaa *et al.* (2020, p. 80), após a ligação do domínio S1 do vírus ao ECA-2, ocorre a clivagem da glicoproteína S pelas proteases furina e/ou TMPRSS2 do hospedeiro. Posteriormente, ocorre a fusão do envelope viral e da membrana da célula hospedeira, o que resulta na liberação do RNA no citoplasma, que é traduzido em poliproteínas virais através do maquinário de tradução de proteínas da célula hospedeira. A maturação de poliproteínas em fragmentos maduros é catalisada pelas enzimas virais Mpro e PLpro. A produção de proteínas virais é essencial para a replicação e liberação de novos vírions. Segundo Shang *et al.* (2020, p. 11727–11734), o vírus usa o retículo endoplasmático do hospedeiro para formar os vírions, que são liberados por exocitose, se espalhando e infectando outras células e órgãos. Por fim, a célula morre por apoptose ou por caos energético-metabólico.

2.7 Enzimas da célula hospedeira: Furina e TMPRSS2

Segundo Zhou *et al.* (2020, p. 270–273) e Coutard *et al.* (2020, p. 5), a clivagem dos sítios S1/S2 da proteína S pode ser mediada pela furina, que está presente nas células endoteliais, com níveis superiores nas células dos alvéolos e do intestino delgado. A proteína S

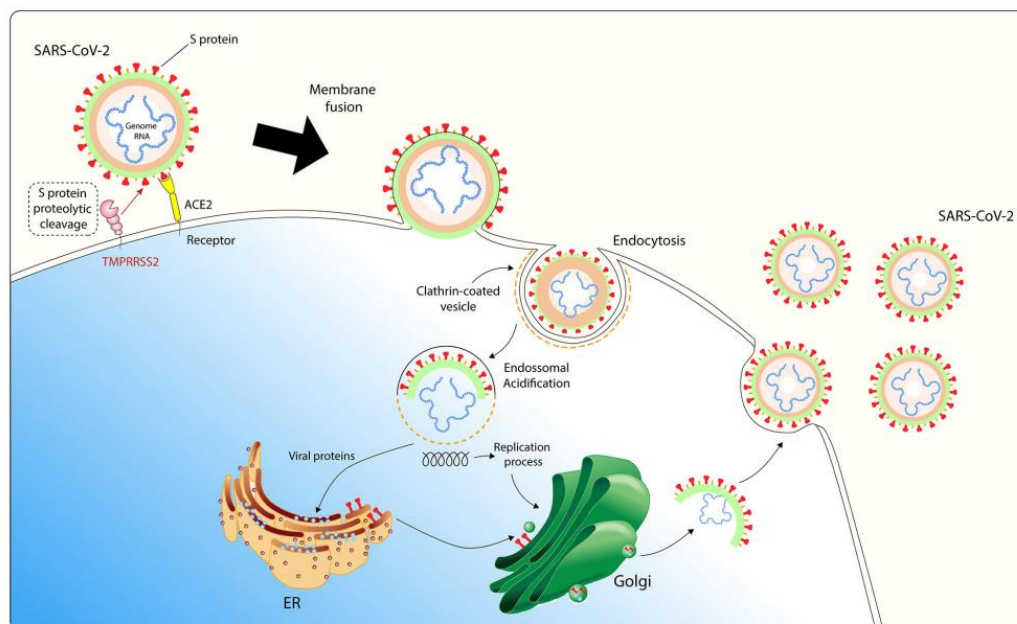
possui uma inserção de quatro aminoácidos (Serina, Prolina, Arginina e Alanina), sendo identificado como um local de clivagem adicional da furina, reforçando a ideia de que a mesma desempenha um papel fundamental na infecção viral por SARS-CoV-2.

Conforme Lin *et al.* (2020, p. 12), a furina participa na primeira entrada do vírus, devido à sua localização na membrana externa, o que permite a formação do complexo ternário furina: proteína S: ECA2. Ela também participa do transporte de vírions ao longo da via de secreção, facilitando ainda mais a sua difusão.

De acordo com Hoffmann *et al.* (2020, p. 271–280), a TMPRSS2 é expressa por tecidos epiteliais dos tratos respiratório e digestivo, o que facilita a entrada do SARS-CoV-2 nas vias respiratórias humanas. Essa enzima está envolvida nas ligações peptídicas de clivagem de proteínas que possuem serina como aminoácido nucleofílico no sítio ativo. A TMPRSS2 ativa a glicoproteína S, permitindo com que ela reconheça e se ligue ao receptor ECA2 da célula hospedeira, induzindo a fusão da membrana viral com a membrana celular e a entrada do vírus.

A ativação da glicoproteína S pela furina e pela TMPRSS2 é fundamental para o processo de infecção, logo, inibidores dessas enzimas representam potenciais princípios ativos antivirais para o tratamento da COVID-19 (Cyranoski, 2020, p. 22–26). O mecanismo de entrada do SARS-CoV-2 na célula hospedeira pode ser observado na figura 11:

Figura 11 – Mecanismo de entrada



Legenda: A entrada do SARS-CoV-2 na célula hospedeira depende do ECA-2 e da TMPRSS2
 Fonte: Pasquarelli-Do-Nascimento *et al.*, (2020, p. 16).

2.8 Enzimas virais: PLpro, Mpro, 3CLpro e RdRp

De acordo com McKee *et al.* (2020, p. 9) e Anand *et al.* (2003, p. 1763–1767), as enzimas virais 3CLpro (*3-chymotrypsin-like protease*) e PLpro (*papain-like protease*) são essenciais para a multiplicação viral. Elas são alvos importantes para o desenvolvimento de medicamentos anti-coronavírus, pois, processam várias poliproteínas virais, que estão envolvidas na replicação e transcrição do RNA genômico dentro das células hospedeiras.

Salientam Cho *et al.* (2013, p. 3051–3057) e Ratia *et al.* (2014, p. 16) que a 3CLpro é responsável por clivar poliproteínas em proteínas, um processo essencial para replicação e maturação viral. Essa enzima também é capaz de clivar proteínas do hospedeiro relacionadas à capacidade de resposta imune inata. Já a PLpro é responsável pelo processamento de poliproteínas virais.

Segundo Levy *et al.* (2020, p. 689–708) e Park *et al.* (2017, p. 504–515), diversos flavonóides apresentaram efeitos antivirais contra o SARS-CoV através da inibição da 3CLpro e PLpro, sendo portanto, potenciais princípios ativos no combate à COVID-19. Os flavonóides bloqueiam as atividades dessas enzimas ou interferem no desempenho da glicoproteína S, sendo que àqueles testados em ensaios baseados em células, geraram maior atividade contra a 3CLpro e PLpro, do que contra outras enzimas. Sendo assim, a capacidade dos flavonóides de inibir a 3CLpro, pode evitar a maturação viral e restaurar a resposta imune inata do hospedeiro, representando outra estratégia potencial contra o SARS-CoV-2.

Evidenciaram Gioiaa *et al.* (2020, p. 80) que a Mpro apresenta um papel importante na expressão e replicação do gene viral. Essa enzima representa um alvo na inibição de vários estágios do ciclo de vida viral, como: formação viral, progressão da infecção e reprodução de vírions. A Mpro e a PLpro estão envolvidas na maturação da poliproteína viral, logo, ao interferir na atividade dessas enzimas, é possível prejudicar a formação de proteínas virais maduras, que são necessárias para a progressão da infecção viral e replicação do coronavírus.

Por fim, Munafò *et al.* (2022, p. 9) definiram que a RNA polimerase dependente de RNA (RdRp) é a enzima responsável pela replicação do genoma viral, sendo, portanto, um dos alvos mais promissores na intervenção contra o SARS-CoV-2.

2.9 O papel das ciclodextrinas no processo de infecção viral

As CDs são capazes de dissolver cristais de colesterol, que posteriormente serão excretados pela urina. O uso de CDs previne e reduz a formação de placas ateroscleróticas em artérias carótidas humanas, representando um alvo para o tratamento da aterosclerose. No entanto, a extração ocorre apenas espontaneamente em membranas com níveis elevados de colesterol. A captação de colesterol é facilitada no caso de membranas lipídicas (poli) insaturadas (Lópes; Vries; Marrink, 2013, p. 6).

O SARS-CoV-2 requer um processo de fusão ou endocitose entre a membrana plasmática da célula hospedeira e seu envelope lipídico viral. Neste processo de infecção celular, o colesterol e os *lipid rafts* desempenham um papel fundamental. Os *lipid rafts* são microdomínios funcionais da membrana plasmática, que contém colesterol, glicoproteínas, glicolipídios, proteínas transmembranares e proteínas ancoradas por glicosilfosfatidilinositol. Os *lipid rafts* na membrana plasmática mediam a adesão viral, facilitando a endocitose do vírus (Heaton; Randall, 2011, p. 368–375; Lajoie; Nabi, 2007, p. 644–653).

De acordo com Romanenko *et al.* (2004, p. 3850–3861), as CDs são capazes de sequestrar o colesterol de partículas virais, causando o rompimento *lipid-raft* e deformando a estrutura do envelope viral. As CDs também podem esgotar o colesterol das membranas das células hospedeiras, enfraquecendo a adesão com o envelope viral. Esta propriedade pode ser aproveitada para desenvolver soluções desinfetantes para a pele e sprays profiláticos nasais e para a garganta, com o objetivo de prevenir a transmissão viral pela via respiratória (Barman; Nayak, 2007, p. 12169–12178; Sun; Whittaker, 2003, p. 12543–12551).

Segundo Sorice *et al.* (2021, p. 11), a M β -CD, por exemplo, apresenta atividade depletiva de colesterol e têm sido usada para inibir a ligação do coronavírus às células hospedeiras. A M β -CD também é capaz de extrair outros lipídios, como ácidos graxos e ceramidas das membranas celulares. A cavidade lipofílica da M β -CD, permite sua interação com *lipid rafts*. Os agentes de ligação ao colesterol, como estatinas ou a M β -CD, podem causar a ruptura dos *lipid rafts*, prejudicando a adesão e ligação do coronavírus às células hospedeiras.

Barman e Nayak (2007, p. 12169–12178) demonstraram que a ruptura dos *lipid-rafts*, pela depleção de colesterol mediada pela M β -CD, foi capaz de reduzir a infectividade do vírus influenza. Isso ocorre devido a formação de buracos no envelope viral, e consequentemente,

liberação alterada de proteínas virais. Além disso, a depleção do colesterol na membrana plasmática da célula hospedeira ocorre em um curto período de tempo, fazendo com que a célula se torne menos vulnerável à infecção pelo vírus influenza.

Conforme Guo *et al.* (2017, p. 12) e Cagno *et al.* (2018, p. 18), a M β -CD apresenta atividade antiviral, e é capaz de mimetizar os locais de ataque para os vírus envelopados, competindo com os locais de ataque da célula hospedeira. Uma longa exposição à altas concentrações de M β -CD também pode levar à redistribuição do colesterol entre regiões da membrana com e sem colesterol (*raft and non-raft*) (Zdovetzkil, 2007, p. 1311–1324).

Glende *et al.* (2008, p. 215–221) identificaram que modelos celulares *in vitro*, que expressam o ECA-2, mostraram que a depleção do colesterol pela M β -CD reduziu pela metade o número de ligações com a glicoproteína *spike*, essencial para o processo de infecção viral. A M β -CD não afeta apenas os níveis de colesterol, mas também a expressão do receptor ECA-2. Alguns estudos mostraram que o tratamento com M β -CD também reduz a infectividade do SARS-CoV (reduzindo os níveis de moléculas pró-inflamatórias) (Li, G; Li, Y; Yamate, 2007, p. 96–102).

As β -CDs modificadas possuem atividades antivirais (Braga, 2019, p. 19). Segundo Jones *et al.* (2020, p. 12), a M β -CD sulfonada é biocompatível e imita algumas características do sulfato de heparan, podendo atuar como um agente antiviral de amplo espectro, uma vez que foi comprovada a sua capacidade de reduzir a infectividade da influenza A e do coronavírus, através da depleção do colesterol.

2.10 Potenciais princípios ativos contra o SARS-CoV-2

Os potenciais princípios ativos podem atuar de diversas formas, como por exemplo: impedindo a ligação do vírus ao ECA-2; inibindo a função do ECA-2; suprimindo a replicação viral; ajudando a célula a resistir ao ataque viral através da inibição dos processos de citotoxicidade ou bloqueando a propagação do vírus (Bellavite; Donzelli, 2020, p.18).

No entanto, segundo Rabaan *et al.* (2020, p. 37), ainda não existe nenhuma abordagem terapêutica antiviral disponível que visa especificamente o combate ao SARS-CoV-2. Potenciais medicamentos contra a COVID-19 têm sido propostos, apesar de suas eficácias clínicas ainda não serem totalmente comprovadas. Entre esses medicamentos estão: cloroquina,

lopinavir/ritonavir, ribavirin, remdesivir entre outros.

O FDA (“*Federal Drug Administration*”) autorizou recentemente o uso emergencial do antiviral remdesivir, previamente aprovado em pacientes com ebola, em pacientes hospitalizados com COVID-19 em estágio grave. De Wit *et al.* (2020, p. 6771–6776) apresentaram resultados promissores em modelos animais para o MERS e o SARS-CoV, e atualmente, uma formulação com ciclodextrina e remdesivir foi proposta.

Este medicamento, na sua forma ativa de trifosfato, é um inibidor da enzima RdRp. O remdesivir deve ser administrado por via intravenosa, o que restringe seu uso a ambientes hospitalares, apresentando efeitos colaterais graves e sendo ineficaz nos estágios iniciais da doença (Beigel; Tomashek; Dodd, 2020, p. 1813–1826).

Conforme Sorice *et al.* (2021, p. 11), a losartana, um medicamento comum para a pressão arterial, demonstrou ser capaz de bloquear o receptor ECA-2, podendo ser associada com CDs. Já segundo Hoffmann *et al.* (2020, p. 271–280) e Sonawane *et al.* (2020, p. 15), o mesilato de camostato vem sendo considerado um medicamento *off-label* no tratamento de pacientes infectados com SARS-CoV-2. Esse princípio ativo tem sido considerado um teste padrão na investigação de inibidores da enzima TMPRSS2. Entretanto, resultados muito recentes indicam que o mesilato de nafamostato bloqueou a infecção pelo SARS-CoV-2, de células pulmonares humanas, com eficiência 15 vezes maior que o mesilato de camostato.

O estudo publicado por Gioiaa *et al.* (2020, p. 80), mostra que o sítio catalítico da TMPRSS2, envolvido na clivagem da proteína S, é formado pela tríade de aminoácidos: Serina441, asparagina345, histidina296. O princípio ativo camostato apresenta elevada afinidade com esta série de aminoácidos via forças de van der Waals. Dessa forma, o estudo da interação entre potenciais princípios ativos no tratamento da COVID-19, via inibição da enzima TMPRSS2, deve envolver estes aminoácidos.

O desenvolvimento de princípios ativos com mecanismo de inibição do sítio ativo da TMPRSS2, vem crescendo rapidamente, destacando-se: Nelfinavir, kaempferol, quercetina, luteolina-7-glicosídeo, naringenina, oleuropeína, curcumina, catequina, epicateolina-galato, dentre outros (Barman; Nayak, 2007, p. 12169–12178; Sun; Whittaker, 2003, p. 12543–12551).

Parvez *et al.* (2019, p. 389–400) estudaram o papel dos lipídios nas infecções virais como uma estratégia antiviral. Os fitoesteróis, classificados como moléculas lipofílicas, interagem facilmente com as moléculas dos *lipid rafts*. Essa interação pode levar à redução do colesterol da membrana ou desestabilização de sua estrutura. Outros esteróis vegetais, como o β -sitosterol, reduzem a probabilidade de infectividade do HIV e do HBV. Como esses

compostos são estruturalmente semelhantes ao colesterol, eles podem substituí-lo nas membranas plasmáticas, ou ligar-se diretamente ao vírus ao invés de se ligar ao colesterol da membrana (Verma, 2009, p. 51–59).

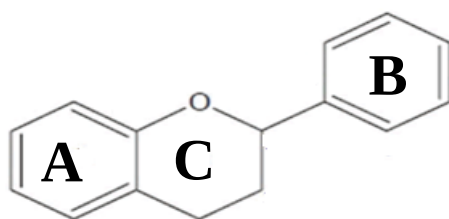
Conforme Pollock *et al.* (2010, p. 17176–17181), tanto as CDs como os fitoesteróis podem trazer benefícios à saúde, como: redução dos níveis de colesterol no sangue, prevenir e reduzir o risco de doença coronária, reduzir a inflamação, induzir a apoptose em células cancerígenas e tratar infecções virais.

2.11 Os flavonoides como potenciais princípios ativos

Os flavonóides são compostos polifenólicos naturais responsáveis pelas cores, sabores e atividades farmacológicas das plantas. São antioxidantes, antimicrobianos, imunomoduladores, antiinflamatórios, antivirais, antidiabéticos, anticâncer dentre outros. São classificados por suas estruturas químicas, nível de oxidação e padrão de substituição de seus anéis pirano heterocíclicos. A diferença na classificação está baseada na substituição dos anéis de benzeno (Panche; Diwan; Chandra, 2016, p. 15).

Antes de iniciar a análise dos complexos formados, faz-se necessária uma rápida revisão da estrutura química básica dos FLVs, conhecida como *flavilium*. De acordo com os estudos de Dornas *et al.* (2007, p. 241–249), esta estrutura consiste em 15 átomos de carbono distribuídos em dois anéis aromáticos, interligados por uma estrutura heterocíclica, o pirano (C), conforme mostra a figura 12.

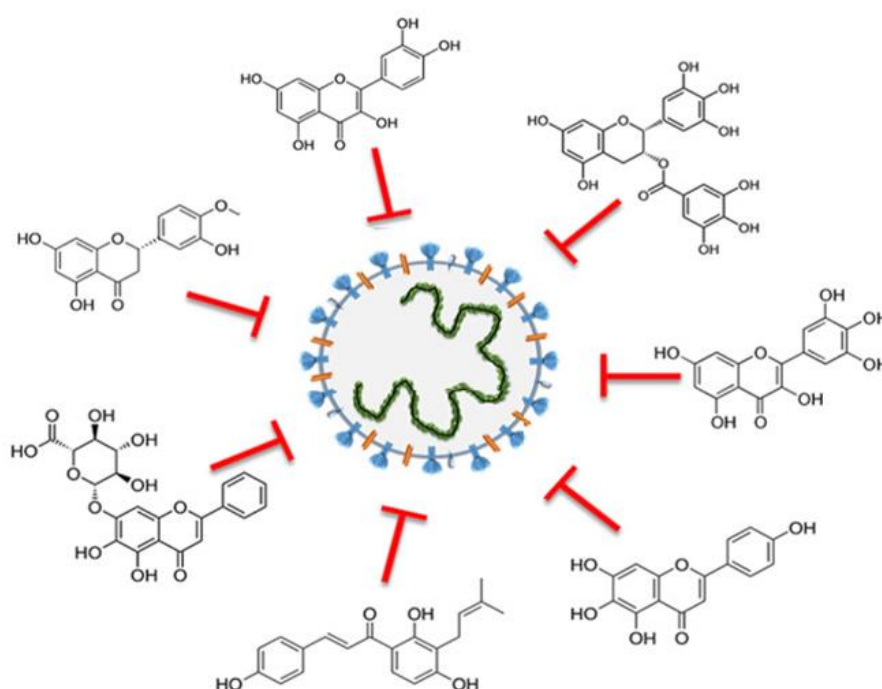
Figura 12 – Estrutura do *flavilium*



Legenda: Estrutura química básica dos flavonoides.
Fonte: Dornas *et al.*, (2007, p. 241-249).

Os FLVs podem ser divididos em quatro subclasses: flavanonas, flavonas, isoflavonas e flavonóis. As flavanonas constituem a maioria dos FLVs e estão presentes em frutas cítricas. Entre as flavonas, a luteolina está presente em grãos, vegetais folhosos e ervas (Panche; Diwan; Chandra, 2016, p. 15). Na figura 13 estão representados os flavonoides testados na inibição da TMPRSS2.

Figura 13 – Flavonoides testados na inibição da TMPRSS2



Legenda: Grupo de flavonoides testados na inibição da TMPRSS2, enzima que ativa a proteína “spike”, etapa considerada principal para a infecção viral.

Fonte: Russo *et al.*, (2020, p. 13).

Para Huang *et al.* (2020, p. 8) e Niu *et al.* (2021, p. 16), a medicina tradicional chinesa, com seus ingredientes ativos principais contendo quercetina, kaempferol, luteolina e baicaleína, pode representar uma estratégia terapêutica eficaz para a prevenção e tratamento da COVID-19. A atuação dos FLVs ocorre através da inibição da adsorção viral e replicação, e na regulação dos efeitos de mediadores inflamatórios, antiinflamatórios e imunorreguladores, para prevenir a tempestade de citocinas e proteger os órgãos.

Sergundo Liskova *et al.* (2021, p. 12), uma análise estatística apontou que 32% das moléculas que apresentaram melhor interação com o sítio ativo da TMPRSS2, eram FLVs. As aplicabilidades da fisetina, quercetina, kaempferol e luteolina, associadas à glicoproteína *spike*, foram confirmadas por bioinformática e docking molecular (Nileeka; Vasantha, 2011, p. 172–188).

Segundo Solerte *et al.* (2020, p. 779–783) e Bassendin *et al.* (2020, p. 649–658), os FLVs apresentam diversas propriedades relevantes em relação ao SARS-CoV-2, dentre elas destacam-se: A neutralização da 3Clpro e os efeitos na microbiota intestinal para manter a resposta imune e a dupla ação do ECA-2. Além disso, os FLVs ativam e estimulam a resposta imune do hospedeiro para infecções virais, suprimindo reações inflamatórias graves, que estão associadas a uma alta taxa de mortalidade das infecções por SARS-CoV-2.

Conforme Oteiza *et al.* (2018, p. 41–49) identificaram, a capacidade de restauração da microbiota intestinal mantém a resposta imune a doenças virais e melhora os sintomas respiratórios, as propriedades prebióticas dos flavonóides podem restaurar as respostas imunológicas dos pacientes. A microbiota intestinal também desempenha um papel essencial no metabolismo dos flavonoides, pois, eles são metabolizados no intestino delgado, grosso e no fígado (Pei; Liu; Bolling, 2020, p. 153–159).

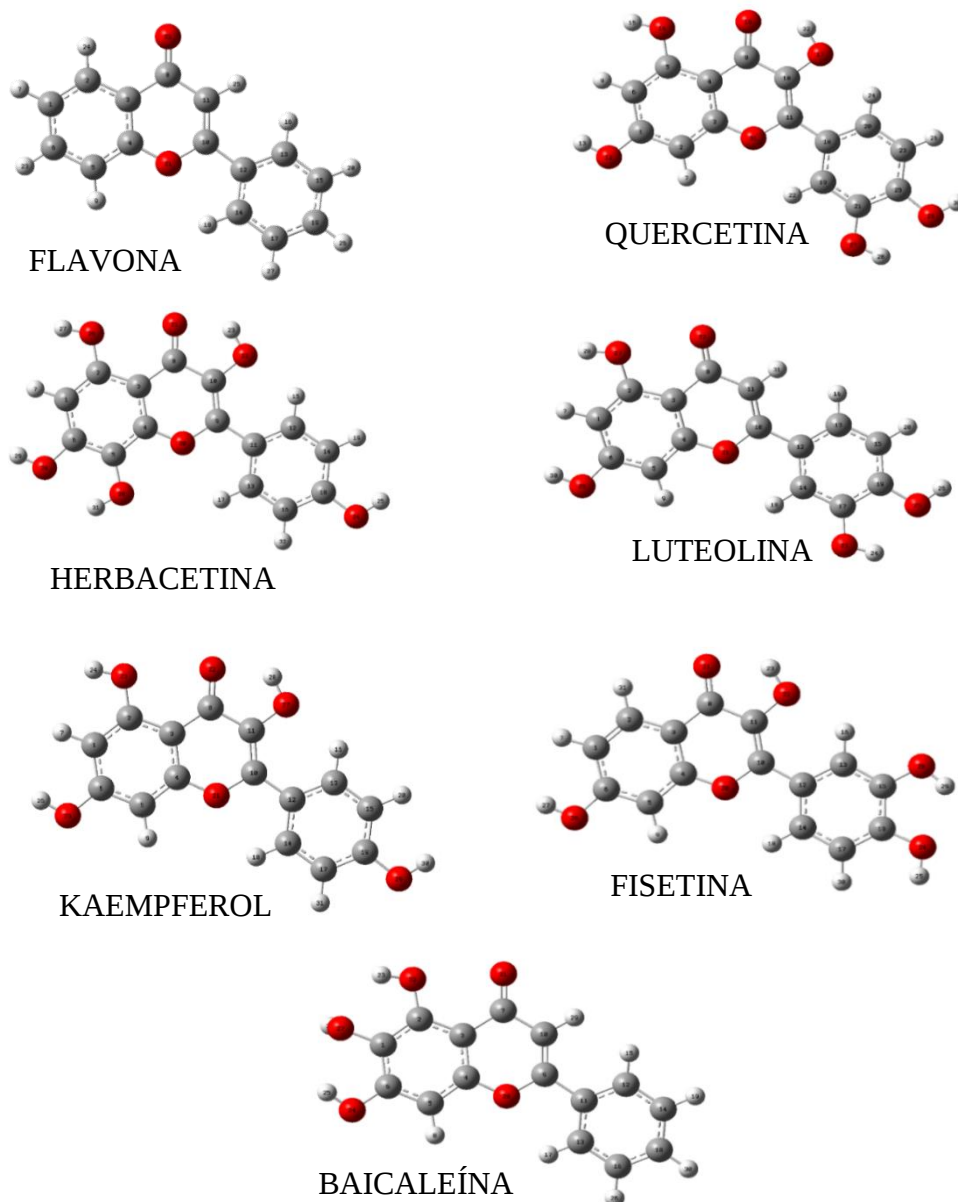
Entretanto, D'Archivio *et al.* (2010, p. 1321–1342), Grienke *et al.* (2016, p. 11) e Shen *et al.* (2012, p. 70–80), afirmaram que a solubilidade dos flavonóides em água é muito baixa, o que limita a sua administração oral, diminuindo sua biodisponibilidade e atividade farmacológica. Diferentes estratégias para aumentar a solubilidade dos flavonóides podem ser empregadas, dentre elas destacam-se: Nanotecnologia, co-cristalização, intensificadores de absorção, modificações estruturais e a formação de complexos de inclusão. A formação de complexos de inclusão entre CDs e FLVs representa uma estratégia eficaz para aumentar a solubilidade e biodisponibilidade dos mesmos (Zhao; Yang; Xie, 2019, p. 21; Mukai, 2018, p. 207–215).

Isso pôde ser observado em um estudo que mostrou um aumento das solubilidades da taxifolina e da quercetina, em quase 100 vezes, após a formação de complexos de inclusão com a propanodiamina- β -ciclodextrina (DP- β -CD). As simulações computacionais envolvendo a DP- β -CD foram inviáveis durante esse estudo, pelo aumento do custo computacional devido ao tamanho de sua estrutura (Wenz, 1994, p. 803; Salvini, 2018, p. 50).

Os sete flavonóides analisados neste trabalho foram escolhidos a partir de uma extensa e minuciosa revisão bibliográfica, destacando-se: quercetina, luteolina, kaempferol,

herbacetina, fisetina e baicaleína. A flavona também foi analisada por ser a estrutura básica dos flavonoides (Solnier; Fladerer, 2020, p. 23). As estruturas dos sete flavonoides escolhidos estão representadas abaixo na figura 14:

Figura 14 – Estruturas dos flavonoides escolhidos



Legenda: Estruturas dos flavonoides Flavona, Quercetina, Herbacetina, Luteolina, Kaempferol, Fisetina e Baicaleína, otimizados com o método B3LYP/6-31G(d,p).

Fonte: Denningto; Keith; Millam, 2016.

Através de análises detalhadas de suas estruturas, quercetina, herbacetina e isobavachalcona foram identificadas como os flavonóides mais promissores como potenciais

princípios ativos, com atividade antiviral de amplo espectro. Entretanto, as interações da isobavachalcona com as β -ciclodextrinas não foram analisadas neste trabalho, pois, este flavonoide apresenta uma estrutura muito grande, e a formação de complexos de inclusão seria inviável (Solnier; Fladerer, 2020, p. 23).

Nos estudos de Badshah *et al.* (2021, p. 29), 43 flavonóides e medicamentos antivirais foram analisados. Estes foram utilizados como controle contra as enzimas virais Mpro, 3CLpro e PLpro, e contra o receptor ECA2. Dentre os flavonoides estão a baicaleína, luteolina, quercetina, kaempferol e fisetina. A luteolina desenvolveu um complexo ancorado bem-sucedido no local de ligação da proteína-alvo, em termos de menor energia livre de ligação e constante de inibição. Sendo assim, esse estudo propôs que a luteolina poderia atuar como um potencial candidato contra a infecção por SARS-CoV-2. No entanto, experimentos *in vivo* e *in vitro* ainda são necessários para determinar a eficiência e demonstrar o mecanismo de ação.

Segundo Yi *et al.* (2004, p. 11334–11339), a luteolina apresenta potencial inibitório contra a protease viral 3CLpro e impede com sucesso o processo de entrada do SARS-CoV em células hospedeiras, pela interferência com a glicoproteína *spike*, sendo segura para uso humano. A luteolina e a quercetina foram testadas experimentalmente por Munafò *et al.* (2022, p. 9) em relação às suas capacidades de inibição da enzima RdRp. Após simulações de docking, identificou-se possíveis modos de ligação desses flavonóides à esta enzima. Dessa forma, a luteolina e a quercetina podem ser consideradas um ponto de partida válido para outras otimizações e para o desenvolvimento de inibidores RdRp, podendo ser utilizadas no tratamento do SARS-CoV-2 e de outros vírus.

A quercetina apresenta um amplo espectro de funções antivirais e pode ser considerada uma candidata altamente potente para o tratamento do SARS-CoV-2, pois, tem afinidade com uma variedade de alvos de medicamentos anti-CoV. Com base na sua ampla atividade contra proteases do SARS-CoV e no número de fontes citadas, a quercetina está entre os agentes mais promissores para tratar a COVID-19. Ela representa um dos flavonóides mais abundantes, ocorrendo naturalmente em uma grande variedade de produtos vegetais (ervas medicinais, alimentos, bebidas, etc.) (Anand; Arulmoli; Parasuraman, 2016, p. 84–89; Pandey; Rizvi, 2009, p. 270–278).

A quercetina interage com o SARS-CoV se ligando à glicoproteína S, que se acopla ao receptor ECA2, apresentando efeitos inibitórios potentes nesse receptor, *in vitro* e *in vivo*, quando testada em ratos. Ela interferiu na replicação viral do SARS-CoV, bloqueando as atividades enzimáticas da 3CLpro, PLpro e helicase (enzima que promove a abertura da hélice

do DNA para posterior replicação) (Nileeka; Vasantha, 2011, p. 172–188).

Conforme os estudos de Choy *et al.* (2019, p. 8), a herbacetina e a quercetina apresentam fortes efeitos inibitórios contra o SARS-CoV e propriedades antiinflamatórias e imunomoduladoras, que podem ser altamente benéficas na resposta imune do hospedeiro a infecções virais. Ahmad *et al.* (2015, p. 221–235) demonstraram que o uso destes FLVs em terapia combinada com outros medicamentos antivirais, leva a melhores resultados nos tratamentos. Por exemplo, verificou-se que efeitos sinérgicos entre a quercetina e o antiviral aciclovir, resultaram em um aumento da atividade antiviral contra o herpesvírus pseudo-raiva *in vitro*. Embora quercetina e herbacetina representem compostos eficazes contra o SARS-CoV *in vitro*, isso não significa necessariamente que são eficientes contra o SARS-CoV-2. Estudos experimentais *in vivo* devem ser realizados para avaliar suas eficácias em relação a prevenção e tratamento da COVID-19.

Jo *et al.* (2019, p. 2023–2030) e Hyuga *et al.* (2013, p. 1525–1530) descobriram que a herbacetina representa uma inibidora da enzima 3CL do SARS-CoV e da enzima 3CLpro do MERS-CoV. Isso pode indicar atividade proteolítica contra a 3CLpro do SARS-CoV-2. Sendo assim, herbacetina e quercetina foram identificadas como promissores antivirais contra o SARS-CoV-2, com base em: Suas atividades de amplo espectro contra a 3CLpro e a PLpro; Quantidade de dados relevantes da literatura e disponibilidade em diferentes fontes vegetais.

De acordo com os estudos de Moghaddam *et al.* (2014, p. 8), OO *et al.* (2019, p. 585–593) e Lani *et al.* (2016, p. 50–61), a baicaleína é um composto fenólico bioativo natural que apresenta atividade anti-HIV. Este flavonóide também é capaz de inibir o vírus da dengue, Zika e Chikungunya. Devido ao seu amplo espectro de atividade antiviral, uma investigação do seu potencial anti-SARS-CoV-2 (através de estudos *in vitro*) foi realizada, constatando-se o esperado: A baicaleína exibiu atividade antiviral potente contra o SARS-CoV-2.

Segundo Zandi *et al.* (2021, p. 10) e Haixia *et al.* (2020, p. 29), a baicaleína atua como inibidora da RdRp e da 3CLpro (apresentando um modo de ligação único com esta enzima). Portanto, a sua estrutura química simples, o modo único de ação, as atividades antivirais potentes *in vitro* e os dados de segurança favoráveis, fazem com que a baicaleína seja uma candidata muito promissora para o desenvolvimento de medicamentos contra a COVID-19.

Nijveldt *et al.* (2001, p. 418–425) e Hanneken *et al.* (2006, p. 3164–3177) descreveram as propriedades biológicas e farmacológicas da fisetina, incluindo as atividades antioxidantes, anti-inflamatórias, anticarcinogênicas e antivirais. Além disso, este flavonoide pode prevenir a oxidação que leva a danos neurais e morte celular, podendo estimular a expressão de genes que

são importantes nos mecanismos de defesa e proteção celular contra condições oxidativas. No entanto, a sua aplicação é limitada por sua baixa solubilidade em água, por isso, a importância da utilização das CDs para melhorar sua solubilidade.

Abha, Upinder e Amit (2020, p. 1–10), exploraram o padrão de interação e as energias de ligação para a fisetina e a TMPRSS2. A energia de ligação da fisetina foi melhor do que a do nafamostatato, um conhecido inibidor desta enzima. Após a simulação, constatou-se através da análise das energias livres de Gibbs, que o processo de formação do complexo TMPRSS2/FIS ocorreu de forma mais espontânea do que o processo de formação do complexo TMPRSS2/nafamostatato. Portanto, a fisetina apresenta maior afinidade pela TMPRSS2. Além disso, esse flavonóide não apresentou efeitos tóxicos em humanos. No entanto, mais estudos experimentais e clínicos são necessários para explorar melhor suas atividades e validar suas ações contra o SARS-COV-2.

De acordo com os estudos de Chien *et al.* (2013, p. 628–635) e Issa *et al.* (2020, p. 7), o kaempferol é capaz de inibir a proteína 3a do SARS-CoV, porém, os glicosídeos do kaempferol apresentam maior solubilidade e maior poder inibitório. A proteína 3a é o maior canal viral de acesso formador de proteínas, e desempenha um papel crítico na fase de liberação dos vírions. Como existe conservação de domínios funcionais e 72% de paralelismo na sequência da proteína 3a, entre o SARS-CoV e o SARS-CoV-2, a utilização do kaempferol parece ser uma estratégia promissora contra o SARS-CoV-2.

Estudos propostos por Khan *et al.* (2020, p. 1–12), Yang *et al.* (2020, p. 9) e Sun *et al.* (2019, p. 22–28) indicaram que o kaempferol interage potencialmente com o mesmo resíduo de sítio ativo, mesmo estando em conformações diferentes. Comprovou-se que o kaempferol é estável na cavidade da 3CLpro, atuando como um forte inibidor. Além disso, os efeitos imunomoduladores do kaempferol o tornam um candidato muito promissor, pois, ele é capaz de restaurar o estado imunológico sobrecarregado dos pacientes em estado grave (Needle; Lountos; Waugh, 2015, p. 1102–1111).

3 METODOLOGIA

Como primeira etapa deste trabalho, o α -CD, β -CD, $M\beta$ -CD e γ -CD foram otimizadas individualmente, partindo das coordenadas cristalográficas obtidas experimentalmente,

disponibilizadas em banco de dados na literatura. A partir do CSD (*Cambridge Structural Database*), desenvolvido por Groom *et al.* (2016, p. 171–179), foram obtidas as estruturas cristalinas de partida para os cálculos. As estruturas dos flavonoides foram desenhadas usando o pacote de software GaussView (Denningto; Keith; Millam, 2016).

Por uma questão de custo computacional elevado, o DFTB (“*Density Functional based Tight Binding*” - teoria do funcional da densidade com aproximação “*Tight Binding*”) foi empregado primeiramente, para realizar os cálculos de otimização de geometria das CDs isoladas e dos complexos de inclusão entre as mesmas e os flavonóides, utilizando-se sistemas em fase gasosa no Gaussian 16, revisão A.03.25 (Frisch *et al.* 2016).

Os resultados do processo de otimização em nível DFTB forneceram as estruturas de partida para os cálculos DFT, *counterpoise* (BSSE), de frequência vibracional e de $\Delta G_{\text{solvação}}$ (Bondonoo *et al.* 2019, p. 10).

Foram usadas as coordenadas atômicas experimentais não otimizadas para as CDs na construção da geometria de partida, para a formação dos complexos de inclusão. Os complexos de inclusão foram obtidos pela aproximação manual dos flavonóides das cavidades das CDs, e posteriormente, todas as coordenadas do complexo foram relaxadas simultaneamente (Groom *et al.* 2016, p. 171–179).

A conformação ótima do flavonoide *in vacuo* não é necessariamente aquela encontrada no complexo. Então, analisou-se a estrutura de mais baixa energia do flavonoide, confirmada através do cálculo de frequência vibracional, e posteriormente, comparou-se essa energia com a obtida para o flavonoide dentro das cavidades das CDs. Dessa forma, foi possível mensurar o nível de distorção da estrutura do flavonoide na presença das CDs.

A escolha dos flavonóides foi embasada em uma ampla revisão bibliográfica de potenciais princípios ativos naturais contra o SARS-CoV-2, sendo os mais relatados: quercetina, luteolina, kaempferol, herbacetina, baicaleína e fisetina (Nileeka; Vasantha, 2011, p. 172–188; Cho *et al.* 2013, p. 3051–3057; Park *et al.* 2017, p. 504–515; Guerrero *et al.* 2012, p. 11; Lee *et al.* 2009, p. 4538–4541; Actis-Goretta; Ottaviani; Fraga, 2009, p. 229–234; Jo *et al.* 2020, p. 145–151; Jo *et al.* 2019, p. 2023–2030; Hyuga *et al.* 2013, p. 1525–1530; Anand; Arulmoli; Parasuraman, 2016, p. 84–89; Zhou *et al.* 2020, p. 270–273; Al Shukor *et al.* 2013, p. 11832–11839; Pohjala; Tammela, 2012, p. 10774–10790).

Foram realizados cálculos DFTB para os seguintes complexos: *FLV*/ α -CD; *FLV*/ β -CD; *FLV*/ $M\beta$ -CD e *FLV*/ γ -CD. Em seguida, concluiu-se que a α -CD apresentava uma cavidade muito pequena, resultando em um aumento do impedimento estérico e da repulsão

nos complexos de inclusão. Já a γ -CD apresentava um diâmetro da cavidade interna muito grande, o que enfraquecia as interações dentro dos complexos. Além disso, a β -CD apresenta melhor desempenho para fins farmacológicos, logo, não foram mais executados cálculos com a α -CD e γ -CD (Cunha-Filho; Sá-Barreto, 2007, p. 1–9).

Foram realizados cálculos DFT para otimização estrutural, frequências vibracionais, *counterpoise* (BSSE) e $\Delta G_{\text{solvação}}$, utilizando-se o programa Gaussian 09 com o funcional híbrido B3LYP e o conjunto base 6-31G (d, p) (Frisch *et al.* 2009).

