

Universidade de Brasília
Instituto de Química

Abordagem da Química das Fragrâncias de Almíscares por Estudos Teóricos e Espectroscópicos

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

Aluna: Daniela Regina Bazuchi Magalhães

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

Brasília, março de 2010

“Bastaria considerar, na pobre medida em que é possível, quem é Deus, para que, sabendo-nos seus filhos, empreendêssemos caminhos de infância espiritual. Filhos pequenos de Deus; é isso o que somos e como tal devemos viver, evitando a idiotice de querer aparentar na nossa conduta uma maioridade que, perante Deus, é um absurdo.”

Ocáriz, F.; Celaya, I.; *Viver como filhos de Deus*; Lisboa

Ed. Rei dos Livros, 2000, pág 99.

“Na linha do horizonte, meus filhos, parecem unir-se o céu e a terra. Mas não; onde se juntam de veras é nos vossos corações, quando viveis santamente a vida de cada dia...”

S. Josemaría Escrivá de Balaguer, da homilia *Amar o mundo apaixonadamente*, pronunciada em 8-X-1967.

Ao meu amor, meu melhor amigo, meu eterno marido,
Leslei.

À minha filha, verdadeira alegria e riqueza,
Maria Regina.

Aos meus amados pais,
Kathia e Vítor.

Aos meus sogros,
D. Graça e S. Magal.

Às amigas do Centro Cultural Lajedo.

Às minhas amigas e professoras,
Elaine e Inês, orientadora e co-orientadora,
pela paciência no ensino e alegria da companhia.

-AGRADECIMENTOS-

- ✓ Agradeço a toda minha família, de modo especial a meus avós D. Iolanda, S. Geraldo e D. Maria. Obrigada por tudo!
- ✓ Aos amigos Vítor, Luciana, Denise, Angélica e, de modo especial, à minha amiga Érica.
- ✓ Às minhas amigas Célia e Leninha, pela carinhosa participação na minha vida em família.
- ✓ Ao Instituto de Química/UnB e à Capes pelo apoio financeiro.
- ✓ Ao Prof. Mohamed Ghoul, de LIBio/ENSAIA/INPL, em Nancy-França, pelo acesso à licença do MS versão 4.4.
- ✓ À Professora Inês S. Resck, pelos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C gentilmente fornecidos.

-RESUMO-

Ambas as lactonas pentadecanolídeo e exaltolídeo foram largamente empregadas pela indústria dos perfumes por serem almíscares de odor persistente e suave, com alto poder fixativo. Contudo, por serem de origem animal (costumeiramente extraídas da glândula anal do veado almiscareiro), seu emprego, além do alto custo, também é controlado pelos grupos ativistas ecológicos e por todos os amantes dos animais. De natureza química semelhante, a globanona, de origem vegetal, entra na composição das fragrâncias substituindo a nota de fundo sem substituir o papel de fixador. No entanto, sendo potencialmente tóxicos, fixadores sintéticos foram denunciados pelo grupo ativista Greenpeace. O efeito imediato foi a queda vertiginosa nas vendas de doze dentre os mais conhecidos perfumes no mundo. Assim, novas gerações de almíscares sintéticos entraram no mercado, tais como os nitro-compostos e ésteres de cadeia aberta, entre outros químicos sintéticos e frustrando os perfumistas, que permanecem suspirosos pelo *musk* do pentadecanolídeo e exaltolídeo.

A fim de direcionar a identificação de novos odorantes de comprovada atividade e interesse, uma das teorias que relacionam estrutura-odor (a teoria vibracional) afirma ser possível enquadrar teoricamente um odorante em uma das grandes classes de perfumes, caso este apresente determinados modos vibracionais, ou, em outras palavras, apresente específicas bandas no espectro de IV. Para os almíscares estas bandas são centradas nas frequências de 700, 1000 e 1500 cm^{-1} . Nesta dissertação, o pentadecanolídeo, o exaltolídeo, a globanona e o galaxolídeo tiveram suas estruturas minimizadas energeticamente, por MM e DM, e seus espectros previstos teoricamente através dos métodos quânticos *ab initio* DFT e o semi-empírico AM1. Enquanto os resultados por AM1 falharam na previsão dos espectros de IV, por DFT estes foram corretamente calculados, e satisfizeram com perfeição as exigências da teoria vibracional.

-ABSTRACT-

Both pentadecanolide and exaltolide compounds were widely used by the perfume industry for their soft and persistent odor of musks, with high fixative power. However, once they have animal origin (customarily found in anal glands of the musk deer), their usage is controlled by high costs and, also, by environmental activist groups and by all animal lovers. A chemically similar compound, the globanone, found in vegetable oils, replaces the base note in the composition of fragrances without replacing the fixative role. However, some synthetic compounds are potentially toxic, and synthetic fixatives were denounced by the activist group Greenpeace. The immediate effect was a sharp drop in sales of twelve of the best known perfumes in the world. Thus, new generations of synthetic musks have appeared in the market, such as nitro-compounds and open chain esters, entertaining synthetic chemists and frustrating the perfumers, who keep recalling the *musk* found in pentadecanolide and exaltolide.

In order to direct the identification of new odorants with proven activity and interest, one of the theories that relate structure-odor (vibrational theory) claims to be theoretically possible to frame an odorant in one of the major classes of perfume, by analyzing its own vibrational modes, or, in other words, by marking its specific bands in the IR spectrum. To be classified as musk, one should show three bands centered at 700, 1000 and 1500 cm^{-1} frequencies. In this dissertation, pentadecanolide, exaltolide, globanone and galaxolide had their structures adjusted and energies minimized by MM and MD, so to have their spectra calculated by the *ab initio quantum* methods DFT and semi-empirical *quantum* method AM1. While the results of AM1 failed in predicting the IR spectra, by DFT these were correctly calculated, and perfectly fulfilled the requirements of vibrational theory.

-ÍNDICE-

| | |
|-----------------------|------|
| Lista de Tabelas..... | x |
| Lista de Figuras..... | xiii |

| | |
|--|-----|
| Capítulo 1. Introdução | 01 |
| Capítulo 2. Métodos e Metodologia | 27 |
| Capítulo 3. Resultados e Discussão | |
| Parte 1. Das construções geométricas às trajetórias de dinâmica. | 39 |
| Parte 2. Da otimização das geometrias por DFT. | 74 |
| Parte 3. Da otimização das geometrias por AM1. | 92 |
| Parte 4. Espectros teóricos e teoria vibracional. | 110 |
| Capítulo 4. Conclusões | 151 |
| Capítulo 5. Bibliografia | 156 |

Anexos

Anexo 1. Parâmetros de input para otimização de base do confórmero pentadecanolídeo A' segundo cálculos AM1.

Anexo 2. Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C para o pentadecanolídeo-A', do banco de dados SDBS.

Anexo 3. Espectros de RMN de ^{13}C experimental do pentadecanolídeo entre 0 a 200 ppm; 70 a 170 ppm e 22 a 36 ppm.

Anexo 4. Espectro de RMN de ^{13}C experimental do exaltolídeo entre 10 a 200 ppm, 40 a 170 ppm, 19 a 29 ppm; segundo técnica de APT.

Anexo 5. Espectro de RMN de ^1H experimental do exaltolídeo entre 0 a 8 ppm, 2,2 a 5,3 ppm, 1,1 a 2,4 ppm.

-LISTA DE TABELAS-

| | |
|---|----|
| Tabela 1. Quantidade de componente evaporado em função do tempo | 9 |
| Tabela 2. Frações evaporadas de cada um dos componentes para $t \rightarrow \infty$ | 9 |
| Tabela 3. Frações de evaporação dos componentes das composições A e B | 10 |
| Tabela 4. Freqüência central para os picos mais relevantes nos espectros do foracantolídeo, recifeiolídeo e exaltolídeo | 22 |
| Tabela 5. Comparação das intensidades dos picos observados nas regiões diagnósticas de almíscares- foracantolídeo, recifeiolídeo e exaltolídeo | 22 |
| Tabela 6. Dados geométricos obtidos antes e após otimização da geometria inicial do pentadecanolídeo | 40 |
| Tabela 7. Distância entre $O_{\text{intracíclico}}-C8$ para os pares C-C' e D-D' do pentadecanolídeo. | 49 |
| Tabela 8. Energias totais dos pares conformacionais para o pentadecanolídeo. | 50 |
| Tabela 9. Valores das correções observadas após otimização da geometria dos compostos (<i>R</i>)-exaltolídeo e (<i>S</i>)-exaltolídeo | 51 |
| Tabela 10. Energias dos pares conformacionais para o (<i>R</i>)-exaltolídeo | 55 |
| Tabela 11. Valores energéticos, estático a 650 K, e minimizados para o (<i>S</i>)-exaltolídeo | 59 |
| Tabela 12. Energias estáticas a 650 K e já otimizadas das geometrias representativas do espaço conformacional do (4 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-galaxolídeo | 63 |
| Tabela 13. Valores de distância antes e após minimização das conformações A e B para o (4 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-galaxolídeo. | 65 |
| Tabela 14. Energias das geometrias selecionadas para o (4 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-galaxolideo. | 65 |
| Tabela 15. Valores de energia das geometrias selecionadas para <i>cis</i> -globanona. | 69 |
| Tabela 16. Valores de energia das geometrias selecionadas para a <i>trans</i> -globanona. | 71 |
| Tabela 17. Valores de energia e cargas atômicas obtidos na minimização do pentadecanolídeo A'. | 77 |

| | |
|--|-----|
| Tabela 18. Valores teóricos obtidos nas correções de geometria dos confórmeros mais estáveis de cada um dos odorantes, pelo método quântico DFT | 80 |
| Tabela 19. Valores das propriedades termodinâmicas dos isômeros do exaltolídeo, da globanona e do galaxolídeo a temperatura ambiente, calculados por DFT. .. | 88 |
| Tabela 20. Diversos valores de energia e carga para os confórmeros mais estáveis de cada um dos odorantes. | 98 |
| Tabela 21. Modos vibracionais nos quais consta o estiramento da ligação C-O para o pentadecanolídeo, por DFT | 115 |
| Tabela 22. Modos vibracionais nos quais consta o estiramento da ligação da acila para o pentadecanolídeo, por DFT | 115 |
| Tabela 23. Modos vibracionais nos quais constam os estiramentos simétricos e antissimétricos das ligações C-H para o pentadecanolídeo, por DFT | 116 |
| Tabela 24. Resumo das principais freqüências e intensidades vibracionais para validação do espectro teórico, por DFT, do pentadecanolídeo. | 117 |
| Tabela 25. Resumo dos principais freqüências e intensidades vibracionais para validação do espectro teórico, por AM1, do pentadecanolídeo. | 119 |
| Tabela 26. Listagem das freqüências teóricas próximas a 700, 1000, 1500 e 2200 cm^{-1} , obtidas por DFT para o pentadecanolídeo G'. | 121 |
| Tabela 27. Modos vibracionais referentes aos estiramentos da ligação C-O para os isômeros do exaltolídeo, por DFT. | 125 |
| Tabela 28. Modos vibracionais referentes aos estiramentos da ligação C=O para os isômeros do exaltolídeo, por DFT. | 126 |
| Tabela 29. Modos vibracionais nos quais constam os estiramentos simétricos e antissimétricos das ligações C-H em $-\text{CH}_2-$ para os isômeros do exaltolídeo, por DFT. | 126 |

| | |
|---|-----|
| Tabela 30. Modos vibracionais nos quais constam os estiramentos das ligações C-H em -CH ₃ para os isômeros do exaltolídeo, por DFT. | 127 |
| Tabela 31. Principais frequências teóricas, por AM1, para os isômeros do exaltolídeo. | 129 |
| Tabela 32. Listagem das frequências teóricas próximas a 700, 1000 e 1500 cm ⁻¹ , obtidas por DFT para (<i>R</i>)-exaltolídeo B' e (<i>S</i>)-exaltolídeo D'. | 131 |
| Tabela 33. Principais modos vibracionais, para os isômeros do galaxolídeo, por DFT. | 134 |
| Tabela 34. Principais modos vibracionais, obtidos por AM1 para (4 <i>S</i> ,7 <i>R</i>) e (4 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-galaxolídeo. | 136 |
| Tabela 35. Frequências teóricas em 700, 1000 e 1500 cm ⁻¹ , obtidas por DFT para os isômeros do galaxolídeo. | 138 |
| Tabela 36. Modos vibracionais referentes às deformações dos hidrogênios da dupla ligação nos isômeros da globanona, por DFT. | 141 |
| Tabela 37. Modos vibracionais nos quais constam os estiramentos simétricos e antissimétricos das ligações C-H em CH ₂ para os isômeros da globanona, por DFT. | 143 |
| Tabela 38. Principais frequências teóricas, por AM1, para os isômeros da globanona. | 146 |
| Tabela 39. Listagem das frequências teóricas próximas a 700, 1000 e 1500 cm ⁻¹ , obtidas por DFT para a <i>cis</i> -globanona C' e a <i>trans</i> -globanona D'. | 147 |

-LISTA DE FIGURAS-

| | |
|--|----|
| Figura 1. Primeiras fragrâncias obtidas sinteticamente..... | 1 |
| Figura 2. Moléculas que nunca estarão numa formulação de perfume: 3-metilbutano-1-tiol e metilmercaptana, da esquerda para a direita, respectivamente. | 2 |
| Figura 3. Grandes classes de fragrâncias. | 3 |
| Figura 4. OBPs IIa (A) e IIb (B) humanas. | 5 |
| Figura 5. Sistema olfativo. | 6 |
| Figura 6. Modelos cinéticos para dinâmica de absorção-evaporação sobre a pele. | 7 |
| Figura 7. Taxas de evaporação do dihidromircenol para as composições A (a) e B (b). | 11 |
| Figura 8. Comparação entre os comportamentos do linalol na composição A e do 15-pentadecanolídeo na composição B. | 12 |
| Figura 9. No momento A, o receptor aceita os elétrons do doador NADPH. Estes, porém, não podem percorrer o espaço do sítio ativo porque o <i>gap</i> de energia não lhes é apropriado. Quando o sítio é ocupado (B), os elétrons são capazes de perder energia no tunelamento, pois o modo vibracional do odorante (representado pelo dipolo elástico) passa a ser igual ao <i>gap</i> de energia. Com o fluxo de elétrons, a ponte dissulfeto que liga o receptor à proteína G é reduzida, liberando G α | 14 |
| Figura 10. Espectro do <i>trans</i> -2-hexenal: um exemplo de espectro obtido teoricamente (linhas) e após sua convolução (bandas). | 15 |
| Figura 11. Espectros superpostos de odorantes almiscarados, segundo dois grandes grupos: compondo o primeiro espectro estão os almíscares policíclicos tetralina, indano, e 7-hidróxi-cumarina (ou umbelliferone), os almíscares macrocíclicos muscona (uma ciclopentadecanona metilada), exaltolídeo, muskR1 (11-oxa-hexadecanolide ou musk lactona) e ciclomusk, bem como o almíscar alicíclico helvetolídeo. Compõem o segundo espectro os nitro-almíscares musk ambrette, musk cetona e moskene | 16 |

| | |
|--|----|
| Figura 12. Lactonas obtidas no laboratório do IQ-UnB. | 18 |
| Figura 13. Espectros do foracantolídeo (a), recifeiolídeo (b) e exaltolídeo (c), nos quais as bandas diagnósticas são evidenciadas segundo a teoria vibracional..... | 20 |
| Figura 14. <i>Moschus moschiferus</i> e <i>Ondorata zibethicus</i> | 24 |
| Figura 15. (<i>R</i>)-exaltolídeo (1), (<i>S</i>)-exaltolídeo (2), pentadecanolídeo (3), <i>cis</i> -globanona (4), <i>trans</i> -globanona (5), (<i>4S,7R</i>)-galaxolídeo (6) e (<i>4S,7S</i>)-galaxolídeo (7); os sete almíscares sob análise nesta dissertação. | 25 |
| Figura 16. Ilustração gráfica dos termos contidos na Equação 4. | 30 |
| Figura 17. Geometria do pentadecanolídeo antes e depois da otimização da energia total molecular. | 40 |
| Figura 18. Gráficos de “T x t” e “E x t” para o pentadecanolídeo, trajetória de dinâmica efetuada a 300 K, durante 1 ns. | 41 |
| Figura 19. Gráficos de “T x t” e “E x t” para o pentadecanolídeo, trajetória dinâmica efetuada a 500 K, durante 1 ns. | 42 |
| Figura 20. Gráficos das contribuições para os termos de energia potencial e interações não-ligadas. Interpretação de trajetórias dinâmicas a 650 K, por tempos de 1 ns e 300 ps. | 44 |
| Figura 21. Gráficos das flutuações para Temperatura x Tempo de trajetória. Interpretação de trajetórias dinâmicas a 650 K, por tempos de 1 ns e 300 ps. | 45 |
| Figura 22. Gráficos de trajetória dinâmica conduzida a 650 K, por 300 ps, para o pentadecanolídeo. | 47 |
| Figura 23. Representantes geométricos dos movimentos moleculares da trajetória a 650 K e confórmeros obtidos após minimização. Numeração química dos átomos de carbono nas conformações C’ e D’. Confórmeros F’ e G’ em nova perspectiva, evidenciando a mudança de orientação do grupo lactônico. | 48 |

- Figura 24.** Os conformémeros mais estáveis do pentadecanolídeo à esquerda, e os conformémeros menos estáveis à direita.50
- Figura 25.** Geometrias iniciais não-otimizadas (à esquerda) e otimizadas (à direita) do (*R*)-exaltolídeo (conformação 2) e do (*S*)-exaltolídeo (conformação 3). Conformémeros 2b e 3b têm em evidência seus carbonos α e ω51
- Figura 26.** Gráficos das trajetórias dinâmicas conduzidas a 500 K e 650 K para o (*R*)- exaltolídeo.52
- Figura 27.** Acima, as conformações escolhidas, por critérios de energia e diferença de formas, representativas do espaço conformacional do (*R*)-exaltolídeo, na trajetória dinâmica a 650 K. Abaixo, as conformações A, B e D do (*R*)-exaltolídeo, em nova perspectiva.53
- Figura 28.** (De cima para baixo) Conformémeros representativos do (*R*)- exaltolídeo, após minimização de energia. (No meio e embaixo) Mesmos conformémeros em perspectiva planar, ortogonal ao plano da folha de papel. Em A e A', a acila e a metila estão opostas entre si. Em B', a ortogonalidade antes existente entre a acila e a metila, em A, foi perdida. Em C, a metila e a acila encontravam-se artificialmente orientadas para a mesma direção, o que foi corrigido, em C'. A acila em D voltava-se para o centro da molécula, enquanto que em D', volta-se para uma das faces externas da molécula.54
- Figura 29.** Gráficos das trajetórias dinâmicas conduzidas a 500 e 650K para o (*S*)-exaltolídeo.56
- Figura 30.** Grupo de conformações significativas para o (*S*)-exaltolídeo (de A a D) e correspondentes conformémeros, após minimização (de A' a D').57
- Figura 31.** Manutenção de pseudo-simetria para a cadeia do (*S*)-exaltolídeo.58
- Figura 32.** Posições relativas da metila e da acila para o (*S*)-exaltolídeo, antes e depois de serem energeticamente otimizadas.58
- Figura 33.** Dentre os quatro estereoisômeros do galaxolídeo, somente o (4*S*,7*S*)-galaxolídeo e o (4*S*,7*R*)- galaxolídeo são almíscares.60

| | |
|--|----|
| Figura 34. Geometrias espaciais iniciais e finais quanto à otimização de (4 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-galaxolídeo e de (4 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-galaxolídeo. Geometrias finais de (4 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-galaxolídeo (4b) e de (4 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-galaxolídeo (5b) em vista frontal. | 61 |
| Figura 35. Gráficos “E x t” e “T x t” para a trajetória de dinâmica do (4 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-galaxolídeo. | 61 |
| Figura 36. Confórmeros do (4 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-galaxolídeo minimizadas a partir das estruturas provenientes de dinâmica a 650 K. | 62 |
| Figura 37. Gráficos resultantes da trajetória de dinâmica a 650K para o (4 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-galaxolídeo. | 64 |
| Figura 38. Conjunto representativo das geometrias para o (4 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-galaxolídeo, após minimização. | 64 |
| Figura 39. Comparação de resultados para os isômeros (4 <i>S</i> ,7 <i>R</i>) e (4 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-galaxolídeo. | 66 |
| Figura 40. Geometrias inicial e final para a <i>cis</i> -globanona: promoção dos carbonos C6 e C7 às suas hibridações sp ² | 67 |
| Figura 41. Curvas de “E x t” e “T x t” para <i>cis</i> -globanona. | 67 |
| Figura 42. Conformações representativas para a <i>cis</i> -globanona após otimização geométrica. | 68 |
| Figura 43. Evidencia-se em A’ o dobramento da cadeia do macrociclo nos carbonos 11 e 15; as disposições relativas da carbonila e da dupla ligação nas conformações B’, C’ e D’. | 69 |
| Figura 44. Geometria otimizada da <i>trans</i> -globanona. | 70 |
| Figura 45. Gráficos de “E x t” e “T x t” para a <i>trans</i> -globanona a 650 K e 300 ps. | 70 |
| Figura 46. Geometrias selecionadas para a <i>trans</i> -globanona após minimização energética. | 71 |

| | |
|--|----|
| Figura 47. Confórmeros selecionados do pentadecanolídeo e reotimizados por DFT, em precisão <i>coarse</i> | 74 |
| Figura 48. Gráficos de “E x p” e “C x p” para a minimização de energia do pentadecanolídeo A'. | 75 |
| Figura 49. Progressão de correções geométricas segundo precisão de cálculo, por DMol ³ , para o pentadecanolídeo A'. | 77 |
| Figura 50. a) Distribuição parcial de cargas atômicas pelo método de Mulliken para o pentadecanolídeo A'; b) contornos de potenciais eletrostáticos (a cor azul cobalto corresponde à densidade positiva, e vermelha, à negativa); c) contorno dos orbitais moleculares HOMO e LUMO, da esquerda para a direita, respectivamente. | 78 |
| Figura 51. Propriedades termodinâmicas em função da temperatura, para o pentadecanolídeo A' | 79 |
| Figura 52. Geometrias finais após correção total das geometrias por DMol ³ | 80 |
| Figura 53. Geometrias finais para os isômeros do exaltolídeo (a) e do galaxolídeo (b). | 81 |
| Figura 54. Distribuição parcial de cargas atômicas pelo método de Mulliken; contornos de potenciais eletrostáticos (a cor azul cobalto corresponde à densidade positiva, e vermelha, à negativa); e contornos dos orbitais moleculares HOMO e LUMO, da esquerda para a direita, para o (<i>R</i>)-exaltolídeo (acima) e (<i>S</i>)-exaltolídeo (abaixo). | 83 |
| Figura 55. Distribuição parcial de cargas atômicas pelo método de Mulliken, contornos de potenciais eletrostáticos, e contorno dos orbitais moleculares HOMO e LUMO, da esquerda para a direita, respectivamente, para o (<i>4S,7R</i>)-galaxolídeo (acima) e (<i>4S,7S</i>)-galaxolídeo (abaixo). | 85 |
| Figura 56. Distribuição parcial de cargas atômicas pelo método de Mulliken, contornos de potenciais eletrostáticos, e contorno dos orbitais moleculares | |

| | |
|--|-----|
| HOMO e LUMO, da esquerda para a direita, respectivamente, para a <i>cis</i> -globanona (acima) e a <i>trans</i> -globanona (abaixo). | 86 |
| Figura 57. Propriedades termodinâmicas, dadas em função da temperatura, para os isômeros do exaltolídeo, da globanona e do galaxolídeo, por DFT. | 87 |
| Figura 58. a) Comparação entre as geometrias finais das conformações A' e G' para o pentadecanolídeo; b) Para o (<i>R</i>)-exaltolídeo B' e (<i>S</i>)-exaltolídeo D' há disposição simétrica da cadeia carbônica, o que não ocorria nos outros confórmeros da molécula; c) Nota-se, para os isômeros do galaxolídeo, que a metila ligada ao carbono 7 deve se afastar ao máximo das metilas substituídas nos carbonos vizinhos a C7, reduzindo assim a energia; d) devido a maior simetria da cadeia carbônica, <i>cis</i> -globanona C' e <i>trans</i> -globanona D' são as mais estáveis no conjunto dos confórmeros. | 90 |
| Figura 59. Gráficos relativos ao processo de minimização energética pelo método de cálculos quânticos semi-empíricos AM1 para o pentadecanolídeo A'..... | 92 |
| Figura 60. Distribuição parcial de cargas atômicas pelo método de Mulliken, contornos de potenciais eletrostáticos (+/- 0,016 Ha) e os orbitais atômicos HOMO e LUMO, calculados por AM1 para o pentadecanolídeo A'. | 94 |
| Figura 61. Valores da entalpia, capacidade calorífica e entalpia em função da temperatura, para o pentadecanolídeo A'. | 95 |
| Figura 62. Deslocamentos químicos experimentais de RMN de ¹³ C para o pentadecanolídeo e os teóricos, calculados para o confórmero A'. (*) Incerteza na atribuição dos deslocamentos químicos. | 96 |
| Figura 63. Espectro experimental de ¹³ C para o pentadecanolídeo (Anexo 1). | 97 |
| Figura 64. Distribuição parcial de cargas atômicas pelo método de Mulliken, contornos de potenciais eletrostáticos (+/- 0,016 Ha) e os orbitais atômicos HOMO e LUMO, calculados por AM1, para o (<i>R</i>)-exaltolídeo (a) e (<i>S</i>)-exaltolídeo (b). | 101 |
| Figura 65. Distribuição parcial de cargas atômicas pelo método de Mulliken, contornos de potenciais eletrostáticos (+/- 0,016 Ha) e os orbitais atômicos | |

| | |
|--|-----|
| HOMO e LUMO, calculados por AM1, para o (4 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-galaxolídeo (a) e (4 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-galaxolídeo (b). | 102 |
| Figura 66. Distribuição parcial de cargas atômicas pelo método de Mulliken, contornos de potenciais eletrostáticos (+/- 0,016 Ha) e os orbitais atômicos HOMO e LUMO, calculados por AM1, para <i>cis</i> -globanona (a) e <i>trans</i> -globanona (figura b). | 104 |
| Figura 67. Deslocamentos químicos experimentais do ¹³ C para o exaltolídeo e os teóricos, calculados para seus isômeros mais estáveis..... | 105 |
| Figura 68. Deslocamentos químicos experimentais do ¹³ C para a globanona e os teóricos, calculados para os conformeros mais estáveis dos isômeros <i>cis</i> e <i>trans</i> | 106 |
| Figura 69. Deslocamentos químicos experimentais do ¹³ C para o galaxolídeo e os teóricos, calculados para os conformeros mais estáveis dos isômeros (4 <i>S</i> ,7 <i>R</i>) e (4 <i>S</i> ,7 <i>S</i>). | 107 |
| Figura 70. Espectro IV do pentadecanolídeo, obtido em filme de nujol. http://webbook.nist.gov/chemistry (acima) e http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/ (abaixo). | 110 |
| Figura 71. Espectros do ácido pentadecanóico e da ciclopentadecanona: semelhanças e diferenças frente ao espectro do pentadecanolídeo são evidenciadas. | 111 |
| Figura 72. Espectro teórico, obtido por DFT, para o conformero mais estável do pentadecanolídeo. | 112 |
| Figura 73. Ilustração das deformações e dos estiramentos de maior importância para o pentadecanolídeo. Os círculos indicam somente os tipos de grupos, ligações e/ou ângulos que vibram nas frequências indicadas (p.ex., o modo vibracional a 2991 cm ⁻¹ refere-se à deformação de ligação simétrica dos grupos CH ₂ . Não significa que somente os três grupos CH ₂ evidenciados estão vibrando).. | 113 |
| Figura 74. Espectros teóricos para UV-Vis e IR, pelo método AM1, para o pentadecanolídeo A'. | 118 |

| | |
|--|-----|
| Figura 75. Visualização dos modos vibracionais particulares ao pentadecanolídeo, por AM1, e as respectivas frequências teóricas: grande discrepância frente aos dados experimentais. | 120 |
| Figura 76. Espectro do exaltolídeo (racemato), em nujol, obtido nos laboratórios do IQ-UnB..... | 123 |
| Figura 77. Espectros teóricos, obtidos por DFT, para os confórmeros mais estáveis dos isômeros do exaltolídeo. | 124 |
| Figura 78. Espectros teóricos para UV-Vis e IR, pelo método AM1, para o (<i>R</i>)-exaltolídeo B' (gráficos à esquerda) e o (<i>S</i>)-exaltolídeo D' (à direita). | 129 |
| Figura 79. Espectros teóricos para os isômeros almiscarados do galaxolídeo, por DFT. | 133 |
| Figura 80. Numeração dos carbonos para os isômeros mais estáveis do galaxolídeo. | 138 |
| Figura 81. Espectros teóricos para UV-Vis e IR, pelo método AM1, para o (<i>4S,7R</i>)-galaxolídeo E' (gráficos à esquerda) e o (<i>4S,7S</i>)-galaxolídeo A' (à direita). | 136 |
| Figura 82. Espectro IV experimental da globanona. | 140 |
| Figura 83. Espectros IV obtidos por DFT para os isômeros da globanona. | 141 |
| Figura 84. Espectros teóricos para UV-Vis e IR, pelo método AM1, para a <i>cis</i> -globanona C' (gráficos à esquerda) e a <i>trans</i> -globanona D' (à direita). | 145 |

Introdução

Capítulo 1

Abordagem da Química das Fragrâncias de Almíscares por Estudos Teóricos e Espectroscópios.

05/03/2010

1.1 INTRODUÇÃO

A sensibilidade olfativa do homem o facultava distinguir se deve ou não ingerir determinados alimentos; se algo está pegando fogo ou se o ar que o rodeia está saturado por substâncias agradáveis ou não; se está num ambiente familiar ou se é atraído por uma pessoa de outro sexo, através da atuação dos feromônios.¹ A manipulação de fragrâncias teve sua origem na obtenção de óleos, resinas e bálsamos, obtidos tanto da extração de plantas quanto de glândulas de animais; os quais eram empregados no tratamento de doenças, no estímulo de sensações agradáveis ou, em situações mais ingênuas, para afastar insetos.² A partir da segunda metade do século 19 tornou-se possível a identificação das fragrâncias desses extratos, a otimização das técnicas de extração natural, e, por fim, a síntese dos mesmos, o que revolucionou a história dos perfumes. A primeira fragrância disponível sinteticamente no mercado foi a cumarina (1), em 1868,³ depois o salicilaldeído (2), vanilina (3), fenilacetaldéido (4), piperonal (5), o nitroalmíscar xilol (6) e a β -ionona (7), (Figura 1).²

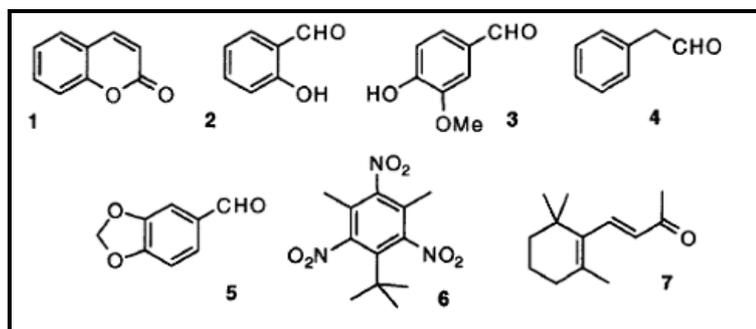


Figura 1. Primeiras fragrâncias obtidas sinteticamente.²

Não só as moléculas de cheiro agradável pertencem à química das fragrâncias, mas também as desagradáveis, como a mercaptana 3-metilbutano-1-tiol (Figura 2),⁴ substância que é liberada pelas glândulas perianais dos gambás quando este se sente ameaçado.⁵ Outro odor bastante conhecido e mal quisto é o da metilmercaptana, vilã do mau hálito após ingestão de alho.

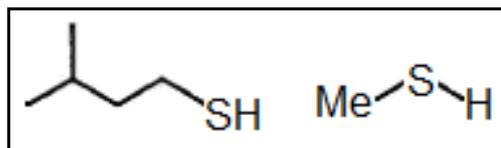


Figura 2. Moléculas que nunca estarão numa formulação de perfume: 3-metilbutano-1-tiol e metilmercaptana.

1.2 APLICAÇÕES

Dentre as aplicações desta área da ciência – a qual engloba conhecimentos nas áreas de química teórica, sintética, produtos naturais, toxicologia, fisiologia – inclui-se a *química dos alimentos*, área que forjou o conceito de odorante,⁴ paralelo aos de corante e estabilizante, por exemplo. Curiosamente, o estudo da química dos perfumes é, também, do interesse da *indústria bélica* que tem procurado formular gases de efeito moral, nos quais se reuniriam os odorantes mais desagradáveis sem que houvesse prejuízo à saúde das vítimas destes gases. O Exército de Israel, em 12 de agosto de 2008, fez uso de um gás denominado “boash” (gambá, em hebraico), em Nialin, na Cisjordânia,⁵ para dispersar uma multidão que protestava contra a construção de um muro que separa o lado israelense do palestino da cidade em questão. Autoridades reportaram o sucesso do gás empregado.

Pode-se notar, porém, que a vocação maior desta área de estudo é a *indústria dos perfumes*. Nela, a análise de um perfume ganha um paralelo com as sinfonias: fala-se da harmonia das fragrâncias, de notas de topo, de corpo ou de base. Por mais subjetivas que sejam as expressões para um estudo de cunho científico, é necessária a classificação das fragrâncias em grupos representativos. Comercialmente, as classes costumam ser: sândalo (S), amêndoas amargas (AA), amadeirados (Am), almíscares (Al), e cítricos florais (CF) (Figura 3).

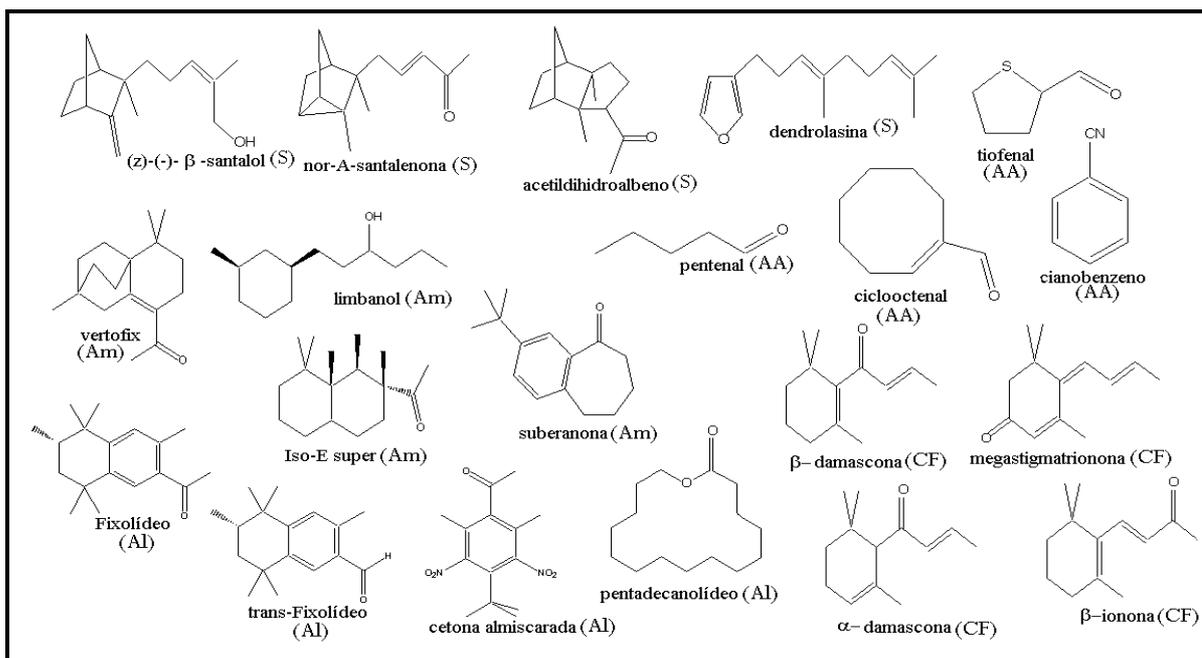


Figura 3. Grandes classes de fragrâncias.

Nota-se que, por vezes, há homogeneidade funcional dentro de uma classe, como no caso dos cítricos florais que são, em sua maioria, cetonas. Pode haver também homogeneidade estrutural, como dentre os compostos pertencentes à classe do sândalo, cuja maioria possui bicíclios semelhantes à cânfora; e pode haver grande diversidade estrutural, como dentre os almíscares, classe que é representada por policíclios, nitroderivados, macrocíclios e ésteres.

Na química dos odorantes, tendo por limite a criatividade humana, tem-se estudado a aplicabilidade de cada classe de fragrâncias na elaboração de maquiagens, cremes, desodorantes, xampus, sabonetes, perfumes, alvejantes, amaciantes, detergentes, produtos para limpeza do chão, etc. Os próprios perfumes diferenciam-se comercialmente em função da concentração da essência de fragrâncias em sua formulação: *parfum*, que corresponde à essência de perfume em concentração que varia entre 15 a 30% da formulação total; *eau de parfum*, cuja concentração varia entre 10 a 20% do total; *eau de toilette*, de 6 a 12%; e *eau fraîche*, ou águas frescas, ocupando a faixa de 5 a 8% do total.^{2a}

Ainda que os preços praticados em cada uma dessas formulações sejam notoriamente distintos, o que torna um perfume oneroso é a presença e a qualidade do fixador empregado. Deve-se, também, levar em conta se foram utilizadas essências de origem sintética ou natural. Enquanto o custo de uma fragrância sintética varia entre US\$ 10 a US\$ 100, em sua maioria¹ quase todas as essências de origem natural têm seus valores

superiores a esta média (concretamente, os quilos dos óleos de jasmim e de rosa turca costumam, respectivamente, US\$ 600 e US\$ 2.500).³

1.3 ASPECTOS BIOQUÍMICOS

Tendo vislumbrado, portanto, a necessidade da substituição das fragrâncias naturais pelas sintéticas, surge o questionamento de como desenhar racionalmente uma molécula, ou seja, de como orientar a síntese para um composto que manifeste atividade específica dentro de uma classe de fragrância. Há de se concluir que a orientação viria do conhecimento da complementaridade entre o odorante e o órgão olfativo passível de reconhecê-lo. Precisa-se, portanto, de um conhecimento prévio e específico acerca do sistema olfativo e de sua atuação na interpretação do estímulo olfativo rumo à classe desejada.

A primeira condição, bastante óbvia, consiste em que o composto apresente volatilidade. O seguinte critério a ser obedecido por esta molécula é o de apresentar razoável lipofilicidade - pois ela será quimicamente reconhecida por uma proteína-, e, simultaneamente, razoável hidrofiliabilidade - já que o muco nasal é uma solução aquosa de proteínas e carboidratos. Ambos os critérios de lipofilicidade e hidrofiliabilidade são atendidos através da atuação das OBPs (do inglês, *Odorant Binding Protein*)⁶ no sistema olfativo. As OBPs são proteínas pequenas, de aproximadamente 19 kDa, solúveis em água; pertencentes à classe de proteínas carreadoras conhecidas por lipocalinas.⁷ A lipocalina é, segundo definição do *Virtual Health Library*,²⁵ uma “família variada de proteínas extracelulares que se ligam às moléculas hidrofóbicas pequenas. Foram originalmente caracterizadas como proteínas transportadoras; entretanto, podem ter papéis adicionais, como participar na formação de complexos macromoleculares com outras proteínas e ligarem-se a receptores da superfície celular”. As OBPs são encontradas na lateral da cavidade nasal, e se ligam reversivelmente a diversos odorantes. São três as suas possíveis funções: a primeira, já mencionada, seria a de transportadora dos odorantes até o receptor nervoso. Depois, as OBPs também funcionam como tampão, diluindo a concentração dos odorantes que chegam aos receptores. Como consequência, elas tanto evitam que determinada fragrância congestionue o sistema olfativo por tempo demasiado, quanto prolongam o estímulo sensorial de odores mais diluídos. Por fim, as OBPs podem também atuar no reconhecimento do odor das moléculas que carregam, nos casos em que o receptor neural é capaz de reconhecer como estímulo o complexo odorante-OBP, e não somente a molécula volatilizada e carregada da fragrância.⁷

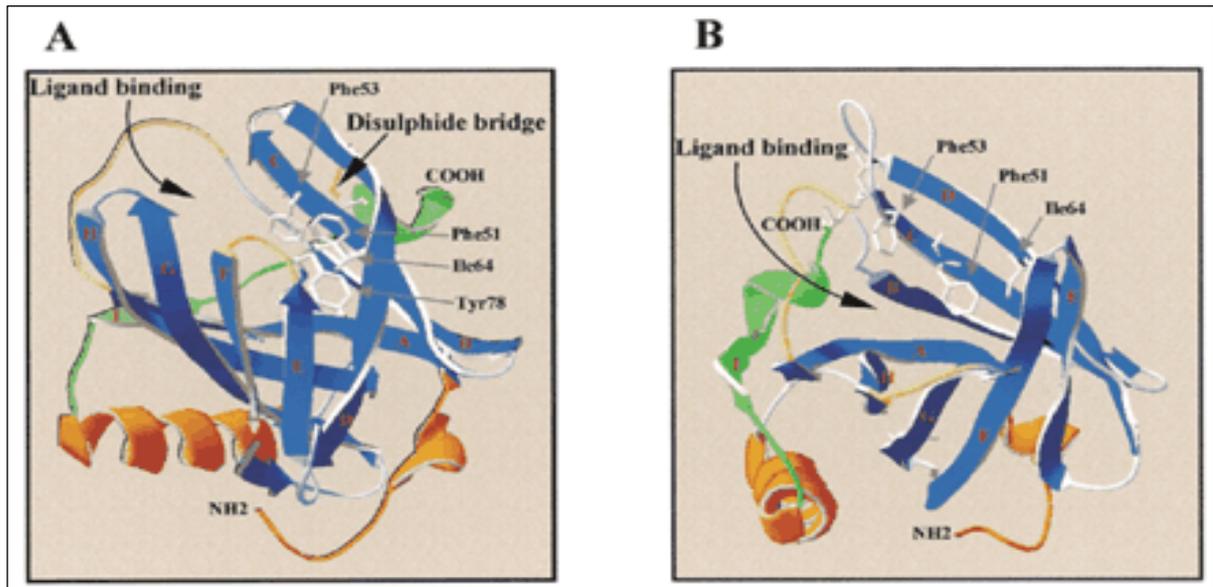


Figura 4. OBPs IIa (A) e IIb (B) humanas.⁸

Estabelecido o equilíbrio na mucosa nasal, o complexo odorante-OBP alcança, por difusão, a sua proteína decodificadora, que pertence à classe das proteínas G, ou, mais precisamente, GMPC (*G-membraned coupled proteins*, que recebem este nome por estarem sempre associadas às camadas bilipídicas das células).⁹ Associada às proteínas decodificadores está uma rede ciliar de axônios, que comunica o estímulo recebido ao córtex cerebral (Figura 5). Nota-se a convergência do sinal nervoso: tendo estimulado os axônios dos neurônios terminais, estes convergem para um glomeruli, que por sua vez desembocam numa célula mitral que, por fim, conduzirá o impulso ao sistema nervoso central, de onde será interpretado.¹⁰ Diversos artigos se dedicam ao mapeamento do córtex, especialmente de animais como ratos, para tentar correlacionar a área cerebral estimulada à estrutura química do odorante.¹¹

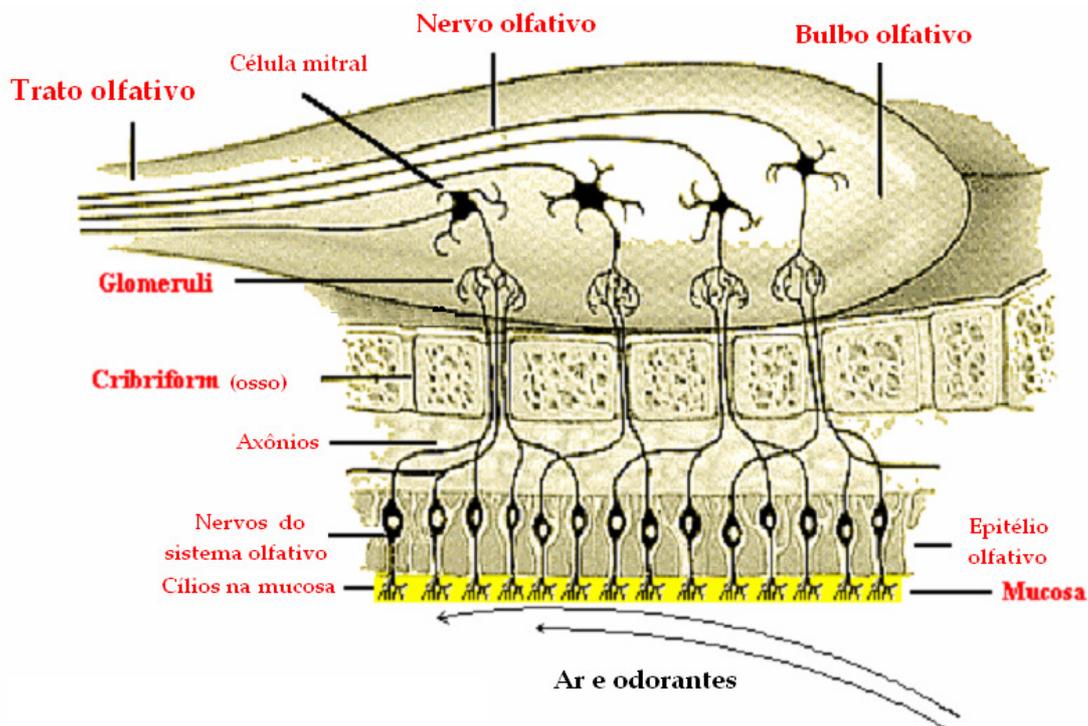


Figura 5. Representação do sistema olfativo.⁶

Mais concretamente, mediante efetivação do estímulo molecular (fenômeno chamado de transdução), uma seqüência de reações de oxirredução passa a ocorrer intracelularmente. Destaca-se a oxidação inicial – mediante a conversão de um GDP a GTP, estando este ligado ao fragmento α da G-proteína, fragmento que se desprende dando início a reações em cascata que culminam com a obtenção do intermediário ACT, que, mediante conversão de ATP em ADP, promoverá a despolarização da membrana bilipídica da célula pela abertura dum canal catiônico, gerando, assim, o início do impulso nervoso a ser interpretado pelos axônios.^{6,12}

1.4 ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS

Antes de ser notada pelo sistema olfativo, porém, a fragrância do perfume esteve fixada à pele. Em retroanálise, um dos desafios ao se formular o perfume está em fazer com que o estímulo olfativo perdure ao longo das horas - ou seja, que haja uma fixação da fragrância à pele -, sem que ela seja, contudo, tóxica quando absorvida pela corrente

sanguínea durante todo tempo de exposição. Por essas razões, Kasting e Saiyasombati,¹² propuseram, com exclusividade, três modelos cinéticos envolvendo as dinâmicas de absorção e evaporação de um conjunto de fragrâncias sobre a pele (Figura 6).

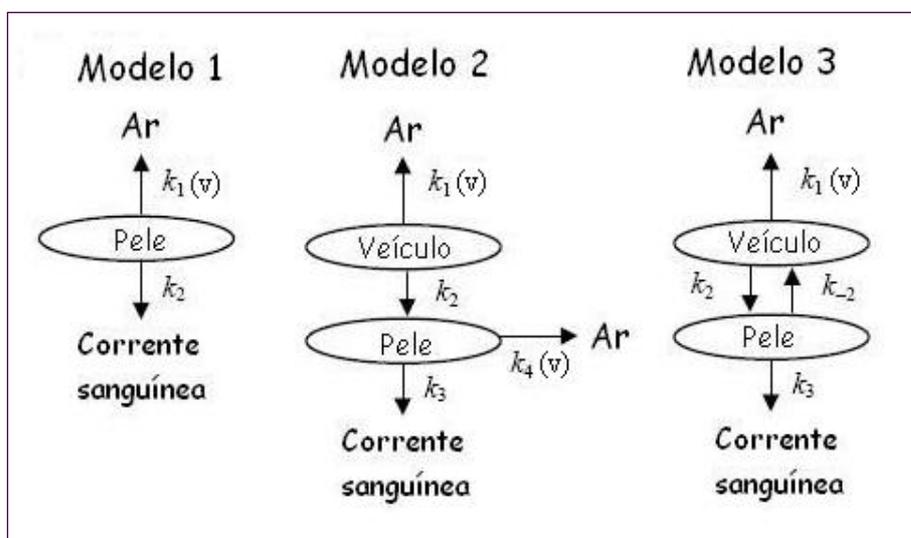


Figura 6. Modelos cinéticos para dinâmica de absorção-evaporação sobre a pele.

No primeiro modelo (Modelo 1) assume-se que todos componentes aplicados são imediatamente incorporados à camada mais externa da pele (ao extrato córneo), de onde se estabelecerão as constantes de absorção pela corrente sangüínea, e as de evaporação (sendo a primeira dependente da temperatura corpórea "T", e a segunda dependente da velocidade "v" do ar sobre a pele).

O segundo modelo (Modelo 2) supõe que, havendo um filme homogêneo de perfume sobre a pele, os componentes inicialmente poderiam ter dois comportamentos: ou evaporariam desta camada, ou seriam absorvidos pela pele. Decorrido certo tempo, os componentes presentes no extrato córneo estabeleceriam novo equilíbrio de absorção para a corrente sangüínea e de evaporação para o ar. Este modelo, mais realista do que o primeiro, prevê que, num primeiro momento, desapareceria o filme de perfume, para então serem evaporadas, a partir do extrato córneo, as últimas notas da fragrância, correspondentes aos odorantes de maior lipossolubilidade.

Ao Modelo 3 acrescenta-se uma constante de re-incorporação dos componentes absorvidos pela pele para a camada remanescente de perfume. Também se postula que não há evaporação dos componentes presentes no extrato córneo para o ar, de tal forma que a camada de perfume permanece até que os últimos voláteis aplicados se desprendam.

Observa-se que o Modelo 2, pelo que foi mencionado, corresponde mais fidedignamente ao comportamento de compostos mais voláteis e/ou lipossolúveis, ao passo que o Modelo 3 introduz uma dinâmica mais própria de compostos menos voláteis e/ou lipossolúveis.

Tais modelos são restritos a pequenas doses de perfume aplicadas, tendo em vista que se assume que as taxas de evaporação e absorção são de primeira ordem. Assim sendo, as equações que explicitam cada modelo são:

Tabela 1. Quantidade de componente evaporado em função do tempo.

| Equações fundamentais | |
|-----------------------|---|
| Modelo 1 | $A_{ar}(t) = A_0 \frac{k_1}{k_1 + k_2} [1 - e^{-(k_1 + k_2)t}]$ |
| Modelo 2 | $A_{ar}(t) = \frac{A_0}{\alpha\beta(\beta-\alpha)} \{ [k_1(\beta - \alpha) + k_2k_4] \beta (1 - e^{-\alpha t}) - k_2k_4 \alpha (1 - e^{-\beta t}) \}^*$ |
| Modelo 3 | $A_{ar}(t) = \frac{k_1 A_0}{\alpha\beta(\beta-\alpha)} [(k_{-2} + k_3 - \alpha)\beta(1 - e^{-\alpha t}) + (\beta - k_{-2} - k_3)\alpha(1 - e^{-\beta t})]^{**}$ |

* $\alpha = k_1 + k_2$ e $\beta = k_3 + k_4$

** $-\alpha$ e $-\beta$ são raízes da equação $x^2 + (\alpha + \beta)x + \alpha\beta = 0$, $\alpha + \beta = k_1 + k_2 + k_{-2} - k_3$ e $\alpha\beta = k_1k_{-2} + k_1k_3 + k_2k_3$

Tabela 2. Frações evaporadas de cada um dos componentes para $t \rightarrow \infty$.

$$\begin{array}{l} \text{Fração evaporada do componente} \\ \text{Modelo 1 } f_{\text{evap}} = \frac{k_1}{k_1 + k_2} \\ \text{Modelo 2 } f_{\text{evap}}^* = \frac{\chi_r}{k' + \chi_r} \\ \text{Modelo 3 } f_{\text{evap}}^{**} = \frac{\chi_r}{k'' + \chi_r} \\ \text{---} \\ * k' = \frac{k_2^T k_3^T}{k_1 k_3^T + k_2^T k_4 + k_1 k_4 \chi_r} \quad ** k'' = \frac{k_2^T k_3^T}{k_1^V (k_2^T + k_3^T)} \\ \chi_r = P_{\text{vap}_r} \cdot PM_r^{-2,7} / (K_{\text{oct}} \cdot Sw)_r \end{array}$$

Introduziram-se os valores teóricos de cada odorante (pertencentes às composições A e B da Tabela abaixo) para cada uma dessas equações, de forma a se obter as respectivas frações de evaporação. Os resultados constam nessa mesma tabela. Nota-se que a única diferença de composição entre as composições (uma das motivações iniciais deste estudo) está na presença exclusiva na composição B do 12º componente tabelado, o 15-pentadecanolídeo, um fixador pertencente à classe dos almíscares. Os dados teóricos foram comparados com os experimentais, oriundos de uma coleta dos voláteis desprendidos de uma amostra inicial das composições A e B aplicada sobre 0,6 cm² do antebraço de uma mulher solteira, a um fluxo de ar de 5 L.h⁻¹, de 15 em 15 minutos, por até 7 h e 15 min após aplicação.¹²

Tabela 3. Frações de evaporação dos componentes das composições A e B.¹²

| ID | Composto | PM (Da) | P _{vap} (Torr) | logK _{oct} | Sw (g.L ⁻¹) | f _{evap} | |
|------|------------------------------------|---------|-------------------------|---------------------|-------------------------|-------------------|---------------|
| | | | | | | Composição A | Composição B |
| I | linalol | 154 | 0.13 | 2.55 | 2.3 | 0.681 ± 0.004 | 0.575 ± 0.015 |
| II | dihidromircenol | 156 | 0.19 | 3.03 | 0.76 | 0.735 ± 0.016 | 0.658 ± 0.022 |
| III | 10-undecanal | 170 | 0.093 | 4.05 | 0.072 | 0.594 ± 0.004 | 0.452 ± 0.061 |
| IV | citronelol | 156 | 0.028 | 3.25 | 0.46 | 0.500 ± 0.004 | 0.412 ± 0.007 |
| V | 12-fenil-1-etanol | 122 | 0.039 | 1.36 | 35 | 0.260 ± 0.003 | 0.186 ± 0.020 |
| VI | álcool (E)-cinâmico | 134 | 0.0050 | 1.95 | 8.5 | 0.039 ± 0.004 | 0.037 ± 0.006 |
| VII | alfa damascona | 192 | 0.032 | 3.62 | 0.19 | 0.712 ± 0.007 | 0.570 ± 0.028 |
| VIII | cis-7-p-mentanol | 156 | 0.019 | 3.33 | 0.38 | 0.545 ± 0.014 | 0.469 ± 0.054 |
| IX | 2,2,2-tricloro-1-fenil-etilacetato | 268 | 0.0029 | 4.05 | 0.072 | 0.422 ± 0.004 | 0.405 ± 0.032 |
| X | M.P.C.C | 192 | 0.010 | 3.87 | 0.11 | 0.330 ± 0.005 | 0.237 ± 0.022 |
| XI | (E)-2-benzilideneocatanal | 216 | 0.00088 | 4.85 | 0.011 | 0.069 ± 0.007 | 0.043 ± 0.007 |
| XII | 15-pentadecanolídeo | 240 | 0.00010 | 5.35 | 0.0034 | — | 0.066 ± 0.010 |

Como se vê da tabela acima, quanto maior for o peso molecular do odorante, menor será a fração correspondente à sua evaporação; também se nota que, para a Composição B (que contém o fixador), todas as frações de evaporação dos odorantes foram inferiores às da Composição A. Estas mesmas informações ficam ainda mais explícitas nos gráficos a seguir. O primeiro par de gráficos, “% da dose aplicada versus tempo”, Figura 7, compara a taxa de evaporação do dihidromircenol (segundo composto de menor massa dentre os avaliados) nas composições A e B. Nota-se que, até quase à terceira hora após aplicação do perfume, a taxa de evaporação do dihidromircenol na composição A ainda está de acordo com o esperado segundo os modelos teóricos; depois deste momento, seu decaimento passa a ser muito mais acentuado. Por outro lado, devido à interação deste composto com o fixador presente na composição B, o Modelo 1, em sua simplicidade, já é capaz de prever o comportamento cinético do mesmo.

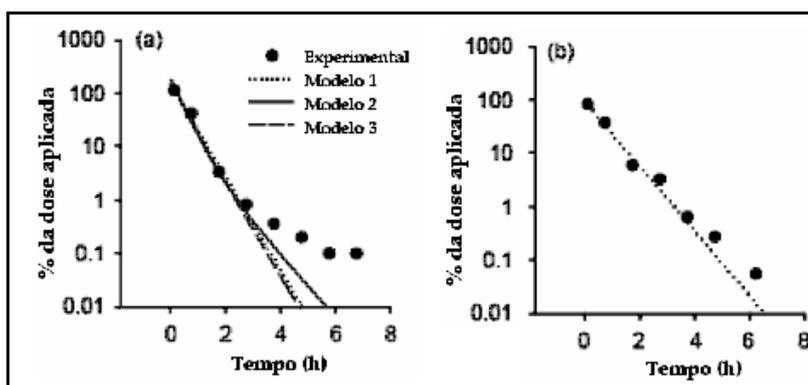


Figura 7. Taxas de evaporação do dihidromircenol para as composições A (a) e B (b).¹²

O comportamento do 15-pentadecanolídeo também pode ser ilustrado graficamente. Na Figura 8, compara-se a taxa de evaporação do linalol, composto de menor peso molecular dentre os componentes, frente às frações evaporadas do fixador. Se em menos de três horas, para a composição A, mais de 99% do linalol já não se encontra presente fixado à pele; ainda depois de 6h após a aplicação encontram-se fixados à pele mais de 99,95% do almíscar, no caso da composição B. Quanto a estes gráficos, sublinha-se que, para o linalol, o Modelo 2 responde teoricamente ao comportamento real do composto, o que está de acordo com o exposto. Já os Modelos 2 e 3 não constam na análise do 15-pentadecanolídeo tendo por razão que o tempo de 7h15 não foi suficiente para a exigência de que o tempo t deva tender ao infinito para os cálculos da fração evaporada; e o Modelo 1 falha em prever seu comportamento.

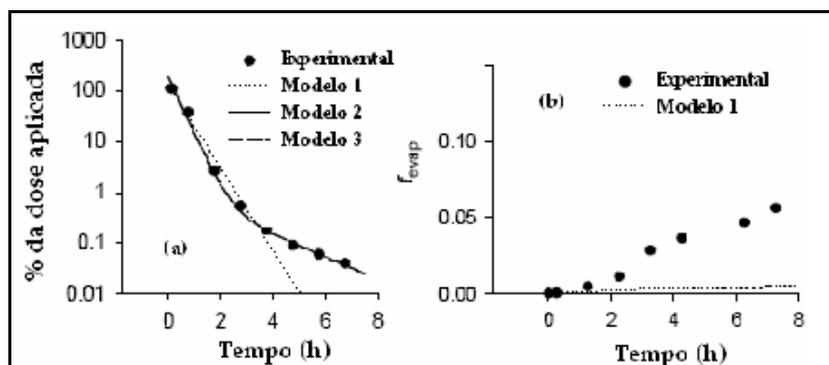


Figura 8. Comparação entre os comportamentos do linalol na composição A e do 15-pentadecanolídeo na composição B.¹²

Conclui-se, portanto, que a presença do fixador é determinante na cinética de evaporação dos demais componentes. Observou-se neste sentido que a taxa de evaporação para o perfume sem fixador (Composição A) foi aproximadamente 30% superior ao perfume que continha o fixador, e que grande parte dos voláteis se despreendeu da Composição A nos primeiros 75 min após aplicação; ademais, as curvas “% da dose aplicada vs tempo” indicam um decaimento bi-exponencial para os componentes na Composição A, em contraposição a um comportamento exponencial para os mesmos na Composição B.

1.5 TEORIAS ESTRUTURA VERSUS ODOR

Ainda que já se tenha reportado os mecanismos necessários ao reconhecimento biológico do odorante pelo sistema olfativo, pode-se lançar um novo olhar sobre o fenômeno da transdução: como ocorre, quimicamente, este reconhecimento molecular por parte da proteína G?

De acordo com a teoria na qual se correlaciona a estrutura molecular com sua atividade (em inglês, *SAR: Structure Activity Relationship*), as conformações espaciais do odorante e da proteína G deveriam ser compatíveis, permitindo um encaixe único entre ambas (modelo chave-fechadura), uma deformação singular da proteína G, fato que geraria uma leitura única desta fragrância. Sabe-se de antemão, porém, que a transdução não depende exclusivamente de propriedades espaciais (como volume e tamanho) do odorante. Da reinterpretação de tal modelo surge a teoria do odotipo, na qual se afirma que, das ligações não-covalentes que a molécula estabelece – em virtude de sua conformação espacial, potenciais eletrostáticos, grupos funcionais – com um ou mais receptores simultaneamente, gera-se uma resposta única no córtex cerebral. Levando em consideração

as suposições de que: 1) basta o estabelecimento de uma interação química para se ter o reconhecimento de odor, quer ela seja de natureza repulsiva ou atrativa; 2) no reconhecimento molecular do odorante pela proteína G mais de uma ligação se estabelece; 3) as proteínas G seriam capazes de reconhecer também a variação da interação estabelecida; conclui-se que são infinitas as combinações possíveis no reconhecimento do odor, o que promove o caráter único de resposta para cada odorante. O revés da teoria se encontra no fato de que não se foi capaz de se estabelecer o que é o odotipo, ou de reproduzi-lo em moléculas estruturalmente muito diversas:¹³ assim, apesar de já se ter formado um banco de dados que soma centenas de moléculas,¹⁴ só pontualmente se estabelece alguma relação satisfatória. Por exemplo, supondo que o odotipo seja um grupo funcional como R-SH, que apresenta o odor típico de tiol, como se explica tamanha diferença de odor em relação ao R-OH? Como se explica a ausência do odor desagradável do sulfeto de dimetila em presença de um metal? Ou como se explica a manutenção do odor mesmo em estruturas nas quais o grupo R-SH está estericamente impedido?

Há, por fim, a teoria em que se relaciona o modo vibracional da molécula a seu odor. Foi primeiramente proposta por Dyson¹⁵, e aprofundada por diversos autores. Turin¹⁶ sustenta que os receptores seriam capazes de reconhecer todos os modos vibracionais do odorante, bem como a intensidade destas vibrações. Como conseqüência, da mesma forma que dois espectros vibracionais jamais são idênticos (ressaltando a região de *fingerprints*), todos os odorantes teriam seu reconhecimento dado de uma única forma; sendo o nariz um espectroscópio, ele estaria sempre pronto para a leitura de odores inéditos, sem a necessidade de um banco de dados prévio para fins de comparação e reconhecimento do odor; as relações experimentais que coletam e atrelam determinados grupos funcionais a determinados odores têm resposta plausível nesta teoria, já que os grupos funcionais são muito típicos e claramente identificados num espectro. A teoria vibracional também é capaz de prever as conseqüências de pequenas mudanças estruturais sobre o odor final, quer seja a variação da classe daquele odorante quer seja o desaparecimento do odor, quando antes o havia. Uma limitação na previsibilidade desta teoria é a de que não se pode associar diretamente a leitura de um espectro de Raman ou IV a possíveis propriedades olfativas do odorante sem se incorrer em erro, tendo em vista que, no organismo, o modo vibracional que se assume é aquele em solução; ademais, as interações odorante-proteína tornam diferentes os espectros coletados *in vitro* daqueles coletados pelo nariz, *in vivo*.¹⁷

Turin¹⁴ sustenta, contornando tal situação, que o reconhecimento do odor corresponde à leitura do espalhamento eletrônico do odorante, segundo ilustração a seguir. Tal técnica, *IETS* (do inglês, *Inelastic electron tunnelling spectroscopy*), “é uma forma de espectroscopia vibracional não-óptica” – explica o autor,¹⁶ e tem sido empregada há tempos em outras áreas da química, como no estudo de material adsorvido em superfícies.¹⁸ A

figura a seguir ilustra o fenômeno vibracional como responsável pelo reconhecimento biológico do odorante.

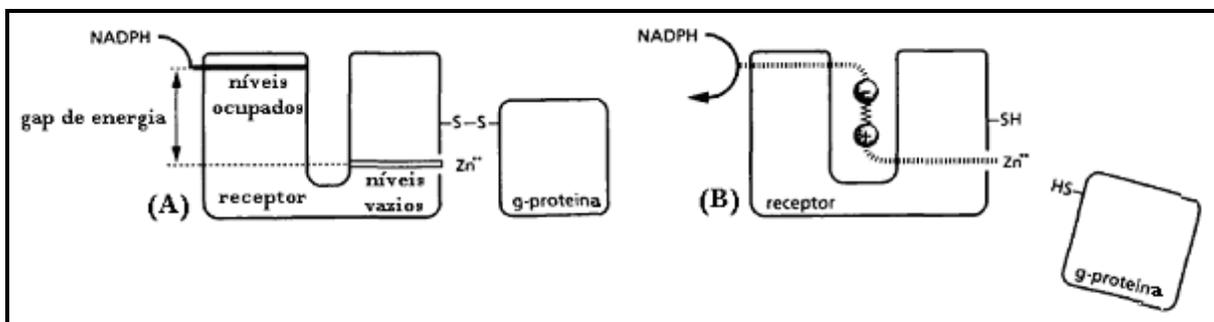


Figura 9. No momento A, o receptor aceita os elétrons do doador NADPH. Estes, porém, não podem percorrer o espaço do sítio ativo porque o *gap* de energia não lhes é apropriado. Quando o sítio é ocupado (B), os elétrons são capazes de perder energia no tunelamento, pois o modo vibracional do odorante (representado pelo dipolo elástico) passa a ser igual ao *gap* de energia. Com o fluxo de elétrons, a ponte dissulfeto que liga o receptor à proteína G é reduzida, liberando $G\alpha$.¹⁶

Assim, em seu artigo, Turin¹⁴ calcula teoricamente os modos vibracionais de mais de 60 odorantes, estruturalmente diversos e representativos de cada classe de fragrâncias. Para os cálculos, faz-se uso de métodos quânticos semi-empíricos ou *ab initio* tradicionais, consumindo um tempo de CPU que variava de minutos-para os métodos semi-empíricos - há alguns dias - para os *ab initio*. Os espectros obtidos foram convoluídos por uma função gaussiana, segundo ilustrado na Figura 10.

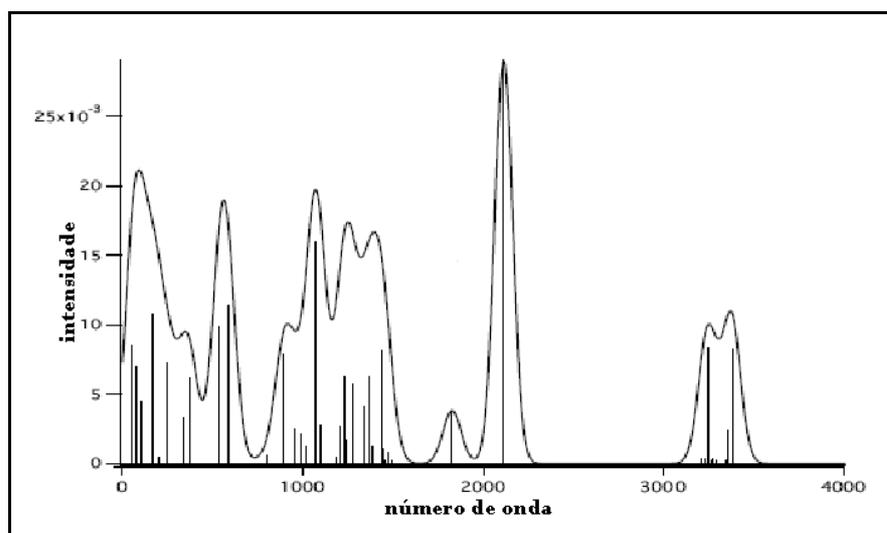


Figura 10. Espectro do *trans*-2-hexenal: um exemplo de espectro obtido teoricamente (linhas) e após sua convolução (bandas).¹⁴

Pôde-se, por fim, chegar a bandas diagnósticas para cada uma das classes de fragrâncias, atribuindo a estas bandas seus modos vibracionais específicos. Por exemplo: para os almíscares, cujos odorantes são tão diferentes estruturalmente entre si, são quatro as bandas diagnósticas, tolerando até 400 cm^{-1} de largura: três por volta dos 700, 1500 e 2200 cm^{-1} , com a adição de uma quarta banda de menor intensidade perto dos 1000 cm^{-1} , havendo um deslocamento da banda em 1500 para 1750 cm^{-1} para os nitro-compostos almiscarados (Figura 11).

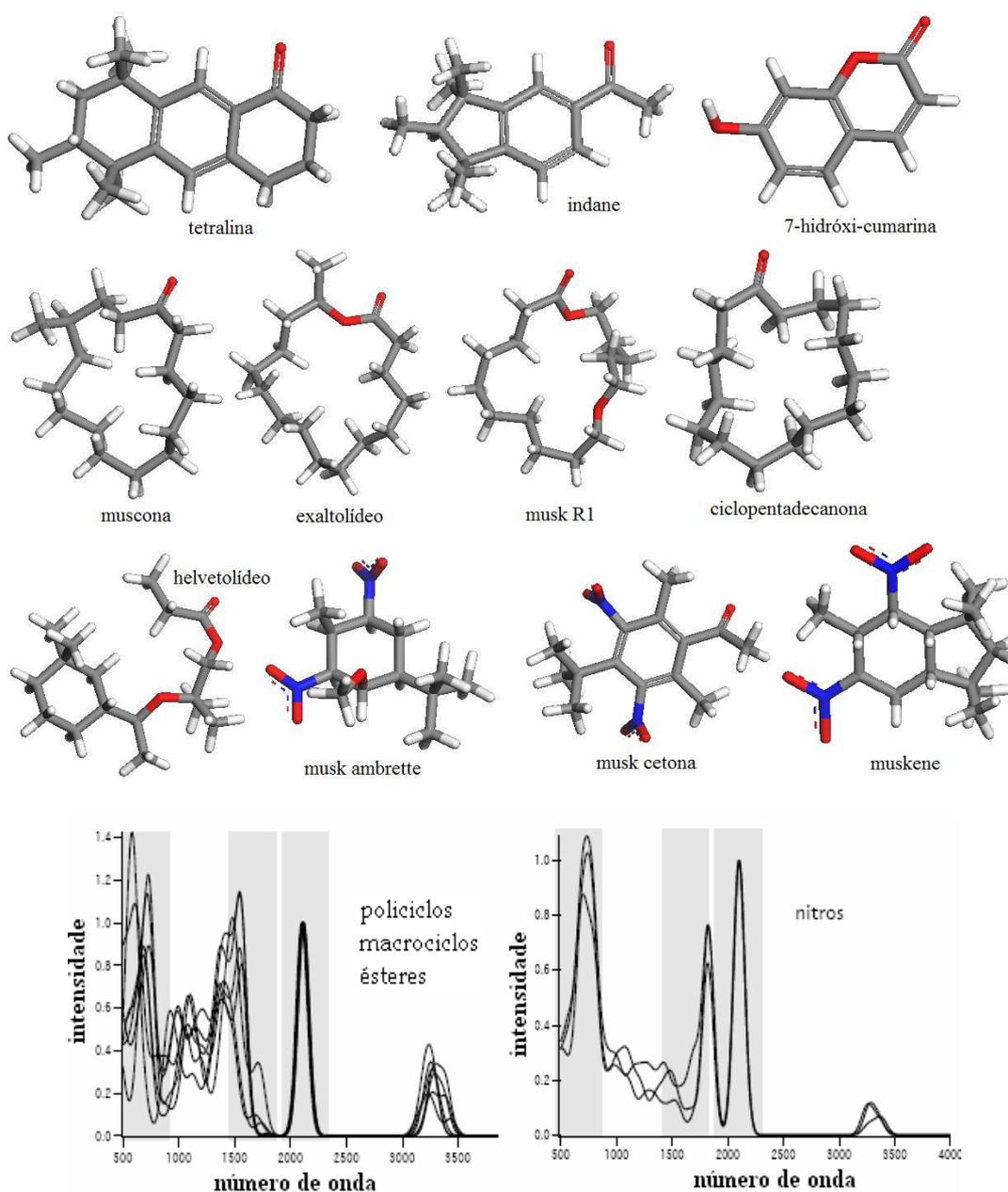


Figura 11. Espectros superpostos de odorantes almiscarados, segundo dois grandes grupos: compondo o primeiro espectro estão os **almíscares policíclicos** tetralina (CAS 1506-02-1), indano (CAS 15323-35-0), e 7-hidróxi-cumarina (ou umbelliferone, CAS 93-35-6), os **almíscares macrocíclicos** muscona (uma ciclopentadecanona metilada, CAS 502-72-7), exaltolídeo, muskR1 (11-oxa-hexadecanolide ou musk lactona CAS 3391-83-1) e ciclomusk (CAS 84012-64-6), bem como o **almíscar alicíclico** helvetolídeo (CAS 141773-73-1). Compõem o segundo espectro os nitro-almíscares musk ambrette (CAS 83-66-9), musk cetona (CAS 81-14-1) e muskene (CAS 116-66-5).³²

Muitas, porém, foram as críticas quanto à teoria vibracional. A própria idéia de que o nariz atua no reconhecimento do odor como um espectroscópio soou absurda ao ser proposta à comunidade¹⁹ - fato que fez com que a revista *Nature*, em 1996, rejeitasse o primeiro artigo de Turin sobre o assunto.²⁰ Outras dificuldades estão em (1) explicar o fato de que, por vezes, enantiômeros apresentam diferentes odores, mesmo possuindo os mesmos modos vibracionais,²¹ e (2) justificar a leitura das intensidades no reconhecimento de odores.

Como resposta à primeira crítica, um recente estudo²² comprovou a viabilidade, sob o ponto de vista físico, do reconhecimento do odor se dar através da leitura do espalhamento eletrônico dos elétrons da proteína no tunelamento. O artigo primeiramente reconhece que o odor encontra-se muito mais atrelado às propriedades vibracionais dos odorantes do que às suas propriedades estruturais para, então, atestar, através de um experimento genérico proposto por Turin (*vide* Figura 9), que o tempo e a energia demandados para o tunelamento dos elétrons oriundos de um doador são suficientes para a suposição da mediação pelo odorante. Quanto à quiralidade, há de se entender que a proteína G é um leitor quiral,¹⁷ uma vez que o encaixe do odorante na proteína exige certas disposições espaciais, requer a leitura do volume ocupado pelo odorante, bem como uma situação de mínimo energético quanto às interações repulsivas e atrativas daí derivadas. Em outras palavras, por vezes, enantiômeros não se ligam à proteína receptora de uma mesma maneira e, sendo assim, seriam diferentemente codificados. Por fim, quanto às diferentes intensidades na leitura dos odorantes, a dúvida permanece, uma vez que, intrinsecamente, a teoria se vê incapaz de responder a estas evidências.

1.6 ESTUDO ESPECTROSCÓPICO COM A SÉRIE DE LACTONAS

Obtidas experimentalmente por expansão de anéis no laboratório de pesquisa do IQ-UnB,^{23,24} e cedidas gentilmente pela professora Inês S. Resck, as lactonas foracantolídeo, dihidrorecifeiolídeo, exaltolídeo e pentadecanolídeo, formam um curioso caso de estudos: todos são lactonas de 10, 12 e 16 membros, respectivamente, contendo uma metila

substituída no carbono ω (com exceção do pentadecanolídeo) e possuem odores diferenciados (Figura 12). O exaltolídeo e o pentadecanolídeo apresentam o típico cheiro almíscarado, encorpado e suave, sendo, pelo elevado peso molecular, também um fixador; o dihidrorecifeiolídeo, uma primeira nota bastante impactante, canforada, que depois se esvai; e o foracantolídeo, muito mais doce, aproximando-se do canforado.

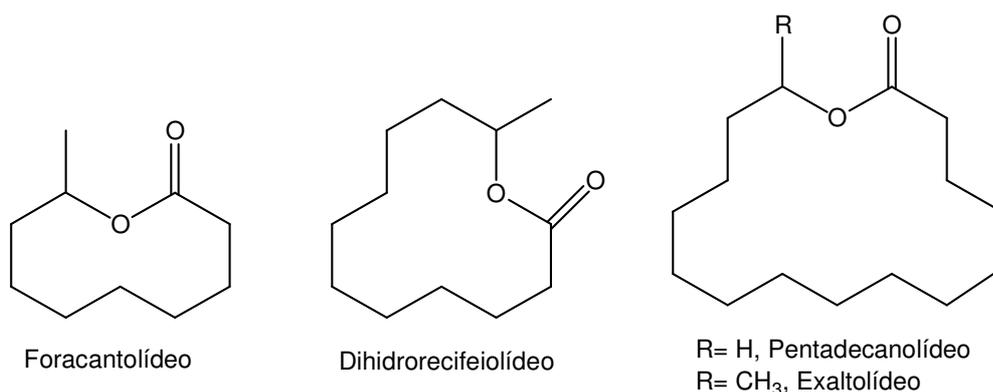
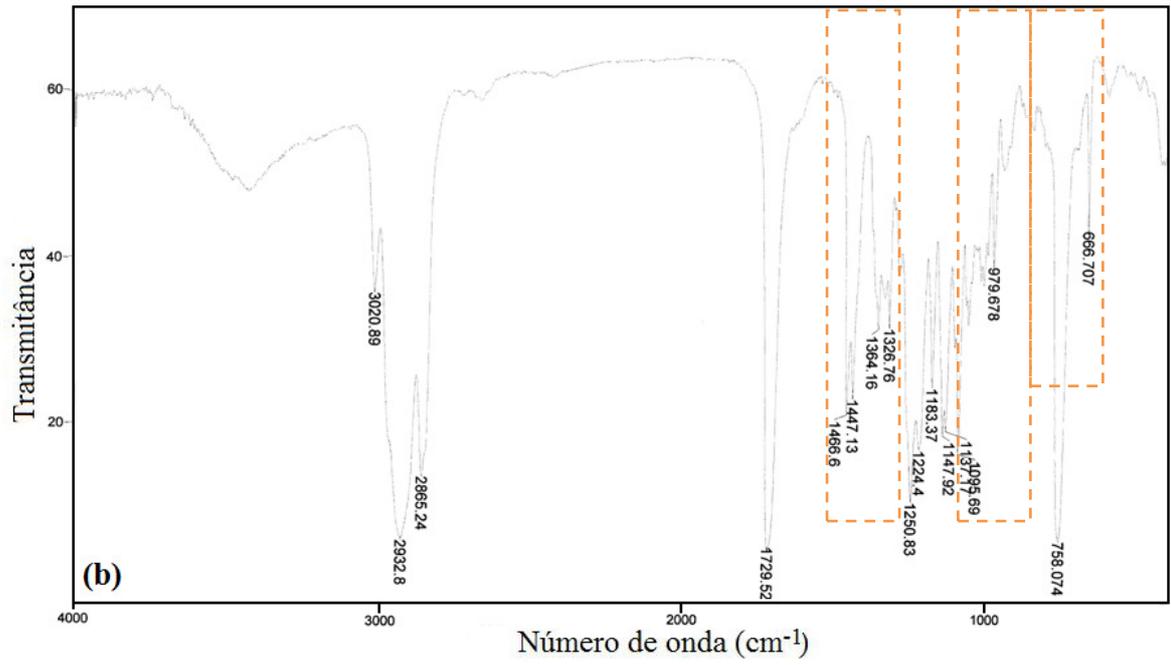
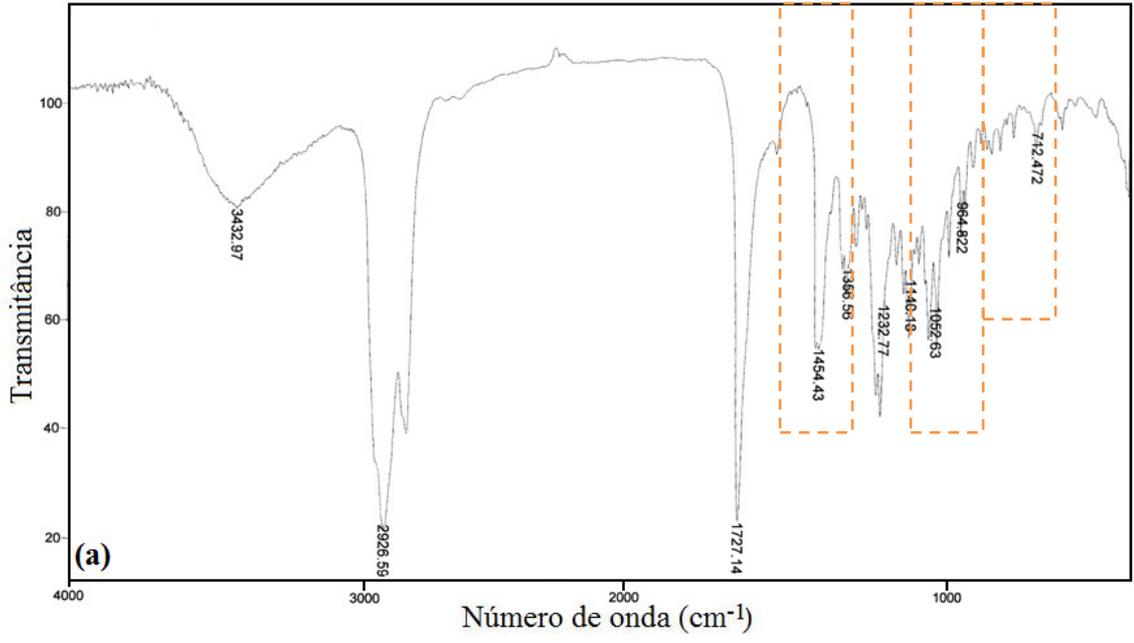


Figura 12. Lactonas obtidas no laboratório do IQ-UnB.

Seus respectivos espectros de IV, obtidos pela professora Inês S. Resck (IQ-UnB), constam na Figura 13. São evidenciadas, para o foracantolídeo, as frequências vibracionais ou bandas diagnósticas em 1140 e 1232 cm^{-1} , referentes aos estiramentos das ligações $\text{C}_\omega\text{-O}$, e em 1727 cm^{-1} , para o estiramento do C=O do grupo acila (Figura 13a). Os mesmos estiramentos são caracterizados, respectivamente, em 1095, 1253 e 1729 cm^{-1} para o dihidrorecifeiolídeo (Figura 13b); em 1109, 1238 e 1732 cm^{-1} , para o exaltolídeo (Figura 13c); e em 1011, 1252 e 1734 cm^{-1} para o pentadecanolídeo (Figura 13d). De acordo com a teoria vibracional, acima explicada, as bandas que caracterizariam o odor almíscar são aquelas que se encontram centralizadas em 700, 1000, 1500 e 2200 cm^{-1} no espectro. Tornando a analisar os espectros experimentais, estas podem ser sublinhadas, segundo o que se segue:



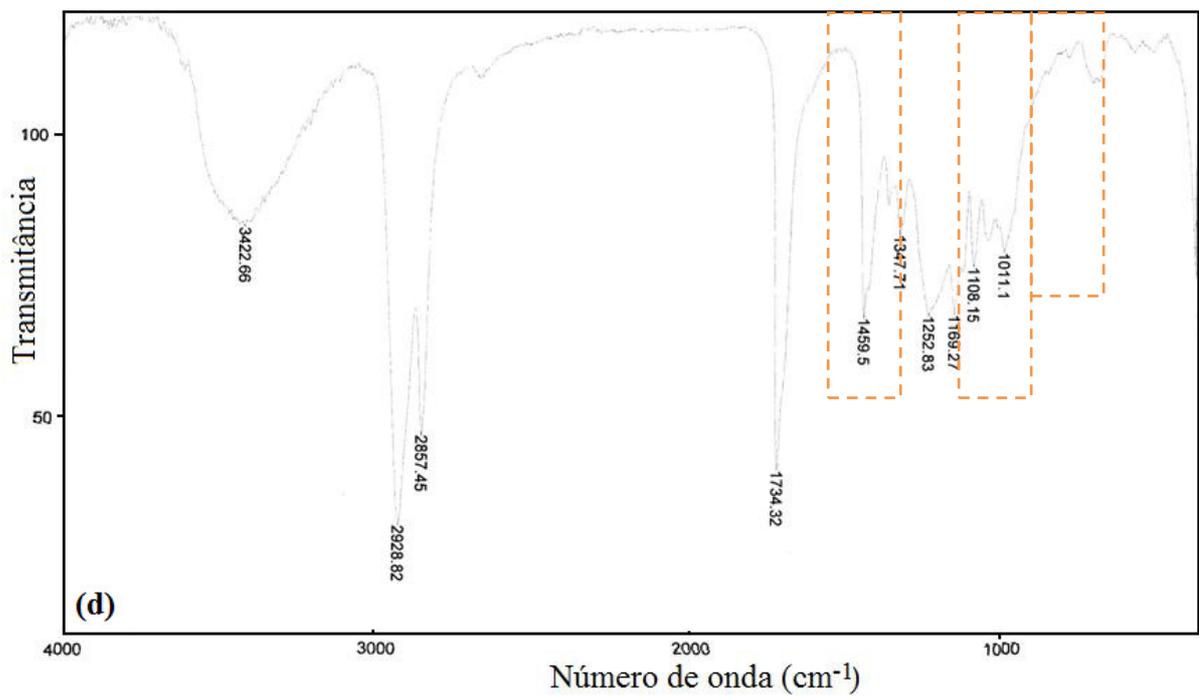
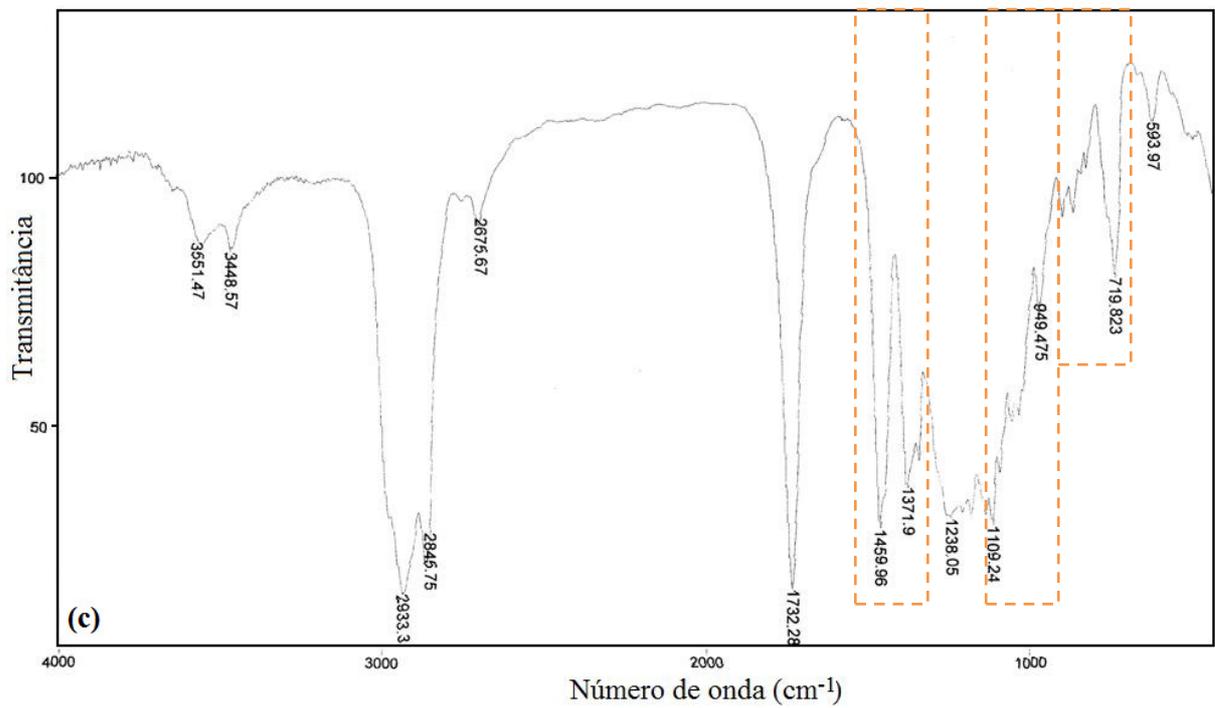


Figura 13. Espectros do foracantolídeo (a), dihidrorecifeolídeo (b) e exaltolídeo (c) e pentadecanolídeo (d), nos quais as bandas diagnósticas são evidenciadas segundo a teoria vibracional.

Primeiramente há de se questionar a frequência vibracional em torno de 2200 cm^{-1} que não foi mostrada em nenhum dos espectros obtidos das lactonas sintéticas. De fato, nesta região há de se esperar um estiramento de ligações triplas, típicas de alquinos e nitrilas, porém tais funções estão ausentes nas lactonas analisadas. Turin obtém teoricamente esta banda vibracional¹⁴ (vide Figura 11), mas ao prever um espectro do espalhamento IETS (“*IETS scattering*”), espectro que ele afirma ser semelhante ao da região no IV, sem, contudo, definir as diferenças entre um e outro (afirma somente que “a intensidade dos modos [vibracionais] diferem daquelas observadas pelos métodos de IV e Raman”¹⁴). Outro revés se encontra no fato de que o autor não chega a discutir a origem química destes picos por ele assinalados: somente conclui que tais picos são comuns nos vários espectros teóricos por ele obtidos. Assim se partirá do pressuposto que há a coincidência entre os espectros experimentalmente obtidos na região do IR com aqueles teoricamente obtidos por espalhamento IETS, sobre os quais ele afirmou acerca da teoria vibracional, em relação aos demais picos diagnósticos para os almíscares (ou seja, aqueles em 700 , 1000 e 1500 cm^{-1}).

As bandas assinaladas no espectro foram centradas nas frequências de 700 , 1000 e 1500 cm^{-1} , e tiveram 400 cm^{-1} de largura, conforme previsto pela teoria vibracional. Rapidamente se nota que os quatro compostos lactônicos apresentam semelhantes picos nas regiões assinaladas, segundo consta na Tabela 4: um único pico mais intenso em torno dos 700 cm^{-1} ; alguns picos menos intensos perto dos 900 cm^{-1} , para então se sucederem diversos picos igualmente intensos entre 100 e 1200 cm^{-1} ; outros dois picos isolados, em 1350 e 1450 cm^{-1} , satisfazendo a última banda diagnóstica centrada em 1500 cm^{-1} .

Tabela 4. Frequências vibracionais mais relevantes nos espectros do foracantolídeo, recifeiolídeo, pentadecanolídeo e exaltolídeo.

| <i>Lactonas</i> | <i>Bandas (cm^{-1})</i> |
|----------------------|--|
| Foracantolídeo | 712; 964, 1052, 1140 e 1232; 1356 e 1454;--- |
| Dihidrorecifeiolídeo | 758; 1095, 1143 e 1253; 1351 e 1469; --- |
| Pentadecanolídeo | 728, 1011, 1108, 1169 e 1252; 1347 e 1459; --- |
| Exaltolídeo | 719; 1109 e 1238; 1371 e 1459; --- |

Estando, pois, as quatro substâncias de acordo neste aspecto, há de se justificar as diferenças em suas fragrâncias relacionando-as com a intensidade das bandas observadas nestas regiões.

Tabela 5. Comparação das intensidades dos picos observados nas regiões diagnósticas de das lactonas foracantolídeo, dihidrorecifeiolídeo, pentadecanolídeo e exaltolídeo.

| <i>Lactonas</i> | <i>Quanto aos picos</i> | <i>Intensidade</i> |
|----------------------|---|---|
| Foracantolídeo | único, em 712 cm^{-1} | muito pouco intenso |
| | vários picos distintos para a banda em 1000 cm^{-1} | média |
| | em 1356 e 1454 cm^{-1} | média/baixa |
| Dihidrorecifeiolídeo | em 655 e 758 cm^{-1} | baixa e alta intensidade, respectivamente |
| | vários picos distintos para a banda em 1000 cm^{-1} | média e alta |
| | em 1351 e 1470 cm^{-1} | média/alta intensidades. |
| Pentadecanolídeo | único, em 700 cm^{-1} | baixa |
| | picos pouco distintos e largos para a banda em 1000 cm^{-1} | média |
| | em 1347 e 1459 cm^{-1} | média |
| Exaltolídeo | único, em 719 cm^{-1} | média/baixa |
| | picos menos distintos e mais largos para a banda em 1000 cm^{-1} | alta |
| | em 1371 e 1460 cm^{-1} | alta |

Analisando a Tabela 5, bem como a Figura 13, o exaltolídeo é aquele que apresenta os picos mais intensos dentro das regiões diagnósticas para lactonas, seguido do dihidrorecifeiolídeo, enquanto o foracantolídeo é o menos intenso de todos. Assim também se verifica quanto a seus odores: os almíscares mais intensos são o exaltolídeo e o pentadecanolídeo, ao passo que o odor do foracantolídeo rapidamente se esvai. Esta observação experimental está de acordo com a teoria, na qual se espera que um modo

vibracional menos intenso gere uma resposta menos intensa do sinal, funcionando o nariz paralelamente a um espectroscópio.

Pode-se ainda aprofundar nesta análise ao se relacionar o incremento da intensidade, especialmente para a banda dos 1000 cm^{-1} , com a mudança estrutural dos compostos lactônicos, que corresponde ao incremento do número de carbonos na cadeia cíclica. O foracantolídeo apresenta sete grupos $-\text{CH}_2-$, mais a metila substituída no carbono ω , que, nesta faixa do espectro, sofrem deformações do tipo *bend* e *rocking*; para o dihidrorecifeolídeo, somam-se mais dois grupos CH_2 , enquanto o pentadecanolídeo e o exaltolídeo totaliza 13 grupos $-\text{CH}_2-$. Logo, há uma contribuição de modos vibracionais nesta região, cujas intensidades se somam no espectro, gerando bandas mais largas, picos menos definidos e mais intensos.

1.7 DA ESCOLHA DOS ODORANTES ALMISCARADOS

A partir da experiência com o exaltolídeo, este e outros três almíscares foram selecionados, através dos critérios de volume de produção, vasta presença em perfumes comercialmente disponíveis, impacto científico (ou seja, quantas publicações lidam com os respectivos fixadores), usando as ferramentas “Scifinder Scholar” e o “Science Direct”. No total, são eles: o pentadecanolídeo (CAS:106-02-5), ambos (*R*)-exaltolídeo (CAS: 69297-56-9), (*S*)-exaltolídeo (CAS: 129214-00-2), *cis*-globanona, *trans*-globanona (ambos os isômeros têm o registro CAS igual a 37609-25-9; pelo ChemSpider, o ID é, para o isômero *cis*, 4515216, e 5005670 para *trans*) e os isômeros (*4S,7R*)-galaxolídeo (CAS: 252332-95-9) e (*4S,7S*)-galaxolídeo (CAS: 172339-62-7).

O pentadecanolídeo é encontrado nas glândulas anais do veado almiscareiro *Moschus moschiferus*, sua primeira fonte extrativa, como também em diversos outros animais: no roedor *Ondorata zibethicus*, patos, abelhas.²⁷ Ainda que majoritariamente fornecido à indústria de perfume por sua via sintética, o musk natural ainda é empregado na medicina tradicional chinesa como tratamento alternativo a algumas doenças.²⁶



Figura 14. *Moschus moschiferus* e *Ondorata zibethicus*.³¹

Muito semelhante estruturalmente ao exaltolídeo, o pentadecanolídeo é o composto empregado como fixador no estudo de Saiyasombati e Kasting¹² já citado. O exaltolídeo apresenta igual função como fixador, e, na natureza, encontra-se associado ao pentadecanolídeo. Já a cicloalquenona globanona é encontrada somente em vegetais na sua forma *cis*; ²⁹ todavia, como seu isômero pode ser obtido sinteticamente, ambos serão aqui estudados. Por fim, o galaxolídeo, por não pertencer à classe dos macrociclos, foi chamado de almíscar artificial²⁹: sua síntese, menos custosa, causou inveja àqueles que se esforçavam em tornar viável diversas rotas sintéticas na produção dos macrociclos; e logo caiu nas graças da indústria de perfumes, juntamente com a descoberta da atividade dos nitro-compostos. Estes, contudo, caíram no desuso (como o nitromusk, por reagir fotoquimicamente com a pele, provocando alergias severas)^{3,28} enquanto aqueles permaneceram. Para o galaxolídeo, por apresentar dois centros estereogênicos, somente dois dos quatro isômeros foram selecionados, aqueles que apresentam o odor almiscarado.³⁰ Assim este policiclo se destaca dos demais odorantes, apresentando estrutura rígida e quimicamente distinta, origem completamente sintética, e, contudo, um mesmo odor.

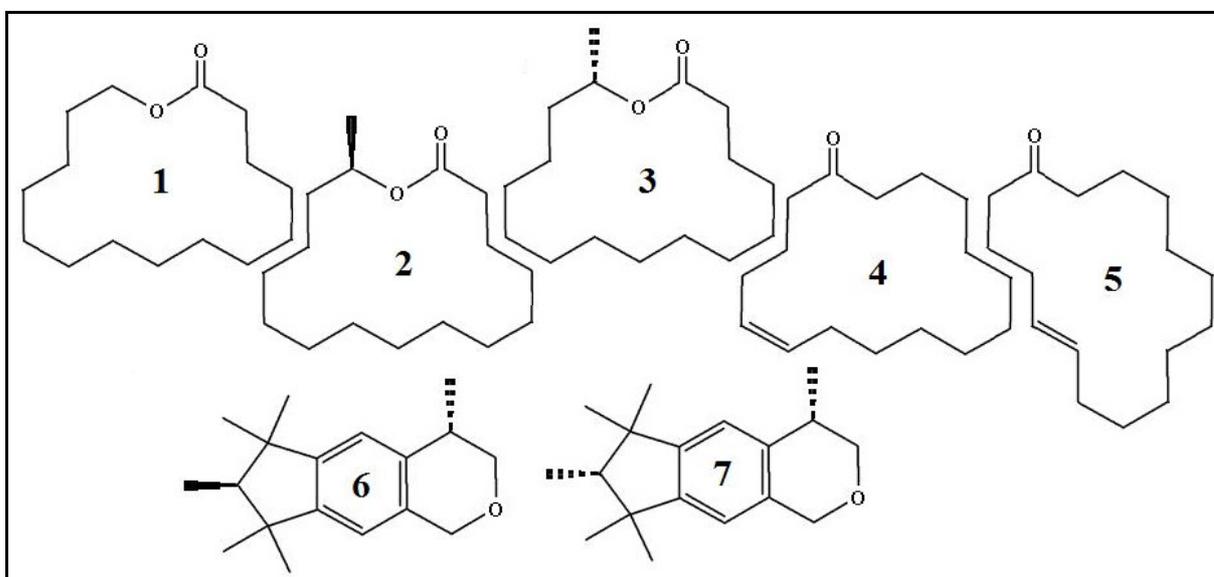


Figura 15. Pentadecanolídeo (1), (*R*)-exaltolídeo (2), (*S*)-exaltolídeo (3), *cis*-globanona (4), *trans*-globanona (5), (4*S*,7*R*)-galaxolídeo (6) e (4*S*,7*S*)-galaxolídeo (7); os sete almíscares sob análise nesta dissertação.

1.8 OBJETIVOS E RESPECTIVAS JUSTIFICATIVAS

Assim, através da metodologia exposta a seguir, pretende-se:

- a) Desenhar as estruturas dos compostos citados, as corrigir e as conduzir a seus mínimos de energia potencial, segundo a Mecânica Molecular;
- b) Estudar suas flexibilidades com a condução de trajetórias de dinâmica, a fim de compreender suas possíveis disposições no espaço e traçar a relação conformação-energia para cada odorante;
- c) Minimizar energeticamente os confórmeros selecionados na DM, primando pela precisão dos resultados, através de cálculos quânticos *ab initio*. Assim feito, novas relações entre a disposição conformacional e a energia serão traçadas. Deseja-se, também, obter os espectros de IR, bem como uma previsão teórica de suas propriedades termodinâmicas, contornos dos potenciais eletrostáticos e dos orbitais de fronteira, etc.;
- d) A título comparativo, cálculos semi-empíricos também serão conduzidos, a fim de gerarem espectros na região do UV-Vis e do IV, resultados que serão comparados com os obtidos *ab initio*. As aproximações feitas nestes cálculos resultam numa abreviação do tempo de máquina; há de se averiguar, contudo, a validade dos resultados. Ademais, os espectros de RMN de ^{13}C também serão obtidos através desta metodologia;
- e) Por fim, os espectros teóricos serão comparados com os experimentais, e, devidamente ajustados, serão avaliados segundo a teoria vibracional. Na contramão, a própria teoria vibracional será apreciada criticamente, caso suas proposições não se mostrarem verdadeiras ante os resultados teóricos.

Metodologia

Capítulo 2

Abordagem da Química das Fragrâncias de Almíscares por Estudos Teóricos e Espectroscópicos.

05/03/2010

2.1 INTRODUÇÃO AOS MÉTODOS TEÓRICOS

Neste trabalho foram conduzidos cálculos através de diferentes métodos que permitem o estudo dos comportamentos moleculares e fazem a previsão de propriedades físico-químicas. Primeiro, usou-se a *Mecânica Molecular* (MM), com o objetivo de obter confórmeros, ou seja, geometrias de compostos em seus mínimos locais na curva de energia potencial (conhecida como hipersuperfície de energia potencial). Segundo, usou-se o método de *Dinâmica Molecular* (MD) para varrer o espaço conformacional dos odorantes. Observa-se que o espaço conformacional destes compostos é bastante limitado, alguns por apresentarem reduzida liberdade por serem cíclicos, ou porque são estruturalmente rígidos, dada a junção de vários ciclos pequenos. Terceiro, para a completa otimização das estruturas, para a obtenção das freqüências vibracionais e das propriedades termodinâmicas usou-se o método quântico da *Teoria do Funcional Densidade*, ou “*density-functional theory*”, ou DFT, que utiliza aproximações ao método quântico puro, e é bem aceito internacionalmente. E, em quarto lugar e para fins comparativos, usou-se o método quântico semi-empírico “*Austin Model semi-empirical Hamiltonian*”, ou AM1, de aceitação internacional, para obtenção das mesmas propriedades (modos vibracionais, espectro no UV-Vis e deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C). Os métodos quânticos adotados são essenciais para os cálculos de freqüência e, além disto, reduzem as dúvidas que podem surgir quanto à validade do programa usado para a MD. Estas ponderações se referem à validade de campos de forças, que constituem os parâmetros que trabalham atrás da equação de movimento Newtoniana, que podem, ou não, ser aceitos internacionalmente. Os programas que foram utilizados têm reputação internacional, o que nos evita este tipo de questionamento.

Estes métodos e algoritmos serão brevemente discutidos nesta seção, assim como a metodologia geral através da qual os cálculos foram efetuados. Os conceitos teóricos da parte relativa a MM e MD foram essencialmente retirados das dissertações de mestrado de Adalberto Vieira Rocha³³ e de Maria Aparecida Prado,³⁴⁻³⁶ orientados pela Prof.^a Dr.^a Elaine Rose Maia, bem como do recurso “Help” disponível no Programa Material Studio.³⁷

2.2 FUNDAMENTOS TEÓRICOS

O emprego de métodos computacionais na previsão teórica do comportamento de substâncias e sistemas moleculares, tratando-os em função de seus átomos e elétrons, é um recurso já consagrado, que surgiu com o delineamento de alguns campos de força na década de 70, e hoje abarca as áreas da Química, Física, Biologia Molecular e Matemática.³⁸ A grande área da Química Computacional comporta estudos ainda muito diversos entre si, como modelagem molecular, previsão de estruturas-propriedades, espectroscopias, dinâmica em reações químicas, estudos de entropia não aditiva, energias de ligação de elétrons internos ou métodos de ionização simples e duplas.³⁹ Também são muitos os métodos disponíveis computacionalmente: Mecânica Molecular (MM), Dinâmica Molecular (DM), Monte Carlo (MC), Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR), Quantitative Structure-Properties Relationship (QSPR), métodos quânticos semi-empíricos ou *ab initio*, etc. Aqueles que foram empregados na obtenção dos dados desta dissertação serão agora pormenorizados.

-Da Mecânica Molecular

A Mecânica Molecular foi o primeiro método disponível a tratar matematicamente, segundo mecânica clássica Newtoniana, das ligações químicas, aproximando-as ao sistema massa-mola. O somatório das combinações possíveis de deformações de ligações, angulares, torsionais, estiramentos, termos cruzados ligação-ligação, ligações-ângulos de valência, valência-valência, valências-diedros, termo de Urey-Bradley (que leva em consideração interações entre átomos ligados a um átomo em comum) e interações de Coulomb, etc., deste conjunto massa-mola configuram um campo de forças, segundo as equações gerais simbolizadas a seguir:

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

onde

$$E_{\text{valência}} = E_{\text{ligação}} + E_{\text{angular}} + E_{\text{torsional}} + E_{\text{interações oop}} + E_{\text{termo UB}} \quad (\text{Eq. 2})$$

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

A Equação 4 e a Figura 16 referem-se ao campo de forças *Consistent Force Field* (CFF99),⁴⁰⁻⁴² adotado nos cálculos por MM e por MD, uma vez que possui parâmetros validados para diversos grupos funcionais orgânicos, e por ser capaz de prever as energias e geometrias de moléculas, tanto em fase gasosa, quanto em solventes, ou em correlação com outras moléculas maiores, do tipo proteínas, DNA, RNA, polímeros, ou polissacarídeos.

$$\begin{aligned}
 E_{pot} = & \sum_b \left[K_2 (b - b_0)^2 + K_3 (b - b_0)^3 + K_4 (b - b_0)^4 \right] \\
 & + \sum_\theta \left[H_2 (\theta - \theta_0)^2 + H_3 (\theta - \theta_0)^3 + H_4 (\theta - \theta_0)^4 \right] \\
 & + \sum_\phi \left[V_1 \left[1 - \cos(\phi - \phi_1^0) \right] + V_{21} \left[1 - \cos(2\phi - \phi_2^0) \right] + V_3 \left[1 - \cos(3\phi - \phi_3^0) \right] \right] \\
 & + \sum_\chi K_\chi \chi^2 + \sum_b \sum_{b'} F_{bb'} (b - b_0)(b' - b'_0) + \sum_\theta \sum_{\theta'} F_{\theta\theta'} (\theta - \theta_0)(\theta' - \theta'_0) \\
 & + \sum_b \sum_\theta F_{b\theta} (b - b_0)(\theta - \theta_0) + \sum_b \sum_\phi (b - b_0) \left[V_1 \cos\phi + V_2 \cos 2\phi + V_3 \cos 3\phi \right] \\
 & + \sum_{b'} \sum_\phi (b' - b'_0) \left[V_1 \cos\phi + V_2 \cos 2\phi + V_3 \cos 3\phi \right] \\
 & + \sum_\theta \sum_\phi (\theta - \theta_0) \left[V_1 \cos\phi + V_2 \cos 2\phi + V_3 \cos 3\phi \right] \\
 & + \sum_\phi \sum_\theta \sum_{\theta'} K_{\phi\theta\theta'} \cos\phi (\theta - \theta_0)(\theta' - \theta'_0) + \sum_{i>j} \frac{q_i q_j}{\epsilon r_{ij}} + \sum_{i>j} \left[\frac{A_{ij}}{r_{ij}^9} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} \right]
 \end{aligned}$$

Equação 4. Expressão analítica para representação da superfície de energia potencial, segundo o campo de força CFF99.³⁷

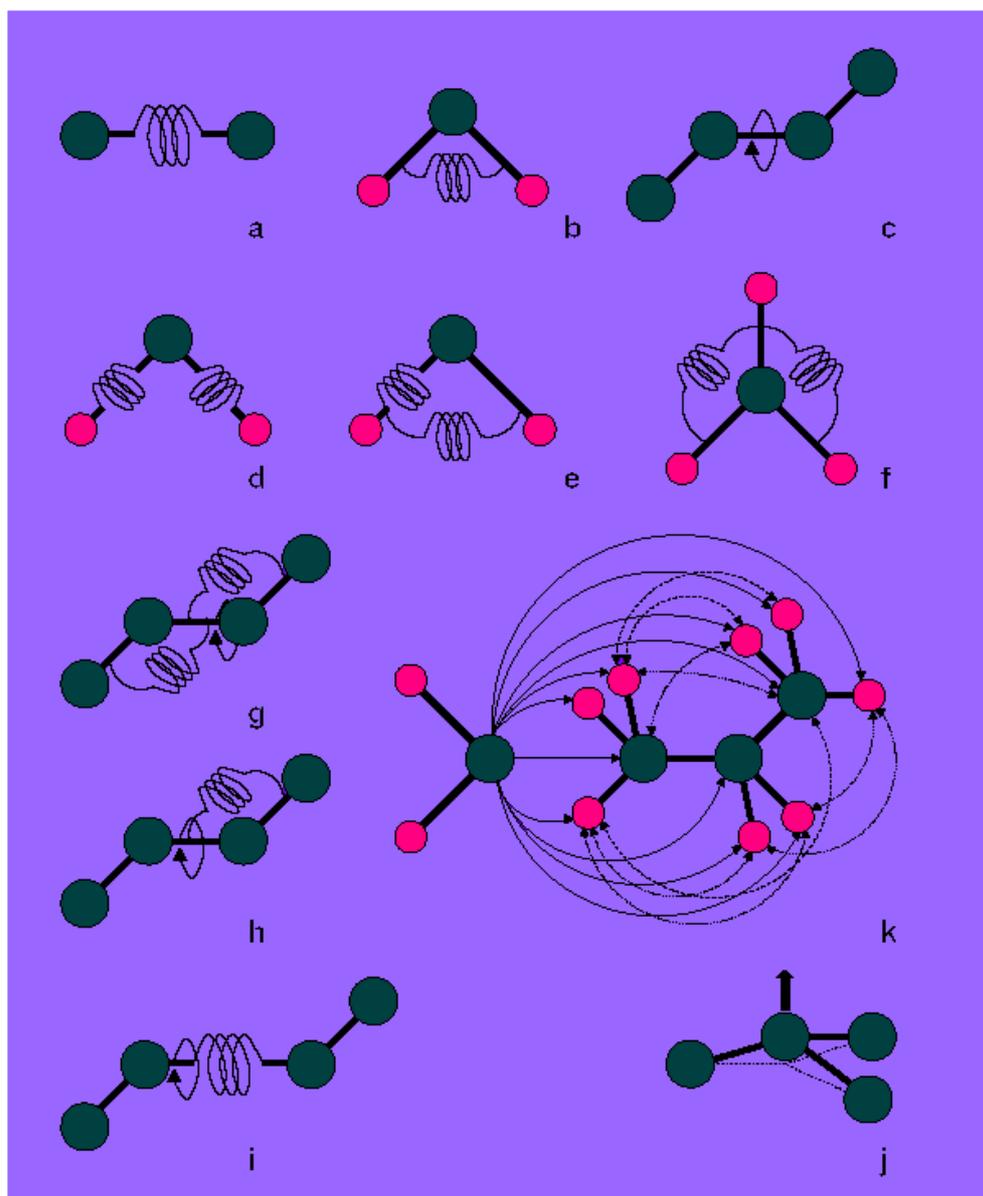


Figura 16: Forças de interações e deformações que estão implícitas, quando da composição de um Campo de Forças.³⁷

Como se vê da Equação 4, uma série de parâmetros consta em cada termo da expressão de um campo de forças (tais quais b_0 e θ_0), de onde se deriva que cada campo de forças é validado para um conjunto de átomos da Tabela Periódica. Quanto maior for a acurácia desejada no cálculo, mais restrito será o universo por ele representado; e vice-versa.

Por fim, o campo de força também corresponde a uma aproximação empírica na solução na hipersuperfície de energia potencial, que é a equação que define o movimento eletrônico em função das coordenadas atômicas, que por sua vez deriva da Equação de Schrödinger (Equação 5) pela aproximação de Bohr-Oppenheimer (Equações 6 e 7).

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

...que pode ser reescrita em função do movimento dos elétrons,

$$\hat{H} \Psi(\mathbf{r}; \mathbf{R}) = E \Psi(\mathbf{r}; \mathbf{R}) \quad (\text{Eq.6})$$

...função esta que define $E(\mathbf{R})$, a hipersuperfície de energia potencial, dependente parametricamente das posições do núcleo;

...e em função do movimento do núcleo por sobre a hipersuperfície de energia potencial,

$$\hat{H} \Phi(\mathbf{R}) = E \Phi(\mathbf{R}) \quad (\text{Eq. 7})$$

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

$$\frac{-dV}{dR} = m \frac{d^2 R}{dt^2} \quad (\text{Eq. 8})$$

onde V é o campo de força.

Para a MM, desconsidera-se a evolução do tempo na equação acima, mas se faz a varredura da hipersuperfície na procura de mínimos locais e globais e suas energias. Para tanto, os algoritmos existentes são *Steepest Descent* (para estruturas muito distorcidas, distantes do mínimo global), *Conjugate Gradient* (para uma convergência mais rápida, mas exige que o conjunto de coordenadas atômicas

proposto não seja muito grosseiro) e *Newton-Raphson*. Este algoritmo é utilizado após otimização por Conjugate Gradiente, só aceita um número limitado de átomos (cerca de 230 átomos) e requer uma memória maior para o armazenamento de dados.

O revés da MM está na incapacidade em prever o comportamento inelástico das ligações químicas, bem como efeitos próprios da mecânica quântica ou relativísticos da matéria, tais como absorção de fótons, fenômenos de transporte de elétrons ou de transferência de prótons.⁴³

-Da Dinâmica Molecular

Teoricamente, a DM corresponde à solução da Equação 8 acima apresentada, considerando a variável tempo e se empregando valores experimentais no ajuste da hipersuperfície $E(R)$. Após estabelecimento das coordenadas iniciais, geradas pela minimização da molécula em estudo, uma velocidade inicial é gerada em função da temperatura solicitada para a dinâmica (temperatura e distribuição das velocidades atômicas se relacionam segundo a equação de Maxwell-Boltzmann); para um tempo Δt decorrido, novas coordenadas e velocidades são calculadas da Equação 8. Ao conjunto das coordenadas e velocidades coletadas durante a dinâmica dá-se o nome de trajetória.

Ao se integrar a equação de Newton (Eq. 8), torna-se possível gerar *ensembles* estatísticos, nos quais as variáveis temperatura, pressão, volume, número de partículas, energia, entalpia podem ser mantidas constantes. Assim, por exemplo, no *ensemble* NVT, ou canônico, volume e temperatura são constantes (exceto nos momentos iniciais da trajetória, tempo no qual o comportamento molecular não é reproduzível): este *ensemble* é ideal na varredura conformacional do composto em análise, no vácuo. Dentre os métodos para controle da temperatura, cita-se o de Andersen, que estabelece uma velocidade aleatória para todos os átomos, de acordo com uma frequência de colisões a ser estipulada.

-Do método quântico semi-empírico AM1

Os métodos quânticos, em contrapartida ao que já fora exposto, se propõem a resolver diretamente a Equação 6, a fim de encontrar o valor de $E(R)$ e, então, resolver a Equação 7, que define o movimento dos núcleos por sobre a curva da hipersuperfície. Para tanto, os métodos semi-empíricos se valem de funções ajustadas para reproduzirem alguns dados experimentais, aproximando assim algumas das integrais requeridas ao longo do cálculo; já nos métodos *ab initio* não são introduzidos valores experimentais para a solução das equações mencionadas.

Há vários métodos quânticos semi-empíricos: NDDO,⁴⁴ CNDO,⁴⁵ INDO,⁴⁶ AM1,⁴⁷ PM3,⁴⁸ e, mais recentemente, PM6,⁴⁹ para citar alguns dentre os disponíveis no programa VAMP.⁵⁰ A associação destes métodos define então o operador hamiltoniano \hat{H} , que atuará sobre a função de onda molecular Ψ , definida pela teoria LCAO. Segundo metodologia *self-consistent field* (SCF), a ser explicada mais à frente, os coeficientes dos orbitais atômicos são obtidos iterativamente, de forma a definir Ψ . Dela o programa é capaz de calcular a energia da molécula em análise e as forças atuantes sobre os átomos que, quando otimizados, conduzem a molécula a seu estado estacionário. Quanto à distribuição dos elétrons nos orbitais moleculares (OM), as variáveis multiplicidade e estado do spin dos elétrons são levadas em conta. A multiplicidade (ie, singlete, duplete, sexteto) pode ser tanto explicitada pelo operador quanto ser determinada pelo programa. O estado novamente é estabelecido segundo metodologia SCF, através do método Hartree-Fock restrito ou irrestrito, que divergem por empregar ora uma mesma função de onda para os OM ocupados por elétrons de spin-up (alfa) e spin-down (beta), ora por adotar funções de onda diferentes para os elétrons alfa e beta. Ademais, no primeiro método (RHF, *Restricted Hartree-Fock*), por exemplo, somente metade dos OM é calculada e, então, se determina que estes sejam ou duplamente ocupados ou permaneçam vazios; este método é empregado em sistemas de camada fechada.⁵¹

Para acelerar o processo de convergência dos ciclos SCF, alguns métodos podem ser empregados: o método "Level shift" promove um incremento na energia dos orbitais moleculares virtuais; o de convergência de Pulay costuma ser bastante rápido; o método padrão do programa Vamp⁵⁰ está programado para que, caso os ciclos falhem em convergir dentro de um número de ciclos determinado,

automaticamente se emprega um dos métodos aqui descritos para atuar sobre os ciclos seguintes.

O Hamiltoniano definido para os cálculos realizados e expostos nesta dissertação foi o *Neglect of Diatomic Differential Overlap* Austin model 1 (NDDO AM1).⁴⁷ O NDDO está parametrizado para 32 elementos da Tabela Periódica, incluindo a maioria dos alcalinos, alcalinos terrosos, das famílias 3A-7A, além do Zn e Hg; se baseia nos orbitais atômicos *s* e *p*, incluindo algumas funções gaussianas que permitem as formações de interações de hidrogênio.

Para os cálculos teóricos dos modos vibracionais, passa a ser necessária a contabilização das possíveis permutações de elétrons dentro dos orbitais moleculares. No programa VAMP isto se torna possível ao se escolher uma das opções *CI* (*Configuration Interaction Orbitals*) disponíveis, que incluem ou excluem excitações simples e duplas dos cálculos.

-Sobre o SCF

A metodologia SCF (*self-consistent field*) é um procedimento comumente adotado para a determinação dos valores de energias livre, de energias vibracionais, além dos casos já citados, e foi também incorporado na Teoria do Funcional Densidade (DFT). A idéia básica deste método consiste em fazer uma suposição inicial do valor da propriedade a ser estimada e o introduzir nas funções que definem esta propriedade (incluem-se as matrizes dos operadores \hat{H} e Fock, por exemplo). Estas geram um novo valor para a propriedade abordada; e assim o procedimento caminha, iterativamente, até sua convergência, o que acontece quando o último valor estipulado coincide com o valor precedente.⁵¹

-Do método quântico da Teoria do Funcional Densidade

Dentre os programas dedicados à solução *ab initio* das Equações 6 e 7 apresentadas, um deles é o DMol³,⁵²⁻⁵⁵ que adota a Teoria do Funcional Densidade para descrever a energia de um sistema. Sua base teórica reside nos teoremas de Hohenberg e Kohn, posteriormente generalizados por Levy, e considera que, para o

estado fundamental, a energia total de um sistema pode ser descrita em função da densidade de carga. Sua expressão contém três termos, que significam a atração elétron-núcleo e as repulsões elétron-elétron e núcleo-núcleo. Para poder tratar computacionalmente esta equação, outras aproximações foram feitas; por fim, o valor da energia é dado segundo procedimento SCF, que trabalha iterativamente sobre os valores da densidade de carga.