A energia de complexação foi obtida segundo a equação (1):

$$E_{c(\text{FLV/CD})} = E_{(\text{FLV/CD})} - E_{\text{FLV}} - E_{\text{CD}} \quad (1)$$

$$E_{\text{dist}(\text{FLV})} = E_{(\text{FLV})} - E_{(\text{FLV})}^* \quad (2)$$

$$E_{\text{dist}(\text{CD})} = E_{(\text{CD})} - E_{(\text{CD})}^* \quad (3)$$

Os termos $E_{(\text{FLV/CD})}$, E_{FLV} , E_{CD} referem-se às energias eletrônicas absolutas dos complexos formados, dos flavonóides e das CDs isoladas, respectivamente (todos na configuração distorcida gerada no complexo). As modificações estruturais ocorridas nos flavonóides e nas CDs estão indicadas pela notação “*dist*”, sendo calculadas a partir das equações (2) e (3). A notação (*) indica a geometria proveniente da espécie otimizada isoladamente. Os cálculos com o método *counterpoise* foram realizados para corrigir os resultados das energias de complexação, devido ao erro de superposição do conjunto de base BSSE, (“*Basis Set Superposition Error*”) (Van Mourik *et al.* 1998, p. 105–135).

O efeito de solvatação implícita, a partir do formalismo de equações integrais para o modelo de solvatação *continuum* polarizável (IEFPCM), foi incluído posteriormente. Os cálculos de solvatação para os complexos otimizados foram obtidos via SMD (“*Solvation Model Based on Density*”), uma variação do IEFPCM de Truhlar e colaboradores, oferecida e recomendada pelo programa Gaussian, como uma melhor escolha para obtenção do ΔG de solvatação (Marenich; Cramer; Truhlar, 2009, p. 6378–6396).

Toda a metodologia descrita foi conduzida no Laboratório de Química Computacional (LQC), do Departamento de Química Geral e Inorgânica (DQGI), do Instituto de Química da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (IQ/UERJ).

4 REFERENCIAL TEÓRICO

4.1 A equação de Schrödinger

Inicialmente, os métodos quânticos foram desenvolvidos com o objetivo de resolver a equação de Schrödinger para estados estacionários. Através da equação de Schrödinger também é possível determinar o estado fundamental e excitado, além de obter a energia esperada para a transição eletrônica e a função de onda necessária para calcular a intensidade de absorção (Tsutsumi, 1987, p. 115–125).

Propriedades observáveis como momento de dipolo e energias de ionização e transição, podem ser obtidas através da solução da equação de Schrödinger, sendo possível encontrar a energia de um sistema. A evolução temporal de um sistema e sua respectiva função de onda, são dadas pela equação de Schrödinger dependente do tempo (equação 4) (Tsutsumi, 1987, p. 115–125):

$$i\hbar \frac{\partial \psi(x,t)}{\partial t} = \hat{H}\psi(x,t) \quad (4)$$

Em que $\hbar$ é a constante de Planck dividida por 2π , i é um número imaginário ($\sqrt{-1}$), ψ é a função de onda e $\hat{H}$ é o operador hamiltoniano, responsável por descrever a energia do sistema. Este operador é capaz de operar a função de onda ψ , sem modificá-la, e fornece como resultado uma energia E , e a mesma função de onda, conforme mostra a equação (7) (Eisber; Resnick, 1985, p. 864).

O hamiltoniano resolve a equação de Schrödinger para uma posição fixa do núcleo, sendo esta a aproximação de Born-Oppenheimer. Ela parte do princípio de que o núcleo tem uma massa muito maior do que a massa do elétron. Sendo assim, a velocidade de rotação do núcleo é muito menor do que a velocidade do elétron, logo, considera-se o núcleo, estacionário. O hamiltoniano molecular pode ser escrito de acordo com a equação 5 (Combes; Duclos; Seiler, 1981, p. 185–213):

$$\hat{H} = -\sum_{i=1}^n \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{I=1}^N \frac{1}{2} \nabla_I^2 - \sum_{i=1}^n \sum_{I=1}^N \frac{Z_I}{r_{iI}} + \sum_{i=1}^n \sum_{j>i}^n \frac{1}{r_{ij}} + \sum_{I=1}^N \sum_{J>I}^N \frac{1}{r_{IJ}} \quad (5)$$

O ∇ representa o operador laplaciano, que faz a 2ª derivada da função de onda, em função de suas coordenadas espaciais. O primeiro somatório representa a energia cinética dos elétrons; o segundo somatório é a energia cinética dos núcleos; o primeiro somatório duplo indica a atração eletrostática elétron-núcleo; o segundo somatório duplo representa a repulsão eletrostática entre elétrons e o último somatório duplo fornece a repulsão eletrostática entre núcleos. De acordo com a aproximação de Born-Oppenheimer, é possível desconsiderar a energia cinética dos núcleos e a repulsão eletrostática entre núcleos. Sendo assim, ao simplificar a equação 5, obtêm-se a equação 6 (Essén, 1977, p. 721–735):

$$\hat{H} = -\sum_{i=1}^n \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^n \sum_{I=1}^N \frac{Z_I}{r_{iI}} + \sum_{i=1}^n \sum_{j>i}^n \frac{1}{r_{ij}} \quad (6)$$

A função de onda pode ser expandida em uma série e separada em duas partes: Uma parte dependente do tempo e uma parte que representa um decaimento exponencial. Posteriormente, realizam-se substituições e obtêm-se a equação de Schrödinger para estados estacionários independente do tempo (equação 7) (Tsutsumi, 1987, p. 115–125):

$$\hat{H}\psi_i = E_i\psi \quad (7)$$

A função de onda é a grandeza central em mecânica quântica, sendo obtida a partir da solução da equação de Schrödinger. No entanto, essa equação só é resolvível analiticamente para espécies hidrogenóides. Em sistemas com mais de um elétron, o resultado será aproximado, obtendo-se energias e funções de onda correspondentes de estados particulares (Shirley, 1965, p. 979–987).

Sendo assim, em sistemas polieletrônicos, existe dificuldade na previsão de determinadas energias. Nesses sistemas, o movimento de um elétron está correlacionado ao movimento do outro, o que se denomina correlação eletrônica. Quando dois elétrons se movimentam, a tendência é que os dois se afastem, devido a repulsão eletrostática. É possível que esses elétrons se esbarrem e permaneçam no mesmo lugar do espaço, se eles apresentarem

spins opostos. Quando os elétrons apresentam o mesmo spin, eles se evitam, porém, caso eles se esbarrem, uma troca de spins será necessária (Shirley, 1965, p. 979–987). O movimento de dois elétrons, de forma correlacionada, depende de dois fatores: A carga, que representa o efeito de coulomb e o spin, que representa o efeito de troca, sendo quântico e relativístico, pois, os elétrons são indistinguíveis (Balian; Bloch, 1974, p. 514–545).

Existem duas abordagens principais para resolver a equação de Schrödinger: Métodos baseados em função de onda, como o método Hartree-Fock, e métodos baseados em densidade eletrônica, como a teoria do funcional da densidade (DFT) (Balian; Bloch, 1974, p. 514–545).

A aproximação de Born-Oppenheimer, a teoria da perturbação, o método das interações configuracionais e os métodos clássicos, também podem ser usados para resolver a equação de Schrödinger. Os métodos baseados na teoria dos orbitais moleculares descrevem corretamente o comportamento de sistemas microscópicos, sendo utilizados na determinação de propriedades que dependem da estrutura eletrônica do sistema (Blatt, 1967, p. 382–396).

4.2 O método Hartree-Fock

O método Hartree-Fock é considerado um dos métodos *ab initio*, estando baseado na resolução da equação de Schrödinger, em que a variável básica é a função de onda. Como todos os elétrons são analisados, esse método apresenta um alto custo computacional. Os métodos *ab initio* utilizam apenas equações matemáticas para calcular a energia de um sistema, e não apresentam parâmetros experimentais. O método Hartree-Fock ignora a correlação eletrônica, considerando que o elétron interage com uma nuvem eletrônica média, e um erro é introduzido durante essa simplificação. A equação (7) descrita anteriormente, assume a forma descrita pela equação (8) (Levine, 2009, p. 751):

$$\hat{H}\psi_i(\vec{X}_1, \vec{X}_2, \dots, \vec{X}_n, \vec{R}_1, \vec{R}_2, \dots, \vec{R}_m) = E_i\psi_i(\vec{X}_1, \vec{X}_2, \dots, \vec{X}_n, \vec{R}_1, \vec{R}_2, \dots, \vec{R}_m) \quad (8)$$

Em que $\vec{X}_n$ são as coordenadas de spin e espaciais dos elétrons; $\vec{R}_m$ são as coordenadas espaciais dos núcleos; E_i é a energia do estado estacionário *i* (autovalor) e ψ representa a função de onda do estado *i* (autofunção) (Eisber; Resnick, 1985, p. 864).

Analisando a equação (6), os dois primeiros termos são facilmente resolvíveis, e no caso das espécies hidrogenóides, existem apenas esses dois termos. Para espécies polieletrônicas, o termo de repulsão entre elétrons é problemático. O método Hartree-Fock foi um dos primeiros métodos desenvolvidos para se determinar a estrutura eletrônica das espécies, utilizando um outro caminho para representar essa interação, sem necessariamente resolvê-la. Na representação da função de onda total polieletrônica, o Hamiltoniano assume a forma demonstrada nas equações (9) e (10) (Szabo; Ostlund, 1996, p. 444):

$$\hat{H} = \sum_{i=1}^N \hat{h}(i) \quad (9)$$

$$\hat{h}(i) = -\frac{1}{2}\nabla_i^2 + V(\vec{r}_i) \quad (10)$$

A equação (9) mostra o hamiltoniano como uma soma de hamiltonianos monoelétrônicos, em que $\hat{h}(i)$ representa um conjunto de orbitais espaciais (autofunções). Na equação (11), $V(\vec{r}_i)$ é o potencial externo. A função de onda total do sistema, será dada por um produto simples dos orbitais espaciais que descrevem cada elétron, através da equação (11) (Szabo; Ostlund, 1996, p. 444):

$$\psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_N) = \varphi_a(\vec{r}_1)\varphi_b(\vec{r}_2) \dots \varphi_k(\vec{r}_N) \quad (11)$$

A equação (11) é conhecida como produto Hartree, e utilizando a notação de Dirac, obtêm-se a equação (12), que mostra a energia dos orbitais separadamente (Szabo; Ostlund, 1996, p. 444):

$$\langle \Psi | \hat{H} | \Psi \rangle = E_0 = \epsilon_a + \epsilon_b + \dots + \epsilon_k \quad (12)$$

Assume-se que os orbitais espaciais são ortonormalizados, e, portanto, a função de onda total é normalizada. Os orbitais espaciais podem ser calculados analiticamente, respeitando o princípio da exclusão de Pauli, e a energia de aproximação de ordem zero é a soma das energias de cada elétron (equação 12). Dessa forma, uma correção ΔE na energia pode ser calculada usando a correção de primeira ordem na teoria da perturbação, onde a perturbação é o potencial

de Coulomb entre os elétrons e r_{12} é o operador de coulomb em unidades atômicas, conforme mostra a equação 13 (Levine, 2009, p. 751):

$$\Delta E = \langle \Psi | 1/r_{12} | \Psi \rangle \quad (13)$$

Para N elétrons, r_{ij} representa o operador de coulomb para o caso generalizado, conforme mostra a equação 14 (Levine, 2009, p. 751):

$$\Delta E = \sum_{i=1}^{N-1} \sum_{j=i+1}^N \langle \Psi | 1/r_{ij} | \Psi \rangle \quad (14)$$

Utiliza-se o teorema variacional para encontrar a energia dos orbitais e do sistema, mantendo a ortonormalidade. Esse teorema considera que, dado um hamiltoniano independente do tempo, com um espectro discreto de autovalores, cujo menor autovalor é a energia ε_0 , e dado qualquer estado normalizado para uma função de onda teste, a energia do sistema será maior ou igual à energia do estado fundamental ε_0 (equação 15) (Morgon; Coutinho, 2007, p. 540):

$$\langle \phi | \hat{H} | \phi \rangle \geq \varepsilon_0 \quad (15)$$

Toda função teste terá um valor de energia maior do que a energia do estado fundamental. A partir do teorema variacional obtêm-se o método variacional, em que uma função teste é escolhida, com um ou mais parâmetros livres, que serão calculados para minimizar o valor da energia total (E_t). A função que minimiza E_t será a melhor aproximação para a função de onda do estado fundamental, e a qualidade da aproximação depende da qualidade da função teste escolhida ou das funções de base. O método de Hartree é essencialmente variacional, buscando uma solução convergente ao calcular repetidamente o potencial de coulomb, produzido pela distribuição de cargas (Morgon; Coutinho, 2007, p. 540).

Hartree desenvolveu o método do campo auto consistente (SCF) através da consideração de que cada elétron é governado por uma equação de Schrödinger de partícula única, experimentando o potencial de Coulomb dos núcleos e dos outros elétrons. O procedimento para calcular as funções de onda começa com a escolha dos orbitais espaciais variacionais experimentais para cada elétron. Em que $\hat{h}(i)$ é o hamiltoniano monoelétrônico

para o elétron i , o termo ∇_i^2 é a energia cinética dos elétrons e o segundo termo representa a interação elétron-núcleo, de acordo com a equação (16) (Blinder, 1965, p. 431–443):

$$\hat{h}(i) = -\frac{1}{2}\nabla_i^2 - \sum_{K=1}^M \frac{Z_K}{r_{iK}} \quad (16)$$

Posteriormente, para cada elétron são calculados os parâmetros variacionais descritos pela equação 17, em que v_{ij} representa o potencial externo entre o elétron i e j e o termo $\hat{g}_{SCF}^{(1)}$ é o operador de Hartree contendo a interação entre dois elétrons. Para a n -ésima repetição, a equação 17 transforma-se na equação 18, onde φ representa o orbital atômico (Morgon; Coutinho, 2007, p. 540):

$$\hat{g}_{SCF}^{(1)}(i) = \hat{h}(i) + \sum_{j \neq i} v_{ij}^{(1)}(\vec{r}_i) \quad (17)$$

$$v_{ij}^{(n)}(\vec{r}_i) = \int d^3 r_j \frac{|\varphi^{(n-1)}(\vec{r}_j)|^2}{r_{ij}} \quad (18)$$

O cálculo continua até que os resultados fiquem praticamente constantes de uma repetição para a outra. Após a convergência, o conjunto final de orbitais fornece a função de onda aproximada. Além disso, a energia total é calculada através da equação (19) (Levine, 2009, p. 751):

$$E = \sum_{i=1}^N \langle \Psi | \hat{h}(i) | \Psi \rangle + \sum_{i=1}^{N-1} \sum_{j=i}^N \langle \Psi | 1/r_{ij} | \Psi \rangle \quad (19)$$

A grande melhoria obtida ao usar o método Hartree é que os orbitais são calculados repetidamente. Entretanto, mesmo admitindo no máximo dois elétrons em cada orbital, não há como escrever uma função de onda total antissimétrica, com o produto Hartree, para satisfazer o princípio da exclusão de Pauli. Esse problema foi apontado e corrigido por Vladimir Fock e John Slater, originando o método Hartree-Fock (Roothaan, 1951, p. 69–89).

O princípio da exclusão de Pauli estabelece que, dois elétrons descritos pela mesma função orbital, tem de ter funções de spin diferentes. É necessário adicionar na função de onda total essa condição de assimetria, já que os elétrons são férmions. Dessa forma, esse princípio

determina que a função de onda que descreve um sistema polieletrônico, deve ser antissimétrica frente a uma troca das coordenadas de dois desses elétrons. Como a antissimetria é uma característica dos determinantes, é possível expandir a função de onda eletrônica em determinantes de Slater. Para um sistema com dois elétrons, a função de onda antissimétrica pode ser escrita de acordo com a equação 20 (Slater, 1929, p. 1293–1322):

$$\Psi(\vec{x}_1, \vec{x}_2) = \frac{1}{\sqrt{2}} [\chi_1(\vec{x}_1)\chi_2(\vec{x}_2) - \chi_1(\vec{x}_2)\chi_2(\vec{x}_1)] \quad (20)$$

Como o sistema polieletrônico fornece muitas dificuldades, para aproximar os resultados, utiliza-se um único determinante, o que representa a essência do método Hartree-Fock. A função de onda antissimétrica polieletrônica pode ser escrita como um determinante de Slater de spin-orbitais, como mostra a equação 21 (Slater, 1929, p. 1293–1322):

$$\Psi(\vec{x}_1, \vec{x}_2, \dots, \vec{x}_N) = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \chi_1(x_1) & \chi_2(x_1) & \dots & \chi_N(x_1) \\ \vdots & \vdots & \dots & \vdots \\ \chi_1(x_N) & \chi_2(x_N) & \dots & \chi_N(x_N) \end{vmatrix} \quad (21)$$

Cada linha do determinante de Slater representa o elétron e cada coluna representa o orbital, respeitando o princípio de Pauli, o que resulta na condição de antissimetria da função de onda. De acordo com esse princípio, trocar as coordenadas de um elétron, significa trocar duas linhas desse determinante, e o resultado desse procedimento é a inversão do sinal da função de onda. Sendo assim, a função de onda Hartree-Fock, simplificada em um único determinante de Slater, é antissimétrica frente a uma troca das coordenadas de dois elétrons (Slater, 1951, p. 385–390).

O método Hartree-Fock SCF é muito promissor no cálculo de soluções aproximadas para a equação de Schrödinger. Primeiramente, escolhe-se uma provável função de onda, que entrará no cálculo e será trabalhada, obtendo-se no final uma nova função melhorada. Essa função fornece uma energia para o sistema e entra novamente no cálculo, gerando uma nova função. Esse processo se repete até a convergência. O método Hartree-Fock precede o método Hartree-Fock SCF, baseando-se na aproximação orbital, em que se considera que a função de onda global do sistema é o produto de funções de onda monoelétrônicas. Essa aproximação é falha, pois, desconsidera a interação intereletrônica e assume que o elétron está apenas em seu

orbital (Blinder, 1965, p. 431–443).

O orbital é definido por uma função de onda monoelétrica. A distribuição espacial de elétrons em uma molécula pode ser descrita por orbitais espaciais ou orbitais moleculares, que são funções somente das coordenadas espaciais de um elétron. A densidade de probabilidade de encontrar o elétron em uma dada posição r é dada pela equação 22 (Levine, 2009, p. 751):

$$|\varphi(\vec{r})|^2 \quad (22)$$

Para descrever completamente o elétron, é necessário especificar o seu spin. Para tal, duas funções ortonormais podem ser utilizadas, representando os spins para cima e para baixo. A função que descreve simultaneamente a distribuição espacial e de spin dos elétrons é chamada de spin-orbital (Szabo; Ostlund, 1996, p. 444).

A ideia central do método Hartree-Fock é combinar o princípio variacional, com a suposição de que a função de onda que descreve o sistema molecular é um determinante de Slater. Ao utilizar um único determinante, substitui-se o problema de se encontrar uma função de onda dependente das coordenadas de vários elétrons, pelo problema de se encontrar várias funções de onda monoelétricas (os spins-orbitais). No método variacional, as regras de Slater-Condon permitem calcular o valor da energia, partindo do determinante de Slater, de acordo com a equação 23 e 24 (Vianna; Fazzio; Canuto, 2004, p. 330):

$$E_{HF} = \langle \phi | \hat{H} | \phi \rangle \quad (23)$$

$$E_{HF} = \sum_i^N \langle \chi_i(\vec{x}_1) | h(\vec{x}_1) | \chi_i(\vec{x}_1) \rangle + \frac{1}{2} \sum_i^N \sum_j^N \left[\left\langle \chi_i(\vec{x}_1) \chi_j(\vec{x}_2) \left| \frac{1}{r_{12}} \right| \chi_i(\vec{x}_1) \chi_j(\vec{x}_2) \right\rangle - \right. \\ \left. \left[\left\langle \chi_i(\vec{x}_1) \chi_j(\vec{x}_2) \left| \frac{1}{r_{12}} \right| \chi_j(\vec{x}_1) \chi_i(\vec{x}_2) \right\rangle \right] \right] \quad (24)$$

Em que o segundo termo é a integral de Coloumb e o terceiro termo é a integral de troca. As equações de Hartree-Fock descrevem elétrons não-interagentes sob a influência de um potencial de campo médio, que consiste em um potencial clássico de Coulomb e um potencial de troca não local. Os orbitais do estado fundamental são determinados aplicando o teorema variacional à equação de energia 24, sob a restrição de que os orbitais são ortonormais.

Minimizar a energia é equivalente a resolver a equação 25 (Vianna; Fazzio; Canuto, 2004, p. 330):

$$\hat{f}(i)\chi_i(\vec{x}_i) = \varepsilon_i\chi_i(\vec{x}_i) \quad (25)$$

Em que $\hat{f}(i)$ é o operador de Fock, responsável por trabalhar cada função de onda individualmente, entregando uma energia individual do orbital (ε_i). O operador de Fock é uma aproximação para o hamiltoniano monoelétrônico, podendo ser melhor descrito pela equação 26 (Levine, 2009, p. 751):

$$\hat{f}(i) = \hat{h}(i) + \sum_{j \neq i} [J_j(i) - K_j(i)] \quad (26)$$

Os operadores J_j e K_j são os operadores de Coulomb e de troca, respectivamente. O operador $\hat{h}(i)$ é uma versão melhorada do operador $\hat{g}_{SCF}^{(1)}(i)$ no método Hartree, pois, o operador de Fock considera a natureza fermiônica dos elétrons. O algoritmo do método Hartree-Fock se assemelha bastante com o do método Hartree. O operador de Fock é constituído de três termos, de acordo com a equação 27 (Slater, 1951, p. 385–390):

$$\hat{f}_1 = \hat{h}_1 + \hat{V}_{coulomb\ média} + \hat{V}_{troca} \quad (27)$$

Os termos $\hat{V}_{coulomb\ média}$ e $\hat{V}_{troca}$ representam os potenciais de Coulomb e de troca, respectivamente. Ambos mostram a interação elétron-elétron (Slater, 1951). O operador de Coulomb (J), quando opera a função de onda, fornece a integral de Coulomb, como mostra a equação 28 (Slater, 1929, p. 1293–1322):

$$J_m(1)\Psi_a(1) = \int_0 \Psi_a(1) \frac{1}{r_{12}} \Psi_m(2)\Psi_m^*(2)dt \quad (28)$$

Esse operador considera a interação do elétron que está no orbital A com a nuvem eletrônica global da molécula. Essa é a aproximação mais severa do método Hartree-Fock, e os

erros que surgirão desse método virão justamente dessa aproximação. Não é possível descrever a interação intereletrônica, logo, é necessário fazer uma média: A interação de cada elétron com a nuvem eletrônica global da molécula (Szabo; Ostlund, 1996, p. 444):

A interação de troca é puramente quântica e está associada com a antissimetria da função de onda. Ela está relacionada com o sentido do momento angular de spin do elétron. O operador de troca (K) fornece a integral de troca, descrita pela equação 29 (Levine, 2009, p. 751):

$$Km(1)\Psi_a(1) = j_0 \int \Psi_m(1) \frac{1}{r_{12}} \Psi_m^*(2) \Psi_a(2) dt \quad (29)$$

Após algumas considerações a equação 26 torna-se a equação 30:

$$\hat{f}_1 \Psi_a(1) = \hat{h}_1 \Psi_a(1) + \sum_m \{2Jm(1) - Km(1)\} \Psi_a(1) \quad (30)$$

Para resolver a equação de Fock acima, utiliza-se o método do campo autoconsistente de Hartree-Fock. Como essa forma de se resolver o método HF é muito trabalhosa, Roothaan propôs uma forma alternativa de se resolver esse problema, escrevendo uma função de onda em que cada orbital eletrônico é uma combinação linear de orbitais atômicos, como mostra a equação 31 (Roothaan, 1951, p. 69–89):

$$\chi_i = \sum_{K=1}^B C_K^i \chi_K^{OA} \quad (31)$$

A partir da equação 31, é possível obter as equações de Roothaan. Uma delas está representada abaixo, pela equação 32 (Roothaan, 1951, p. 69–89):

$$FC = SC\epsilon \quad (32)$$

Em que F é a matriz de Fock; S é a matriz de sobreposição das funções de base; ϵ é a matriz das energias dos orbitais e C é a matriz dos coeficientes a serem variados para minimizar o funcional. As equações de Roothaan são utilizadas para facilitar a resolução da equação de Schrödinger, expandindo a função de onda em funções atômicas (funções de onda hidrogenais

gaussianas) (Roothaan, 1951, p. 69–89).

O método Hartree-Fock apresenta dois problemas: A qualidade do cálculo e o tempo computacional. Como esse método ignora a correlação eletrônica, ele se torna muito aproximado. Nele o elétron tem as suas propriedades geradas através da sua interação com uma média do campo gerado por outros elétrons, e não uma interação um a um. Além disso ele é um método *ab initio*, logo, trabalha diretamente a função de onda, apresentando um custo computacional maior (Blinder, 1965, p. 431–443).

Na teoria Hartree-Fock, as energias de ligação são significativamente subestimadas, logo, essa teoria ainda não é precisa o suficiente para previsões de energia. Dessa forma, os métodos pós-HF, adicionando ao Hartree-Fock outros determinantes envolvendo orbitais excitados ou “virtuais”, são necessários para tornar os cálculos químicos viáveis. A tecnologia pós-HF é bem desenvolvida, apresentando altíssima precisão, porém, os custos computacionais são altos. O HF apresenta escala formal igual a N^4 , enquanto os métodos pós-HF escalam como N^5 , podendo ser superiores conforme sua sofisticação aumenta (Szabo; Ostlund, 1996, p. 444).

4.3 Teoria do funcional da densidade (DFT)

Segundo Medvedev *et al.* (2017, p. 49–52), o DFT é um método parametrizado, que descreve o sistema em termos da densidade eletrônica tridimensional. Inicialmente, foi pensado para o estado sólido e depois no uso para moléculas, sempre focado no cálculo de propriedades do estado fundamental. No entanto, existe o DFT dependente do tempo, utilizado para realizar cálculos de estados excitados. Originalmente, o DFT foi desenvolvido somente para orbitais ocupados, entretanto, hoje em dia utilizam-se os orbitais virtuais.

O objetivo do método é tentar obter uma função da densidade eletrônica que forneça a energia e a estrutura eletrônica do sistema. A densidade eletrônica é a função de onda ao quadrado para todos os elétrons, e ao integrá-la, encontra-se o número total de elétrons (Kohn; Becke; Parr, 1996, p. 12974–12980).

Conforme detalham Ladeira *et al.* (2001, p. 1211–1217), o DFT calcula a densidade eletrônica, focando mais na camada de valência e considerando os demais elétrons como um caroço, diminuindo assim o custo computacional. Dessa forma, este método fornece energias e densidades eletrônicas de sistemas moleculares, de forma computacionalmente tratável.

Ainda segundo os estudos de Medvedev *et al.* (2017, p. 49–52), o DFT pode ser considerado a técnica teórica mais utilizada para cálculos de estrutura eletrônica. Este método parte do princípio de que a função de onda que descreve o sistema é muito complexa, pois, ela depende de quatro coordenadas (três coordenadas espaciais e uma de spin). A densidade eletrônica só depende das coordenadas espaciais e independe do número de elétrons do sistema.

Além disso, o DFT inclui a correlação eletrônica. Essa inclusão ocorre no funcional, que é parametrizado, por isso, é muito importante escolher o funcional mais adequado para o sistema em análise. O funcional deve ser capaz de retornar a energia do sistema e as propriedades como momento de dipolo e energia cinética dos elétrons, por exemplo (Sousa; Fernandes; Ramos, 2007, p. 10439–10452; Koch; Holthausen, 2001, p. 306).

De acordo com Rocha *et al.* (2006, p. 11), dentro da estrutura do DFT é possível definir muitos conceitos empíricos, como a eletronegatividade, o potencial químico e a dureza. Além disso, estimativas de propriedades químicas estão bem estabelecidas e propriedades ópticas são acessíveis. O DFT é capaz de tratar sistemas de alta complexidade, como biosistemas, processos de adsorção, nanoestruturas, dinâmica molecular, *clusters* e agregados com milhares de átomos, nanorreatores e química supramolecular. Nesses sistemas, os métodos *ab initio* não poderiam ser usados com modelos químicos adequados.

A análise das interações à longa e à curta distância, quando as moléculas não estavam ligadas diretamente, era um dos problemas apresentados pelo DFT. Por isso, foram criadas as correções, justamente para melhorar esse tipo de cálculo e consequentemente a descrição do sistema (Geerlings; De Proft; Langenaeker, 2003, p. 1793–1874).

4.3.1 Os teoremas de Hohenberg-Kohn (HK)

Em 1964, Hohenberg e Kohn provaram que qualquer propriedade do estado fundamental é exclusivamente definida pela densidade eletrônica, e uma mudança na densidade eletrônica do estado fundamental, resulta em uma mudança positiva da energia total do estado fundamental do sistema. A aplicabilidade dos dois teoremas de Hohenberg-Kohn veio em 1965, pela introdução do método Kohn-Sham, no qual um sistema fictício de partículas não interagentes, tem a mesma densidade eletrônica e energia do sistema real. O resultado desta operação é um conjunto de equações de partícula única (Hohenberg; Kohn, 1964, p. 864–871).

A partir das contribuições de Thomas, Fermi, Dirac, Slater e outros pesquisadores, Hohenberg, Kohn e Sham fundaram o DFT. Sendo assim, o DFT apresenta como fundamentos teóricos os teoremas de Hohenberg-Kohn (HK) e Kohn-Sham (KS) (Hohenberg; Kohn, 1964, p. 864–871).

A teoria de Hohenberg e Kohn (funcional da densidade moderna), busca obter um funcional, normalmente, um espaço vetorial em que a imagem fornece números escalares, tendendo à infinito. Hohenberg e Kohn demonstraram que a energia do estado fundamental é determinada pela densidade eletrônica e cada densidade eletrônica define um estado fundamental distinto. O problema gira em torno de obter um funcional que relacione estas duas propriedades (Levy, 1979, p. 6062–6065).

O teorema de HK afirma que a função de onda e a energia do estado fundamental do Hamiltoniano, são determinadas pela densidade eletrônica do estado fundamental. Isso indica que a densidade eletrônica determina o operador hamiltoniano, especificado pelo potencial externo e pelo número total de elétrons, que são calculados a partir da densidade. Sendo assim, a partir da densidade de carga, o operador hamiltoniano poderia ser determinado, e as funções de onda e todas as propriedades dos materiais, poderiam ser calculadas (Parr; Yang, 1993, p. 101–101).

Hohenberg e Kohn demonstraram esse teorema, e o generalizaram para incluir sistemas com estados degenerados, na prova dada por Levy em 1979. O espectroscopista teórico E. B. Wilson observou, como demonstra a equação 33, que a densidade eletrônica (ρ) determina as posições (r_α) e as cargas dos núcleos (Z_α), logo, determina o hamiltoniano (Levy, 1979, p. 6062–6065):

$$Z_\alpha = \frac{-1}{2\rho(0)} \left[\frac{\partial \rho(r_\alpha)}{\partial r_\alpha} \right]_{r_\alpha=0} \quad (33)$$

Onde $\underline{\rho}(r)$ é a média esférica de ρ , e representa uma análise da densidade de carga que determina o potencial externo, estabelecendo o teorema para elétrons que interagem com núcleos. Dessa forma, o primeiro teorema determina que a energia é um funcional da densidade ($E[\rho]$), e afirma que a densidade teste determina um único Hamiltoniano teste (H_t) e, portanto, a função de onda teste (Ψ_t). A equação 34 vem do teorema variacional da equação de Schrödinger, que restringe o DFT aos estudos do estado fundamental. Uma extensão permite a

variação para estados excitados (Hohenberg; Kohn, 1964, p. 864–871; Parr; Yang, 1993, p. 101–101).

$$E[\rho_t] = \langle \Psi_t \rangle \geq E_0 \quad (34)$$

O segundo teorema estabelece um princípio variacional para que a teoria se torne independente. A integração da densidade eletrônica resulta em N (número total de elétrons), conforme a equação 35 (Parr; Yang, 1993, p. 101–101):

$$\int \rho_t(r) dr = N \quad (35)$$

A partir do princípio variacional, que representa uma sistemática para encontrar o mínimo de energia, pode-se provar, através da equação 36, que (Engel; Dreizler, 1999, p. 31–50).

$$F(\rho') + \int v_{ext}\rho' \geq F(\rho) + \int v_{ext}\rho = E_0 \quad (36)$$

Em que $F(\rho)$ corresponde à um funcional de densidade. Por mais adequado que seja o determinante de Slater escolhido através do método variacional, não será possível obter uma energia mais baixa do que a energia real do sistema. No método Hartree-Fock, a igualdade da equação 36 é inatingível, pois, a aproximação é muito drástica. Já no DFT, utilizando a densidade eletrônica, torna-se possível alcançar matematicamente essa igualdade. Este é o princípio variacional da densidade de Hohenberg-Kohn, em que ρ' corresponde a outro potencial externo e E_0 é a energia exata do estado fundamental. As provas de Hohenberg-Kohn foram restritas a estados fundamentais não degenerados. Os dois teoremas levam ao princípio fundamental do DFT (equação 37) (Engel; Dreizler, 1999, p. 31–50):

$$\delta[E[\rho] - \mu(\int \rho(r) dr - N)] = 0 \quad (37)$$

A energia e a densidade do estado fundamental correspondem ao mínimo de alguns funcionais, $E[\rho]$, com a restrição de que a densidade contém o número correto de elétrons. O multiplicador de Lagrange dessa restrição é o potencial químico eletrônico, μ (Engel; Dreizler, 1999, p. 31–50).

4.3.2 O teorema de Kohn-Sham (KS)

Os teoremas de Hohenberg e Kohn provaram que a energia eletrônica de um sistema, pode ser totalmente determinada a partir da sua densidade eletrônica, através do princípio variacional. Entretanto, eles não propuseram nenhum procedimento para realizar esse cálculo. Isso só foi realizado um ano depois, por Kohn e Sham, com a publicação das equações de Kohn-Sham (Hohenberg; Kohn, 1964, p. 864–871).

O uso da densidade eletrônica dentro do esquema Kohn-Sham permite uma redução significativa do tempo computacional. Considera-se que os elétrons não interagentes se movem em um campo auto consistente, fornecendo assim a densidade e energia total exatas de qualquer sistema eletrônico correlacionado (Kohn; Sham, 1965, p. 1133–1138).

A teoria do funcional da densidade de Kohn-Sham (DFT-KS) representa o método de estrutura eletrônica mais popular em química computacional. O DFT-KS é uma teoria de partículas independentes, mais simples do que o Hartree-Fock. Essa teoria determina quais átomos e moléculas podem existir, quais geometrias são predominantes, quais propriedades apresentam e a quantidade de energia necessária para quebrar ligações ou remover elétrons (Hohenberg; Kohn, 1964, p. 864–871; Kohn; Sham, 1965, p. 1133–1138).

O DFT-KS depende do funcional de troca e correlação (E_{xc}) do estado fundamental. Por volta de 1980, desenvolvimentos em seu termo de troca e correlação, proporcionaram à teoria poder preditivo competitivo com métodos de função de onda bem desenvolvidos (Kreibich; Van Leeuwen; Gross, 2008).

Entretanto, como o DFT-KS é uma metodologia empírica, o E_{xc} exato é desconhecido e universal. A capacidade de determinar propriedades exatas do funcional universal, permite excelentes aproximações ao funcional. Essas aproximações resultam em funcionais locais (LDA), funcionais com correção de gradiente (GGA) ou funcionais híbridos (Engel; Dreizler, 1999, p. 31–50).

Por um longo período, o E_{xc} mais comum foi a aproximação de densidade local (LDA), dependendo localmente da densidade eletrônica. O teorema de Kohn-Sham afirma que a densidade do estado fundamental pode ser encontrada resolvendo-se as equações de Schrödinger auto consistentes para um elétron, para orbitais de Kohn-Sham, com números de ocupação 1 ou 0. Como acredita-se que o DFT-KS está baseado somente em orbitais ocupados, a densidade é encontrada pela soma dos quadrados dos orbitais ocupados (Langreth; Perdew, 1975, p. 1425–1429).

A solução de Kohn e Sham se baseia em usar orbitais monoeletrônicos para calcular a energia cinética, deixando uma correção residual que pode ser calculada separadamente. Desta forma, um sistema de referência com M elétrons não interagentes, submetidos a um potencial externo v_s , terá o seguinte hamiltoniano, como mostra a equação 38 (Gunnarsson; Lundqvist, 1976, p. 4274–4298):

$$\hat{H}_s = -\sum_i^M \frac{1}{2} \nabla_i^2 + \sum_i^M v_s(\vec{r}_i) = \sum_i^M \hat{h}_s \quad (38)$$

Em que $\hat{h}_s$ é dado a partir da equação 39:

$$\hat{h}_s = -\frac{1}{2} \nabla_i^2 + v_s(\vec{r}_i) \quad (39)$$

Não há termos de repulsão elétron-elétron e a densidade eletrônica é exatamente a mesma do sistema correspondente de elétrons interagentes. Ao introduzir os orbitais de partícula única (ψ_i), todas as densidades eletrônicas para o sistema de elétrons não interagentes, podem ser escritas de acordo com a equação 40 (Fiolhais; Nogueira; Marques, 2003, p. 266):

$$\rho(\vec{r}) = \sum_i^M |\psi_i(\vec{r})|^2 \quad (40)$$

Portanto, o funcional de Hohenberg-Kohn (F_{HK}) pode ser escrito de acordo com a equação 41 (Fiolhais; Nogueira; Marques, 2003, p. 266):

$$F_{HK}[\rho] = T_s[\rho] + J[\rho] + E_{xc}[\rho] \quad (41)$$

Em que T_s é o funcional de energia cinética e J representa o funcional da interação de Coulomb clássica. As interações remanescentes são agrupadas no E_{xc} , que contém a diferença entre a energia cinética exata (T) e o funcional de energia cinética (T_s), além da parte não clássica das interações elétron-elétron (V_{ee}), como mostra a equação 42 (Kohn; Sham, 1965, p. 1133–1138):

$$E_{xc}[\rho] \equiv T[\rho] - T_s[\rho] + V_{ee}[\rho] - J[\rho] \quad (42)$$

A partir do segundo teorema de Hohenberg-Kohn, obtêm-se o potencial químico (μ), com o potencial efetivo Kohn-Sham (v_{KS}), como mostram as equações 43 e 44 (Kohn; Sham, 1965, p. 1133–1138):

$$\mu = v_{KS}(\vec{r}) + \frac{\delta T_s[\rho]}{\delta \rho(\vec{r})} \quad (43)$$

$$v_{KS}(\vec{r}) = v_{ext}(\vec{r}) + \frac{\delta J[\rho]}{\delta \rho(\vec{r})} + \frac{\delta E_{xc}[\rho]}{\delta \rho(\vec{r})} = v_{ext}(\vec{r}) + \int \frac{\rho(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d\vec{r}' + v_{xc}(\vec{r}) \quad (44)$$

Em que v_{ext} é o potencial externo, normalmente devido aos núcleos atômicos, e o potencial de troca e correlação (v_{xc}) é definido de acordo com a equação 45 (Kohn; Sham, 1965, p. 1133–1138):

$$v_{xc}(\vec{r}) = \frac{\delta E_{xc}[\rho]}{\delta \rho(\vec{r})} \quad (45)$$

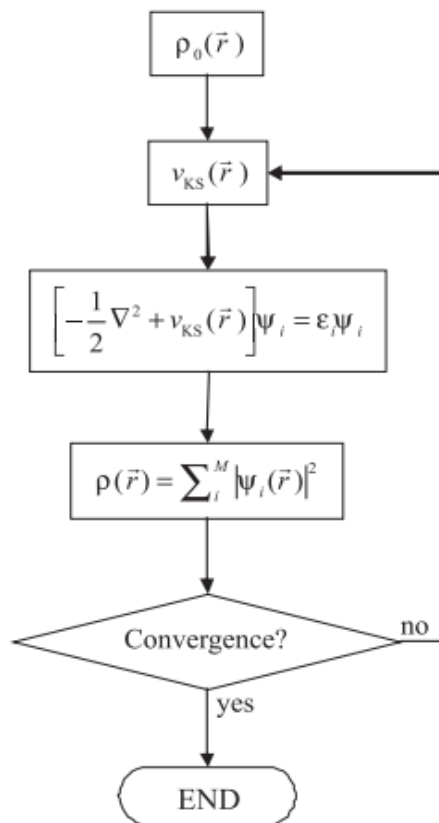
A equação de Schrödinger dentro do tratamento do DFT-KS, torna-se a equação 46 (Kohn; Sham, 1965, p. 1133–1138):

$$\left[-\frac{1}{2} \nabla^2 + v_{KS}(\vec{r}) \right] \psi_i = \varepsilon_i \psi_i \quad (46)$$

As equações 42, 44, 45 e 46 são as equações de Kohn-Sham. O custo computacional para resolver as equações Kohn-Sham é N^3 , devido à necessidade de manter a ortogonalidade dos

N orbitais. Porém, atualmente está diminuindo para N^1 . A utilidade da teoria está baseada na aproximação usada para o funcional de troca e correlação (Casida, 1995, p. 155–192). As equações de Kohn-Sham têm a mesma estrutura que as equações de Hartree-Fock, com o potencial de troca não-local substituído pelo potencial de troca e correlação local, v_{xc} . A parte mais difícil do esquema Kohn-Sham é calcular o v_{xc} . A existência de um funcional de densidade exato é assegurada pelo primeiro teorema de Hohenberg-Kohn, mas a forma exata do funcional E_{xc} permanece desconhecida. A aproximação escolhida para E_{xc} e a maneira pela qual os orbitais Kohn-Sham são representados, definem os diferentes métodos DFT. Uma vez que o v_{KS} depende de ρ através de v_{xc} , as equações de Kohn-Sham devem ser resolvidas iterativamente, usando o procedimento auto consistente descrito pelo fluxograma abaixo (Kohn; Sham, 1965, p. 1133–1138):

Figura 15 – Fluxograma de um cálculo DFT-KS



Legenda: Procedimento auto consistente para a resolução das equações de Kohn-Sham.
 Fonte: Casida, 1995, p. 155–192.

Uma densidade eletrônica modelo (ρ_0) é normalmente escolhida para iniciar o procedimento iterativo. Qualquer função positiva normalizada para o número de elétrons seria aplicável, porém, uma boa estimativa inicial de ρ pode acelerar significativamente a convergência. Posteriormente, calcula-se o $v_{KS}(\vec{r})$ e descobre-se o ψ_i . Por fim, com o valor de ψ_i , encontra-se $\rho(\vec{r})$ e verifica-se se esta convergiu. Se a convergência foi alcançada, o cálculo termina, caso contrário, calcula-se o $v_{KS}(\vec{r})$ novamente, e repete-se o procedimento até a convergência. Ao final do procedimento iterativo, a energia total pode ser calculada através da equação 47 (Casida, 1995, p. 155–192):

$$E[\rho] = \sum_i^M n_i \langle \psi_i | \hat{H} | \psi_i \rangle + E_{xc}[\rho] + \frac{1}{2} \sum_{\alpha}^N \sum_{\beta \neq \alpha}^N \frac{Z_{\alpha} Z_{\beta}}{|\vec{R}_{\alpha} - \vec{R}_{\beta}|} \quad (47)$$

Pode-se definir a energia total como a soma dos seguintes parâmetros: Energia cinética dos orbitais ocupados; Interação da densidade com o potencial externo; Energia eletrostática de Hartree da densidade interagindo com ela mesma e energia de troca e correlação, que é responsável por manter os átomos unidos. Essa energia surge do fato de que os elétrons se movimentam através da densidade, evitando um ao outro, efeito que diminui o valor esperado da interação repulsiva entre elétrons (Kurth; Perdew, 2000, p. 814–818).

4.3.3 Funcionais DFT e aproximações funcionais da densidade

Os funcionais são parametrizados e utilizados para resolver as equações do DFT. O funcional será desenvolvido e aplicado especificamente para o sistema. Os funcionais empíricos modernos auxiliam na interpretação de dados experimentais e fornecem previsões validadas experimentalmente, porém, podem não ser confiáveis para propriedades dependentes da densidade, como momentos de dipolo, distribuições de carga e densidades de spin (Perdew; Savin; Burke, 1995, p. 4531–4541).

Normalmente, o funcional de densidade descreve muito bem as interações eletrostáticas, porém, descreve mal as interações de van der Waals e à longa distância. Na presença de ligações de hidrogênio obtêm-se bons resultados, pois, apresentam um caráter eletrostático muito

intenso, mascarando o efeito das interações fracas (efeito da polarizabilidade, dipolo instantâneo-dipolo induzido, entre outros) (Perdew; Savin; Burke, 1995, p. 4531–4541).

O funcional de densidade exato para a energia de troca e correlação, pode ser definido pesquisando-se funções de onda de muitos elétrons restritas a produzir uma determinada densidade. Como esse funcional deve satisfazer muitas restrições, as aproximações são extremamente necessárias (Becke, 2014, p. 18–301).

A aproximação é definida como semilocal se a densidade de energia depende apenas da densidade eletrônica e dos orbitais, caso contrário, a aproximação é totalmente não-local. Os funcionais semilocais apresentam precisão adequada para uma densidade que varia lentamente ou devido ao cancelamento de erro entre troca e correlação. A aproximação semilocal produz uma densidade de spin não polarizada, até um determinado comprimento de ligação, e então, ocorre a quebra da simetria, fazendo com que os elétrons fiquem com spins opostos, um em cada núcleo (Becke, 2014, p. 18–301).

4.3.4 LDA (aproximação da densidade local)

Inicialmente, as implementações práticas do DFT eram dominadas pelo modelo do gás de elétrons homogêneo. Nesse sistema, os elétrons estavam sujeitos a um potencial externo constante. Thomas e Fermi estudaram o gás de elétrons homogêneo, verificando por simetria, que os orbitais do sistema eram ondas planas. Nessas condições, a dependência da energia cinética e de troca, na densidade do gás de elétrons, pode ser expressa em termos de funções locais da densidade. Logo, em um sistema heterogêneo, é possível aproximar o funcional como uma integral sobre uma função local de densidade de carga. Usando as densidades de energia de troca e cinética, do gás de elétrons homogêneo não-interagente, obtêm-se as equações 48 e 49 (Becke, 2014, p. 18–301):

$$T[\rho] = 2,87 \int \rho^{\frac{5}{3}}(r) dr \quad (48)$$

$$E_x[\rho] = 0,74 \int \rho^{\frac{4}{3}}(r) dr \quad (49)$$

A energia de troca e correlação local por elétron, pode ser aproximada como uma simples função da densidade de carga local, de acordo com a equação 50 (Becke, 2014, p. 18–301):

$$E_{xc}[\rho] \approx \int \rho(r) \varepsilon_{xc}(\rho(r)) dr \quad (50)$$

Kohn e Sham propuseram um modelo simples para $\varepsilon_{xc}(\rho)$, que é uma função apenas do valor local da densidade, e pode ser separado em contribuições de troca e correlação, conforme a equação 51 (Kohn; Sham, 1965, p. 1133–1138):

$$\varepsilon_{xc}(\rho) = \varepsilon_x(\rho) + \varepsilon_c(\rho) \quad (51)$$

Esse modelo ficou conhecido como “aproximação de densidade local” (LDA), que reduz o funcional de energia a uma função local simples da densidade (equação 52) (Becke, 2014, p. 18–301):

$$E_{xc}^{LDA} = \int e_{xc}^{UEG}(\rho) \quad (52)$$

Em que $e_{xc}^{UEG}(\rho)$ é a energia de troca e correlação, por unidade de volume, de um gás de elétrons uniforme, tendo o valor local $\rho(r)$ da densidade. A E_x (energia de troca) domina E_{xc} (energia de troca e correlação), e essa é a primeira consideração natural para melhoria. Através da LDA, propriedades como estrutura, frequências vibracionais, módulos elásticos e estabilidade de fase, são descritas de forma confiável (Kohn; Becke; Parr, 1996, p. 12974–12980).

No entanto, ao calcular as diferenças de energia entre as estruturas, a LDA pode ter erros significativos. Por exemplo, as energias de ligação de muitos sistemas são superestimadas. Erros foram identificados nas energias de troca e correlação, porém, como a energia de troca é subestimada e a energia de correlação superestimada, esses erros se anulam, e o sucesso da LDA está relacionado a esse cancelamento de erros. Para melhorar a aproximação LDA, teorias semi-locais que incorporam algumas características da interação de troca exata, são necessárias.

Os funcionais LDA mais comuns são: Ceperley-Alder, Vosko-Wilk-Nusair, Perdew-Zunger e Perdew-Wang (PW) (Kohn; Becke; Parr, 1996, p. 12974–12980).

4.3.5 GGA (aproximação do gradiente generalizado)

Uma progressão natural da LDA é a aproximação do gradiente generalizado (GGA), que depende tanto da densidade como do seu gradiente. O advento da GGA para o funcional de troca e correlação, melhorou a precisão do DFT. A forma do funcional GGA é dada pela equação 53 (Perdew; Wang, 1986, p. 8800–8802):

$$E_{xc} \approx \int \rho(r) \varepsilon_{xc}(\rho, \nabla \rho) dr \quad (53)$$

Segundo Perdew *et al.* (2009, p. 902–908), o GGA melhora significativamente a descrição LDA da energia de ligação das moléculas, o que levou à aceitação do DFT entre os químicos no início dos anos 90. A densidade de energia de troca é dada através da equação 54:

$$e_x \approx -\frac{1}{2} \frac{\rho}{r} \quad (54)$$

Pople e colaboradores combinaram o funcional de troca B88 com o funcional de correlação “LYP” (Lee, Yang e Parr), que foi modificado por Miehlich *et al.* (1989), para criar o “BLYP” (Lee; Yang; Parr, 1988, p. 785–789).

Posteriormente, realizaram testes com uma variedade de funcionais, usando o conjunto base 6-31G*. A plataforma de software utilizada foi o programa Gaussian, exigindo apenas pequenas modificações da sua tecnologia Hartree-Fock, e a implementação das grades de integração numérica para incorporar as aproximações funcionais da densidade (DFAs). A partir desse ponto, o DFT foi amplamente disseminado na comunidade química (Johnson; Gill; Pople, 1992, p. 7846–7848).

4.3.6 Funcionais meta-GGA

Conforme Jo *et al.* (2020, p. 145–151) e Ryu *et al.* (2010, p. 7940–7947), os funcionais meta-GGA dependem explicitamente da informação semi-local no Laplaciano da densidade de spin ou da densidade de energia cinética local, conforme a equação 55:

$$E_{xc} \approx \int \rho(r) \varepsilon_{xc}(\rho, |\nabla \rho|, \nabla^2 \rho, \tau) dr \quad (55)$$

Em que τ é a densidade de energia cinética, dada pela equação 56:

$$\tau = \frac{1}{2} \sum_i |\nabla \varphi_i|^2 \quad (56)$$

Os funcionais que não incorporam τ , fazem com que a correlação LDA e as correlações GGAs forneçam uma energia cinética espúria diferente de zero para o hidrogênio. Os funcionais que incorporam τ , são conhecidos como meta-GGAs. Os funcionais GGAs e meta-GGAs são correções da LDA, revertendo para o gás de elétrons uniforme no gradiente de densidade zero (Kurth; Perdew, 2000, p. 814–818).

De acordo com os estudos de Jo *et al.* (2020, p. 145–151), todas as falhas das DFAs (“*density functional approximations*” – aproximações funcionais da densidade) locais residem na parte de troca, logo, a maioria dos parâmetros “empíricos” ou “não empíricos” nas DFAs estão relacionadas à parte de troca. Os meta-GGAs apresentam ampla aplicabilidade no estado sólido, física de superfície, em ligações metálicas, não covalentes e covalentes.

4.3.7 Funcionais Hiper GGAs e interações de dispersão

Perdew e colaboradores têm buscado a construção de funcionais baseados na troca exata. O primeiro a ser desenvolvido foi o PSTS, que contém cinco parâmetros empíricos e requer o potencial Slater. Perdew classificou esses funcionais como hiper GGAs, apesar de ser

um nome inadequado, pois, eles não se assemelham aos GGAs. A troca exata substitui a troca GGA completamente, e a não localidade completa da densidade de energia de troca exata é inserida na parte de correlação (Kurth; Perdew, 2000, p. 814–818).

O “vdW-DF” representa uma abordagem para interações de dispersão, sem adicionar uma correção explícita do tipo London para funcionais de troca e correlação padrão. Calcula-se a contribuição além da LDA para a energia de correlação por uma dupla integração dada pela equação 57 (Kurth; Perdew, 2000, p. 814–818):

$$E_c^{nl} = \iint \rho(1) K_c^{nl}(1,2) \rho(2) d1d2 \quad (57)$$

Esse método não apresenta parâmetros empíricos. O vdW-DF é especializado em interações de Van Der Waals, logo, não pode ser usado em aplicações químicas comuns. A dispersão estimulou grande interesse nos físicos em relação à “aproximação de fase aleatória” (RPA) e sua aplicação em sistemas moleculares. A RPA utiliza orbitais virtuais e a dispersão é incorporada. A combinação do DFT com o WFT (métodos de teoria de função de onda) origina o DFT *ab initio*. Essa variação do DFT representa uma estrutura matemática e teórica que explora as duas teorias e busca aprimorá-las (Koch; Holthausen, 2001, p. 306).

4.3.8 Funcionais de troca puros e híbridos

Os funcionais podem ser classificados em funcionais puros ou híbridos. Entre os funcionais puros pode-se citar, o BLYP (GGA), que é o funcional de troca de Beck mais o funcional de correlação de Li, Young e Par, e o SVWN que é o funcional de troca de Slater mais o funcional de troca e correlação de Vosco, Wilsen e Nusair (Engel; Dreizler, 1999, p. 31–50; Lee; Yang; Parr, 1988, p. 785–789).

Os funcionais híbridos apresentam uma parte da energia de uma troca Hartree-Fock (equação Kohn-Shan), mais uma troca DFT (Slater mais correção no local, que é o gradiente da correção), mais dois termos de correlação DFT. Nesse funcional, será inserido o operador de troca Hartree-Fock (não-local) na equação DFT. Esses funcionais misturam integrais de troca Hartree-Fock na sua definição (Engel; Dreizler, 1999, p. 31–50).

Os funcionais híbridos misturam a troca GGA com a troca exata não local. A parte da troca exata foi implementada com técnicas Hartree-Fock bem desenvolvidas (diferenciação em relação aos coeficientes de expansão orbital) e o resto era DFT-KS (Mukai, 2018). Estes funcionais utilizam apenas os orbitais ocupados e o funcional de troca e correlação não varia em relação a transformações orbitais unitárias. Entretanto, esses funcionais começaram a apresentar muitas falhas, como: Superestabilização de radicais moleculares, tratamento deficiente dos processos de transferência de carga e incapacidade de explicar as interações de dispersão (Lee; Yang; Parr, 1988, p. 785–789).

Conforme Al Shukor *et al.* (2013, p. 11832–11839), Becke introduziu uma forma flexível para funcionais híbridos GGA (B97) e para híbridos GGA de segunda ordem (B98), permitindo ajuste sistemático de mais parâmetros. Ele definiu um novo funcional, com coeficientes determinados por um ajuste às energias de atomização, potenciais de ionização, afinidades protônicas e energias atômicas totais observadas, para um número de moléculas pequenas. O funcional de energia resultante, com três parâmetros é dado pela equação 58:

$$E_{xc} = E_{xc}^{LDA} + 0,2(E_X^{Fock} - E_X^{LDA}) + 0,72\Delta E_X^{B88} + 0,81\Delta E_C^{PW91} \quad (58)$$

De acordo com os estudos de Al Shukor *et al.* (2013, p. 11832–11839), os termos ΔE_X^{B88} e ΔE_C^{PW91} são correções GGA amplamente utilizadas para as energias de troca e correlação LDA, respectivamente. Esses funcionais híbridos são amplamente usados em aplicações químicas. As energias de ligação, geometrias e frequências calculadas são mais confiáveis do que os melhores funcionais GGA.

Frisch e colaboradores retrabalharam o B3PW91 usando a correlação LYP, que ficou conhecida como B3LYP. Nos últimos 20 anos, o B3LYP tem sido a DFA de troca e correlação mais popular na química computacional. B3 representa o funcional de troca de Beck com 3 parâmetros e LYP é o funcional de correlação. O B3LYP aperfeiçoou o método B3 e ganhou muita fama, pois, é um funcional que fornece boas estruturas e energias relativas para estudos de termoquímica (Kurth; Perdew, 2000, p. 814–818).

Além disso, podem-se citar outros funcionais híbridos como o B3P86, O3LYP, X3LYP, entre outros. Atualmente, o M062X tem se destacado, pois, fornece melhores resultados em termos de cinética química. Para determinação de espectros de ressonância magnética nuclear,

o CAM-B3LYP tem sido excelente (Perdew; Wang, 1986, p. 8800–8802; Langreth; Mehl, 1983, p. 1809–1834).

4.3.9 Desempenho e organização dos funcionais

Os funcionais DFT formam uma hierarquia: híbridos, meta-GGA, GGA e por último o LDA. Estão sendo feitas melhorias na forma do funcional e na descrição das propriedades do estado fundamental. Entre os funcionais GGA destaca-se o BLYP e entre os meta-GGA tem-se o VS98, o PKZB e o funcional híbrido de Becke. O grau de parametrização empírica desses funcionais varia consideravelmente com o BLYP e PKZB, visando serem virtualmente *ab-initio* e livre de parâmetros, enquanto o VS98 é fortemente parametrizado (Engel; Dreizler, 1999, p. 31–50).

Os funcionais meta-GGA podem ser considerados melhores do que os funcionais GGA, e o funcional híbrido levemente parametrizado tem um desempenho tão bom quanto o melhor funcional meta-GGA. O DFT representa uma ferramenta eficiente para calcular a energia do estado fundamental, e a confiabilidade desses cálculos depende do desenvolvimento de aproximações para o funcional de energia de troca e correlação (Casida, 1995, p. 155–192).

Os funcionais DFT podem ser organizados de acordo com a escada de Jacó, onde aproximações dos funcionais da densidade para a energia de troca e correlação são encontradas. Cada degrau corresponde a funcionais com determinada aproximação e a precisão química aumenta ao subir a escada (Kurth; Perdew, 2000, p. 814–818).

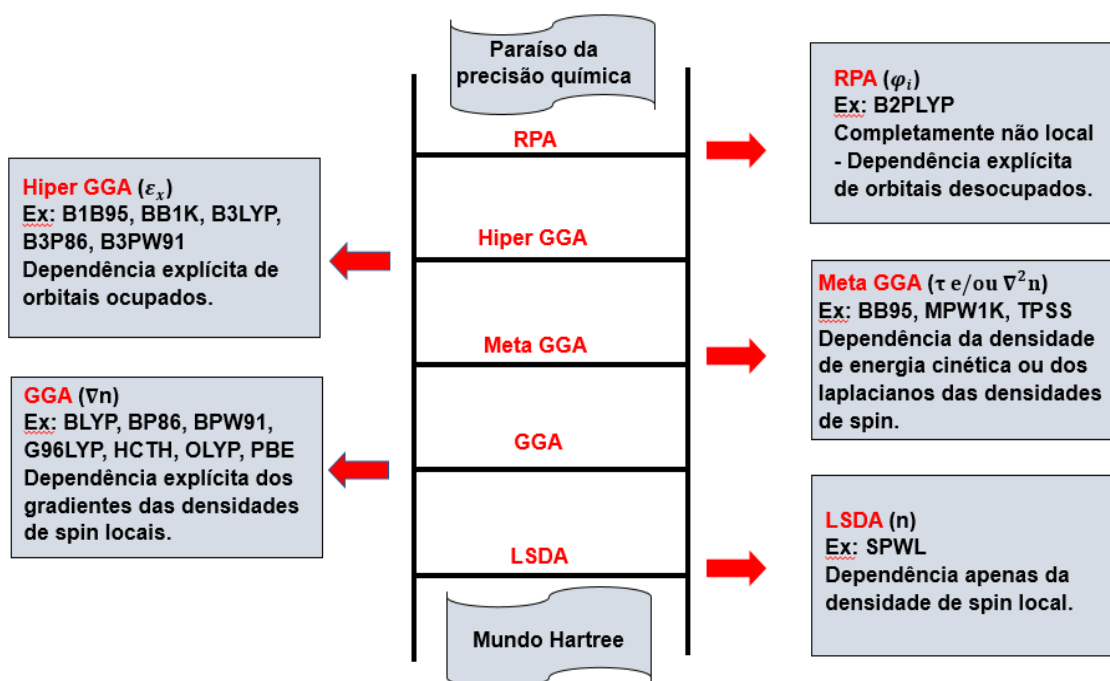
A escada de Jacó é formada por cinco degraus, partindo do mundo Hartree (fraca ou nenhuma ligação química) e chegando até o paraíso da precisão química, com pequenos erros nas diferenças de energia. Os tempos computacionais aumentam modestamente do primeiro ao terceiro degrau, e mais abruptamente depois disso. Os três primeiros degraus e o quinto não precisam de ajustes, porém, o quarto degrau é marcado pelo empirismo. Os funcionais nos primeiros quatro degraus necessitam da quebra da simetria de spin (Kurth; Perdew, 2000, p. 814–818).

Os três primeiros degraus são semilocais, sendo que o primeiro representa a aproximação de densidade de spin local (LSDA); O segundo, a aproximação do gradiente generalizado (GGA) e o terceiro, o meta-GGA. Já o quarto e o quinto degrau são totalmente

não locais: O quarto degrau representa o hiper GGA e o quinto, a aproximação de fase aleatória generalizada, adicionando orbitais virtuais (Marenich; Cramer; Truhlar, 2009, p. 6378–6396).

Segundo Perdew *et al.* (2009, p. 902–908), o desenvolvimento começa com a LDA, que mostra apenas a densidade em cada ponto de integração. As GGAs mostram informações do gradiente de densidade, além da densidade. Dessa forma, progrediu-se subindo os degraus, partindo da LDA até a não-localidade total. Essa ideia foi popularizada por Perdew, representando uma referência à escada bíblica de Jacó. Entretanto, o “céu DFT” é inalcançável, logo, as DFAs, locais ou não locais, nunca serão exatas.

Figura 16 – A escada de Jacó para o DFT



Legenda: Organização dos diferentes funcionais de acordo com a sua precisão.
Fonte: Perdew *et al.*, (2009, p. 902–908).

As densidades e energias dos sistemas podem ser avaliadas com uma precisão cada vez maior, ao subir os três primeiros degraus da escada. Até 2000, ao subir os degraus, as energias e densidades eletrônicas tornavam-se mais precisas. No entanto, desde então, as energias continuaram a melhorar, mas as densidades eletrônicas tornaram-se menos precisas. Esse comportamento se deve a forte parametrização dos funcionais desenvolvidos desde 2000, podendo apresentar mais de 50 parâmetros (Irvine; Pringsheim; Macdonald, 1924, p. 942–947).

Os parâmetros são determinados por ajustes de propriedades físicas, principalmente energias relativas e geometrias. Como a densidade eletrônica não afeta as energias relativas e geometrias, caso ela seja imprecisa, isso será irrelevante em regiões que não influenciam essas propriedades, como regiões próximas aos núcleos. Entretanto, a densidade deve ser precisa na camada de valência, onde ocorrem as ligações químicas e a reatividade (Becke, 2014, p. 18–301).

O objetivo principal é desenvolver funcionais que produzem melhores densidades eletrônicas e energias. Para isso, uma estratégia viável é adicionar mais parâmetros aos funcionais, melhorando assim a precisão da energia. No entanto, aumentar muito o número de parâmetros pode não ser vantajoso. Essa estratégia melhora a precisão das energias e densidades eletrônicas ao subir a escada de Jacó, sendo teoricamente mais provável de se aproximar do funcional universal exato. Portanto, os funcionais resultantes dessa estratégia serão mais confiáveis para propriedades dependentes da densidade eletrônica (Fiolhais; Nogueira; Marques, 2003, p. 266).

Entretanto, essa estratégia pode não produzir funcionais tão amplamente aplicáveis na modelagem molecular. O desafio é identificar quais restrições são essenciais e desenvolver funcionais que as satisfaçam, produzindo geometrias e energias precisas. Uma estratégia promissora se baseia em desenvolver funcionais parametrizados empiricamente, incorporando a densidade eletrônica ou propriedades relacionadas (como momentos de dipolo) nas bases de dados utilizadas na parametrização (Casida, 1995, p. 155–192).

A densidade do estado fundamental, na ausência de um campo magnético, determina todos os estados excitados e suas energias. Se o funcional da densidade do estado fundamental para a energia, tem extremos acima do mínimo, esses extremos preveem as densidades e energias dos estados excitados, que podem ser encontradas a partir do DFT dependente do tempo ou do DFT para estado excitado (Li; Purdy, 1992, p. 1457–1470).

4.4 Métodos semiempíricos

De acordo com Rocha *et al.* (2006, p. 11), os métodos semiempíricos são aproximados, parametrizados, apresentam baixo custo computacional e são utilizados quando deseja-se obter informações sobre a estrutura eletrônica. Para obter êxito nos resultados, é necessário que o

sistema apresente parâmetros muito bem consolidados, como por exemplo, força e comprimento de ligação. São aplicados em sistemas com macromoléculas (proteínas, enzimas, polímeros, por exemplo); Sistemas com número grande de moléculas pequenas; análise conformacional, entre outros.

Os métodos semiempíricos possuem tratamento adequado para a camada de valência, utilizando as bases mínimas para descrever o sistema. Isso funciona bem para sistemas orgânicos ou biomoléculas, porém, seria falho para sistemas onde os elétrons mais internos são relevantes (complexos de metais de transição, por exemplo). A descrição da camada de valência representa um avanço para a descrição do sistema (ligações químicas, interações, íons, entre outro) (Stewart, 1989, p. 209–220).

O primeiro objetivo dos métodos semiempíricos se baseia em reproduzir o método Hartree-Fock, simplificadamente e rapidamente, fornecendo o resultado com a mesma qualidade em um tempo menor. Já o segundo objetivo reside em reproduzir os dados experimentais. Entre os principais métodos semiempíricos, destacam-se: DFTB, AM1, PM5, PM6, PM3, PM9, MNDO, RM1, entre outros. O DFTB representa um bom complemento para os métodos semiempíricos disponíveis (Stewart, 1989, p. 209–220).

4.5 Teoria do funcional da densidade com aproximação tight-binding

4.5.1 Introdução ao DFTB

Hourahine *et al.* (2007, p. 5671–5677), concluíram que o desenvolvimento de métodos rápidos e aproximados tem sido necessário para estudar sistemas mais complexos. Essa necessidade resultou no desenvolvimento do DFTB (teoria do funcional da densidade com a aproximação *tight-binding*), que é computacionalmente tão eficiente quanto os métodos quânticos tradicionais. O DFTB é originado a partir do DFT, logo, as vantagens e desvantagens do DFTB são herdadas do DFT.

O DFTB é um método aproximado e parametrizado. Este método não emprega parâmetros empíricos, ou seja, todas as quantidades são calculadas dentro do DFT, através das integrais de Slater-Koster ou a partir das estruturas de referência. A parametrização no DFTB

é um processo complexo devido ao procedimento de ajuste da energia repulsiva (Lundberg; Nishimoto; Irle, 2011, p. 1701–1711).

Segundo Sanna *et al.* (2007, p. 5665–5670), o DFTB mantém aproximadamente a mesma precisão do DFT, mas com um custo computacional menor, permitindo a investigação da estrutura eletrônica de sistemas grandes, como os complexos de inclusão. Este método é deduzido a partir do método Hartree-Fock e pode ser usado em simulações de dinâmica molecular.

O DFTB é um método muito útil para cálculos de energia total, podendo ser usado para pré-triagem de sistemas e para realização de cálculos DFT posteriores. O DFTB faz uso da parte eletrônica e o parâmetro está contido na função de onda. A implementação prática do DFTB é realizada através do Gaussian (Frisch *et al.* 2016). Desse modo, o DFT e o DFTB tornaram-se métodos padrão para cálculos de estrutura eletrônica e ajudaram a unificar a química orgânica, inorgânica, química de superfície, ciência dos materiais e bioquímica (Koskinen, 2006, p. 9–9).

4.5.2 As forças de dispersão no DFTB

Nos sistemas é necessário analisar as forças covalentes ou iônicas que unem as unidades, e também as forças fracas. A mais importante é a força de dispersão de London, que pertence à classe das interações de Van Der Waals. Elas representam forças atrativas entre moléculas apolares, devido à sua polarizabilidade mútua (Muller, 1994, p. 1077–1184).

Conforme Rapacioli *et al.* (2011, p. 44–45), essas forças influenciam na formação de cristais moleculares, na estrutura de moléculas biológicas, nos processos de adsorção, nas interações π - π , entre outros. A análise dessas forças é importante em diversos aspectos, como: cálculos de propriedades magnéticas, espectros vibracionais de sólidos e moléculas, geometrias, propriedades dinâmicas, cálculos de propriedades ópticas, entre outras.

Segundo Rydberg *et al.* (2003, p. 4), o método DFTB desconsidera completamente as interações de van der Waals, especialmente as forças de dispersão. Para incluir essas forças, a energia de dispersão (E_{disp}) é calculada separadamente, usando potenciais empíricos e, em seguida, ela é adicionada à expressão de energia total do DFTB. A inclusão das interações de dispersão foi demonstrada pela correção da E_{disp} através do potencial de Lennard-Jones. Como as forças de van der Waals são totalmente ausentes no DFTB, a adição da E_{disp} não introduz

erros de contagem dupla para a energia.

Elstner *et al.* (1998, p. 7260–7268) estudaram a interação de dispersão ($U_{\alpha\beta}$) entre os átomos α e β , é dada na forma do tipo Lennard-Jones pela equação 59, que inclui a distância de van der Waals ($R_{\alpha\beta}$) e profundidade do poço ($d_{\alpha\beta}$):

$$U_{\alpha\beta}(R) = d_{\alpha\beta} \left[-2 \left(\frac{R_{\alpha\beta}}{R} \right)^6 + \left(\frac{R_{\alpha\beta}}{R} \right)^{12} \right] \quad (59)$$

Ainda segundo Elstner *et al.* (1998, p. 7260–7268), a função deve ser modificada para não haver termos repulsivos, como o termo R^{-12} . Dessa forma, o potencial de Lennard-Jones é usado na parte atrativa de longo alcance, logo, a equação 59 é utilizada apenas quando a interação de dispersão é atrativa. Além disso, um potencial de curto alcance é dado pela equação 60:

$$U_{\alpha\beta}^{curto\ alcance}(R) = U_0 - U_1 R^n - U_2 R^{2n} \quad (60)$$

Como o melhor valor sugerido para n é 5, obtem-se as equações 61, 62 e 63 (Zhechkov *et al.*, 2005):

$$U_0 = \frac{396}{25} d_{\alpha\beta} \quad (61)$$

$$U_1 = 2^{\frac{5}{6}} \frac{672}{25} \frac{d_{\alpha\beta}}{R_{\alpha\beta}^5} \quad (62)$$

$$U_2 = -2^{\frac{2}{3}} \frac{552}{25} \frac{d_{\alpha\beta}}{R_{\alpha\beta}^{10}} \quad (63)$$

O potencial de dispersão para o método DFTB, descrito por Zhechkov *et al.* (2005, p. 841–847) pode ser escrito conforme a equação 64:

$$U_{\alpha\beta}(R) = \left\{ d_{\alpha\beta} \left[-2 \left(\frac{R_{\alpha\beta}}{R} \right)^6 + \left(\frac{R_{\alpha\beta}}{R} \right)^{12} \right], \quad \forall R \geq 2^{-\frac{1}{6}} R_{\alpha\beta} \right. \\ \left. 2^{\frac{2}{3}} \frac{552}{25} \frac{d_{\alpha\beta}}{R_{\alpha\beta}^{10}}, \quad \forall R < 2^{-\frac{1}{6}} R_{\alpha\beta} \right\} \quad (64)$$

Zhechkov *et al.* (2005, p. 841–847) também descreveram a energia de dispersão, dada pela equação 65:

$$E_{disp} = \frac{1}{2} \sum_{\alpha, \beta}^N U_{\alpha\beta}(R) \quad (65)$$

A mecânica quântica pode ser combinada com a mecânica molecular, e a consideração das interações de Van Der Waals, sugere a inclusão de mais interações calculadas de forma não mecanicamente quântica. Essa abordagem é muito prática para sistemas grandes, nos quais apenas partes dos processos são de interesse, ou quando um processo especial ocorre apenas em uma pequena região do sistema, como por exemplo, nos processos catalíticos em enzimas (Foulkes; Haydock, 1989, p. 12520–12536).

De acordo com Elstner *et al.* (1998, p. 7260–7268), a vantagem do cálculo combinado é que eles são muito mais rápidos do que uma descrição mecânica quântica completa, que poderia nem ser possível. Os sistemas grandes e o tempo computacional tornam-se acessíveis com essa abordagem.

4.5.3 Transformações de Slater-Koster

A aplicação do método *tight-binding* para o cálculo das estruturas eletrônicas começa com o trabalho de Slater e Koster. A ideia principal é descrever os autoestados hamiltonianos, com um conjunto de base atômico e substituir o Hamiltoniano por uma matriz hamiltoniana parametrizada, cujos elementos dependem das distâncias internucleares e das simetrias dos orbitais (Slater; Koster, 1954, p. 1498–1524).

Embora o método Slater-Koster tenha sido concebido para o cálculo de estruturas de bandas em sistemas periódicos, ele foi posteriormente generalizado para um modelo atomístico, capaz de tratar sistemas finitos também. A transição para atomística tem três requisitos principais (Goringe; Bowler; Hernandez, 1997, p. 1447–1512).

Primeiro, os elementos da matriz hamiltoniana devem ter uma dependência funcional da distância interatômica. Esse requisito foi resolvido por Froyen e Harrison, que propuseram que a distância interatômica estava relacionada com os elementos hamiltonianos por $\frac{1}{r^2}$. O

segundo requisito é obter uma expressão para a energia total, e não apenas para a energia da banda. Em 1979, Chadi propôs que a energia total poderia ser descrita como uma soma de duas contribuições, conforme mostra a equação 66 (Chadi, 1979, p. 43–47; Froyen; Harrison, 1979, p. 2420–2422):

$$E = E_{bnd} + E_{rep} \quad (66)$$

Em que E_{bnd} é a soma das energias de todos os orbitais ocupados, obtidos pela diagonalização da matriz hamiltoniana parametrizada. E_{rep} é a contribuição repulsiva, obtida pela soma dos termos de pares atômicos, como demonstra a equação 67 (Chadi, 1979, p. 43–47):

$$E_{rep} = \sum_{\alpha,\beta}^N U_{\alpha\beta} \quad (67)$$

O terceiro requisito é a possibilidade de derivar as forças atômicas a partir da energia total, o que é importante para otimização de geometria. Assumindo a diferenciabilidade de $U_{\alpha\beta}$, o único problema é derivar E_{bnd} , que depende do método de parametrização escolhido para a matriz hamiltoniana (Chadi, 1979, p. 43–47).

Segundo Koskinen *et al.* (2007, p. 4), o método DFTB atende a esses três requisitos para uma abordagem atomística *tight-binding*, com a vantagem de evitar qualquer parametrização empírica, uma vez que as matrizes hamiltoniana e de sobreposição são calculadas usando orbitais de valência derivados do DFT. Sendo assim, o DFTB pode ser considerado uma simplificação do método Kohn-Sham.

Utilizam-se as regras de Slater–Koster para obter a sobreposição com qualquer geometria, de forma rápida e precisa. As equações 68 e 69 abaixo são chamadas de integrais de Slater-Koster (Koskinen; Malola; Hakkinen, 2008, p. 4):

$$S(pp\sigma) = \int P_z(r)P_z(r - R\hat{z})d^3r \quad (68)$$

$$S(pp\pi) = \int P_x(r)P_x(r - R\hat{z})d^3r \quad (69)$$

4.5.4 Formalismo DFTB

A aproximação *tight-binding* é capaz de modelar as estruturas de bandas, sendo usada com mais frequência para calcular as energias totais, principalmente de sistemas sólidos. Um grande benefício dessa aproximação é a facilidade em analisar a estrutura eletrônica. No formalismo *tight-binding*, consideram-se apenas os elétrons de valência, assumindo que estes estão fortemente ligados (Foulkes; Haydock, 1989, p. 12520–12536).

O formalismo *tight-binding* considera os elementos da matriz hamiltoniana como os principais parâmetros do método. As flutuações de carga mudam o elemento da matriz, de acordo com os potenciais eletrostáticos médios, em torno dos orbitais μ e ν . O formalismo DFTB usa a resolução do átomo para qualquer quantidade, e o espírito *tight-binding* significa que os elementos da matriz hamiltoniana e de sobreposição são apenas parâmetros (Foulkes; Haydock, 1989, p. 12520–12536).

De acordo com Cui *et al.* (2001, p. 569–585), assim como as equações Kohn-Sham no DFT, no formalismo DFTB as equações também devem ser resolvidas de forma auto consistente. Além disso, o número de iterações necessárias para a convergência no DFTB é muito menor do que no DFT. Como os funcionais de troca e correlação no DFT são bem documentados, os cálculos DFT podem ser reproduzidos.

As aproximações feitas no DFTB são muito grosseiras e, portanto, um único sistema é insuficiente para fornecer uma repulsão robusta. Como resultado, ajustar os potenciais de repulsão representa o último passo e a parte mais difícil da parametrização no DFTB. Qualquer ajuste posterior de outros parâmetros, exige o reajuste do potencial repulsivo. A parte mais decisiva do ajuste é escolher o conjunto de estruturas e ligações para ajustar (Malola; Häkkinen; Koskinen, 2008, p. 8).

A maior parte da física complexa está dentro do potencial repulsivo, portanto, V_{rep} no DFTB tem semelhança prática com o E_{xc} no DFT. No DFTB é necessário realizar uma nova repulsão para cada par de átomos, de modo que o trabalho de teste e ajuste se torna maior, comparado com os funcionais DFT (Köhler; Seifert; Frauenheim, 2005, p. 23–31).