Assim, quando da modelagem molecular dentro do programa DMol³, diversos recursos devem ser escolhidos pelo operador. As funções de base são valores numéricos correspondentes a cada um dos orbitais atômicos, cujos valores são requeridos por algumas matrizes no procedimento SCF. A base MIN corresponde um orbital atômico (AO) para cada AO ocupado; a base DN (*Double Numerical*) corresponde ao dobro de AO minimamente requeridos, sendo que o novo conjunto de orbitais são de valência. À base DNP acrescentam-se orbitais *d* em todos os átomos (exceto hidrogênio) e os orbitais *p* em todos os átomos de hidrogênio: estas são as chamadas funções de polarização.

Os funcionais a serem também definidos pelo operador correspondem à determinação da *exchange-correlation energy*, um termo que entra no teorema de Hohenberg e Kohn. Os funcionais não-locais (GGA, *gradient corrected functional*) são dependentes da densidade de carga e da primeira derivada da densidade de carga, em função das posições dos elétrons; são eles: "Perdew-Wang generalized-gradient approximation" (PW91),⁵⁷ RPBE,⁵⁸ BLYP,⁵⁹ entre outros.

Para acelerar a convergência dos ciclos SCF, é possível empregar o método DIIS (*direct inversion in an iterative subspace*),⁶⁰ que se vale da combinação linear do vetor Erro, coletado após cada iteração, de forma que o novo vetor Erro obtido esteja mais próximo de zero. O vetor Erro é definido como sendo a diferença entre as densidades de carga obtida após uma iteração daquela resultante da iteração anterior. Outra solução para acelerar a convergência é a adoção das técnicas de *smearing*,⁶¹ que tornam mais flexíveis as regras de ocupação dos elétrons nos orbitais de fronteira e orbitais vizinhos, bem como tornam possíveis os deslocamentos nos valores de energia dos orbitais virtuais.

Por fim, quanto da população atômica, os métodos de análise disponíveis no programa DMol³ são de Mulliken e Hirshfeld. É também possível ajustar as

propriedades multipolares dos átomos de forma que sejam capazes de reproduzir o potencial eletrostático da molécula (ESP, *electrostatic potencial charges*),⁶² ou, em outras palavras, que correspondam ao potencial de Coulomb encontrado por DFT.

2.3 METODOLOGIA

-Da obtenção das geometrias iniciais, por Mecânica Molecular

A construção das moléculas foi feita através das funcionalidades implementadas no programa Basic, da cadeia de programas Materials Studio,³⁷ versões 4.2 e 4.4. A correção das geometrias iniciais dos odorantes foi efetuada através do programa para MM e MD, Discover 3.0,^{63, 64} com a tradicional seqüência dos métodos Steepest Descent e Conjugate Gradient, com o algoritmo Polak-Ribiere, e convergência do gradiente a $1,0 \times 10^{-4}$ kcal.mol⁻¹.Å⁻¹. O campo de força escolhido foi CFF99/Compass, conforme já comentado em “Fundamentos Teóricos” deste capítulo.

-Da Dinâmica Molecular

As trajetórias de dinâmica foram conduzidas a vácuo, a temperaturas de 300 K, 500 K e 650 K, e por tempos de 1 ns e 300 ps, através do programa Discover 3.0. Utilizou-se o *ensemble* canônico NVT. A cada 1000 fentosegundos (1 ps), a flutuação molecular obtida era salva em arquivo a parte, formatado, contendo as coordenadas atômicas atualizadas. Foram assim respectivamente coletadas 1000 e 300 combinações diferentes de coordenadas atômicas, ou flutuações, ou *frames* da trajetória. O método adotado para o controle da temperatura foi o Andersen, estabelecendo por freqüência de colisão uma para cada 35 passos. Descartado o tempo de termalização do sistema, a coleção de dados foi analisada, selecionando-se conformações representativas dentro do espaço de fase das moléculas. Em média, vinte conformações foram selecionadas a partir dos resultados provenientes

das trajetórias dinâmicas. Estas foram energeticamente minimizadas através do emprego do algoritmo matemático Conjugate Gradient, com convergência a $1,0 \times 10^{-4}$ kcal.mol⁻¹.

-Da Mecânica Quântica

Ao menos cinco confórmeros de menor energia e/ou aqueles de maior diversidade geométrica tiveram suas estruturas recalculadas pelo método quântico *ab-initio* DFT. Os resultados considerados mais expressivos foram triados ainda desta vez por valores de energia tomando-se os de menor energia total – ou seja, os mais estáveis – e/ou de diferença estrutural, tiveram suas geometrias recalculadas pelo método quântico semi-empírico AM1. Isto foi feito para simples comparação de resultados, a partir de um mesmo referencial, ou seja, um sistema de coordenadas atômicas, já otimizado por método preciso.

-Da Mecânica Quântica, pelo método AM1.

Para os cálculos semi-empíricos utilizou-se o programa AM1, implementado na cadeia de programas VAMP, através do Hamiltoniano NDDO, com multiplicidade a ser automaticamente determinada pelo programa, spin RHF, e convergência até 0,1 kcal.mol⁻¹.Å⁻¹. Um máximo de 200 ciclos SCF foi estabelecido para cada “job”, adotando o “*standard converge*” e uma tolerância para a convergência de $5,0 \times 10^{-7}$ eV.átomo⁻¹. Não houve estudos em meio solvatado. Para os cálculos de otimização da geometria molecular, não se optou por nenhum dos tipos CI. Esta opção só foi selecionada após convergência geométrica, quando da previsão dos espectros UV/Vis. Pediu-se, também, para que fossem calculados: a distribuição de cargas atômicas parciais, os orbitais localizados, os potenciais eletrostáticos, as frequências vibracionais e as propriedades termodinâmicas.⁶⁶ Portanto, além da geometria

otimizada, são previstos os espectros UV/Vis e vibracionais (IR/Raman),⁶⁷ e os deslocamentos químicos do ¹³C.⁶⁸

-Da Mecânica Quântica, pelo método DFT.

Para DFT, o programa empregado foi DMol³, com os seguintes parâmetros: base DNP, funcional GGA/PW91, numa qualidade progressiva de convergência de 1×10^{-4} , 2×10^{-5} e 1×10^{-5} Ha. Foram ativadas as opções “DIIS” e “use smearing”; as funções para que fosse feita a análise populacional pelo método de Mulliken e as cargas ESP. Os parâmetros eletrônicos “*integration accuracy*” e “*SCF tolerance*” foram, progressivamente, “*course*” ($2,0 \times 10^{-4}$ eV.átomo⁻¹), “*medium*” ($1,0 \times 10^{-5}$ eV.átomo⁻¹), e “*fine*” ($5,0 \times 10^{-7}$ eV.átomo⁻¹). Somente o parâmetro “*orbital cutoff quality*” foi estabelecido inicialmente em precisão “*fine*” (o que significa uma acurácia de 0,1 eV.átomo⁻¹). Este parâmetro foi assim determinado para que não se perdesse o referencial relativo ao critério de energia. As cargas atômicas foram sistematicamente calculadas. E, na última etapa da minimização, foram calculados os orbitais, as frequências vibracionais e as propriedades termodinâmicas, de modo a obter também o espectro vibracional na região do IR.

Das construções geométricas às trajetórias de dinâmica

Resultados e discussão
Capítulo 3, Parte 1

Abordagem da Química das Fragrâncias de Almíscares por Estudos Teóricos e Espectroscópicos.

05/03/2010

3.1 PENTADECANOLÍDEO

Para todos os compostos de interesse, as geometrias iniciais foram criadas através das funcionalidades do software Materials Studio, versão 4.2 e, posteriormente, foram revistas através da versão 4.4. Estas geometrias foram energeticamente otimizadas, segundo descrito no Capítulo 2 e usadas como conjunto de coordenadas atômicas iniciais para os cálculos de dinâmica molecular (Figura 17).

Neste tipo de dinâmica, onde o sistema molecular consiste em uma única pequena molécula, sob vácuo (ou seja, as moléculas de solvente, ou outras, não foram adicionadas), é natural que as flutuações moleculares sejam intensas à alta temperatura, pois o sistema molecular é muito pequeno e nada o retém. Mas, para se ter a garantia de que o espaço conformacional será efetivamente visitado, sobretudo em um macrociclo, devem-se analisar dinâmicas a diversas temperaturas, para se encontrar um bom compromisso entre a obtenção de um máximo de flexibilidade conformacional, sem destruição do sistema, em um tempo razoável de análise. Assim, seria possível varrer o espaço conformacional a 300 K, por exemplo, mas num tempo significativamente mais longo do que a mais altas temperaturas.

Para a análise conformacional do composto pentadecanolídeo realizou-se trajetórias de dinâmica a 300, 500 e 650 K, em diferentes tempos de acumulação. Um de nossos objetivos, neste texto, é mostrar de uma forma didática, a nossos leitores, que a análise de variações de temperatura permite aos que se iniciam em modelagem molecular, através do método de dinâmica molecular, a aprender a controlar os parâmetros de *input* para o cálculo, aprimorá-los e comparar os resultados. Desta forma, aprenderão a analisar dinâmicas simples, monomoleculares, sob vácuo, e poderão, progressivamente, aprimorar a própria capacidade de análise.

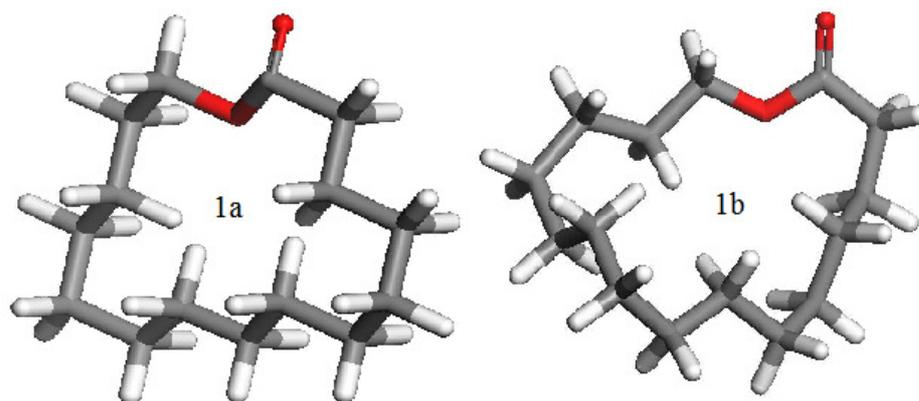


Figura 17. Geometria do pentadecanolídeo antes e depois da otimização da energia total molecular.

Os valores geométricos essenciais para ângulos de valência e comprimentos de ligação estão indicados na Tabela 6, e servem como referência para valores esperados de comprimentos de ligação C_{sp^2} e sp^3 -O e ângulos de valência O=C-O.

Tabela 6. Dados geométricos obtidos antes e após otimização da geometria inicial do pentadecanolídeo.

| | Ângulos (°) | Distâncias (Å) | | |
|----|--|----------------|-----------------------|-------------------|
| | O=C _{acila} -O _{heteroátomo} | >C=O | C _{acila} -O | C _ω -O |
| 1a | 109,471 | 1,114 | 1,546 | 1,544 |
| 1b | 124,214 | 1,209 | 1,355 | 1,445 |

Os gráficos de “temperatura vs tempo de trajetória” (T x t) e de “energia vs tempo de trajetória” (E x t) são dados a seguir. O primeiro gráfico T x t permite acompanhar as flutuações de temperatura em torno daquela escolhida (300 K) para observação do comportamento molecular em função do tempo (1 ns ou 1 000 000 fs). O segundo gráfico permite isolar e conhecer o somatório das contribuições energéticas provenientes dos termos entre as interações ligadas e as não-ligadas, ou eletrostáticas.

1. A 300 K:

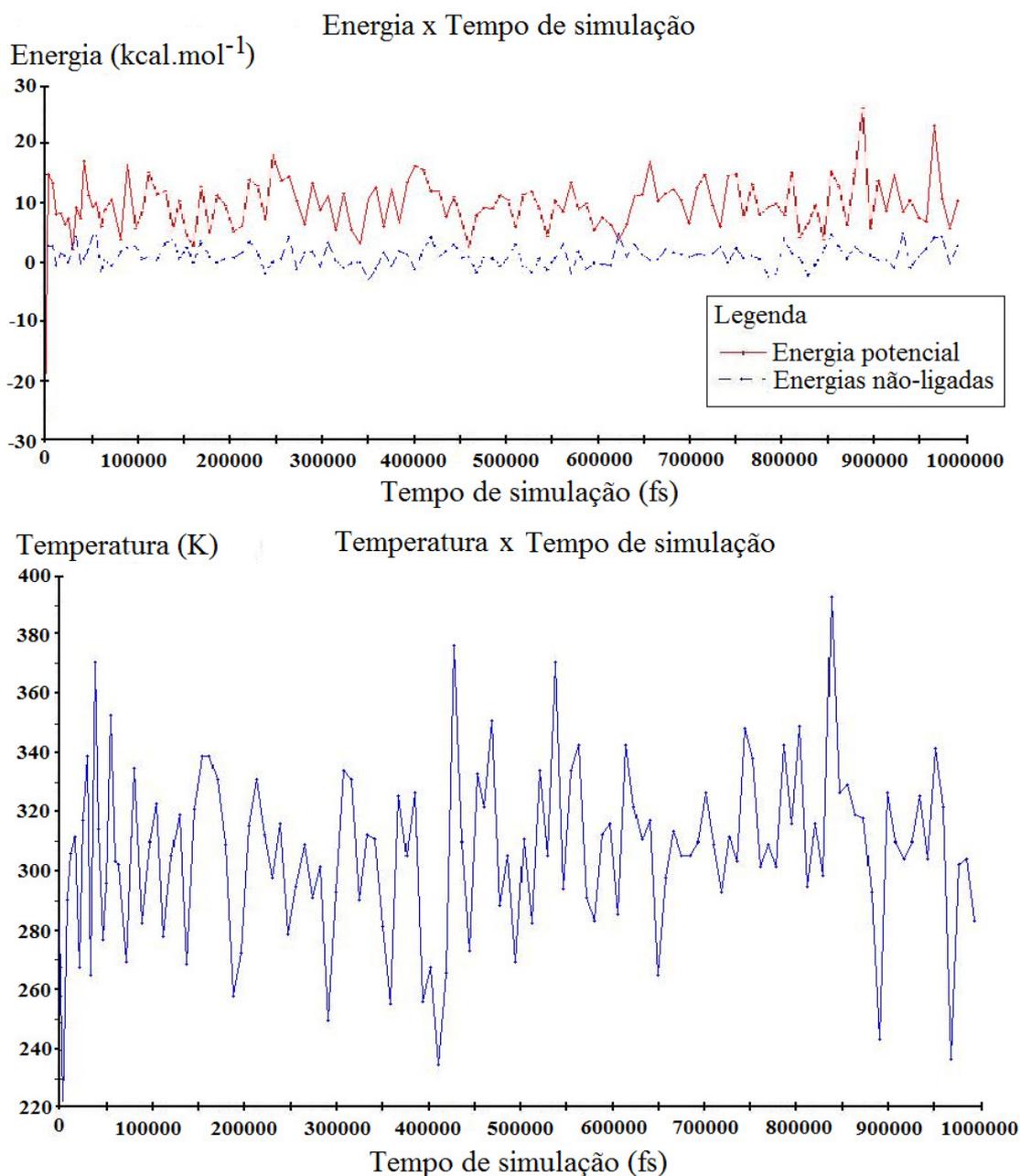


Figura 18. Gráficos de “T x t” e “E x t” para o pentadecanolídeo, trajetória de dinâmica efetuada a 300 K, durante 1 ns.

Um dos dados dele extraídos refere-se ao período de termalização da molécula, ou seja, ao tempo necessário para que a mesma se estabilize na temperatura desejada. Após este período, considera-se que certa estabilidade foi alcançada à alta temperatura e considera-se a média das flutuações em torno desta. Para uma molécula única de pentadecanolídeo, o período de termalização foi rápido e estimado a menos do que 60 ps. As oscilações variaram entre 220 K e 400 K. Durante esta trajetória, a geometria molecular inicial, que havia sido energeticamente otimizada antes do início do processo dinâmico, passa de um valor de energia potencial de aproximadamente $-27 \text{ kcal.mol}^{-1}$ para $+10 \text{ kcal.mol}^{-1}$ e continua variando entre 0 e 20 kcal.mol^{-1} , enquanto que as contribuições energéticas para as interações não-ligadas variam entre 0 e 10 kcal.mol^{-1} .

2. A 500 K:

O espaço conformacional do pentadecanolídeo foi estudado, a seguir, a 500 K, por um tempo de 1ns. Observa-se que não se está à procura de um confórmero de baixa energia, nem de um confórmero mais estável, mas se tem por objetivo efetuar uma varredura do espaço conformacional deste macrociclo para, depois, obter um conjunto de conformações bastante variado e representativo de suas formas geométricas.

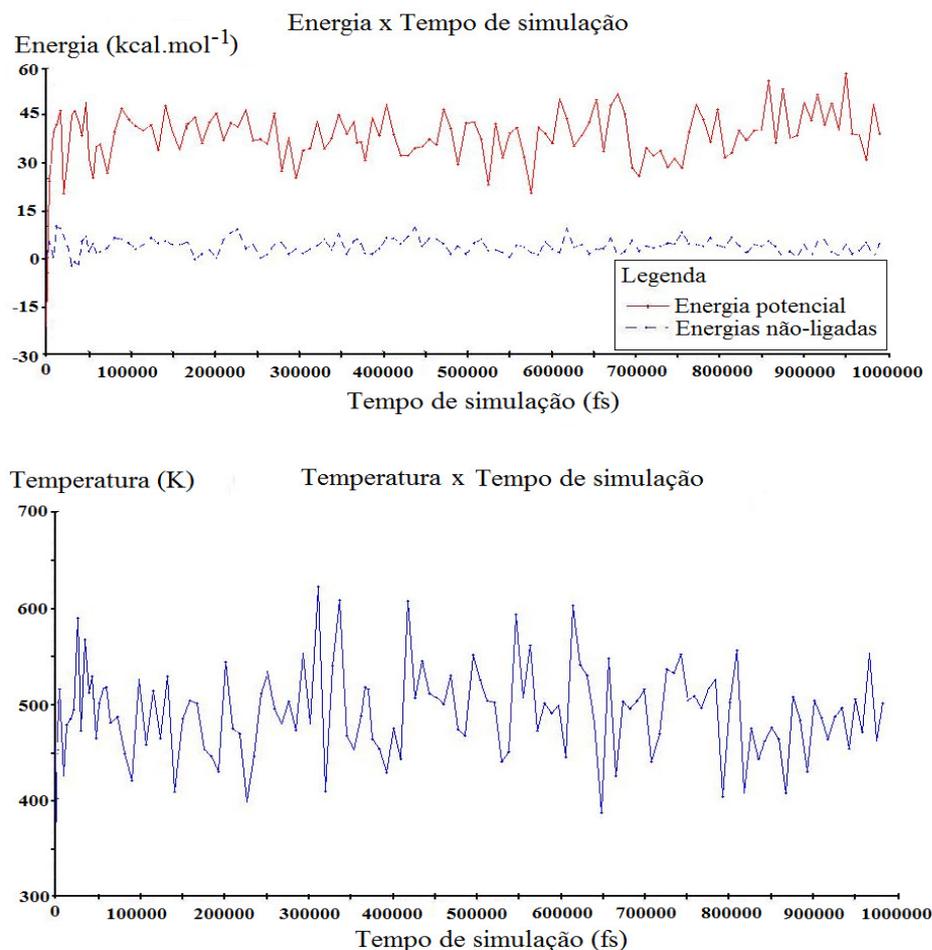


Figura 19. Gráficos de “T x t” e “E x t” para o pentadecanolídeo, trajetória dinâmica efetuada a 500 K, durante 1 ns.

A 500 K, o período de termalização foi ligeiramente maior, cerca de 75 ps. As oscilações variaram entre 380 K e 620 K. A geometria molecular inicial, a mesma utilizada no processo anterior, passa de um valor de energia potencial de aproximadamente $-21 \text{ kcal.mol}^{-1}$ para $+45 \text{ kcal.mol}^{-1}$ e continua oscilando entre 20 e 60 kcal.mol^{-1} , enquanto que as contribuições energéticas para as interações não-ligadas não se modificam, se comparadas ao perfil obtido a 300 K, e variam entre -4 e 10 kcal.mol^{-1} . Comparando-se as flutuações energéticas a 300 K, observa-se que houve um aumento de aproximadamente 25 kcal.mol^{-1} em relação às contribuições de energia provenientes dos termos de interações ligadas.

3. A 650K:

O espaço conformacional do pentadecanolídeo foi estudado, a seguir, a 650 K, por um tempo de 1 ns e por 300 ps.

Várias análises foram efetuadas a 650 K, para mostrar a diferença de interpretação que se pode dar, segundo o tempo de acumulação escolhido para as trajetórias e o tipo de visualização gráfica, com das funcionalidades oferecidas pelo programa de dinâmica molecular (MS/Discover) e pelo de análise dos resultados (MS/Analysis).

A 650 K, as flutuações nas curvas de temperatura e energia potencial *versus* tempo de trajetória são mais intensas, devido ao aumento induzido da flexibilidade do pentadecanolídeo. Todas as trajetórias dinâmicas terão resultados diferentes, pois a injeção de velocidade obrigatória para que a molécula inicie seu movimento é dada através de uma função aleatória. Portanto, não devem ser esperados resultados idênticos, mas similares.

Entre as trajetórias mostradas nos gráficos $E \times t$, a 1 ns e a 300 ps, observa-se que as contribuições de energia provenientes dos termos de interações não-ligadas são próximos, flutuando em torno do valor médio de 5 kcal.mol^{-1} . A média de energia potencial durante os dois períodos de tempo foi de $+55 \text{ kcal.mol}^{-1}$. Pode-se estimar o tempo de termalização a 60 ps, para ambas as trajetórias (Figura 20).

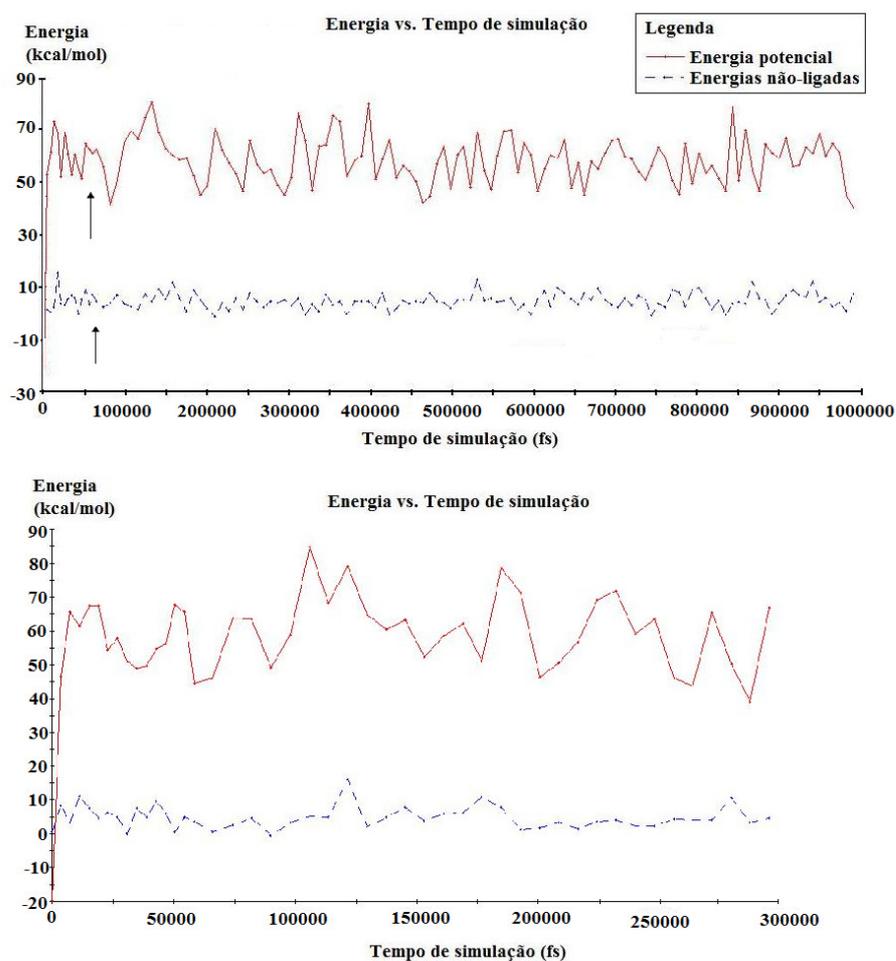


Figura 20. Gráficos das contribuições para os termos de energia potencial e interações não-ligadas. Interpretação de trajetórias dinâmicas a 650 K, por tempos de 1 ns e 300 ps.

Através da análise de gráficos de $T \times t$, podem-se estimar os mesmos tempos de termalização: 60 ps (Figura 21). É importante bem analisar esta busca pelo equilíbrio no “banho quente”, como um dos critérios para verificar se o tempo total de trajetória, definido pelo usuário para o início do cálculo, foi suficiente para se atingir o objetivo específico, aquele que justifica a necessidade de se efetuar determinados cálculos. Para este caso concreto, buscava-se a flexibilização do macrociclo, a fim de se obter conformações suficientemente diferentes, que permitam considerar que o espaço conformacional dos compostos foi efetivamente coberto.

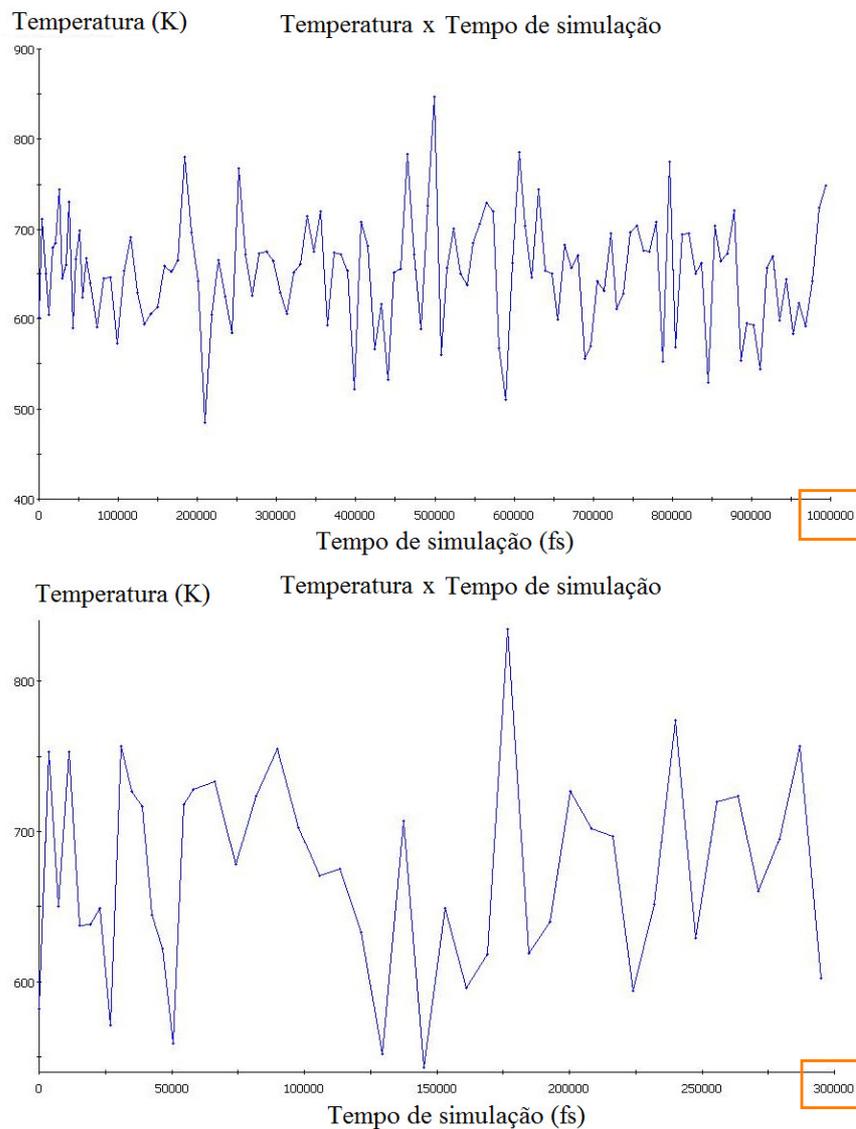


Figura 21. Gráficos das flutuações para Temperatura x tempo de trajetória. Interpretação de trajetórias dinâmicas a 650 K, durante 1 ns e 300 ps.

Arquivo de saída parcial para um cálculo de dinâmica, para exemplificar dados relativos às trajetórias comentadas.

MOLECULAR DYNAMICS
Pentadecanolídeo (CPE)

Ensemble : NVT Temperature : **300.00 K**
 Control Method : Andersen, Collision frequency is every 35 steps
 Timestep : 1.00 fs Duration : **1000000.00 fs**
 Integration Method : Velocity Verlet Initial Velocities :Random Velocities from Boltzmann distribution
 Initial Temp. : 300.00 K

Dynamics Summary

| | Initial | Final | Average | Std. Dev. |
|------------------------|---------|---------|---------|-----------|
| | ----- | ----- | ----- | ----- |
| Tot. energy (kcal/mol) | 9.392 | 50.763 | 48.525 | 4.468 |
| Pot. energy (kcal/mol) | -29.042 | 13.062 | 10.087 | 4.216 |
| Kin. energy (kcal/mol) | 38.434 | 37.701 | 38.438 | 3.853 |
| Temperature (K) | 300.000 | 294.280 | 300.029 | 30.074 |

CPE

Ensemble : NVT Temperature : **500.00 K**
 Control Method : Andersen, Collision frequency is every 35 steps
 Timestep : 1.00 fs Duration : **1000000.00 fs**

Dynamics Summary

| | Initial | Final | Average | Std. Dev. |
|------------------------|---------|--------|---------|-----------|
| | ----- | ----- | ----- | ----- |
| Tot. energy (kcal/mol) | 35.015 | 91.416 | 102.614 | 7.747 |
| Pot. energy (kcal/mol) | -29.042 | 27.931 | 38.565 | 7.342 |

| | | | | |
|------------------------|---------|---------|---------|--------|
| Kin. energy (kcal/mol) | 64.057 | 63.486 | 64.048 | 6.447 |
| Temperature (K) | 500.000 | 495.542 | 499.930 | 50.324 |

CPE

| | | | | | |
|----------|---|---------|-------------|---|----------------------|
| Ensemble | : | NVT | Temperature | : | 650.00 K |
| Timestep | : | 1.00 fs | Duration | : | 1000000.00 fs |

Dynamics Summary

| | Initial | Final | Average | Std. Dev. |
|------------------------|---------|---------|---------|-----------|
| | ----- | ----- | ----- | ----- |
| Tot. energy (kcal/mol) | 54.232 | 132.779 | 143.097 | 9.728 |
| Pot. energy (kcal/mol) | -29.042 | 55.228 | 59.900 | 9.342 |
| Kin. energy (kcal/mol) | 83.274 | 77.551 | 83.197 | 8.279 |
| Temperature (K) | 650.000 | 605.325 | 649.401 | 64.625 |

CPE

| | | | | | |
|----------|---|---------|-------------|---|---------------------|
| Ensemble | : | NVT | Temperature | : | 650.00 K |
| Timestep | : | 1.00 fs | Duration | : | 300000.00 fs |

Dynamics Summary

| | Initial | Final | Average | Std. Dev. |
|------------------------|---------|---------|---------|-----------|
| | ----- | ----- | ----- | ----- |
| Tot. energy (kcal/mol) | 54.232 | 146.495 | 143.223 | 9.816 |
| Pot. energy (kcal/mol) | -29.042 | 56.567 | 59.983 | 9.358 |
| Kin. energy (kcal/mol) | 83.274 | 89.928 | 83.241 | 8.330 |
| Temperature (K) | 650.000 | 701.936 | 649.738 | 65.018 |

Após comparação dos dados, sobretudo aqueles relativos a 650 K x 300 ps, 650 K x 1 ns, verifica-se claramente que o tempo de 300 ps foi suficiente para varrer o espaço conformacional deste composto. A literatura científica e os especialistas que trabalham na

área há muitos anos nos permitem saber que tempos de 300 ps eram quase inimagináveis há menos de 8 anos atrás.

Após estes rápidos comentários quanto às análises de dinâmicas moleculares para pequenas moléculas únicas, somente os gráficos de dinâmicas efetuadas a 650 K e 300 ps serão mostrados, entre os diversos compostos odorantes, para efeito comparativo. A escala dos gráficos foi trabalhada de forma a tornar evidente a leitura dos tempos de termalização. Nota-se que, de agora em diante, mesmo que todos os resultados não sejam aqui apresentados, os cálculos foram efetuados diversas vezes, a diferentes temperaturas e a diferentes tempos. Todos os cálculos de dinâmica são muito rápidos.

A análise conformacional do pentadecanolídeo mostra geometrias bastante variadas. Há pequena contribuição das energias das interações não-ligadas à energia total do sistema. Isto se deve ao fato de que o pentadecanolídeo é uma lactona, é composto por uma cadeia cíclica de 16 membros e apresenta somente um grupo funcional contendo um heteroátomo (oxigênio) diferente de carbono ou hidrogênio. Como a molécula é única, e foi tratada sob vácuo, não há outras forças de atração intramoleculares de maior significado que forças de van der Waals bastante fracas, como dipolo-dipolo induzido, ou do tipo London.

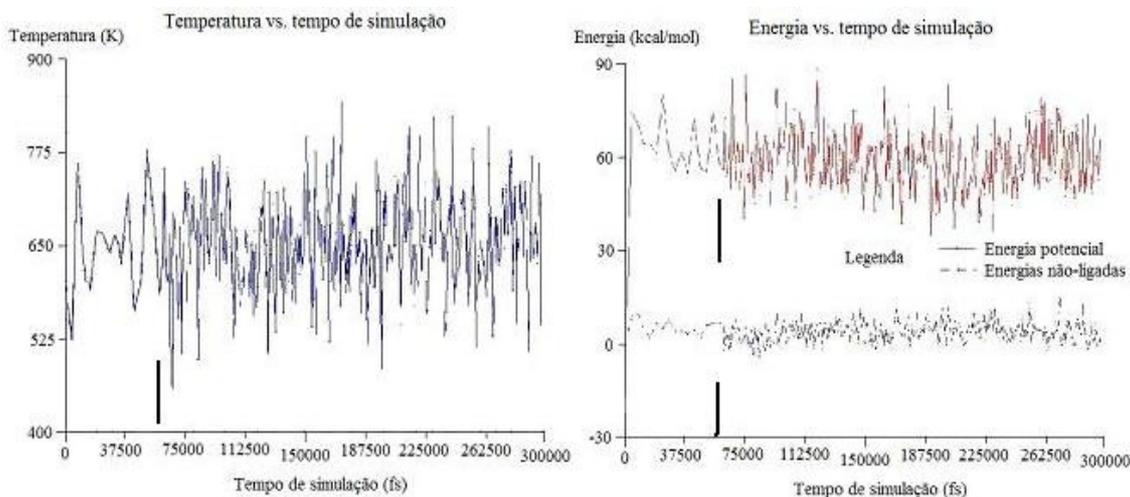


Figura 22. Gráficos de trajetória dinâmica conduzida a 650 K, por 300 ps, para o pentadecanolídeo.

Para triagem das geometrias, 3000 diferentes configurações (300 000 : 100) obtidas e conservadas em arquivo formatado, foram analisadas e selecionadas segundo alguns critérios simples: - visualmente, segundo a disposição espacial do grupo funcional em relação ao esqueleto do ciclo; - por critério de distância, com a marcação entre o átomo de oxigênio do éster e o carbono C8, distância que corresponde a uma divisão da molécula pelo meio (Figura 23). O critério de energia só foi incluído quando todas as estruturas selecionadas foram energeticamente minimizadas e novamente analisadas. Na mesma figura estão indicadas as sete conformações que foram selecionadas por evidenciar a flexibilidade do pentadecanolídeo. Primeiro, as geometrias são aquelas tal qual resultaram da dinâmica e, em seguida, os correspondentes confórmeros – geometrias em um mínimo local - obtidos após minimização. Esperamos, assim, em um primeiro tempo, atingir o objetivo pedagógico deste trabalho, que seria aquele de contribuir para o aprendizado da modelagem molecular em seus passos iniciais, através destas técnicas quase imprescindíveis na área.

Para melhor compreensão das imagens e das explicações do texto, observe-se o oxigênio da acila em relação ao esqueleto molecular. Este tende a assumir orientação exocíclica, enquanto que a cadeia carbônica pode alongar-se em direção a dois eixos cartesianos, x e y (os quais, para referência das posições espaciais, coincidirão com o plano estabelecido pela folha de papel), ou pode torcer-se sobre si mesma, como se procurasse um enovelamento.

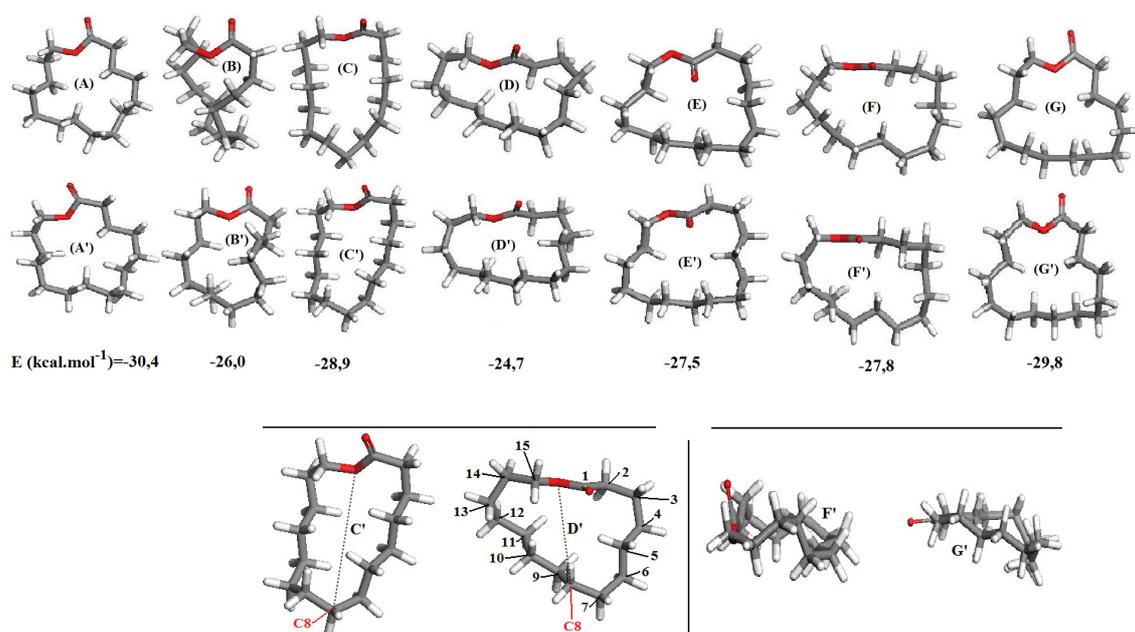


Figura 23. Representantes geométricos dos movimentos moleculares da trajetória a 650 K e conformémeros obtidos após minimização. Numeração química dos átomos de carbono nas conformações C' e D'. Conformémeros F' e G' em nova perspectiva, evidenciando a mudança de orientação do grupo lactônico.

Vê-se que, na conformação A, o ciclo se abre simetricamente, em uma figura geométrica multifacetada, podendo também se dobrar sobre si mesmo, como em B; pode se alongar ou se dobrar, tendo por referência o grupo lactônico, conforme notado nas conformações C e D; a acila, ora pode estar voltada para o interior do ciclo, como em E, ora pode estar orientada perpendicularmente ao plano estabelecido pelo ciclo, caso da conformação F, e ora pode se orientar externamente ao macrociclo, como em G.

As geometrias escolhidas como sendo representativas da dinâmica molecular foram energeticamente otimizadas, por mecânica molecular. Individualmente, à parte as energias de cada conformação (vide tabela subsequente), as diferenças mais significativas foram:

- ✓ Para o par A-A', a conformação minimizada não sofreu muitas distorções comparadas às da dinâmica, evidenciando que este é um conformémero preferencial para o pentadecanolídeo, mesmo à temperatura ambiente.
- ✓ A conformação B' tornou-se bem mais aberta do que a que lhe deu origem, indicando que o tamanho grau de liberdade só é possível a temperaturas mais elevadas. Esta geometria não se conserva, o que está de acordo com o esperado.
- ✓ A Tabela 7 mostra as conformações C e D e seus pares e a variação de distância entre o oxigênio intracíclico e o C8 da cadeia.

Tabela 7. Distância entre O_{intracíclico}-C8 para os pares C-C' e D-D' do pentadecanolídeo.

| Conformação | Distância (Å) | Conformémero | Distância (Å) |
|-------------|---------------|--------------|---------------|
| C | 7,161 | C' | 6,622 |

| | | | |
|---|-------|----|-------|
| D | 4,907 | D' | 3,872 |
|---|-------|----|-------|

É importante sublinhar a flexibilidade deste composto, que pode retrair-se e se alongar, provendo uma diferença de espaço interno de quase 3 Å. Após minimização de C e D, as novas conformações são menos alongadas, porém, sem desfigurar o que já fora observado.

- ✓ Quanto às orientações da acila em relação ao macrociclo, todas as três se mantiveram em E', F' e G', apesar de que a acila não se encontre tão orientada para o centro do ciclo em E', como em E. As energias estáticas e otimizadas, a 650 e 298 K, encontram-se na Tabela 8.

Tabela 8. Energias totais dos pares conformacionais para o pentadecanolídeo.

| Conformação | Energia (kcal.mol ⁻¹)* | Confórmero | Energia (kcal.mol ⁻¹)* |
|-------------|------------------------------------|------------|------------------------------------|
| A | 47.1 | A' | -30.437 |
| B | 51.3 | B' | -25.988 |
| C | 74.6 | C' | -28.911 |
| D | 68.4 | D' | -24.655 |
| E | 55.0 | E' | -27.460 |
| F | 66.7 | F' | -27.762 |
| G | 58.5 | G' | -29.841 |

(*) As decimais indicadas para conformações retiradas da dinâmica só têm um sentido relativo, pois estão em estado excitado. Por isto, os valores de energia estão aqui indicados até a primeira decimal, mesmo que nos arquivos de saída de cálculo estes estejam indicados até a terceira decimal. Os valores de energia correspondentes aos mínimos locais estão indicados até a terceira decimal, mesmo se a convergência se deu na quarta decimal, conforme o critério exigido, pelo operador, para o cálculo. Nossos objetivos são plenamente cobertos com os valores na segunda decimal.

À temperaturas mais elevadas, a flexibilidade do pentadecanolídeo é maior e, portanto, maior é o número de conformações possíveis. As conformações de mais alta

energia são C e D, que correspondem às geometrias extremas de contração e alongamento da molécula. Uma vez minimizadas, o par mais estável foi A-A' (Figura 24), seguido por G'. A conformação D' permaneceu como a mais instável dentro do grupo.

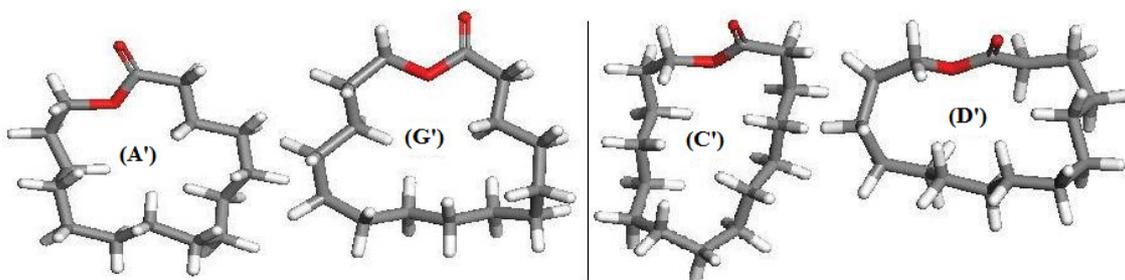


Figura 24. Os confórmeros mais estáveis do pentadecanolídeo à esquerda, e os confórmeros menos estáveis à direita.

Observa-se, portanto, que a estabilidade do pentadecanolídeo provém de um arranjo espacial que acomode a cadeia carbônica da forma mais aberta possível, orientando a acila para fora do ciclo.

3.2 EXALTOLÍDEO

O exaltolídeo é um derivado sintético do pentadecanolídeo, diferindo deste último por possuir uma metila ligada ao carbono ω da cadeia cíclica, podendo assumir, portanto, as configurações *R* ou *S*. Por coerência, mesmo que a dinâmica a 650 K, em um tempo de 300 ps, tenha fornecido uma razoável amostragem conformacional dos odorantes de interesse, as dinâmicas foram também efetuadas a 500 K, por um tempo de 1 ns.

É vantajoso se partir de uma geometria já minimizada do pentadecanolídeo. Usou-se, portanto, o confórmero A' do pentadecanolídeo, substituindo um dos hidrogênios pelo grupo $-\text{CH}_3$ no $\text{C}\omega$, para gerar os estereoisômeros *R* e *S*, segundo apresentado na Figura 25.

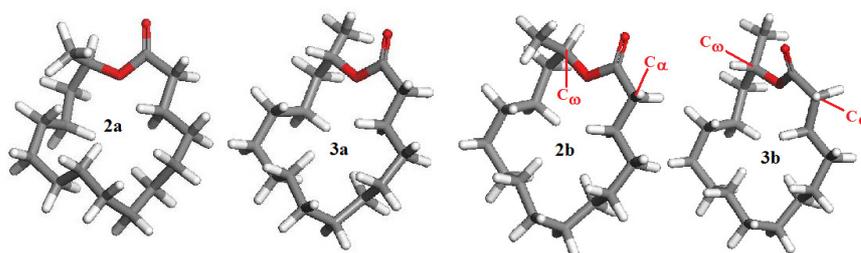


Figura 25. Geometrias iniciais não-otimizadas (à esquerda) e otimizadas (à direita) do (*R*)-exaltolídeo (conformação 2) e do (*S*)-exaltolídeo (conformação 3). Confórmeros 2b e 3b têm em evidência seus carbonos α e ω .

A Tabela 9 contém os valores energéticos e os geométricos de interesse, após minimização.

Tabela 9. Valores das correções observadas após otimização da geometria dos compostos (*R*)- exaltolídeo e (*S*)- exaltolídeo.

| | Energia (kcal.mol ⁻¹) | Ângulos (°) | Distâncias (Å) | |
|----|--------------------------------------|-------------------------------|----------------|-----------------------------|
| | | H-C ω -CH ₃ | H- C ω | C ω -CH ₃ |
| 2a | 114,34 | 109,046 | 1,140 | 1,140 |
| 2b | -42,86 | 106,707 | 1,105 | 1,531 |
| 3a | 86,23 | 109,961 | 1,140 | 1,140 |
| 3b | -42,24 | 109,114 | 1,103 | 1,532 |

Efetuada as correções geométricas iniciais, deu-se continuidade à varredura das conformações possíveis dos isômeros, através do estudo de trajetórias de dinâmica.

(*R*)-EXALTOLÍDEO

As trajetórias dinâmicas do (*R*)-exaltolídeo foram conduzidas a 500 K e a 650 K, a tempos de 300 ps e 1 ns. Os gráficos que permitem o acompanhamento das simulações encontram-se abaixo (Figura

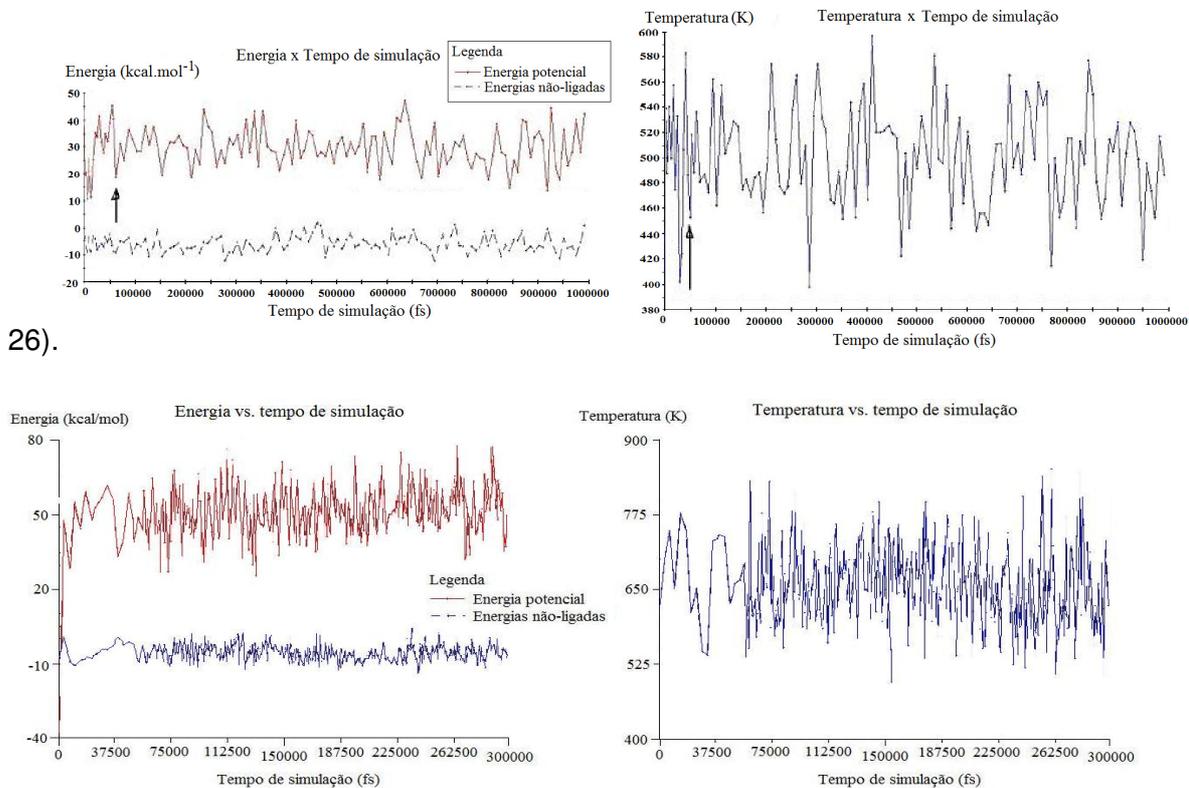


Figura 26. Gráficos das trajetórias dinâmicas conduzidas a 500 K e 650 K para o (*R*)-exaltolídeo.

A energia total média foi de 141,32 ($\pm 0,09$ kcal.mol⁻¹), com uma contribuição mais significativa da energia potencial da molécula, através dos termos de energia de ligação, de ângulo de valência e de torção; o que se pode ilustrar com o exemplo da conformação A (Figura 26): de uma energia potencial total igual a 64,71, as contribuições de energia destes termos contribuem com 33,19; 64,51 e -23,74, respectivamente. O termo de energia para as contribuições não-ligadas é de -5,51 kcal.mol⁻¹, para a conformação A. Correspondem às forças eletrostáticas e às forças de vdW repulsivas e dispersivas. A interação repulsiva de vdW (com valor de 66,41 kcal.mol⁻¹, para A) é compensada pelas interações eletrostáticas e dispersivas de vdW (iguais a -12,88 e -59,04 kcal.mol⁻¹, respectivamente), gerando a pequena contribuição das energias não-ligadas à energia total do sistema.

Quanto ao gráfico de T x t, o comportamento se assemelha ao do pentadecanolídeo, tendo em vista que a flexibilidade de ambos é praticamente a mesma.

Analisando visualmente e por critério de distância intracíclica as conformações armazenadas automaticamente pelo programa durante a trajetória, vinte conformações foram isoladas e energeticamente otimizadas. Dentre estas, destacam-se as seguintes geometrias:

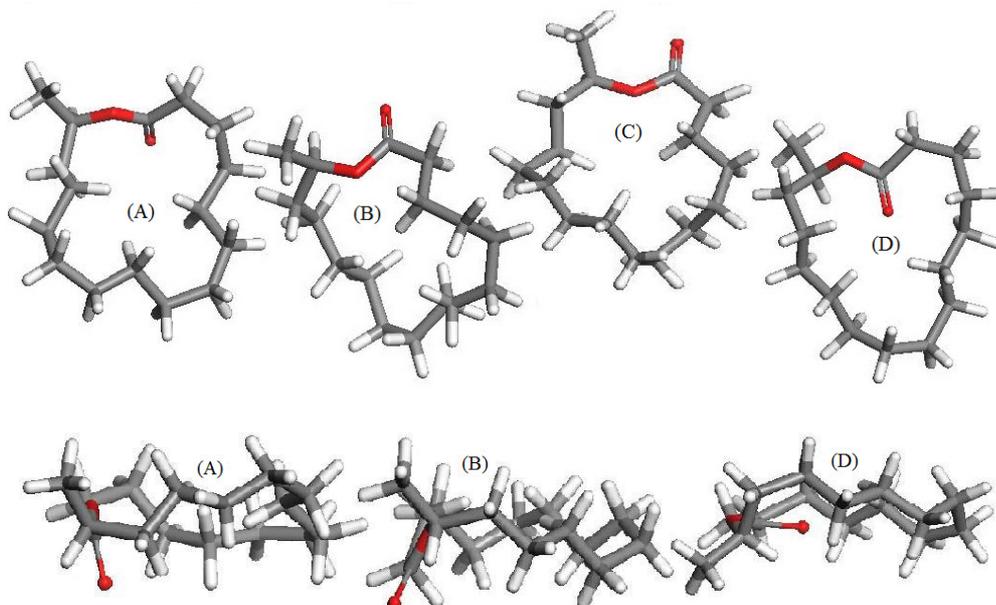


Figura 27. Acima, as conformações escolhidas, por critérios de energia e diferença de formas, representativas do espaço conformacional do (*R*)-exaltolídeo, na trajetória dinâmica a 650 K. Abaixo, as conformações A, B e D do (*R*)-exaltolídeo, em nova perspectiva.

A primeira conformação corresponde a uma disposição da acila oposta à metila; na conformação B, observa-se que ambos os grupos estão ortogonais entre si, para assumirem, em C, uma mesma orientação. Na conformação D, vê-se que a acila orienta-se para o centro do ciclo de uma forma, graças à inversão na orientação de uma das “pontas” do ciclo. Para melhor visualização das conformações A, B e D, estas formas estão mostradas na Figura 28 em uma perspectiva onde o ciclo está alinhado e se vê a metila em primeiro plano, seguido do oxigênio heterocíclico e, num plano mais afastado, a acila. Se a visualização não for determinada segundo a posição da metila substituinte, o ciclo poderia

sofrer rotação de 180 graus, o que faria com que a acila estivesse orientada para cima, em relação à perpendicular do plano do papel.

Procedeu-se à minimização energética deste grupo. Quatro dos confórmeros mais significativos encontram-se na Figura 28.

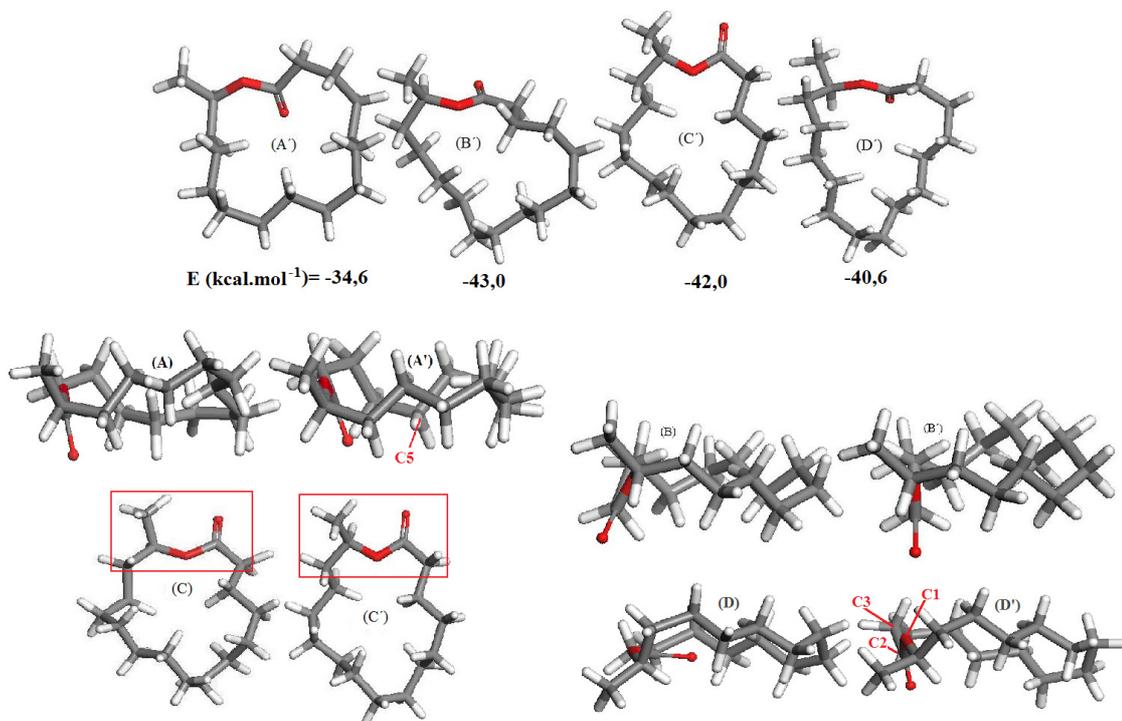


Figura 28. (De cima para baixo) Confórmeros representativos do (*R*)- exaltolídeo, após minimização de energia. (No meio e embaixo) Mesmos confórmeros em perspectiva planar, ortogonal ao plano da folha de papel. Em A e A', a acila e a metila estão opostas entre si. Em B', a ortogonalidade antes existente entre a acila e a metila, em A, foi perdida. Em C, a metila e a acila encontravam-se artificialmente orientadas para a mesma direção, o que foi corrigido, em C'. A acila em D voltava-se para o centro da molécula, enquanto que em D', volta-se para uma das faces externas da molécula.

As diferenças notadas nas geometrias antes e após a minimização são:

- Em A', metila e acila assumiram uma disposição ainda mais oposta do que aquela em A, inclinando-se a acila um pouco para dentro do ciclo, e a metila, para fora. O ciclo tornou-se um pouco mais aberto com a projeção do C5 para o exterior.

- b) Em B', com a rotação da ligação do oxigênio heterocíclico-C_{acila} houve a desconfiguração da perpendicularidade, antes notada em B, entre acila e metila, formando um ângulo mais aberto entre ambos. Observa-se que a metila permaneceu quase na mesma disposição em relação ao ciclo, e que o próprio ciclo tornou-se um pouco mais aberto, também em decorrência da rotação citada.
- c) Tendo se dirigido para cima do plano do (*R*)-exaltolídeo, a metila em C' deixou de estar alinhada com a acila como esteve em C, fazendo com que se perdesse a particularidade estrutural da conformação frente a seu conformero correlato.
- ✓ Em D', com a projeção dos carbonos 1, 2 e 3 por sobre o plano estabelecido pela molécula, tem-se por consequência a rotação da acila, orientada agora para por detrás do mesmo plano.

Os valores de energia, a 650K e a 300 K, constam na Tabela 10. Observe-se que, apesar da artificial flexibilidade das conformações e dos valores estáticos de energia, a alta temperatura, estes valores conservam certa coerência relativa. Os valores da energia total sofrerão fortes alterações após minimização, tornando-se negativos. No entanto, mantêm praticamente a mesma estabilidade relativa.