4.5.5 DFT: Base do método tight-binding

De acordo com os estudos de Bitzek *et al.* (2006, p. 4), a densidade eletrônica pode ser dada pela equação 70, em que ρ_0 é a densidade de referência e $\delta\rho$ é uma pequena flutuação:

$$\rho(\vec{r}) = \rho_0(\vec{r}) + \delta\rho(\vec{r}) \quad (70)$$

Para Bitzek *et al.* (2006, p. 4), a partir da densidade eletrônica, obtêm-se a equação 71:

$$\begin{aligned} E[\rho_0 + \delta\rho] = & \sum_i^M n_i \langle \psi_i | \psi_i \rangle - \frac{1}{2} \iint \frac{\rho'_0(\rho_0 + \delta\rho)}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d\vec{r} d\vec{r}' - \int v_{xc}[\rho_0](\rho_0 + \delta\rho) d\vec{r} + \\ & \frac{1}{2} \iint \frac{\delta\rho'(\rho_0 + \delta\rho)}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d\vec{r} d\vec{r}' + E_{xc}[\rho_0 + \delta\rho] + E_{nn} \end{aligned} \quad (71)$$

Segundo Seabra *et al.* (2007, p. 5655– 5664), E_{nn} é a repulsão nuclear. Posteriormente, $E_{xc}[\rho_0 + \delta\rho]$ é expandida em uma série de Taylor até o termo de segunda ordem, conforme mostra a equação 72:

$$E_{xc}[\rho_0 + \delta\rho] = E_{xc}[\rho_0] + \int \frac{\delta E_{xc}}{\delta \rho} \Big|_{\rho_0} \delta\rho d\vec{r} + \frac{1}{2} \iint \frac{\delta^2 E_{xc}}{\delta \rho \delta \rho'} \Big|_{\rho_0} \delta\rho \delta\rho' d\vec{r} d\vec{r}' \quad (72)$$

Seabra *et al.* (2007, p. 5655– 5664) usam a definição $\left(\frac{\delta E_{xc}}{\delta \rho}\right)_{\rho_0} = v_{xc}[\rho_0]$, encontrando a equação 73:

$$\begin{aligned} E = & \sum_i^M n_i \langle \psi_i | \psi_i \rangle - \frac{1}{2} \iint \frac{\rho'_0 \rho_0}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d\vec{r} d\vec{r}' + E_{xc}[\rho_0] - \int v_{xc}[\rho_0] \rho_0 d\vec{r} + E_{nn} \\ & + \frac{1}{2} \iint \left(\frac{\delta \rho \delta \rho'}{|\vec{r} - \vec{r}'|} + \frac{\delta^2 E_{xc}}{\delta \rho \delta \rho'} \Big|_{\rho_0} \right) d\vec{r} d\vec{r}' \end{aligned} \quad (73)$$

Niehaus *et al.* (2001, p. 9) definem um hamiltoniano de referência ($\hat{H}^0$), dependente somente de ρ_0 como mostra a equação 74:

$$\hat{H}^0 = -\frac{1}{2}\nabla^2 + v_{ext}(\vec{r}) + \int \frac{\rho'_0}{|\vec{r}-\vec{r}'|} d\vec{r}' + v_{xc}[\rho_0] \quad (74)$$

Niehaus *et al.* (2001, p. 9) também definem uma contribuição repulsiva, conforme a equação 75:

$$E_{rep}[\rho_0] = -\frac{1}{2} \iint \frac{\rho'_0 \rho_0}{|\vec{r}-\vec{r}'|} d\vec{r} d\vec{r}' + E_{xc}[\rho_0] - \int v_{xc}[\rho_0] \rho_0 d\vec{r} + E_{nn} \quad (75)$$

Conforme Jackson *et al.* (2004, p. 4), o último termo na equação 73 inclui as correções relacionadas às flutuações na densidade eletrônica. Esse termo é definido na equação 76, como:

$$E_{2nd}[\rho_0, \delta\rho] = \frac{1}{2} \iint \left(\frac{\delta\rho\delta\rho'}{|\vec{r}-\vec{r}'|} + \frac{\delta^2 E_{xc}}{\delta\rho\delta\rho'} |_{\rho_0} \right) d\vec{r} d\vec{r}' \quad (76)$$

Para Jackson *et al.* (2004, p. 4), a equação 73 pode ser reescrita na forma dada pela equação 77:

$$E = \sum_i^M n_i \langle \psi_i \rangle + E_{rep}[\rho_0] + E_{2nd}[\delta\rho, \rho_0] \quad (77)$$

Para obter uma boa estimativa da densidade eletrônica de referência, ρ_0 é escrita como uma superposição de densidades centradas nos núcleos α de acordo com a equação 78 (Koskinen; Makinen, 2009, p. 237–253):

$$\rho_0(\vec{r}) = \sum_{\alpha}^N \rho_0^{\alpha}(\vec{r}_{\alpha}), \quad \vec{r}_{\alpha} = \vec{r} - \vec{R}_{\alpha} \quad (78)$$

A partir dessa aproximação, é assegurado que E_{rep} não depende das flutuações da densidade eletrônica. Além disso, devido à neutralidade de ρ_0^{α} , as contribuições de Coulomb tornam-se desprezíveis para longas distâncias. Portanto, E_{rep} pode ser expandida como demonstra a equação 79 (Koskinen; Makinen, 2009, p. 237–253):

$$E_{rep} = \sum_{\alpha}^N E_{rep}[\rho_0^{\alpha}] + \frac{1}{2} \sum_{\beta}^N \sum_{\alpha \neq \beta}^N (E_{rep}[\rho_0^{\alpha} + \rho_0^{\beta}] - E_{rep}[\rho_0^{\alpha}] - E_{rep}[\rho_0^{\beta}]) \quad (79)$$

Segundo Bitzek *et al.* (2006, p. 4), a energia de repulsão não decai para zero para longas distâncias interatômicas. Ao invés disso, ela decai para um valor constante dado pelas contribuições atômicas mostradas na equação 80:

$$E_{rep}[\rho_0] = \sum_{\alpha}^N E_{rep}[\rho_0^{\alpha}] \quad (80)$$

Niehaus *et al.* (2001, p. 9) ajustaram a E_{rep} , fazendo a diferença entre a energia DFT e E_{bnd} (energia da banda) como uma função da distância interatômica $R_{\alpha\beta}$, usando uma estrutura de referência adequada, de acordo com a equação 81:

$$E_{rep}[\rho_0] \equiv E_{rep}(R_{\alpha\beta}) = \{E_{DFT}(R_{\alpha\beta}) - E_{bnd}(R_{\alpha\beta})\}_{ref. struct} \quad (81)$$

De acordo com Niehaus *et al.* (2001, p. 9), o valor de E_{bnd} pode ser obtido pela diagonalização da matriz hamiltoniana, conforme a equação 82:

$$E_{bnd} = \sum_{i=1}^M n_i \varepsilon_i \quad (82)$$

4.5.6 DFTB padrão

O DFTB padrão é muito adequado para estudar sistemas em que a densidade eletrônica poliatômica pode ser representada por uma soma de densidades. No entanto, as incertezas no DFTB padrão aumentam, quando as ligações químicas exigem um equilíbrio de carga mais delicado entre os átomos, especialmente no caso de moléculas heteronucleares (Koskinen; Makinen, 2009, p. 237–253).

Conforme Elstner *et al.* (1998, p. 7260–7268), no DFTB padrão, o termo de correção de segunda ordem (E_{2nd}), é desprezado. Portanto, o cálculo da energia total não depende das flutuações da densidade eletrônica ($\delta\rho$) e, conseqüentemente, não precisa ser resolvido iterativamente. No DFTB, os orbitais Kohn-Sham são representados por uma combinação linear de orbitais atômicos (LCAO), centrada nos núcleos. Denotando as funções de base por ϕ_{ν} e os

coeficientes de expansão por $C_{i\nu}$, pode-se escrever os orbitais Kohn-Sham na forma dada pela equação 83:

$$\psi_i(\vec{r}) = \sum_{\nu}^N C_{i\nu} \phi_{\nu}(\vec{r} - \vec{R}_{\alpha}) \quad (83)$$

A partir deste modelo LCAO, Elstner *et al.* (1998, p. 7260–7268) obtiveram a equação 84:

$$\sum_{\nu}^N C_{i\nu} (H_{\mu\nu}^0 - \varepsilon_i S_{\mu\nu}) = 0, \quad \forall \mu, \nu \quad (84)$$

Os elementos $H_{\mu\nu}^0$ da matriz hamiltoniana e $S_{\mu\nu}$ da matriz de sobreposição, são definidos por Elstner *et al.* (1998, p. 7260–7268) de acordo com a equação 85:

$$H_{\mu\nu}^0 = \langle \phi_{\nu} | H | \phi_{\mu} \rangle; \quad S_{\mu\nu} = \langle \phi_{\nu} | \phi_{\mu} \rangle; \quad \forall \mu \in \alpha, \nu \in \beta \quad (85)$$

De acordo com Porezag *et al.* (1995, p. 11), os elementos da matriz de densidade P ficam definidos conforme a equação 86:

$$P_{\mu\nu} = \sum_i^M n_i C_{i\mu} C_{i\nu} \quad (86)$$

Porezag *et al.* (1995, p. 11) escreveram o potencial efetivo de Kohn-Sham (v_{KS}) como a soma dos potenciais V_{α} centrados nos átomos, obtendo-se a equação 87:

$$v_{KS}[\rho_0] = \sum_{\alpha}^N V_{\alpha}(\vec{r}_{\alpha}), \quad \text{com } \vec{r}_{\alpha} = \vec{r} - \vec{R}_{\alpha} \quad (87)$$

No trabalho de Porezag *et al.* (1995, p. 11), o potencial efetivo é transformado em um pseudo potencial. As contribuições de pseudo potenciais são menores do que as contribuições dos potenciais completos, e são desprezadas. Assim, os elementos da matriz hamiltoniana são definidos como mostra a equação 88:

$$H_{\mu\nu}^0 = (\phi_\mu | -\frac{1}{2}\nabla_\nu^2 + V_\alpha + (1 - \delta_{\alpha\beta})V_\beta | \phi_\nu), \mu \in \{\alpha\}, \nu \in \{\beta\} \quad (88)$$

Conforme Elstner *et al.* (1998, p. 7260–7268), o $\delta_{\alpha\beta}$ é o delta de Kronecker. É possível derivar as equações DFTB, através de uma expansão de segunda ordem da energia total do DFT, em relação à densidade eletrônica. Como resultado, os elementos da matriz hamiltoniana são calculados como superposições de densidade, obtendo-se a equação 89:

$$H_{\mu\nu}^0 = (\phi_\mu | -\frac{1}{2}\nabla^2 + v_{KS}[\rho_0^\alpha + \rho_0^\beta] | \phi_\nu), \mu \in \{\alpha\}, \nu \in \{\beta\} \quad (89)$$

De acordo com Frauenheim *et al.* (2000, p. 41–62), os cálculos DFTB padrão utilizam a superposição potencial, enquanto os cálculos DFTB auto consistentes (SCC-DFTB) utilizam a superposição de densidades. As funções de base ϕ_ν e as densidades de referência ρ_0^α são obtidas resolvendo a equação de Schrödinger de forma auto consistente. Os elementos da matriz Hamiltoniana e de sobreposição podem ser calculados e tabulados, em função da distância entre os pares atômicos. Por fim, uma expressão analítica para forças atômicas pode ser derivada a partir da energia total, em relação às coordenadas espaciais atômicas, fornecendo a equação 90:

$$\vec{F}_\alpha = -\sum_i^M \sum_{\mu,\nu}^N C_{i\mu} C_{i\nu} \left[\frac{\partial H_{\mu\nu}^0}{\partial \vec{R}_\alpha} - \epsilon_i \frac{\partial S_{\mu\nu}}{\partial \vec{R}_\alpha} \right] - \frac{\partial E_{rep}}{\partial \vec{R}_\alpha} \quad (90)$$

4.5.7 SCC-DFTB (correção de carga auto consistente)

Elstner *et al.* (1998, p. 7260–7268) descreveram o método DFTB e sua extensão com correção de carga auto consistente (SCC-DFTB), que surgiu com o objetivo de descrever melhor os sistemas eletrônicos, corrigindo a distribuição de densidade de carga do sistema. A densidade eletrônica é corrigida através da inclusão de contribuições de segunda ordem (E_{2nd}), que anteriormente eram desprezadas no DFTB padrão. O SCC-DFTB melhora muito a precisão do método, e por isso, tem ampliado a faixa de aplicações das ferramentas teóricas.

Na abordagem SCC-DFTB, Niehaus *et al.* (2001, p. 9) construíram a matriz de acoplamento a partir dos orbitais de Kohn-Sham resultantes, dando a resposta do potencial de

campo auto consistente a uma mudança na densidade eletrônica, que pode ocorrer durante um processo de excitação.

Para Niehaus *et al.* (2001, p. 9), o SCC pode ser considerado um tipo de auto consistência restrita, pois, a auto consistência não deve ser alcançada para a densidade de carga, apenas para as cargas dos átomos no sistema. A definição das cargas ocorre através da projeção dos orbitais atômicos para cada átomo.

Para incluir as flutuações de densidade, $\delta\rho$ é escrito como a superposição de contribuições semelhantes a átomos $\delta\rho_\alpha$, que rapidamente decaem ao longo da distância, a partir do centro atômico correspondente, como mostra a equação 91 (Slater; Koster, 1954, p. 1498–1524):

$$\delta\rho = \sum_{\alpha}^N \delta\rho_{\alpha} \quad (91)$$

As contribuições semelhantes a átomos podem ser simplificadas de acordo com a equação 92 (Slater; Koster, 1954, p. 1498–1524):

$$\delta\rho_{\alpha} \approx \Delta q_{\alpha} F_{00}^{\alpha} Y_{00} \quad (92)$$

Em que Δq_{α} é a carga de Mulliken, e representa a diferença entre a população atômica de Mulliken (q_{α}) e o número de elétrons de valência do átomo livre neutro (q_{α}^0). Os efeitos da transferência de carga estão incluídos, porém, as mudanças na forma da densidade eletrônica são desprezadas. Sendo assim, a equação 92 torna-se a equação 93 (Mulliken, 1955, p. 1833–1840):

$$E_{2nd} \approx \frac{1}{2} \sum_{\alpha,\beta}^N \Delta q_{\alpha} \Delta q_{\beta} \iint \left(\frac{1}{|\vec{r} - \vec{r}'|} + \frac{\delta^2 E_{xc}}{\delta\rho\delta\rho'} |_{\rho_0} \right) F_{00}^{\alpha} F_{00}^{\beta} Y_{00}^2 d\vec{r} d\vec{r}' \quad (93)$$

Quando a separação interatômica é muito grande ($|\vec{r} - \vec{r}'| \rightarrow \infty$), o termo de troca e correlação tende a zero, obtendo-se a equação 94 (Mulliken, 1955, p. 1833–1840):

$$E_{2nd} \approx \frac{1}{2} \sum_{\alpha,\beta}^N \frac{\Delta q_{\alpha} \Delta q_{\beta}}{|\vec{R}_{\alpha} - \vec{R}_{\beta}|} \quad (94)$$

Quando a distância interatômica é muito pequena ($|\vec{R}_\alpha - \vec{R}_\beta| = |\vec{r} - \vec{r}'| \rightarrow 0$), descreve-se a interação elétron-elétron dentro do átomo α . Isso pode estar relacionado com o parâmetro de Hubbard (U) ou dureza (η_α) da seguinte forma: $2\eta_\alpha = U_\alpha$. U pode ser calculado usando a diferença entre a energia de ionização (IE) e a afinidade eletrônica (EA) do átomo ($U = IE - EA$) (Parr; Pearson, 1983, p. 7512–7516).

A aplicação do teorema de Janak relaciona a dureza com a derivada da energia do orbital molecular de mais alta energia ocupado (HOMO), da seguinte forma: $\eta_\alpha = \frac{\partial \varepsilon_{\alpha, HOMO}}{\partial \eta_{\alpha, HOMO}} = \frac{1}{2} U_\alpha$. Desse modo, existe mudança energética em relação à mudança eletrônica dentro do HOMO (Janak, 1978). A energia total dentro da abordagem SCC-DFTB é dada pela equação 95 (Köhler; Seifert; Frauenheim, 2005, p. 23–31):

$$E_{SCC} = \sum_i^M n_i \langle \psi_i | + \frac{1}{2} \sum_{\alpha, \beta}^N \gamma_{\alpha\beta} \Delta q_\alpha \Delta q_\beta + E_{rep} \quad (95)$$

Segundo Heine *et al.* (2007, p. 5648–5654), o primeiro termo na equação acima apenas simplifica a soma das energias dos orbitais moleculares. Os elementos das matrizes $H_{\mu\nu}^0$ e $S_{\mu\nu}$ são idênticos àqueles definidos no DFTB padrão. Como as cargas atômicas dependem de ψ_i , é necessário usar um procedimento auto consistente. Como o SCC trata os efeitos de transferência de carga, a transferibilidade de E_{rep} é melhorada, em comparação com a abordagem padrão. Na abordagem SCC, uma expressão analítica simples para as forças atômicas também pode ser derivada de acordo com a equação 96:

$$\vec{F}_\alpha = - \sum_i^M n_i \sum_{\mu, \nu}^N C_{i\mu} C_{i\nu} \left[\frac{\partial H_{\mu\nu}^0}{\partial \vec{R}_\alpha} - \left(\varepsilon_i - \frac{H_{\mu\nu}^1}{S_{\mu\nu}} \right) \frac{\partial S_{\mu\nu}}{\partial \vec{R}_\alpha} \right] - \Delta q_\alpha \sum_\xi^N \frac{\partial \gamma_{\alpha\beta}}{\partial \vec{R}_\alpha} \Delta q_\xi - \frac{\partial E_{rep}}{\partial \vec{R}_\alpha} \quad (96)$$

4.6 Funções de base: Gaussiana e Slater

As funções de base são conjuntos de orbitais necessários para a solução dos métodos quânticos, estando relacionadas com o número de funções matemáticas utilizadas para descrever os orbitais. Os orbitais são definidos como funções de onda espaciais monoelétrônicas, cuja energia pode ser obtida através das soluções permitidas da equação de

Schrödinger (Ulusoy; Wilson, 2019, p. 31–61).

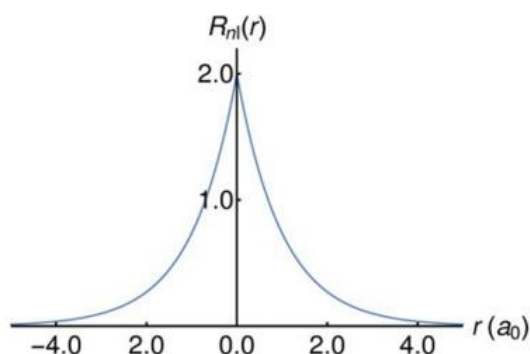
Existem dois padrões clássicos de funções matemáticas: a função do tipo Slater (STO) e a função do tipo Gaussiana (GTO). A representação das funções de base fundamenta-se no uso de orbitais atômicos para construção de orbitais moleculares, sendo possível construir qualquer orbital a partir da combinação correta de orbitais atômicos, como descrito na equação 97 (Ulusoy; Wilson, 2019, p. 31–61):

$$g(r) = f(x, y, z)e^{-\xi r^n} \quad (97)$$

Em que $e^{-\xi r^n}$ é o termo radial, que representa o decaimento exponencial com a distância e $f(x, y, z)$ é o termo angular, que representa as coordenadas cartesianas. A função de Slater, é proveniente do resultado da equação de Schrödinger para o átomo de hidrogênio. Essa função, graficamente, apresenta um bico central, tendendo a zero quando a distância tende a infinito, mantendo o mesmo esférico harmônico (formato do orbital). A função de Slater é mais precisa, entretanto, ela é matematicamente mais difícil de se trabalhar. As funções STO representam corretamente o decaimento dos orbitais hidrogenóides. Elas não apresentam nós radiais e a convergência ocorre rapidamente à medida que se aumenta o número de funções. A função de Slater pode ser representada em coordenadas polares pela equação 98, em que o termo y_{lmj} descreve os esféricos harmônicos e $N_r^a e^{-br}$ representa o termo radial (distância) (Slater, 1930, p. 57–64):

$$\chi_{STO} = N_r^a e^{-br} y_{lmj}(\theta, \phi) \quad (98)$$

Figura 17 – O gráfico da função de Slater



Legenda: Função de onda radial exata para o átomo de hidrogênio, com a cúspide no núcleo e decaimento exponencial para r maior.

Fonte: Ulusoy; Wilson, 2019, p. 31–61.

As STOs resultam na descrição correta da função de onda e fornecem um comportamento exponencial em grandes distâncias. No entanto, elas não são adequados para trabalhos numéricos em geral. As STOs funcionam para átomos (integrais de um centro), para moléculas diatômicas (integrais de dois centros) e para moléculas poliatômicas lineares, onde a integração numérica torna-se ainda mais difícil. Para moléculas não lineares, não há algoritmo para abordar a matemática necessária. Portanto, o uso das STOs é bastante limitado (Ulusoy; Wilson, 2019, p. 31–61).

As funções gaussianas são mais fáceis de operar matematicamente, pois, elas têm as simetrias angulares de orbitais atômicos. Embora as GTOs apresentem uma forma muito mais solucionável matematicamente do que STOs, elas não apresentam comportamento apropriado na origem (não são capazes de representar a cúspide) e também decaem muito rapidamente. Nas funções GTO, o termo r^2 não leva à descrição correta da função de onda sobre o núcleo atômico. A GTO que representa o orbital s pode ser utilizada para representar outros orbitais, de acordo com a equação 99 (Raffenetti, 1973, p. 4452–4458):

$$\chi_{GTO} = N_x^i y^j z^k e^{-\alpha r^2} \quad (99)$$

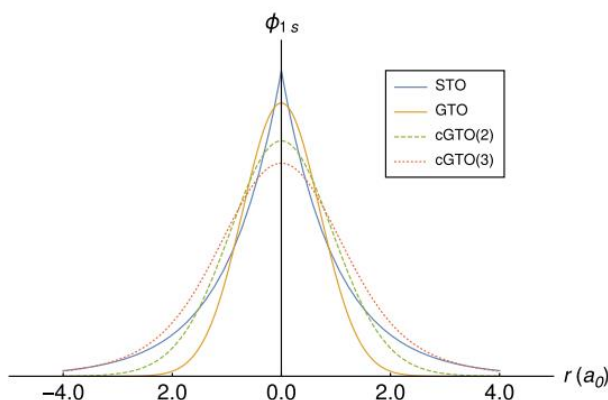
Em que N_x^i representa a constante de normalização, $y^j z^k$ são os esféricos harmônicos e a função exponencial representa o componente radial. Cria-se um conjunto de GTOs, que

quando combinadas linearmente, reproduzem aproximadamente a função STO. É possível, por exemplo, combinar três funções GTO e obter algo bem próximo de uma função STO. No entanto, quanto maior o número de GTOs, melhor a representação da STO. A combinação linear das funções GTO para reproduzir a função STO é dada pela equação 100 (Huzinaga, 1965, p. 1293–1302):

$$\varphi(STO) = \sum_i^M C_i \phi_i(GTO) \quad (100)$$

Em que ϕ_i é a função gaussiana utilizada. Além disso, os coeficientes (C_i) são otimizados a fim de obter a forma correta do orbital e garantir a normalização da função de onda. Otimizam-se os coeficientes de expansão e o expoente de cada função para melhor representar a função STO (Slater, 1930, p. 57–64).

Figura 18 – Representação das funções gaussianas combinadas



Legenda: GTOs combinadas para representar o orbital atômico 1s hidrogenóico, sobreposto com uma STO para comparação.

Fonte: Ulusoy; Wilson, 2019, p. 31–61.

4.7 Conjuntos base

As bases mínimas são aquelas que contém apenas o número de funções necessárias para acomodar todos os elétrons. No caso do hidrogênio e do hélio, existe apenas uma função do tipo s. A base STO-nG é a base mínima para cálculos *ab initio*. Já as bases *double zeta* (dz), fornecem o dobro de funções mínimas para descrever o sistema. Logo, utilizam duas funções para descrever o orbital 1s, duas para o orbital 2p e assim por diante, fornecendo um resultado bem melhor. Sendo assim, com um número maior de funções atômicas, é possível descrever orbitais que não apresentam distribuição eletrônica esfericamente simétrica (Ulusoy; Wilson, 2019, p. 31–61).

As bases *triple zeta* (tz) utilizam três funções para descrever cada orbital, o que fornece um resultado ainda melhor, porém, apresentam um custo computacional maior. É importante ressaltar que, ao tentar aumentar o tamanho da base para melhorar os resultados do DFT, problemas de convergência começam a surgir. As bases *double zeta* são mais utilizadas, pois, fornecem bons resultados (Raffenetti, 1973, p. 4452–4458).

As bases *split valence* diminuem o custo computacional, descrevendo os elétrons de caroço através de um conjunto de funções e separando as funções na camada de valência. São bases econômicas, pois, assumem que os elétrons mais internos são irrelevantes. Portanto, uma boa estratégia é utilizar uma base mínima para os elétrons mais internos e uma base *double zeta* para os elétrons da camada de valência, onde se estabelecem as ligações químicas (Binkley; Hehre; Pople, 1980, p. 939–47).

Nessas bases, os orbitais s e p de valência são agrupados sob o mesmo coeficiente de contração, por exemplo: 3-21G (*double zeta*); 6-311G (*triple zeta*); O hífen simboliza a separação entre os elétrons de caroço e de valência, já que é necessário tratar melhor os elétrons de valência do que os elétrons internos. Ou seja, ao analisar a base 3-21G, o 3 significa que foram utilizadas 3 funções gaussianas para descrever os elétrons do caroço; o hífen simboliza o “*split*” (desdobramento); e o 21 significa que 2 funções gaussianas foram combinadas com 1 função gaussiana para descrever a camada de valência. Quanto maior for a quantidade de desdobramentos do número de conjuntos de valência, como no caso da 6-311G, melhor será a descrição do sistema. Sendo assim, a *triple zeta* é uma base que descreve melhor a função de onda, apesar de apresentar um custo computacional maior (Binkley; Hehre; Pople, 1980, p. 939–47).

4.8 Funções polarizadas e funções difusas

As funções polarizadas apresentam inserção de orbitais com maior momento angular. Para um átomo de carbono, por exemplo, utilizam-se funções do tipo d, e para o átomo de hidrogênio, utilizam-se funções do tipo p, obtendo-se melhores resultados. Essas funções são ótimas para descrever ligações químicas, onde os orbitais estão bem polarizados (Jensen, 2001, p. 113–25).

As funções de polarização são muito importantes em métodos que incluem a correlação eletrônica, sendo adicionadas às bases sp escolhidas. Bases altamente polarizadas levam a erros durante o cálculo de energia e otimização de geometria. Um grande esforço computacional é exigido para descrever as camadas internas, que são irrelevantes para o problema químico. Dessa forma, é possível manter as funções que descrevem as camadas internas constantes e otimizar variacionalmente apenas as funções da camada de valência (Jensen, 2001, p. 113–25).

Segundo Binkley *et al.* (1983, p. 2797–803), ao analisar a base 6-31G (d, p) ou 6-31G**, o (d, p) ou ** representam os orbitais adicionados na molécula. Nesse caso, ocorre inserção de funções do tipo d em todos os átomos pesados (que não são hidrogênio). Sendo assim, são adicionadas funções matemáticas com simetria d no átomo de carbono, que vão provocar dentro do cálculo algumas orientações na distorção da nuvem eletrônica. O p representa a adição de funções do tipo p para o átomo leve (hidrogênio), o que se torna interessante quando existe a necessidade de descrever ligações de hidrogênio.

Conforme Binkley *et al.* (1983, p. 2797–803), as funções difusas são utilizadas para descrever interações à longa distância, sendo muito importantes na descrição de ânions, interações intermoleculares e sistemas supramoleculares. A função difusa é adicionada quando o conjunto base não é suficiente para descrever uma determinada ligação, melhorando os erros de descrição dos sistemas. A presença de um + nos conjuntos base, indica a adição de uma função difusa para átomos pesados (carbono, nitrogênio e oxigênio). A presença de um segundo + nos conjuntos base, indica a adição de outra função difusa para átomos leves (hidrogênio).

Para Francl *et al.* (1982, p. 54–65), as funções difusas são muito utilizadas ao analisar ligações de hidrogênio. Nesses casos, a base 6-311++G* é capaz de descrever melhor o sistema, mesmo aumentando o custo computacional. A utilização do conjunto 6-31G(d) na descrição da ligação de hidrogênio seria insuficiente, pois, essa base não apresenta flexibilidade para descrever essas ligações mais longas e fracas, que apresentam elétrons à longa distância.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Ciclodextrinas

Após otimizar as geometrias da β -CD e da M β -CD, partindo de suas coordenadas cristalográficas, foram analisados seus parâmetros estruturais. Os comprimentos de ligação das estruturas de partida (experimentais) e das estruturas otimizadas, estão organizados nas Tabelas S1–S6, localizadas no Apêndice desta dissertação. Os resultados para a β -CD mostram que o relaxamento das coordenadas acarreta num alongamento discreto da maioria das ligações C–C, com maior amplitude nas ligações C(16)–C(107) e C(59)–C(61), com variações de 0,0189 Å e 0,0202 Å, respectivamente. Já as ligações C–O (glicosídicas), C–O (glicopiranosil) e C–OH, sofrem um suave encurtamento, sendo as maiores variações em C(56)–O(58), C(45)–O(46) e C(80)–O(82)H, de 0,071 Å, 0,046 Å e 0,032 Å, respectivamente.

As ligações de hidrogênio são interações de médio alcance e direcionais, frequentemente vistas como interações predominantemente de natureza eletrostática. Elas ocorrem entre um átomo de hidrogênio ligado covalentemente a um átomo eletronegativo (geralmente N, S ou O) e um átomo eletronegativo adicional. As distâncias na faixa de 2,5–3,2 Å, entre os doadores de hidrogênio X e o átomo Y eletronegativo, e os ângulos X–H $\cdots$ Y em 130–180°, são normalmente encontrados. Comumente, sua força aumenta à medida que o ângulo de ligação X–H $\cdots$ Y se aproxima de 180°, ou seja, quando o doador do átomo de hidrogênio tende a apontar diretamente para o par de elétrons do heteroátomo Y. Quando apresentam distâncias X–H $\cdots$ Y mais curtas (menores do que 2,0 Å), a transferência de carga do par de elétrons livre do Y para o orbital sigma antiligante da ligação, σ^*_{X-H} é favorecida e, consequentemente, aumenta a contribuição do caráter covalente na ligação. Entretanto, vale ressaltar que as ligações de hidrogênio apresentam também outras componentes muito importantes que podem influenciar na sua magnitude, como assistência de ressonância- π , efeitos de cooperação, repulsão estérica, interações de dispersão e interações eletrostáticas secundárias (Steiner, 2002, p. 48–76).

Analisando a tabela 1, é possível observar a presença de ligações de hidrogênio intramoleculares, que sofrem estiramento após a otimização estrutural, na faixa de 0,06–0,15 Å, com exceção da ligação H(140)–O(112), que encurta 0,03 Å. Entretanto, o relaxamento

estrutural leva a formação de mais uma ligação de hidrogênio ($H(137)-O(55) = 2,15 \text{ \AA}$), que tem como consequência o fechamento do diâmetro da cavidade, que pode ser estimado medindo-se as menores distâncias entre os átomos na cavidade hidrofóbica.

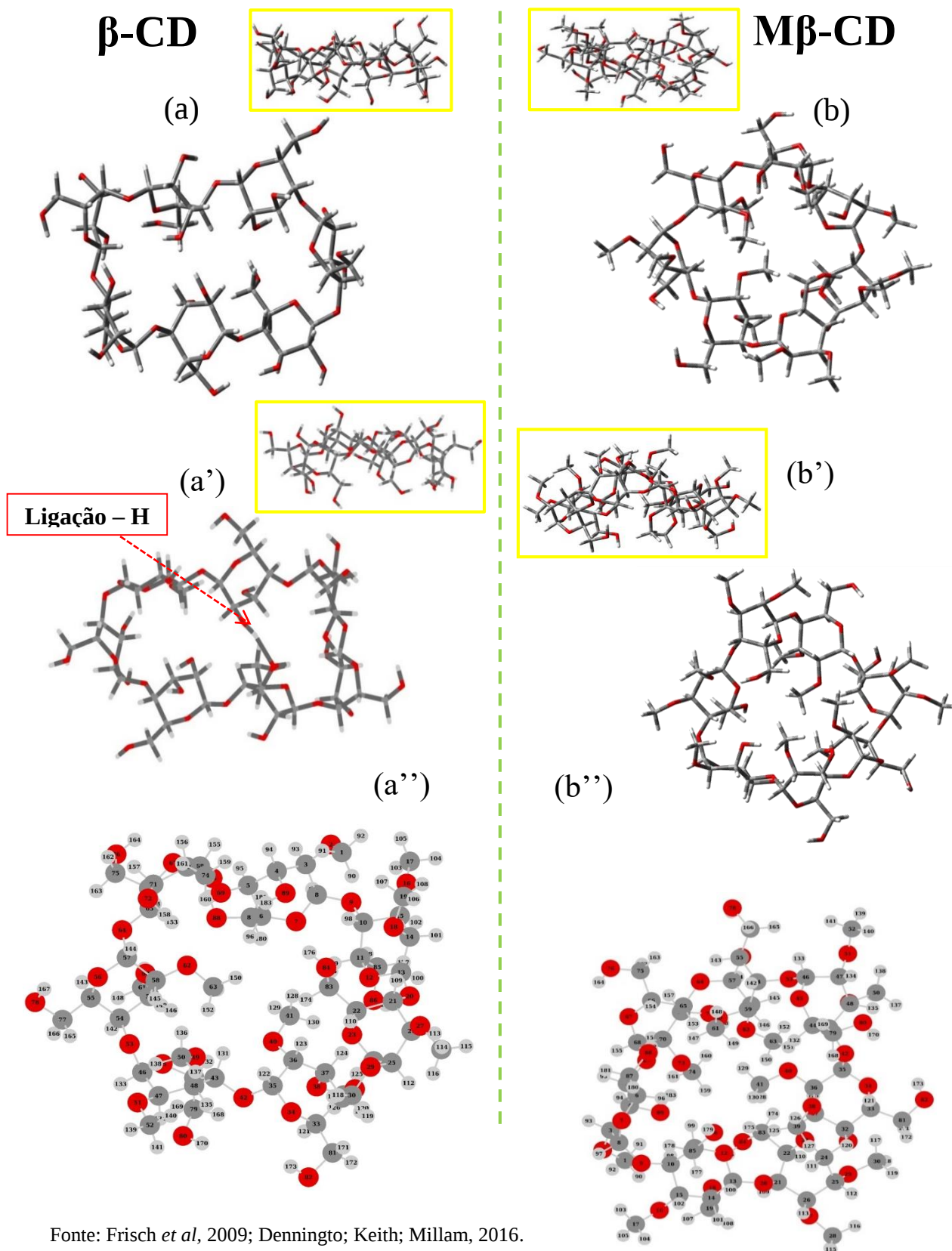
Avaliando a M β -CD, é verificado um comportamento semelhante ao visto na β -CD. A maioria das ligações C–C sofrem alongamento discreto, sendo C(68)–C(70) e C(70)–C(71) os dois maiores estiramentos ($0,031 \text{ \AA}$ e $0,061 \text{ \AA}$, respectivamente), enquanto as ligações C–O (glicosídica), C–O (glicopiranosil), C–OH e O–CH₃ (metílica) encurtam suavemente, sendo as maiores variações nas ligações C(24)–O(31), C(67)–O(68), C(71)–O(72)H e O(51)–CH₃(52) ($0,051 \text{ \AA}$, $0,0583 \text{ \AA}$, $0,030 \text{ \AA}$ e $0,029 \text{ \AA}$, respectivamente). Da mesma forma, no geral, há um aumento no comprimento das ligações de hidrogênio (com exceção para H(158)–O(62), H(176)–O(18) e H(183)–O(73)) e o surgimento de mais uma ligação de hidrogênio, H(176)–O(18), que também leva ao fechamento do diâmetro da cavidade, o que pode ser observado na Tabela 1.

Tabela 1 – Ligações de hidrogênio (em $\text{\AA}$) na β -CD e M β -CD

β -CD			M β -CD		
Átomos	Exp.	Opt.	Átomos	Exp.	Opt.
H(140)–O(112)	1,88	1,85	H(183)–O(69)	2,023	2,349
H(137)–O(55)	3,46	2,15	H(164)–O(67)	2,166	2,225
H(118)–O(103)	2,04	2,10	H(158)–O(62)	1,872	1,807
H(135)–O(68)	1,89	2,04	H(167)–O(56)	2,198	2,242
H(143)–O(25)	1,86	1,98	H(170)–O(42)	2,019	2,430
H(127)–O(48)	2,11	2,24	H(173)–O(34)	2,182	2,259
H(146)–O(8)	1,86	2,00	H(176)–O(18)	1,981	1,913
			H(182)–O(69)	3,340	2,036
			H(183)–O(73)	2,476	1,836

Fonte: Frisch *et al*, 2009.

Figura 19 – Estruturas dos monômeros β -CD e M β -CD: experimentais (a',b'); otimizadas com o método B3LYP/6-31G(d,p) (a'', b'').



Fonte: Frisch *et al*, 2009; Denningto; Keith; Millam, 2016.

As otimizações mostraram contrações das cavidades das CDs, o que prejudica os resultados deste trabalho, justamente por envolver a inclusão dos flavonóides nessas cavidades. Uma das justificativas para esse fechamento é o fato de que os cálculos são realizados em fase gasosa, fazendo com que a estrutura retorne para sua forma cristalina. Por esta razão, as estruturas não otimizadas foram usadas como pontos de partida para a formação dos complexos de inclusão, em detrimento às coordenadas otimizadas.

Quando comparamos a β -CD e a M β -CD, nota-se um maior diâmetro de cavidade para a β -CD (Figura 19 a',b'). Embora a maior parte das ligações de hidrogênio na β -CD sejam mais curtas, e conseqüentemente mais fortes, ela mantém um número menor destas ligações em relação a M β -CD (7 contra 9, Tabela 3), fator que ajuda a explicar o seu maior diâmetro em comparação à M β -CD. Como a M β -CD estabelece mais ligações de hidrogênio, ou seja, mais interações, espera-se que os átomos se aproximem, diminuindo sua cavidade.

5.2 Flavonoides

As geometrias dos sete FLVs selecionados (Flavona, Quercetina, Herbacetina, Luteolina, Kaempferol, Fisetina e Baicaleína) foram construídas no programa gráfico Gaussview 5.0 e suas coordenadas foram posteriormente otimizadas. Nesta dissertação optou-se por fazer uso de diferentes formas de visualização dos átomos (arame, bastonetes e esferas), para as estruturas isoladas e para os complexos, devido à dificuldade de demonstrar parâmetros geométricos importantes, como ângulos de torção de cadeia, ângulos de rotação de ligação e formação de ligações de hidrogênio, e também para destacar a numeração dos átomos. Entretanto, em todas as formas são padronizadas as cores vermelha, cinza e branca, para representar os átomos de oxigênio, carbono e hidrogênio, respectivamente. A avaliação das geometrias (e de outros parâmetros) dos FLVs otimizados isoladamente, será feita mais adiante, na seção de análise dos complexos, para facilitar a comparação com os resultados das respectivas formas complexadas.

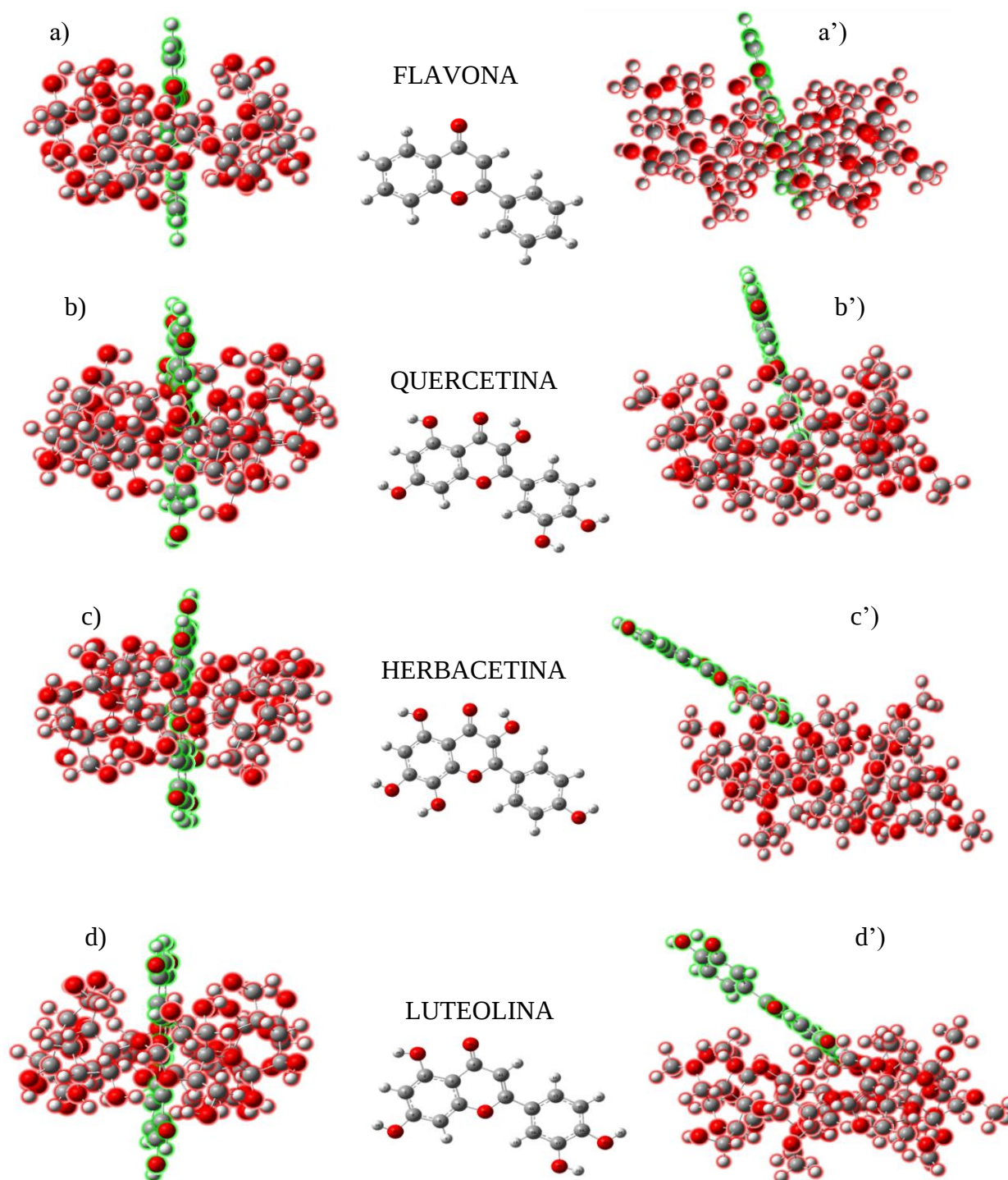
5.3 Complexos de inclusão

5.3.1 Complexação entre os flavonoides e as ciclodextrinas

Nesta etapa os sete FLVs tiveram suas coordenadas atômicas relaxadas nas proximidades do maior diâmetro de cavidade dos monômeros da β -CD e da $M\beta$ -CD. Como foi mencionado na metodologia, durante os cálculos de formação dos complexos FLVs/ β -CD e FLVs/ $M\beta$ -CD, todas as coordenadas atômicas foram relaxadas simultaneamente, ou seja, trabalhou-se com o maior número de graus de liberdade possível. Todos os parâmetros estruturais dos complexos formados estão organizados nas tabelas S7–S10, para melhor apreciação, localizadas no Apêndice desta dissertação.

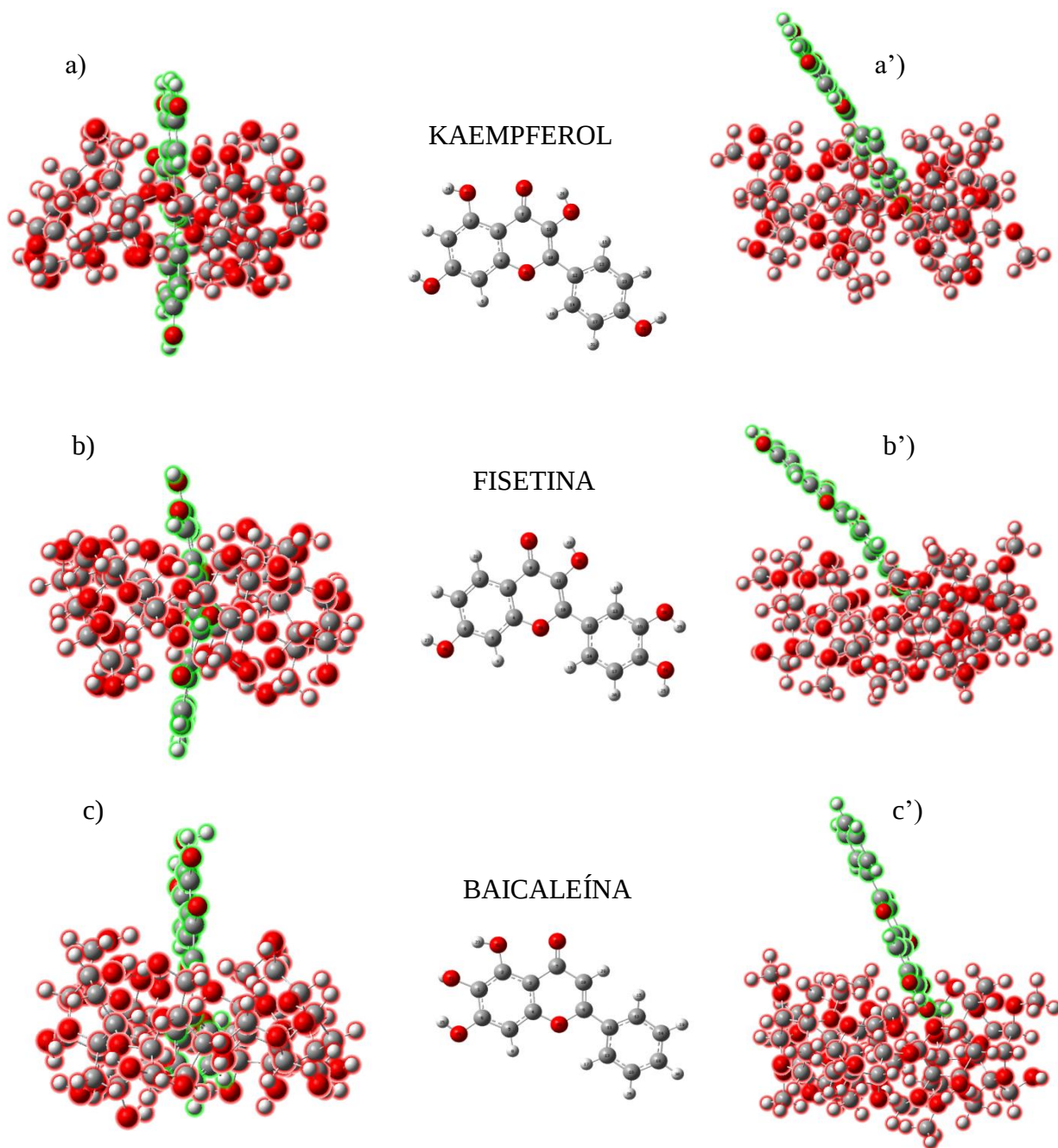
Em um estudo envolvendo complexos de inclusão entre a β -CD com a imipramina e com a desipramina, os cálculos DFT revelaram a possibilidade de inclusão alternativa por meio da cadeia lateral da molécula hóspede (Aree, 2020, p. 3086–3094). Essa forma de inclusão alternativa pode ser observada nos seguintes complexos de inclusão: HBT/ $M\beta$ -CD; LUT/ $M\beta$ -CD; FIS/ $M\beta$ -CD e BAI/ $M\beta$ -CD (figuras 20 e 21). É importante ressaltar que mesmo que a baicaleína não fique totalmente inserida na cavidade da $M\beta$ -CD, ela não pode ser imediatamente descartada. Nesse caso, somente é possível afirmar que não havia estabilidade na formação deste complexo de inclusão. Ao longo do trabalho, obtiveram-se um total de quatorze complexos otimizados, sendo sete com a β -CD e sete com $M\beta$ -CD.

Figura 20 – Complexos formados entre FLA (a), QUE (b), HBT (c), LUT (d) e CDs, otimizados com o método B3LYP/6-31G(d,p) (β -CD (a,b,c,d) e M β -CD (a',b',c',d')).



Fonte: Frisch *et al*, 2009; Denningto; Keith; Millam, 2016.

Figura 21 – Complexos formados entre KAE (a), FIS (b) BAI (c) e CDs, otimizados com o método B3LYP/6-31G(d,p) (β -CD (a,b,c) e M β -CD (a',b',c')).



Fonte: Frisch *et al*, 2009; Denningto; Keith; Millam, 2016.

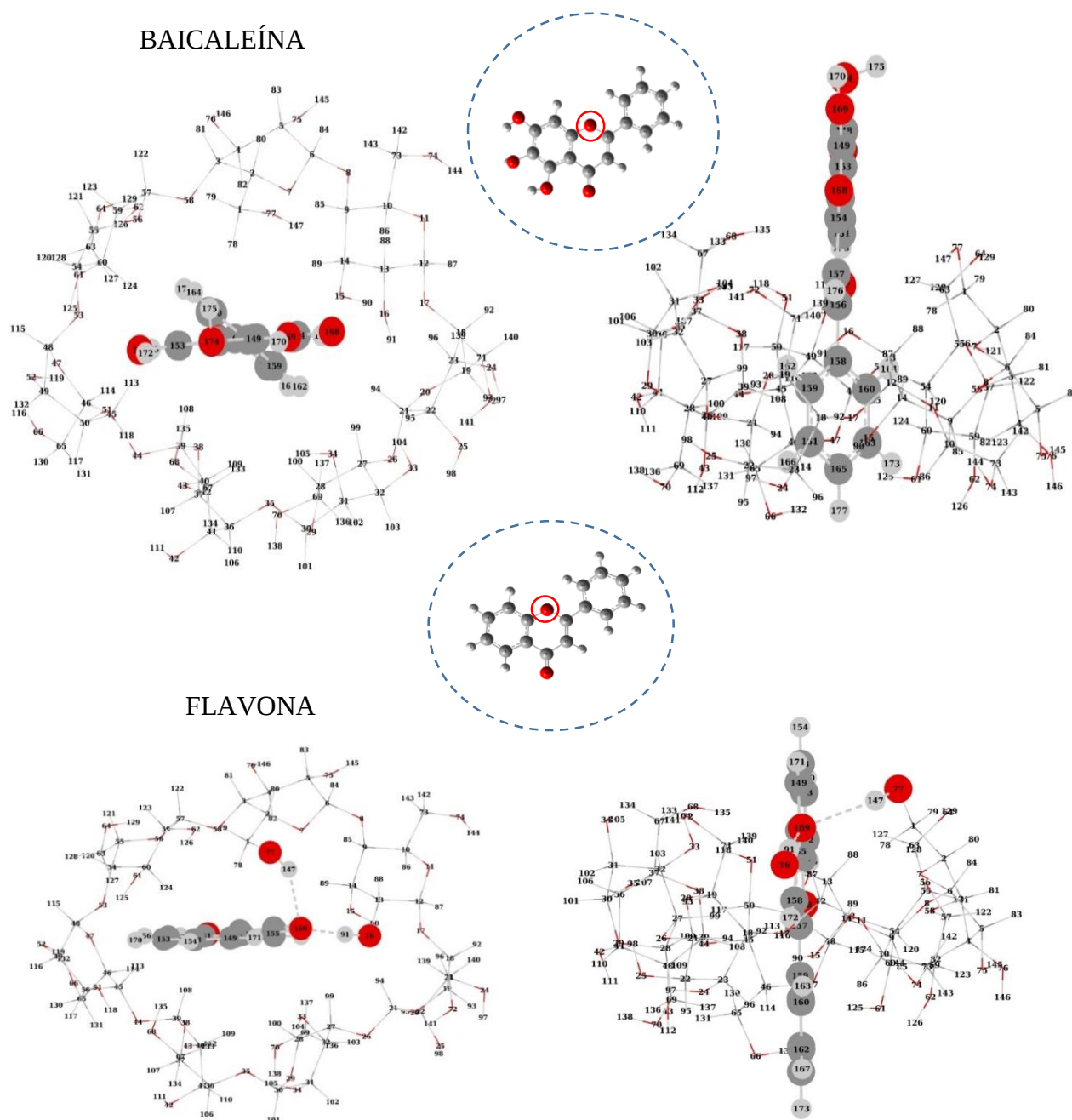
Conforme podem ser observadas nas figuras 20 (a, b, c, d) e 21 (a, b, c), as geometrias de mínimo de energia para os complexos FLVs/ β -CD apresentam o anel pirano (C) encapsulado dentro da parte hidrofóbica da β -CD e os demais anéis (A e B) nas proximidades da parte hidrofílica, com exceção para a baicaleína, que mantém o grupo fenila (B) encapsulado (Figura 21c). Este resultado está coerente com as características estruturais da baicaleína, cujo anel fenílico não possui hidroxilas, apresentando baixa polaridade e, conseqüentemente, maior afinidade pela parte hidrofóbica da β -CD. Além disso, de acordo com os resultados de Zhang et al. (2015, p. 20–28) e Nutho et al. (2014, p. 2789–2799), a fisetina forma complexo de inclusão com a β -CD interagindo bastante através do anel fenílico B.

Entretanto, a flavona (Figura 20a) também apresenta o anel fenílico (B) sem hidroxilas, mas, comportamento diferente da baicaleína, formando um complexo de inclusão mantendo o anel pirano (C) dentro da cavidade hidrofóbica. A diferença no comportamento entre baicaleína e flavona se deve às ligações de hidrogênio formadas.

A flavona mantém seu anel C dentro da cavidade com o auxílio da formação de duas ligações de hidrogênio, uma considerada forte ($\text{C}=\text{O}(169)\text{—H}(91)\text{O}$), de comprimento mais curto (1,711 Å) e ângulo próximo a $180,0^\circ$ ($\delta=173,1^\circ$) e outra moderada ($\text{C}=\text{O}(169)\text{—H}(147)\text{O}$), com comprimento de 2,307 Å e ângulo $\delta=146,2^\circ$. Curiosamente, mesmo contendo três hidroxilas no anel A, a baicaleína forma apenas uma ligação de hidrogênio fraca ($\text{OH}(135)\text{—O}(167)\text{C}$), envolvendo o átomo de oxigênio do anel pirano (C), cujo comprimento mede 3,160 Å e o ângulo $140,0^\circ$ (tabela 4).

Estes resultados apontam que, além das forças de dispersão que devem ocorrer dentro da cavidade hidrofóbica, as ligações de hidrogênio devem ter, certamente, papel fundamental, não somente na geometria do complexo, como também na sua estabilidade. Uma medida da intensidade da força das ligações de hidrogênio poderia ser feita por meio da avaliação não somente dos comprimentos e ângulos, mas também pelas cargas atômicas sobre o oxigênio e o hidrogênio.

Figura 22 – Ligações de hidrogênio (em pontilhado) nos complexos FLV/ β -CD (FLV = BAI e FLA).



Fonte: Frisch *et al*, 2009; Denningto; Keith; Millam, 2016.

Tabela 2 – Átomos envolvidos, distância em Å e ângulo em graus (δ) das ligações de hidrogênio nos complexos FLV/ β -CD e FLV/ M β -CD.

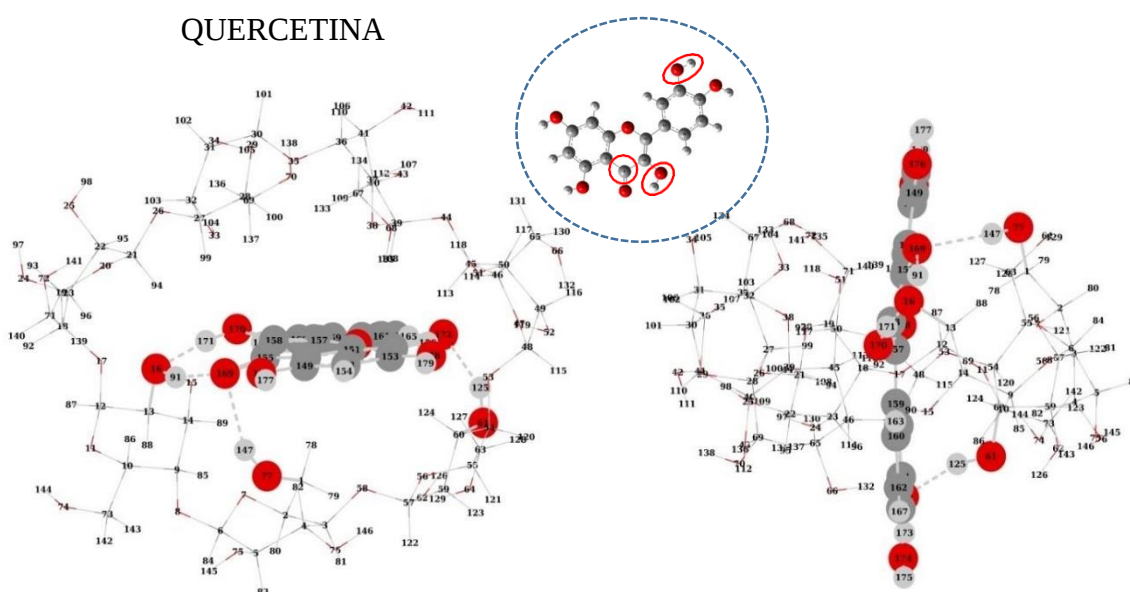
Ciclodextrinas β -CD		M β -CD				
Flavonoide	Lig-H	Dist.	δ	Lig-H	Dist.	δ
Flavona	C=O(169)—H(91)O	1,711	173,1	C=O(195)—H(170)O	1,849	174,2
	C=O(169)—H(147)O	2,307	146,2			
Quercetina	C=O(169)—H(91)O	1,694	153,9	OH(213)—O(86)H	1,759	166,3
	C=O(169)—H(147)O	2,179	153,7			
	OH(171)—O(16)H	1,634	170,8			
	HO(172)—H(125)O	2,035	145,7			
Herbacetina	C=O(168)—H(91)O	1,677	154,3	OH(214)—O(38)CH ₃	2,339	113,8
	C=O(168)—H(147)O	2,155	156,2	OH(195)—O(38)CH ₃	1,853	168,1
	OH(170)—O(16)H	1,621	170,8	OH(214)—O(40)CH ₃	1,860	164,3
	OH(178)—O(51)H	1,911	140,5	OH(197)—O(60)CH ₃	2,064	133,4
Luteolina	C=O(169)—H(91)O	1,692	173,2	OH(196)—O(40)CH ₃	2,528	121,7
	C=O(169)—H(104)O	1,939	149,1	OH(196)—O(38)CH ₃	2,041	154,7
	HO(170)—H(125)O	2,629	108,4	OH(198)—O(84)H	1,640	173,2
Kaempferol	C=O(169)—H(91)O	1,682	154,8	OH(211)—O(86)H	1,800	163,5
	C=O(169)—H(147)O	2,166	157,3			
	OH(175)—O(16)H	1,641	171,5			
Fisetina	C=O(168)—H(91)O	1,722	152,1	OH(212)—O(38)CH ₃	1,898	149,2
	C=O(168)—H(147)O	2,221	152,6	OH(214)—O(84)H	1,783	159,9
	OH(170)—O(16)H	1,620	168,4			
	OH(176)—O(15)H	2,030	161,1			
Baicaleina				C=O(198)—H(170)O	2,478	155,0
				OH(197)—O(45)	1,898	141,4
	OH(135)—O(167)C	3,160	140,0	OH(210)—O(60)CH ₃	1,763	169,3
				OH(195)—O(67)	1,888	147,9

Fonte: Frisch *et al*, 2009.

A análise estrutural aponta os flavonoides Quercetina, Herbacetina e Fisetina (tabela 2), como aqueles que formam o maior número de ligações de hidrogênio com a β -CD (quatro ligações). Estes flavonoides são seguidos pela Luteolina e Kaempferol, contendo três, e Flavona e Baicaleína, com duas e uma, respectivamente. É importante observar que em todos os casos, exceto na Baicaleína, a carbonila do anel pirano participa com a formação de duas ligações de hidrogênio, uma mais curta e outra mais longa, com comprimentos que variam nas faixas de 1,677–1,722 Å e 1,939–2,221 Å, respectivamente. Os ângulos dessas ligações variam em 146,2–157,3°, com exceção das ligações C=O(169)—H(91)O na Flavona e Luteolina, que apresentam valores de 173,1° e 173,2°, respectivamente.

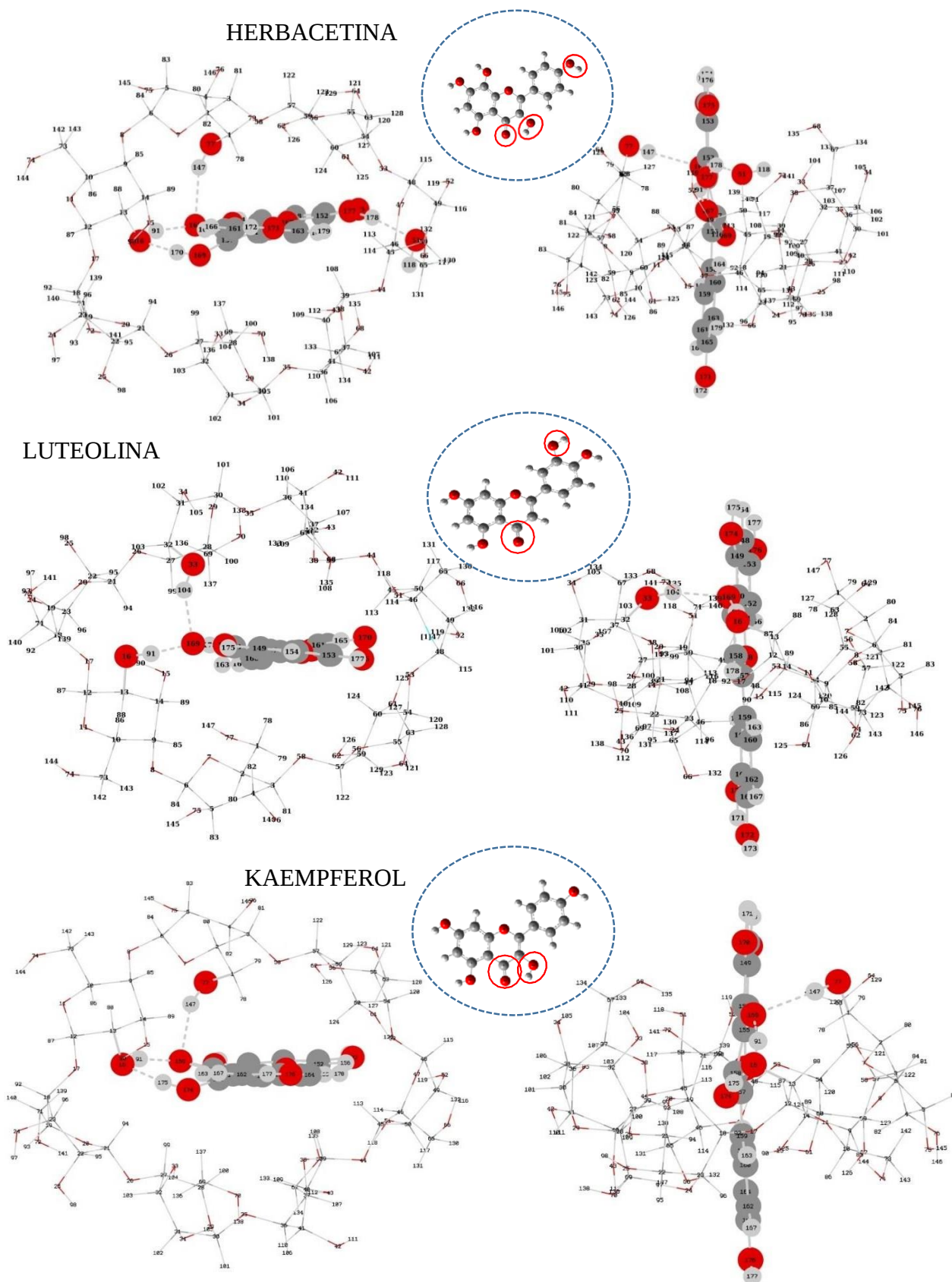
Analizando QUE, HBT e FIS, a FIS é aquela que possui a ligação mais curta (OH(170)—O(16)H = 1,620 Å), porém, com um valor muito próximo da ligação vista na HBT (OH(170)—O(16)H = 1,621 Å). Essas duas ligações podem ser consideradas as mais intensas. Já a quercetina apresenta a ligação um pouco mais longa, com valor de 1,634 Å (OH(171)—O(16)H), e é seguida na ordem crescente de comprimento pelo KAE, LUT e FLA, com valores de 1,641 Å, 1,692 Å e 1,711 Å, respectivamente. A ligação de hidrogênio mais longa ocorre na BAI, com comprimento 3,160 Å, envolvendo o oxigênio na posição 1 do anel pirano, sendo a única ligação de hidrogênio observada neste flavonoide.

Figura 23 – Ligações de hidrogênio (em pontilhado) nos complexos QUE/ β -CD



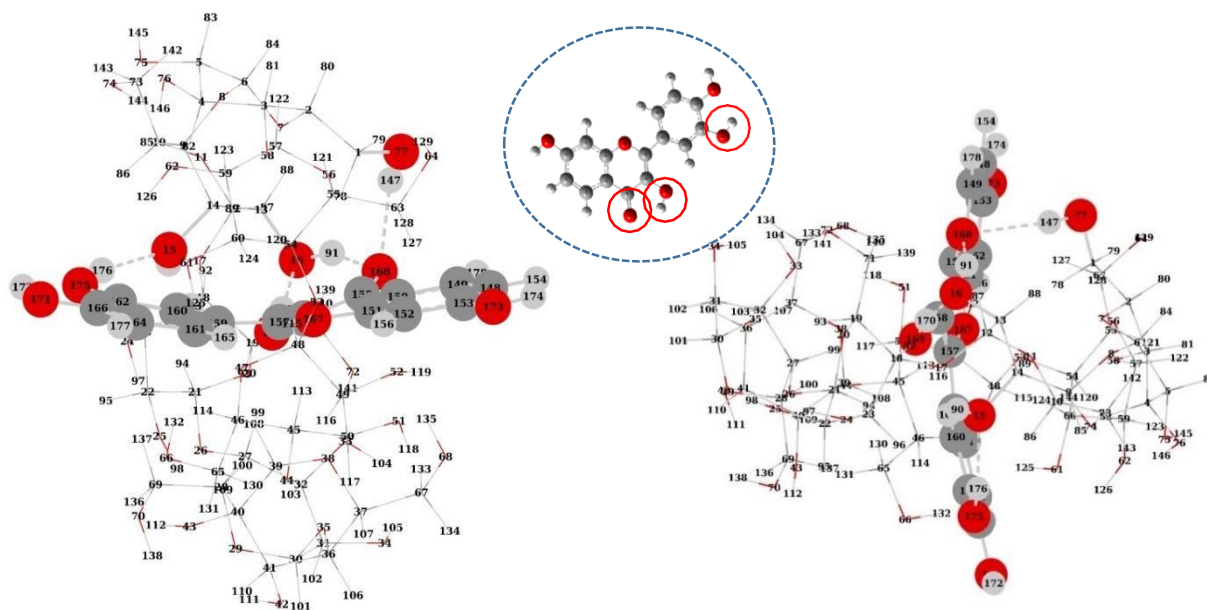
Fonte: Frisch *et al*, 2009; Denningto; Keith; Millam, 2016.

Figura 24 – Ligações de hidrogênio (em pontilhado) nos complexos FLV/ β -CD (FLV = HBT, LUT e KAE).



Fonte: Frisch *et al*, 2009; Denningto; Keith; Millam, 2016.

Figura 25 – Ligações de hidrogênio no complexo FIS/ β -CD.



Fonte: Frisch *et al*, 2009; Denningto; Keith; Millam, 2016.

Avaliando a distribuição de carga nos complexos FLV/ β -CD (tabela 5), os resultados mostram que as cargas sobre os ânions oxigênio, diretamente envolvidos nas ligações de hidrogênio, podem variar de $-0,470$ e até $-0,812$ e. Estes dois valores extremos são observados nos complexos contendo Baicaleína e Fisetina, respectivamente. Já sobre o hidrogênio da ligação, as cargas variam de $+0,494$ e a $+0,526$ e.

Quando a intensidade das cargas atômicas é verificada frente aos respectivos comprimentos das ligações de hidrogênio, não é possível observar uma correlação clara. Em outras palavras, valores maiores nas cargas sobre os íons O e H não levam a comprimentos da ligação de hidrogênio mais curtos, necessariamente, o que indica que a contribuição eletrostática não deve ser o único parâmetro a ser considerado nestas ligações.

Tabela 3 – Cargas atômicas NBO (em e^-) sobre os átomos envolvidos nas ligações de hidrogênio nos complexos FLV/ β -CD e FLV/M β -CD.

	FLV	β -CD	FLV	M β -CD
Flavona	O(169) = -0,651	H(91) = +0,512 H(147) = +0,490	O(195) = -0,627	H(170) = +0,510
Quercetina	O(169) = -0,656 H(171) = +0,521 O(172) = -0,712	O(16) = -0,798 H(91) = +0,526 H(125) = +0,515 H(147) = +0,494	H(213) = +0,537	O(86) = -0,804
Herbacetina	O(168) = -0,658 H(170) = +0,520 H(178) = +0,516	O(16) = -0,799 O(51) = -0,779 H(91) = +0,526 H(147) = +0,495	H(195) = +0,527 H(214) = +0,524 H(197) = +0,521	O(38) = -0,602 O(40) = -0,589 O(60) = -0,597
Luteolina	O(169) = -0,683 O(170) = -0,683	H(91) = +0,510 H(104) = +0,510 H(125) = +0,507	H(196) = +0,523 H(198) = +0,519	O(40) = -0,575 O(38) = -0,598 O(84) = -0,810
Kaempferol	O(169) = -0,659 H(175) = +0,520	O(16) = -0,798 H(91) = +0,526 H(147) = +0,495	H(211) = +0,519	O(86) = -0,818
Fisetina	O(168) = -0,678 H(170) = +0,525 H(176) = +0,520	H(91) = +0,525 H(147) = +0,489 O(16) = -0,797 O(15) = -0,812	H(212) = +0,528 H(214) = +0,528	O(38) = -0,601 O(84) = -0,805
Baicaleina	O(167) = -0,470	H(135) = +0,503	O(196) = -0,697 H(197) = +0,527 H(210) = +0,527 H(195) = +0,525	H(170) = +0,521 O(45) = -0,614 O(60) = -0,611 O(67) = -0,613

Fonte: Frisch *et al*, 2009.

Para que haja formação do complexo de inclusão é necessário que a CD e o FLV sofram algum grau de deformação. Os resultados de otimização estrutural para os complexos FLV/ β -

CD, mostram que dois ângulos diedros (φ e θ) são os principais responsáveis pela deformação estrutural dos FLVs. O ângulo φ corresponde a rotação do anel fenílico, enquanto o ângulo θ corresponde à deformação do plano do anel pirano, em relação às estruturas dos FLVs otimizadas isoladamente.

Dos sete FLVs otimizadas isoladamente, a maioria apresenta φ e θ com valor zero, ou seja, forma arranjo completamente planar. As exceções são a FLA, a LUT e a BAI, cujos ângulos φ assumem valores de $-19,5^\circ$, $-18,4^\circ$ e $+18,7^\circ$, respectivamente.

Figura 26 – Geometrias da FLA, QUE e HBT (isoladas e complexados nas CDs), contendo dois ângulos (φ e θ) (em azul a marcação dos quatro átomos envolvidos no ângulo diedro).

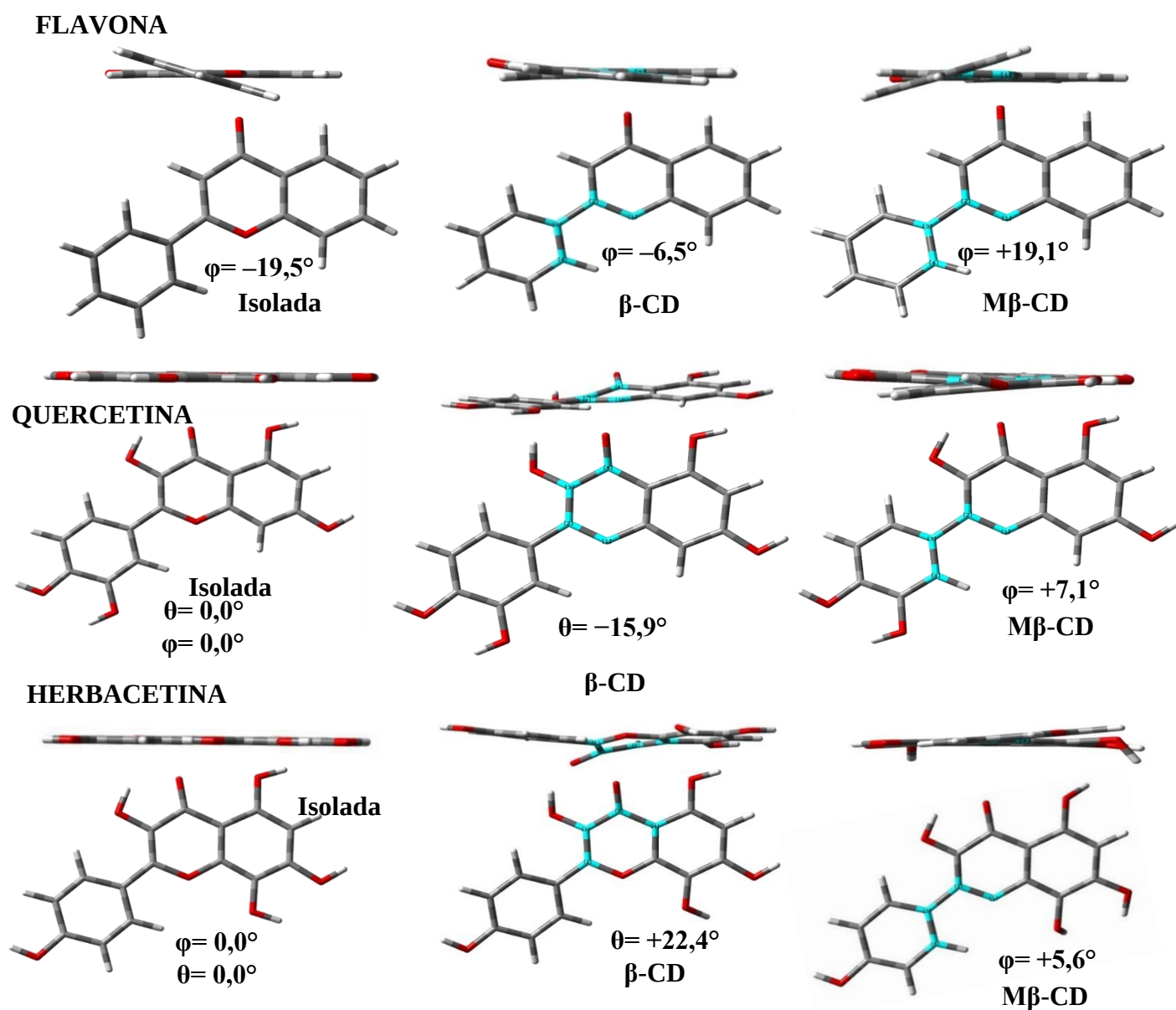
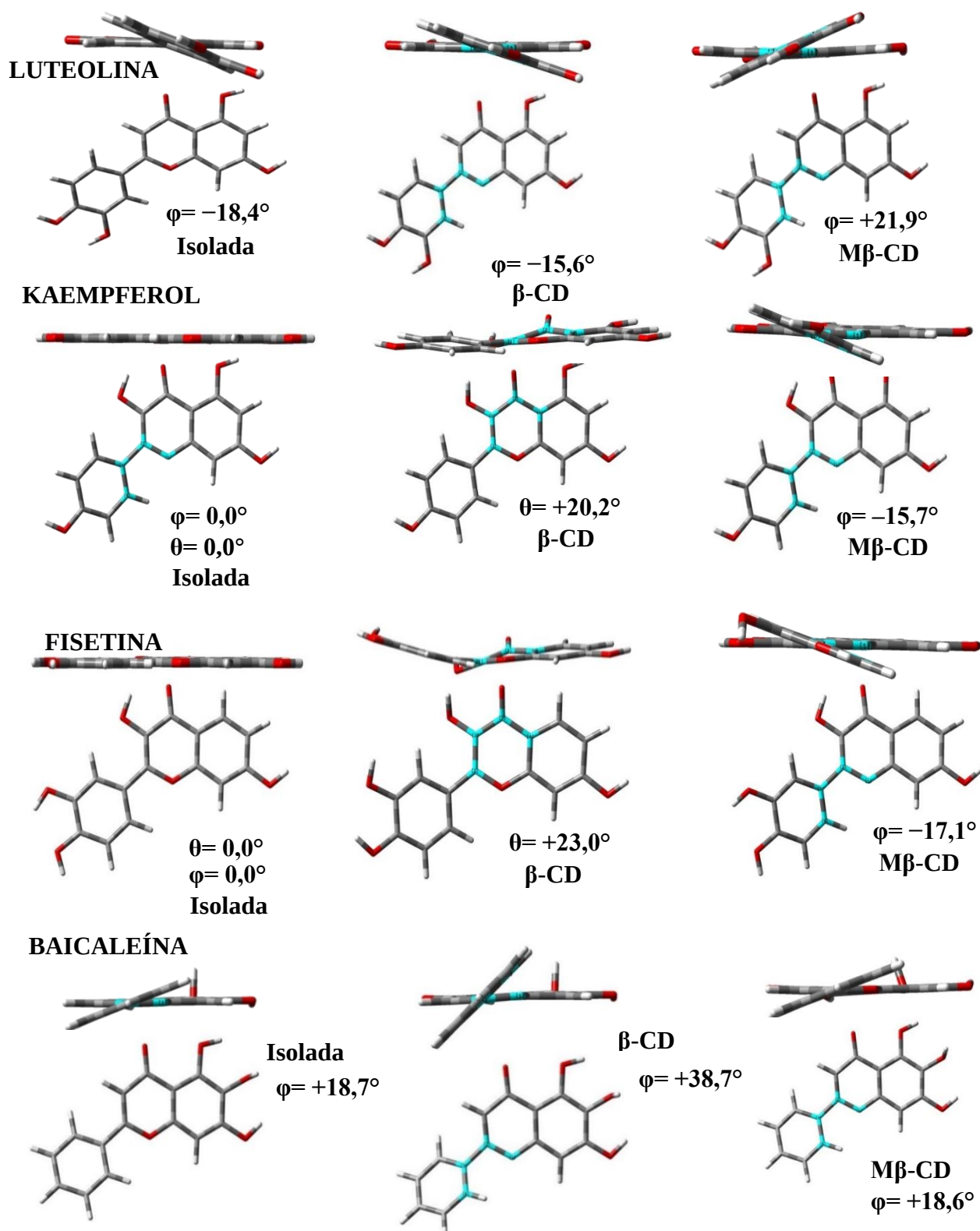


Figura 27 – Geometrias da LUT, KAE, FIS e BAI (isoladas e complexadas) nas CDs, contendo dois ângulos (φ e θ) (em azul a marcação dos quatro átomos envolvidos no ângulo diedro).



Fonte: Frisch *et al*, 2009; Denningto; Keith; Millam, 2016.

FLA, LUT e BAI deformam por meio da rotação do anel fenílico (ϕ) para formar os respectivos complexos com a β -CD, assumindo valores de $-6,5^\circ$, $-15,6^\circ$ e $+38,7^\circ$, respectivamente. Os demais FLVs deformam o plano do anel pirano durante a formação dos complexos, cujos valores em ordem crescente ficam: $-15,9^\circ$, $+20,2^\circ$, $+22,4^\circ$ e $+23,0^\circ$ para QUE, KAE, HBT e FIS, respectivamente.

O cálculo da energia de deformação indica valores que variam na faixa de 1,04–11,52 kcal mol⁻¹. Verificando a Tabela 4 e os valores de θ e ϕ pode-se observar que as alterações na planaridade do anel pirano influenciam muito mais na energia de deformação do flavonoide do que o giro do anel fenílico. Assim, as energias de deformação da FLA, LUT e BAI ficam na faixa de 1,04–1,67 kcal mol⁻¹, enquanto QUE, KAE, HBT e FIS variam entre 8,71–11,52 kcal mol⁻¹, sendo FIS e HBT as maiores energias de deformação (11,52 kcal mol⁻¹ e 11,04 kcal mol⁻¹, respectivamente).

Tabela 4 – Energia de deformação (kcal mol⁻¹) dos flavonoides nos complexos.

Flavonoide	β -CD	M β -CD
FLAVONA	1,67	0,59
QUERCETINA	8,91	2,35
HERBACETINA	11,04	5,05
LUTEOLINA	1,57	1,29
KAEMPFEROL	8,71	1,44
FISSETINA	11,52	2,47
BAICALEÍNA	1,04	2,66

Fonte: Frisch *et al*, 2009; Denningto; Keith; Millam, 2016.

5.3.2 Energias de complexação e ΔG de solvatação

O cálculo da energia de complexação dos FLVs com a β -CD mostra uma faixa de valores de $-0,86 \text{ kcal mol}^{-1}$ a $-13,41 \text{ kcal mol}^{-1}$ (com exceção para a Baicaleína, cuja energia encontrada foi de $+6,20 \text{ kcal mol}^{-1}$). O valor positivo para a BAI não indica, necessariamente, um resultado ruim. Seria preciso analisar as forças de dispersão para concluir se o complexo BAI/ β -CD é estável ou não. Adicionalmente, Géza et al. (2019, p. 12), em um estudo teórico-experimental, indicaram que a formação do complexo BAI/CD é mais favorável com a γ -CD do que com a β -CD, como hospedeira.