Tabela 10. Energias dos pares conformacionais para o (*R*)-exaltolídeo.

| Conformação | Energia (kcal.mol ⁻¹) | Conformação | Energia (kcal.mol ⁻¹) |
|-------------|-----------------------------------|-------------|-----------------------------------|
| A | 64,7 | A' | -34,598 |
| B | 47,1 | B' | -43,021 |
| C | 41,1 | C' | -41,997 |
| D | 41,6 | D' | -40,573 |

Dentre as conformações analisadas, o par A e A' corresponde à geometria mais instável. As demais conformações têm similar contribuição energética no sistema: a 650 K, B era a segunda geometria a apresentar maior instabilidade, ao passo que B' passou a ser o conformero mais estável do grupo. Em A e A', a metila se encontra geometricamente oposta à acila, esta estaria mais direcionada a uma face do plano do macrociclo e, hipoteticamente, estaria disponível para efetuar outra interação intermolecular. Em B', conformero mais estável, a acila está direcionada para fora do ciclo, abaixo do plano de referência, e do lado oposto ao grupo metila. Somente esta razão poderia justificar a significativa diferença de energia entre A' e B'.

(S)- EXALTOLÍDEO

Na minimização das coordenadas iniciais desta molécula, partiu-se de uma energia inicial de 86,2 kcal.mol⁻¹ e se alcançou a energia final de -42,2385 kcal.mol⁻¹. A Figura 29 contém os gráficos gerados nas condições anteriormente especificadas (T = 500 K, t = 1 ns e T = 650 K, t = 300 ps).

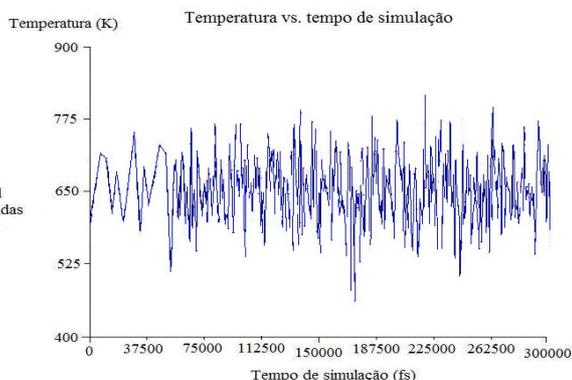
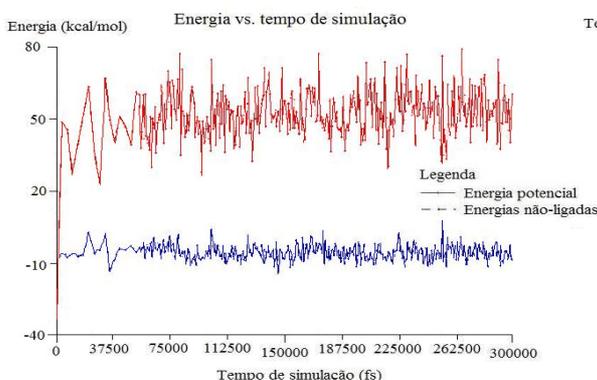
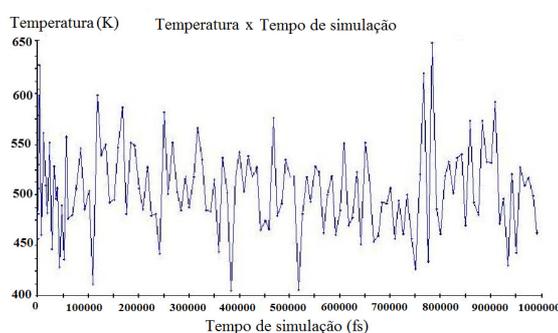
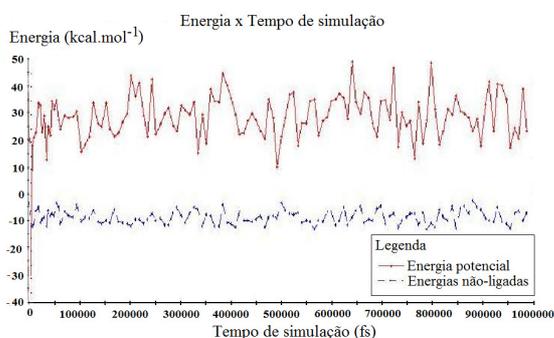


Figura 29. Gráficos das trajetórias dinâmicas conduzidas a 500 e 650K para o (*S*)-exaltolídeo.

Como ocorreu para as análises anteriores, foram necessários 60 ps para termalização da molécula. A temperatura máxima alcançada esteve próxima dos 850K, e a mínima, dos 490K. A temperatura média do sistema foi de 649,83 K, com um desvio padrão de 60,94 K.

O comportamento observado para o (*S*)-exaltolídeo é semelhante ao do seu estereoisômero. Cinco conformações foram retidas como representativas de seus estados conformacionais (Figura 30).

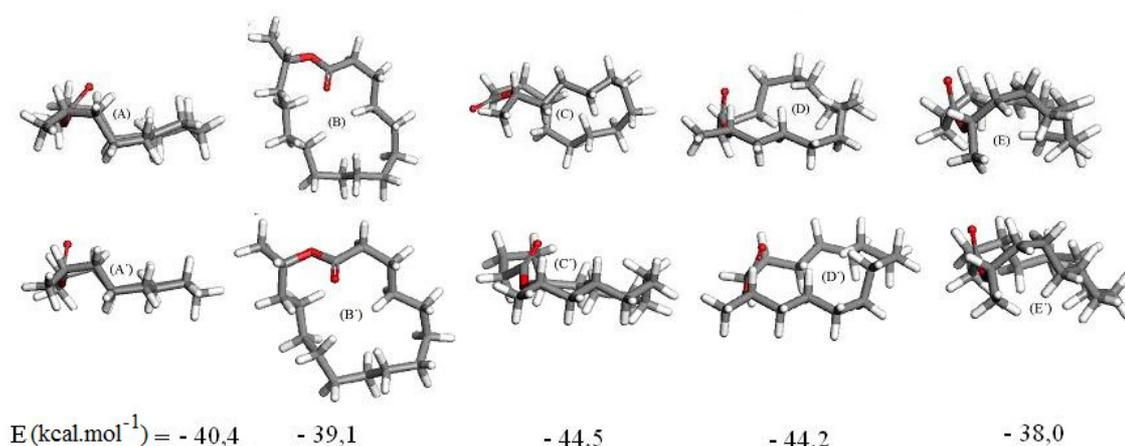


Figura 30. Grupo de conformações significativas para o (*S*)-exaltolídeo (de A a E) e correspondentes conformémeros, após minimização (de A' a E').

A conformação A foi escolhida por apresentar uma pseudo-simetria em torno do eixo C_{acila}-C8. A conformação B corresponde a uma situação limite da acila, que se encontra bastante voltada para o centro do ciclo. Sua energia potencial (67,8 kcal.mol⁻¹) é mais relevante do que aquela obtida por átomos não-ligados (-5,3 kcal.mol⁻¹). As energias de ligação, ângulos de valência e de torção, são as que mais contribuem para a energia interna do sistema (-31,6; 39,5 e 64,1 kcal.mol⁻¹, respectivamente).

As demais conformações, por fim, ilustram as situações nas quais acila e metila encontram-se: quase igualmente orientadas para fora do ciclo (conformação C); perpendiculares entre si (conformação D) ou em sentidos opostos (conformação E). Após

minimização, as geometrias permaneceram essencialmente nas formas obtidas a altas temperaturas, exceto para C. As diferenças estão pontualmente descritas a seguir:

- a) A pseudo-simetria (Figura 31) destacada em A fica ainda mais evidente em A', havendo um alinhamento mais perfeito entre os pares de carbono em torno do eixo $C_{acila}-C8$: C3 com C13; C12 com C4; C11 com C5; C10 com C6; e C9 com C7.

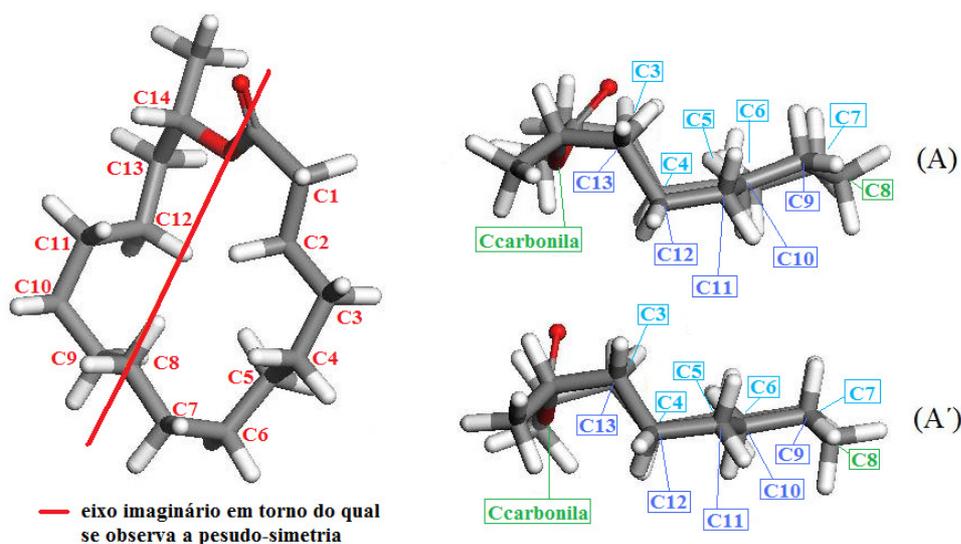


Figura 31. Manutenção de pseudo-simetria para a cadeia do (S)-exaltólídeo.

- b) No conformero B', a acila passa a estabelecer um ângulo agudo com o plano da molécula, direcionando-se para cima, embora a acila encontre-se direcionada para o centro do macrociclo, como em B. A cadeia ficou um pouco mais aberta: isto se deve à correção nas torções dos carbonos C3 e C10.
- c) Para os pares C-C', D-D' e E-E', somente o par C-C' perde sua identidade. A acila e metila estavam inicialmente dispostas para fora ciclo, e a acila voltou-se para o interior do ciclo. O mesmo ocorreu em D-D'. A tal mudança se acrescenta uma nova disposição da seqüência de carbonos na cadeia, que ficou mais fechada. Por fim, para E-E', a disposição relativa entre metila e acila foi mantida. A parte alifática da

molécula assumiu uma disposição especialmente distinta no conformero E' quando a ponta do ciclo subiu, tal como ocorre para caracterizar a diferença conformacional entre uma cadeira e um barco.

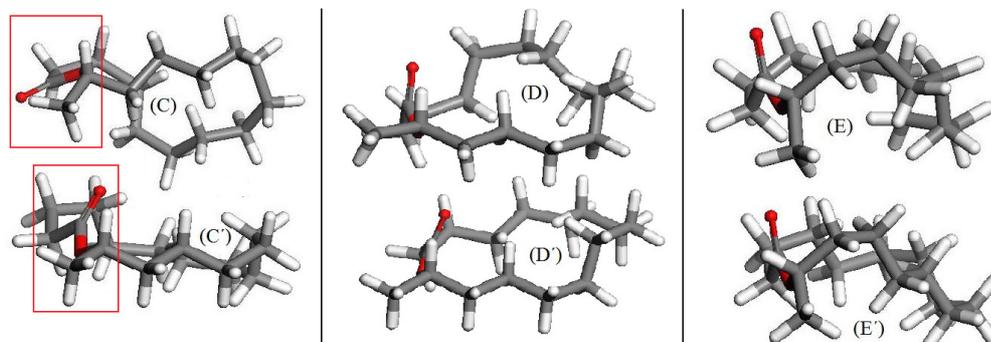


Figura 32. Posições relativas da metila e da acila para o (S)-exaltólídeo, antes e depois de serem energeticamente otimizadas.

Os valores de energia de cada par conformacional para o (S)-exaltólídeo encontram-se na Tabela 11.

Tabela 11. Valores energéticos, estático a 650 K, e minimizados para o (S)-exaltólídeo.

| Conformação | Energia (kcal.mol ⁻¹) | Confórmero | Energia (kcal.mol ⁻¹) |
|-------------|--------------------------------------|------------|--------------------------------------|
| A | 45.2 | A' | -40.417 |
| B | 48.3 | B' | -39.122 |
| C | 62.5 | C' | -44.499 |
| D | 60.0 | D' | -44.151 |
| E | 79.3 | E' | -38.020 |

A pseudo-simetria notada em A e A' não parece ser energeticamente vantajosa. Para o par B-B', o efeito estérico oriundo da presença da acila voltada para o centro do macrociclo é reduzido por uma disposição mais aberta do ciclo.

A conformação C possui uma energia alta devido à proximidade da acila com a metila. Ao minimizá-la, tal disposição foi corrigida, a acila dispõe-se ortogonalmente à metila. C' passou a ser o conformero mais estável. O par D-D' corresponde ao segundo par mais estável. Isto se deve ao fato de que acila e metila ocupam planos perpendiculares entre si, minimizando impedimentos estéricos.

As disposições espaciais mais instáveis assumidas pelo (S)- exaltolídeo correspondem ao par E-E'. Nele, toda cadeia se dobra, permitindo que a metila e a acila assumam sentidos opostos entre si; conseqüentemente, surge um impedimento estérico entre os hidrogênios ao longo da cadeia e a metila. Tal fenômeno é reduzido após a minimização, quando os carbonos C7, C8 e C9 voltam-se para fora do ciclo; o conformero E' permanece, no entanto, o conformero mais instável do conjunto.

3.3 GALAXOLÍDEO

O galaxolídeo é, dentre todos os compostos analisados, o que mais difere estruturalmente: consiste em três ciclos fundidos (um ciclopentano bastante substituído, fundido a um anel aromático, e este a um éter cíclico de 6 membros) e apresenta quatro estereoisômeros: (4*S*,7*S*)- galaxolídeo, (4*S*,7*R*)- galaxolídeo, (4*R*,7*S*)- galaxolídeo e (4*R*, 7*R*)- galaxolídeo. Somente os isômeros (4*S*, 7*S*)- galaxolídeo e (4*S*, 7*R*)- galaxolídeo apresentam odor almiscarado.

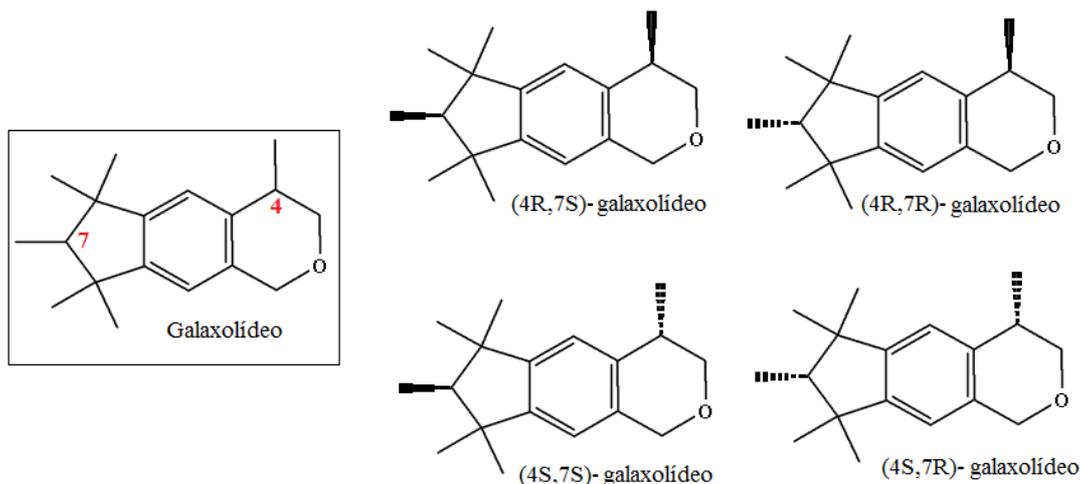
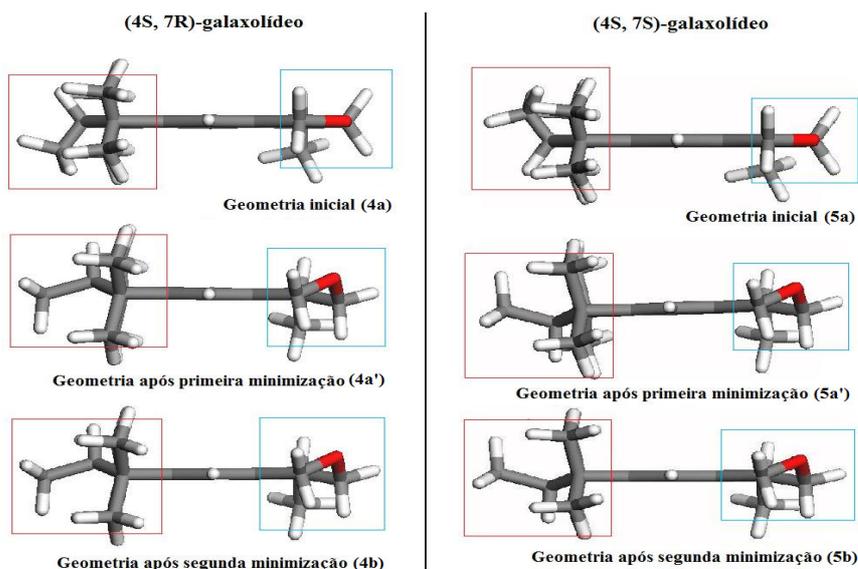


Figura 33. Dentre os quatro estereoisômeros do galaxolídeo, somente o (4S,7S)-galaxolídeo e o (4S,7R)-galaxolídeo são almíscaros.

Os galaxolídeos almíscarados foram desenhados segundo recurso disponível no programa Material Studio. Tais estruturas iniciais foram corrigidas usando os algoritmos Steepest Descent e, em seguida, Conjugate Gradient. Após convergência, os valores de energia foram exatamente os mesmos, indicando a impossibilidade de se distinguir estes dois isômeros ($E = -18,935 \text{ kcal.mol}^{-1}.\text{Å}^{-1}$).



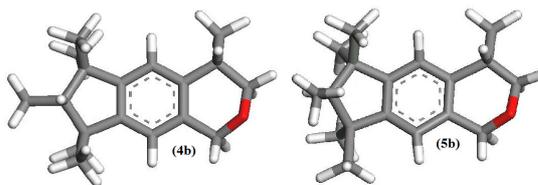


Figura 34. Geometrias espaciais iniciais e finais quanto à otimização de (4*S*,7*R*)-galaxolídeo e de (4*S*,7*S*)-galaxolídeo. Geometrias finais de (4*S*,7*R*)-galaxolídeo (4b) e de (4*S*,7*S*)-galaxolídeo (5b) em vista frontal.

Visualmente, nota-se que em 4a' e em 5a' o oxigênio se orienta para cima do plano, e, na metila em C7, nota-se seu distanciamento das metilas vizinhas no anel. Destas conformações intermediárias até os confórmeros finais (geometrias 4b e 5b), observa-se mais sensivelmente o alinhamento das metilas substituintes aos carbonos vizinhos de C7. Corrigidas as estruturas iniciais, prosseguiu-se com o estudo de trajetórias de dinâmica.

(4*S*,7*R*)-GALAXOLÍDEO

Foram necessários aproximadamente 13 minutos para calcular os 300 mil passos estipulados para esta trajetória de dinâmica. A temperatura média estabelecida pelo sistema foi de 651,2 K, com um desvio padrão de 65,8 K; a energia total foi de 150.9 +/- 9.6 kcal.mol⁻¹. Os gráficos de “E x t” e de “T x t” são dados a seguir:

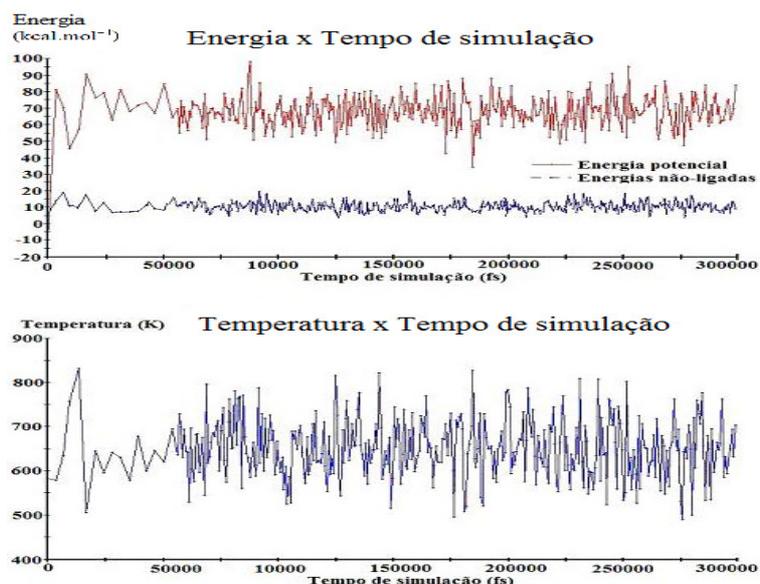


Figura 35. Gráficos “E x t” e “T x t” para a trajetória de dinâmica do (4S,7R)- galaxolídeo.

Para o gráfico “E x t”, observa-se uma contribuição positiva das energias não ligadas à energia total do sistema, ainda que bastante inferior à média das contribuições das energias potenciais. Para a conformação A (Figura 35), os valores obtidos para energia total, energia potencial e energias não ligadas são de 76.1, 63.9 e 12.2 kcal.mol⁻¹, respectivamente. As contribuições energéticas que mais contribuem são as energias de ligação, angulares e de torção (29.0, 50.0 e -15,3 kcal.mol⁻¹, respectivamente). Interações do tipo vdW colaboram positivamente com 16.8 kcal.mol⁻¹, ao passo que as forças dispersivas e repulsivas se contrabalanceiam (-61.9 e 78.7 kcal.mol⁻¹, respectivamente).

Da varredura espacial promovida por este estudo da trajetória dinâmica, destacaram-se as seguintes conformações:

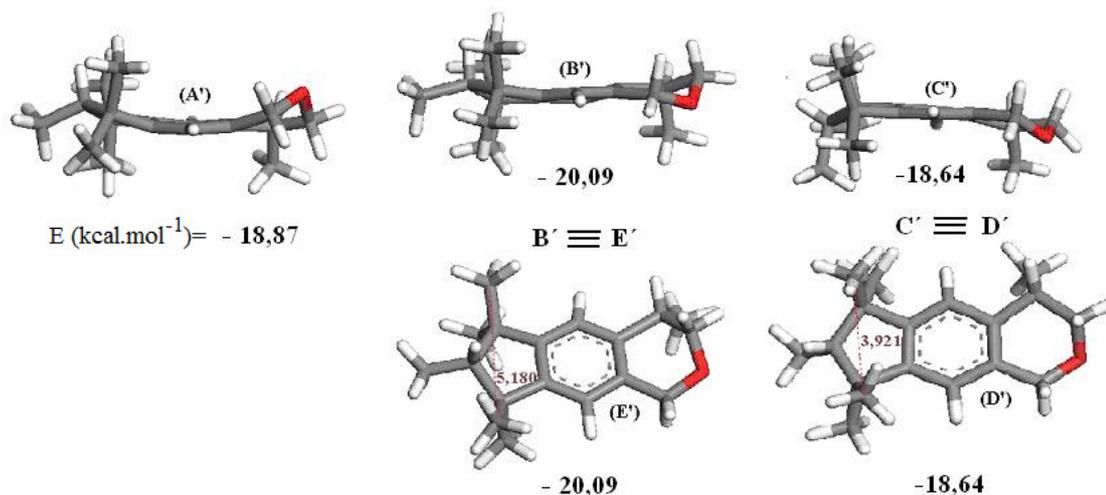


Figura 36. Confórmeros do (4*S*,7*R*)-galaxolídeo minimizadas a partir das estruturas provenientes de dinâmica a 650 K.

Nas conformações A, B e C, notam-se diferentes orientações espaciais para o ângulo formado por C-O-C: a ponta do ciclo se volta para cima ou para baixo, ou são as metilas que se dispõem em diferentes posições. Também foram isoladas duas conformações quando as metilas encontram-se de um mesmo lado do plano do ciclopentano a uma distância mínima (conformação D) e máxima (conformação E). As energias das geometrias selecionadas encontram-se na tabela a seguir:

Tabela 12. Energias estática a 650 K e já otimizadas das geometrias representativas do espaço conformacional do (4*S*,7*R*)- galaxolídeo.

| Conformação | Energia (kcal.mol ⁻¹) | Confórmero | Energia (kcal.mol ⁻¹) |
|-------------|--------------------------------------|------------|--------------------------------------|
| A | 76,1 | A' | -18,87 |
| B | 72,4 | B' | -20,09 |
| C | 73,5 | C' | -18,64 |
| D | 71,4 | D' | -18,64 |

| | | | |
|---|------|----|--------|
| E | 78,2 | E' | -20,09 |
|---|------|----|--------|

Nota-se que, apesar do conjunto das conformações iniciais ser formado por cinco geometrias energeticamente diferentes, o conjunto de confórmeros obtidos se resume a três geometrias energeticamente diferentes, visto que C' e D', e E' e B' alcançaram um mesmo valor de energia. Observe-se, também, que a diferença de energia de A' para C'/D' não é significativa (considera-se significativa uma diferença a partir de 1 kcal.mol⁻¹)

(4S,7S)-GALAXOLÍDEO

A energia média do sistema, durante trajetória dinâmica a 650 K e 300 ps, foi de 150,7 kcal.mol⁻¹, a um desvio padrão de 9,8 kcal.mol⁻¹. Segundo o que se infere do gráfico E x t (Figura 37), o tempo de termalização do sistema foi de 55 ps, tempo após o qual a energia flutuou em torno dos 67,3 +/- 9,1 kcal.mol⁻¹, enquanto as energias não-ligadas contribuíram minimamente à energia total do sistema. Assim, para o caso da conformação correspondente à flutuação 98 (ou seja, no tempo de 98 ps), abaixo, as energias de ligação, angulares e de torção representam 49,7; 47.0 e -22,4 kcal.mol⁻¹, enquanto as energias repulsivas e dispersivas de vdW somam uma pequena diferença de quase 16 kcal.mol⁻¹ (são 76,7 kcal mol⁻¹ para a primeira, e -60,8 kcal. mol⁻¹ para a segunda).

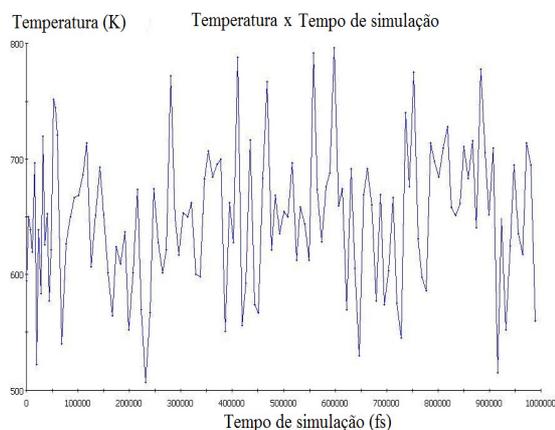
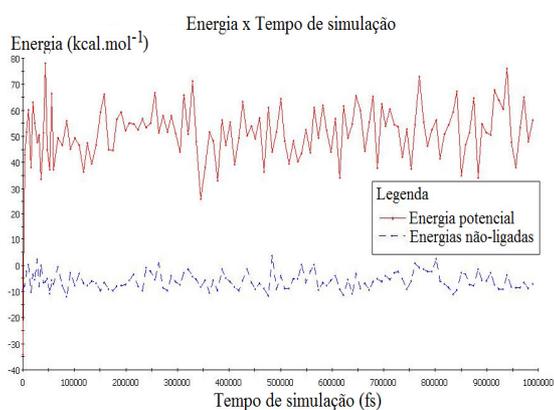


Figura 37. Gráficos resultantes da trajetória de dinâmica a 650K para o (4*S*,7*S*)-galaxolídeo.

Nota-se, do gráfico $T \times t$, que a temperatura média foi a estipulada (651,0 +/- 66.4 K), havendo um pico de máximo perto de 190000 fs, correspondendo à temperatura superior a 810 K, e um pico de mínimo em torno de 110000 fs, situação na qual o sistema alcançou aproximadamente 460 K.

Analisando a trajetória, e após otimização energética, destacam-se as geometrias indicadas na Figura 38.

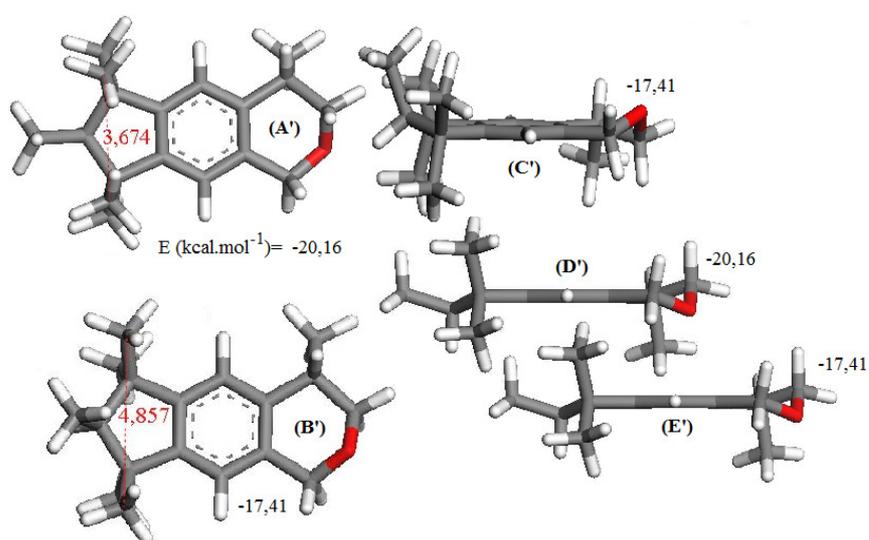


Figura 38. Conjunto representativo das geometrias para o (4*S*,7*S*)-galaxolídeo, após minimização.

As distâncias medidas entre as metilas de interesse, representativas da flexibilidade molecular, a alta temperatura e a temperatura ambiente (Figura 38 e Tabela 13) indicam uma variação de cerca de 2.3 e 1.2 Å, respectivamente.

Tabela 13. Valores de distância antes e após minimização das conformações A e B para o (4*S*,7*S*)-galaxolídeo.

| | Distância* a 650K (Å) | Distância* a 273K (Å) |
|-----------------|-----------------------|-----------------------|
| Geometrias A-A' | 2,96 | 3,67 |
| Geometrias B-B' | 5,23 | 4,86 |

(*) Distância entre as metilas superiores ao plano e substituintes em C α e C ω de C7.

As energias dos pares A-E do (4*S*,7*S*)-galaxolídeo até então analisados, encontram-se na Tabela 14.

Tabela 14. Energias das geometrias selecionadas para o (4*S*,7*S*)-galaxolídeo.

| Conformação | Energia (kcal.mol ⁻¹) | Confórmero | Energia (kcal.mol ⁻¹) |
|-------------|-----------------------------------|------------|-----------------------------------|
| A | 82,5 | A' | -20,16 |
| B | 61,7 | B' | -17,41 |
| C | 74,0 | C' | -17,41 |
| D | 78,9 | D' | -20,16 |
| E | 60,9 | E' | -20,16 |

Para o (4*S*,7*S*)-galaxolídeo, de uma seleção de cinco conformações diferentes, somente dois distintos se mantiveram de forma estável: três das cinco conformações iniciais atingiram um mesmo poço de potencial, e duas outras convergiram para um segundo mínimo local na curva de potencial. Assim, o confórmero A' da tabela acima é mais estável que B', pois, ao se afastar a metila substituída em C7 das metilas superiores ao plano, diminui-se o efeito estérico existente na molécula, conferindo àquele uma menor energia.

A comparação dos valores de energia entre as estruturas estáveis resultantes dos dois isômeros do galaxolídeo não permitiria dar preferência a um deles.

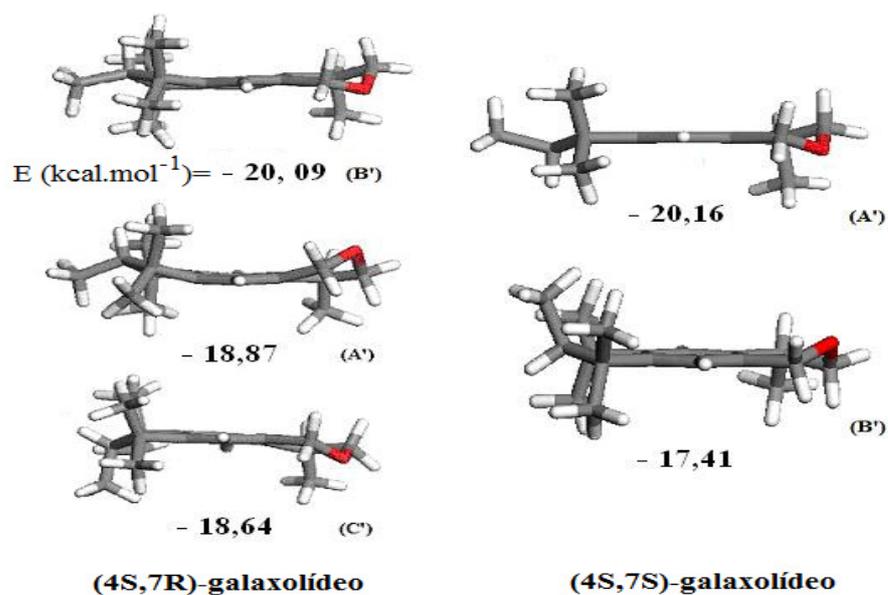


Figura 39. Comparação de resultados para os isômeros (4S,7R) e (4S,7S)-galaxolídeo.

No entanto, a orientação preferencial para ambos os isômeros ocorre quando o átomo de oxigênio localizado na ponta do ciclo orienta-se na mesma direção, em relação ao plano médio do esqueleto molecular, que a do grupo metila substituído no ciclo a seis membros.

3.4 GLOBANONA

A globanona (ou toray-musk, ou TM-II) é uma cetona macrocíclica com uma dupla ligação entre os carbonos 5 e 6 da cadeia. Uma vez que a literatura não especifica qual dos

isômeros é particularmente responsável pelo odor típico de almíscar, deu-se seguimento aos estudos de ambos os estereoisômeros *cis* e *trans*-globanona

CIS-GLOBANONA

Para a construção da *cis*-globanona, fundiram-se quatro ciclo-hexanos e uma ciclohexanona, todos na conformação cadeira, eliminando posteriormente as ligações desnecessárias ao macrociclo, estabelecendo uma dupla ligação entre os carbonos C5 e C6 e complementando os hidrogênios faltantes. Assim, o erro maior da geometria inicial está no comprimento da ligação entre os mencionados carbonos. Após sua minimização, tal erro foi eliminado. O valor entre a distância inicial e a final entre os carbonos C5 e C6 da *cis*-globanona passou de 1,540 Å para 1,344 Å.

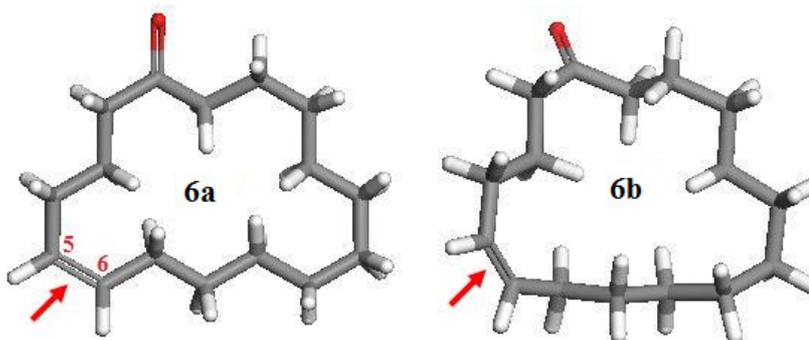


Figura 40. Geometrias inicial e final para a *cis*-globanona: promoção dos carbonos C5 e C6 às suas hibridações sp^2 .

Para a varredura espacial da *cis*-globanona iniciou-se com a conformação 6a. Um programa de dinâmica molecular não pode fazer a transição entre *cis* e *trans*, salvo a altas temperaturas, sobretudo em um ciclo. Esta restrição se deve ao fato que proteínas e peptídeos são freqüentemente estudadas a altas temperaturas. Se esta transição fosse efetuada sem controle do usuário, o que seriam das ligações peptídicas (amida) de uma proteína?

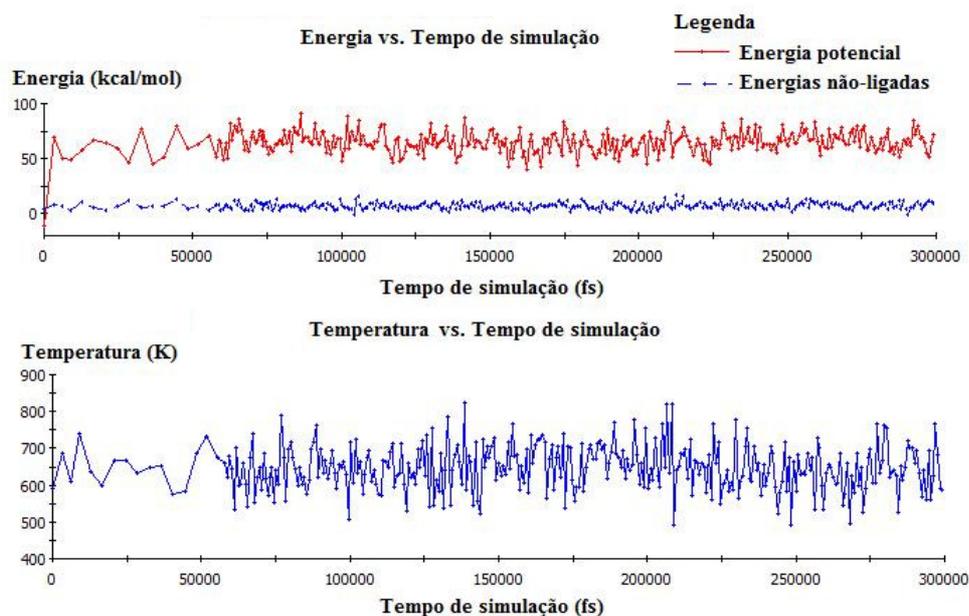


Figura 41. Curvas de “E x t” e “T x t” para *cis*-globanona.

Dos resultados a 650 K e 300 ps, o período de termalização deste sistema foi de 60 ps, tempo acima do qual as flutuações se tornaram mais homogêneas. A energia total média foi de $147.7 \pm 9.8 \text{ kcal.mol}^{-1}$. A contribuição de termos de energia potencial média foi de $64.6 \text{ kcal.mol}^{-1}$, com um desvio padrão de $9.3 \text{ kcal.mol}^{-1}$. Para a conformação A, gerada aos 157 ps, o valor da energia potencial era de $46.0 \text{ kcal.mol}^{-1}$, enquanto as energias não-ligadas contribuíram com somente $7,1 \text{ kcal.mol}^{-1}$. A temperatura oscilou em torno de 650K, alcançando uma média de $648.3 \pm 65.1 \text{ K}$. A temperatura máxima foi um pouco superior aos 820 K, e a mínima, um pouco inferior aos 490 K, do que infere do gráfico em análise.

Prosseguiu-se com a análise das conformações possíveis e foi possível triar as seguintes geometrias, como representativas do espaço conformacional:

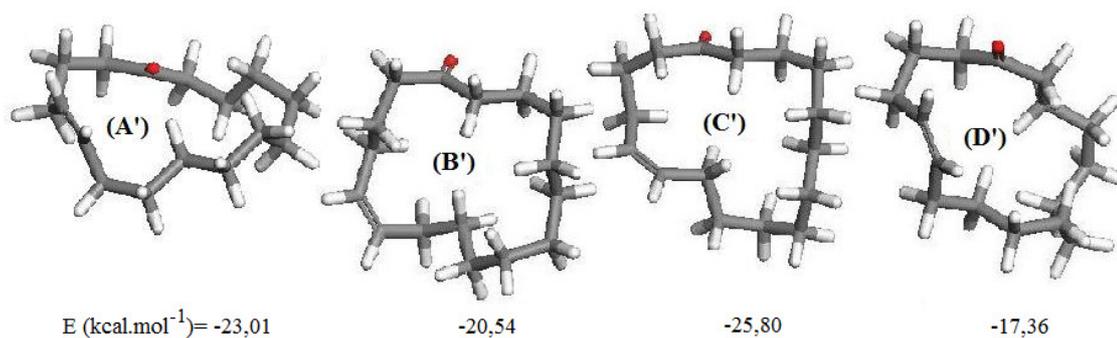


Figura 42. Conformações representativas para a *cis*-globanona após otimização geométrica.

Analisando cada par de conformação-confórmero, tem-se que, na geometria A', a carbonila voltou-se para o centro do anel, promovendo uma distorção deste. Os carbonos C11 a C14 se dobraram, o que alongou o anel horizontalmente. Na conformação B', a carbonila e a dupla ligação estão dispostas em sentidos opostos. Em C' a carbonila encontra-se ainda mais voltada para o exterior do macrociclo. Por fim, em D', a carbonila e a metila voltaram-se ainda mais para o centro do ciclo.

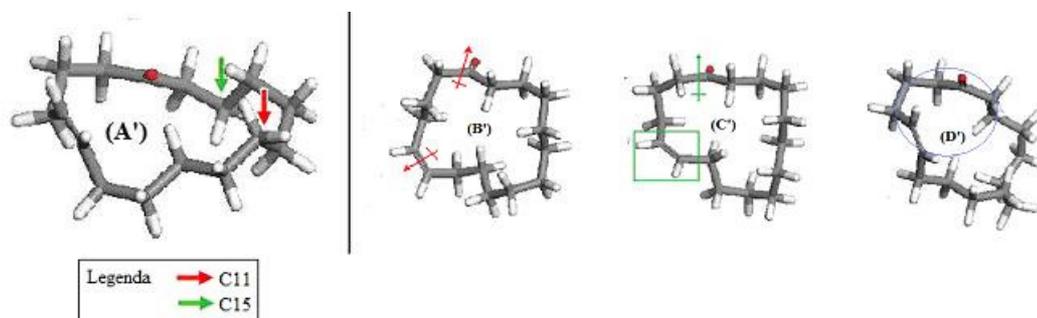


Figura 43. Evidencia-se em A' o dobramento da cadeia do macrociclo nos carbonos 11 e 15; as disposições relativas da carbonila e da dupla ligação nas conformações B', C' e D'.

Quanto à estabilidade energética, C' é significativamente mais estável do que as outras ($\Delta E_{C'-D'} = -8,44$ kcal.mol⁻¹) (Tabela 15). Nesta geometria a carbonila e a dupla ligação estão ortogonalmente dispostas, e a carbonila voltou-se para o interior do ciclo; o

confórmero mais instável é D', no qual carbonila e a dupla ligação estão mais próximas. Em B', a carbonila e a dupla ligação permaneceram num mesmo plano, sua energia permaneceu intermediária frente às outras.

Tabela 15. Valores de energia das geometrias selecionadas para *cis*-globanona.

| Conformação | Energia (kcal.mol ⁻¹) | Confórmero | Energia (kcal.mol ⁻¹) |
|-------------|-----------------------------------|------------|-----------------------------------|
| A | 56,1 | A' | -23,01 |
| B | 70,4 | B' | -20,54 |
| C | 53,1 | C' | -25,80 |
| D | 71,2 | D' | -17,36 |

TRANS-GLOBANONA

Procedimento similar ao anterior foi empregado para a análise da *trans*-globanona,



Figura 44. Geometria otimizada da *trans*-globanona.

Após estudo da trajetória de dinâmica, a 650K, observa-se resultados absolutamente similares, pois a *trans*-globanona possui apenas o oxigênio da cetona como heteroátomo, e os hidrogênios mais ácidos ligados à dupla ligação.

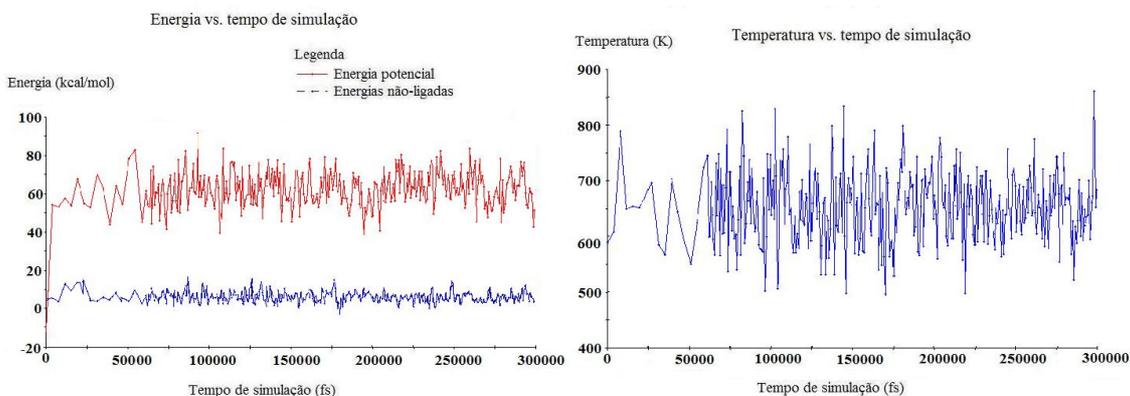


Figura 45. Gráficos de “E x t” e “T x t” para a *trans*-globanona a 650 K e 300 ps.

Dos *frames* coletados e após a minimização energética destas conformações, A' apresenta a carbonila para fora do plano; B' a mantém voltada para o exterior do ciclo, porém a dupla ligação sofre uma leve torção angular, o que faz com que o hidrogênio ligado ao C5 se volte levemente para baixo do plano molecular; em C', a carbonila volta-se suavemente para o exterior do ciclo e, em D', há um alinhamento que se faz notar com mais clareza nos carbonos intermediários da cadeia, às custas de uma certa desorganização dos demais carbonos.

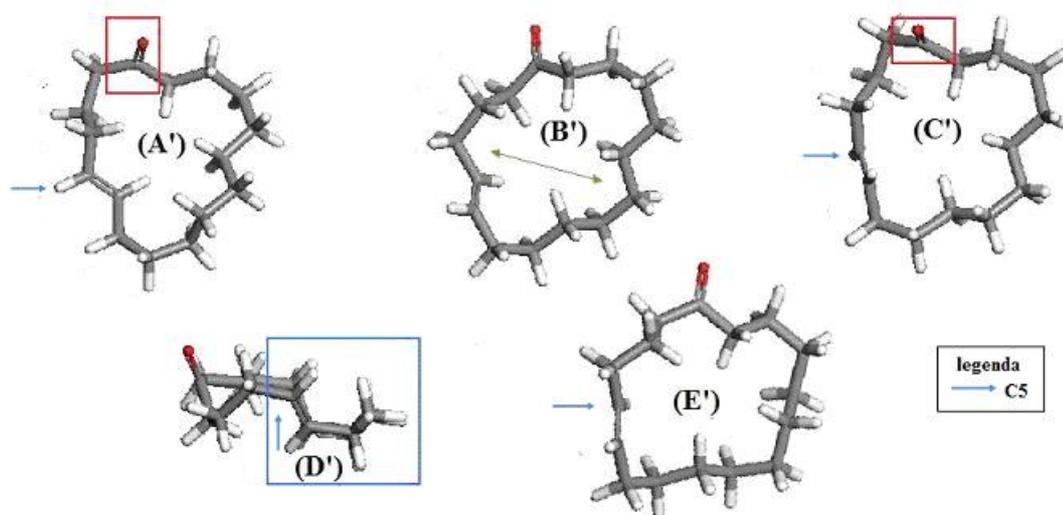


Figura 46. Geometrias selecionadas para a *trans*-globanona após minimização energética.

As energias totais obtidas constam na Tabela 16, a seguir.

Tabela 16. Valores de energia das geometrias selecionadas para a *trans*-globanona.

| Conformação | Energia (kcal.mol ⁻¹) | Confórmero | Energia (kcal.mol ⁻¹) |
|-------------|-----------------------------------|------------|-----------------------------------|
| A | 75,2 | A' | -20,46 |
| B | 70,7 | B' | -22,51 |
| C | 69,4 | C' | -21,28 |
| D | 59,9 | D' | -23,33 |
| E | 76,5 | E' | -22,17 |

A' é o mais instável dentre todos, assumindo a geometria que promove uma maior torção angular para o ciclo; B' é o segundo mais estável e D' é o confórmero mais estável, pois nele se dispõem, mais afastados entre si, a carbonila e ambos os hidrogênios ligados à dupla ligação.

Estes resultados indicam o isômero *cis* da globanona como o mais estável.



A metodologia foi estabelecida tendo por primeiro exemplo a varredura do espaço conformacional adotado pelo pentadecanolídeo. Dentre as várias temperaturas estudadas por dinâmica, concluiu-se que uma temperatura de 650K era adequada para o estudo, mas uma variação de tempo entre 300 ps e 1 ns não influenciava significativamente nos resultados relativos à busca de um conjunto de conformações representativas do espaço conformacional. O fato de se fazer dinâmicas mais longas não aprimorou os resultados

obtidos em um tempo mais curto. Esta observação se refere a estes macrociclos, e não pode ser generalizada. Para estes cálculos, uma vez que não demoram mais do que alguns minutos, foi conveniente investir na variação do tempo de observação da trajetória dinâmica.

Observa-se que o (*R*)-exaltolídeo, o (*S*)-exaltolídeo, a *cis*-globanona e a *trans*-globanona são estruturalmente semelhantes ao pentadecanolídeo. Somente os isômeros do galaxolídeo divergem dentro do grupo analisado, por ser um almíscar policíclico. Também para este composto, a metodologia adotada responde satisfatoriamente.

Dos estudos de dinâmica de cada uma das moléculas, diversas geometrias foram obtidas, permitindo o estudo do comportamento molecular nas condições pré-estabelecidas. Com certeza, será ainda necessário prosseguir estes cálculos utilizando sistemas mais complexos, com os almíscars de interesse em meio solvente, para, em seguida, se prever o comportamento destes em meio biológico, onde se adicionaria, ao sistema molecular de interesse, uma OBP ou a uma proteína-G.

Para o pentadecanolídeo, por exemplo, observou-se a capacidade de alongamento ou retração dos macrociclos, devido à variação de quase 3 Å entre o carbono da acila e o C8 da cadeia, bem como as pseudo-simetrias formadas em alguns confórmeros. Nos isômeros do exaltolídeo notou-se as diversas posições relativas entre a acila e a metila, ora igualmente orientadas, ora em sentidos opostos e, ainda, ora perpendicularmente dispostas. Para o (*S*)-exaltolídeo se observou perfeito alinhamento dos carbonos opostos em relação ao eixo C_{acila}-C8, simetria esta que se repetiu numa conformação da *trans*-globanona.

Para os isômeros da globanona, considerou-se as posições relativas da carbonila frente à dupla ligação, ou frente a um ou outro hidrogênio ligado ao carbono da dupla. Por fim, para os isômeros do galaxolídeo, as distâncias mínimas e máximas entre os carbonos quaternários no ciclopentano fundido foram tomadas, verificando-se que a variação não passou de 2,5 Å.

Foi também possível relacionar os valores de energia obtidos com as interações químicas intramoleculares estabelecidas. Para todas as moléculas aqui analisadas as energias não-ligadas contribuíram minimamente para a energia total: isto se deve ao fato de que suas estruturas são carentes de heteroátomos e, portanto, não se formam momentos de dipolo sobre a estrutura que venham a interagir por forças de Coulomb. Para o caso do triciclo, por apresentar o anel aromático, região mais rica em elétrons, alguma interação intramolecular seria possível, o que não acontece porque o oxigênio intramolecular está quase que alinhado ao anel aromático, ou seja, numa geometria que não lhe dá acesso às

nuvens de elétrons π . Já as energias potenciais, referentes às contribuições advindas das ligações, dos ângulos de valência, dos ângulos diedro, ou seja, das interações entre átomos covalentemente ligados, contribuíram majoritariamente aos sistemas pentadecanolídeo, aos isômeros do exaltolídeo e da globanona por serem macrociclos, e possuírem, assim, maior flexibilidade e valores referentes às suas energias internas mais altas.

O estudo do pentadecanolídeo foi, neste âmbito, mais detalhado: sete conformações geometricamente diferentes foram selecionadas, de forma a evidenciar sua flexibilidade. Os isômeros do galaxolídeo são, como já mencionado, mais rígidos do que os outros almíscares, e apresentaram valores menores nas energias angulares.

Da otimização das geometrias por DFT

Resultados e discussão Capítulo 3, Parte 2

Abordagem da Química das Fragrâncias de Almíscares por Estudos Teóricos e Espectroscópicos.

05/03/2010

Esta seção do Capítulo “Resultados e Discussão” se dedica à análise dos resultados provenientes dos cálculos quânticos por DFT para a otimização das geometrias, orbitais moleculares e propriedades termodinâmicas dos almíscares sob estudo. Esta análise será detalhada para o pentadecanolídeo, de forma a que o leitor possa acompanhar a relação entre os parâmetros necessários para os cálculos e interpretação dos dados resultantes.

3.1 PENTADECANOLÍDEO

As seguintes geometrias (que correspondem àquelas de menor energia provenientes das trajetórias de dinâmica, triadas e reotimizadas por mecânica molecular, através do algoritmo Gradientes Conjugados, trabalhando junto ao campo de forças CFF99), foram, nesta fase de cálculos, novamente minimizadas por DFT, através do programa DMol³, segundo metodologia descrita anteriormente:

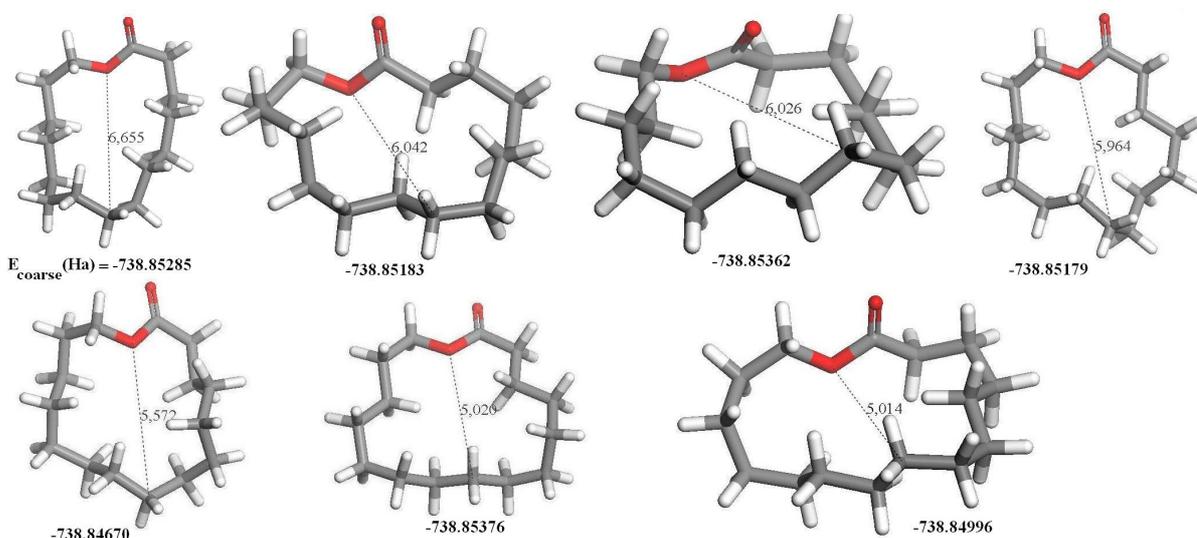


Figura 47. Confórmeros selecionados do pentadecanolídeo e reotimizados por DFT, em precisão *coarse*.

Os arquivos de saída (*output*) de resultados dos cálculos quânticos são de longos a muito longos. Para exemplificar, quando os cálculos de frequência são solicitados, estas pequenas moléculas geram arquivos de dados que podem conter

entre 500 a 600 páginas, em formato texto. Para contribuir para a análise, e, muitas vezes, para possibilitar a análise, uma quantidade de gráficos são automaticamente gerados, ou podem ser gerados sob demanda do usuário.

Quanto a interpretação gráfica

Começará se analisando os gráficos gerados pelo programa DMol³ Analysis, para melhor compreender a evolução dos cálculos e as interpretações das três etapas de minimização por DFT. Para o conformero A' do pentadecanolídeo, que fora isolado a 223 ps na trajetória dinâmica anteriormente descrita, os seguintes gráficos foram gerados:

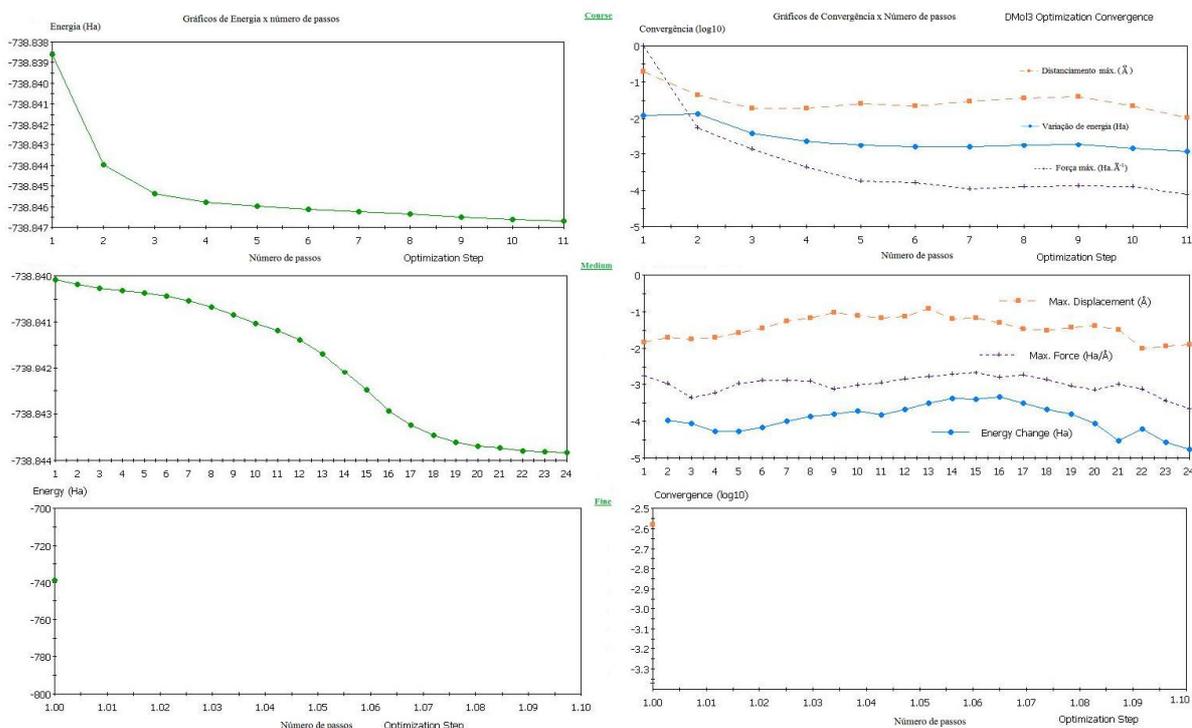


Figura 48. Gráficos de “E x p” e “C x p” para a minimização de energia do pentadecanolídeo A’.

Neles, o eixo da abscissa “*número de passos*” ou “*número de iterações*” corresponde à correção geométrica da molécula. Novas coordenadas atômicas são obtidas a cada iteração, na busca do ponto estacionário da estrutura. À esquerda da Figura 48 encontram-se os gráficos correspondentes, quanto à evolução da energia

versus número de correções efetuadas. Estas curvas serão indicadas por “ $E \times p$ ”. Os da direita, “*convergência versus passos de correções ou iterações*” serão indicado por “ $C \text{ versus } p$ ” e deles constam três curvas: o distanciamento máximo do conjunto atômico, que ocorre a cada iteração durante a integração das equações em DFT (unidade: Å); a força máxima aplicada sobre o sistema (em Ha.Å⁻¹); e a variação de energia do sistema, (em Ha).