De acordo com a Tabela 5, a FIS apresenta o valor mais negativo ($-13,41 \text{ kcal mol}^{-1}$), formando o complexo mais estável, seguida da LUT ($-9,52 \text{ kcal mol}^{-1}$) e da QUE ($-7,14 \text{ kcal mol}^{-1}$). Analisando os complexos FIS/ β -CD, LUT/ β -CD e QUE/ β -CD, o complexo FIS/ β -CD estabelece ligações de hidrogênio na parte superior e inferior da cavidade da β -CD. Para formar estas ligações, a FIS deforma consideravelmente sua estrutura, sendo portanto, o flavonoide que apresenta a maior energia de deformação.

A energia de complexação menos significativa refere-se ao complexo envolvendo a FLA. A FLA forma apenas duas ligações de hidrogênio e apresenta discreta energia de deformação. Em termos do número de ligações de hidrogênio, a FLA ganha somente da BAI, que mantém apenas uma única ligação de hidrogênio. Considerando apenas estes parâmetros (energia de complexação, energia de deformação e formação de ligações de hidrogênio), a FLA e a BAI possivelmente não formam complexos de inclusão estáveis com a β -CD.

Estes resultados deixam clara a importância da ligação de hidrogênio na formação dos complexos de inclusão. De uma forma geral, quanto maior o número de ligações de hidrogênio, mais negativa é a energia de complexação. Porém, parece razoável imaginar que a disposição destas ligações dentro do complexo deverá também afetar sua estabilidade. Isto é observado quando as energias de complexação da FIS e HBT são comparadas. Esses dois FLVs possuem o mesmo número de ligações de hidrogênio nos complexos com a β -CD (quatro), energias de deformação praticamente iguais, sendo que a FIS apresenta uma energia de complexação aproximadamente três vezes mais negativa do que a HBT ($13,41 \text{ kcal mol}^{-1}$ contra $4,90 \text{ kcal mol}^{-1}$). A diferença principal está na posição destas ligações, a HBT apresenta as quatro ligações em apenas um dos lados da cavidade da β -CD.

Tabela 5 – Energia de complexação (kcal mol^{-1}) e energia livre de solvatação (kcal mol^{-1}) para as espécies isoladas e para os complexos.

Espécie	ΔE complexação		ΔG solvatação		
	β -CD	M β -CD	Isolada	β -CD	M β -CD
FLAVONA	-0,86	+0,57	-6,32	-94,42	-85,90
QUERCETINA	-7,14	-6,50	-23,19	-109,00	-90,55
HERBACETINA	-4,90	-20,77	-23,86	-112,65	-85,22
LUTEOLINA	-9,52	-21,84	-25,54	-109,95	-84,70
KAEMPFEROL	-2,73	-2,24	-20,83	-109,11	-92,31
FISSETINA	-13,41	-11,99	-16,71	-97,61	-83,32
BAICALEINA	+6,20	-25,35	-18,55		-79,66
β -CD			-98,22		
M β -CD			-64,17		

Fonte: Frisch *et al*, 2009; Denningto; Keith; Millam, 2016.

Entretanto, o caso da LUT parece não ser bem explicado pelo número de ligações de hidrogênio e pela energia de deformação. A LUT praticamente não se deforma para complexar e exibe um número de ligações de hidrogênio inferior a HBT (três contra quatro), mas forma o segundo complexo com energia de complexação mais negativa ($-9,52 \text{ kcal mol}^{-1}$).

Os resultados para o cálculo das energias livres de solvatação (ΔG_{sol}) apontam para valores nas proximidades de $-100,0 \text{ kcal mol}^{-1}$. O complexo que apresenta melhor solvatação em água é aquele cuja ΔG_{sol} é o mais negativo. Assim, os resultados apontam que a HBT é o complexo que melhor se solvata ($-112,65 \text{ kcal mol}^{-1}$), seguido da LUT, do KAE e da QUE ($-109,95 \text{ kcal mol}^{-1}$, $-109,11 \text{ kcal mol}^{-1}$ e $-109,00 \text{ kcal mol}^{-1}$, respectivamente). Este resultado pode ser consequência do número de hidroxilas “livres” (com baixo impedimento estérico e/ou não ligadas à CD) presentes no flavonoide dentro do complexo.

Assim, a FLA, que não apresenta hidroxilas em nenhum dos seus anéis, forma o complexo com menor afinidade pela água ($-94,42 \text{ kcal mol}^{-1}$), sendo a solvatação praticamente devido à parte hidrofóbica da β -CD. Este fato pode ser constatado pelos valores do ΔG_{sol} da β -

CD isolada e do complexo FLA/ β -CD, serem próximos (diferentes em 4,0 kcal mol⁻¹, aproximadamente). Já no caso da FIS, apenas uma das suas hidroxilas parece estar disponível para participar do processo de solvatação, pois as demais estão comprometidas no complexo formado, acarretando em um ΔG_{sol} muito próximo ao da β -CD isolada (0,6 kcal mol⁻¹ de diferença).

As energias de complexação apresentadas na tabela 7 foram obtidas a partir da otimização dos complexos como um todo. No entanto, estas CDs apresentam alta flexibilidade, e outros confôrmeros também poderiam contribuir para a formação dos complexos. Em muitos trabalhos assume-se erroneamente que as configurações de não inclusão entre as CDs e as moléculas hóspedes são irrelevantes.

De acordo com os resultados obtidos por Ignaczak e Orszanski (2021, p. 13077–13087), a partir dos cálculos usando o M062X-GD3, todas as onze configurações do complexo mianserina/DM- β -CD testadas eram estáveis em solução aquosa, embora de fato a formação de complexos de inclusão fosse energeticamente e termodinamicamente mais favorável. No entanto, como mostrado pelos valores negativos da energia de Gibbs, alguns complexos em que não houve inclusão foram formados espontaneamente, o que pode ter alguma influência no resultado final das propriedades do fármaco no ambiente biológico.

5.3.3 Complexação entre flavonoides e a M β -CD

Os resultados para os complexos com a M β -CD apresentam diferenças importantes em relação àqueles obtidos para a β -CD. Uma das principais diferenças está no fato de que a maioria dos FLVs não foi incluído dentro da cavidade da M β -CD, com exceção da FLA e da QUE (Figura 20 a'b'), que apresentam o anel fenílico (B) dentro da cavidade hidrofóbica. Estes dois FLVs formam apenas uma ligação de hidrogênio com a M β -CD (C=O(195)—H(170)O e OH(213)—O(86)H) com comprimentos de 1,849 Å e 1,759 Å e ângulos de ligação de 174,2° e 166,3°, respectivamente).

Curiosamente, a BAI é o flavonoide que se liga à M β -CD estabelecendo o maior número de ligações de hidrogênio (quatro ligações), seguida da HBT e LUT (três ligações), FIS (duas ligações) e o KAE (uma ligação). As cargas atômicas apresentam valores semelhantes às observadas nos complexos com a β -CD, nas faixas de -0,519 e a -0,818 e para os oxigênios e

+0,519 e +0,528 e para os hidrogênios envolvidos nas ligações de hidrogênio.

O complexo BAI/M β -CD apresenta a energia de complexação mais negativa ($-25,35 \text{ kcal mol}^{-1}$), provavelmente devido à formação de um maior número de ligações de hidrogênio. Este valor é seguido pelas energias de complexação da LUT e HBT ($-21,84 \text{ kcal mol}^{-1}$ e $-20,77 \text{ kcal mol}^{-1}$), que apresentam uma ligação de hidrogênio a menos nos seus complexos com M β -CD. Estas energias de complexação são 2 e 5 vezes, respectivamente, maiores (mais negativas) do que as obtidas nos seus respectivos complexos com a β -CD.

Os resultados obtidos para a energia livre de solvatação indicam que os complexos FLV/M β -CD apresentam menos afinidade pela solvente água do que FLV/ β -CD, com energias na faixa de $80\text{--}90 \text{ kcal mol}^{-1}$. O próprio monômero da M β -CD isolada apresenta energia livre de solvatação menos negativa do que o monômero da β -CD ($-64,17 \text{ kcal mol}^{-1}$ contra $-98,22 \text{ kcal mol}^{-1}$). É importante ressaltar que, somente a hidratação do monômero foi analisada, e não o processo na sua totalidade. Para analisar a solubilidade das CDs de forma completa, é necessário levar em consideração outras energias, como a energia de rede.

O KAE e a QUE formaram os complexos com os ΔG_{sol} mais negativos ($-92,31 \text{ kcal mol}^{-1}$ e $-90,55 \text{ kcal mol}^{-1}$, respectivamente). Estes resultados estão consistentes com o fato de que ambos FLVs apresentam mais hidroxilas disponíveis (três), para possíveis interações com moléculas de água.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclui-se que a otimização estrutural de um monômero da β -CD e da M β -CD, partindo de suas coordenadas cristalográficas, leva ao fechamento da cavidade hidrofóbica, dificultando a formação de complexos de inclusão. Além disso, há um favorecimento na formação de complexos de inclusão com a β -CD via cavidade hidrofóbica, enquanto a M β -CD favorece a formação de complexos via ligação de hidrogênio. De uma forma geral, a metilação da β -CD leva a um aumento da energia de deformação dos flavonoides complexados.

De acordo com os parâmetros analisados nesta dissertação, a Baicaleína formou um complexo de inclusão pouco estável com a β -CD. Já com a M β -CD, a baicaleína apresenta elevada energia de complexação, mesmo não estando totalmente incluída na cavidade da M β -CD. A Flavona apresentou valores desfavoráveis para as energias de complexação, logo, este flavonóide não deve formar complexos estáveis com nenhuma das CDs. A funcionalização da β -CD forneceu complexos significativamente mais estáveis com a LUT, HBT e BAI, sendo a maior magnitude de estabilização com a BAI. Esse estudo visa, futuramente, decompor a energia de complexação para os complexos de inclusão e avaliar as intensidades das ligações de hidrogênio, por meio de cálculos EDA e NBO.

Observou-se que o número de ligações de hidrogênio e o posicionamento das mesmas, são parâmetros fundamentais para analisar a estabilidade dos complexos de inclusão com CDs. Além disso, notou-se que a formação de ligações de hidrogênio, simultaneamente, acima e abaixo da cavidade hidrofóbica, deve garantir a estabilidade do complexo de inclusão.

Em relação à solvatação, os FLVs que apresentam maior número de hidroxilas livres dentro dos complexos, devem apresentar melhor solvatação em água. Sendo assim, os complexos formados entre os FLVs e a β -CD foram mais solvatados do que com a M β -CD. A funcionalização da β -CD para a M β -CD, fornece complexos com LUT, HBT e BAI menos solúveis em água.

REFERÊNCIAS

- ABHA, M.; UPINDER, K.; AMIT, S. Fisetin 8-C-glucoside as entry inhibitor in SARS CoV-2 infection: molecular modelling study. **Journal of biomolecular structure and dynamics**, p. 1–10, 2020.
- ACTIS-GORETTA, L.; OTTAVIANI, J.I.; FRAGA, C.G. Inhibition of angiotensin converting enzyme activity by flavanol-rich foods. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 54, p. 229–234, 2006.
- AHMAD, A. *et al.* Therapeutic potential of flavonoids and their mechanism of action against microbial and viral infections: a review. **Food Research International**, v. 77, p. 221–235, 2015.
- AJAZUDDIN, S.S. Applications of novel drug delivery system for herbal formulations. **Fitoterapia**, v. 81, p. 680–689, 2010.
- AL SHUKOR, N. *et al.* Angiotensin converting enzyme inhibitory effects by plant phenolic compounds: a study of structure activity relationships. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 61, p. 11832–11839, 2013.
- AMRANI, S.; MADI, F.; NOUAR, L. Effect of solvent on absorption and emission spectra of 2,20-Bipyridine and its inclusion complex into β -cyclodextrin: DFT and TD-DFT study. **Computational and Theoretical Chemistry**, v. 1206, p. 113481, 2021.
- ANAND, A.V.; ARULMOLI, R.; PARASURAMAN, S. Overviews of biological importance of quercetin: a bioactive flavonoid. **Pharmacognosy Reviews**, v. 10, p. 84–89, 2016.
- ANAND, K. *et al.* Coronavirus main proteinase (3CLpro) structure: basis for design of anti-SARS drugs. **Science**, v. 300, p. 1763–1767, 2003.
- AREE, T. β -Cyclodextrin Inclusion Complexation With Tricyclic Antidepressants Desipramine and Imipramine: A Structural Chemistry Perspective. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 109, p. 3086–3094, 2020.
- AZAYEZ, M. *et al.* Theoretical Investigation of the Complexation Reaction of Procaine-hydrochloride by β -cyclodextrin. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 8, p. 155–165, 2020.

BADSHAH, S. L. *et al.* Antiviral activities of flavonoids. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 140, n. 111596, 29 p., 2021.

BALIAN, R.; BLOCH, C. Solution of the Schrödinger equation in terms of classical paths. **Annals of Physics**, v. 85, n. 2, p. 514–545, 1974.

BARMAN, S.; NAYAK, D.P. Lipid raft disruption by cholesterol depletion enhances influenza A virus budding from MDCK cells. **Journal of Virology**, v. 81, p. 12169–12178, 2007.

BARMAN, S.; NAYAK, D.P. BANERJEE, A.; SENGUPTA, P.K. Encapsulation of 3-hydroxyflavone and fisetin in β -cyclodextrins: Excited state proton transfer fluorescence and molecular mechanics studies. **Chemical Physics Letters**, v. 424, n. 4, p. 379–386, 2006.

BASSENDIN, M.F. *et al.* COVID-19 and comorbidities: a role for dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) in disease severity? **Journal of Diabetes**, v. 12, p. 649–658, 2020.

BECKE, A. D. Perspective: Fifty years of density-functional theory in chemical physics. **The Journal of Chemical Physics**, v. 140, p. 18–301, 2014.

BEIGEL, J.H.; TOMASHEK, K.M.; DODD, L.E. Remdesivir for the treatment of Covid-19. **Journal of Medicine**, v. 383, n. 19, p. 1813–1826, 2020.

BELLAVITE, P.; DONZELLI, A. Hesperidin and SARS-CoV-2: new light on the healthy function of citrus fruits. **Antioxidants**, v. 9, n. 742, 18 p., 2020.

BELHOCINE, Y. *et al.* A Dispersion Corrected DFT Investigation of the Inclusion Complexation of Dexamethasone with β -Cyclodextrin and Molecular Docking Study of Its Potential Activity against COVID-19. **Molecules**, v. 26, 11 p., 2021.

BENDER, H. Production, Characterization, and application of cyclodextrins. **Advances in Biotechnological Processes**, v. 6, p. 31–71, 1986.

BESTLE, D. *et al.* TMPRSS2 and furin are both essential for proteolytic activation and spread of SARS-CoV-2 in human airway epithelial cells and provide promising drug targets. **BioRxiv**, v. 3, 14 p., 2020.

BINKLEY, J.S.; HEHRE, W.J.; POPLE, J.A. Self-consistent molecular orbital methods: Small split-valence basis sets for first-row elements. **Journal of the American Chemical Society**, v. 102, p. 939–47, 1980.

BITZEK, E. *et al.* Structural Relaxation Made Simple. **Physical Review Letters**, v. 97, n. 17, 4 p., 2006.

BLATT, J.M. Practical points concerning the solution of the Schrödinger equation. **Journal of Computational Physics**, v. 1, n. 3, p. 382–396, 1967.

BLINDER, S.M. Basic concepts of self-consistentfield theory. **American Journal of Physics**, v. 33, n. 6, p. 431–443, 1965.

BONDONNO, N.P. *et al.* Flavonoid intake is associated with lower mortality in the Danish diet cancer and health cohort. **Nature Communications**, v. 10, n. 3651, 10 p., 2019.

BRAGA, S. Cyclodextrins: emerging medicines of the new millennium. **Biomolecules**, v. 9, n. 801, 19 p., 2019.

BRANDON, P. *et al.* Fisetin for COVID-19 in skilled nursing facilities: senolytic trials in the COVID era. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 69, p. 3023–3033, 2021.

BREWSTER, M.E.; LOFTSSON, T. Cyclodextrins as pharmaceutical solubilizers. **Advance Drug Delivery Reviews**, v. 59, p. 645–666, 2007.

BRUICE, P. **Química orgânica**. 4. ed. São Paulo: Pearson Prentice Hall, 2006.

BUDAL, R. **Estudos de formação de complexos de inclusão em ciclodextrinas**. 2003. 216 p. Tese (Doutorado em química orgânica) – Faculdade de ciências físicas e matemáticas, Florianópolis, Santa Catarina, 2003.

BURDETT, J. K. Electronic Structure and Properties of Solids. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 100, n. 31, p. 13263–13274, 1996.

CAGNO, V. *et al.* Novel broad spectrum virucidal molecules against enveloped viroses. **PLoS ONE**, v. 13, n. 12, 18 p., 2018.

CAI, W. *et al.* Can the anomalous aqueous solubility of β -cyclodextrin be explained by its hydration free energy alone? **The Journal of Physical Chemistry**, v. 10, n. 22, 8 p., 2008.

CALAIS, J. Density matrices and density functionals: Proceedings of the A. John Coleman Symposium. **International Journal of Quantum Chemistry**, v. 38, n. 6, p. 869–869, 1990.

CASCELLA, M. *et al.* Features, evaluation and treatment coronavirus (COVID-19). **StatPearls**, v. 46, 21 p., 2020.

CASIDA, M.E. Time-dependent density functional response theory for molecules. **Recent Advances in Computational Chemistry**, v. 77, p. 155–192, 1995.

CHADI, D. J. Atomic and Electronic Structures of Reconstructed Si(100) Surfaces. **Physical Review Letters**, v. 43, n. 1, p. 43–47, 1979.

CHAO, Q. *et al.* A promising antitumor activity of evodiamine incorporated in hydroxypropyl- β -cyclodextrin: pro-apoptotic activity in human hepatoma HepG2 cells. **Chemistry Central Journal**, v. 10, n. 46, 11 p., 2016.

CHIEN, T.H. *et al.* Assembling an ion channel: ORF 3a from SARS-CoV. **Biopolymers**, v. 99, p. 628–635, 2013.

CHO, J.K. *et al.* Geranylated flavonoids displaying SARS-CoV papain-like protease inhibition from the fruits of *Paulownia tomentosa*. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 21, p. 3051–3057, 2013.

CHOY, K.W. *et al.* Flavonoids as natural anti-inflammatory agents targeting nuclear factor-kappa B (NF κ B) signaling in cardiovascular diseases: a mini review. **Frontiers in Pharmacology**, v. 10, n. 1295, 8 p., 2019.

COLEMAN, A.W. *et al.* Aggregation of cyclodextrins: an explanation of the abnormal solubility of β -cyclodextrin. **Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry**, v. 13, p. 139–143, 1992.

COMBES, J. M.; DUCLOS, P.; SEILER, R. The Born-Oppenheimer Approximation. **Rigorous Atomic and Molecular Physics**, v. 15, p. 185–213, 1981.

COSSI, M. *et al.* Energies, structures, and electronic properties of molecules in solution with the C-PCM solvation model. **Journal of Computational Chemistry**, v. 24, p. 669–681, 2003.

COSTELA-RUIZ, V.J. *et al.* SARS-CoV-2 infection: the role of cytokines in COVID-19 disease. **Cytokine & Growth Factor Reviews**, v. 54, p. 62–75, 2020.

COUTARD, B. *et al.* The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. **Antiviral Research**, v. 176, n. 104742, 5 p., 2020.

CRINI, G. Review: A History of Cyclodextrins. **Chemical Reviews**, v. 114, n. 21, p. 10940–10975, 2014.

CUCOLO, G. **Produção de ciclodextrinas a partir de amidos de diferentes fontes vegetais e seu emprego na inclusão molecular de aroma cítrico**. 2009. 119 p. Tese (Doutorado em microbiologia aplicada) – Faculdade de ciências biológicas, São Paulo, 2009.

CUI, Q. *et al.* A QM/MM implementation of the self-consistent charge density functional tight binding (SCC-DFTB) method. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 105, p. 569–585, 2001.

CUNHA-FILHO, M.S.S.; SÁ-BARRETO, L.C.L. Utilização de ciclodextrinas na formação de complexos de inclusão de interesse farmacêutico. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 28, n. 1, p. 1–9, 2007.

CYRANOSKI, D. Profile of a killer: the complex biology powering the coronavirus pandemic. **Nature**, v. 581, p. 22–26, 2020.

D'ARCHIVIO, M. *et al.* Bioavailability of the polyphenols: status and controversies. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 11, p. 1321–1342, 2010.

DE WIT, E. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 117, p. 6771–6776, 2020.

DEL VALLE, E.M.M. Cyclodextrins and their uses: a review. **Process Biochemistry**, v. 39, p. 1033–1046, 2004.

DENNINGTON, R.; KEITH, A.; MILLAM, M. GaussView, Version 6. **Semichem Inc**, Shawnee Mission, South Korea, 2016.

DONG, W. *et al.* A dual character of flavonoids in influenza A virus replication and spread through modulating cell-autonomous immunity by MAPK signaling pathways. **Scientific Reports**, v. 4, n. 7237, 12 p., 2014.

DORNAS, W.C. *et al.* Flavonóides: potencial terapêutico no estresse oxidativo. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 28, n. 3, p. 241–249, 2007.

DUCHÊNE, D.; DEBRUÈRES, B.; BRÉTILLON, A. Les Cyclodextrines nature, origine et intérêt en pharmacie galénique. **Labo-Pharma Prol. Tech**, v. 32, p. 843–850, 1984.

EISBER, R.M.; RESNICK, G.R. **Quantum physics of atoms, molecules, solids, nuclei, and particles**. 2. ed. Nova Jersey: John Wiley & Sons, 1985.

ELSTNER, M. *et al.* Self-consistent charge density-functional tight-binding method for simulations of complex materials properties. **Physical Review**, v. 58, p. 7260–7268, 1998.

ENGEL, E.; DREIZLER, R. M. From explicit to implicit density functionals. **Journal of Computational Chemistry**, v. 20, n. 1, p. 31–50, 1999.

ESSÉN, H. The physics of the born-oppenheimer approximation. **International Journal of Quantum Chemistry**, v. 12, n. 4, p. 721–735, 1977.

EVANGELHO, J. **Estudo da interação da ciclodextrina com fármacos via simulação de primeiros princípios**. 2010. 83 p. Dissertação (Mestrado em nanociências) – Faculdade de ciências tecnológicas, Santa Maria, Rio Grande do Sul, 2010.

FANTINI, J. *et al.* Structural and molecular modelling studies reveal a new mechanism of action of chloroquine and hydroxychloroquine against SARS-CoV-2 infection. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 3, n. 105960, 8 p., 2020.

FENYVESI, É. *et al.* Methyl-beta-cyclodextrins: The role of number and types of substituents in solubilizing power. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 103, n. 5, p. 1443–1452, 2014.

FERNANDES, C.M.; VIEIRA, M.T.; VEIGA, F.J.B. Physicochemical characterization and in vitro dissolution behavior of nicardipine-cyclodextrins inclusion compounds. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.15, n.1, p. 79–88, 2002.

FERREIRA, R. *et al.* Electrochemical quantification of the structure/antioxidant activity relationship of flavonoids. **Electrochimica Acta**, v. 163, p. 161–166, 2015.

FICARRA, R. *et al.* Study of flavonoids/ β -cyclodextrins inclusion complexes by NMR, FT-IR, DSC, X-ray investigation. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 29, n. 6, p. 1005–1014, 2002.

FIOLHAIS, C.; NOGUEIRA, F.; MARQUES, M. **A Primer in Density Functional Theory**. 2. ed. Berlim: Springer-Verlag, 2003.

FOULKES, W. M. C.; HAYDOCK, R. Tight-binding models and density-functional theory. **Physics Review**, v. 39, p. 12520–12536, 1989.

FRANCL, M.M. *et al.* Self-consistent molecular orbital methods: a polarization-type basis set for second-row elements. **The Journal of Chemical Physics**, v. 77, p. 54–65, 1982.

FRAUENHEIM, T. *et al.* A Self-Consistent Charge Density-Functional Based Tight-Binding Method for Predictive Materials Simulations in Physics, Chemistry and Biology. **Physica Status Solidi**, v. 217, n. 1, p. 41–62, 2000.

FRENCH, D.; RUNDLE, R. E. The Molecular Weights of the Schardinger Alpha and Beta Dextrins. **Journal of the American Chemical Society**, v. 64, n. 7, p. 1651–1653, 1942.

FRISCH, M.J. *et al.* **Gaussian 09**. Revision A.02. Connecticut, United States, 2009.

FRISCH, M.J. *et al.* **Gaussian 16**. Revision C.01. Connecticut, United States, 2016.

FROYEN, S.; HARRISON, W. A. Elementary prediction of linear combination of atomic orbitals matrix elements. **Physical Review B**, v. 20, n. 6, p. 2420–2422, 1979.

GAO, J.; TIAN, Z.; YANG, X. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. **Bioscience Trends**, v.14, p. 72–73, 2020.

GEERLINGS, P.; DE PROFT, F.; LANGENAEKER, W. Conceptual Density Functional Theory. **Chemical Reviews**, v. 103, n. 5, p. 1793–1874, 2003.

GÉZA, J. *et al.* Physicochemical Profiling of Baicalin Along with the Development and Characterization of Cyclodextrin Inclusion Complexes. **AAPS PharmSciTech**, v. 20, n. 8, 12 p., 2019.

GIOIAA, M. *et al.* Role of proteolytic enzymes in the COVID-19 infection and promising therapeutic approaches. **Biochemical Pharmacology**, v. 182, n. 114225, 80 p., 2020.

GLENDÉ, J. *et al.* Importance of cholesterol-rich membrane microdomains in the interaction of the S protein of SARS-coronavirus with the cellular receptor angiotensin-converting enzyme 2. **Virology**, v. 381, n. 2, p. 215–221, 2008.

GORINGE, C. M.; BOWLER, D. R.; HERNÁNDEZ, E. Tight-binding modelling of materials. **Reports on Progress in Physics**, v. 60, n. 12, p. 1447–1512, 1997.

GRIENKE, U. *et al.* Discovery of prenylated flavonoids with dual activity against influenza virus and *Streptococcus pneumoniae*. **Scientific Reports**, v. 6, n. 27156, 11 p., 2016.

GROOM, C. R. *et al.* The Cambridge Structural Database. **Acta Crystallographica, Section B Structural Science, Crystal Engineering and Materials**, v. 72, n. 2, p. 171–179, 2016.

GUERRERO, L. *et al.* Inhibition of angiotensin-converting enzyme activity by flavonoids: structure-activity relationship studies. **PLoS ONE**, v. 7, n. 49493, 11 p., 2012.

GUNNARSSON, O.; LUNDQVIST, B. I. Exchange and correlation in atoms, molecules, and solids by the spin-density-functional formalism. **Physical Review B**, v. 13, n. 10, p. 4274–4298, 1976.

GUO, H. *et al.* The important role of lipid raft-mediated attachment in the infection of cultured cells by coronavirus infectious bronchitis virus beaudette strain. **PLoS ONE**, v. 12, n. 1, 12 p., 2017.

GUYOT, M. *et al.* Physicochemical characterization and dissolution of norfloxacin/cyclodextrin inclusion compounds and PEG solid dispersions. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 123, p. 53–63, 1995.

GUZZO, M. R. *et al.* Study of the complexation of fisetin with cyclodextrins. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 110, n. 36, p. 10545–10551, 2006.

HAIXIA, S. *et al.* Discovery of baicalin and baicalein as novel, natural product inhibitors of SARS-CoV-2 3CL protease in vitro. **Biorxiv**, v. 17, 29 p., 2020.

HANNEKEN, A. *et al.* Flavonoids protect human retinal pigment epithelial cells from oxidative-stress-induced death. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 47, n. 7, p. 3164–3177, 2006.

HEALD-SARGENT, T.; GALLAGHER, T. Ready, set, fuse! The coronavirus spike protein and acquisition of fusion competence. **Viruses**, v. 4, p. 557580, 2012.

HEATON, N.S.; RANDALL, G. Multifaceted roles for lipids in viral infection. **Trends in Microbiology**, v. 19, p. 368–375, 2011.

HEINE, T. *et al.* Structure and dynamics of β -cyclodextrin in aqueous solution at the density-functional tight binding level. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 111, n. 26, p. 5648–5654, 2007.

HIGUCHI, T.; CONNORS, K. Phase-solubility techniques. **Advanced Analytical Chemistry of Instrumentation**, v. 4, p. 117–212, 1965.

HINTON-SHELEY, P. Supramolecular Assembly and Supermolecules. **News-Medical life sciences**. Wolverhampton, England, n. 17756, p. 5, 2022. Disponível em: <https://www.news-medical.net/life-sciences/Supramolecular-Assembly-and-Supermolecules.aspx>. Acesso em: 01 ago. 2023.

HOFFMANN, M. *et al.* SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. **Cell**, v. 181, p. 271–280, 2020.

HOFMANN, H.; POHLMANN, S. Cellular entry of the SARS coronavirus. **Trends in microbiology**, v. 12, p. 466–472, 2004.

HOHENBERG, P.; KOHN, W. Inhomogeneous electron gas. **Physical Review**, v. 136, p. 864–871, 1964.

HOURAHINE, B. *et al.* Self-interaction and strong correlation in DFTB. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 111, p. 5671–5677, 2007.

HUANG, X. Targeting inflammation and cytokine storm in COVID-19. **Pharmacological Research**, v. 159, n. 105051, 8 p., 2020.

HUANG, Y.F. *et al.* Review on the potential action mechanisms of Chinese medicines in treating Coronavirus Disease 2019 (COVID19). **Pharmacological Research**, v. 158, n. 104939, 10 p., 2020.

HUZINAGA, S. Gaussian-type functions for polyatomic systems. **The Journal of Chemical Physics**, v. 42, p. 1293–1302, 1965.

HYUGA, S. *et al.* Herbacetin, a constituent of ephedrae herba, suppresses the HGF-induced motility of human breast cancer MDA-MB-231 cells by inhibiting c-Met and Akt phosphorylation. **Planta Medica**, v. 79, p. 1525–1530, 2013.

IGNACZAK, A.; ORSZANSKI, Ł. In search of the most stable molecular configuration of heptakis(2,6-o-dimethyl)- β -cyclodextrin and its complex with mianserin: a comparison of the B3LYP-GD2 and M062X-GD3 results. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 125, n. 48, p. 13077–13087, 2021.

IRVINE, J. C.; PRINGSHEIM, H.; MACDONALD, J. J. The constitution of polysaccharides: the molecular structure of β -hexa-amylose. **Journal of the Chemical Society**, v. 125, p. 942–947, 1924.

ISSA, E. *et al.* SARS-CoV-2 and ORF3a: nonsynonymous mutations, functional domains, and viral pathogenesis. **mSystems**, v. 5, n. 3, p. 7., 2020.

JACKSON, K.A. *et al.* Unraveling the shape transformation in silicon clusters. **Physical Review Letters**, v. 93, n. 1, 4 p., 2004.

JAIMES, J.A.; MILLET, J.K.; WHITTAKER, G.R. Proteolytic cleavage of the SARS-CoV-2 Spike protein and the role of the novel S1/S2 Site. **iScience**, v. 23, n. 101212, 8 p., 2020b.

JANA, M.; BANDYOPADHYAY, S. Molecular Dynamics Study of β -Cyclodextrin-Phenylalanine (1:1) inclusion Complex in Aqueous Medium. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 117, p. 9280–9287, 2013.

JANAK, J. F. Proof that $\partial E/\partial n_i = \epsilon_i$ in density-functional theory. **Physical Review B**, v. 18, n. 12, p. 7165–7168, 1978.

JANSOOK, P.; OGAWA, N.; LOFTSSON, T. Cyclodextrins: Structure, physicochemical properties and pharmaceutical applications. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 535, p. 272–284, 2018.

JENSEN, F. Polarization consistent basis sets: principles. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 115, n. 9, p. 113–25, 2001.

JO, S. *et al.* Characteristics of flavonoids as potent MERS-CoV 3C-like protease inhibitors. **Chemical Biology & Drug Design**, v. 94, p. 2023–2030, 2019.

JO, S. *et al.* Inhibition of SARS-CoV 3CL protease by flavonoids. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, v. 35, p. 145–151, 2020.

JOHNSON, B. G.; GILL, P. M. W.; POPLE, J. A. Preliminary results on the performance of a family of density functional methods. **The Journal of Chemical Physics**, v. 97, n. 10, p. 7846–7848, 1992.

JONES, S. T. *et al.* Modified cyclodextrins as broad spectrum antivirals. **Science Advances**, v. 6, 12 p., 2020.

KARATHANOS, V. T. Study of the solubility, antioxidant activity and structure of inclusion complex of vanillin with β -cyclodextrin. **Food Chemistry**, v. 101, n. 2, p. 652–658, 2007.

KHAN, A. *et al.* Combined drug repurposing and virtual screening strategies with molecular dynamics simulation identified potent inhibitors for SARS-CoV-2 main protease (3CLpro). **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics**, v. 38, p. 1–12, 2020.

KOCH, W.; HOLTHAUSEN, M. C. **A Chemist's Guide to Density Functional Theory**. 2. ed. Nova Iorque: Wiley-VCH, 2001.

KÖHLER, C.; SEIFERT, G.; FRAUENHEIM, T. Density functional based calculations for Fe n ($n \leq 32$). **Chemical Physics**, v. 309, p. 23–31, 2005.

KOHN, W.; BECKE, A. D.; PARR, R. G. Density Functional Theory of Electronic Structure. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 100, n. 31, p. 12974–12980, 1996.

KOHN, W.; SHAM, L.J. Self-consistent equations including exchange and correlation effects. **Physics Review**, v. 140, p. 1133–1138, 1965.

KOSKINEN, P. *et al.* Density-functional based tight-binding study of small gold clusters. **New Journal of Physics**, v. 8, p. 9, 2006.

KOSKINEN, P. *et al.* Liquid-liquid phase coexistence in gold clusters: 2D or not 2D? **Physical Review Letters**, v. 98, 4 p., 2007.

KOSKINEN, P.; MAKINEN, V. Density-functional tight-binding for beginners. **Computational Materials Science**, v. 47, p. 237–253, 2009.

KOSKINEN, P.; MALOLA, S.; HAKKINEN, H. Self-passivating edge reconstructions of graphene. **Physical Review Letters**, v. 101, n. 115502, 4 p., 2008.

KREIBICH, T.; VAN LEEUWEN, R.; GROSS, E. K. U. Multicomponent density-functional theory for electrons and nuclei. **Physical Review A**, v. 78, n. 022501, 22 p., 2008.

KURKOV, S.V. *et al.* The effect of parenterally administered cyclodextrins on the pharmacokinetics of coadministered drugs. **Pharmaceutical Sciences**, v. 101, n. 12, p. 4402–4408, 2012.

KURTH, S.; PERDEW, J. P. Role of the exchange-correlation energy: nature's glue. **International Journal of Quantum Chemistry**, v. 77, p. 814–818, 2000.

LADEIRA, A. C. Q. *et al.* Mechanism of anion retention from EXAFS and density functional calculations: Arsenic (V) adsorbed on gibbsite Geochim. **Geochimica et Cosmochimica Acta**, v. 65, n. 8, p. 1211–1217, 2001.

LAJOIE, P.; NABI, I.R. Regulation of raft-dependent endocytosis. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, v. 11, n. 4, p. 644–653, 2007.

LANGRETH, D. C.; MEHL, M. J. Beyond the local-density approximation in calculations of ground-state electronic properties. **Physical Review B**, v. 28, n. 4, p. 1809–1834, 1983.

LANGRETH, D. C.; PERDEW, J. P. The exchange-correlation energy of a metallic surface. **Solid State Communications**, v. 17, n. 11, p. 1425–1429, 1975.

LANI, R. *et al.* Antiviral activity of selected flavonoids against Chikungunya vírus. **Antiviral Research**, v. 133, p. 50–61, 2016.

LEE, C. *et al.* Investigation of the pharmacophore space of severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) NTPase/helicase by dihydroxychromone derivatives. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 19, p. 4538–4541, 2009.

LEE, C.; YANG, W.; PARR, R. G. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. **Physical Review B**, v. 37, p. 785–789, 1988.

LEE, J.; KIM, H.S. Enhancement of enzymatic production of cyclodextrin by organic solvents. **Enzyme and Microbial Technology**, v. 13, p. 499–503, 1991.

LEHN, J. M. Cryptates: inclusion complexes of macropolycyclic receptor molecules. **Pure and Applied Chemistry**, v. 50, p. 871–892, 1978.

LEHN, J. M. Design of organic complexing agents strategies towards properties. **Structure and Bonding**, p. 1–69, 1973.

LEHN, J. M. Supramolecular chemistry: receptors, catalysts, and carriers. **Science**, v. 227, n. 4689, p. 849–856, 1985.

LEHN, J. M. Supramolecular chemistry. **Science**, v. 260, n. 5115, p. 1762–1763, 1993.

LEVINE, I. **Quantum chemistry**. 6. ed. Nova Jersey: Pearson Prentice Hall, 2009.

LEVY, E. *et al.* Can phytotherapy with polyphenols serve as a powerful approach for the prevention and therapy tool of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19)? **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 319, p. 689–708, 2020.

LEVY, M. Universal variational functionals of electron densities, first-order density matrices, and natural spin-orbitals and solution of the v-representability problem. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 76, n. 12, p. 6062–6065, 1979.

Li, G.; Li, Y.; YAMATE, M. Lipid rafts play an important role in the early stage of severe acute respiratory syndrome-coronavirus life cycle. **Microbes and Infection**, v. 9, p. 96–102, 2007.

LI, S.; PURDY, W. C. Cyclodextrins and their applications in analytical chemistry. **Chemical Reviews**, v. 92, n. 6, p. 1457–1470, 1992.

LI, Y. *et al.* Quercetin, inflammation and immunity. **Nutrients**, v. 8, n. 167, 14 p., 2016.

LIM, H. *et al.* Flavonoids interfere with NLRP3 inflammasome activation. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 355, p. 93–102, 2018.

LIM, Y.X. *et al.* Human coronaviruses: a review of virus–host interactions. **Diseases**, v. 4, 28 p., 2016.

LIMA, B. *et al.* Inclusion complex with cyclodextrins enhances the bioavailability of flavonoid compounds: a systematic review. **Phytochemistry Reviews**, 23 p., 2019.

LIN, B. *et al.* Significant expression of FURIN and ACE2 on oral epithelial cells may facilitate the efficiency of 2019-nCov entry. **BioRxiv**, 12 p., 2020.

LISKOVA, A. *et al.* Flavonoids against the SARS-CoV-2 induced inflammatory storm. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 138, n. 111430, 12 p., 2021.

LIU, L.; GUO, Q-X. The driving forces in the inclusion complexation of cyclodextrins. **Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry**, v. 42, p. 1–14, 2002.

LIU, M. *et al.* Inclusion complexes of quercetin with three β -cyclodextrins derivatives at physiological pH: spectroscopic study and antioxidant activity. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 115, p. 854–860, 2013.

LOFTSSON, T.; BREWSTER M, E. Cyclodextrins as functional excipients: methods to enhance complexation efficiency. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 101, n. 9, p. 3019–3032, 2012.

LOFTSSON, T.; BREWSTER M, E. Cyclodextrins as pharmaceutical solubilizers. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 59, n. 7, p. 645–666, 2007.

LOFTSSON, T.; DUCHENE, D. Cyclodextrins and their pharmaceutical applications. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 329, p. 1–11, 2007.

LÓPEZ, C. A.; DE VRIES, A. H.; MARRINK, S. J. Computational microscopy of cyclodextrin mediated cholesterol extraction from lipid model membranes. **Scientific Reports**, v. 3, 6 p., 2013.