Na primeira etapa, *coarse*, indicando uma correção grosseira que é usada ao se iniciar um processo de correção geométrica por métodos quânticos, foram necessários onze ciclos de convergência em SCF, na procura pelo mínimo inicial do sistema. Em cada um destes ciclos, o número de iterações é variável. O critério para convergência é o da precisão até a quarta decimal (mesmo se na listagem de dados – *arquivo de output* - os valores até a sétima decimal estejam indicados). A força aplicada sobre o sistema decresce progressivamente, provocando uma pequena correção nas distâncias, e uma subsequente diminuição da energia total da molécula a cada passo. Neste caso, a maior variação de energia foi de -0,006 Ha e localizou-se entre o primeiro e o segundo passo. No gráfico $E \times p$ vê-se que a variação de energia foi de aproximadamente -0,004 Ha (com energia inicial de -738,838 Ha, e final, de -738,847 Ha). No arquivo de saída tem-se que o valor exato da energia final, que é de -738,8467027 Ha.

Para a etapa *medium*, a precisão passa à quinta decimal. Foram necessárias vinte e quatro iterações para se alcançar a convergência do sistema. Observando a curva da variação de energia no gráfico de “ $C \times p$ ” desta etapa, vê-se uma variação de energia mais importante na 21^a iteração. Pelo gráfico $E \times p$, vê-se que durante 20 iterações houve queda contínua de energia de -738,840 a -738,8438 Ha, além desta ligeira flutuação na 21^a iteração. Três últimas iterações foram necessárias até convergência ser atingida. Nessa precisão, o sistema converge a -738.843838 Ha.

Na última etapa, *fine*, o critério de convergência atinge a sétima casa decimal. Já no primeiro ciclo o sistema convergiu, alcançando uma energia final igual a -738.8421834 Ha. Houve uma variação de energia de 0.0016542 Ha, ou 1.04

kcal.mol⁻¹, usando o fator de conversão para energia de 1.0 Ha = 627.51 kcal.mol⁻¹). Para tanto, 17 iterações em SCF foram necessárias. O tempo utilizado para estas iterações foi de 11,9 minutos. Observa-se que não há nenhuma obrigatoriedade para que a energia diminua, devido à passagem da etapa *medium* para a *fine*, pois não se esta mais trabalhando com mecânica molecular. As diferenças estruturais são negligenciáveis se comparadas àquelas obtidas por mecânica molecular, mas não o são para cálculos quânticos *ab-initio*. Por isto, as geometrias iniciais devem ser, primeiro, otimizadas por mecânica molecular ou por métodos quânticos semi-empíricos, como AM1, PM3, etc., antes de serem submetidas a cálculos *ab initio*.

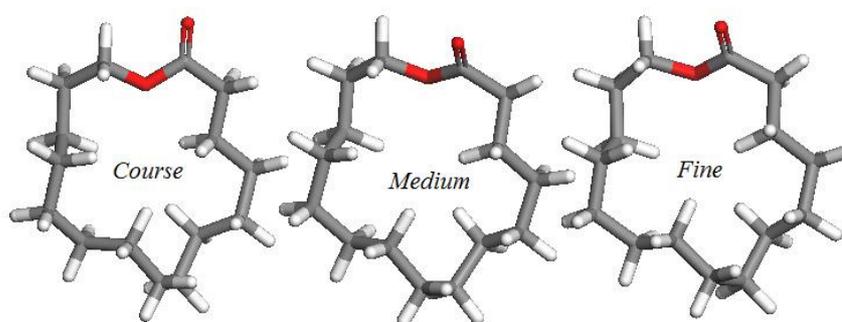


Figura 49. Progressão de correções geométricas segundo precisão de cálculo, por DMol³, para o pentadecanolídeo A'.

Observa-se, pela Figura 47, que nas sete diferentes geometrias analisadas por DFT para o pentadecanolídeo, ao se tomar uma distância de referência entre o oxigênio do éster e o C8, a abertura do ciclo variou entre 5.014 Å e 6.655 Å, em baixa precisão. No entanto, estes valores de distância poderão variar, com a evolução dos cálculos com as precisões *medium* e *fine*. Da mesma forma, o valor de energia obtido em *coarse* pode aumentar, ou diminuir, nestas etapas posteriores (Tabela 17).

Tabela 17. Valores de energia e cargas atômicas obtidos na minimização do pentadecanolídeo A'.

| Nº total de e ⁻ : 134. | E (Ha) | HOMO (Ha / eV) | LUMO (Ha / eV) | Energia de Fermi (Ha / eV) | Cargas parciais (C) | |
|-----------------------------------|------------------|----------------------|----------------------|----------------------------|---------------------|--------|
| | | | | | R-O-R' | >C=O |
| Penta-decanolídeo A' (1) | -738,8467027 (c) | -0,225398/ -6,133 | -0,029542/ -0,804 | -0,12746/ -3,468 | -0,490 | -0,428 |
| | -738,8438376 (m) | -0,218067/ -5,934 | -0,025602/ -0,697 | -0,12183/ -3,315 | -0,489 | -0,432 |

| | | | | | | |
|--|---------------------|-----------------------|----------------------|---------------------|--------|--------|
| | -738,8421834 (f) | -0,218453 / -5,944 | -0,026009/ -0,708 | -0,12223/ -3,326 | -0,488 | -0,431 |
|--|---------------------|-----------------------|----------------------|---------------------|--------|--------|

Uma quantidade considerável de dados pode ser analisada através de gráficos. Neste trabalho utilizar-se-á somente uma pequena parcela deste potencial, tais como: distribuição de cargas atômicas parciais (Figura 50a), contornos de potenciais eletrostáticos (Figura 50b), contornos dos orbitais de fronteira (Figura 50c).

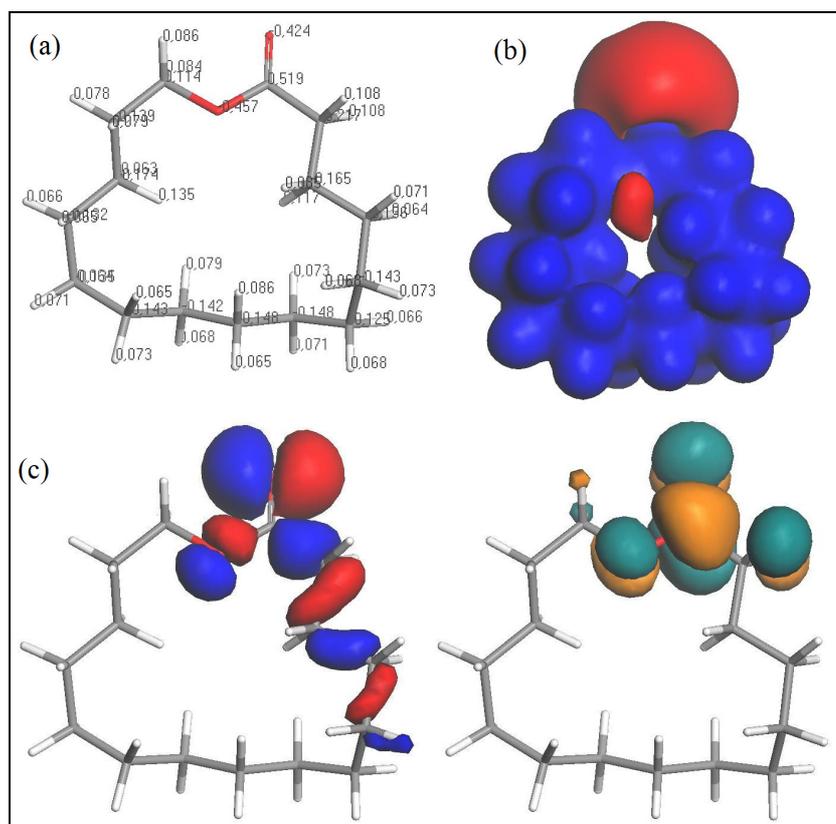


Figura 50. a) Distribuição parcial de cargas atômicas pelo método de Mulliken para o pentadecanolídeo A'; b) contornos de potenciais eletrostáticos (a cor azul cobalto corresponde à densidade positiva, e vermelha, à negativa); c) contorno dos orbitais moleculares HOMO e LUMO, da esquerda para a direita, respectivamente.

Outro gráfico bastantes ilustrativo é dado a seguir, nos quais os valores de entropia, entalpia, capacidade calorífica e energia livre são compilados. Para o pentadecanolídeo-A', a temperatura ambiente (298,15 K) e a pressão de 1 atm, tem-se que a energia total do sistema é de $-30,712 \text{ kcal.mol}^{-1}$ e os valores das

propriedades termodinâmicas são: $S = 145,623 \text{ cal.mol}^{-1}.\text{K}^{-1}$, $C_p = 75,143 \text{ cal.mol}^{-1}.\text{K}^{-1}$, $H = 267,097 \text{ kcal.mol}^{-1}$ e $G = 223,680 \text{ kcal.mol}^{-1}$.

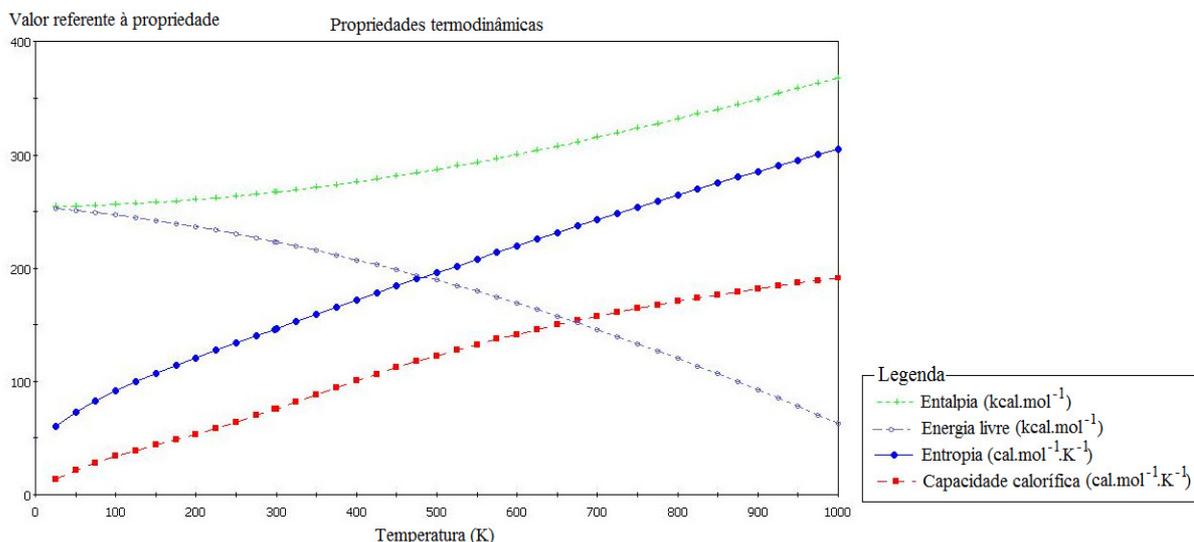


Figura 51. Propriedades termodinâmicas em função da temperatura, para o pentadecanolídeo A'.

3.2 RESULTADOS PARA OS DEMAIS ODORANTES

Comparando os dois confórmeros mais estáveis, após completa correção de geometria segundo esta metodologia, tem-se que: para o pentadecanolídeo (estruturas **1** e **2**, Figura 52), somente a cadeia carbônica mudou sua estrutura espacial, enquanto as acilas ocupam uma mesma posição relativa frente ao ciclo. Acila e metila também estão igualmente dispostas nos enantiômeros **3**, **4**, **5** e **6** do exaltolídeo, confórmeros que se comportaram distintamente quanto à disposição espacial da cadeia carbônica. Nos confórmeros **7**, **9** e **10** dos isômeros do galaxolídeo, o oxigênio encontra-se voltado para baixo do plano do ciclo; enquanto em **7** e **8** as metilas ligadas aos carbonos quaternários e voltadas para cima do plano estabelecido como referência estão razoavelmente próximas entre si, enquanto que, em **9** e **10**, elas estão razoavelmente afastadas. Já os confórmeros dos isômeros da globanona são bastante distintos entre si: certo é que, em nenhum deles, a carbonila está voltada para o interior do macrociclo.

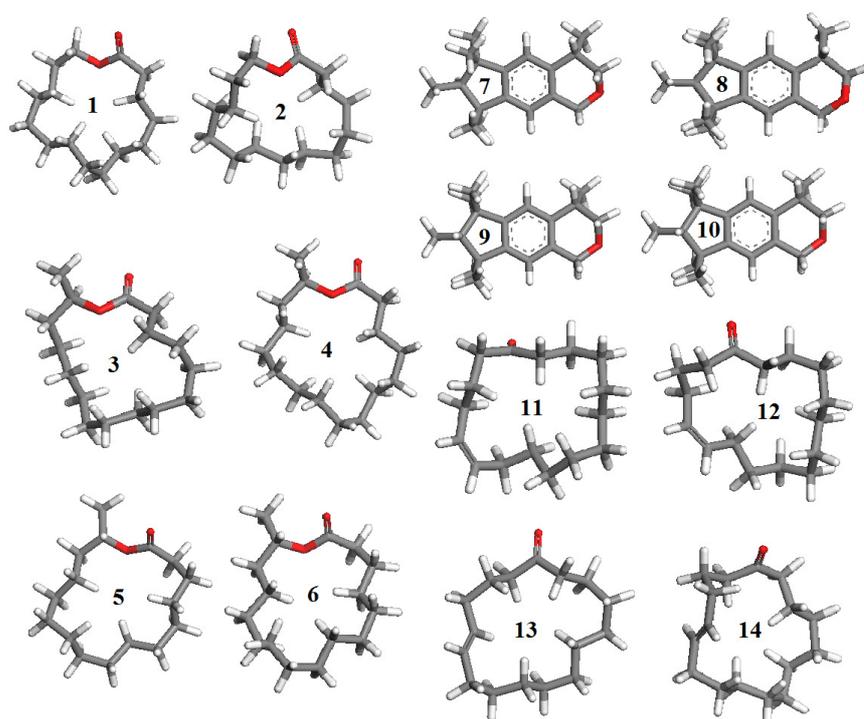


Figura 52. Geometrias finais após correção total das geometrias por DMol³.

Os valores de energias totais, para os orbitais HOMO e LUMO, de Fermi (E_F) e os valores das cargas parciais sobre os heteroátomos encontram-se na Tabela 18. Os dados correspondem à etapa final da correção da geometria, ou seja, após convergência.

Tabela 18. Valores teóricos obtidos nas correções de geometria dos conformeros mais estáveis dos odorantes, pelo método quântico DFT.

| Confórmero | E_{final} (Ha) | HOMO (Ha) | LUMO (Ha) | E_F (Ha) | Cargas parciais(C) | |
|--------------------|----------------------------|--------------|--------------|---------------|--------------------|--------|
| | | | | | R-O-R' | >C=O |
| Pentadec. G' (2) | -738,8988595 | -0,223494 | -0,028097 | -0,12223 | -0,457 | -0,424 |
| (R)-exalt. B' (3) | -778,2116349 | -0,225959 | -0,028862 | -0,12740 | -0,443 | -0,426 |
| (S)-exalt. D' (6) | -778,2143063 | -0,222315 | -0,026969 | -0,12464 | -0,453 | -0,429 |
| (4S,7R)-gal E' (8) | -776,7553450 | -0,201406 | -0,038596 | -0,11956 | -0,492 | x |
| (4S,7S)-gal A' (9) | -776,7605731 | -0,201986 | -0,038178 | -0,11961 | -0,492 | x |
| cis-glob. C' (12) | -701,7300344 | -0,201626 | -0,054308 | -0,12778 | x | -0,393 |

| | | | | | | |
|-----------------------------|--------------|----------|-----------|----------|---|--------|
| <i>trans</i> -glob. D' (14) | -701,7284986 | -0,20066 | -0,055854 | -0,12766 | x | -0,390 |
|-----------------------------|--------------|----------|-----------|----------|---|--------|

x: Átomo ausente na estrutura da molécula sob análise.

A variação de energia entre os isômeros (*R*)-exaltolídeo (-778,2116349 Ha) e (*S*)-exaltolídeo (-778,2143063 Ha) é de 0.0026714 Ha indica que o isômero (*S*) é o mais estável. Em ambos, tem-se que a metila está orientada para fora do ciclo, e perpendicular à acila (Figura 53a). Para o (*R*)-exaltolídeo, contudo, toda cadeia ocupa um mesmo plano, ortogonal à metila e à acila, desde o carbono 2 ao 14. O mesmo não ocorre no isômero *S*: os carbonos 2, 3, 13 e 14 estão no mesmo plano da acila, mas em orientação oposta a ela; assim, a cadeia carbônica se dobra somente entre os carbonos 4 a 12, minimizando o impedimento estérico que surge entre o oxigênio da acila e os hidrogênios alifáticos.

Comparando-se os enantiômeros (4*S*,7*S*)-galaxolídeo A' e (4*S*,7*R*)-galaxolídeo E', observa-se que o primeiro é preferencial, com uma diferença de energia -0,0052281 Ha ou -3,28 kcal.mol⁻¹. Em ambos, o oxigênio está voltado para baixo do plano referencial (Figura 53b) com uma mesma disposição espacial da metila no carbono 4. Contudo, para o (4*S*,7*S*)-galaxolídeo A', a metila substituída no carbono 7 está orientada para fora do ciclo, maximizando a distância entre seus hidrogênios e aqueles das metilas vizinhas, enquanto que, para o (4*S*,7*R*)-galaxolídeo E', a metila de C7 está voltada para baixo do plano da molécula, numa situação de maior conflito estérico com as metilas vizinhas inferiores.

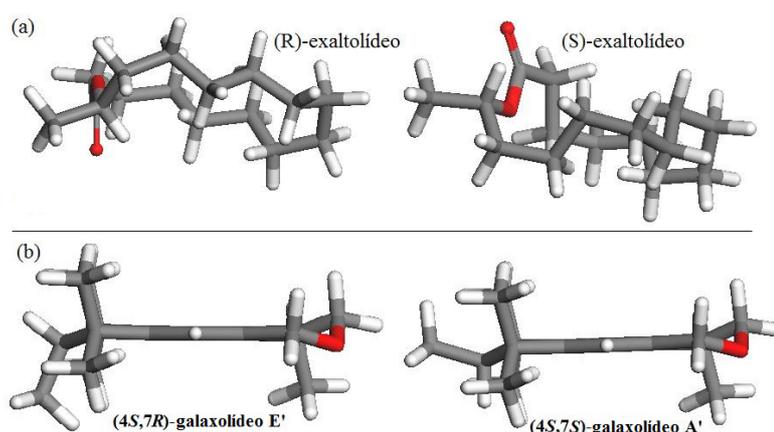


Figura 53. Geometrias finais para os isômeros do exaltolídeo (a) e do galaxolídeo (b).

Entre os confórmeros mais estáveis da *cis*-globanona e a *trans*-globanona observa-se uma diferença de energia igual a $1,5358 \times 10^{-3}$ Ha ou $0,96 \text{ kcal.mol}^{-1}$, em favor do isômero *cis*. Este resultado está em concordância com o fato de que, na natureza, somente o isômero *cis* é encontrado (conforme mencionado na “Introdução” desta dissertação). Senão pela própria estabilidade da ligação *cis*, não há outra explicação para a diferença de energia notada: ambos os confórmeros apresentam uma pseudo-simetria, e nenhum deles se encontra numa situação extrema de alongamento ou torção da cadeia carbônica (mostrados, posteriormente, na Figura 57).

Os dados a seguir se referem à geometria mais estável de cada odorante, após completa minimização energética por DFT, segundo metodologia já explicada e exemplificada na análise do pentadecanolídeo A'. A seqüência de figuras contém informações quanto às cargas atômicas parciais de Mulliken, os contornos dos potenciais eletrostáticos e os orbitais de fronteira.

Para os isômeros do exaltolídeo, os valores das cargas parciais são razoavelmente diferentes, o que se torna mais pronunciado sobre os oxigênios: sobre o da acila, os valores são de $-0,426 \text{ C}$ e $-0,429 \text{ C}$, para os isômeros *R* e *S*, respectivamente; para o oxigênio intracíclico, os respectivos valores são $-0,443$ e $-0,453 \text{ C}$. O carbono da acila assume uma carga parcial de $0,514 \text{ C}$ em *R*, e $0,527 \text{ C}$ no isômero *S*; o $C\omega$, $0,108$ e $0,112 \text{ C}$, obedecendo a mesma seqüência, enquanto o hidrogênio ligado a este carbono varia muito, com valores de $0,111$ e $0,103 \text{ C}$. Os hidrogênios mais ácidos, aqueles ligados ao $C\alpha$, apresentam os valores de $0,111$ e $0,097 \text{ C}$ em *R*, e $0,122$ e $0,105 \text{ C}$, para *S*; a seguir, em termos de acidez, somente um dos hidrogênios no $C\beta$ apresenta carga parcial superior aos demais: $0,095 \text{ C}$, para *R*, e $0,105 \text{ C}$, para *S*. De acordo com os contornos dos potenciais eletrostáticos, observa-se duas grandes regiões de alta densidade negativa, correspondente aos oxigênios, e toda uma nuvem de carga positiva envolvendo a cadeia carbônica. Os oxigênios se dispõem perpendicularmente ao plano médio da cadeia alifática e as nuvens eletrostáticas negativas (Figura 54) indicam as duas melhores orientações que favoreceriam possíveis interações com outras moléculas, ou grupos moleculares que se aproximassem.

Os contornos dos orbitais HOMO são praticamente iguais para estes isômeros. Com exceção do (*S*)-exaltólídeo, para o qual alguns lobos estão localizados sobre as ligações C2-C3, C3-C4 e C4-H. Os contornos do LUMO também são muito parecidos, e evidenciam a acidez dos hidrogênios do C α ; há, porém, uma inversão dos sinais dos lobos entre os isômeros.

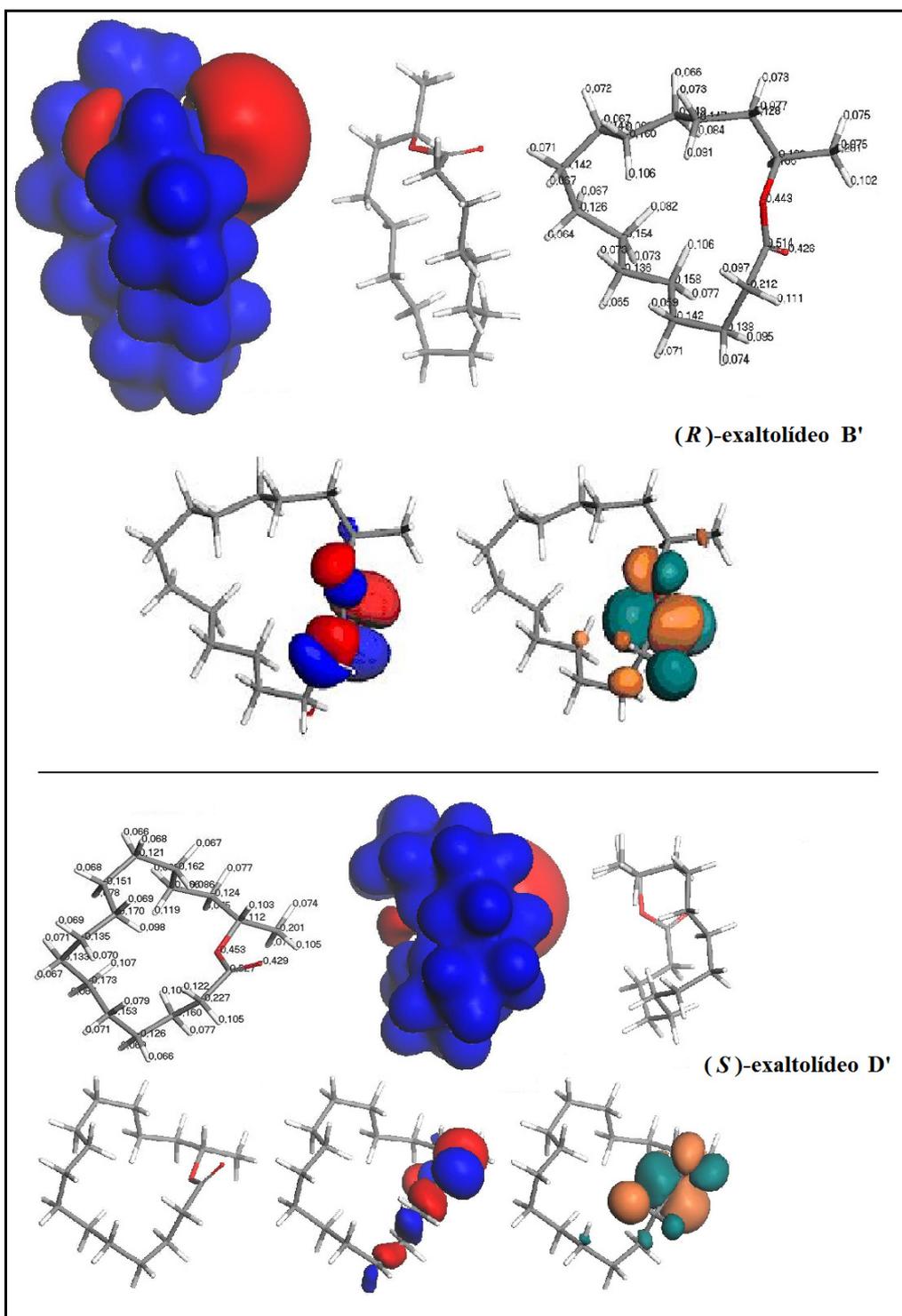


Figura 54. Distribuição parcial de cargas atômicas pelo método de Mulliken; contornos de potenciais eletrostáticos (a cor azul cobalto corresponde à densidade positiva, e vermelha, à negativa); e contornos dos orbitais moleculares HOMO e LUMO, da esquerda para a direita, para o (*R*)-exaltolídeo (acima) e (*S*)-exaltolídeo (abaixo).

A distribuição de cargas parciais sobre os átomos dos isômeros do galaxolídeo são praticamente coincidentes: sobre os hidrogênios aromáticos os valores são 0,055 e 0,053 C para o (4*S*,7*R*)-galaxolídeo, e 0,054 e 0,053 C, para o (4*S*,7*S*)-galaxolídeo; sobre os carbonos aromáticos, -0,104, -0,048, -0,006, -0,109, -0,089 e -0,089 C para o primeiro isômero, e -0,103, -0,047, -0,005, -0,109, -0,087 e -0,085 C para o segundo; sobre o oxigênio os valores são iguais: -0,492 C. Os H em C4 e C7 têm a mesma densidade de carga: 0,080 e 0,079 C para o (4*S*,7*R*) e 0,080 e 0,087 C para o (4*S*,7*S*). Através dos potenciais eletrostáticos, duas regiões com densidade negativa são nítidas: uma que se localiza sobre o anel central da molécula (acima e abaixo do plano do anel, por este ser aromático), e outra envolve o oxigênio.

Por fim, os orbitais HOMO e LUMO também são muito semelhantes entre os dois isômeros, apresentando, porém, sinais opostos nos lobos. Para o orbital HOMO se localizam sobre as ligações C_{quaternários}-metilas, sobre os carbonos ligados ao oxigênio e, densamente, sobre os quatro carbonos do anel aromático que não são substituídos por H. Sobre os carbonos do ciclo aromático, os orbitais LUMO são igualmente distribuídos (Figura 55).

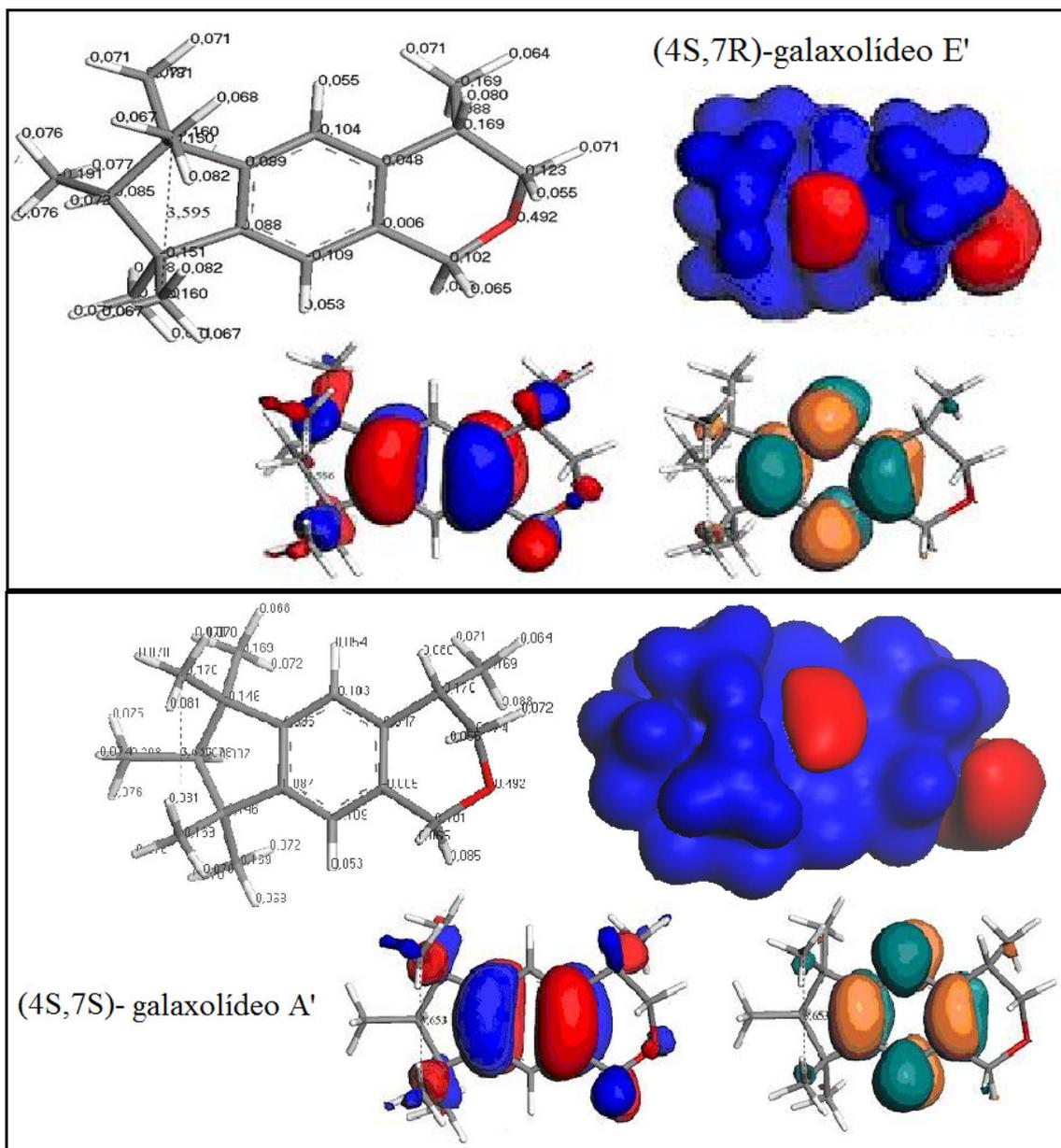


Figura 55. Distribuição parcial de cargas atômicas pelo método de Mulliken, contornos de potenciais eletrostáticos, e contornos dos orbitais moleculares HOMO e LUMO, da esquerda para a direita, respectivamente, para o (4*S*,7*R*)-galaxolídeo (acima) e (4*S*,7*S*)-galaxolídeo (abaixo).

As curvas de potencial eletrostático para os isômeros da globanona indicam a densidade positiva sobre toda cadeia carbônica, à exceção dos carbonos sp^2 e do oxigênio da carbonila. As cargas são iguais a -0,041 C para os carbonos, -0,394 C para o oxigênio na *cis*-globanona, -0,082 C para o C5, -0,047 C para o C6 e -0,384 para o oxigênio na *trans*-globanona. Enquanto a carga do $C_{\text{carbonila}}$ é 0,342 e 0,333 C para os isômeros *cis* e *trans*, respectivamente, as cargas dos carbonos α e ω são -

0,208 e -0,234 C para o primeiro, e -0,223 e -0,187 C para o segundo. Quanto aos contornos dos orbitais de fronteira, os HOMO da *cis*-globanona se concentram sobre os carbonos da dupla ligação, o que não ocorre na *trans*-globanona. Também nestes isômeros, tanto HOMO quanto LUMO, têm sinais opostos, mas são similares. Diferenciam-se em: para a *cis*-globanona, dois lobos se encontram sobre os hidrogênios de C16; para a *trans*-globanona, porém, um lobo se localiza sobre um dos hidrogênios do C16, outro sobre a ligação C16-C15, muito próxima a C15, e um terceiro lobo, menor, sobre a ligação C15-C14.

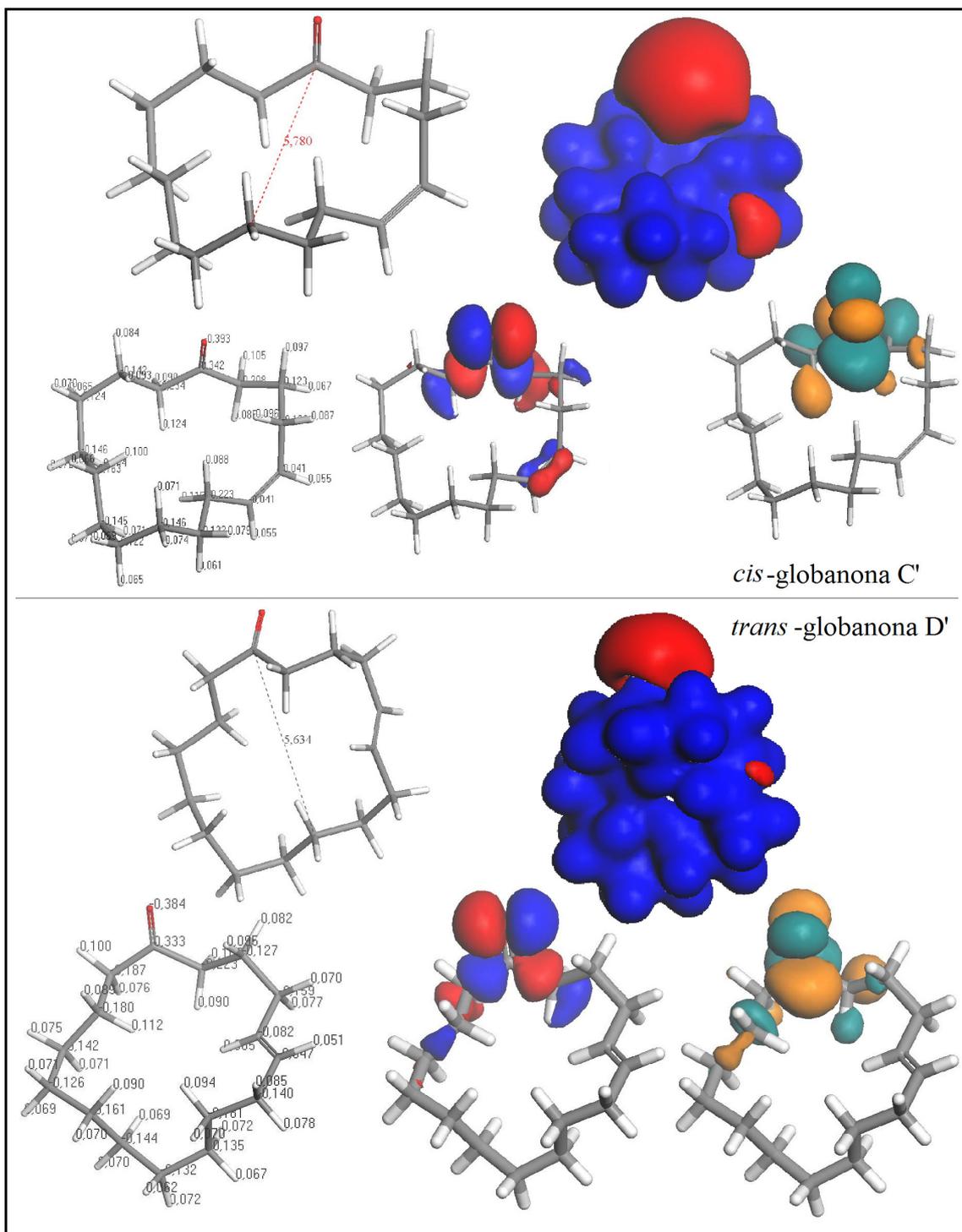


Figura 56. Distribuição parcial de cargas atômicas pelo método de Mulliken, contornos de potenciais eletrostáticos, e contornos dos orbitais moleculares HOMO e LUMO, da esquerda para a direita, respectivamente, para a *cis*-globanona (acima) e a *trans*-globanona (abaixo).

Propriedades termodinâmicas

É possível obter os gráficos teóricos das propriedades termodinâmicas, entalpia, entropia, energia livre e capacidade calorífica, em função da temperatura. O comportamento termodinâmico dos odorantes é muito semelhante (Figura 57 e Tabela 19), podendo-se ressaltar que, a temperaturas mais altas, os isômeros do exaltolídeo apresentam valores mais elevados de entalpia do que os demais. O estudo destas propriedades não faz parte de nossos objetivos principais, e, por esta razão, os resultados não serão discutidos nesta oportunidade.

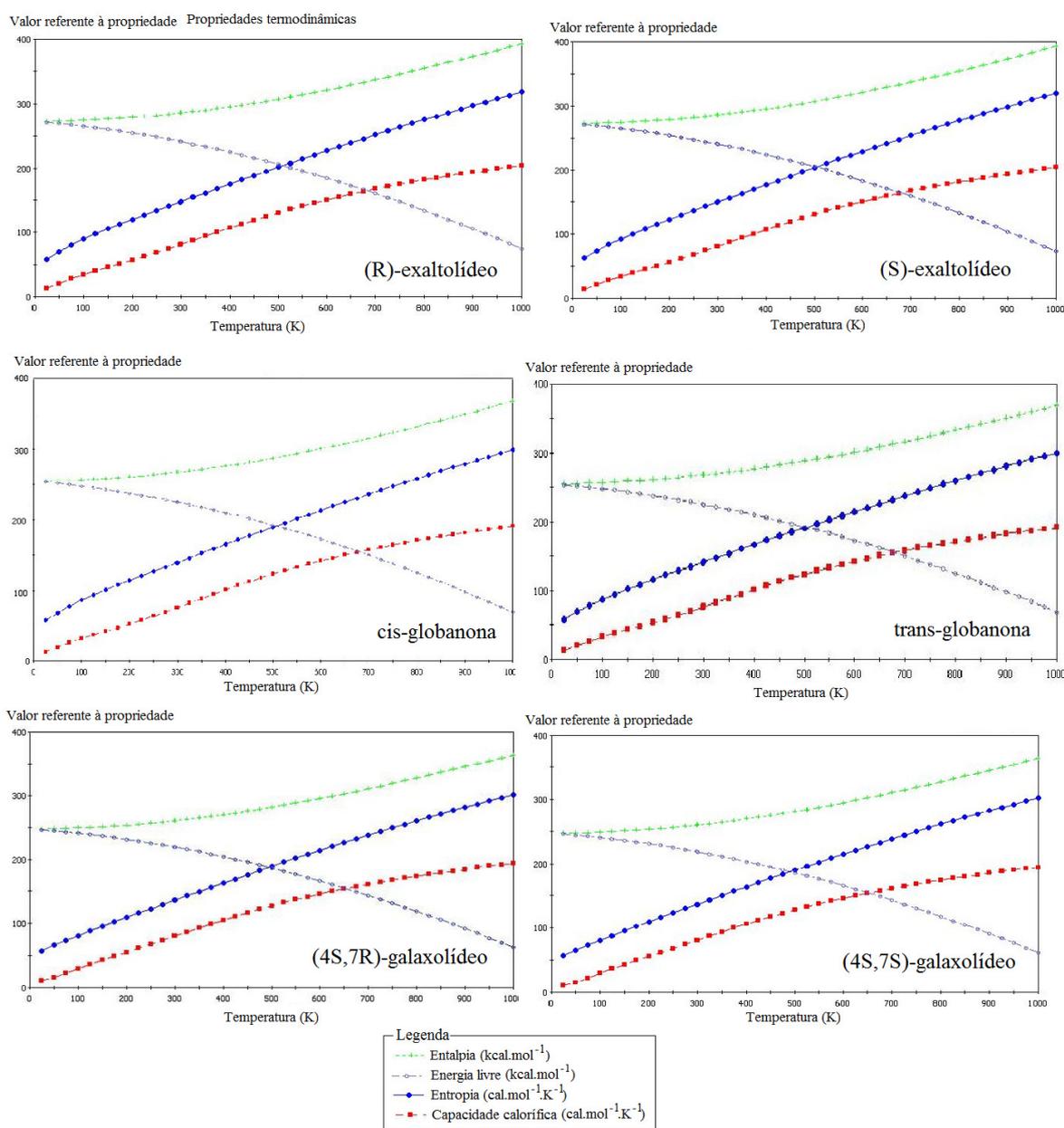


Figura 57. Propriedades termodinâmicas, dadas em função da temperatura, para os isômeros do exaltolídeo, da globanona e do galaxolídeo, por DFT.

Tabela 19. Valores das propriedades termodinâmicas dos isômeros do exaltolídeo, da globanona e do galaxolídeo a temperatura ambiente, calculados por DFT.

| Almíscar | Entropia (cal.mol ⁻¹ .K ⁻¹) | Cap.calorífica (cal.mol ⁻¹ .K ⁻¹) | Entalpia (kcal.mol ⁻¹) | Energia livre (kcal.mol ⁻¹) |
|-----------------------------|---|---|---------------------------------------|--|
| Pentadec. A' (1) | 145,623 | 75,143 | 267,097 | 223,680 |
| (R)-exalt.-B' (3) | 147,287 | 80,587 | 285,209 | 241,296 |
| (S)-exalt.-D' (6) | 149,575 | 80,300 | 285,428 | 240,832 |
| (4S,7R)-gal-E' (8) | 135,604 | 80,143 | 259,562 | 219,131 |
| (4S,7S)-gal-A' (9) | 136,394 | 80,396 | 259,405 | 218,739 |
| <i>cis</i> -glob.-C' (12) | 138,963 | 75,093 | 266,922 | 225,490 |
| <i>trans</i> -glob.-D' (14) | 140,186 | 75,110 | 267,168 | 225,371 |

Através dos dados extraídos da tabela acima pode-se sugerir que os isômeros do exaltolídeo são aqueles que, a 298 K, apresentam maior energia livre e maior entropia, somente por apresentarem a metila em C15. O galaxolídeo, por ser o composto de maior rigidez dentre os almíscares sob análise, apresenta os menores valores de entropia e de energia livre. Os valores das propriedades termodinâmicas do pentadecanolídeo A' são próximos aos dos isômeros da globanona, à exceção da entropia: a dupla ligação gera uma pequena barreira quanto às possíveis disposições espaciais do macrociclo.

Por fim, podem-se comparar os resultados finais do cálculo *ab initio* das energias dos confórmeros com aqueles primeiramente obtidos por mecânica molecular (MM), justificando possíveis diferenças, com base nas geometrias finais obtidas por DFT:

a) para o pentadecanolídeo, enquanto o confórmero A' era mais estável que G', por DFT a relação energética é invertida: G' é mais estável que A'. A conformação G' não apresentou nenhuma mudança estrutural significativa durante as etapas de

correção geométrica, enquanto que a conformação A' mudou a orientação da acila. Na conformação final de G' a acila ocupa o mesmo plano da cadeia carbônica, orientando-se exocíclicamente, de forma a minimizar os efeitos estéricos com a cadeia e sendo, por isso, mais estável;

b) para o (*R*)-exaltólídeo, B' apresentou menor energia que C' tanto por MM, quanto por DFT. Ainda que em ambos acila e metila estejam ortogonais entre si, em B' a cadeia carbônica está simetricamente disposta, promovendo este decréscimo de energia frente a C';

c) para o (*S*)-exaltólídeo, se por MM o conformero C' era mais estável que D', por DFT, o conformero D' é mais estável que C': novamente se observa que a distribuição mais simétrica da cadeia carbônica em D' conduz este conformero a um estado de maior estabilidade energética;

d) para ambos os isômeros do galaxólídeo, os resultados energéticos foram iguais, tanto por MM quanto por DFT: o conformero E' é o mais estável para (*4S,7R*)-galaxólídeo, e o conformero A' é o mais estável para (*4S,7S*)-galaxólídeo. A explicação é a mesma: no conformero mais estável, a metila substituinte no C7 está mais bem acomodada entre as metilas vizinhas, ocupando o mesmo plano estabelecido pelo anel aromático, ao passo que, em seus conformeros mais instáveis, esta metila orienta-se ou para baixo (em (*4S,7R*)-galaxólídeo) ou para cima (em (*4S,7S*)-galaxólídeo) do plano;

e) para ambos os isômeros da globanona, os cálculos por MM e por DFT coincidiram, sendo que o conformero C' é o mais estável de *cis*-globanona, e D', de *trans*-globanona. Nos conformeros da *cis*-globanona, a carbonila assume uma mesma disposição relativa à cadeia carbônica; porém em C' a cadeia está simetricamente disposta, enquanto em A' só os carbonos 1 ao 8 estão alinhados. Também por uma questão de simetria o conformero *trans*-globanona D' é mais estável que B', como se nota na Figura 58d a seguir; há também uma significativa

diferença entre as posições adotadas pela carbonila nestes conforméromos, mas nenhuma delas chega a gerar algum problema de ordem estérica à molécula.

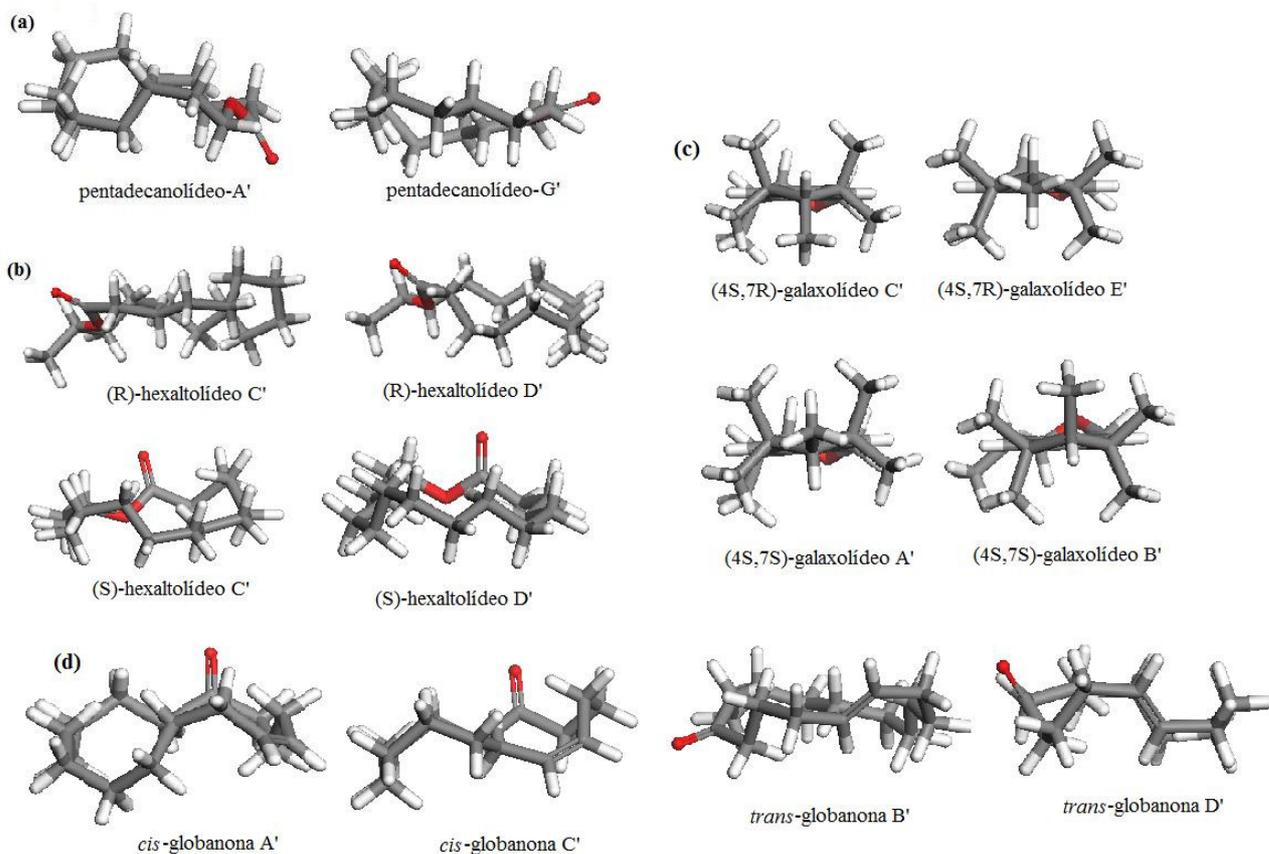


Figura 58. a) Comparação entre as geometrias finais das conformações A' e G' para o pentadecanolido; b) Para o (R)-exaltolideo B' e (S)-exaltolideo D' há disposição simétrica da cadeia carbônica, o que não ocorria nos outros conforméromos da molécula; c) Nota-se, para os isômeros do galaxolideo, que a metila ligada ao carbono 7 deve se afastar ao máximo das metilas substituídas nos carbonos vizinhos a C7, reduzindo assim a energia; d) devido a maior simetria da cadeia carbônica, *cis*-globanona C' e *trans*-globanona D' são as mais estáveis no conjunto dos conforméromos.



Os resultados energéticos obtidos entre os métodos quântico *ab initio* e CFF99 foram bastante compatíveis, confirmando a qualidade do campo de forças escolhido. Isto não altera o fato que os objetivos são distintos, mecânica e dinâmica moleculares foram imprescindíveis para este trabalho, para a varredura do espaço

conformacional dos macrociclos. E a validação dos resultados por DFT também foi imprescindível, sobretudo devido à previsão dos espectros por absorção, dos vibracionais e aqueles para deslocamentos químicos do ^{13}C . O método AM1 a ser descrito na Parte 3 deste Capítulo não tem a finalidade de corrigir as estruturas das geometrias, mas a de comparar a previsão espectroscópica para esta classe de compostos, por serem muito menos onerosos em tempo computacional.

As diferenças estruturais observadas após cada etapa de refinamento dos cálculos não são muito evidentes, quando analisados somente os resultados da interface gráfica. Os valores dos orbitais de fronteira, das energias finais e das cargas sobre os átomos passam a ser mais significativos no acompanhamento dos cálculos. As explicações sendo, no entanto, longas e complexas, optou-se por explicar somente a estrutura completamente corrigida de cada odorante, e os valores finais de suas propriedades.

O macrociclo mais estável é o (*S*)-exaltolídeo D', no qual a acila e cadeia carbônica encontra-se o mais distante possível, minimizando qualquer efeito estérico. A diferença energética frente a seu isômero é de $3,0 \times 10^{-3}$ Ha ($1,88 \text{ kcal.mol}^{-1}$). De estrutura muito semelhante ao exaltolídeo, o pentadecanolídeo apresentou uma maior energia de formação do que o composto ω -substituído. De estrutura cíclica ainda mais simples, a globanona apresentou uma densidade de cargas sobre o oxigênio de sua carbonila menor do que sobre o oxigênio da acila, o que está de acordo com o esperado, ora que cetonas são menos básicas do que ésteres. O galaxolídeo, estruturalmente diverso dos demais odorantes, apresentou um valor para o orbital HOMO muito próximo ao da globanona, enquanto o LUMO é superior. Para a globanona o isômero *cis* é mais estável que o *trans*, resultado teórico coerente com o experimental ($\Delta = 1,5358 \times 10^{-3}$ Ha ou $0,96 \text{ kcal.mol}^{-1}$). Para o galaxolídeo, o isômero (*4S,7S*) é mais estável que (*4S,7R*) ($\Delta = -0,0052281$ Ha ou $-3,28 \text{ kcal.mol}^{-1}$). Observando suas geometrias finais (Figura 58c), compreende-se que a diferença deve-se, principalmente, a razões estéricas.

Da otimização das geometrias por AM1

Resultados e discussão
Capítulo 3, Parte 3

Abordagem da Química das Fragrâncias de Almíscares por Estudos Teóricos e Espectroscópicos.

05/03/2010

Os confórmeros usados nestes cálculos foram aqueles selecionados na etapa precedente de correção de geometria por cálculos *ab initio* até se alcançar uma precisão sobre o valor da energia final na sexta casa decimal. A título de ilustração, somente o confórmero a seguir (o pentadecanolídeo A') será detalhadamente analisado; a seguir, somente o confórmero mais estável para cada odorante terá seus resultados discutidos.

3.1 PENTADECANOLÍDEO A'

Procedeu-se às otimizações de geometria segundo o protocolo descrito em Metodologia. Dos gráficos gerados para facilitar a análise dos cálculos efetuados, funcionalidades implementadas no programa *MS/Analysis*, dois deles permitem visualizar a progressão e a convergência de resultados: “*Convergência versus iterações (ou seja, passos para a otimização)*” e de “*Calor de formação versus iterações*”, presentes na figura abaixo.

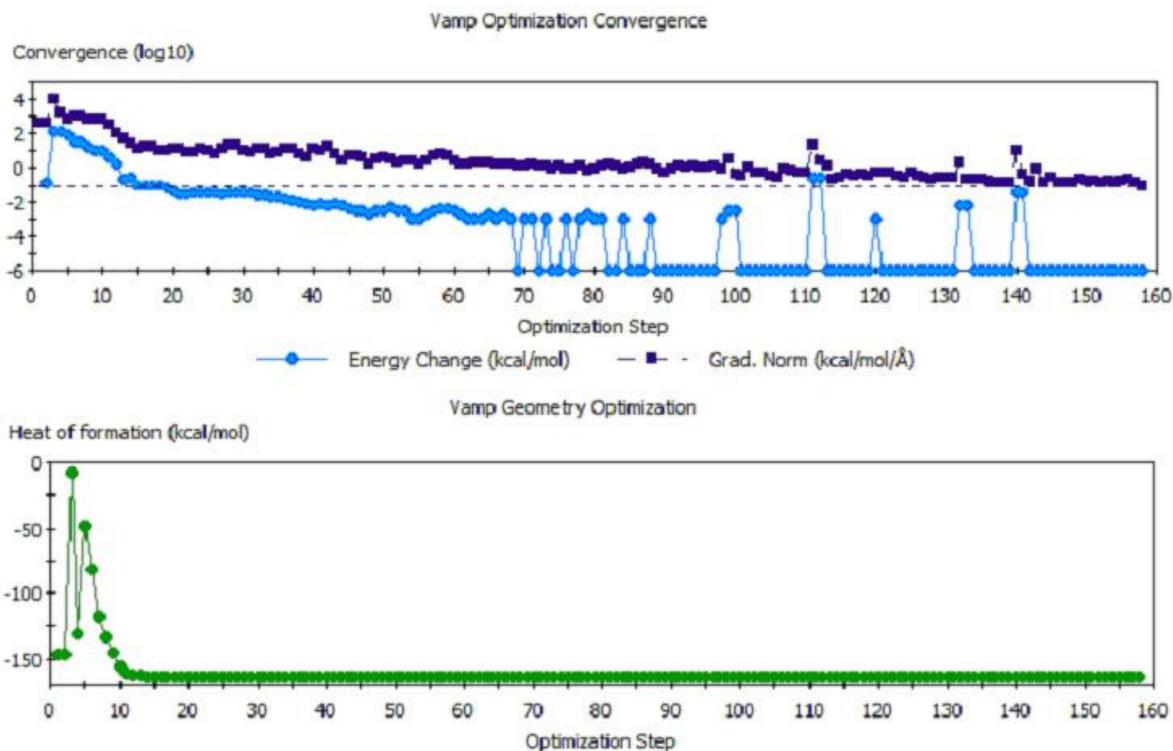


Figura 59. Gráficos relativos ao processo de minimização energética pelo método de cálculos quânticos semi-empíricos AM1 para o pentadecanolídeo A'.

Do primeiro vê-se que o sistema convergiu antes de 160 iterações. A variação de energia assumiu valores negativos após 15 passos. O processo após este tempo refere-se à busca pela precisão de cálculo (1.0×10^{-6}). Salvo alguns momentos na busca pela geometria de menor energia, como perto dos passos 100, 110, 120, 130 e 140, a variação de energia permaneceu negativa. Do segundo gráfico, pode-se afirmar que o valor do calor de formação permaneceu praticamente constante, a partir da 15ª iteração. Contudo, um grande número de iterações, em relação às 15 primeiras, foi necessário para se atingir estabilidade no desvio de gradiente (*root means square deviation = rmsd*), até a sétima decimal. Ao término do cálculo o valor de energia atingido foi de $-164,139387 \text{ kcal.mol}^{-1}$. Estes valores serão, em seguida, aproximados até a 4ª decimal, pois a precisão de cálculo interessa somente por ser esta necessária para os cálculos de frequências vibracionais. Com a convergência, têm-se vários valores relativos àquela conformação: a energia total, em kcal.mol^{-1} ou em eV, os valores dos potenciais de ionização e os momentos dipolares, dentre outros. A forma dos orbitais HOMO e LUMO e suas localizações, a distribuição parcial de cargas atômicas pelo método de Mulliken (há outros, mas este foi escolhido como referência), os contornos de potenciais eletrostáticos, e a previsão dos espectros no ultravioleta-visível, são numérica e visualmente obtidos. Os deslocamentos químicos do ^{13}C também são obtidos, após otimização de energia. No entanto, o programa *Analysis* não propõe o espectro simulado, somente os valores.

No Anexo 1 consta o arquivo de saída, a fim de ilustrar os parâmetros de *input* para AM1, valores numéricos, tabelas, gráficos e espectros. A energia total deste sistema composto de 45 átomos é de $-164,139 \text{ kcal.mol}^{-1}$ (ou de $-2950,239 \text{ eV}$). O potencial de ionização é de $10,83 \text{ eV}$, e o momento dipolo é de $1,93 \text{ D}$. Os valores de HOMO e LUMO são iguais a $-10,884$ e $1,178 \text{ eV}$, respectivamente. A distribuição de cargas com variações mais significativas corresponde aos átomos de oxigênio da acila e oxigênio intracíclico, com -0.328 e -0.383 , respectivamente. Observa-se que os carbonos vizinhos à função essencial têm valores bastante diversos daqueles do

corpo do macrociclo (Figura 60). Os contornos de potenciais eletrostáticos e os orbitais de fronteira permitem visualizar a região de maior tendência a efetuar interações com outras moléculas, sejam elas solventes ou não.