LUNDBERG, M.; NISHIMOTO, Y.; IRLE, S. Delocalization errors in a hubbard-like model: consequences for density-functional tight-binding calculations of molecular systems. **International Journal of Quantum Chemistry**, v. 112, n. 6, p. 1701–1711, 2011.

M'ERY, G. *et al.* COVID-19: underlying adipokine storm and angiotensin 1-7 umbrella. **Frontiers in Immunology**, v. 11, 10 p., 2020.

MALOLA, S.; HÄKKINEN, H.; KOSKINEN, P. Raman spectra of single-walled carbon nanotubes with vacancies. **Physical Review B**, v. 77, n. 155412, 8 p., 2008.

MARENICH, A.V.; CRAMER, C.J.; TRUHLAR, D.G. Universal solvation model based on solute electron density and on a continuum model of the solvent defined by the bulk dielectric constant and atomic surface tensions. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 113, p. 6378–6396, 2009.

MASTERS, P.S. The molecular biology of coronaviruses. **Advances in Virus Research**, v. 66, p. 193–292, 2006.

MATIOLI, G. *et al.* **Ciclodextrinas e suas aplicações em: alimentos, fármacos, cosméticos, agricultura, biotecnologia, química analítica e produtos gerais**. São Paulo: Editora da UEM (Universidade Estadual de Maringá), 2000.

MAZUREK, A.H.; SZELESZCZUK, Ł.; PISKLAK, D.M. Periodic DFT calculations: review of applications in the pharmaceutical sciences. **Pharmaceutics**, v. 12, n. 415, 29 p., 2020.

MCKEE, DL. *et al.* Candidate drugs against SARS-CoV-2 and COVID-19. **Pharmacological Research**, v. 157, n. 104859, 9 p., 2020.

MEDVEDEV, M.G. *et al.* Density functional theory is straying from the path toward the exact functional. **Science**, v. 355, n. 6320, p. 49–52, 2017.

MIEHLICH, B. *et al.* Results obtained with the correlation energy density functionals of Becke and Lee, Yang and Parr. **Chemical Physics Letters**, v. 157, p. 200–206, 1989.

MOGHADDAM, E. *et al.* Baicalin, a metabolite of baicalein with antiviral activity against dengue virus. **Scientific Reports**, v. 4, n. 5452, 8 p., 2014.

MORGON, N.; COUTINHO, K. **Métodos de química teórica e modelagem molecular**. São Paulo: Editora livraria da física, 2007.

MUKAI, R. Prenylation enhances the biological activity of dietary flavonoids by altering their bioavailability. **Bioscience Biotechnology Biochemistry**, v. 82, p. 207–215, 2018.

MULLER, P. Glossary of terms used in physical organic chemistry (IUPAC Recommendations 1994). **Pure and Applied Chemistry**, v. 66, p. 1077–1184, 1994.

MULLIKEN, R. S. Electronic population analysis on LCAO–MO molecular wave functions. **The Journal of Chemical Physics**, v. 23, n. 10, p. 1833–1840, 1955.

MUNAFÒ, F. *et al.* Quercetin and luteolin are single-digit micromolar inhibitors of the SARS-CoV-2 RNA-dependent RNA polymerase. **Scientific Reports**, v. 12, n. 10571, 9 p., 2022.

NAIDOO, K.J. *et al.* Molecular properties related to the anomalous solubility of β -cyclodextrin. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 108, n. 14, p. 4236–4238, 2004.

NEEDLE, D.; LOUNTOS, G. T.; WAUGH, D. S. Structures of the middle east respiratory syndrome coronavirus 3C-like protease reveal insights into substrate specificity. **Acta Crystallographica Section D: Biological Crystallography**, v. 71, p. 1102–1111, 2015.

NIEHAUS, T.A. *et al.* Tight-binding approach to time-dependent density-functional response theory. **Physical Review B**, v. 63, n. 085108, 9 p., 2001.

NIJVELDT, R. J. *et al.* Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 74, p. 418–425, 2001.

NILEEKA, B.W.; VASANTHA, H.P. Plant flavonoids as angiotensin converting enzyme inhibitors in regulation of hypertension. **Functional Foods in Health Disease**, v. 1, p. 172–188, 2011.

NIU, W.H. *et al.* Network pharmacology for the identification of phytochemicals in traditional chinese medicine for COVID-19 that may regulate interleukin-6. **Bioscience Reports**, v. 41, 16 p., 2021.

NUTHO, B. *et al.* Binding mode and free energy prediction of fisetin/ β -cyclodextrin inclusion complexes. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, v. 10, p. 2789–2799, 2014.

OLIVEIRA, P.; STORPIRTIS, S. Toxicidade de excipientes: carência de informação nas bulas de medicamentos disponíveis no mercado brasileiro. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 35, 71 p., 1999.

OO, A. *et al.* Baicalein and baicalin as zika virus inhibitors. **Archives of Virology**, v. 164, p. 585–593, 2019.

OTEIZA, P.I. *et al.* Flavonoids and the gastrointestinal tract: local and systemic effects. **Molecular Aspects of Medicine**, v. 61, p. 41–49, 2018.

PANCHE, A.N.; DIWAN, A.D.; CHANDRA, S.R. Flavonoids: an overview. **Journal of Nutritional Science**, v. 5, n. 47, 15 p., 2016.

PANDEY, K.B.; RIZVI, S.I. Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2, p. 270–278, 2009.

PARK, J-Y. *et al.* Evaluation of polyphenols from broussonetia papyrifera as coronavirus protease inhibitors. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, v. 32, p. 504–515, 2017.

PARR, R. G.; PEARSON, R. G. Absolute hardness: companion parameter to absolute electronegativity. **Journal of the American Chemical Society**, v. 105, n. 26, p. 7512–7516, 1983.

PARR, R.G.; YANG, W. Density-functional theory of atoms and molecules. **International Journal of Quantum Chemistry**, v. 47, p. 101–101, 1993.

PARVEZ, M.K. *et al.* Plant-derived antiviral drugs as novel hepatitis B virus inhibitors: cell culture and molecular docking study. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 27, p. 389–400, 2019.

PASQUARELLI-DO-NASCIMENTO, G. *et al.* Hypercoagulopathy and adipose tissue exacerbated inflammation may explain higher mortality in COVID-19 patients with obesity. **Frontiers in Endocrinology**, v. 11, n. 530, 16 p., 2020.

PEI, R.; LIU, X.; BOLLING, B. Flavonoids and gut health. **Current Opinion in Biotechnology**, v. 61, p. 153–159, 2020.

PERDEW, J. P. *et al.* Some fundamental issues in ground-state density functional theory: a guide for the perplexed. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 5, p. 902–908, 2009.

PERDEW, J. P.; SAVIN, A.; BURKE, K. Escaping the symmetry dilemma through a pair-density interpretation of spin-density functional theory. **Physical Review A**, v. 51, n. 6, p. 4531–4541, 1995.

PERDEW, J. P.; WANG, Y. Accurate and simple density functional for the electronic exchange energy: generalized gradient approximation. **Physical Review B**, v. 33, n. 12, p. 8800–8802, 1986.

POHJALA, L.; TAMMELA, P. Aggregating behavior of phenolic compounds: a source of false bioassay results? **Molecules**, v. 17, p. 10774–10790, 2012.

POLLOCK, S. *et al.* Polyunsaturated liposomes are antiviral against hepatitis B and C viruses and HIV by decreasing cholesterol levels in infected cells. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 107, n. 40, p. 17176–17181, 2010.

POREZAG, D. *et al.* Construction of tight-binding-like potentials on the basis of density-functional theory: application to carbon. **Physical Review B**, v. 51, n. 19, 11 p., 1995.

RABAAN, A.A. *et al.* SARS-CoV-2/COVID-19 and advances in developing potential therapeutics and vaccines to counter this emerging pandemic virus: a review. **Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials**, v. 19, n. 40, 37 p., 2020.

RAFFENETTI, R.C. General contraction of gaussian atomic orbitals: core, valence, polarization, and diffuse basis sets; molecular integral evaluation. **The Journal of Chemical Physics**, v. 58, n. 10, p. 4452–4458, 1973.

RAPACIOLI, M. *et al.* Modeling charge resonance in cationic molecular clusters: combining DFT-tight binding with configuration interaction. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 7, p. 44–45, 2011.

RATIA, K. *et al.* Structural basis for the ubiquitin-linkage specificity and deisgylating activity of SARS-CoV papain-like protease. **PLoS Pathog**, v. 10, n. 5, 16 p., 2014.

ROCHA, G. B. *et al.* RM1: a reparameterization of AM1 for H, C, N, O, P, S, F, Cl, Br, and I. **Journal of Computational Chemistry**, v. 27, n. 10, 11 p., 2006.

ROMANENKO, V.G. *et al.* Cholesterol sensitivity and lipid raft targeting of Kir 2.1 channels. **Biophysical Journal**, v. 87, p. 3850–3861, 2004.

ROOTHAAN, C.C.J. New developments in molecular orbital theory. **Reviews of Modern Physics**, v. 23, n. 2, p. 69–89, 1951.

RUBIM, A. M. *et al.* Inclusion complex of amiodarone hydrochloride with cyclodextrins: preparation, characterization and dissolution rate evaluation. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 53, n. 2, 11 p., 2017.

RUSSO, M. *et al.* Roles of flavonoids against coronavirus infection. **Chemico-Biological Interactions**, v. 328, n. 109211, 13 p., 2020.

RYDBERG, H. *et al.* Van Der Waals density functional for layered structures. **Physical Review Letters**, v. 91, n. 12, 4 p., 2003.

RYU, Y. B. *et al.* Biflavonoids from *Torreya nucifera* displaying SARS-CoV 3CL (pro) inhibition. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 18, p. 7940–7947, 2010.

SAHA, S. *et al.* Study to explore the mechanism to form inclusion complexes of β -cyclodextrin with vitamin molecules. **Scientific Reports**, v. 6, n. 1, 12 p., 2016.

SALVINI, D. **Obtenção de compostos de inclusão cilostazol- β -ciclodextrina, visando a melhoria da solubilidade.** 2018. 50 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Médicas e Farmacêuticas, Cascavel, Paraná, 2018.

SANNA, S. *et al.* An efficient LDA+U based tight binding approach. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 111, p. 5665–5670, 2007.

SCHÖNBECK, C. *et al.* Soluble 1:1 complexes and insoluble 3:2 complexes: understanding the phase-solubility diagram of hydrocortisone and γ -cyclodextrin. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 531, n. 2, p. 504–511, 2017.

SEABRA, G. *et al.* Implementation of the SCC-DFTB method for hybrid QM/MM simulations within the amber molecular dynamics package. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 111, p. 5655–5664, 2007.

SERAFINI, M.; PELUSO, I.; RAGUZZINI, A. Flavonoids as anti-inflammatory agents. **Proceedings of Nutrition Society**, v. 69, p. 273–278, 2010.

SHANG, J. *et al.* Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 117, n. 21, p. 11727–11734, 2020.

SHAWAN, M. M. A. K.; HALDER, S. K.; HASAN, M. A. Luteolin and abyssinone II as potential inhibitors of SARS-CoV-2: an in silico molecular modeling approach in battling the COVID-19 outbreak. **Bulletin of the National Research Centre**, v. 45, 21 p., 2021.

SHEAHAN, T.P. *et al.* Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. **Nature Communications**, v. 11, n. 1, 14 p., 2020.

SHEAHAN, T.P. *et al.* Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. **Science Translational Medicine**, v. 9, n. 396, 11 p., 2017.

SHEN, G. *et al.* Characterization of an isoflavonoid-specific prenyltransferase from *Lupinus albus*. **Plant Physiology**, v. 159, p. 70–80, 2012.

SHIRLEY, J.H. Solution of the Schrödinger equation with a hamiltonian periodic in time. **Physical Review**, v. 138, n. 4B, p. 979–987, 1965.

SILVA, D.A. *et al.* Prediction of correct intermolecular interactions in host-guest systems involving cyclodextrins. **Journal of Molecular Structure**, v. 121, n. 127517, 23 p., 2019.

SIMMONS, G. *et al.* Proteolytic activation of the SARS-coronavirus spike protein: cutting enzymes at the cutting edge of antiviral research. **Antiviral research**, v. 100, p. 605–614, 2013.

SIMSEK, T. *et al.* Experimental and computational study on the inclusion complexes of β -cyclodextrin with selected food phenolic compounds. **ChemRxiv**, v. 167, 10 p., 2019.

SKIBA, M. *et al.* Water solubility and dissolution enhancement of fisetin by spherical amorphous solid dispersion in polymer of cyclodextrin. **Austin Journal of Biotechnology & Bioengineering**, v. 8, n. 1, 7 p., 2021.

SLATER, J.C. A simplification of the Hartree-Fock method. **Physical Review**, v. 81, n. 3, p. 385–390, 1951.

SLATER, J.C. Atomic shielding constants. **Physical Review Journals**, v. 36, p. 57–64, 1930.

SLATER, J.C. The theory of complex spectra. **Physical Review**, v. 34, n. 10, p. 1293–1322, 1929.

SLATER, J.C.; KOSTER, G. F. Simplified LCAO method for the periodic potential problem. **Physical Review**, v. 94, n. 6, p. 1498–1524, 1954.

SOLERTE, S.B. *et al.* Dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) inhibition in COVID-19. **Acta Diabetologica**, v. 57, p. 779–783, 2020.

SOLNIER, J.; FLADERER, J-P. Flavonoids: a complementary approach to conventional therapy of COVID-19? **Phytochemistry Reviews**, v. 57, 23 p., 2020.

SONAWANE, K. *et al.* Homology modeling and docking studies of TMPRSS2 with experimentally known inhibitors Camostat mesylate, nafamostat and bromhexine hydrochloride to control SARS-Coronavirus-2. **ChemRxiv**, v. 87, 15 p., 2020.

SORICE, M. *et al.* Targeting lipid rafts as a strategy against coronavirus. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, v. 8, n. 618296, 11 p., 2021.

SOUSA, S. F.; FERNANDES, P. A.; RAMOS, M. J. General performance of density functionals. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 111, n. 42, p. 10439–10452, 2007.

SOY, M. *et al.* Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment. **Clinical Rheumatology**, v. 39, p. 2085–2094, 2020.

STEINER, T. The hydrogen bond in the solid state. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 41, n. 1, p. 48–76, 2002.

STELLA, V.J. *et al.* Mechanisms of drug release from cyclodextrin complexes. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 36, n. 1, p. 3–16, 1999.

STEWART, J. J. P. Optimization of parameters for semiempirical methods. **Journal of Computational Chemistry**, v. 10, n. 2, p. 209–220, 1989.

SUN, X.; WHITTAKER, G.R. Role for influenza virus envelope cholesterol in virus entry and infection. **Journal of Virology**, v. 77, p. 12543–12551, 2003.

SUN, Z. *et al.* Kaempferol-3-Oglucorhamnoside inhibits inflammatory responses via MAPK and NF- κ B pathways in vitro and in vivo. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 364, p. 22–28, 2019.

SZABO, A.; OSTLUND, N. S. **Modern quantum chemistry: introduction to advanced electronic structure theory**. 2. ed. Nova Iorque: Dover Publications, 1996.

SZEJTLI, J. Introduction and general overview of cyclodextrin chemistry. **Chemical Reviews**, v. 98, n. 5, p. 1743–1754, 1998.

TOMA, H. Supramolecular chemistry and technology. **Anais Da Academia Brasileira de Ciências**, v. 72, n. 1, p. 05–26, 2000.

TOMASI, J.; MENNUCCI, B.; CANCÈS, E. The IEF version of the PCM solvation method: an overview of a new method addressed to study molecular solutes at the QM ab initio level. **Journal of Molecular Structure**, v. 464, p. 211–226, 1999.

TOMMASINI, S. *et al.* Improvement in solubility and dissolution rate of flavonoids by complexation with β -cyclodextrin. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 35, n. 2, p. 379–387, 2004.

TORRES, L.H. *et al.* Interaction with modified cyclodextrin as a way to increase the antimalarial activity of primaquine. **Current Drug Discovery Technologies**, v. 17, p. 670–81, 2019.

TRAN, D.N. *et al.* Cyclodextrin-adamantane conjugates, self-inclusion and aggregation versus supramolecular polymer formation. **Organic Chemistry Frontiers**, v. 1, n. 6, p. 703–706, 2014.

TSUTSUMI, Y. Solutions for nonlinear Schrodinger equations and nonlinear groups. **Funkcial Ekvac**, v. 30, n. 1, p. 115–125, 1987.

ULUSOY, I.; WILSON, A. Slater and gaussian basis functions and computation of molecular integrals. **Mathematical Physics in Theoretical Chemistry**, v. 57, p. 31–61, 2019.

VAN DE STREEK, J.; NEUMANN, A.M. Validation of molecular crystal structures from powder diffraction data with dispersion-corrected density functional theory (DFT-D). **Acta Crystallographica Section B**, v. 70, n. 6, p. 1020–1032, 2014.

VAN DER VEEN, B. A. *et al.* Engineering of cyclodextrin glycosyltransferase reaction and product specificity. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1543, p. 336–360, 2000.

VAN MOURIK, T. *et al.* The effect of basis set superposition error (BSSE) on the convergence of molecular properties calculated with the correlation consistent basis sets. **Advances in Quantum Chemistry**, v. 92, p. 105–135, 1998.

VARAN, G. *et al.* Amphiphilic cyclodextrin nanoparticles. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 531, n. 2, p. 457–469, 2017.

VENTURINI, C. *et al.* Propriedades e aplicações recentes das ciclodextrinas. **Química Nova**, v. 31, n. 2, p. 360–368, 2008.

VERMA, S. HIV: a raft-targeting approach for prevention and therapy using plant-derived compounds (review). **Current Drug Targets**, v. 10, n. 1, p. 51–59, 2009.

VIANNA, J.D.M.; FAZZIO, A.; CANUTO, S. **Teoria quântica de moléculas e sólidos**. São Paulo: Editora livraria da física, 2004.

WASHINGTON, X. *et al.* Supramolecular interactions between losartan and hydroxypropyl- β -CD: ESI mass-spectrometry, NMR techniques, phase solubility, isothermal titration calorimetry and anti-hypertensive studies. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 404, p. 116–123, 2011.

WENZ, G. Cyclodextrins as building blocks for supramolecular structures and functional units. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 33, 803 p., 1994.

YANG, C. *et al.* Kaempferol improves lung ischemia-reperfusion injury via antiinflammation and antioxidative stress regulated by SIRT1/HMGB1/NF- κ B axis. **Frontiers in Pharmacology**, v. 10, n. 1635, 9 p., 2020.

YE, Q.; WANG, B.; MAO, J. The pathogenesis and treatment of the cytokine storm in COVID-19. **Journal of Infection**, v. 80, p. 607–613, 2020.

YI, L. *et al.* Small molecules blocking the entry of severe acute respiratory syndrome coronavirus into host cells. **Journal of Virology**, v. 78, p. 11334–11339, 2004.

ZANDI, K. *et al.* Baicalein and baicalin Inhibit SARS-CoV-2 RNA-dependent-RNA polymerase. **Microorganisms**, v. 9, n. 893, 10 p., 2021.

ZDOVETZKILR, L. Use of cyclodextrins to manipulate plasma membrane cholesterol content: evidence, misconceptions and control strategies. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1768, n. 6, p. 1311–1324, 2007.

ZHANG, J. *et al.* Novel water-soluble fisetin/cyclodextrins inclusion complexes: preparation, characterization, molecular docking and bioavailability. **Carbohydrate Research**, v. 418, p. 20–28, 2015.

ZHAO, J.; YANG, J.; XIE, Y. Improvement strategies for the oral bioavailability of poorly water-soluble flavonoids: an overview. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 570, n. 118642, 21 p., 2019.

ZHECHKOV, L. *et al.* An efficient posteriori treatment for dispersion interaction in density-functional-based tight binding. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 1, n. 5, p. 841–847, 2005.

ZHOU, P. *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. **Nature**, v. 579, p. 270–273, 2020.

APÊNDICE A – Parâmetros estruturais

Tabela S1 – Distâncias C-C para a β -CD nativa e complexada

Distâncias (A) (C—C)	BCD		Distâncias (A) (C—C)	FLA	HER	LUT	QRT	FIS	KAE	BAI
	EXP	OPT								
(2,3)	1,5202	1,5238	(1,2)	1,5257	1,5255	1,5226	1,5249	1,5246	1,5243	1,5231
(3,69)	1,5322	1,5359	(2,3)	1,5455	1,5485	1,544	1,5511	1,5495	1,5476	1,5465
(6,74)	1,5322	1,5418	(3,4)	1,5359	1,5341	1,5351	1,5435	1,5446	1,5343	1,534
(9,11)	1,5406	1,5475	(4,5)	1,5389	1,5376	1,5384	1,5337	1,5339	1,5376	1,5358
(9,110)	1,5391	1,5518	(5,6)	1,5745	1,573	1,575	1,5801	1,5799	1,5742	1,5723
(11,13)	1,5265	1,527	(9,10)	1,5344	1,5391	1,5345	1,5364	1,5377	1,5369	1,5345
(16,107)	1,5379	1,5568	(9,14)	1,5391	1,5383	1,5408	1,5404	1,5426	1,5415	1,5477
(19,21)	1,5267	1,5258	(10,73)	1,524	1,5235	1,524	1,5237	1,5245	1,5238	1,524
(19,104)	1,534	1,5485	(12,13)	1,5354	1,5318	1,5367	1,5335	1,536	1,5336	1,5423
(21,23)	1,5281	1,5321	(13,14)	1,5358	1,5401	1,5362	1,5395	1,5407	1,5398	1,5366
(26,101)	1,5241	1,524	(18,19)	1,5396	1,5365	1,5404	1,5356	1,5353	1,5358	1,5338
(29,31)	1,5244	1,5271	(18,23)	1,5542	1,558	1,5544	1,556	1,5578	1,5565	1,5583
(29,98)	1,5349	1,5375	(19,71)	1,5264	1,5262	1,5267	1,5259	1,5291	1,5261	1,525
(31,33)	1,5256	1,5255	(21,22)	1,5277	1,527	1,5285	1,5273	1,5308	1,5271	1,5311
(36,95)	1,5255	1,5311	(22,23)	1,5773	1,5642	1,5769	1,5652	1,5664	1,5646	1,5681
(39,41)	1,531	1,5372	(27,28)	1,5311	1,5304	1,535	1,5327	1,5387	1,5339	1,5549
(39,92)	1,5322	1,5429	(27,32)	1,5456	1,5458	1,5531	1,5481	1,5581	1,5489	1,5435
(41,43)	1,5342	1,5453	(28,69)	1,5292	1,5244	1,5304	1,5278	1,5296	1,5274	1,527
(46,89)	1,5305	1,5381	(30,31)	1,5401	1,5405	1,5438	1,5376	1,538	1,5368	1,5593
(49,51)	1,5303	1,5431	(31,32)	1,5492	1,552	1,5413	1,5521	1,5789	1,5528	1,5414
(49,86)	1,5348	1,533	(36,37)	1,5323	1,5343	1,5308	1,5309	1,5293	1,5306	1,532
(51,53)	1,5185	1,5218	(36,41)	1,5452	1,5379	1,5462	1,5453	1,5464	1,5464	1,5399
(56,83)	1,5378	1,5339	(37,67)	1,5206	1,5263	1,5206	1,5206	1,5201	1,5208	1,5202
(59,61)	1,5397	1,5599	(39,40)	1,5343	1,5385	1,5343	1,5357	1,5339	1,5353	1,5383
(59,80)	1,5364	1,5339	(40,41)	1,5344	1,5294	1,5336	1,536	1,5363	1,5365	1,5371
(61,63)	1,5287	1,5292	(45,46)	1,5327	1,5316	1,5319	1,5319	1,5335	1,5326	1,5353
(66,77)	1,5372	1,5417	(45,50)	1,5322	1,526	1,5318	1,529	1,5323	1,5318	1,536
(69,71)	1,5369	1,5432	(46,65)	1,5284	1,5272	1,5298	1,5301	1,5296	1,5289	1,5306
(71,74)	1,532	1,5456	(48,49)	1,5437	1,5486	1,5463	1,5488	1,5443	1,5467	1,5377
(77,80)	1,5322	1,5312	(49,50)	1,5648	1,565	1,5661	1,5677	1,564	1,5678	1,56
(83,86)	1,5365	1,5301	(54,55)	1,5445	1,5477	1,5436	1,5469	1,5453	1,5434	1,5429
(89,92)	1,5347	1,5388	(54,60)	1,5316	1,5321	1,5331	1,5357	1,5327	1,5318	1,5361
(95,98)	1,5443	1,5572	(55,63)	1,5253	1,5254	1,5247	1,5225	1,524	1,5247	1,5252
(101,104)	1,5348	1,5434	(57,59)	1,5606	1,5618	1,5548	1,5514	1,5562	1,5591	1,5564
(107,110)	1,5318	1,5404	(59,60)	1,5321	1,5336	1,5318	1,5337	1,5291	1,5317	1,5307

Fonte: Frisch *et al*, 2009; Denningto; Keith; Millam, 2016.

Tabela S2 – Distâncias C-O para a β -CD nativa e complexada

Distâncias o (A) (C—O)	BCD		Distâncias o (A) (C—O)	FLA	HER	LUT	QRT	FIS	KAE	BAI
	EXP	OPT								
Ligação C—O (glicosídica)										
(6,8)	1,4666	1,4215	(3,58)	1,4372	1,4356	1,4337	1,4430	1,4418	1,4361	1,4337
(8,9)	1,4709	1,4330	(6,8)	1,3984	1,4033	1,3971	1,4019	1017,4	1,4009	1,3930
(16,18)	1,4452	1,3971	(8,9)	1,442	1,4427	1,4416	1,4438	1,4408	1,4428	1,4428
(18,19)	1,4746	1,4410	(12,17)	1,4334	1,4367	1,4313	1,4345	1,432	1,434	1,4381
(26,28)	1,4485	1,4009	(17,18)	1,438	1,4404	1,4389	1,4391	1,4425	1,4394	1,4366
(28,29)	1,4763	1,4404	(21,26)	1,401	1,4174	1,3985	1,4134	1,4202	1,4134	1,4168
(36,38)	1,4646	1,4135	(26,27)	1,4358	1,4459	1,4408	1,445	1,451	1,4463	1,443
(38,39)	1,4714	1,4310	(30,35)	1,4184	1,4231	1,4053	1,4165	1,4185	1,4171	1,4093
(46,48)	1,4797	1,4444	(35,36)	1,4399	1,4428	1,4308	1,4389	1,4428	1,4379	1,4399
(48,49)	1,4738	1,4311	(39,44)	1,4164	1,4281	1,4151	1,4136	1,4139	1,4154	1,4082
(56,58)	1,4624	1,3914	(44,45)	1,4335	1,4357	1,4345	1,4377	1,4349	1,4362	1,4356
(58,59)	1,4763	1,4384	(48,53)	1,4059	1,3999	1,4094	1,4171	1,4072	1,4058	1,4015
(66,68)	1,4446	1,4045	(53,54)	1,4516	1,4481	1,4465	1,4435	1,4474	1,452	1,4408
(68,69)	1,4751	1,4317	(57,58)	1,3939	1,3943	1,398	1,399	1,3952	1,3939	1,3913
Ligação C—O (glicopiranosil)										
(3,5)	1,4645	1,431	(2,7)	1,4375	1,4385	1,4403	1,4376	1,4382	1,4382	1,4394
(5,6)	1,452	1,4105	(6,7)	1,4255	1,4249	1,4273	1,4261	1,4258	1,4248	1,4251
(11,15)	1,4776	1,4356	(10,11)	1,4497	1,4566	1,4484	1,4547	1,4529	1,454	1,4509
(15,16)	1,4758	1,4302	(11,12)	1,4074	1,4066	1,4079	1,4055	1,4062	1,4067	1,4034
(21,25)	1,4924	1,4575	(19,20)	1,4569	1,4421	1,4538	1,442	1,4341	1,4414	1,4474
(25,26)	1,4689	1,4372	(20,21)	1,4321	1,417	1,4319	1,4175	1,4051	1,4174	1,415
(31,35)	1,4769	1,4431	(28,29)	1,4449	1,4469	1,441	1,4471	1,4465	1,4478	1,4419
(35,36)	1,4581	1,4189	(29,30)	1,411	1,4087	1,4265	1,4116	1,4089	1,4106	1,416
(41,45)	1,4754	1,4379	(37,38)	1,4369	1,4418	1,4422	1,4376	1,4378	1,4383	1,4342
(45,46)	1,4391	1,3929	(38,39)	1,4114	1,4103	1,4114	1,4146	1,4159	1,4131	1,418
(51,55)	1,4715	1,4265	(46,47)	1,4604	1,4636	1,4605	1,4549	1,4606	1,46	1,459
(55,56)	1,4442	1,4262	(47,48)	1,4399	1,4399	1,4348	1,4224	1,4379	1,439	1,4371
(61,65)	1,4698	1,4379	(55,56)	1,4379	1,4385	1,4409	1,4455	1,4418	1,4388	1,4395
(65,66)	1,4646	1,4274	(56,57)	1,4363	1,4343	1,4336	1,4299	1,4324	1,4378	1,4339

Fonte: Frisch *et al*, 2009; Denningto; Keith; Millam, 2016.

Tabela S3 – Distâncias C-OH para a β -CD nativa e complexada

Distâncias ($\text{\AA}$) (C—OH)	BCD		Distâncias ($\text{\AA}$) (C—OH)	FLA	HER	LUT	QRT	FIS	KAE	BAI
	EXP	OPT								
Ligação C—OH										
(1,2)	1,4378	1,4273	(1,77)	1,4125	1,4125	1,4166	1,4131	1,4139	1,4132	1,4151
(13,14)	1,4313	1,4108	(4,76)	1,4173	1,4179	1,417	1,4064	1,4072	1,4178	1,4149
(23,24)	1,4338	1,4152	(5,75)	1,4247	1,4243	1,4243	1,4178	1,418	1,4243	1,4246
(53,54)	1,4397	1,4265	(13,16)	1,4075	1,4203	1,4042	1,4236	1,4189	1,4219	1,4134
(63,64)	1,4329	1,4168	(14,15)	1,432	1,4259	1,432	1,4273	1,4386	1,4267	1,4275
(33,34)	1,4304	1,4112	(22,25)	1,4266	1,4239	1,4266	1,4238	1,4235	1,4238	1,4234
(43,44)	1,4328	1,4098	(23,24)	1,4067	1,4102	1,4066	1,4095	1,4094	1,4097	1,4087
(71,73)	1,4519	1,4256	(31,34)	1,4225	1,4235	1,4088	1,4232	1,4215	1,4231	1,4219
(74,76)	1,4452	1,4205	(32,33)	1,4203	1,4214	1,4208	1,4224	1,4227	1,4225	1,4184
(77,79)	1,4382	1,4084	(40,43)	1,4224	1,4211	1,425	1,425	1,424	1,4254	1,4222
(80,82)	1,4482	1,4163	(41,42)	1,4176	1,4173	1,4183	1,4173	1,4173	1,4178	1,4153
(95, 97)	1,4458	1,4229	(49,52)	1,4024	1,4045	1,4026	1,4045	1,402	1,4017	1,4025
(92, 94)	1,448	1,4279	(50,51)	1,42	1,4361	1,4181	1,418	1,4168	1,4158	1,4197
(89, 91)	1,4387	1,4142	(59,62)	1,4086	1,4089	1,4092	1,4137	1,4143	1,4085	1,4106
(83, 85)	1,4427	1,4146	(60,61)	1,4209	1,4209	1,42	1,4212	1,4201	1,4209	1,4199
(86, 88)	1,4462	1,4304	(63,64)	1,4159	1,4183	1,4193	1,4196	1,4182	1,4189	1,4173
(107,109)	1,4465	1,4170	(65,66)	1,4154	1,4151	1,4158	1,4163	1,4147	1,4152	1,4153
(110,112)	1,4517	1,4252	(67,68)	1,4277	1,4173	1,4307	1,426	1,4271	1,427	1,4288
(101,103)	1,4502	1,4269	(69,70)	1,4303	1,4319	1,4297	1,4296	1,4296	1,4291	1,4272
(104,106)	1,447	1,4236	(71,72)	1,4214	1,4199	1,421	1,4199	1,4155	1,4199	1,4162
(98, 100)	1,439	1,4226	(73,74)	1,4154	1,4156	1,4149	1,416	1,4154	1,4157	1,4153

Fonte: Frisch *et al*, 2009; Denningto; Keith; Millam, 2016.

Tabela S4 – Distâncias C-O para a Mβ-CD nativa e complexada

<u>Distâncias</u> <u>°</u> <u>(A)</u> <u>(C—O)</u>	MBCD		<u>Distâncias</u> <u>°</u> <u>(A)</u> <u>(C—O)</u>	FLA	HER	LUT	QRT	FIS	KAE	BAI
	EXP	OPT								
<u>Ligação C—O (glicosídica)</u>										
(5,69)	1,47	1,4391	(5,69)	1,431	1,4253	1,4333	1,4324	1,4241	1,4277	1,429
(8,9)	1,4494	1,4154	(8,9)	1,4222	1,4154	1,4242	1,4346	1,4194	1,4238	1,4151
(9,10)	1,479	1,4309	(9,10)	1,4173	1,4163	1,4165	1,4184	1,4158	1,417	1,4155
(13,20)	1,4444	1,3935	(13,20)	1,3972	1,3922	1,4168	1,3967	1,4045	1,4053	1,3987
(20,21)	1,482	1,4478	(20,21)	1,443	1,4388	1,4405	1,4424	1,4379	1,4473	1,4414
(24,31)	1,4541	1,4026	(24,31)	1,3977	1,4051	1,3954	1,4	1,3987	1,4017	1,4147
(31,32)	1,4738	1,4358	(31,32)	1,4334	1,4261	1,432	1,4328	1,4293	1,4324	1,4296
(35,42)	1,4716	1,4236	(35,42)	1,4098	1,4056	1,4077	1,4048	1,4031	1,4062	1,4104
(42,43)	1,4786	1,4351	(42,43)	1,4344	1,4423	1,4416	1,4266	1,4327	1,4339	1,423
(46,53)	1,4565	1,4188	(46,53)	1,4021	1,413	1,4123	1,4109	1,4028	1,4025	1,4051
(53,54)	1,4749	1,4352	(53,54)	1,4273	1,4218	1,4215	1,4285	1,4264	1,4232	1,4191
(57,64)	1,4647	1,4238	(57,64)	1,4088	1,4074	1,4001	1,407	1,4036	1,4043	1,4075
(64,65)	1,4726	1,4278	(64,65)	1,4255	1,4332	1,4279	1,4328	1,4304	1,4298	1,4268
(68,69)	1,4577	1,4263	(68,69)	1,4206	1,4148	1,4316	1,4242	1,4221	1,4177	1,4075
<u>Ligação C—O (glicopiranosil)</u>										
(6,7)	1,4708	1,4333	(6,7)	1,4514	1,4596	1,4659	1,4651	1,4608	1,4607	1,4602
(7,8)	1,4566	1,4256	(7,8)	1,4086	1,4032	1,3984	1,3917	1,4037	1,4019	1,4057
(11,12)	1,4731	1,4353	(11,12)	1,4312	1,4245	1,4403	1,4243	1,441	1,4382	1,438
(12,13)	1,4551	1,4191	(12,13)	1,4214	1,4231	1,4016	1,4196	1,412	1,4163	1,4163
(22,23)	1,4722	1,4391	(22,23)	1,4306	1,429	1,4294	1,4318	1,4269	1,4287	1,4251
(23,24)	1,4616	1,4201	(23,24)	1,4233	1,4202	1,4234	1,424	1,4263	1,425	1,4128
(33,34)	1,477	1,4421	(33,34)	1,4434	1,4451	1,4418	1,4438	1,4437	1,4457	1,4518
(34,35)	1,4485	1,4041	(34,35)	1,4104	1,4103	1,4131	1,4108	1,4146	1,4133	1,4106
(44,45)	1,4863	1,4483	(44,45)	1,4393	1,4372	1,4373	1,4398	1,4366	1,4339	1,4504
(45,46)	1,4631	1,4097	(45,46)	1,4099	1,4071	1,4093	1,4108	1,4112	1,4093	1,4109
(55,56)	1,4787	1,4451	(55,56)	1,451	1,4493	1,4499	1,4464	1,4473	1,449	1,4504
(56,57)	1,454	1,4063	(56,57)	1,4179	1,4165	1,4218	1,4193	1,4209	1,4174	1,4166
(66,67)	1,4896	1,4574	(66,67)	1,4396	1,4389	1,4347	1,4365	1,4377	1,4387	1,4429
(67,68)	1,4557	1,3974	(67,68)	1,4066	1,4085	1,3982	1,4019	1,4043	1,4018	1,4145

Fonte: Frisch *et al*, 2009; Denningto; Keith; Millam, 2016.

Tabela S5 – Distâncias C-C para a Mβ-CD nativa e complexada

Distâncias ° (A) (C—C)	MBCD		Distâncias ° (A) (C—C)	FLA	HER	LUT	QRT	FIS	KAE	BAI
	EXP	OPT								
(3,4)	1,5303	1,534	(3,4)	1,5299	1,5421	1,5437	1,5421	1,5461	1,5426	1,5445
(3,8)	1,5488	1,5574	(3,8)	1,5551	1,5364	1,5381	1,5377	1,5391	1,5405	1,5404
(4,5)	1,5403	1,5411	(4,5)	1,5271	1,5364	1,534	1,5339	1,534	1,5307	1,5309
(5,6)	1,5393	1,5378	(5,6)	1,5466	1,5396	1,5405	1,5395	1,5392	1,5414	1,5394
(6,87)	1,5329	1,5332	(6,87)	1,53	1,5296	1,5265	1,5272	1,5294	1,5274	1,5287
(10,11)	1,5431	1,5499	(10,11)	1,5511	1,5593	1,5488	1,5505	1,554	1,5495	1,5517
(10,15)	1,5378	1,5422	(10,15)	1,572	1,5511	1,5472	1,5754	1,544	1,5404	1,5415
(11,85)	1,5276	1,5295	(11,85)	1,5352	1,5395	1,5364	1,5349	1,5374	1,5349	1,5377
(13,14)	1,5318	1,5403	(13,14)	1,5492	1,5448	1,5442	1,5534	1,5403	1,543	1,5404
(14,15)	1,5373	1,5416	(14,15)	1,5432	1,5418	1,5443	1,54	1,543	1,5409	1,5417
(21,22)	1,5346	1,5329	(21,22)	1,5529	1,566	1,5544	1,5451	1,5658	1,5532	1,5641
(21,26)	1,5383	1,5551	(21,26)	1,5351	1,5482	1,538	1,5345	1,5416	1,5338	1,5468
(22,83)	1,5266	1,5337	(22,83)	1,5358	1,5392	1,5305	1,537	1,5329	1,5356	1,5369
(24,25)	1,5332	1,5387	(24,25)	1,5761	1,5528	1,5719	1,5769	1,5691	1,5759	1,5529
(25,26)	1,5476	1,5664	(25,26)	1,5379	1,5295	1,5408	1,5348	1,5349	1,5363	1,5338
(32,33)	1,5293	1,5274	(32,33)	1,5451	1,5425	1,5429	1,5497	1,5449	1,5448	1,5398
(32,37)	1,5324	1,5504	(32,37)	1,5435	1,5339	1,5418	1,5431	1,5435	1,541	1,5406
(33,81)	1,5226	1,5244	(33,81)	1,545	1,5418	1,5444	1,5439	1,5434	1,5429	1,5394
(35,36)	1,5304	1,5442	(35,36)	1,5378	1,5419	1,5349	1,536	1,5358	1,5368	1,5373
(36,37)	1,5291	1,5345	(36,37)	1,5515	1,5721	1,5553	1,5523	1,5521	1,5554	1,5573
(43,44)	1,5265	1,5353	(43,44)	1,5275	1,5308	1,5328	1,5247	1,5285	1,5298	1,5314
(43,48)	1,5385	1,5396	(43,48)	1,5505	1,5494	1,5454	1,5479	1,548	1,5546	1,5502
(44,79)	1,5407	1,534	(44,79)	1,5283	1,5246	1,5267	1,5174	1,5263	1,5277	1,5301
(46,47)	1,5209	1,5348	(46,47)	1,546	1,5451	1,5378	1,5451	1,5425	1,5374	1,5379
(47,48)	1,5399	1,5541	(47,48)	1,5386	1,5298	1,5396	1,5347	1,545	1,5407	1,5404
(54,55)	1,5348	1,5329	(54,55)	1,5417	1,5443	1,5382	1,5443	1,542	1,5464	1,5433
(54,59)	1,535	1,5501	(54,59)	1,5305	1,5266	1,5306	1,5257	1,5295	1,5269	1,5319
(55,77)	1,5228	1,5244	(55,77)	1,5317	1,5317	1,5325	1,5326	1,5347	1,5337	1,5311
(57,58)	1,5312	1,5446	(57,58)	1,544	1,5604	1,5458	1,5513	1,5459	1,5527	1,5414
(58,59)	1,5303	1,5326	(58,59)	1,5649	1,5708	1,5689	1,5767	1,5738	1,5785	1,5608
(65,66)	1,5354	1,5458	(65,66)	1,5289	1,5316	1,5273	1,5314	1,5319	1,5301	1,5288
(65,71)	1,536	1,5372	(65,71)	1,5341	1,5433	1,5467	1,5403	1,5369	1,5396	1,5381
(66,75)	1,5254	1,5306	(66,75)	1,5295	1,5266	1,5288	1,5281	1,5289	1,5299	1,5293
(68,70)	1,5289	1,5596	(68,70)	1,553	1,542	1,545	1,5427	1,5433	1,545	1,5446
(70,71)	1,502	1,5625	(70,71)	1,5334	1,5346	1,5403	1,5354	1,5331	1,5309	1,5353

Fonte: Frisch *et al*, 2009; Denningto; Keith; Millam, 2016.