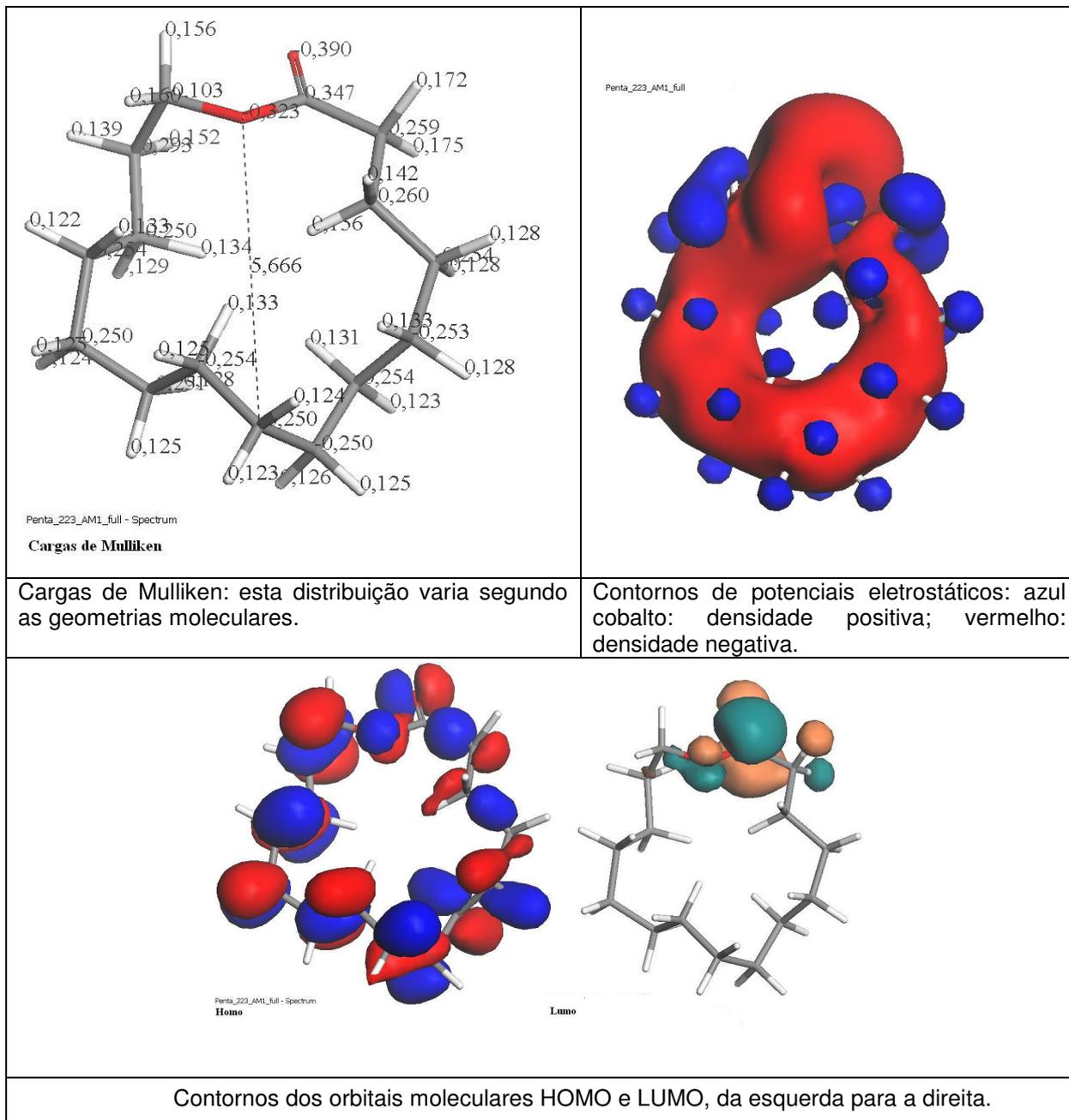


Figura 60. Distribuição parcial de cargas atômicas pelo método de Mulliken, contornos de potenciais eletrostáticos ($\pm 0,016$ Ha) e os orbitais atômicos HOMO e LUMO, calculados por AM1 para o pentadecanolídeo A'.

Da figura acima se lê que a carga sobre o oxigênio intracíclico é de -0,323 C, enquanto que, sobre o oxigênio da acila, é de -0,390 C, resultado condizente com o esperado: o oxigênio sp^2 há de ser mais básico do que aquele sp^3 . Também se nota que os hidrogênios mais ácidos são aqueles ligados ao carbono α : a retirada de um destes hidrogênios (cujas cargas são iguais a 0,172 e 0,175 C) promove a formação de uma ligação dupla entre os carbonos 1 e 2, enquanto o oxigênio da acila passa a comportar uma carga formal de -1. Os hidrogênios ligados ao carbono ω vêm em seguida em termos de acidez; todos os demais são pouco reativos, e suas cargas assumem valores entre 0,156 e 0,123 C. Os carbonos desta lactona assumem valores negativos que vão de -0,260 (C β) a -0,248 (C9); somente o C1 da acila apresenta uma carga positiva igual a 0,347 C. Essa uniformidade nos valores (oriunda da pobreza em grupos funcionais) fica também explicitada pelos contornos dos potenciais eletrostáticos: toda a cadeia carbônica compreende uma nuvem contínua em vermelho, que engloba então os oxigênios, enquanto o C1 aparece em azul. Por fim, os contornos dos orbitais de fronteira corroboram com as mesmas informações: a acidez dos hidrogênios do C α fica evidenciada no orbital LUMO, e a riqueza em elétrons sobre os oxigênios é indicada pelo HOMO.

Outros valores são, a pedido do usuário, teoricamente calculados, como as frequências vibracionais, as quais darão margem à previsão de propriedades termodinâmicas, entre 100 e 700 K, a intervalos de 100 K. São calculadas a energia vibracional do ponto zero (ZPVE), entalpia, capacidade calorífica e entropia (Figura 61). Por exemplo, à temperatura de 300 K (equivalente a 27° C), lê-se no gráfico que a entalpia é igual a 12 kcal.mol⁻¹, aproximadamente; a capacidade calorífica, 71 cal.mol⁻¹, e a entropia, 145 cal.K⁻¹.mol⁻¹. O valor de ZPVE só é dado no arquivo *output* e, para o pentadecanolídeo, é de 263,253 kcal.mol⁻¹.

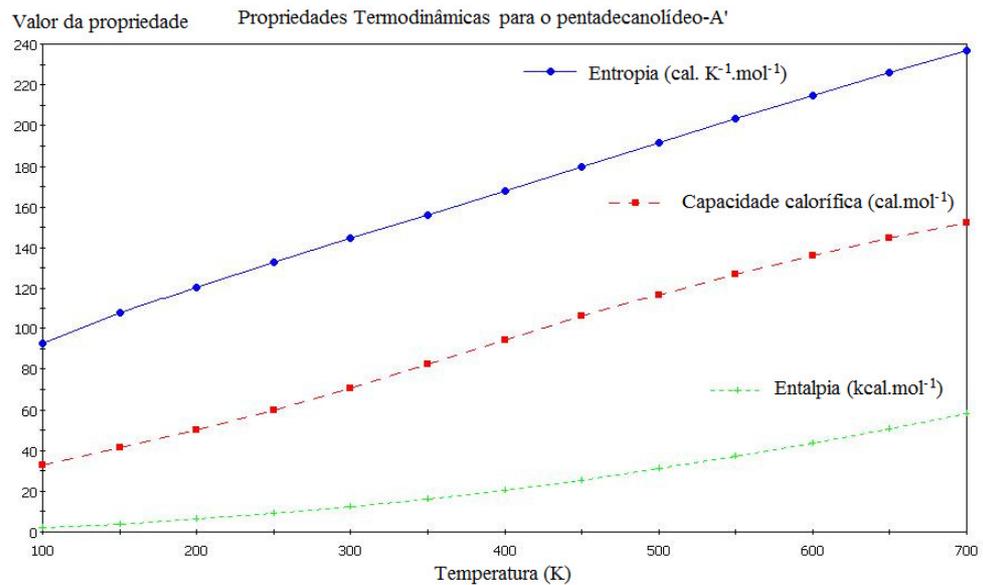


Figura 61. Valores da entalpia, capacidade calorífica e entalpia em função da temperatura, para o pentadecanolídeo A'.

Os espectros teóricos no infravermelho também foram obtidos, num tempo CPU bastante razoável: para esta geometria, foi de aproximadamente 35 minutos. As frequências e gráficos correspondentes a estes resultados serão discutidos num capítulo à parte. Na Figura 62 encontram-se repertoriados os deslocamentos químicos teóricos e experimentais do ¹³C, com as numerações correspondentes aos átomos.

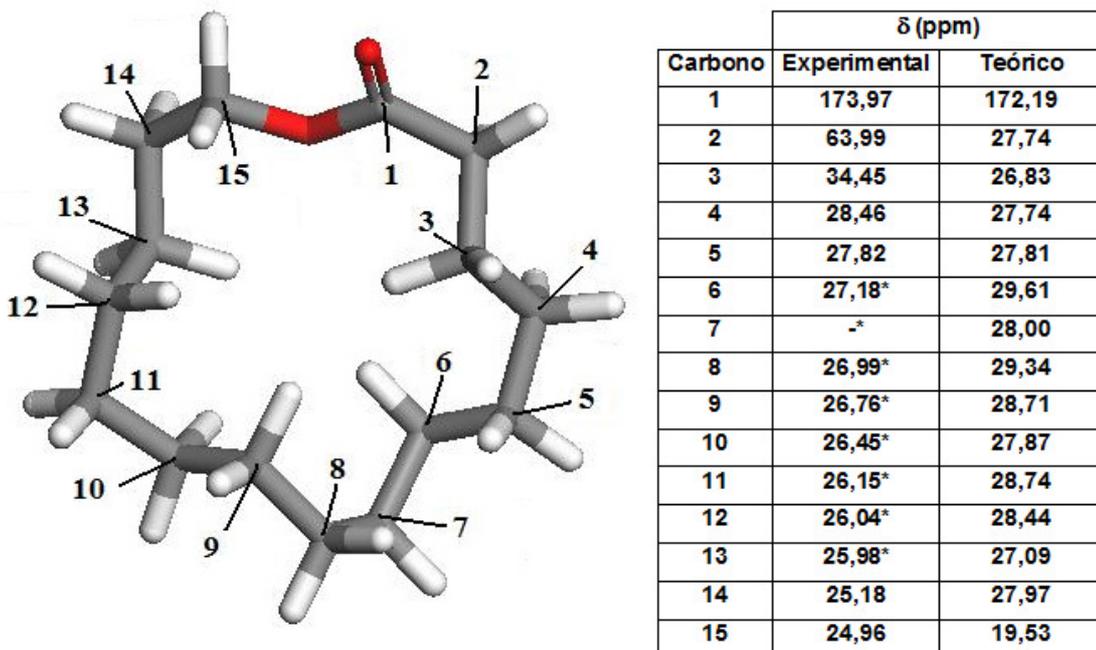


Figura 62. Deslocamentos químicos experimentais de RMN de ^{13}C para o pentadecanolídeo e os teóricos, calculados para o conformero A'. (*) Incerteza na atribuição dos deslocamentos químicos.⁶⁹

Os deslocamentos químicos teóricos divergem mais significativamente dos valores experimentais nos carbonos 2, 3 e 15, aqueles que sofrem um efeito de desblindagem pela proximidade com o heteroátomo rico em elétrons. Todavia, o carbono da acila é corretamente previsto pelo método AM1. No espectro abaixo se é capaz de visualizar o carbono 2 (em torno dos 35 ppm) e o carbono 1, em 175 ppm, bastante deslocado; todos os demais carbonos, de natureza química muito semelhante, são difíceis de serem diferenciados experimentalmente: no espectro estes picos se hiperconjugam, de forma que só se pode observar uma região rica de carbonos alifáticos, perto dos 25 ppm. Tanto é assim que não se pôde designar ao carbono 7 um valor específico referente a seu deslocamento químico. As informações obtidas teoricamente, por outro lado, assinalam com confiança o deslocamento químico de cada carbono na cadeia, e, conforme os resultados da tabela acima, os valores teóricos encontrados estão muito próximos dos experimentais, estando deslocados, em linhas gerais, em cerca de 2 ppm para a esquerda do espectro.

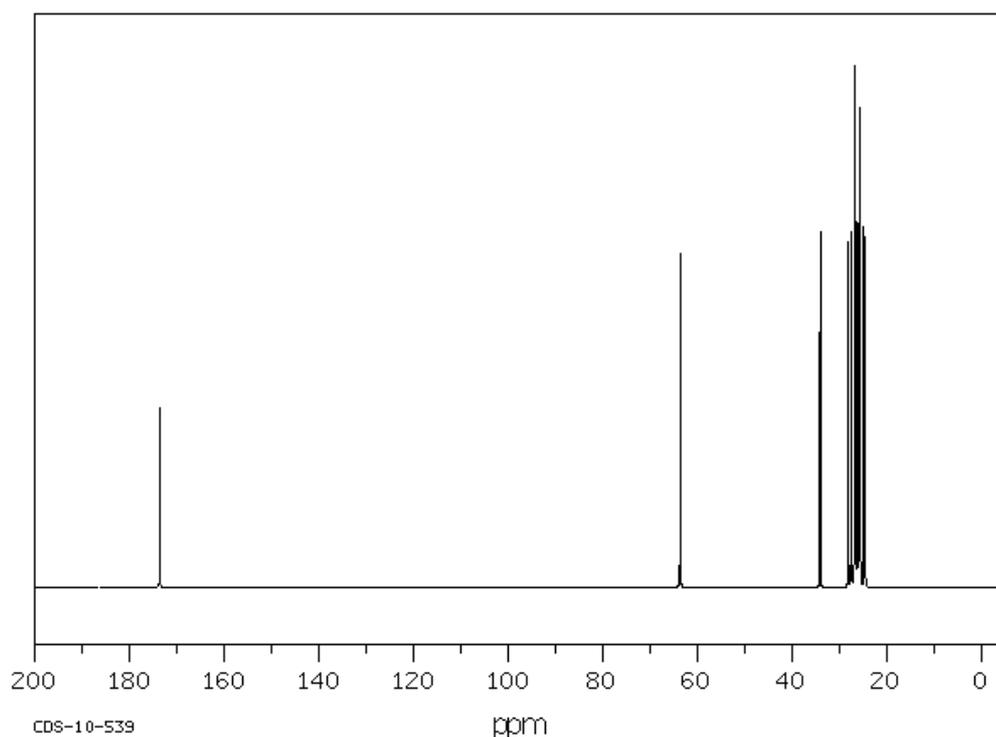


Figura 63. Espectro experimental de ^{13}C para o pentadecanolídeo (Anexo 1).

Corroborando com as informações obtidas deste espectro, do banco de dados SDBS, há espectros gentilmente cedido pela professora Inês S. Resck-UnB, apresentados nos Anexos 2 a 4. Apesar de se notar a presença de alguns contaminantes, haja vista que o pentadecanolídeo estava bruto quando submetido à análise, nos Anexos 3 e 4 são de fácil visualização dos picos da acila (em 173,800 ppm), do C2 (69,621 ppm), e dos demais carbonos da cadeia alifática (entre 22,764 e 35,718 ppm).

3.2 RESULTADOS PARA OS DEMAIS ODORANTES

As informações referentes aos confórmeros mais estáveis de todos os odorantes são detalhadas na Tabela 20. Estas serão: energia final, energias dos orbitais de fronteira, potencial de ionização, calor de formação, cargas parciais (correspondem às de Mulliken), contornos dos potenciais eletrostáticos e de HOMO e LUMO e os deslocamentos químicos em ppm para o ^{13}C .

Tabela 20. Diversos valores de energia e carga para os confórmeros mais estáveis de cada um dos odorantes.

| Confórmero | E_{final} (eV) | HOMO (Ha) | LUMO (Ha) | I_1 (eV) | ΔH_f (kcal.mol $^{-1}$) | Cargas parciais | |
|----------------|-------------------------|---------------|--------------|------------|----------------------------------|----------------------------|---------------|
| | | | | | | $\overline{\text{R-O-R'}}$ | $>\text{C=O}$ |
| pentad.-A' | -2950,243 | -10,988 | 1,196 | 10,897 | -164,229 | -0,347 | -0,390 |
| (R)-exalt.-B' | -3105,960 | -10,997 | 1,248 | 10,843 | -168,301 | -0,317 | -0,396 |
| (S)-exalt.-D' | -3106,081 | -10,896 | 1,243 | 10,896 | -171,150 | -0,263 | -0,390 |
| (4S,7R)-gal-E' | -2984,281 | -9,427 | 0,403 | 9,013 | -57,071 | -0,301 | x |
| (4S,7S)-gal-A' | -2984,281 | -9,013 | 0,403 | 9,013 | -57,070 | -0,301 | x |
| cis-glob.-C' | -2756,851 | -9,648 | 0,941 | 9,648 | -96,527 | x | -0,325 |
| trans-glob.-D' | -2756,851 | -9,586 | 0,930 | 9,586 | -96,520 | x | -0,322 |

Quanto à estabilidade dos compostos, o exaltolídeo apresenta o maior dos valores, seguido pelo galaxolídeo, pentadecanolídeo e globanona. Coerentemente,

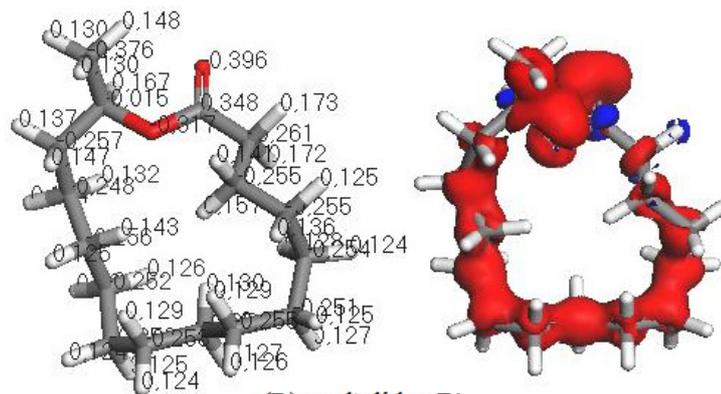
dispende-se uma menor quantidade de energia na obtenção da globanona do que para o exaltolídeo, de acordo com os valores do calor de formação. O galaxolídeo é um caso à parte, pois um policiclo apresenta graus de liberdade muito inferiores aos macrociclos, por isto, o calor de formação é o menor de todos, em módulo, mas a estabilidade é alta. Os isômeros do galaxolídeo apresentam iguais propriedades químicas: mesma energia final, mesmos valores para os orbitais de fronteira, mesmo potencial de ionização. Os isômeros da globanona são, também, igualmente estáveis, mas apresentam valores diferentes para as energias de seus orbitais de fronteira. Logo, pode-se esperar alguma diferença no contorno destes orbitais, ainda que não acentuada. O isômero *S* do exaltolídeo é mais estável do que o *R*. Isto pode ser explicado pelo fato de que, para *S*, a acila e a cadeia carbônica encontram-se ortogonalmente dispostas, de forma que a metila fica orientada para fora da cadeia, participando do mesmo plano da cadeia carbônica; para *R*, a metila se encontra perpendicular ao plano adotado pela cadeia, e a acila volta-se para fora do ciclo, perpendicular à metila. Sendo esta mais volumosa do que a acila, e estando muitos dos hidrogênios da cadeia alifática ocupando os espaços superiores e inferiores a seu plano médio, conclui-se que, no isômero (*R*) – por apresentar a metila perpendicular ao plano estabelecido pela molécula - há um maior efeito estérico, e este, em conseqüência, apresenta maior energia do que o isômero (*S*).

Os potenciais de ionização mais altos correspondem ao pentadecanolídeo e ao *S*-exaltolídeo (10,90 eV, contra 10,84 eV para o *R*), seguido do isômero *cis*-globanona (9.65 contra 9.59 eV, para o *trans*), e por fim, pelos do galaxolídeo (9.01 eV). Para os macrociclos, este valor corresponde à perda de um dos hidrogênios ligados ao $C\alpha$; para o policiclo, a um dos hidrogênios aromáticos. Assim se deduz que demanda maior energia ionizar este $H\alpha$, quando vizinho a um éster cíclico, do que a uma cetona cíclica, porque a carga parcial sobre o $C\alpha$, no primeiro caso, é maior do que no segundo e, em conseqüência, o hidrogênio se encontra mais fortemente ligado a este primeiro carbono do que ao segundo.

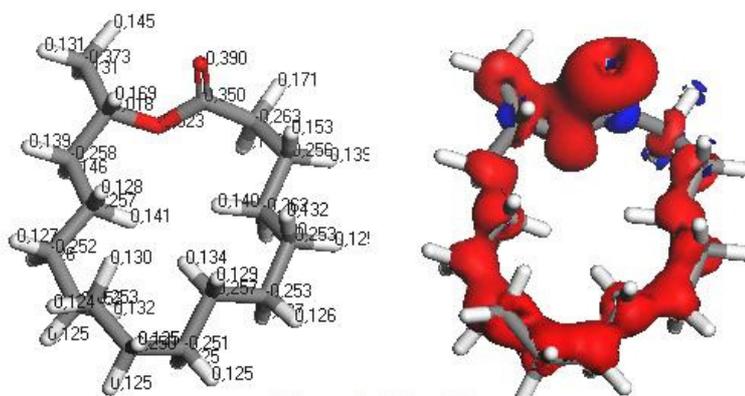
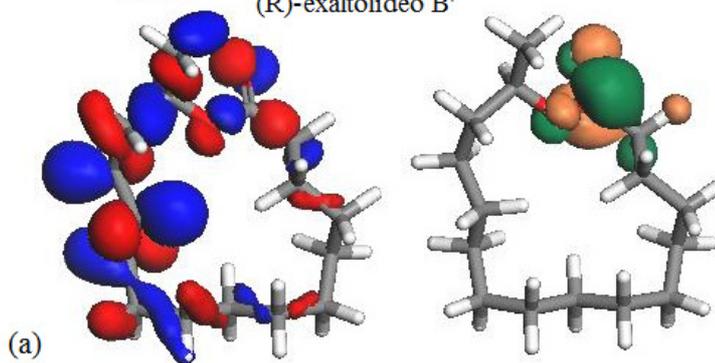
Analisando comparativamente os isômeros do exaltolídeo, pode-se notar que os valores de carga de Mulliken sobre os átomos dos isômeros são muito próximos: para o oxigênio da acila, -0,396 C e -0,390 C para *R* e *S*, respectivamente; o carbono da acila assumiu valores positivos iguais a 0,348 e 0,350 C; para o

oxigênio intracíclico, os valores são -0,317 e -0,323 C; os carbonos da metila, -0,376 e -0,373 C; e, para o hidrogênio do $C\omega$, 0,167 e 0,169 C, todos na mesma seqüência. Na cadeia carbônica, o carbono C10 apresenta a menor carga para ambos os isômeros (-0,250 C). Ora, o oxigênio intracíclico estabelece com este C10 a maior distância possível: no isômero R, as distâncias entre O-C9, O-C10 e O-C11 são, respectivamente 5,243, 5,412 e 4,357 Å, enquanto que, para o isômero S, estas mesmas distâncias são 6,282, 6,663 e 5,728 Å. A conformação do isômero S está mais alongada do que aquela do isômero R. As curvas dos potenciais eletrostáticos demonstram que as regiões ricas eletronegativamente contornam todo o esqueleto molecular, são mais densas em torno do grupo funcional OCO (envolve o oxigênio intracíclico e a dupla ligação da acila), englobando, ainda, o carbono da metila. O carbono da acila, C15 e os hidrogênios ligados a C2 apresentam densidade positiva, conforme (Figura 64).

Os contornos para os orbitais HOMO dos isômeros do exaltolídeo são diferentes: sobre o oxigênio da acila, em R, encontram-se dois lobos de sinais opostos, ocupando o mesmo plano adotado pela acila, mas dispostos à esquerda e à direita do oxigênio. A seguir, um lobo se situa sobre a ligação $C_{acila}-C2$, enquanto outro lobo, de sinal oposto, situa-se sobre a ligação $C_{acila}-O_{intracíclico}$; etc (vide Figura 64). Para o isômero S, os lobos do orbital HOMO têm sinais opostos aos do R, ocupando o plano superior e inferior àquele da acila, e localizam-se sobre o oxigênio da mesma; em seguida, dois lobos de sinais opostos também se encontram à frente e abaixo do plano da ligação $C_{acila}-O-C\omega$; etc. Há, também, uma inversão dos sinais dos lobos quando comparados aos contornos dos orbitais LUMO. Por exemplo, o lobo disposto frontalmente ao C_{acila} , indicado pela cor verde, possui sinal oposto àquele que ocupa uma mesma disposição, no isômero S, o qual passa a ser indicado pela cor laranja. Portanto, a mudança na disposição da metila entre os isômeros promoveu uma reorganização dos orbitais de fronteira, sem afetar a distribuição parcial das cargas sobre a molécula.



(R)-exaltolideo B'



(S)-exaltolideo D'

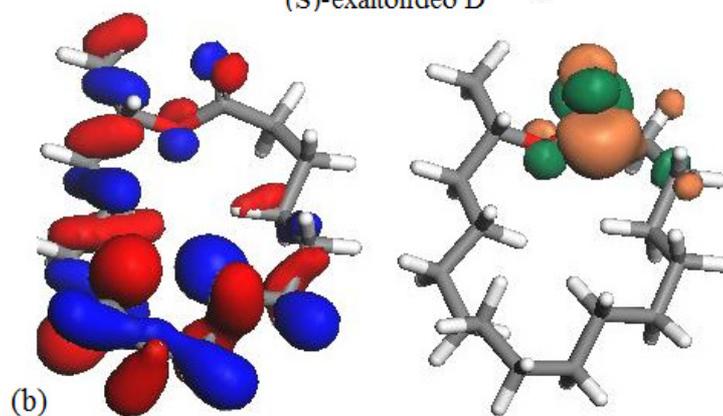


Figura 64. Distribuição parcial de cargas atômicas pelo método de Mulliken, contornos de potenciais eletrostáticos ($\pm 0,016$ Ha) e os orbitais atômicos HOMO e LUMO, calculados por AM1, para o (*R*)-exaltolídeo (a) e (*S*)-exaltolídeo (b).

Os valores das cargas parciais são iguais para os isômeros do galaxolídeo (Figura 65): para o oxigênio, o valor é $-0,301$ C, e para os carbonos vicinais, $-0,065$ e $-0,101$ C; para os H aromáticos, $0,196$ C, e para os C aromáticos, $-0,160$, $-0,069$, $-0,122$, $-0,159$, $-0,078$ e $0,777$ C, no sentido horário no anel, começando pelo H ligado ao C6, segundo numeração da Figura 69; no ciclopentano, o H do grupo -CH- apresenta uma carga parcial de $0,143$ C, e este carbono, $-0,146$ C; etc. Devido à carência de grupos funcionais ou heteroátomos, a mudança de orientação da metila em C7 não altera a distribuição de cargas sobre a molécula. Em consequência, o contorno do potencial eletrostático é idêntico para estes isômeros, bem como o contorno dos orbitais de fronteira (o LUMO do isômero 4*R* apresenta os lobos com sinal oposto ao LUMO do isômero 4*S*, o que não chega a significar uma natureza química diferente para este orbital). O HOMO destes isômeros indica como regiões ricas em elétrons as ligações no anel aromático compartilhadas entre os ciclos nele fundidos, os átomos de H ligados a C9 (numeração de acordo com a Figura 69), o H do grupo -CH- no mesmo ciclo, e as ligações C_{terciário}-C_{metilas} no ciclopentano. Já o LUMO indica carência de elétrons para os C_{quaternários} do anel aromático.

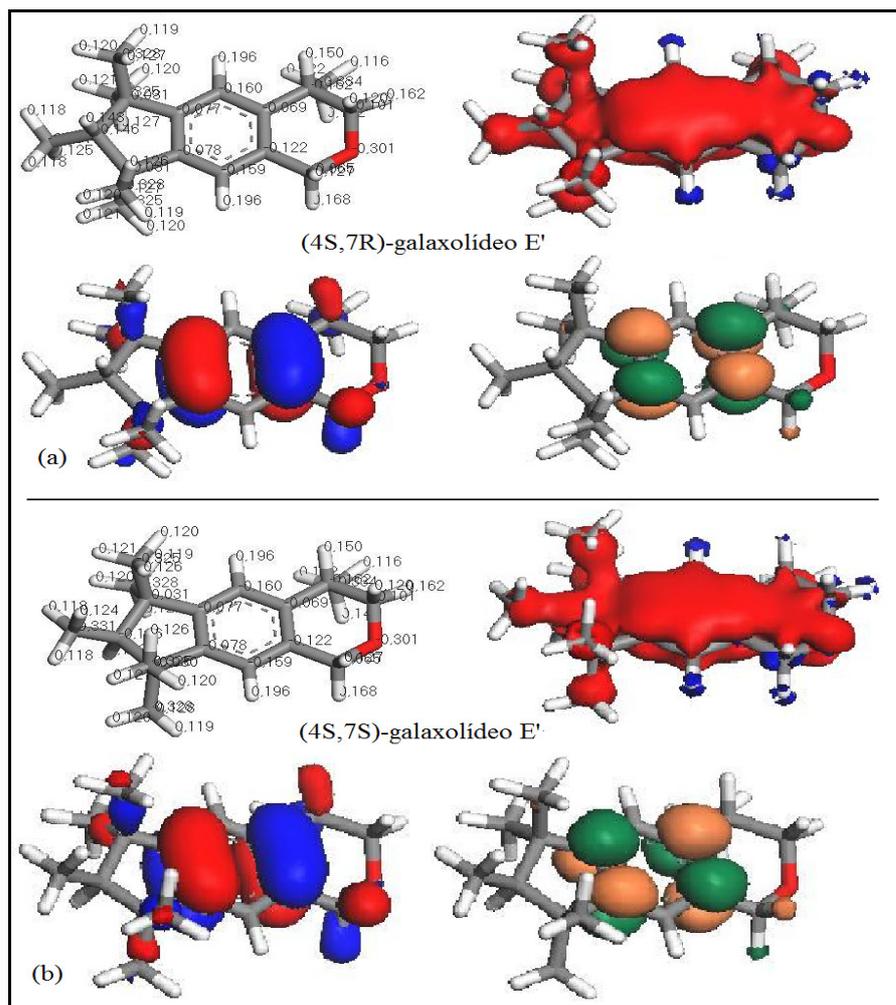


Figura 65. Distribuição parcial de cargas atômicas pelo método de Mulliken, contornos de potenciais eletrostáticos ($\pm 0,016$ Ha) e os orbitais atômicos HOMO e LUMO, calculados por AM1, para o (4S,7R)-galaxolideo (a) e (4S,7S)-galaxolideo (b).

Por fim, as cargas parciais atômicas para os isômeros da globanona são ligeiramente diferentes (Figura 66), sem que haja alguma discrepância relevante: para o oxigênio, as cargas são de $-0,325$ C e $-0,322$ C, para o *trans* e o *cis*, respectivamente; para o $C_{\text{carbonila}}$, $0,249$ C e $0,251$ C; para os átomos de H no C_{α} apresentam valores de ($0,160$ e $0,156$ C) e ($0,165$ e $0,147$ C); os H do C_{ω} , ($0,160$ e $0,151$ C) e ($0,155$ e $0,162$ C), na mesma seqüência. Os H da dupla ligação são os mais ácidos na molécula: $0,178$ e $0,180$ C, para aqueles ligados ao C5 e C6, em *cis*; e $0,176$ C para aqueles em *trans*. Portanto, os H_{vicinais} da *cis*-globanona são um pouco mais ácidos do que aqueles da *trans*-globanona. Os contornos de potenciais eletrostáticos são quase idênticos: as moléculas carecem de regiões densamente positivas. Esta densidade localiza-se somente sobre C1, há dois pequenos lobos

ortogonais ao plano da carbonila e das ligações C16-C1-C2; a seguir, uma nuvem contínua e negativa cobre os carbonos da cadeia, tornando-se particularmente rica na região insaturada. Já os contornos dos orbitais de fronteira para estes isômeros são razoavelmente inéditos frente àqueles já observados para os demais compostos, por se delimitarem sobre funções químicas diferentes da molécula: o HOMO está sobre a região da insaturação, enquanto o LUMO, sobre a carbonila. Os contornos dos orbitais HOMO nos isômeros apresentam iguais lobos sobre a dupla ligação; a seguir, lobos de sinais opostos se apresentam sobre as ligações C-H em C7 para o *trans*, e sobre as ligações C-H em C4 para o *cis*. Há um lobo sobre um dos hidrogênios ligados a C4, enquanto outro, de sinal oposto, se estende sobre a ligação C3-C4, para o isômero *cis*; e, inversamente, para o *trans*, um lobo se localiza sobre um dos hidrogênios do C7, enquanto o outro lobo, de sinal oposto, ocupa a ligação C7-C8. Já os contornos dos orbitais LUMO são iguais entre os isômeros, apresentando sinais invertidos, envolvendo principalmente o C_{carbonila}, mas também se posiciona sobre os átomos de H dos grupos -CH₂- a eles vizinhos.

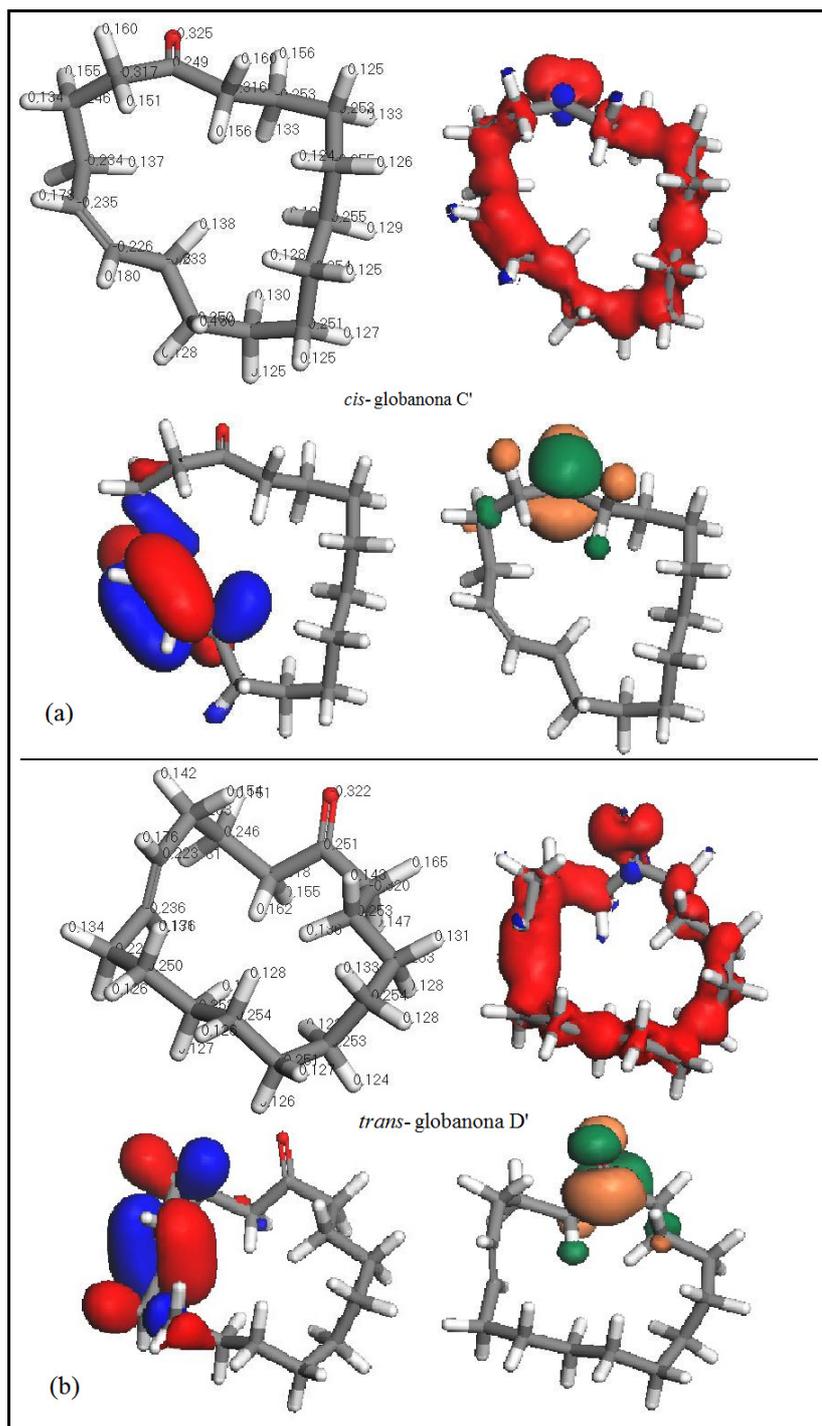


Figura 66. Distribuição parcial de cargas atômicas pelo método de Mulliken, contornos de potenciais eletrostáticos ($\pm 0,016$ Ha) e os orbitais atômicos HOMO e LUMO, calculados por AM1, para *cis*-globanona (a) e *trans*-globanona (b).

Os deslocamentos químicos de ^{13}C experimentais e teóricos foram atribuídos para todos os compostos e encontram-se tabelados ao lado de suas geometrias, nas de Figuras 67 a 69.

Para o exaltolídeo, o espectro experimental corresponde à mistura racêmica dos isômeros, o que não prejudica a análise, uma vez que a diferença entre os deslocamentos químicos calculados para os isômeros não supera 3 ppm (a maior variação entre os deslocamentos teoricamente calculados corresponde aos δ_{C14} (30,04 e 27,83 ppm, para *R* e *S*, respectivamente). Experimentalmente, os deslocamentos químicos dos C2 a C14 não foram especificados, e se pode distinguir somente 10 picos no espectro publicado. Tal limitação de interpretação é devida à natureza química muito semelhante destes carbonos. Nos Anexos 3a-d encontram-se o espectros experimentais que serviram de referencial a este trabalho. No último Anexo encontra-se o espectro segundo a técnica APT, que sinaliza especialmente os deslocamentos químicos em 70,090 ppm, referente ao grupo CH de C15 e em 20,009 ppm, da metila em C16.

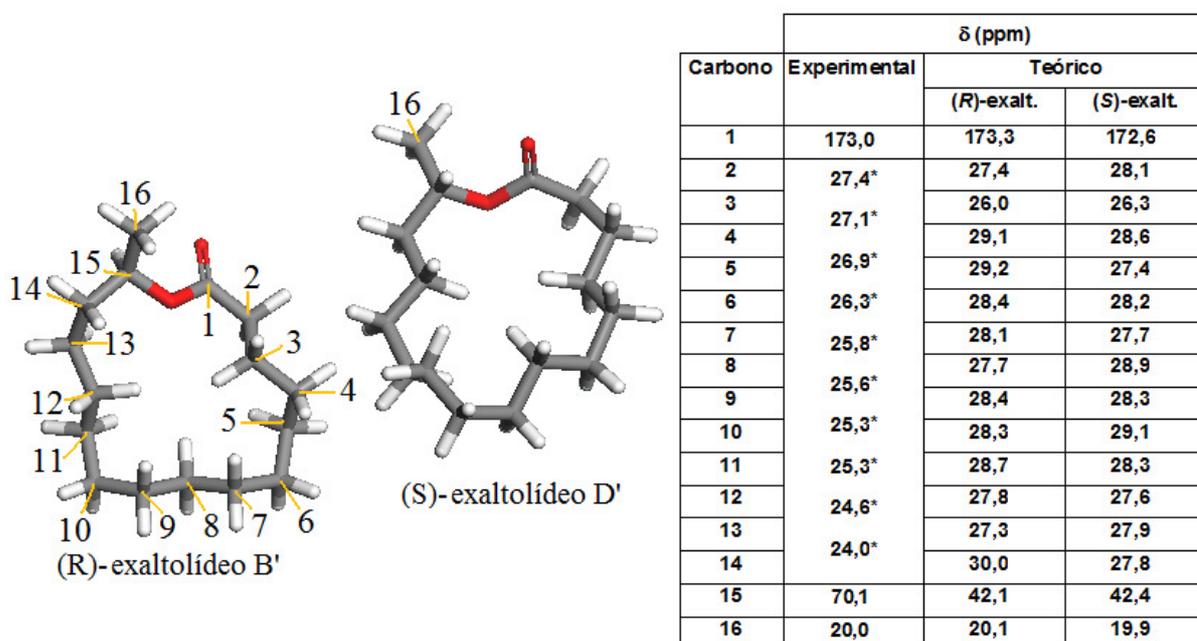


Figura 67. Deslocamentos químicos experimentais do ^{13}C para o exaltolídeo e os teóricos, calculados para seus isômeros mais estáveis.

Para o exaltolídeo, como também o fora para o pentadecanolídeo, todos os deslocamentos químicos calculados, exceto aquele referente ao C15, coincidem com os valores experimentais. Os valores para os C1 e C16 não alcançam 1 ppm de diferença entre os dados teóricos e experimentais; para os carbonos da cadeia, os menores valores teóricos são de 26,08 e 26,35 ppm, enquanto que o menor valor experimental é igual a 24,002 ppm, gerando uma diferença de aproximadamente 2 ppm. Para estes mesmos carbonos, o maior valor obtidos por AM1 é 27,31 ppm, enquanto os maiores deslocamentos experimentais são de 30,04 e 29,13 ppm: uma diferença inferior a 3 ppm. Teoricamente, porém, se prevê uma desblindagem muito maior do que aquela observada experimentalmente para o cálculo do δ do C15 ($\delta_{\text{teórico}} - \delta_{\text{exp.}} = \sim 30$ ppm).

Infelizmente, não se encontraram nas bases de dados públicas ou em artigos de periódicos os dados experimentais para o espectro de ^{13}C dos isômeros da globanona. Ainda assim, os valores obtidos por AM1 para estes compostos estão apresentados na figura abaixo.

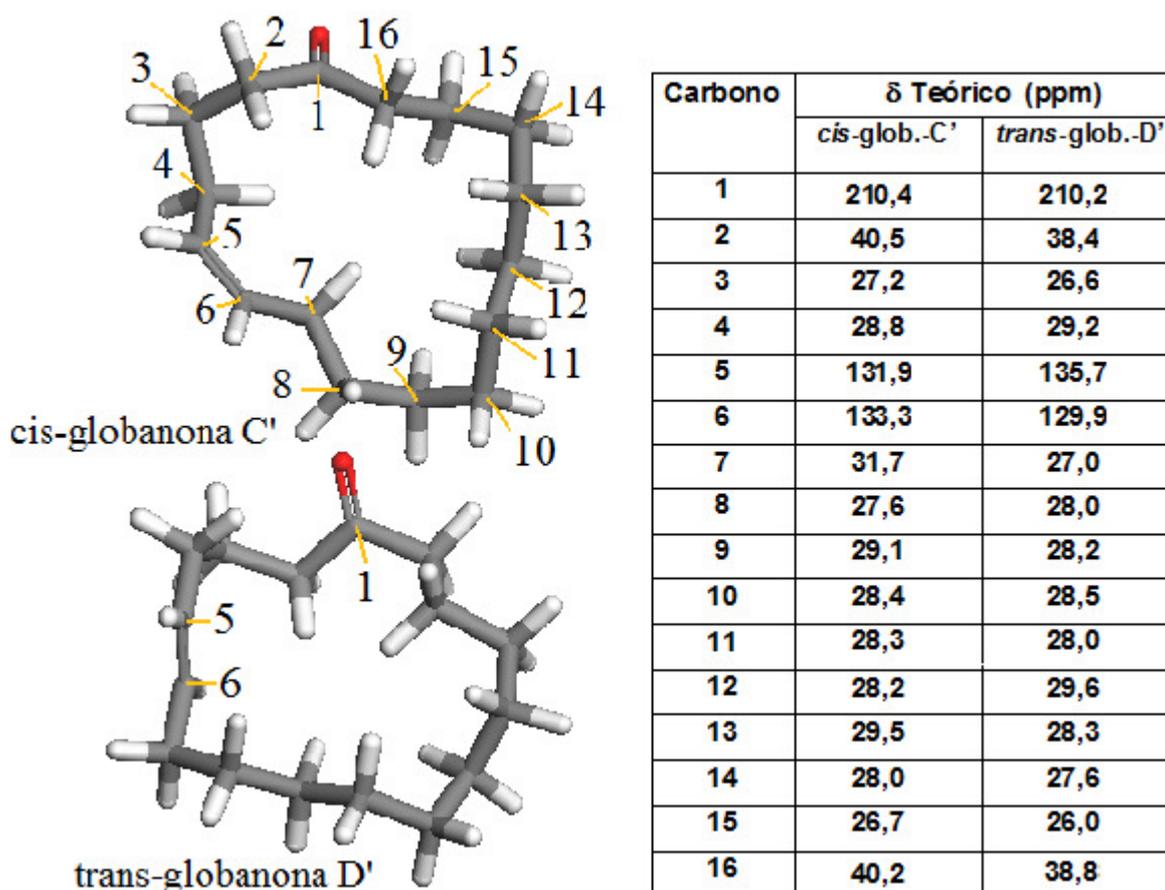


Figura 68. Deslocamentos químicos experimentais do ^{13}C para a globanona e os teóricos, calculados para os conforméromos mais estáveis dos isômeros *cis* e *trans*.

Os valores dos δ para a *cis*-globanona são muito similares aos da *trans*, dentro de uma margem de interpretação de ± 4 ppm. Todos os deslocamentos teóricos estão dentro da faixa esperada experimentalmente: na região de 190 a 220 ppm, para $\text{R}_2\text{C}=\text{O}$, na faixa 120-140 ppm para $\text{RHC}=\text{CHR}$, e, entre 0 e 50 ppm, C-H de alcanos saturados.⁷⁰ O deslocamento químico estipulado para o $\text{C}_{\text{carbonila}}$ é o maior dentre todos os macrocilos em estudo: 210,47 ppm para a *cis*-globanona, contra 173,29 ppm para o (*R*)-exaltolídeo B' e 173,19 ppm para o pentadecanolídeo A', o que está de acordo com a revisão experimental.

Os dados experimentais do espectro de ^{13}C para o galaxolídeo foram fornecidos por Fráter et. al.,²⁸ e constam na Figura 69. Os valores teóricos e experimentais são iguais, dentro da margem estipulada a ± 4 ppm, para os deslocamentos de C1 a C13, excetuando-se C6 (cuja diferença é superior a 7 ppm)

e C12. Para os C12 e C16, os valores teóricos (para ambos os isômeros (4*S*,7*R*) e (4*S*,7*S*)) são quase 10 ppm superiores aos experimentais. Já para os C14, C15, C17 e C18, os valores experimentais são aproximadamente 10 ppm maiores do que aqueles obtidos por AM1.

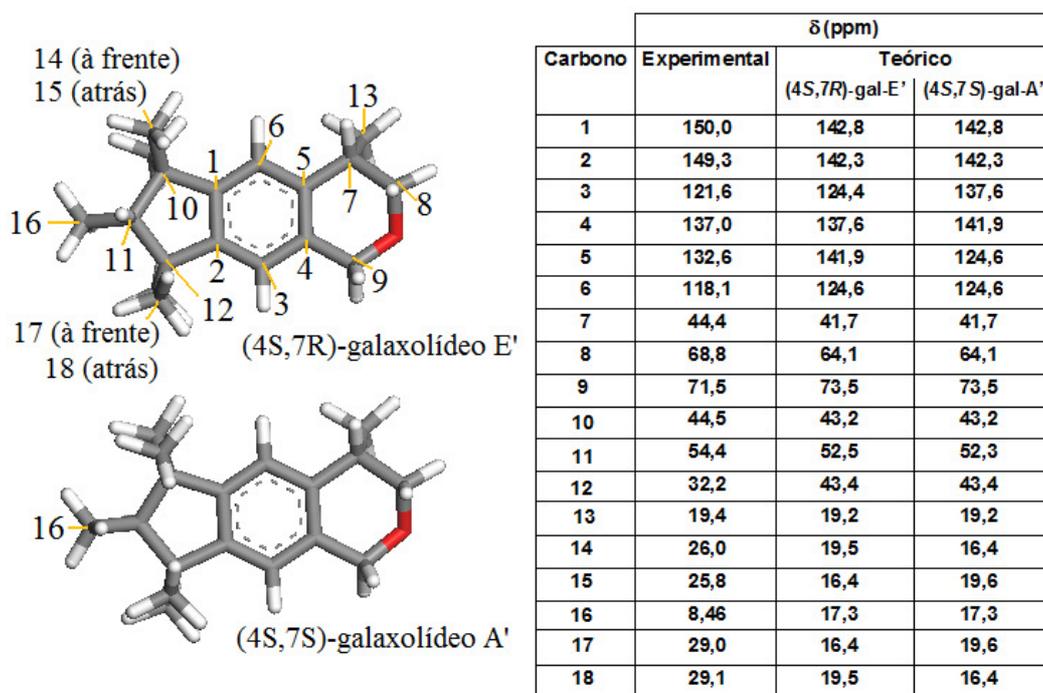


Figura 69. Deslocamentos químicos experimentais do ^{13}C para o galaxolídeo e os teóricos, calculados para os conforméromos mais estáveis dos isômeros (4*S*,7*R*) e (4*S*,7*S*).



O método AM1 determinou a identidade entre os isômeros do galaxolídeo e os da globanona. As geometrias iniciais destes isômeros haviam sido otimizadas por DFT e apresentavam, segundo este método, diferentes energias.

O (*S*)-exaltolídeo apresentou menor energia que seu isômero (*R*)-exaltolídeo, tanto por AM1 quanto por DFT, sendo que as disposições relativas da acila, da metila e da cadeia alifática nos isômeros não se mantiveram iguais após as minimizações por ambas as técnicas. Por AM1, pode-se dizer que o conforméromos mais estável do (*S*)-exaltolídeo, por orientar a metila para fora do ciclo, minimiza os

efeitos estéricos, e é, portanto, mais estável que seu isômero *R*. A densidade de carga sobre o carbono e o oxigênio da acila em *S* é, também, menor do que em *R*.

O pentadecanolídeo apresenta uma maior energia final do que os isômeros do exaltolídeo, e uma maior densidade de cargas sobre o oxigênio intracíclico frente a estes isômeros. Por sua vez, os isômeros da globanona apresentam uma menor densidade de cargas sobre o oxigênio da carbonila, e os maiores valores de energia final dentre os macrociclos.

Contudo, como o objetivo maior da operação dos cálculos por AM1 foi a obtenção dos espectros teóricos de ^{13}C e na região de IR/UV/Vis, dentro de um tempo de máquina bastante diminuto, suas discussões são as de maior relevância.

Os espectros teóricos de ^{13}C para o pentadecanolídeo e para o exaltolídeo foram satisfatórios, uma vez que o resultado teórico foi quase idêntico ao experimental. Nestes casos somente uma exceção é feita: os valores teóricos dos carbonos vizinhos ao grupo éster foram muito superiores aos valores experimentais, indicando que o programa AM1 calcula o efeito de desblindagem maior do que o verdadeiro. Porém, como este comportamento se repetiu em todos os conformeros analisados para o pentadecanolídeo e o exaltolídeo, a previsão teórica do espectro de ^{13}C demonstra ser acurada, excetuando as previsões para os $\text{C}\alpha$ e $\text{C}\omega$. Quanto ao galaxolídeo, somente os C15 a C18, das metilas substituídas no ciclopentano, tiveram seus valores teóricos bastante diferentes daqueles observados experimentalmente; o C14, da metila substituída do ciclo-hexano, contudo, teve seu deslocamento corretamente previsto. Assim sendo, pode-se dizer que a previsão teórica do espectro de ^{13}C para este policiclo também é satisfatória, mas falha no cálculo do δ das metilas num anel muito substituído.

Espectros teóricos e teoria vibracional

Resultados e discussão
Capítulo 3, Parte 4

Abordagem da Química das Fragrâncias de Almíscares por Estudos Teóricos e Espectroscópicos.

05/03/2010

Após análise da otimização completa das estruturas, reservou-se para este 4ª parte do Capítulo 3, a comparação entre os espectros teóricos e os experimentais, bem como a interpretação dos modos vibracionais e a avaliação dos dados coletados quanto às expectativas da teoria vibracional.

3.1 VALIDAÇÃO DOS MÉTODOS ESCOLHIDOS PARA O PENTADECANOLÍDEO

3.1.1 O Espectro de Referência

O espectro experimental no IR do pentadecanolídeo (*oxacyclohexadecan-2-one (NIST)* ou *15-hydroxypentadecanoic acid lactone (SDBS)*), obtido num filme de nujol, é:

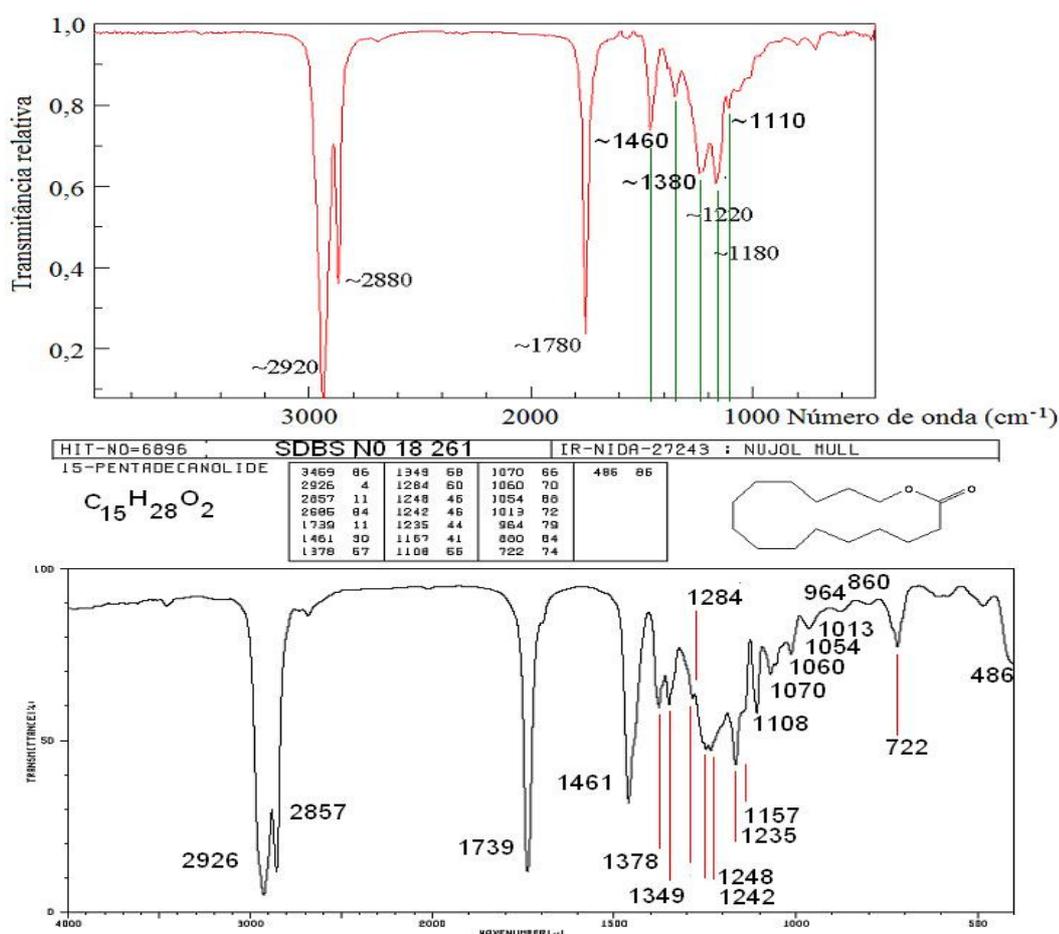


Figura 70. Espectro IV do pentadecanolídeo, obtido em filme de nujol. <http://webbook.nist.gov/chemistry> (acima) e <http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/> (abaixo).

Através do espectro obtido na base de dados de acesso público *Spectral Database for Organic Compounds (SDBS)* foram assinaladas as seguintes bandas: em 1013, 1108, 1157 e 1248 cm^{-1} , referentes à deformação de ligação do C-O (mais precisamente, C15-O e O-C_{1-acila}); em 1461 cm^{-1} , deformações angulares dos grupos $-\text{CH}_2-$ (*scissors*); em 1739 cm^{-1} , correspondente à deformação de ligação (*stretch*) da acila; em 2857 e em 2926 cm^{-1} as deformações de ligação simétricas e antissimétricas das ligações C-H dos grupos CH_2 . Na base de dados do *National Institute of Standards and Technology (NIST)*, as picos em transmitância diferem ligeiramente, porque o espectro é menos preciso.

Nessas bases de dados foi possível localizar dois espectros de compostos similares, um acíclico (ácido decapentadecanóico) e outro cíclico (ciclopentadecanona ou exaltona). O espectro experimental do ácido pentadecanóico apresenta perfil similar ao do pentadecanolídeo, diferindo essencialmente pelos picos a 1013 (ou 1020) cm^{-1} (variação devida à imprecisão de medida na tela do computador) e a 3580 cm^{-1} , pico este que é quase imperceptível, ou ausente, nos espectros do pentadecanolídeo.

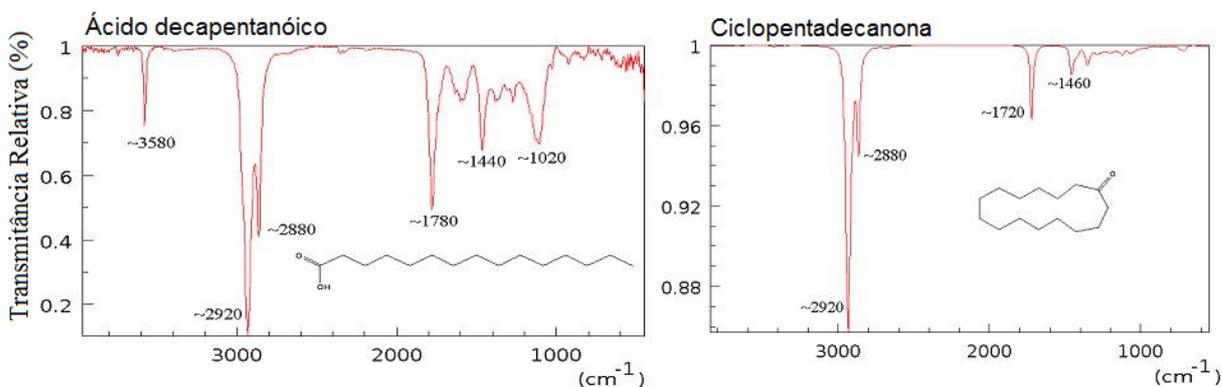


Figura 71. Espectros do ácido pentadecanóico e da ciclopentadecanona: semelhanças e diferenças frente ao espectro do pentadecanolídeo são evidenciadas.

Aquele a 1020 cm^{-1} estaria mais próximo ao valor esperado para o estiramento da ligação C-O, quando antissimetricamente acoplada ao estiramento C-C, em ácidos acíclicos de cadeias longas. No entanto, pela interpretação do espectro do composto pentadecanolídeo, que indicaria a deformação da ligação C-O a 1180 cm^{-1} , este pico a 1020 cm^{-1} poderia ser justificado como a deformação ao plano das

ligações hidrogênio formadas por OH...O=C, em um dímero do ácido. E o pico a 3580 cm^{-1} , apesar de pouco intenso e estreito, seria o do estiramento da ligação OH. Estes picos não estão presentes no espectro da ciclopentadecanona, pois não há o grupo hidroxila. Para este segundo espectro, podem ser assinalados os picos em 1720 cm^{-1} , do estiramento da acila, e em 1460 cm^{-1} , de deformações angulares (*scissors*) dos grupos $-\text{CH}_2-$. São comuns aos dois espectros as bandas referentes aos estiramentos simétricos e antissimétricos das ligações C-H dos grupos $-\text{CH}_2-$, em 2920 e 2880 cm^{-1} .