Tabela S6 – Distâncias C-O para a M β -CD nativa e complexada

<u>Distâncias</u> <u>$\text{\AA}$</u> <u>(C—OH)</u> <u>(O—CH₃)</u>	MBCD		<u>Distâncias</u> <u>$\text{\AA}$</u> <u>(C—O)</u>	FLA	HER	LUT	QRT	FIS	KAE	BAI
	EXP	OPT								
<u>Ligação C—OH</u>										
(4,89)	1,4372	1,4123	(4,89)	1,4154	1,4278	1,4191	1,4353	1,4201	1,4206	1,4214
(71,72)	1,441	1,411	(71,72)	1,4189	1,4192	1,4206	1,4192	1,4194	1,4189	1,4177
(75,76)	1,4377	1,4171	(75,76)	1,4267	1,4243	1,426	1,4263	1,4266	1,4263	1,4246
(77,78)	1,4357	1,4159	(77,78)	1,4223	1,4198	1,421	1,4201	1,4208	1,4211	1,4232
(79,80)	1,4381	1,4252	(79,80)	1,4089	1,413	1,417	1,4234	1,4168	1,4212	1,4167
(81,82)	1,4354	1,417	(81,82)	1,4117	1,4092	1,411	1,4121	1,4109	1,4116	1,4139
(83,84)	1,4394	1,418	(83,84)	1,4152	1,4223	1,4268	1,4111	1,4228	1,4147	1,4208
(85,86)	1,4375	1,4272	(85,86)	1,4114	1,4088	1,4177	1,4141	1,4176	1,4195	1,4174
(87,88)	1,4348	1,4152	(87,88)	1,4149	1,4099	1,4147	1,4132	1,4107	1,4122	1,4111
<u>Ligação O—CH₃</u>										
(1,2)	1,4511	1,4295	(1,2)	1,413	1,4207	1,4185	1,4195	1,4189	1,4187	1,4195
(16,17)	1,4524	1,4236	(16,17)	1,4293	1,4286	1,4368	1,4274	1,4326	1,4377	1,4357
(18,19)	1,4558	1,4309	(18,19)	1,42	1,4185	1,4201	1,4187	1,4199	1,4202	1,4195
(27,28)	1,4458	1,4169	(27,28)	1,4216	1,4211	1,4213	1,4212	1,4214	1,4209	1,4232
(29,30)	1,4478	1,4236	(29,30)	1,4208	1,4287	1,4223	1,4189	1,4194	1,4185	1,4175
(38,39)	1,4452	1,4199	(38,39)	1,4229	1,4294	1,4298	1,4213	1,4261	1,4198	1,4235
(40,41)	1,4559	1,4306	(40,41)	1,4171	1,4245	1,4199	1,4153	1,4183	1,4159	1,4162
(49,50)	1,4475	1,4211	(49,50)	1,4149	1,4173	1,4181	1,4197	1,4179	1,4149	1,4159
(51,52)	1,4464	1,4173	(51,52)	1,4135	1,4329	1,4264	1,4131	1,4173	1,4134	1,4153
(60,61)	1,4477	1,4266	(60,61)	1,4228	1,4307	1,4185	1,4248	1,4223	1,4216	1,4355
(62,63)	1,4542	1,4321	(62,63)	1,4177	1,4231	1,4192	1,4218	1,4211	1,4205	1,4215
(73,74)	1,4511	1,4345	(73,74)	1,4256	1,435	1,4258	1,4279	1,43	1,4261	1,4313

Fonte: Frisch *et al*, 2009; Denningto; Keith; Millam, 2016.

Tabela S7 – Distâncias C-O, C=O e C-C na FLA isolada e complexada

Distâncias (Å)	FLAVONA		
(C—O)	ISOL/OPT	βCD	MβCD
(4,21)	1,3727	1,3747	1,3685
(10,21)	1,365	1,3622	1,3643
(C=O)	ISOL/OPT	βCD	MβCD
(8,22)	1,2308	1,2499	1,2423
(C—C)	ISOL/OPT	βCD	MβCD
(1,2)	1,3867	1,3841	1,3856
(2,3)	1,4037	1,4065	1,4050
(3,4)	1,4001	1,3990	1,4003
(4,5)	1,3982	1,3973	1,3993
(5,6)	1,3888	1,3905	1,3884
(1,6)	1,4047	1,4064	1,4052
(3,8)	1,4816	1,4637	1,4741
(8,11)	1,4578	1,4430	1,4463
(10,11)	1,3582	1,3637	1,3580
(10,12)	1,4754	1,4792	1,4749
(12,13)	1,4053	1,4087	1,4050
(12,14)	1,405	1,4040	1,4037
(13,15)	1,3916	1,3921	1,3942
(15,19)	1,3967	1,3965	1,3974
(14,17)	1,393	1,3934	1,3948
(17,19)	1,3954	1,3936	1,3967

Fonte: Frisch *et al*, 2009; Denningto; Keith; Millam, 2016.

Tabela S8 – Distâncias C-O, C=O, C-OH e C-C na QUE isolada e complexada

Distâncias σ (Å) (C—O)	QUERCETINA		
	ISOL/OPT	β CD	M β CD
(3,31)	1,3557	1,3593	1,3635
(11,31)	1,3792	1,3710	1,3753
(C=O)	ISOL/OPT	β CD	M β CD
(8,16)	1,2425	1,2540	1,2465
(C—OH)	ISOL/OPT	β CD	M β CD
(1,12)	1,3597	1,3562	1,3606
(5,14)	1,3525	1,3499	1,3559
(10,17)	1,3521	1,3425	1,3594
(21,27)	1,3637	1,3722	1,3767
(25,29)	1,3746	1,3703	1,3703
(C—C)	ISOL/OPT	β CD	M β CD
(1,2)	1,389	1,3922	1,3899
(2,3)	1,3953	1,3913	1,3935
(3,4)	1,4125	1,4105	1,4158
(4,5)	1,4217	1,4254	1,4209
(5,6)	1,3911	1,3904	1,3886
(1,6)	1,4058	1,4046	1,4062
(4,8)	1,4534	1,4492	1,4470
(8,10)	1,4691	1,4621	1,4644
(10,11)	1,3638	1,3722	1,3663
(11,18)	1,4654	1,4721	1,4682
(18,19)	1,4103	1,4106	1,4142
(18,20)	1,4074	1,4109	1,4065
(20,23)	1,3938	1,3939	1,3899
(23,25)	1,3904	1,3902	1,3869
(21,25)	1,4059	1,4018	1,4045
(19,21)	1,387	1,3863	1,3917

Fonte: Frisch *et al*, 2009; Denningto; Keith; Millam, 2016.

Tabela S9 – Distâncias C-O, C=O, C-OH e C-C na HBT isolada e complexada

<u>Distâncias</u> (Å)	HERBACETINA		
(C—O)	ISOL/OPT	βCD	MβCD
(4,20)	1,3524	1,3604	1,3555
(9,20)	1,3758	1,3691	1,3733
(C=O)	ISOL/OPT	βCD	MβCD
(8,21)	1,2422	1,2551	1,2463
(C—OH)	ISOL/OPT	βCD	MβCD
(2,26)	1,3573	1,3551	1,3560
(6,28)	1,3709	1,3656	1,3566
(5,30)	1,3648	1,3548	1,3749
(10,22)	1,3535	1,3479	1,3538
(18,24)	1,3643	1,3611	1,3660
(C—C)	ISOL/OPT	βCD	MβCD
(1,2)	1,3918	1,3911	1,3883
(1,6)	1,4011	1,4019	1,4054
(2,3)	1,4195	1,4220	1,4239
(3,4)	1,4127	1,4086	1,4147
(3,8)	1,4571	1,4520	1,4532
(4,5)	1,4014	1,3966	1,4025
(5,6)	1,392	1,3933	1,3980
(8,10)	1,4672	1,4598	1,4696
(9,10)	1,3646	1,3731	1,3630
(9,11)	1,4635	1,4706	1,4647
(11,12)	1,4082	1,4107	1,4075
(11,13)	1,4113	1,4077	1,4111
(12,14)	1,3904	1,3886	1,3910
(13,16)	1,387	1,3887	1,3877
(14,18)	1,3989	1,3987	1,3985
(16,18)	1,3997	1,3979	1,3993

Fonte: Frisch *et al*, 2009; Denningto; Keith; Millam, 2016.

Tabela S10 – Distâncias C-O, C=O, C-OH e C-C na LUT isolado e complexado

<u>Distâncias</u> <u>(Å)</u>	LUTEOLINA		
(C—O)	ISOL/OPT	βCD	MβCD
(4,21)	1,3696	1,3729	1,3744
(10,21)	1,367	1,3590	1,3626
(C=O)	ISOL/OPT	βCD	MβCD
(8,22)	1,2295	1,2582	1,2380
(C—OH)	ISOL/OPT	βCD	MβCD
(2,27)	1,3531	1,3499	1,3481
(6,29)	1,3609	1,3559	1,3494
(17,23)	1,3615	1,3609	1,3623
(19,25)	1,3732	1,3685	1,3745
(C—C)	ISOL/OPT	βCD	MβCD
(1,2)	1,3954	1,3919	1,3971
(1,6)	1,4015	1,4028	1,4048
(2,3)	1,4191	1,4237	1,4213
(3,4)	1,4093	1,4124	1,4125
(3,8)	1,4821	1,4540	1,4743
(4,5)	1,3929	1,3869	1,3900
(5,6)	1,3906	1,3934	1,3974
(8,11)	1,4636	1,4425	1,4615
(10,11)	1,353	1,3605	1,3544
(10,12)	1,4731	1,4719	1,4736
(12,13)	1,403	1,4061	1,4024
(12,14)	1,4063	1,4049	1,4062
(14,17)	1,3887	1,3870	1,3888
(13,15)	1,3933	1,3934	1,3936
(15,19)	1,3915	1,3927	1,3911
(17,19)	1,4064	1,4050	1,4062

Fonte: Frisch *et al*, 2009; Denningto; Keith; Millam, 2016.

Tabela S11 – Distâncias C-O, C=O, C-OH e C-C no KAE isolado e complexado

<u>Distâncias</u> <u>(Å)</u>	KAEMPFEROL		
(C—O)	ISOL/OPT	βCD	MβCD
(4,21)	1,3561	1,3618	1,3544
(10,21)	1,3796	1,3728	1,3558
(C=O)	ISOL/OPT	βCD	MβCD
(8,22)	1,2424	1,2551	1,2447
(C—OH)	ISOL/OPT	βCD	MβCD
(2,23)	1,3524	1,3509	1,3547
(6,25)	1,3597	1,3585	1,3613
(11,27)	1,353	1,3463	1,3586
(19,29)	1,364	1,3608	1,3640
(C—C)	ISOL/OPT	βCD	MβCD
(1,2)	1,3913	1,3902	1,3911
(1,6)	1,4056	1,4042	1,4069
(2,3)	1,4216	1,4249	1,4207
(3,4)	1,4123	1,4103	1,4128
(4,5)	1,3951	1,3911	1,3957
(5,6)	1,3891	1,3910	1,3883
(3,8)	1,4541	1,4499	1,4554
(8,11)	1,4682	1,4594	1,4649
(10,11)	1,3638	1,3734	1,3627
(10,12)	1,4641	1,4719	1,4619
(12,13)	1,4088	1,4126	1,4054
(12,14)	1,4107	1,4100	1,4105
(13,15)	1,3904	1,3897	1,3930
(14,17)	1,387	1,3879	1,3851
(15,19)	1,3988	1,3985	1,4009
(17,19)	1,3995	1,3981	1,3987

Fonte: Frisch *et al*, 2009; Denningto; Keith; Millam, 2016.

Tabela S12 – Distâncias C-O, C=O, C-OH e C-C na FIS isolada e complexada

<u>Distâncias</u> ^o (Å)	FISETIN		
(C—O)	ISOL/OPT	βCD	MβCD
(4,20)	1,3574	1,3633	1,3575
(10,20)	1,3799	1,3697	1,3802
(C=O)	ISOL/OPT	βCD	MβCD
(8,21)	1,2438	1,2595	1,2457
(C—OH)	ISOL/OPT	βCD	MβCD
(6,26)	1,3604	1,3588	1,3618
(11,22)	1,3533	1,3515	1,3575
(15,28)	1,3628	1,3690	1,3691
(19,24)	1,374	1,3549	1,3592
(C—C)	ISOL/OPT	βCD	MβCD
(1,2)	1,3808	1,3806	1,3813
(1,6)	1,4126	1,4112	1,4122
(2,3)	1,4068	1,4084	1,4063
(3,4)	1,4059	1,4044	1,4058
(4,5)	1,3965	1,3928	1,3968
(5,6)	1,3911	1,3937	1,3909
(3,8)	1,451	1,4505	1,4223
(8,11)	1,4618	1,4509	1,4574
(10,11)	1,3683	1,3827	1,3686
(10,12)	1,4658	1,4679	1,4627
(12,13)	1,4108	1,4086	1,4096
(12,14)	1,4073	1,4069	1,4070
(14,17)	1,3927	1,3951	1,3925
(13,15)	1,3879	1,3809	1,3877
(15,19)	1,406	1,4077	1,4117
(17,19)	1,3908	1,3952	1,3962

Fonte: Frisch *et al*, 2009; Denningto; Keith; Millam, 2016.

Tabela S13 – Distâncias C-O, C=O, C-OH e C-C na BAI isolada e complexada nas ciclodextrinas

Distâncias (Å)	BAICALEIN		
(C—O)	ISOL/OPT	βCD	MβCD
(4,20)	1,3707	1,3679	1,3751
(9,20)	1,3664	1,3661	1,3620
(C=O)	ISOL/OPT	βCD	MβCD
(7,21)	1,2289	1,2276	1,2374
(C—OH)	ISOL/OPT	βCD	MβCD
(1,27)	1,4023	1,4014	1,3825
(2,22)	1,3491	1,3470	1,3412
(6,24)	1,355	1,3521	1,3530
(C—C)	ISOL/OPT	βCD	MβCD
(1,2)	1,3948	1,3962	1,3976
(1,6)	1,4017	1,4010	1,4063
(2,3)	1,4174	1,4178	1,4208
(3,4)	1,4102	1,4092	1,4090
(3,7)	1,4808	1,4830	1,4728
(4,5)	1,3947	1,3990	1,3901
(5,6)	1,3904	1,3945	1,3947
(7,10)	1,464	1,4674	1,4627
(9,10)	1,3528	1,3533	1,3541
(9,11)	1,4754	1,4757	1,4763
(11,12)	1,4053	1,4008	1,4051
(11,13)	1,4048	1,4036	1,4048
(12,14)	1,3917	1,3928	1,3919
(14,18)	1,3968	1,3947	1,3967
(13,16)	1,3932	1,3956	1,3933
(16,18)	1,3953	1,3956	1,3954

Fonte: Frisch *et al*, 2009; Denningto; Keith; Millam, 2016.

APÊNDICE B – Parâmetros eletrostáticos

Tabela S14 – Cargas atômicas NBO para a β -CD isolada

	N°	carga		N°	carga		N°	carga		N°	carga
O	1	-0,77313	C	41	0,02833	H	81	0,23517	H	121	0,48333
C	2	-0,11952	H	42	0,24947	O	82	-0,79042	H	122	0,23172
C	3	0,04492	C	43	-0,13116	C	83	0,02163	H	123	0,18011
H	4	0,23379	O	44	-0,75743	H	84	0,22451	H	124	0,48866
O	5	-0,59140	O	45	-0,57743	O	85	-0,76095	H	125	0,21880
C	6	0,38732	C	46	0,38341	C	86	0,04559	H	126	0,20997
H	7	0,20885	H	47	0,23933	H	87	0,22128	H	127	0,48650
O	8	-0,60140	O	48	-0,63449	O	88	-0,77480	H	128	0,23640
C	9	0,03351	C	49	0,03553	C	89	0,02619	H	129	0,20935
H	10	0,24108	H	50	0,24270	H	90	0,23476	H	130	0,48627
C	11	0,03248	C	51	0,05996	O	91	-0,78527	H	131	0,21104
H	12	0,23842	H	52	0,22850	C	92	0,06386	H	132	0,19068
C	13	-0,11011	C	53	-0,12284	H	93	0,21702	H	133	0,48049
O	14	-0,76883	O	54	-0,76468	O	94	-0,76588	H	134	0,49140
O	15	-0,63492	O	55	-0,62397	C	95	0,04158	H	135	0,51377
C	16	0,37460	C	56	0,40504	H	96	0,25873	H	136	0,50173
H	17	0,21406	H	57	0,22223	O	97	-0,75989	H	137	0,52178
O	18	-0,60061	O	58	-0,57177	C	98	0,04166	H	138	0,49730
C	19	0,04373	C	59	0,03458	H	99	0,23265	H	139	0,50131
H	20	0,25925	H	60	0,24636	O	100	-0,78234	H	140	0,51026
C	21	0,03256	C	61	0,02459	C	101	0,02929	H	141	0,48581
H	22	0,25934	H	62	0,27499	H	102	0,23383	H	142	0,48846
C	23	-0,12209	C	63	-0,12132	O	103	-0,77480	H	143	0,50656
O	24	-0,75362	O	64	-0,75023	C	104	0,04786	H	144	0,50006
O	25	-0,63696	O	65	-0,61055	H	105	0,25083	H	145	0,49512
C	26	0,36500	C	66	0,39672	O	106	-0,76429	H	146	0,49697
H	27	0,21806	H	67	0,21785	C	107	0,03027	H	147	0,50751
O	28	-0,59459	O	68	-0,61529	H	108	0,25781			
C	29	0,03346	C	69	0,03077	O	109	-0,76504			
H	30	0,23074	H	70	0,25203	C	100	0,03632			
C	31	0,04053	C	71	0,05973	H	111	0,25418			
H	32	0,24374	H	72	0,24173	O	112	-0,76971			
C	33	-0,10798	O	73	-0,76936	H	113	0,48869			
O	34	-0,74919	C	74	0,01402	H	114	0,23136			
O	35	-0,61765	H	75	0,25578	H	115	0,21247			
C	36	0,38209	O	76	-0,78623	H	116	0,23836			
H	37	0,23135	C	77	0,04542	H	117	0,19297			
O	38	-0,60292	H	78	0,20807	H	118	0,49741			
C	39	0,03204	O	79	-0,76154	H	119	0,23202			
H	40	0,22639	C	80	0,03381	H	120	0,20863			

Fonte: Frisch *et al*, 2009; Denningto; Keith; Millam, 2016

Tabela S15 – Cargas atômicas NBO para a M β -CD isolada

	Nº	carga		Nº	carga		Nº	carga		Nº	carga		Nº	carga
C	1	-0,329	C	41	-0,332	C	81	-0,11029	H	121	0,250	H	161	0,1949
O	2	-0,580	O	42	-0,621	O	82	-0,75787	H	122	0,234	H	162	0,1975
C	3	0,025	C	43	0,036	C	83	-0,11561	H	123	0,254	H	163	0,2462
C	4	0,034	C	44	0,038	O	84	-0,78401	H	124	0,241	H	164	0,4816
C	5	0,041	O	45	-0,604	C	85	-0,13621	H	125	0,207	H	165	0,2106
C	6	0,050	C	46	0,375	O	86	-0,76694	H	126	0,224	H	166	0,2193
O	7	-0,606	C	47	0,026	C	87	-0,10693	H	127	0,188	H	167	0,4871
C	8	0,380	C	48	0,061	O	88	-0,77329	H	128	0,202	H	168	0,2212
O	9	-0,610	O	49	-0,587	O	89	-0,80439	H	129	0,227	H	169	0,2310
C	10	0,040	C	50	-0,315	H	90	0,21163	H	130	0,215	H	170	0,4891
C	11	0,039	O	51	-0,573	H	91	0,20788	H	131	0,258	H	171	0,2106
O	12	-0,600	C	52	-0,318	H	92	0,21670	H	132	0,249	H	172	0,2215
C	13	0,404	O	53	-0,612	H	93	0,25246	H	133	0,215	H	173	0,4849
C	14	0,030	C	54	0,036	H	94	0,22390	H	134	0,244	H	174	0,2145
C	15	0,059	C	55	0,022	H	95	0,22832	H	135	0,226	H	175	0,2191
O	16	-0,592	O	56	-0,604	H	96	0,22427	H	136	0,217	H	176	0,5004
C	17	-0,316	C	57	0,399	H	97	0,24083	H	137	0,187	H	177	0,1919
O	18	-0,614	C	58	0,011	H	98	0,26453	H	138	0,216	H	178	0,2332
C	19	-0,324	C	59	0,056	H	99	0,25616	H	139	0,226	H	179	0,4864
O	20	-0,603	O	60	-0,593	H	100	0,21379	H	140	0,196	H	180	0,2295
C	21	0,042	C	61	-0,328	H	101	0,23940	H	141	0,194	H	181	0,1995
C	22	0,028	O	62	-0,602	H	102	0,22053	H	142	0,244	H	182	0,4982
O	23	-0,616	C	63	-0,324	H	103	0,21829	H	143	0,247	H	183	0,5202
C	24	0,376	O	64	-0,609	H	104	0,19165	H	144	0,236			
C	25	0,026	C	65	0,023	H	105	0,22411	H	145	0,266			
C	26	0,073	C	66	0,044	H	106	0,23111	H	146	0,237			
O	27	-0,569	O	67	-0,612	H	107	0,22569	H	147	0,249			
C	28	-0,321	C	68	0,392	H	108	0,20131	H	148	0,192			
O	29	-0,581	O	69	-0,619	H	109	0,25658	H	149	0,193			
C	30	-0,320	C	70	0,031	H	110	0,25094	H	150	0,225			
O	31	-0,596	C	71	0,047	H	111	0,20532	H	151	0,217			
C	32	0,051	O	72	-0,780	H	112	0,22426	H	152	0,205			
C	33	0,028	O	73	-0,603	H	113	0,22871	H	153	0,255			
O	34	-0,601	C	74	-0,330	H	114	0,22553	H	154	0,234			
C	35	0,404	C	75	-0,114	H	115	0,18835	H	155	0,221			
C	36	0,022	O	76	-0,754	H	116	0,20612	H	156	0,229			
C	37	0,032	C	77	-0,113	H	117	0,21931	H	157	0,234			
O	38	-0,582	O	78	-0,756	H	118	0,22027	H	158	0,502			
C	39	-0,323	C	79	-0,129	H	119	0,19124	H	159	0,238			
O	40	-0,599	O	80	-0,773	H	120	0,22660	H	160	0,225			

Fonte: Frisch *et al*, 2009; Denningto; Keith; Millam, 2016.

Tabela S16 – Cargas NBO para a FLA, QUE, HBT e LUT isoladas

		FLAVONA		QUERCETINA		HERBACETINA		LUTEOLINA
Nº		Carga		Carga		Carga		Carga
1	C	-0,24844	C	0,36924	C	-0,40097	C	-0,41390
2	C	-0,18044	C	-0,36006	C	0,37563	C	0,39896
3	C	-0,17889	C	0,38480	C	-0,23765	C	-0,24852
4	C	0,33757	C	-0,25343	C	0,33474	C	0,36902
5	C	-0,27207	C	0,40194	C	0,22372	C	-0,35865
6	C	-0,21171	C	-0,41634	C	0,29051	C	0,36587
7	H	0,24639	H	0,26786	H	0,23155	H	0,22695
8	C	0,49566	C	0,45347	C	0,45272	C	0,49060
9	H	0,25398	H	0,22905	C	0,30133	H	0,26587
10	C	0,37593	C	0,21138	C	0,20593	C	0,36878
11	C	-0,36915	C	0,29554	C	-0,13368	C	-0,36655
12	C	-0,10276	O	-0,67784	C	-0,18899	C	-0,10931
13	C	-0,20348	H	0,49513	C	-0,19423	C	-0,21721
14	C	-0,20482	O	-0,65343	C	-0,31942	C	-0,25154
15	C	-0,23354	H	0,49269	H	0,26847	C	-0,30239
16	H	0,24455	O	-0,60326	C	-0,28835	H	0,24684
17	C	-0,23335	O	-0,70577	H	0,26233	C	0,29004
18	H	0,25377	C	-0,11239	C	0,33698	H	0,26596
19	C	-0,22261	C	-0,25824	H	0,23415	C	0,26739
20	H	0,24566	C	-0,21975	O	-0,46106	H	0,23957
21	O	-0,47537	C	0,28670	O	-0,60232	O	-0,47799
22	O	-0,57553	H	0,26317	O	-0,70744	O	-0,56506
23	H	0,24636	C	-0,30493	H	0,51488	O	-0,69094
24	H	0,26487	H	0,26923	O	-0,68654	H	0,50751
25	H	0,25893	C	0,26447	H	0,49258	O	-0,71739
26	H	0,24383	H	0,23706	O	-0,65893	H	0,50716
27	H	0,24466	O	-0,69439	H	0,49058	O	-0,65064
28			H	0,50614	O	-0,71208	H	0,48935
29			O	-0,71929	H	0,50722	O	-0,68048
30			H	0,50586	O	-0,69233	H	0,49426
31			O	-0,46968	H	0,50889	H	0,25645
32			H	0,51507	H	0,25179		-0,41390

Fonte: Frisch *et al*, 2009; Denningto; Keith; Millam, 2016.

Tabela S17 – Cargas NBO para a KAE, FIS, BAI isoladas

KAEMPFEROL			FISETIN		BAICALEIN	
Nº		Carga		Carga		Carga
1	C	-0,41627	C	-0,32567	C	0,13410
2	C	0,40204	C	-0,16223	C	0,35817
3	C	-0,25305	C	-0,21106	C	-0,24405
4	C	0,38425	C	0,37071	C	0,36158
5	C	-0,36061	C	-0,33140	C	-0,35532
6	C	0,36908	C	0,35365	C	0,32854
7	H	0,22923	H	0,23949	C	0,49071
8	C	0,45325	C	0,45471	H	0,26618
9	H	0,26649	H	0,26516	C	0,36619
10	C	0,29596	C	0,30292	C	-0,36238
11	C	0,20869	C	0,20782	C	-0,10064
12	C	-0,13247	C	-0,11425	C	-0,20432
13	C	-0,18879	C	-0,25190	C	-0,20662
14	C	-0,19543	C	-0,22363	C	-0,23397
15	C	-0,31821	C	0,28719	H	0,24430
16	H	0,26923	H	0,27882	C	-0,23357
17	C	-0,28791	C	-0,30506	H	0,25367
18	H	0,25355	H	0,25401	C	-0,22490
19	C	0,33694	C	0,26609	H	0,24477
20	H	0,23482	O	-0,47032	O	-0,47812
21	O	-0,47124	O	-0,62002	O	-0,56202
22	O	-0,60317	O	-0,70148	O	-0,65365
23	O	-0,65320	H	0,51586	H	0,49742
24	H	0,49278	O	-0,71790	O	-0,68152
25	O	-0,67823	H	0,50572	H	0,50272
26	H	0,49530	O	-0,68042	H	0,24385
27	O	-0,70713	H	0,49667	O	-0,75443
28	H	0,51525	O	-0,69177	H	0,50200
29	O	-0,68615	H	0,50590	H	0,25838
30	H	0,49308	H	0,23670	H	0,24294
31	H	0,25192	H	0,26569		0,13410

Fonte: Frisch *et al*, 2009; Denningto; Keith; Millam, 2016.

Tabela S18 – Cargas NBO para a FLA, QUE, HBT e LUT complexadas com a β -CD

		FLAVONA	QUERCETINA	HERBACETINA	LUTEOLINA			
Nº		Carga	Carga	Carga	Carga			
148	C	-0,23909	C	-0,40357	C	-0,39102	C	-0,39675
149	C	-0,17302	C	0,40741	C	0,38160	C	0,40697
150	C	-0,17766	C	-0,24927	C	-0,23213	C	-0,24225
151	C	0,35268	C	0,38429	C	0,33524	C	0,37416
152	C	-0,27283	C	-0,38549	C	0,22005	C	-0,35261
153	C	-0,23169	C	0,37070	C	0,29945	C	0,36793
154	H	0,24921	H	0,23091	H	0,23141	H	0,23287
155	C	0,52013	C	0,46825	C	0,46769	C	0,50530
156	H	0,27109	H	0,28349	C	0,32288	H	0,28313
157	C	0,40165	C	0,31158	C	0,20467	C	0,40789
158	C	-0,37056	C	0,22441	C	-0,13988	C	-0,38690
159	C	-0,11051	C	-0,11312	C	-0,18427	C	-0,11631
160	C	-0,20757	C	-0,21246	C	-0,19813	C	-0,21547
161	C	-0,20636	C	-0,27927	C	-0,31149	C	-0,25177
162	C	-0,23019	C	-0,29420	H	0,28177	C	-0,29382
163	H	0,26714	H	0,28729	C	-0,28526	H	0,26912
164	C	-0,22659	C	0,27954	H	0,23378	C	0,29296
165	H	0,23238	H	0,25214	C	0,34454	H	0,24429
166	C	-0,20989	C	0,27474	H	0,23561	C	0,27946
167	H	0,24314	H	0,24171	O	-0,45965	H	0,23954
168	O	-0,46891	O	-0,46415	O	-0,65797	O	-0,46554
169	O	-0,65139	O	-0,65639	O	-0,72975	O	-0,68258
170	H	0,25396	O	-0,72150	H	0,51979	O	-0,69091
171	H	0,26456	H	0,52112	O	-0,67539	H	0,50975
172	H	0,26428	O	-0,71169	H	0,48847	O	-0,70433
173	H	0,24276	H	0,51531	O	-0,65293	H	0,50356
174	H	0,24599	O	-0,70894	H	0,48801	O	-0,64599
175			H	0,50478	O	-0,69167	H	0,49095
176			O	-0,64653	H	0,49997	O	-0,66627
177			H	0,49043	O	-0,71594	H	0,49557
178			O	-0,66634	H	0,51612	H	0,26749
179			H	0,49454	H	0,24952		

Fonte: Frisch *et al*, 2009; Denningto; Keith; Millam, 2016.

Tabela S19 – Cargas NBO para a KAE, FIS, BAI complexadas com a β -CD

KAEMPFEROL			FISETIN		BAICALEIN	
Nº		Carga		Carga		Carga
148	C	-0,40140	C	-0,31317	C	0,13251
149	C	0,40247	C	-0,15547	C	0,36413
150	C	-0,25067	C	-0,20950	C	-0,24267
151	C	0,37757	C	0,35786	C	0,35552
152	C	-0,36717	C	-0,34589	C	-0,40446
153	C	0,36698	C	0,35268	C	0,33285
154	H	0,23085	H	0,24118	C	0,49154
155	C	0,46900	C	0,45788	H	0,28256
156	H	0,28000	H	0,28165	C	0,36018
157	C	0,32154	C	0,33326	C	-0,37862
158	C	0,21268	C	0,20107	C	-0,10186
159	C	-0,13885	C	-0,13069	C	-0,21277
160	C	-0,18494	C	-0,26900	C	-0,21620
161	C	-0,20588	C	-0,23226	C	-0,22144
162	C	-0,31320	C	0,26180	H	0,23392
163	H	0,28428	H	0,27449	C	-0,23241
164	C	-0,28208	C	-0,28133	H	0,25672
165	H	0,23335	H	0,23052	C	-0,21898
166	C	0,34358	C	0,30951	H	0,22903
167	H	0,23445	O	-0,46259	O	-0,46958
168	O	-0,46827	O	-0,67769	O	-0,55664
169	O	-0,65921	O	-0,73230	O	-0,64369
170	O	-0,64856	H	0,52477	H	0,49219
171	H	0,49050	O	-0,67640	O	-0,66887
172	O	-0,67119	H	0,50544	H	0,49786
173	H	0,49473	O	-0,67226	H	0,25147
174	O	-0,72653	H	0,49569	O	-0,74847
175	H	0,52023	O	-0,73183	H	0,49766
176	O	-0,67501	H	0,51969	H	0,27922
177	H	0,48859	H	0,25470	H	0,24078
178	H	0,25343	H	0,26616		

Fonte: Frisch *et al*, 2009; Denningto; Keith; Millam, 2016.

Tabela S20 – Cargas NBO para a FLA, QUE, HBT e LUT complexadas com a M β -CD

	FLAVONA		QUERCETINA		HERBACETINA		LUTEOLINA	
Nº		Carga		Carga		Carga		Carga
184	C	-0,21474	C	0,36871	C	0,32629	C	0,38033
185	C	-0,27600	C	-0,35586	C	0,18795	C	-0,36527
186	C	0,35011	C	0,38141	C	0,34074	C	0,36669
187	C	-0,17095	C	-0,25417	C	-0,24471	C	-0,25619
188	C	-0,17808	C	0,39526	C	0,38444	C	0,39379
189	C	-0,24836	C	-0,41597	C	-0,38291	C	-0,42687
190	H	0,24764	H	0,29306	C	0,45499	H	0,25896
191	C	0,51322	C	0,45130	H	0,25053	C	0,50406
192	H	0,24609	H	0,22437	C	0,20814	H	0,25825
193	C	-0,34741	C	0,20239	C	0,29516	C	-0,36909
194	C	0,39669	C	0,31149	O	-0,72227	C	0,37555
195	O	-0,62676	O	-0,67317	H	0,52671	O	-0,69797
196	C	-0,08803	H	0,48947	O	-0,70172	H	0,52257
197	C	-0,21843	O	-0,65830	H	0,52055	O	-0,71829
198	C	-0,22026	H	0,48960	O	-0,62041	H	0,51895
199	C	-0,25225	O	-0,61739	O	-0,71042	O	-0,61752
200	H	0,26244	O	-0,72426	C	-0,12781	C	-0,10518
201	C	-0,24776	C	-0,11054	C	-0,20168	C	-0,25250
202	H	0,26045	C	-0,24956	C	-0,19011	C	-0,21689
203	C	-0,24442	C	-0,22387	C	-0,29059	C	0,28907
204	H	0,24100	C	0,26543	H	0,25932	H	0,26576
205	O	-0,46979	H	0,27938	C	-0,31882	C	-0,30256
206	H	0,26501	C	-0,31444	H	0,26864	H	0,24649
207	H	0,24494	H	0,26237	C	0,33245	C	0,26474
208	H	0,28154	C	0,25702	H	0,23321	H	0,23821
209	H	0,24455	H	0,26755	O	-0,68946	O	-0,69185
210	H	0,26625	O	-0,72310	H	0,49179	H	0,50655
211			H	0,50682	O	-0,46556	O	-0,71915
212			O	-0,76572	H	0,51371	H	0,50594
213			H	0,53747	O	-0,75807	O	-0,47840
214			O	-0,46151	H	0,52408	H	0,25132
215			H	0,51486	H	0,24862		0,38033

Fonte: Frisch *et al*, 2009; Denningto; Keith; Millam, 2016.

Tabela S21 – Cargas NBO para o KAE, FIS e BAI complexadas com a M β CD

KAEMPFEROL			FISETIN		BAICALEIN	
Nº		Carga		Carga		Carga
184	C	0,36577	C	0,35037	C	0,33025
185	C	-0,35884	C	-0,33054	C	-0,36334
186	C	0,38547	C	0,37065	C	0,35346
187	C	-0,25211	C	-0,20877	C	-0,24482
188	C	0,39796	C	-0,16499	C	0,35564
189	C	-0,41813	C	-0,32784	C	0,16748
190	H	0,28200	H	0,26699	H	0,25613
191	C	0,45150	C	0,45185	C	0,49415
192	H	0,22545	C	0,19857	C	-0,36348
193	C	0,19767	C	0,31712	C	0,36667
194	C	0,30934	O	-0,68182	O	-0,71650
195	O	-0,67854	H	0,49482	H	0,52514
196	H	0,49192	O	-0,62925	O	-0,69703
197	O	-0,65642	C	-0,12295	H	0,52682
198	H	0,49008	C	-0,22631	O	-0,60223
199	O	-0,61414	C	-0,23902	C	-0,09736
200	O	-0,71616	C	-0,31585	C	-0,20811
201	C	-0,13564	H	0,25236	C	-0,20591
202	C	-0,19723	C	0,27418	C	-0,23490
203	C	-0,19571	H	0,27619	H	0,25404
204	C	-0,26410	C	0,29025	C	-0,23499
205	H	0,25476	O	-0,46927	H	0,24387
206	C	-0,33771	H	0,24476	C	-0,22815
207	H	0,26484	H	0,26374	H	0,24343
208	C	0,34192	H	0,23703	O	-0,47823
209	H	0,22148	O	-0,70609	O	-0,77624
210	O	-0,73152	H	0,51101	H	0,52737
211	H	0,51934	O	-0,72630	H	0,25545
212	O	-0,46465	H	0,52761	H	0,24214
213	H	0,51101	O	-0,75281	H	0,24139
214	H	0,27428	H	0,52849		

Fonte: Frisch *et al*, 2009; Denningto; Keith; Millam, 2016.

APÊNDICE C – Parâmetros energéticos

Tabela S22 – Energias absolutas (em Hartree) das espécies isoladas e complexadas

<u>Flavonóide</u>	<u>opt</u>	FLV(sp)/βCD	<u>E_{def}</u>	FLV(sp)/MβCD	<u>E_{def}</u>
FLAVONA	-728,087	-728,0844	0,0026665	-728,0861	0,0009480
QUERCETINA	-1104,18	-1.104,163	0,0175993	-1104,173	0,0080446
HERBACETINA	-1.028,96	-1.028,959	0,0024972	-1.028,959	0,0020564
LUTEOLINA	-1.104,18	-1.104,175	0,0141991	-1104,185	0,0037458
KAEMPFEROL	-1.028,96	-1.028,955	0,0138822	-1.028,966	0,0022931
Fisetin	-1.028,97	-1.028,957	0,0183598	-1.028,971	0,0039346
BAICALEIN	-953,739	-953,7381	0,0016729	-953,7355	0,0042398

Fonte: Frisch *et al*, 2009; Denningto; Keith; Millam, 2016.

Tabela S23 – Energias de deformação dos FLVs (em Hartree)

<u>Espécie</u>	<u>Isolada</u>	FLV/ β CD	FLV/M β CD
FLAVONA	-728,087	-5003,37	-5474,97
QUERCETINA	-1104,189	-5379,47	-5851,10
HERBACETINA	-1104,18	-5379,45	-5851,11
LUTEOLINA	-1028,96	-5304,26	-5775,91
KAEMPFEROL	-1028,97	-5304,24	-5775,88
Fisetin	-1028,98	-5304,26	-5775,91
BAICALEIN	-953,74	-5229,02	-5700,68
β CD	-4275,25		
M β CD	-4746,87		

Fonte: Frisch *et al*, 2009; Denningto; Keith; Millam, 2016.