3.1. 2 Previsão de Espectros pelo Método DFT para o pentadecanolídeo

O espectro obtido para o pentadecanolídeo G', por DFT, o mais estável dentre os conformeros é:

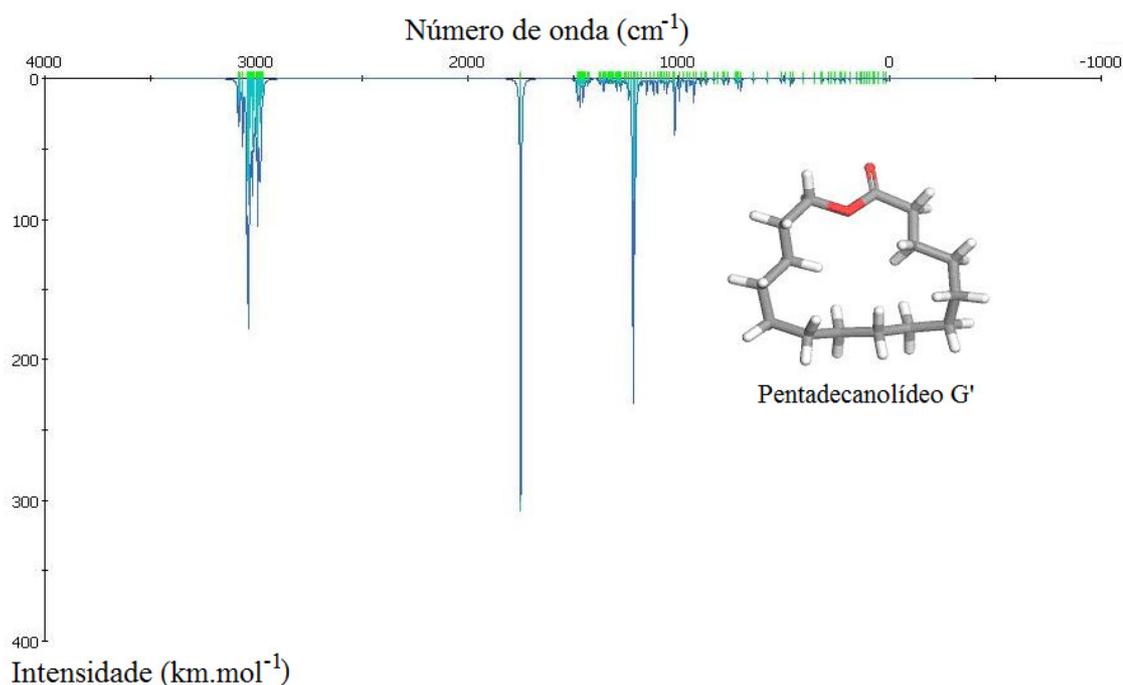


Figura 72. Espectro teórico, obtido por DFT, para o conformero mais estável do pentadecanolídeo.

Pode-se observar que estão previstos teoricamente diversos modos vibracionais na faixa entre 900 até 1500 cm^{-1} , referentes às diversas combinações

de estiramentos das ligações C-H, bem como deformações angulares relativas aos grupos $\text{-CH}_2\text{-}$, muito abundantes na estrutura do pentadecanolídeo (são 60 modos vibracionais previstos nesta faixa, num total de 129 modos calculados). Há um pico intenso a 1750 cm^{-1} e, novamente, uma seqüência de picos entre os 2800 e 3100 cm^{-1} .

Além do espectro teórico, uma listagem de valores numéricos obtidos para as freqüências e suas intensidades é fornecida. Simultaneamente, os modos vibracionais podem ser confirmados visualmente, através de animação do movimento, recurso disponível no programa Material Studio (Figura 72).

Para o pentadecanolídeo, os picos de maior intensidade no espectro por DFT encontram-se a:

- 1018 e 1215 cm^{-1} ($I = \text{intensidade} = 39$ e 220 km.mol^{-1} , respectivamente), os estiramentos das ligações C15-O e C14 - C_{1-acila} -O;
- 1747 cm^{-1} , correspondente ao estiramento da ligação C=O, com $I = 309\text{ km.mol}^{-1}$;
- 2992 cm^{-1} e 3035 cm^{-1} ($I = 89$ e 90 km.mol^{-1}), as mais intensas nesta região do espectro, relativas aos estiramentos simétrico e antissimétrico dos grupos $\text{-CH}_2\text{-}$.

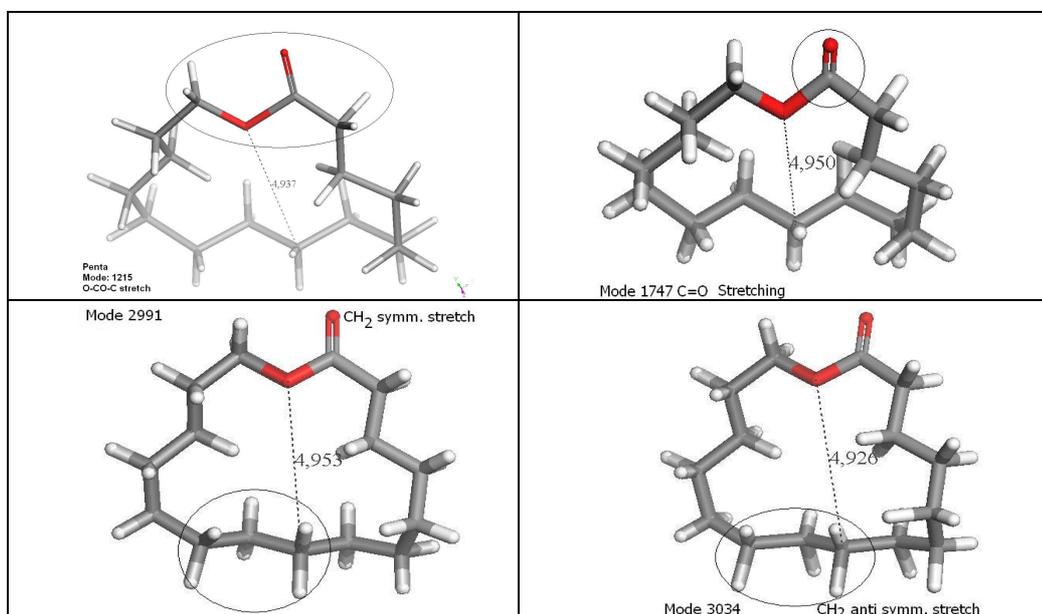


Figura 73. Ilustração das deformações e dos estiramentos de maior importância para o pentadecanolídeo. Os círculos indicam somente os tipos de grupos, ligações e/ou ângulos que vibram nas freqüências indicadas (p.ex., o modo vibracional a 2991 cm^{-1} refere-se à deformação de ligação simétrica dos grupos CH_2 . Não significa que somente os três grupos CH_2 evidenciados estão vibrando).

Ainda que os picos mencionados correspondam aos de maior intensidade no espectro, outros modos vibracionais teóricos também indicaram estiramentos e deformações de mesma natureza destes evidenciados. Por exemplo, o estiramento da ligação C15-O foi observado nas frequências de 997 e 1026 cm⁻¹, cujas intensidades foram 16,14 e 0,41 km.mol⁻¹, respectivamente. Assim, para se estimar qual seria a frequência central desta banda, levando em consideração a contribuição de cada modo vibracional, procedeu-se da seguinte maneira:

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

$$Vp_i = \frac{100 \times I_i}{\sum_{i=1}^n I_i} \quad (\text{Eq. 9})$$

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

$$\text{Frequência central} = 0,01 \times \sum_{i=1}^n (Vp_i \times v_i) \quad (\text{Eq. 10})$$

Retornando ao exemplo dado, referente aos modos vibracionais que apresentaram o estiramento da ligação C15-O, o valor da frequência central para esta banda teórica é 1012,26 cm⁻¹, resultado muito próximo do pico experimental em 1011,10 cm⁻¹. No tocante à discussão das frequências teóricas e respectivas intensidades, tratar-se-á sempre dos valores até suas segundas casas decimais (diferentemente dos valores experimentais, que devem ser apresentados em números inteiros), a fim de poder diferenciar um modo vibracional do subsequente-haja vista que, por vezes, eles só se tornam distinguíveis nas decimais.

A Tabela 21 fornece as frequências e intensidades dos modos vibracionais nos quais se observa o estiramento da ligação C_{acila}-O. O valor da frequência central, igual a 1213,09 cm⁻¹, está de acordo com o espectro experimental (Figura 69), com uma banda larga e pouco definida, cujo pico de maior intensidade está sinalizado em 1252,83 cm⁻¹.

Tabela 21. Modos vibracionais nos quais consta o estiramento da ligação C-O para o pentadecanolídeo, por DFT.

| Estiramento C ₁₅ -O | | Estiramento C _{acila} -O | |
|---|-------------------------------------|---|-------------------------------------|
| Frequência (cm ⁻¹) | Intensidade (km.mol ⁻¹) | Frequência (cm ⁻¹) | Intensidade (km.mol ⁻¹) |
| 996,76 | 16,14 | 1206,98 | 105,33 |
| 1018,17 | 39,43 | 1215,26 | 220,78 |
| 1026,49 | 3,34 | 1223,23 | 16,21 |
| Frequência central = 1012,26 cm ⁻¹ | | Frequência central = 1213,09 cm ⁻¹ | |

Por sua vez, o estiramento da acila aparece unicamente à frequência de 1747,75 cm⁻¹; os modos normais de vibração que o antecedem e sucedem (Tabela 22) correspondem a deformações diversas do estiramento da ligação C=O.

Tabela 22. Modos vibracionais nos quais consta o estiramento da ligação da acila para o pentadecanolídeo, por DFT.

| Estiramento C=O | | |
|---|-------------------------------------|--|
| Frequência (cm ⁻¹) | Intensidade (km.mol ⁻¹) | Interpretação |
| 1479,62 | 13,51 | <i>scissor</i> dos grupos -CH ₂ - em C ₃ , C ₁₃ e C ₇₋₁₀ |
| 1747,75 | 308,73 | estiramento da acila |
| 2967,64 | 10,34 | estiramento simétrico das ligações C-H de C ₁₀ |
| Frequência central = 1747,75 cm ⁻¹ | | |

A frequência teoricamente encontrada para o estiramento da acila foi igual a 1747 cm⁻¹, pode-se dizer que esta coincide com o pico experimental, em 1734,32 cm⁻¹, dentro da margem de ± 30 cm⁻¹.

Diversos modos vibracionais foram previstos teoricamente para as deformações simétricas e antissimétricas das ligações C-H dos grupos -CH₂- da molécula. Na Tabela 23 todos foram listados, de forma a se obter, de acordo com as Equações 9 e 10, suas frequências centrais.

Tabela 23. Modos vibracionais nos quais constam os estiramentos simétricos e antissimétricos das ligações C-H para o pentadecanolídeo, por DFT.

| Estiramento sim. -CH ₂ - | | Estiramento antissim. -CH ₂ - | |
|--|-------------------------------------|--|-------------------------------------|
| Freqüência (cm ⁻¹) | Intensidade (km.mol ⁻¹) | Freqüência (cm ⁻¹) | Intensidade (km.mol ⁻¹) |
| 2967,64 | 10,34 | 3001,58 | 1,57 |
| 2974,77 | 15,37 | 3008,75 | 17,05 |
| 2976,16 | 5,93 | 3012,41 | 22,93 |
| 2978,80 2981, | 32,28 | 3017,59 | 49,54 |
| 2980,17 | 12,48 | 3019,21 | 20,91 |
| 2981,99 | 12,13 | 3027,13 | 35,67 |
| 2982,83 | 23,59 | 3034,60 | 90,20 |
| 2984,81 | 19,82 | 3037,05 | 87,49 |
| 2991,65 | 88,81 | 3038,44 | 20,56 |
| 2994,03 | 9,12 | 3043,00 | 14,84 |
| 2999,59 | 40,18 | 3043,63 | 73,26 |
| 3009,30 | 8,42 | 3063,04 | 43,76 |
| 3023,20 | 13,43 | 3077,91 | 24,15 |
| 3032,11 | 31,04 | 3085,07 | 29,76 |
| Freqüência central= 2994,65 cm ⁻¹ | | Freqüência central= 3039,17 cm ⁻¹ | |

* Foram evidenciados somente os modos que apresentaram maior intensidade.

O valor esperado para as freqüências correspondentes aos estiramentos simétrico e antissimétrico das ligações C-H nos grupos -CH₂- são iguais a 2857,45 e 2928,82 cm⁻¹, conclui-se que, para ambas as bandas, houve um incremento superior a 100 cm⁻¹ quando previstas teoricamente. Assim, a diferença entre a freqüência teórica e a experimental, para o estiramento simétrico dos grupos C-H, é de 137,20 cm⁻¹; e, para o estiramento antissimétrico, 110,35 cm⁻¹.

Por fim, pode-se resumir os valores experimentais e teóricos das freqüências diagnósticas do pentadecanolídeo, segundo Tabela 24.

Tabela 24. Resumo dos principais modos vibracionais para validação do espectro teórico, por DFT, do pentadecanolídeo.

| Modos normais de vibração | Freqüência experimental* (cm ⁻¹) | Freqüência central (cm ⁻¹) |
|-------------------------------------|--|--|
| Estiramento C ₁₅ -O | 1011,10 | 1012,26 |
| Estiramento C _{acila} -O | 1252,83 | 1213,09 |
| Estiramento C=O | 1734,32 | 1747,75 |
| Estir. sim. -CH ₂ - | 2857,45 | 2994,65 |
| Estir. antissim. -CH ₂ - | 2928,82 | 3039,17 |

Há, portanto, excelente coincidência entre os valores teóricos e experimentais para os estiramentos das ligações C-O e C=O (tolerando um desvio de até 30 cm⁻¹). Porém, na previsão teórica das bandas de maior freqüência, os valores obtidos foram superiores em aproximadamente 120 cm⁻¹ aos observados experimentalmente. Adotando este único desvio nos cálculos, pode-se afirmar que a metodologia adotada produz resultados muito satisfatórios na previsão teórica do espectro de IV para o pentadecanolídeo.

3.1.3 Cálculos de absorção e vibracionais por AM1 para o pentadecanolídeo

Os recursos de análise propostos pelo programa VAMP contam com a possibilidade de se traçar espectros no ultravioleta-visível, onde se relacionam a *força de oscilação ao comprimento de onda*, e espectros no infra-vermelho, subseqüente aos cálculos de freqüência, onde se relacionam a *intensidade dos picos ao número de onda* (Figura 73). Nas curvas produzidas para espectros UV-VIS observa-se o comprimento de onda máximo (λ_{max}), a banda de maior intensidade, e picos secundários, de menor intensidade, ou ombros. Para os espectros no IV, as convoluções realizadas não parecem capazes de assinalar modos vibracionais de intensidades muito baixas.

As absorbâncias, que estariam indicadas nos espectros experimentais para UV-Vis, aqui o estão como “força de oscilação”. Na realidade, estas forças

correspondem às transições dos momenta dipolares de cada estado eletrônico calculado. Não foi possível encontrar, nas bases de dados de acesso público, os correspondentes espectros experimentais UV-Vis para estes compostos, de modo a poder se tentar uma equivalência de resultados e, por conseguinte, somente alguns resultados estarão aqui repertoriados, para serem aprofundados em um futuro próximo.

Para o pentadecanolídeo, a máxima absorbância, indicada pelo λ_{max} , localiza-se a 119 nm. O λ secundário encontra-se a 165 nm. Há ainda um terceiro pico pouco intenso, a 195 nm.

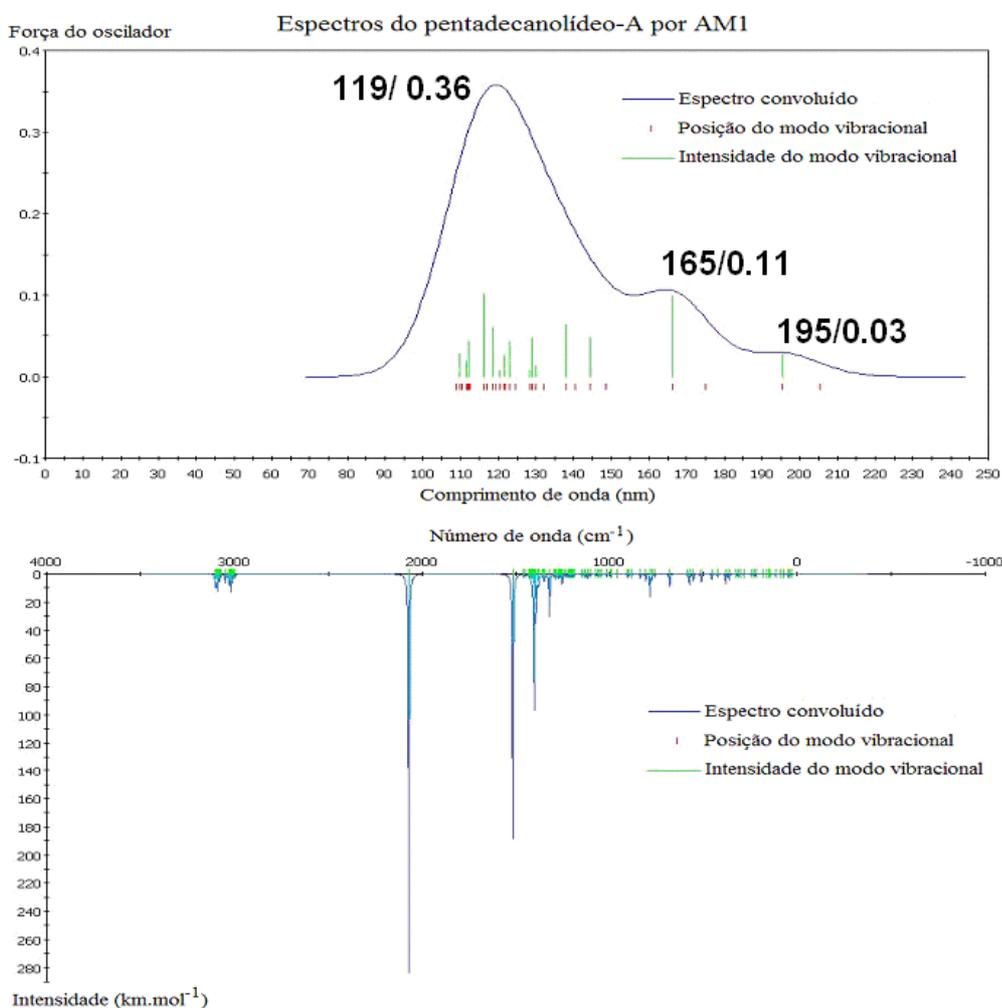


Figura 74. Espectros teóricos para UV-Vis e IR, pelo método AM1, para o pentadecanolídeo A'.

A Tabela 25 contém a relação das freqüências vibracionais dos picos mais intensos (que apresentaram valores superiores a 10,00 km.mol⁻¹).

Tabela 25. Resumo das principais freqüências e intensidades vibracionais para validação do espectro teórico, por AM1, do pentadecanolídeo.

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

Os picos experimentais caracterizados para esta lactona (em 1180, 1220, 1440, 1780, 2880 e 2920 cm⁻¹) não se encontram entre os mais intensos. Não havia vibração significativa em torno de 1180 cm⁻¹. O pico de referência a 1220 cm⁻¹ é detectado a 1323 cm⁻¹, quando a deformação da ligação C₁₅-O-CO-C varia entre 1,2 a 1,7 Å. O pico a 1440 cm⁻¹, para as deformações angulares (*scissors*) dos CH₂, próximos ao grupo éster, pode ser considerado correto, com margem de erro de 30 cm⁻¹. A 1504 cm⁻¹, duas ligações são deformadas simultaneamente, num movimento concatenado: C₁₅-O-C₁O-C₁₄. O comprimento de ligação entre C₁-C₁₄ varia de 1,2 a 1,7 Å e entre C₁-O varia de 1,0 a 1,7 Å. Isto pode significar que se deveria tirar uma média entre as duas vibrações, o que nos conduziria a um valor de 1457 cm⁻¹. **Não houve previsão teórica para a banda em 1780 cm⁻¹.** A deformação da ligação da acila encontra-se a 2079 cm⁻¹, um erro, portanto, de 300 cm⁻¹. Na região acima de 3000 cm⁻¹ há uma multitude de picos pouco intensos (>10 km.mol⁻¹) onde são detectados os movimentos vibracionais correspondentes às deformações de ligação dos CH₂. No entanto, há uma inversão entre os estiramentos simétricos e

antissimétricos. Os antissimétricos surgem antes dos simétricos, ao contrário do que é indicado comumente para os modos vibracionais deste grupo.

Note-se também que, ao se observar a movimentação da molécula em cada frequência vibracional mais intensa, deve-se pensar que estamos com um macrociclo, portanto, o movimento pode repercutir em toda a molécula, ou se concentrar em uma parte dela, principalmente nos grupos que estão mais próximos ao movimento central.

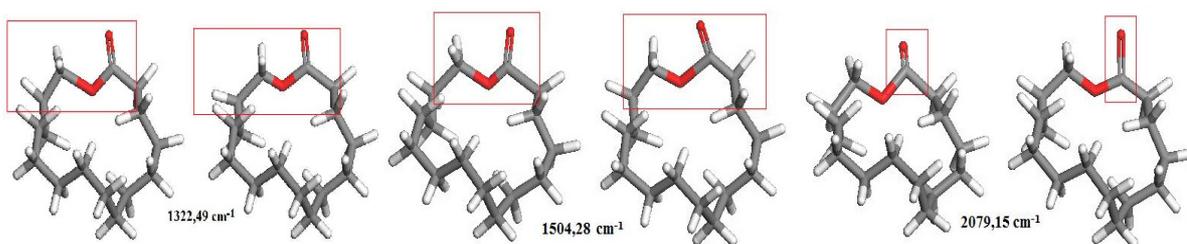


Figura 75. Visualização dos modos vibracionais particulares ao pentadecanolídeo, por AM1, e as respectivas frequências teóricas: grande discrepância frente aos dados experimentais.

Com a análise dos resultados vibracionais provenientes de AM1, e para macrociclos do tipo destes odorantes, conclui-se que os desvios assumem valores muito altos, e que o intervalo não é reproduzível. Isto pode significar que o uso de AM1, para prever espectros vibracionais deste tipo de compostos não é válido ou, ainda, que os parâmetros de cálculo escolhidos não eram convenientes para a classe molecular.

3.2 Avaliação do pentadecanolídeo segundo a teoria vibracional

Tomando por referência as observações feitas em “validação”, trabalhar-se-á, para os cálculos obtidos por DFT, com um deslocamento das bandas de até 30 cm^{-1} , o que parece ser bastante razoável devido às margens de erro aceitas na análise de um espectro experimental. Como as frequências calculadas por AM1 foram muito discrepantes daquelas esperadas experimentalmente, não se pôde trabalhar com este método para a previsão do odor, segundo a teoria vibracional. Como perspectiva de trabalho, fica a possibilidade de experimentar outras funcionais e

bases, ou tentar outro programa semi-empírico, como PM3, para verificar se os dados obtidos seriam mais aproximados dos valores experimentais, para esta classe molecular.

Assim, por DFT, têm-se os seguintes resultados (Tabela 26), próximos às bandas de 700, 1000, 1500 e 2200 cm^{-1} , selecionando aquelas de maior intensidade dentro da margem de 30 cm^{-1} .

Tabela 26. Listagem das frequências teóricas próximas a 700, 1000, 1500 e 2200 cm^{-1} , obtidas por DFT para o pentadecanolídeo G'.

| Número* | Frequência (cm^{-1}) | Intensidade (km.mol^{-1}) |
|------------|---------------------------------|--------------------------------------|
| 28 | 646,97 | 3,06 |
| 29 | 705,16 | 8,88 |
| 30 | 718,53 | 6,81 |
| 31 | 723,83 | 0,81 |
| 32 | 729,97 | 1,04 |
| 33 | 766,28 | 3,88 |
| 44 | 962,82 | 9,38 |
| 45 | 976,74 | 1,26 |
| 46 | 996,76 | 16,14 |
| 47 | 1018,17 | 39,43 |
| 48 | 1021,67 | 0,28 |
| 49 | 1026,49 | 3,34 |
| 50 | 1043,65 | 1,18 |
| 97 | 1467,79 | 17,88 |
| 98 | 1472,86 | 3,50 |
| 99 | 1474,56 | 5,26 |
| 100 | 1479,62 | 13,51 |
| 101 | 1747,75 | 308,73 |
| 102 | 2967,64 | 10,34 |

*Número estipulado para o referente modo vibracional.

Próximo à frequência dos 700 cm^{-1} encontram-se somente os valores de 705,16, 718,53 e 723,83 cm^{-1} ; os valores que imediatamente antecedem e sucedem a estes já se encontram fora da margem de leitura dos 30 cm^{-1} . O modo vibracional em 705,16 cm^{-1} corresponde a um *wagging* dos átomos de H ligados aos C7 ao C10; em 718,53 cm^{-1} tem-se um *wagging* dos H ligados aos C2 ao C6; em 723,83, *wagging* dos H ligados aos C10 ao C14; e em 729,97, *wagging* dos H ligados aos C3

ao C14. Novamente, a determinação da frequência central se dá segundo estabelecido pelas Equações 9 e 10, de tal forma que o valor desta é $712,68\text{ cm}^{-1}$, deslocada somente 12 cm^{-1} do que prevê a teoria vibracional.

Próximos à banda diagnóstica em 1000 cm^{-1} , de acordo com a teoria vibracional, estão as frequências de $976,74$ a $1026,49\text{ cm}^{-1}$. Todos estes modos vibracionais correspondem a estiramentos das ligações C-C; mas são diferenciais em natureza e intensidade as frequências em $1018,17$ e em $996,76\text{ cm}^{-1}$, nas quais se observa o estiramento C15-O (mais intenso no primeiro do que no segundo modo vibracional). Avaliando a contribuição das intensidades de cada modo vibracional da mesma forma com que se procedeu anteriormente, chega-se à frequência de $1012,02\text{ cm}^{-1}$, central dentre os cinco modos vibracionais contribuintes encontrados. Este valor está também deslocado somente 12 cm^{-1} daquele previsto pela teoria vibracional.

Para a próxima banda diagnóstica, centrada em 1500 cm^{-1} , são três os modos vibracionais contribuintes: em $1472,86$, $1474,56$ e $1479,62\text{ cm}^{-1}$. A primeira frequência corresponde a um *scissoring* dos H de quase todos os grupos $-\text{CH}_2-$, à exceção dos C2, C5, C6 e C11. A segunda frequência corresponde a uma vibração angular em tesoura (*scissoring*) muito intensa dos H ligados ao C15, e a terceira frequência também em tesoura dos H de quase todos os grupos $-\text{CH}_2-$, à exceção dos C2, C5, C6 e C11, C14 e C15. Não há nenhuma outra frequência calculada dentro do intervalo $1479,62$ e $1747,75\text{ cm}^{-1}$. Assim, a frequência central para este grupo de modos vibracionais é de $1476,65\text{ cm}^{-1}$, 23 cm^{-1} inferior ao esperado pela teoria vibracional e dentro da margem de erro estabelecida em 30 cm^{-1} .

Por fim, o último modo esperado pela teoria vibracional, em 2200 cm^{-1} , não foi encontrado teoricamente. Mesmo considerando que a banda diagnóstica, de acordo com a teoria vibracional, possui uma largura de 400 cm^{-1} , o que permite que frequências de 2000 a 2400 cm^{-1} contribuam para esta análise, não se encontra nenhuma frequência teórica nesta margem de atuação. Como já questionado no Capítulo 1- "Estudo espectroscópico com a série de lactonas", nesta região são esperados estiramentos de ligações triplas, como de alquinos e nitrilas, funções orgânicas ausentes em todos os almíscares em análises. Em consequência, não

será levada em consideração a análise dos espectros teóricos em 2200 cm^{-1} , nem para o pentadecanolídeo, nem para qualquer outro almíscar.

3.2 VALIDAÇÃO DOS MÉTODOS ESCOLHIDOS PARA O EXALTOLÍDEO

O espectro abaixo corresponde a uma mistura racêmica do exaltolídeo, tirado em filme de nujol. (Ele já foi apresentado no Capítulo “Introdução” desta dissertação.) Os picos mais pronunciados foram assinalados no espectro.

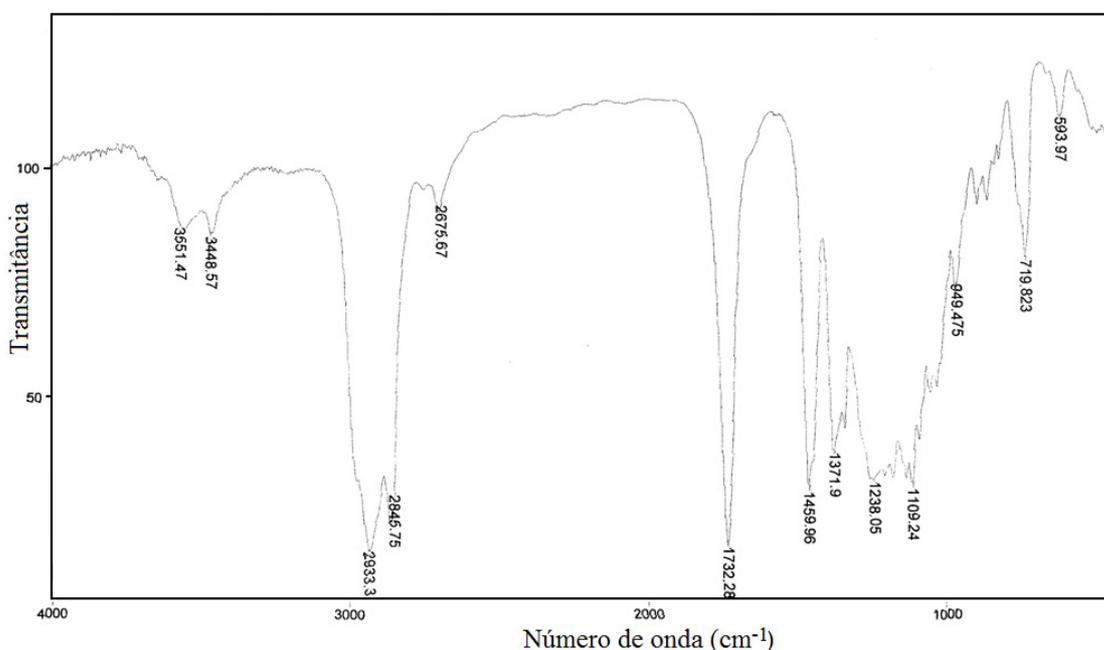


Figura 76. Espectro do exaltolídeo (racemato), em nujol, obtido nos laboratórios do IQ-UnB.

Muito próximo estruturalmente ao pentadecanolídeo, no exaltolídeo são também sublinhadas as seguintes bandas: em $1109,24$ e $1238,05\text{ cm}^{-1}$, os estiramentos das ligações C15-O e O-C_{acila}; em $1459,96\text{ cm}^{-1}$, deformações angulares dos grupos $-\text{CH}_2-$ (*scissorings*); em $1732,28\text{ cm}^{-1}$, correspondente à deformação de ligação (*stretching*) da acila; em $2845,75$ e $2933,30\text{ cm}^{-1}$ as deformações de ligação simétricas e antissimétricas das ligações C-H dos grupos

CH₂. Acrescem-se, porém, os picos dos estiramentos simétricos e antissimétricos das ligações C-H da metila, numa frequência um pouco superior a 3000 cm⁻¹.

3.2.1 Previsão de Espectros pelo Método DFT para o exaltólídeo

Para os conformémeros (*R*)-exaltólídeo B' e (*S*)-exaltólídeo D', os mais estáveis segundo o método DFT, os seguintes espectros teóricos foram gerados:

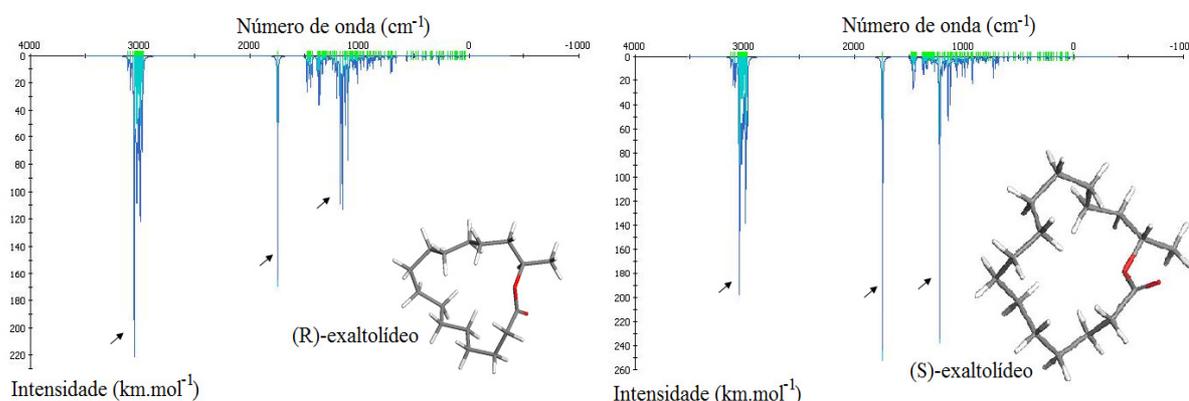


Figura 77. Espectros teóricos, obtidos por DFT, para os conformémeros mais estáveis dos isômeros do exaltólídeo.

Ambos os espectros indicam a região dos 500 aos 1500 cm⁻¹ rica em absorções, correspondentes às várias deformações de carbonos alifáticos; a seguir, um pico mais intenso em 1750 cm⁻¹, referente ao estiramento C=O; e muitos picos perto dos 3000 cm⁻¹, dos estiramentos C-H. Diferem, porém, quanto à intensidade prevista para os picos assinalados na Figura 76. Para a validação destes espectros teóricos, serão considerados os modos vibracionais que apresentarem os estiramentos das ligações C-O, C=O, C-H dos grupos CH₂ e da metila, seleção que se torna viável graças à ferramenta de animação computacional das vibrações calculadas.

Tabela 27. Modos vibracionais referentes aos estiramentos da ligação C-O para os isômeros do exaltolídeo, por DFT.

| (R)-exaltolídeo | | | |
|--------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|
| Estiramento C ₁₅ -O | | Estiramento C _{acila} -O | |
| Freqüência (cm ⁻¹) | Intensidade (km.mol ⁻¹) | Freqüência (cm ⁻¹) | Intensidade (km.mol ⁻¹) |
| 987,01 | 10,45 | 1150,29 | 112,24 |
| 1019,64 | 20,21 | | |
| 1098,94 | 75,91 | 1170,45 | 109,45 |
| 1125,49 | 50,48 | | |
| (S)-exaltolídeo | | | |
| Estiramento C ₁₅ -O | | Estiramento C _{acila} -O | |
| Freqüência (cm ⁻¹) | Intensidade (km.mol ⁻¹) | Freqüência (cm ⁻¹) | Intensidade (km.mol ⁻¹) |
| 993,89 | 16,43 | 1199,24 | 13,05 |
| 1002,20 | 7,81 | 1220,41 | 238,55 |
| 1018,92 | 16,07 | 1232,68 | 12,24 |

Todas as freqüências encontradas estão dentro da faixa experimental de 1000 a 1300 cm⁻¹, e, portanto, a previsão teórica está correta para estes estiramentos (Tabela 27). Conforme observado no espectro destes compostos, o isômero S apresenta um pico muito mais intenso em 1220,41 cm⁻¹ do que o isômero R; este, por sua vez, apresenta dois picos mais intensos em 1098,94 e 1125,49 cm⁻¹, que não são observados em S.

Como foi observado para o pentadecanolídeo A', somente um modo vibracional contendo o estiramento da acila foi previsto teoricamente; os estiramentos antecedentes e posteriores são de natureza diversa da procurada (Tabela 28). Se por um lado os valores das freqüências teóricas para os isômeros são iguais, e o estiramento sofrido é, também, de igual dimensão (a distância entre o C_{acila} e o oxigênio vai de 0,844 Å a 1,594 Å), por outro lado a intensidade prevista para o isômero S é superior à do isômero R em quase 120 km.mol⁻¹, fato já destacado na interpretação dos espectros teóricos do exaltolídeo. Importa sublinhar que as freqüências teóricas correspondem à experimental, em 1732,28 cm⁻¹.

Tabela 28. Modos vibracionais referentes aos estiramentos da ligação C=O para os isômeros do exaltolídeo, por DFT.

| Estiramento C=O | | | |
|--------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|
| <i>(R)</i> -exaltolídeo | | <i>(S)</i> -exaltolídeo | |
| Freqüência (cm ⁻¹) | Intensidade (km.mol ⁻¹) | Freqüência (cm ⁻¹) | Intensidade (km.mol ⁻¹) |
| 1739,44 | 170,32 | 1738,32 | 253,42 |

Por fim, para os estiramentos simétricos e antissimétricos de alcanos, como são vários os modos vibracionais calculados, somente aqueles que apresentam intensidade maior ou igual a 15 km.mol⁻¹ constam nas Tabelas 29 e 30.

Tabela 29. Modos vibracionais nos quais constam os estiramentos simétricos e antissimétricos das ligações C-H em -CH₂- para os isômeros do exaltolídeo, por DFT.

| <i>(R)</i> -exaltolídeo | | | |
|--|-------------------------------------|---|-------------------------------------|
| Estiramento sim. -CH₂- | | Estiramento antissim. -CH₂- | |
| Freqüência (cm ⁻¹) | Intensidade (km.mol ⁻¹) | Freqüência (cm ⁻¹) | Intensidade (km.mol ⁻¹) |
| 2979,93 | 29,88 | 3002,46 | 29,80 |
| 2980,25 | 22,03 | 3013,23 | 21,66 |
| 2989,48 | 20,34 | 3017,37 | 27,89 |
| 2994,60 | 51,59 | 3023,66 | 38,56 |
| 2997,36 | 22,38 | 3027,56 | 23,80 |
| 2999,34 | 72,77 | 3028,50 | 23,80 |
| | | 3029,72 | 20,00 |
| | | 3034,45 | 21,08 |
| | | 3038,39 | 23,58 |
| | | 3045,92 | 133,67 |
| <i>(S)</i> -exaltolídeo | | | |
| Estiramento sim. -CH₂- | | Estiramento antissim. -CH₂- | |
| Freqüência (cm ⁻¹) | Intensidade (km.mol ⁻¹) | Freqüência (cm ⁻¹) | Intensidade (km.mol ⁻¹) |
| 2975,55 | 33,91 | 3013,76 | 28,96 |
| 2976,44 | 18,76 | 3017,33 | 17,66 |
| 2983,87 | 35,87 | 3022,68 | 35,14 |

| | | | |
|---------|-------|---------|--------|
| 2990,79 | 61,86 | 3030,43 | 35,40 |
| 2994,15 | 44,82 | 3033,87 | 61,56 |
| 2994,94 | 56,73 | 3037,72 | 90,04 |
| 2996,82 | 20,42 | 3043,24 | 118,10 |
| | | 3044,45 | 64,86 |

Tabela 30. Modos vibracionais nos quais constam os estiramentos das ligações C-H em -CH₃ para os isômeros do exaltolídeo, por DFT.

| Estiramento da ligação C-H em CH ₃ | | | |
|---|-------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|
| (R)-exaltolídeo | | (S)-exaltolídeo | |
| Freqüência (cm ⁻¹) | Intensidade (km.mol ⁻¹) | Freqüência (cm ⁻¹) | Intensidade (km.mol ⁻¹) |
| 3012,40 | 29,64 | 3025,50 | 16,03 |
| 3082,52 | 24,00 | 3097,49 | 22,93 |
| 3105,87 | 10,07 | 3121,83 | 8,86 |

Figuram na Tabela 29 duas freqüências cujas intensidades são muito altas, em 3045,92 cm⁻¹ para o isômero *R* (I=133,67 km.mol⁻¹), e em 3043,24 cm⁻¹ para o isômero *S* (I=118,10 km.mol⁻¹). Nestes casos são observados os estiramentos antissimétricos conjuntos, harmônicos, dos grupos -CH₂- nos C3 a C7. Para o (*R*)-exaltolídeo se constata um maior número de modos vibracionais, cujas I > 15 km.mol⁻¹, quando comparados a seu isômero. Tal fato também já fora notado quando da análise dos espectros teóricos. Os estiramentos das ligações C-H da metila não são tão intensos como os demais, e só constaram em três modos vibracionais teóricos. Aqui, como para o pentadecanolídeo A', houve um incremento superior a 100 cm⁻¹ na previsão teórica destas bandas, para ambos os isômeros do exaltolídeo

Conclui-se, portanto, que a metodologia adotada para os cálculos DFT é satisfatória para a previsão teórica dos espectros de ambos os isômeros do exaltolídeo, excetuando a correção necessária para os estiramentos das ligações C-H, cujos valores teóricos são superiores aos experimentais em 100 cm⁻¹.

3.2.2 Cálculos de absorção e vibracionais por AM1 para o exaltólídeo

Para o exaltólídeo, o λ_{max} do isômero *S* sofre deslocamento hipsocrômico de 129 para 119 nm, quando comparado ao isômero *R*. Este deslocamento é, também, hipocrômico, por ter sofrido redução de absorbância, de 0.44 (*R*) para 0.29 (*S*), caso se possa fazer uma equivalência temporária entre absorbância e força de oscilação. O isômero *R* apresenta um λ secundário a 166 nm. O isômero *S* apresenta um perfil no UV bem diferente, o λ secundário tem força bem reduzida, de 0.03 (Figura 78).

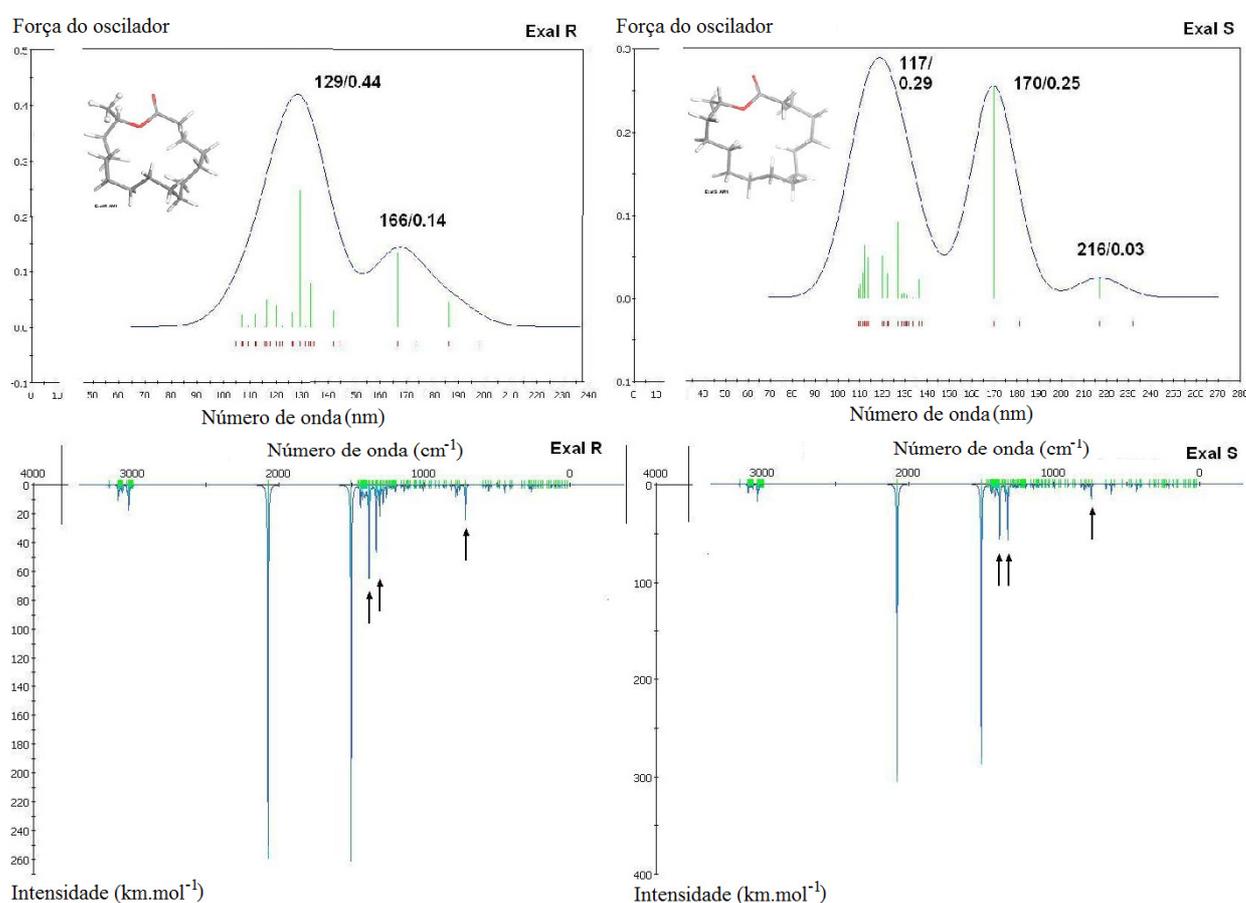


Figura 78. Espectros teóricos para UV-Vis e IR, pelo método AM1, para o (*R*)-exaltólídeo B' (gráficos à esquerda) e o (*S*)-exaltólídeo D' (à direita).

Nos espectros obtidos por AM1 para o (*R*) e o (*S*)-exaltólídeo, referentes aos seus conformémeros mais estáveis, dados acima, nota-se que, em primeira análise, eles diferem em intensidade nos picos indicados, em 500, 1200 e 1300 cm^{-1} . O espectro de *R* prevê uma região de picos mais intensos entre 1100 a 1200 cm^{-1} , o que não se nota no espectro de *S*. Os espectros teóricos obtidos por AM1 diferem

daqueles obtidos por DFT, pois nestes têm-se os picos mais intensos em 500, 1200, 1300, 1500 e 2000 cm^{-1} , enquanto naqueles os picos eram em 1200, 1750 e 3000 cm^{-1} .

Assim, os modos vibracionais de maior relevância no espectro ($I \geq 10 \text{ km.mol}^{-1}$) são:

Tabela 31. Principais freqüências teóricas, por AM1, para os isômeros do exaltolídeo.

| (R)-exaltolídeo | | |
|---|---|--|
| Freqüência (cm^{-1}) | Interpretação | Intensidade (kcal.mol^{-1}) |
| 681,17 | <i>Bend</i> das ligações C14-C15-O, C15-O-C _{acila} , O-C _{acila} -C2 e C2-C3-C4. | 16,36 |
| 1312,25 | Estiramento da ligação C15-O | 75,79 |
| 1381,92 | <i>Wagging</i> do H em C15 e do grupo CH ₂ em C14 | 44,50 |
| 1512,50 | Estiramento das ligações O-C _{acila} e C _{acila} -C1 | 263,18 |
| 2061,30 | Estiramento da ligação C=O. | 292,98 |
| 3012,90 | Estiramento simétrico das ligações C-H alifáticas | 1,93 |
| 3024,50 | Estiramento antissimétrico das ligações C-H alifáticas | 15,65 |
| 3159,73 | Estiramento simétrico das ligações C-H na metila | 1,71 |
| (S)-exaltolídeo | | |
| Freqüência (cm^{-1}) | Interpretação | Intensidade (kcal.mol^{-1}) |
| 1162,70 | <i>Rocking</i> dos grupos CH ₂ nos C10 a C14 | 3,27 |
| 1303,71 | Estiramento da ligação C15-O | 52,22 |
| 1314,50 | <i>Wagging</i> do H em C15 e do grupo CH ₂ em C14 | 25,29 |
| 1370,07 | <i>Wagging</i> do grupo CH ₂ em C14 | 11,79 |
| 1382,89 | <i>Scissor</i> do H em C15 | 51,21 |
| 1503,59 | Estiramento das ligações O-C _{acila} e C _{acila} -C1 | 262,43 |
| 2070,47 | Estiramento da ligação C=O. | 256,44 |

| | | |
|---------|--|------|
| 3029,26 | Estiramento antissimétrico das ligações C-H alifáticas | 8,29 |
| 3095,29 | Estiramento simétrico das ligações C-H alifáticas | 5,57 |
| 3159,94 | Estiramento simétrico das ligações C-H na metila | 1,71 |

Na Tabela 31, acima, as freqüências cujas intensidades são inferiores a 10 km.mol^{-1} foram escolhidas por serem as de mais alta intensidade em suas respectivas bandas espectrais. Entre 1000 e 1300 cm^{-1} , região para a qual se espera os estiramentos da ligação C-O, encontram-se somente deformações angulares para os carbonos e hidrogênios alifáticos. O único estiramento C-O vem em $1512,50 \text{ cm}^{-1}$ para o isômero *R*, e em $1503,59 \text{ cm}^{-1}$, para o isômero *S*, ambos com um alto valor para suas intensidades. O estiramento da acila cai em $2061,30$ e $2070,47 \text{ cm}^{-1}$, para *R* e *S*, respectivamente. Os estiramentos simétricos e antissimétricos das ligações C-H começam em freqüências superiores a 3000 cm^{-1} no espectro, e terminam com o estiramento simétrico das ligações C-H de CH_3 , em $3159,73$ e $3159,94 \text{ cm}^{-1}$, para os isômeros *R* e *S*, respectivamente. Para o isômero *S* ainda se observa que as maiores freqüências destes estiramentos correspondem aos simétricos, ao passo que os resultados experimentais prevêm os estiramentos antissimétricos como de maior energia. Há, contudo, uma uniformidade entre os isômeros, no tocante às freqüências calculadas e as deformações observadas, ainda que se tenha notado uma diferença nas intensidades de alguns picos.

Comparando esta previsão teórica com a experimental, nota-se uma diferença de 300 cm^{-1} para os cálculos dos estiramentos C-O, 100 cm^{-1} para C=O, e quase 200 cm^{-1} para os cálculos dos estiramentos C-H. Além disso, para o (*S*)-exaltolídeo D', houve uma inversão no cálculo das freqüências para os estiramentos simétricos e antissimétricos de C-H. Tamanha discrepância e irregularidade dos dados teóricos tornam inviável seu emprego para avaliação dos espectros.

3.2.3 Avaliação do exaltolídeo segundo a teoria vibracional

Adotando somente os resultados obtidos por DFT, as freqüências vibracionais encontram-se próximas às bandas de 700, 1000 e 1500 cm^{-1} , considerando sempre a margem de $\pm 30 \text{ cm}^{-1}$:

Tabela 32. Listagem das freqüências teóricas próximas a 700, 1000 e 1500 cm^{-1} , obtidas por DFT para (*R*)-exaltolídeo B' e (*S*)-exaltolídeo D'.

| <i>(R)</i> -exaltolídeo B' | | | <i>(S)</i> -exaltolídeo D' | | |
|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Número* | ν (cm^{-1}) | I (km.mol^{-1}) | Número* | ν (cm^{-1}) | I (km.mol^{-1}) |
| 30 | 567,30 | 4,04 | 31 | 638,02 | 3,37 |
| 31 | 669,71 | 5,12 | 32 | 687,31 | 6,78 |
| 32 | 703,18 | 6,33 | 33 | 708,81 | 10,11 |
| 33 | 706,51 | 10,94 | 34 | 727,53 | 18,11 |
| 34 | 726,43 | 0,93 | 35 | 756,58 | 0,54 |
| 35 | 733,98 | 1,01 | 48 | 962,58 | 5,22 |
| 47 | 960,57 | 7,43 | 49 | 970,37 | 8,15 |
| 48 | 971,39 | 2,80 | 50 | 993,89 | 16,43 |
| 49 | 987,01 | 10,45 | 51 | 1002,20 | 7,81 |
| 50 | 997,61 | 0,02 | 52 | 1018,92 | 16,07 |
| 51 | 1019,64 | 20,21 | 53 | 1030,73 | 0,57 |
| 52 | 1028,47 | 1,66 | 106 | 1469,75 | 8,54 |
| 53 | 1036,69 | 7,94 | 107 | 1480,93 | 3,83 |
| 104 | 1464,07 | 0,19 | 108 | 1738,32 | 253,42 |
| 105 | 1471,04 | 3,52 | | | |
| 106 | 1472,43 | 7,09 | | | |
| 107 | 1474,21 | 19,67 | | | |
| 108 | 1739,44 | 170,32 | | | |

*Número estipulado para o referente modo vibracional.

Para o isômero *R* são quatro as freqüências contribuintes para a banda em 700 cm^{-1} : em 669,71 cm^{-1} vê-se um *rocking* dos C2, C14 e C15 e do grupo acila; em 703,18 cm^{-1} , *rocking* dos carbonos 10 a 13; em 706,51 cm^{-1} , *rocking* dos grupos CH_2 nos C4 a C8 e, em 126,43 cm^{-1} , *rocking* de toda molécula. A freqüência central gerada segundo as Equações 9 e 10, fica em 698,32 cm^{-1} , distante dos 700 cm^{-1} em menos de 2 cm^{-1} . Os cinco modos vibracionais para a banda almiscarada em 1000 cm^{-1} correspondem a diversos *wagging* dos grupos CH_2 e CH_3 da molécula, e fornecem como freqüência central o valor de 1006,20 cm^{-1} , também muitíssimo próxima da banda em análise. Por fim, a freqüência em 1471,04 cm^{-1} é relativa a um

scissoring dos H da metila, e as duas frequências seguintes, a *scissoring* de grupos CH₂ na cadeia carbônica; juntas, a frequência central fornecida é de 1473,42, diferente em quase 23 cm⁻¹ da esperada banda em 1500 cm⁻¹, mas dentro do erro estabelecido em ± 30 cm⁻¹.

Para o isômero *S*, três frequências contribuem para a banda em 700 cm⁻¹; nelas se observa um *rocking* de toda cadeia carbônica. A frequência central para esta banda é 714,33 cm⁻¹, deslocada apenas 14 cm⁻¹ da banda diagnóstica. A seguir, as frequências de 970,37 a 1018,92 cm⁻¹ (todas relativas a *wagging* dos grupos CH₂ e metila da cadeia) contribuem para formação da banda em 1000 cm⁻¹, de modo que a frequência central fica estabelecida em 999,57 cm⁻¹, ou seja, centrada a menos de 1 cm⁻¹ da banda almiscarada em questão. Por fim, próxima à banda de 1500 cm⁻¹ há somente a frequência em 1480,93 cm⁻¹, um *scissoring* dos H em C6 e C9: a diferença entre elas é de 20 cm⁻¹.

3.3 VALIDAÇÃO DOS MÉTODOS ESCOLHIDOS PARA O GALAXOLÍDEO

Infelizmente não foi possível encontrar nos bancos de dados o espectro experimental de nenhum dos isômeros do galaxolídeo. De qualquer forma, para este composto tricíclico espera-se as seguintes bandas: entre 3000 e 3100 cm⁻¹, quanto aos estiramentos C-H aromáticos, e entre 1400 e 1600 cm⁻¹ para os estiramentos das ligações entre os carbonos aromáticos; ademais, o estiramento da ligação C-O é esperado para a faixa dos 1000 e 1300 cm⁻¹. Também se pode esperar, para frequências superiores a 3000 cm⁻¹, o estiramento da ligação C-H das metilas em C7 e C4.⁷⁰

3.3.1 Previsão de Espectros pelo Método DFT para o galaxolídeo

Os espectros gerados por DFT (Figura 79) confirmam a presença de vários picos muito intensos próximos a 3000 cm^{-1} . A seguir, se nota um pico de intensidade média, próximo aos 1100 cm^{-1} , e vários outros, pouco intensos, que vão dos 800 aos 1500 cm^{-1} . Entre 1500 e 2900 cm^{-1} não há nenhum modo vibracional previsto teoricamente. Comparando os espectros de (4*S*,7*R*) e (4*S*,7*S*)-galaxolídeo não se observa nenhuma diferença significativa.

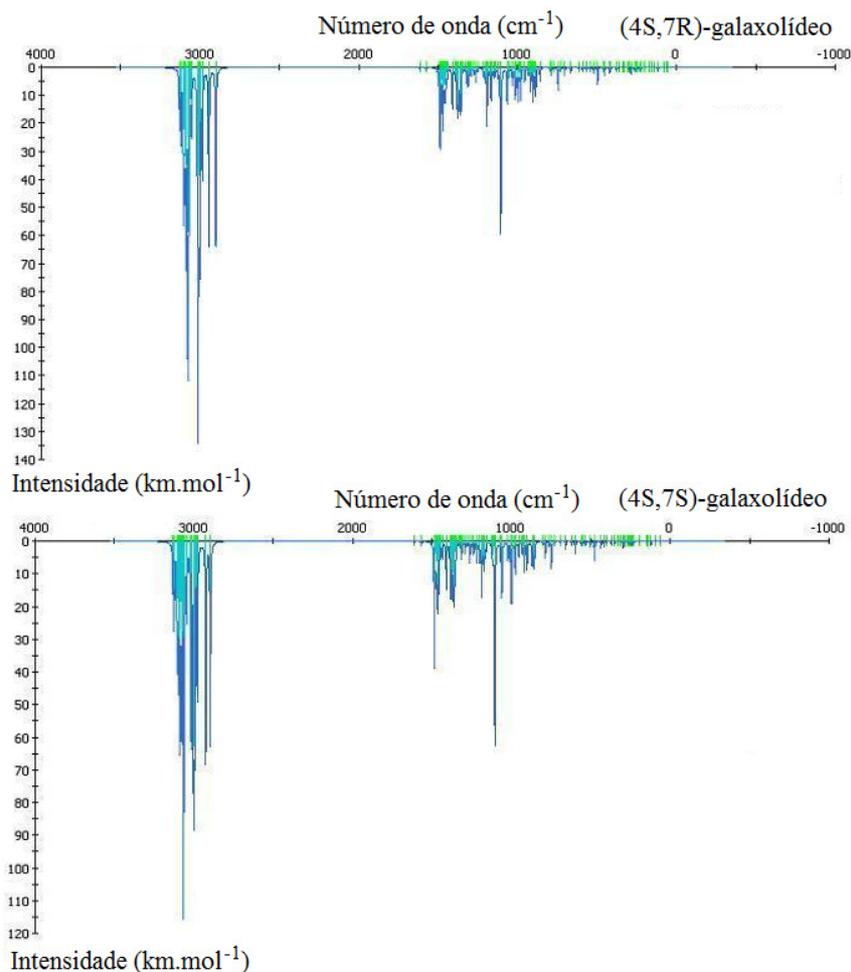


Figura 79. Espectros teóricos para os isômeros almiscarados do galaxolídeo, por DFT.

As freqüências para as deformações e estiramentos mais relevantes para os isômeros almiscarados do galaxolídeo constam na Tabela 33. A numeração adotada para os carbonos obedece aquela exposta quando da análise do espectro de ^{13}C .

Tabela 33. Principais modos vibracionais, para os isômeros do galaxolídeo, por DFT.

(4*S*,7*R*)-galaxolídeo E'

| Frequência (cm ⁻¹) | Interpretação | Intensidade (kcal.mol ⁻¹) |
|--|---|---------------------------------------|
| 886,29 | Deformação <i>out-of-plane</i> do H em C3 | 9,91 |
| 895,87 | Deformação <i>oop</i> do H em C6 | 2,26 |
| 1008,15 | <i>Rocking</i> da metila em C11 | 8,64 |
| 1018,46 | <i>Rocking</i> da metila em C7 | 10,80 |
| 1107,50 | Estiramento da ligação C-O | 60,04 |
| 1166,95 a 1204,09 | Deformações C _{arom} -C _{arom} | I _{máx} =20,91 |
| 1411,61; 1492,00; 1578,34 e 1617,63 | Estiramentos das ligações C _{arom} -C _{arom} | I _{máx} =19,35 |
| 2902,72 a 3108,01 | Diversos estiramentos C-H | I _{máx} =64,41 |
| 3089,66; 3090,68 | Estiramentos das ligações C-H das metilas em C7 e C11 | 35,24; 28,05 |
| 3123,23; 3131,87 | Estiramentos das ligações C3-H e C6-H | 24,53; 13,02 |
| (4 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-galaxolídeo A' | | |
| Frequência (cm ⁻¹) | Interpretação | Intensidade (kcal.mol ⁻¹) |
| 860,24 | Deformação <i>oop</i> do H em C3 | 7,24 |
| 869,22 | Deformação <i>oop</i> do H em C6 | 6,91 |
| 1023,04 | <i>Rocking</i> da metila em C7 | 5,59 |
| 1064,96 | <i>Rocking</i> da metila em C11 | 6,78 |
| 1105,71 | Estiramento da ligação C-O | 63,03 |
| 1123,50 a 1292,08 | Deformações C _{arom} -C _{arom} | I _{máx} =16,66 |
| 1410,22; 1484,61; 1566,96 e 1611,21 | Estiramentos das ligações C _{arom} -C _{arom} | I _{máx} =38,48 |
| 2897,83 a 3108,28 | Diversos estiramentos C-H | I _{máx} =90,77 |
| 3085,03; 3091,93 | Estiramentos das ligações C-H das metilas em C11 e C7 | 18,84; 35,34 |
| 3126,54; 3132,85 | Estiramentos das ligações C3-H e C6-H | 25,06; 11,81 |

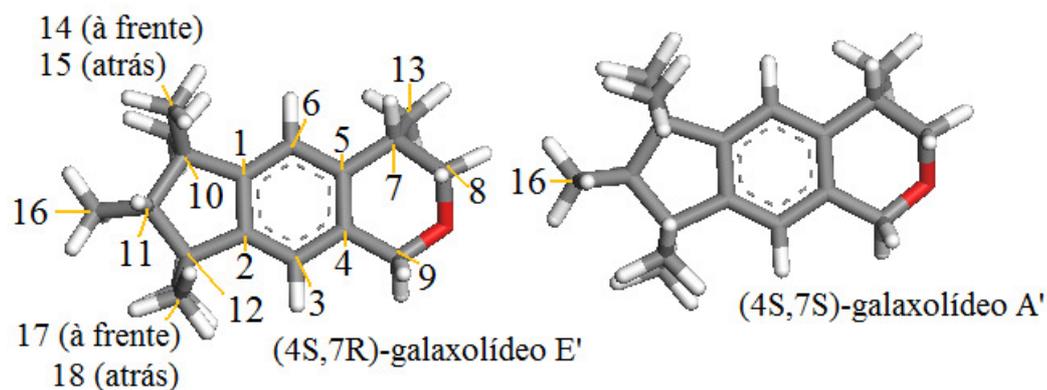


Figura 80. Numeração dos carbonos para os isômeros mais estáveis do galaxolídeo.

De acordo com os resultados expostos na tabela acima, conclui-se que todos os modos vibracionais calculados coincidem com os intervalos previstos experimentalmente, dispensando qualquer fator de correção. Os valores encontrados para o isômero *7R* também são idênticos aos do *7S*, à exceção das deformações e estiramentos das metilas em C7 e C11: enquanto que, para o (4*S*,7*R*)-galaxolídeo, os modos vibracionais envolvendo a metila em C11 são menos intensos, para o (4*S*,7*S*)-galaxolídeo estes passam a ser mais intensos.

3.3.2 Cálculos de absorção e vibracionais por AM1 para o galaxolídeo

Não há diferença nos espectros calculados para os isômeros do galaxolídeo. O λ_{max} de ambos os isômeros encontra-se a 210 nm, e um pico secundário pouquíssimo intenso é detectado a 300 nm. Também na região do IV os espectros são iguais: vêem-se diversos picos de pequena intensidade desde a frequência zero até 800 cm^{-1} ; deste ponto até os 1500 cm^{-1} são encontrados picos de médias e altas intensidades. Há então um pico mais isolado, em torno dos 1300 cm^{-1} , para se chegar à região dos $3000 \text{ a } 3300 \text{ cm}^{-1}$, onde os picos alcançam a intensidade máxima do espectro ($\sim 45 \text{ km}\cdot\text{mol}^{-1}$).

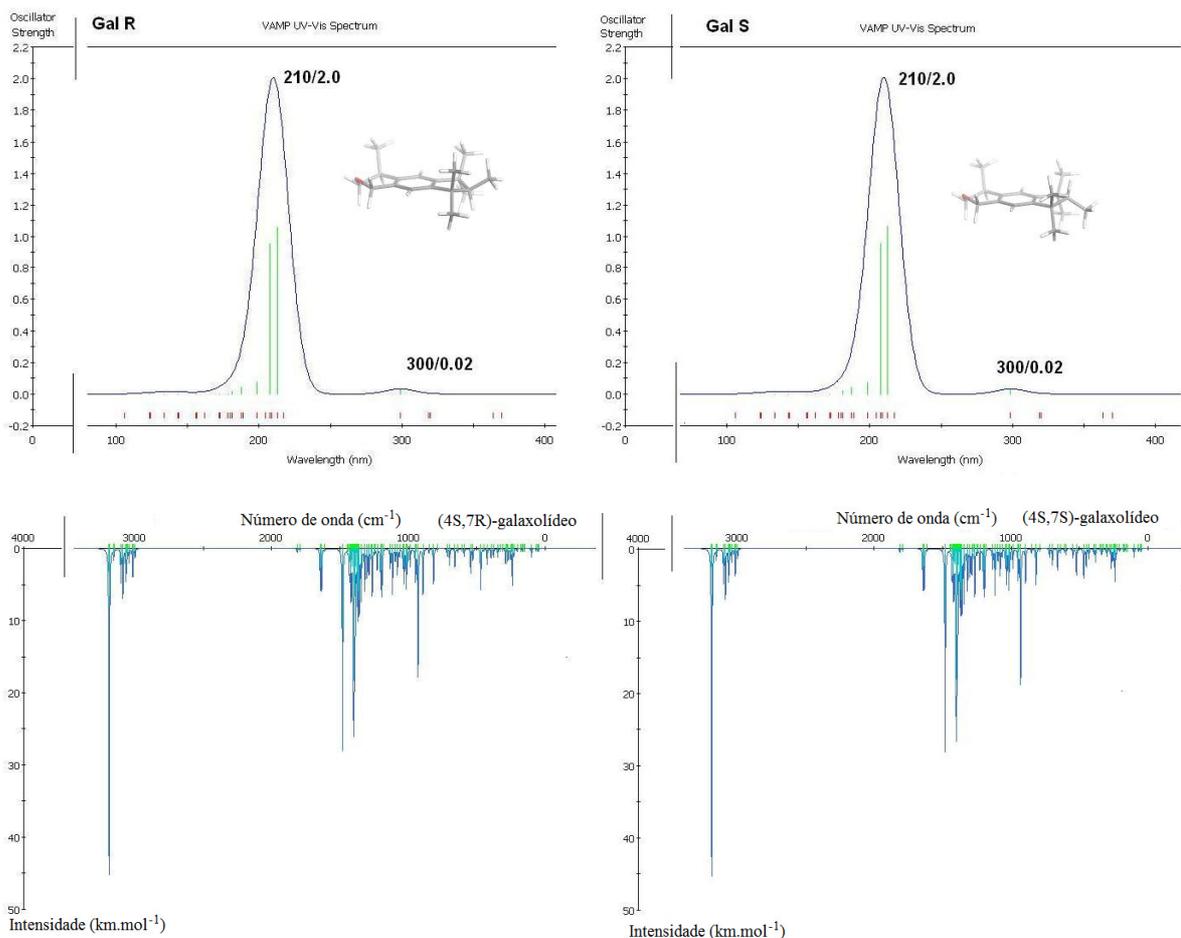


Figura 81. Espectros teóricos para UV-Vis e IR, pelo método AM1, para o (4S,7R)-galaxolídeo E' (gráficos à esquerda) e o (4S,7S)-galaxolídeo A' (à direita).

Analisando as deformações sofridas em cada modo vibracional calculado, são destacadas as seguintes informações (observando que os carbonos numerados correspondem à ordem exposta na Figura 80):

Tabela 34. Principais modos vibracionais, obtidos por AM1 para (4S,7R) e (4S,7S)-galaxolídeo.

| (4S,7R)-galaxolídeo E' | | |
|--------------------------------|---|---------------------------------------|
| Freqüência (cm ⁻¹) | Interpretação | Intensidade (kcal.mol ⁻¹) |
| 933,18 | Deformação <i>out-of-plane</i> do H em C3 | 16,78 |
| 951,87 | Deformação <i>oop</i> do H em C6 | 4,55 |
| 1067,98 | <i>Rocking</i> da metila em C7 | 0,99 |

| | | |
|---|---|---------------------------------------|
| 1080,88 | <i>Rocking</i> da metila em C11 | 3,45 |
| 1118,41 | Estiramento da ligação C-O | 6,62 |
| 1193,18 a 1289,31 | Deformações C _{arom} -C _{arom} | I _{máx} =6,25 |
| 1616,05; 1636,38; 1646,21; 1794,85; 1815,27 | Estiramentos das ligações C _{arom} -C _{arom} | I _{máx} =5,67 |
| 2999,19 a 3156,25 | Diversos estiramentos C-H | I _{máx} =6,83 |
| 3067,06; 3151,21 | Estiramentos das ligações C-H das metilas em C7 e C11 | 2,36; 0,24 |
| 3189,36; 3191,39 | Estiramentos antissimétrico e simétrico C _{arom} -H | 45,62; 2,39 |
| (4 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-galaxolídeo A' | | |
| Freqüência (cm ⁻¹) | Interpretação | Intensidade (kcal.mol ⁻¹) |
| 933,02 | Deformação <i>oop</i> do H em C3 | 14,61 |
| 956,05 | Deformação <i>oop</i> do H em C6 | 5,53 |
| 1017,29 | <i>Rock</i> da metila em C7 | 5,43 |
| 1080,73 | <i>Rock</i> da metila em C11 | 3,65 |
| 1118,30 | Estiramento da ligação C-O | 6,74 |
| 1193,69 a 1289,20 | Deformações C _{arom} -C _{arom} | I _{máx} =5,09 |
| 1616,07; 1636,25; 1646,12; 1794,64; 1815,29 | Estiramentos das ligações C _{arom} -C _{arom} | I _{máx} =5,77 |
| 2999,04 a 3156,24 | Diversos estiramentos C-H | I _{máx} =6,85 |
| 3055,05; 3067,05 | Estiramentos das ligações C-H das metilas em C11 e C7 | 0,18; 2,35 |
| 3189,36; 3191,41 | Estiramentos antissimétrico e simétrico C _{arom} -H | 45,58; 2,56 |

Praticamente todas as freqüências calculadas para um isômero são idênticas às do segundo isômero, inclusive a estimativa das respectivas intensidades. No isômero *R*, contudo, a freqüência prevista para o *rock* da metila em C7 é um pouco maior do que no isômero *S*. Também se observa que, enquanto no isômero *R* o estiramento da ligação C-H na metila de C11 apresenta uma freqüência superior a

relativa a este mesmo estiramento em C7, para o isômero *S* esta ordem se inverte. A frequência para o estiramento C-H de CH₃ em C7 é idêntica em ambos os galaxolídeos almiscarados. Assim se conclui que todos os modos vibracionais envolvendo a metila diferentemente substituída na cadeia do galaxolídeo são mais intensos quando esta assume a conformação *R* do que quando está na conformação *S*.

Por fim, na região de deformações angulares dos grupos CH₂ e CH₃, observa-se que os modos vibracionais de maior intensidade correspondem ao *scissoring* dos grupos CH₂ vizinhos ao oxigênio. Assim, no isômero *R* há, em 1483,19 cm⁻¹ um pico de intensidade 29,38 km.mol⁻¹ relativo ao *scissoring* das ligações C-H no carbono 9; esta mesma deformação cai em 1483,13 cm⁻¹ (I=29,24 km.mol⁻¹) para o isômero *S*.

3.3.3 Avaliação do galaxolídeo segundo a teoria vibracional

Adotando somente os resultados obtidos por DFT para o cálculo das frequências no IV dos compostos (4*S*,7*R*)-galaxolídeo E' e (4*S*,7*S*)-galaxolídeo A', e os analisando segundo a teoria vibracional, têm-se as seguintes frequências contribuintes, dentro da margem de ± 30 cm⁻¹:

Tabela 35. Frequências teóricas em 700, 1000 e 1500 cm⁻¹, obtidas por DFT para os isômeros do galaxolídeo.

| (4 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-galaxolídeo E' | | | (4 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-galaxolídeo A' | | |
|--|---------------------------|---------------------------|--|---------------------------|---------------------------|
| Número* | ν (cm ⁻¹) | I (km.mol ⁻¹) | Número* | ν (cm ⁻¹) | I (km.mol ⁻¹) |
| 34 | 664,26 | 2,05 | 34 | 657,84 | 2,38 |
| 35 | 703,64 | 2,89 | 35 | 691,72 | 0,52 |
| 36 | 731,35 | 0,72 | 36 | 728,60 | 1,23 |
| 49 | 954,19 | 5,01 | 37 | 747,77 | 8,53 |
| 50 | 980,13 | 11,10 | 49 | 953,12 | 4,72 |
| 51 | 988,42 | 1,84 | 50 | 975,10 | 9,58 |
| 52 | 996,34 | 8,32 | 51 | 978,60 | 0,83 |
| 53 | 996,76 | 3,30 | 52 | 991,85 | 0,23 |
| 54 | 1008,15 | 8,64 | 53 | 999,47 | 19,03 |
| 55 | 1018,46 | 10,80 | 54 | 1006,81 | 3,99 |
| 56 | 1034,89 | 5,98 | 55 | 1023,04 | 5,59 |
| 95 | 1463,29 | 0,44 | 97 | 1468,74 | 1,11 |

| | | | | | |
|-----|---------|-------|-----|---------|-------|
| 96 | 1470,50 | 15,57 | 98 | 1472,39 | 3,95 |
| 97 | 1472,45 | 6,61 | 99 | 1476,12 | 1,41 |
| 98 | 1475,29 | 4,58 | 100 | 1478,34 | 3,89 |
| 99 | 1482,88 | 0,37 | 101 | 1484,61 | 38,48 |
| 100 | 1487,87 | 22,75 | 102 | 1566,96 | 1,19 |
| 101 | 1492,00 | 19,35 | | | |
| 102 | 1578,34 | 1,01 | | | |

A frequência em $703,64\text{ cm}^{-1}$ de (4*S*,7*R*)-galaxolídeo corresponde a deformações angulares no ciclopentano e anel aromático, e é a única a compor a primeira banda diagnóstica de almíscares. Para a segunda banda, encontra-se por frequência central o valor de $999,71\text{ cm}^{-1}$, muito próximo dos 1000 cm^{-1} estipulados: todos os modos vibracionais contribuintes são deformações tipo *rocking* e *wagging* das ligações C-H em CH₂ e nas metilas. Por fim, a frequência central para a última banda diagnóstica é de $1482,79\text{ cm}^{-1}$, e as frequências contribuintes são referentes aos *scissoring* dos H nos grupos CH, CH₂ e CH₃ da molécula.

Para o (4*S*,7*S*)-galaxolídeo A', somente duas frequências se encontram próximas a 700 cm^{-1} , formando uma frequência central em $717,64\text{ cm}^{-1}$; elas se referem a deformações angulares no anel aromático. Em $657,84\text{ cm}^{-1}$ observam-se deformações angulares no anel do éter, e, em $747,77\text{ cm}^{-1}$, no ciclopentano. Assim, a primeira banda vibracional é satisfeita. Os cinco modos vibracionais para a banda seguinte fornecem o valor de $992,84\text{ cm}^{-1}$ como frequência central; todos são *rocking* dos grupos CH₂ e CH₃ da molécula. Para a última banda diagnóstica contribuem quatro modos vibracionais, todos inferiores a 1500 cm^{-1} ; de fato, a frequência central fica estabelecida em $1482,84\text{ cm}^{-1}$. Todos estes modos vibracionais são deformações tipo *scissoring* das cinco metilas no ciclopentano; em $1484,61\text{ cm}^{-1}$ há também uma deformação angular dos hidrogênios aromáticos no plano e, em $1566,96\text{ cm}^{-1}$, vê-se o estiramento das ligações dos carbonos aromáticos.

3.4 VALIDAÇÃO DOS MÉTODOS ESCOLHIDOS PARA A GLOBANONA

O espectro experimental da globanona, sem resolução isomérica, do banco de dados SDBS encontra-se na Figura 82.

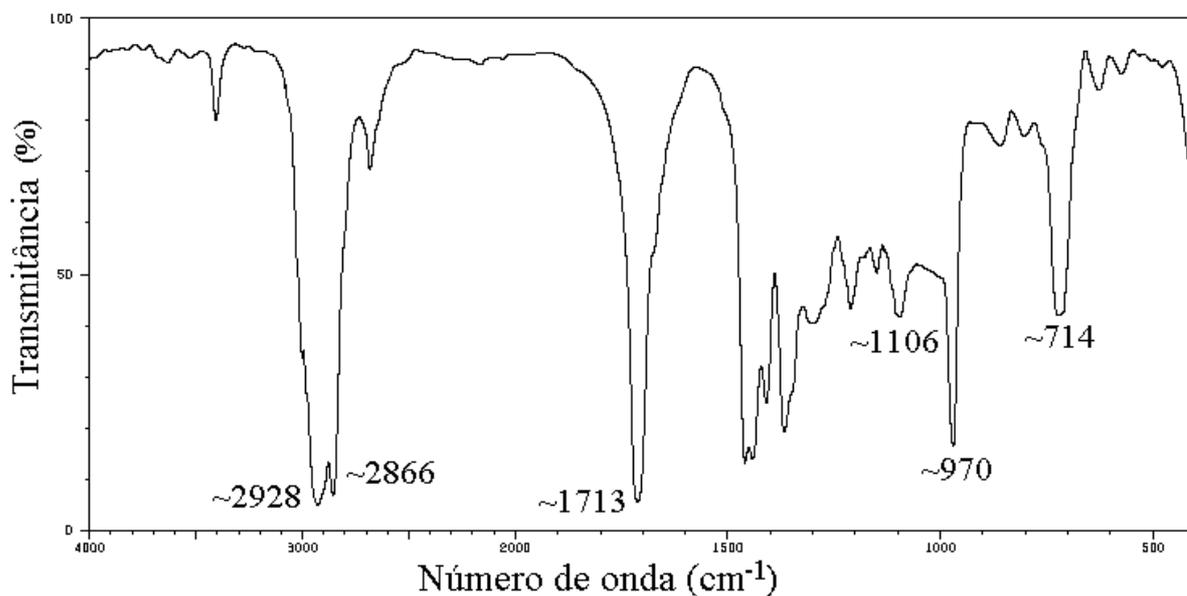


Figura 82. Espectro IV experimental da globanona.⁷⁰

Podem ser sublinhadas as bandas entre 680 e 1000 cm^{-1} , região na qual são esperadas as deformações angulares dos H dos C insaturados; e, em 1713 cm^{-1} , para o estiramento da carbonila. Os picos entre 1000 a 1300 cm^{-1} , para as deformações dos grupos CH_2 e, entre em 2866 e 2928, aos estiramentos das ligações C-H, comuns aos macrociclos analisados são, também, encontrados neste espectro. Infelizmente, não se pode afirmar com clareza a respeito do estiramento C=C, que era esperado na região de 1620-1680 cm^{-1} , nem tampouco sobre os estiramentos simétricos e antissimétricos dos hidrogênios vicinais, que costumam cair em 3010 a 3100 cm^{-1} .

3.4.1 Previsão de Espectros pelo Método DFT para a globanona

Os espectros gerados por DFT para os isômeros da globanona são dados a seguir.

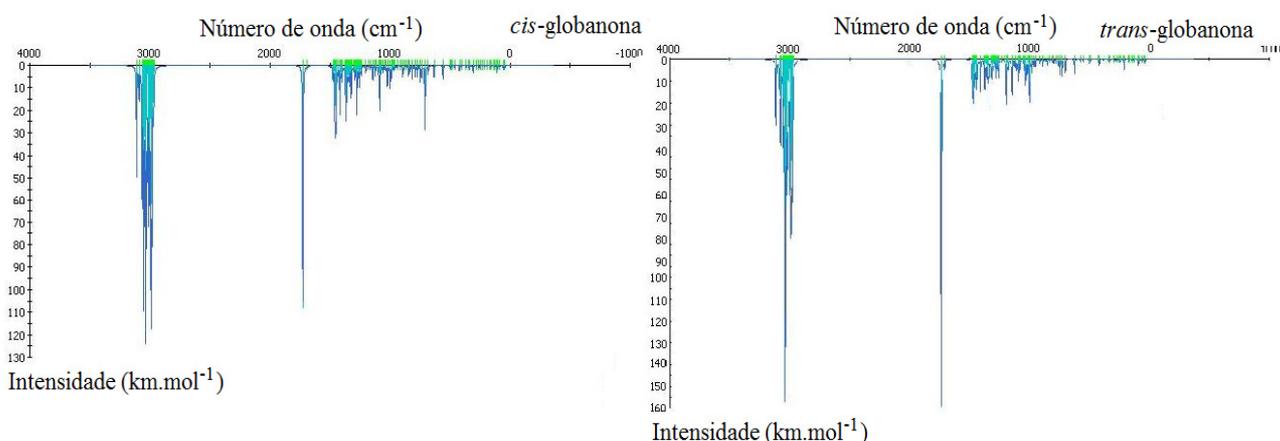


Figura 83. Espectros IV obtidos por DFT para os isômeros da globanona.

São observadas duas regiões com grande número de modos vibracionais, entre 500 e 1500 cm^{-1} , e de 2900 a 3100 cm^{-1} ; e há um pico muito intenso formado por dois modos vibracionais em 1750 cm^{-1} , aproximadamente. O isômero *trans* prevê picos mais intensos para os estiramentos da carbonila e da ligação C-H, mas menos intensos para as deformações angulares da cadeia carbônica; a exceção destas diferenças, os espectros são muito parecidos. Para comparar estes resultados com os experimentais, serão avaliadas as deformações dos hidrogênios dos carbonos insaturados, estiramento da carbonila e estiramentos C-H.

Tabela 36. Modos vibracionais referentes às deformações dos hidrogênios da dupla ligação nos isômeros da globanona, por DFT.

| Cis-globanona C' | | | |
|---------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|
| Deformação simétrica =C-H | | Deformação antissimétrica =C-H | |
| Frequência (cm^{-1}) | Intensidade (km.mol^{-1}) | Frequência (cm^{-1}) | Intensidade (km.mol^{-1}) |
| 708,31 | 26,96 | 939,99 | 0,75 |
| 711,94 | 4,49 | 960,11 | 1,76 |
| 734,59 | 5,03 | 969,63 | 1,79 |
| 790,22 | 4,87 | 974,43 | 1,20 |

| | | 985,03 | 5,18 |
|--------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|
| <i>Trans</i> -globanona D' | | | |
| Deformação simétrica =C-H | | Deformação antissimétrica =C-H | |
| Frequência (cm ⁻¹) | Intensidade (km.mol ⁻¹) | Frequência (cm ⁻¹) | Intensidade (km.mol ⁻¹) |
| 760,33 | 2,7 | 993,99 | 17,91 |
| 774,51 | 1,72 | 1001,56 | 14,62 |
| 794,49 | 1,59 | | |
| 810,77 | 1,36 | | |
| 836,31 | 0,08 | | |
| 850,43 | 4,46 | | |

Da tabela acima se nota que as frequências encontradas para o isômero *trans* são superiores às do *cis* em cerca de 60 cm⁻¹. Para *cis*, a deformação em 708,31 é muito mais intensa do que as deformações simétricas observadas em *trans*; contudo, as deformações antissimétricas deste último são muito mais intensas do que as do primeiro. Todas as frequências calculadas estão dentro da margem esperada de 680 a 1000 cm⁻¹, próximas aos picos de 714 e 970 cm⁻¹ encontrados no espectro da Figura 82, que podem ser assinalados como das deformações angulares simétricas e antissimétricas dos hidrogênios da dupla ligação, respectivamente.

Em 1725,66 cm⁻¹ (I=108,47 km.mol⁻¹), e em 1733,77 cm⁻¹ (I=159,77 km.mol⁻¹) estão os estiramentos C=O de *cis* e *trans*-globanona, nesta ordem: resultado homogêneo para os isômeros, e coincidentes com o experimental, que assinala este estiramento em 1713 cm⁻¹, ou seja, em -20 cm⁻¹ de deslocamento. Muito próximo a este modo vibracional são encontrados os estiramentos da dupla ligação, a 1687,82 cm⁻¹ (I=0,56 km.mol⁻¹) para a *cis*-globanona, e a 1703,03 cm⁻¹ (I=3,19 km.mol⁻¹) para a *trans*. Reavaliando o espectro experimental, parece que este pico fica escondido na banda da carbonila, como num ombro, haja vista a pequena intensidade desta deformação. Os estiramentos simétricos e antissimétricos das ligações C-H nos grupos CH₂ são tabelados a seguir, incluindo somente aqueles cujas intensidades assumem valores iguais ou maiores que 10,00 km.mol⁻¹. Ambos os isômeros

apresentam estiramentos muito intensos, sendo que os picos mais intensos correspondem a estiramentos antissimétricos. Para a globanona, como para todos os macrociclos analisados, houve um incremento de 100 cm^{-1} no cálculo destas frequências.

Tabela 37. Modos vibracionais nos quais constam os estiramentos simétricos e antissimétricos das ligações C-H em CH_2 para os isômeros da globanona, por DFT.

| <i>Cis-globanona</i> | | | |
|--|--------------------------------------|---|--------------------------------------|
| Estiramento sim. -CH₂- | | Estiramento antissim. -CH₂- | |
| Frequência (cm^{-1}) | Intensidade (km.mol^{-1}) | Frequência (cm^{-1}) | Intensidade (km.mol^{-1}) |
| 2968,85 | 16,70 | 3023,59 | 24,43 |
| 2978,92 | 18,43 | 3024,65 | 17,39 |
| 2981,66 | 46,70 | 3033,70 | 65,20 |
| 2985,30 | 20,12 | 3036,24 | 67,81 |
| 2989,01 | 33,59 | 3047,05 | 31,80 |
| 2989,62 | 61,81 | 3051,01 | 92,11 |
| 2993,88 | 21,60 | 3063,10 | 32,89 |
| 2995,76 | 23,63 | 3063,26 | 24,20 |
| 3003,41 | 45,59 | | |
| <i>Trans-globanona</i> | | | |
| Estiramento sim. -CH₂- | | Estiramento antissim. -CH₂- | |
| Frequência (cm^{-1}) | Intensidade (km.mol^{-1}) | Frequência (cm^{-1}) | Intensidade (km.mol^{-1}) |
| 2974,68 | 41,25 | 3023,16 | 41,92 |
| 2977,70 | 20,85 | 3031,07 | 57,55 |
| 2982,20 | 46,65 | 3031,74 | 44,41 |
| 2986,32 | 39,04 | 3036,29 | 66,98 |
| 2989,99 | 35,61 | 3039,09 | 108,67 |
| 2993,97 | 60,00 | 3046,45 | 21,94 |
| 3012,28 | 20,17 | 3053,03 | 29,86 |
| | | 3075,20 | 16,79 |

| | | |
|--|---------|-------|
| | 3083,20 | 29,05 |
|--|---------|-------|

Não constam na tabela acima os valores dos estiramentos das ligações C(sp²)-H: estes são 3088,18 (I=13,66 km.mol⁻¹) e 3110,05 cm⁻¹ (I=48,71 km.mol⁻¹) para a *cis*-globanona; e 3073,21 (I=23,64 km.mol⁻¹) e 3115,54 cm⁻¹ (I=30,52 km.mol⁻¹) para a *trans*-globanona. O significado destes modos vibracionais é diferente para cada um dos isômeros: para o primeiro, a menor frequência corresponde ao estiramento simétrico das ligações, e a maior frequência, um estiramento antissimétrico; para a *trans*-globanona, a menor frequência diz respeito ao estiramento da ligação C5-H, e a maior, ao da ligação C6-H. Estes modos vibracionais, de intensidades significativas, estão dentro da margem de interpretação experimental, mas não constam no espectro experimental apresentado na Figura 82, conforme mencionado anteriormente.

Assim, à exceção da previsão teórica dos estiramentos das ligações C-H dos grupos CH₂, que divergiram cerca de 100 cm⁻¹ dos dados experimentais, os resultados obtidos por DFT concordam perfeitamente com os experimentais, para ambos os isômeros da globanona.

3.4.2 Cálculos de absorção e vibracionais por AM1 para a globanona

O perfil dos espectros calculados para os isômeros *cis* e *trans* da globanona apresentam uma inversão de intensidade para os dois picos secundários, apesar de absorverem em comprimentos de onda próximos. O λ_{max} é o mesmo para ambos os isômeros e se encontra a 224/225 nm. No entanto, a força de oscilação do *trans* é maior (0.53 contra 0.43 para o *cis*).

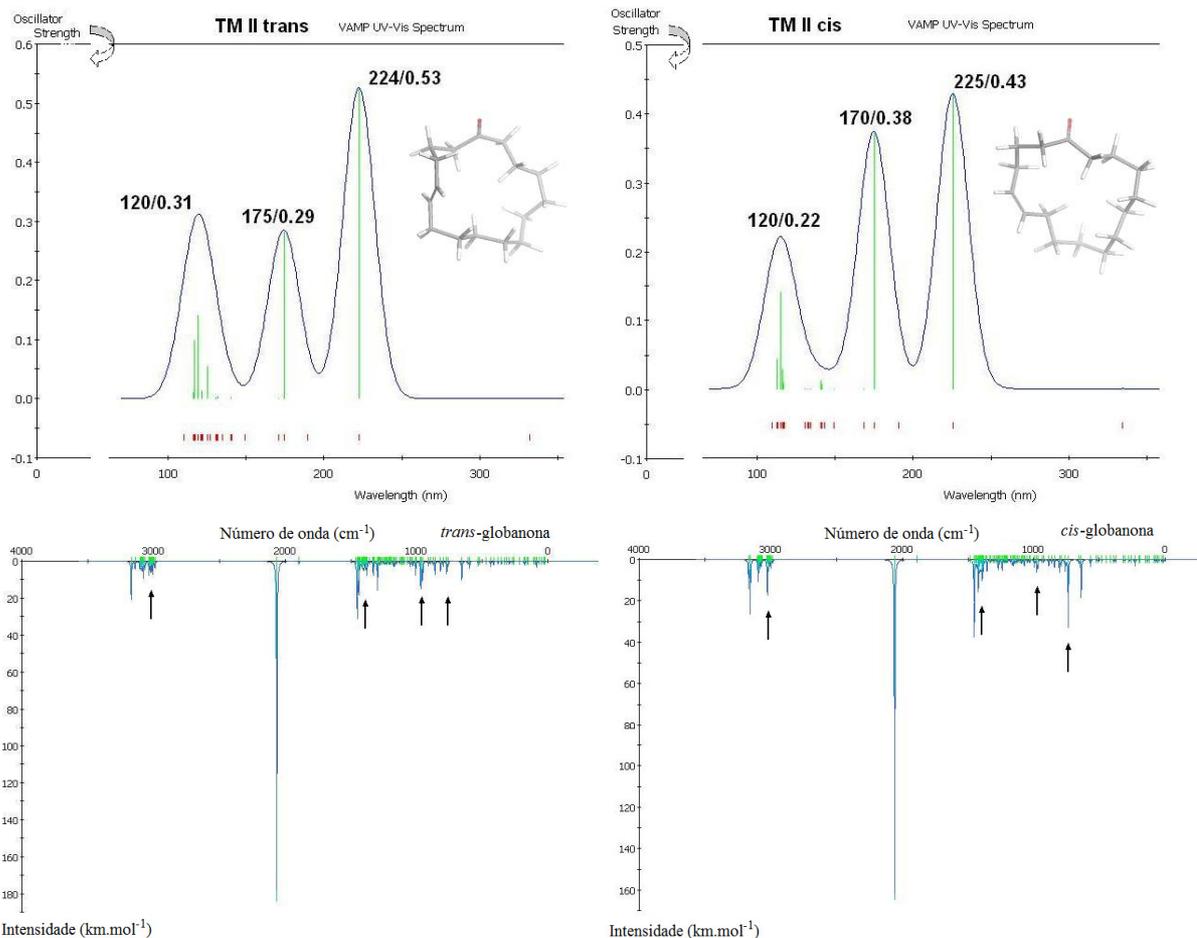


Figura 84. Espectros teóricos para UV-Vis e IR, pelo método AM1, para a *cis*-globanona C' (gráficos à esquerda) e a *trans*-globanona D' (à direita).

Em ambos os espectros de IV para os isômeros da globanona vêem-se diversos picos muito pouco intensos na região de 500 a 1500 cm^{-1} ; a seguir há um pico só e muito intenso, um pouco superior aos 2000 cm^{-1} ; e então outros picos pouco intensos entre 3000 e 3200 cm^{-1} . Em 3000, 1400, 900 e 750 cm^{-1} , os picos apresentam valores pronunciadamente diferentes para cada um dos isômeros. Pode-se concluir que há deficiência da técnica na previsão das freqüências e modos vibracionais no IV para a globanona. Contudo, a tabela a seguir fornece interpretação mais detalhada dos modos vibracionais mais relevantes para os isômeros aqui analisados.

Tabela 38. Principais freqüências teóricas, por AM1, para os isômeros da globanona.

| <i>Cis-globanona C'</i> | | |
|-------------------------------------|--|--|
| Freqüência (cm⁻¹) | Interpretação | Intensidade (kcal.mol⁻¹) |
| 747,25 | Deformação simétrica das ligações C5-H e C6-H | 32,79 |
| 925,79 | Deformação antissimétrica das ligações C5-H e C6-H | 1,16 |
| 1891,39 | Estiramento da ligação C=C | 0,24 |
| 2057,87 | Estiramento da ligação C=O | 292,98 |
| 3094,90 | Estiramento simétrico das ligações C-H alifáticas | 8,73 |
| 3025,48 | Estiramento antissimétrico das ligações C-H alifáticas | 14,14 |
| 3167,80 | Estiramento simétrico das ligações C5-H e C6-H | 13,37 |
| 3154,75 | Estiramento antissimétrico das ligações C5-H e C6-H | 25,95 |
| <i>Trans-globanona D'</i> | | |
| Freqüência (cm⁻¹) | Interpretação | Intensidade (kcal.mol⁻¹) |
| 954,79 | Deformação simétrica das ligações C5-H e C6-H | 10,65 |
| 970,92 | Deformação antissimétrica das ligações C5-H e C6-H | 10,89 |
| 1894,37 | Estiramento da ligação C=C | 1,28 |
| 2062,35 | Estiramento da ligação C=O | 184,52 |
| 3078,56 | Estiramento simétrico das ligações C-H alifáticas | 5,35 |
| 3034,17 | Estiramento antissimétrico das ligações C-H alifáticas | 7,30 |
| 3139,89 | Estiramento simétrico das ligações C5-H e C6-H | 3,87 |
| 3169,63 | Estiramento antissimétrico das ligações C5-H e C6-H | 21,46 |

Para os isômeros há uma inversão na previsão das freqüências dos estiramentos simétricos e antissimétricos das ligações C-H dos grupos CH₂:

enquanto estes deveriam aparecer em freqüências superiores aos simétricos, por AM1 se prevê o contrário. A faixa teórica de ocorrência destes estiramentos (2986 a 3102 cm^{-1} para o isômero *cis*, e 2989 a 3103 cm^{-1} para o isômero *trans*) está quase 200 cm^{-1} deslocada da banda experimental (cuja base ocupa os 2800 aos 3000 cm^{-1}). O estiramento da carbonila ocorre a freqüências muito próximas para os isômeros (2057,87 e 2062,35 cm^{-1} , respectivamente), mas dista em 300 cm^{-1} da banda experimental, centrada em 1713 cm^{-1} . Também para o cálculo do estiramento C=C, os valores encontrados estão deslocados em 200 cm^{-1} para a esquerda no espectro. Somente a previsão das deformações tipo *bending* das ligações dos H nos Csp^2 concorda com a faixa experimental (680-1000 cm^{-1}), bem como com os resultados obtidos por DFT.

Para validação do espectro da globanona por AM1 poderiam ser subtraídos de todos os picos teóricos o valor de 200 cm^{-1} a fim de obter um resultado coincidente com o experimental. Não é possível encontrar uma relação que corrija as intensidades dos modos vibracionais, a qual seria necessária neste caso, pois o espectro cobre somente os dois extremos (picos muito ou muito pouco intensos).

3.4.3 Avaliação da globanona segundo a teoria vibracional

Adotando os resultados obtidos por DFT, cujos valores correspondem imediatamente aos experimentais (o que não ocorreu por AM1), têm-se os seguintes resultados, próximos às bandas de 700, 1000 e 1500 cm^{-1} , selecionando as freqüências dentro da margem de $\pm 30 \text{ cm}^{-1}$:

Tabela 39. Listagem das freqüências teóricas próximas a 700, 1000 e 1500 cm^{-1} , obtidas por DFT para a *cis*-globanona C' e a *trans*-globanona D'.

| <i>Cis</i> -globanona C' | | | <i>Trans</i> -globanona D' | | |
|--------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Número* | ν (cm^{-1}) | I (km.mol^{-1}) | Número* | ν (cm^{-1}) | I (km.mol^{-1}) |
| 28 | 632,73 | 5,31 | 28 | 622,22 | 6,89 |
| 29 | 683,59 | 3,98 | 29 | 698,14 | 5,81 |
| 30 | 708,31 | 26,96 | 30 | 723,80 | 5,73 |
| 31 | 711,94 | 4,49 | 31 | 725,03 | 2,22 |

| | | | | | |
|-----------|----------------|-------------|-----------|----------------|--------------|
| 32 | 734,59 | 5,03 | 32 | 743,97 | 6,94 |
| 45 | 969,63 | 1,79 | 44 | 957,25 | 3,10 |
| 46 | 974,43 | 1,20 | 45 | 978,58 | 5,48 |
| 47 | 985,03 | 5,18 | 46 | 993,99 | 17,91 |
| 48 | 999,41 | 9,19 | 47 | 1001,56 | 14,62 |
| 49 | 1003,12 | 2,00 | 48 | 1005,78 | 0,75 |
| 50 | 1021,87 | 9,3 | 49 | 1016,96 | 6,90 |
| 51 | 1036,52 | 1,75 | 50 | 1030,66 | 10,86 |
| 98 | 1459,60 | 2,76 | 98 | 1468,40 | 15,85 |
| 99 | 1474,79 | 5,81 | 99 | 1473,67 | 9,55 |
| 100 | 1687,82 | 0,56 | 100 | 1706,03 | 3,19 |

*Número estipulado para o referente modo vibracional.

Considerando o isômero *cis*, a frequência em 632,73 cm⁻¹ corresponde a um *rocking* de alguns dos grupos CH₂, e aquela em 734,59 cm⁻¹, a um *wagging* dos grupos CH₂ nos C7 e C8; por sua vez, as frequências contribuintes também são deformações tipo *wagging* da cadeia, incluindo o mesmo tipo de vibração dos H nos carbonos insaturados. Em 969,63 cm⁻¹ há uma deformação antissimétrica tipo *bending* destes hidrogênios, e em 1036,52, observa-se neles a deformação tipo *scissoring*; todas as frequências intermediárias são de *twisting* de todos os grupos CH₂ da cadeia. As frequências em 1459,60 e 1474,79 correspondem a um *scissoring* das ligações C-H nos C7, C11, C12 e C13; e a frequência seguinte, como já fora mencionado, ao estiramento da ligação C=C. Os três modos vibracionais que constituem a primeira banda geram uma frequência central em 705,82 cm⁻¹, e os cinco modos vibracionais entre 974,43 e 1021,87 cm⁻¹ obtêm um valor centrado em 1003,57 cm⁻¹: valores estes praticamente idênticos aos esperados em 700 e 1000 cm⁻¹. Há uma diferença de 25 cm⁻¹ entre a frequência teórica e a banda almiscarada em 1500 cm⁻¹, o que continua dentro da margem dos 30 cm⁻¹ de erro.

A frequência em 622,22 cm⁻¹ da *trans*-globanona diz respeito ao *rocking* da cadeia carbônica, deformação especialmente pronunciada nos C16, C1, C2 e C3; em 147,97 cm⁻¹ vê-se um *wagging* sutil de todos grupos CH₂ da molécula. Ora, essas duas frequências não contribuem para a banda em 700 cm⁻¹; no intervalo entre elas vêem-se deformações tipo *wagging* bastante pronunciadas nos C8 ao C14 (em 698,14 cm⁻¹), C13 ao C2 (em 725,03 cm⁻¹) e em toda molécula, inclusive

nos H da dupla ligação (em $723,80\text{ cm}^{-1}$). A frequência central resultante destas contribuições é $713,16\text{ cm}^{-1}$. Para a banda em 1000 cm^{-1} contribuem alguns estiramentos de ligações C-C, *wagging* dos grupos CH_2 e *bending* antissimétrico dos H nos C5 e C6. As frequências anteriores e posteriores a este grupo correspondem a um *twist* não muito intenso de todos os grupos CH_2 da molécula. Assim, a frequência central para esta banda é $998,22\text{ cm}^{-1}$. Por fim, para a banda em 1500 cm^{-1} há somente a frequência em $1473,67\text{ cm}^{-1}$, do *scissoring* dos grupos CH_2 nos C11 a C15; em 1468 , há um *scissoring* nos C8 a C10 e, em $1706,03\text{ cm}^{-1}$, como já mencionado, o estiramento da dupla ligação entre os C6 e C7.



A metodologia adotada para os cálculos DFT foi capaz de prever com precisão os espectros teóricos para todos os odorantes em análise, à exceção das bandas relativas aos estiramentos das ligações C-H dos grupos CH_2 e CH_3 nos macrociclos. Para o galaxolídeo, as frequências previstas teoricamente para estes estiramentos caíram na mesma região daquelas previstas para os macrociclos, mas os espectros experimentais destes assinalaram os picos em 2880 e 2920 , aproximadamente, ao passo que, para o galaxolídeo, não se encontrou nos bancos de dados públicos seu espectro experimental. Para toda interpretação a margem de erro adotada foi de $\pm 30\text{ cm}^{-1}$, valor muito razoável quando da interpretação de espectros experimentais. Assim, dentre todos os odorantes, aquele cujo espectro fora mais bem previsto em teoria, é o galaxolídeo. Corroboram para esta conclusão o fato de que um mesmo modo vibracional correspondeu a uma mesma frequência em ambos os isômeros, excetuando as deformações e estiramentos na metila no ciclopentano, cuja substituição distingue os isômeros: (4*S*,7*R*)-galaxolídeo e (4*S*,7*S*)-galaxolídeo. Os modos vibracionais relativos a este grupo ainda mantiveram a coerência observada quando da análise das energias conformacionais: como consequência da maior estabilidade do isômero *S*, estes modos apresentaram valores menores, em cm^{-1} , quando comparados com os modos do isômero *R*. Outra observação exclusiva ao galaxolídeo é de que o espectro gerado por AM1 também ficou próximo daquele por DFT, distanciando-se somente nas extremidades do espectro: para os modos

vibracionais cujas freqüências eram inferiores a 1000 cm^{-1} ou superiores a 2800 cm^{-1} , houve um incremento de cerca de 100 cm^{-1} nos valores obtidos por AM1 em relação aos resultados dos cálculos DFT.

Quanto aos cálculos por AM1, observou-se um deslocamento de 100 a 300 cm^{-1} na previsão dos modos vibracionais. Somente para a globanona todas as previsões apresentaram um mesmo incremento de 200 cm^{-1} nos seus resultados; para os demais macrociclos, cada pico teórico distanciou-se de sua freqüência experimental em um valor específico, inviabilizando o emprego destes espectros para avaliação do odor. Houve, contudo, uma repetição dos valores observados: o estiramento da ligação C=O da acila caiu em 2070 cm^{-1} , aproximadamente; os estiramentos das ligações C-H dos grupos CH_2 e CH_3 ocorreram em tornos dos $2900, 300\text{ cm}^{-1}$; e os estiramentos C-O, perto dos 1500 cm^{-1} . Outro erro recorrente foi o de prever uma freqüência menor para um dado estiramento antissimétrico, e uma freqüência maior para o simétrico. Isto pode ser observado, por exemplo, para os estiramentos das ligações C-H alifático em ambos os isômeros da globanona e do exaltolídeo. Por fim, as intensidades máximas definidas por AM1 corresponderam a quase a metade das intensidades máximas geradas por DFT, de tal forma que os modos vibracionais ocuparam sempre os extremos de intensidade (ou muito intensos ou muito pouco intensos), eliminando as intensidades intermediárias. Isto dificulta a interpretação do espectro na medida em que se deixa de contemplar o real peso da contribuição de cada modo vibracional.

Por fim, a aproximação formal adotada para determinação da freqüência central tem por finalidade saber medianamente onde no espectro estaria o centro da banda teórica em análise (banda que seria formada pela contribuição dos diversos modos vibracionais a apresentar uma comum deformação), e poder então comparar este valor com o perfil traçado pela teoria vibracional. Os resultados encontrados são todos muito positivos, visto que o centro destas bandas é praticamente coincidente com as da teoria vibracional, ou, quando muito, distantes em no máximo 28 cm^{-1} . Para todos os odorantes, em 700 cm^{-1} são contempladas deformações tipo *wag* dos H dos grupos CH_2 ou estiramentos das ligações C-H; em 1000 cm^{-1} observam-se deformações como *rock* ou *wag* destes mesmos grupos; e as freqüências em 1500 cm^{-1} corresponderam todas às deformações *scissor* destes grupos.

Conclusões

Capítulo 4

Abordagem da Química das Fragrâncias de Almíscares por Estudos Teóricos e Espectroscópicos.

05/03/2010

Tendo, por fim, sido concluída a análise dos resultados após cada etapa da metodologia proposta, este capítulo versará sobre a avaliação dos resultados alcançados, tendo por norte os objetivos traçados.

O maior questionamento que motivou esta dissertação pode ser assim formulado: é possível prever teoricamente o odor de um determinado composto? Na literatura encontra-se a teoria vibracional, que defende que o reconhecimento biológico do odorante se dá pela leitura dos modos vibracionais do mesmo; assim, a previsão teórica destes modos poderia antecipar o comportamento “odor” da molécula. A partir da formação de um banco de dados particular, a teoria vibracional pôde especificar a exigência de determinadas bandas no espectro de IV que seriam necessárias para caracterizar o odor: ou um almíscar, ou violeta, âmbar, cítrico, etc. Adotando estas premissas como verdadeiras, nesta dissertação sete odorantes almiscarados, todos de comprovada atividade, tiveram seus espectros previstos teoricamente e balizados segundo as exigências da teoria vibracional: hão de ter em comum quatro bandas, de 400 cm^{-1} de largura, centradas aproximadamente nas frequências de 700, 1000, 1500 e 2200 cm^{-1} .

O pentadecanolídeo, (*R*)-exaltolídeo e (*S*)-exaltolídeo almíscares naturais e costumam vir associados na natureza. Muito semelhantes estruturalmente, o primeiro é uma lactona macrocíclica, de 16 membros, cuja síntese total já fora alvo de estudos nos Laboratórios de Síntese do IQ-UnB; os dois últimos são derivados ω -substituído do primeiro, podendo a metila adotar a conformação *R* ou *S* na cadeia. A globanona é uma cicloalquenona ainda mais simples em sua estrutura química, cujo isômero *cis* é extraído de plantas. Como não se encontrou nenhum artigo que excluísse o odor almiscarado do isômero *trans* da globanona, este também foi estudado. Por fim, de origem completamente sintética, e representando um almíscar de geração mais recente, tem-se o galaxolídeo e seus isômeros: apresentam odor somente aqueles 4*S* substituídos. Logo, foram estudados o (4*S*,7*R*)-galaxolídeo e o (4*S*,7*S*)-galaxolídeo.

Para se dar a correta previsão do espectro de IV, a estrutura analisada deve antes corresponder a sua situação otimizada em termos de conformação espacial e estabilidade energética. Para começar acertadamente este estudo, trajetórias de

dinâmica foram conduzidas, a diferentes temperaturas (450, 550 e 650 K) e tempos de simulação (300 a 1000 ps). Tomando por resposta positiva a varredura de todo espaço conformacional desta classe de moléculas, chegou-se à conclusão de que os resultados alcançados a 650 K e 300 ps eram suficientes para alcançar nossos objetivos. Para os macrociclos em estudo, isto correspondeu à visualização das situações de extrema torção e relaxação, contração e alongamento em torno dos eixos cartesianos, além da adoção de todas as possíveis disposições relativas entre os grupos metila-acila, ou acila-cadeia carbônica, ou ainda carbonila-ligação dupla C=C. O galaxolídeo, muito mais rígido que os macrociclos, distinguia-se na limitada liberdade do oxigênio e da metila em C7, dentro de seus ciclos de 6 e 5 membros, respectivamente. Todas as conformações representativas de tais disposições foram então minimizadas por MM podendo-se, então, eleger quais confórmeros são mais ou menos energéticos, em função de suas características geométricas. Os confórmeros de menor energia foram encontrados quando os grupos funcionais se acomodaram numa situação de máxima distância entre si. Para esta etapa de cálculos já se obteve a informação de que o isômero *cis* da globanona é mais estável do que o *trans*; e de que (*S*)-exaltolídeo é mais estável do que (*R*)-exaltolídeo. Como a diferença de energia entre os confórmeros mais estáveis para os isômeros do galaxolídeo não superou o valor de 1 kcal.mol⁻¹, não é possível afirmar sobre qual seria a isomeria favorável energeticamente para o galaxolídeo, segundo esta etapa metodológica.

Naturalmente, os resultados provenientes de MM são limitados de *per si*: tendo em mãos, porém, um conjunto satisfatório de conformações triadas, foram iniciados os cálculos *ab initio* para a correção final das geometrias. Em cada etapa da minimização (*course*, *medium* e *fine*) foi-se refinando o gradiente de convergência, de forma a se obter, na etapa final, um resultado cujo algarismo duvidoso é o da sétima casa decimal. A diferença de energia entre *cis* e *trans*-globanona foi de -0,96 kcal.mol⁻¹, entre (*S*) e (*R*)-exaltolídeo foi igual a -1,88 kcal.mol⁻¹ e, entre (4*S*,7*S*) e (4*S*,7*R*)-galaxolídeo, de -3,28 kcal.mol⁻¹, sendo em todos os casos, o primeiro isômero mais estável que o segundo. Entre os estereoisômeros a diferença é pequena, e reside no fato de que, em (*Z*), os hidrogênios vicinais podem se encontrar igualmente distantes da carbonila, enquanto que, em (*E*), a dupla ligação e

a carbonila melhor se acomodam no espaço quando ortogonalmente dispostas. Entre os isômeros ópticos do galaxolídeo observa-se que, nas conformações mais estáveis de (7*S*), a metila substituída no carbono C7 encontrava-se num máximo de distância das quatro metilas substituídas nos carbonos vizinhos, minimizando o efeito estérico resultante. O mesmo não se observa nas conformações mais estáveis de (7*R*). Também as diferenças entre os isômeros do exaltolídeo se devem a razões estéricas, que se encontram minimizadas na conformação (*S*). Uma diversidade de outras informações foi obtida por DFT: algumas, como as propriedades termodinâmicas dos odorantes, calor de formação, energia de Fermi poderiam ser comparadas com os valores experimentais, a fim de validar os resultados. Outras, como os contornos dos orbitais de fronteira e dos potenciais eletrostáticos serão em breve empregadas para o *docking* destes odorantes na OBP ou na proteína-G. As densidades de carga são relevantes para leitura da intensidade dos modos vibracionais previstos teoricamente.

Estes cálculos vibracionais são, de longe, os que mais oneram em tempo e dependem fundamentalmente da capacidade de processamento da máquina – estes são fatores limitativos importantes, pois as frequências calculadas através de modelos *ab initio* são essenciais neste projeto. Como teríamos efetivamente desejado, todos os modos vibracionais previstos por DFT corresponderam às bandas conhecidas experimentalmente, com exceção dos estiramentos das ligações C-H nos grupos CH₂, os quais, efetuando a subtração de 100 cm⁻¹ nos valores teóricos passam, então, a representar fidedignamente os resultados experimentais. As intensidades encontradas assumiram todos os valores possíveis, semelhantes àqueles dos espectros coletados nos bancos de dados. Deformações simétricas apareceram em frequências inferiores às antissimétricas, tal como deve ser. Infelizmente os recursos disponíveis no programa DMol³ não foram capazes de convoluir satisfatoriamente os picos encontrados, obrigando a análise a se basear na seqüência de modos vibracionais dentro de uma região do espectro, ao invés de trabalhar com as bandas. Para facilitar a discussão, a aproximação de uma “frequência central” foi adotada. O melhor espectro obtido por DFT foi o do galaxolídeo, uma vez que os resultados foram coincidentes entre os isômeros, à exceção dos modos vibracionais envolvendo as ligações C7-metila e C-H desta

metila. Ademais, nenhum ajuste dos dados teóricos se fez necessário para que houvesse a compatibilidade com os resultados experimentais.

Em relação aos espectros gerados por AM1, somente aqueles para o galaxolídeo eram próximos aos experimentais, apresentando distorções nas regiões extremas do espectro ($\nu \leq 1000 \text{ cm}^{-1}$ e $\nu \geq 2800 \text{ cm}^{-1}$). Para a globanona, seria necessário subtrair de todos os modos vibracionais teóricos o valor de 200 cm^{-1} para se chegar aos valores experimentais, diferença que não se pode ignorar. Quanto ao exaltolídeo e pentadecanolídeo, nenhum ajuste se fez viável, visto que cada modo vibracional teórico distanciou-se do experimental a um valor único (por exemplo, para o pentadecanolídeo o estiramento da acila caiu numa frequência quase 1000 cm^{-1} superior à esperada, enquanto os estiramentos C-O, em mais de 200 cm^{-1}). A técnica também falha em prever a energia final das conformações, uma vez que os isômeros do galaxolídeo e da globanona apresentaram iguais valores para suas energias, conformações estas geradas por DFT, ou seja, já distintas energeticamente. O grande mérito dos cálculos por AM1 consistiu na adequada previsão dos espectros de ^{13}C para todos os odorantes, consumindo um tempo muitíssimo reduzido. Houve somente uma incoerência dos dados teóricos frente aos experimentais no tocante aos deslocamentos químicos dos carbonos α e ω à acila/carbonila para os macrociclos, e dos carbonos das metilas substituídas no ciclopentano, para o galaxolídeo; ainda assim, a avaliação destes resultados é positiva. Como perspectiva de trabalho, fica a possibilidade de se testar uma melhora dos resultados com o emprego do método quântico semi-empírico PM3, por exemplo.

Tornando à teoria vibracional, todos os dados experimentais e teóricos se mostraram coerentes com a exigência das bandas em 700 , 1000 e 1500 cm^{-1} : estas bandas são comuns a todos os compostos, e talvez representem o denominador comum entre almíscares macrocíclicos, policíclicos, nitro-derivados e ésteres de cadeia aberta. Ocorrem nestas regiões deformações tipo *wag* dos hidrogênios dos grupos CH_2 ou estiramentos das ligações C-H; deformações tipo *rock* ou *wag* destes mesmos grupos; e deformações *scissor* dos grupos CH_2 , respectivamente. Ou seja, nenhuma ligação com heteroátomos, ou ligações duplas ou triplas entre carbonos,

deformada ou estirada, parece ser imprescindível para o reconhecimento do odor almíscar. Na química das fragrâncias, para esta classe de odor e para os odorantes estudados, a presença destes heteroátomos parece ser necessária para a efetivação de interação entre o odorante e a proteína G, ou a OBP; é necessária para o aumento do peso molecular, tornando o composto mais lipofílico e, assim, mantendo-o sobre a pele por mais tempo; mas não é necessária para um incremento do odor. Assim, os dados obtidos por DFT se mostraram bem ajustados à teoria vibracional, comprovando a viabilidade da previsão teórica da atividade “odor” (naturalmente, isto é válido para o limitado conjunto de odorantes analisados). A única não-correspondência encontrada consiste na expectativa da existência de uma banda em 2200 cm^{-1} : acontece que esta região do espectro de IV se refere a estiramentos de ligações triplas de alquinos e nitrilas, funções orgânicas ausentes em todos os almíscars apresentados pelo próprio autor, em um de seus artigos.¹⁴ Assim, a única explicação possível é a de que, nesta região, um espectro de IV não se assemelha a um de *IETS*. Para sanar esta dúvida, o espalhamento não-eletrônico *IETS* teria que ter seu espectro reproduzido teoricamente para os odorantes aqui estudados; contudo, é muito mais simples obter um espectro de IV teórica e experimentalmente, e a aproximação do espectro de *IETS* ao de IV perderia sua validade. O preenchimento destas lacunas se dará em estudos posteriores.

Bibliografia

Capítulo 5

Abordagem da Química das Fragrâncias de Almíscares por Estudos Teóricos e Espectroscópicos.

05/03/2010

1. Grammera, K.; Finka, B.; Neaveb, N.; *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* **2005**, 118, 135.
2. Fráter, G.; Bajgrowicz, J. A.; Kraft, P.; *Tetrah.* **1998**, 54, 7633.
3. a) Turin, L.; Sanchez, T.; *Perfumes: the A-Z guide*; New York, NY: Ed. Penguin Book, 2009; b) http://www.rsc.org/Chemsoc/Activities/Perkin/2006/minisite_perkin_chemical.html, acessado em dezembro de 2009.
4. Retondo, C. G., Faria, P.; *Química das Sensações*; Campinas, SP: Editora Átomo, 2006.
5. http://www.mre.gov.br/portugues/noticiario/nacional/selecao_detalhe3.asp?ID_RESENHA=482934, acessado em setembro de 2008.
6. Leffingwell, J. C.; *Leffingwell Reports* **2002**, 2(1),1.
7. Breer, H.; *Anal Bioanal Chem* **2003**, 377, 427.
8. Lacazette, E. et al. ; *Hum. Mol. Gen.* **2000**, 9(2), 289.
9. Malnic, B.; Godfrey, P. A.; Buck; L. B.; *PNAS*, **2004** , 101 (8), 2584.
10. Gaillard, I.; Rouquier, S.; Giorgi, D.; *Cell. Mol. Life Sci.* **2004**, 61, 456.
11. Gottfried, J. A.; Winston, J. S.; Dolan, R. J.; *Neuron* **2006**, (49), 467; Patrick Hummel, P.; Vaidehi, N.; Floriano, W.B.; Hall, S. E.; Goddard, W. A.; *Protein Sci.* **2005**, (14), 703.
12. Saiyasombati, P.; Kasting, G.B.; *Int. J. Cosmet. Sci.* **2003**, 25, 235; Kasting, G. B.; Saiyasombati, P.; *Int. J. Cosmet. Sci.* **2001**, 23, 49.
13. Rossiter, K. J.; *Chem. Rev.* **1996**, 96, 3201.
14. Turin, L.; *J. theor. Biol.* **2002**, 216, 367.
15. Dyson, G. M.; *Chem. Ind.* **1938**, 57, 647.
16. Turin, L.; *Chem. Senses* **1996**, 21, 773.
17. Turin, L.; Yoshii, F.; *Structure-odor relationships: a modern perspective*, capítulo de "Handbook of olfaction and gestation"; New York, NY: RL editor, 2ª Ed., 2003.
18. Sleigh, A. K.; Phillips, W. A.; Adkins, C. J.; Taylor, M. E.; *J. Phys. C: Solid State Phys.* **1986**,19, 6645.
19. Hettinger, T. P.; *Chem. Senses* **2008**, 33, 575.
20. http://en.wikipedia.org/wiki/Luca_Turin, acessado em novembro de 2009.
21. Kraft, P.; Fráter, G.; *Chirality* **2001**, 13, 388.
22. Brookes, J. C.; Hatoutsiou, F.; Horsfiel, A. P.; Stoneham, A. M.; *Phys. Rev. Lett.* **2007**, 98, PRL 038101.
23. Mahajan, J. R.; Araújo, H. C. *Synthesis* 1981, 49.
24. a) Mahajan, J. R.; Resck, I. S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1996**, 20, 3809; b) Mahajan, J. R.; Resck, I. S. *J. Braz. Chem. Soc.* **1997**, 7, 97.
25. <http://decs2008.homolog.bvsalud.org/>, acessado em maio de 2009.
26. Homes, V.; *No Licence to Kill: the Population and Harvest of Musk Deer and Trade in Musk in the Russian Federation and Mongolia*. Ed. TRAFFIC Europe. (**2004**).
27. Mahajan, J. R.; *Química Nova* (**1982**), outubro ,118.
28. a) Mahajan, J. R.; Resck, I. S.; *J. Chem. Soc. Chem Commun.* **1993**, 1748. b) Mahajan, J. R.; Resck, I. S.; *Synth. Commun.* **1996**, 20, 3809. c) Mahajan, J. R.; Resck, I. S.; *J. Braz. Chem. Soc.* **1997**, 7, 97.
29. Mahajan, J. R.; Botelho, J. R.; Resck, I. S. **1990**, 1, 13.
30. Fráter, G.; Müller, U.; Kraft, P.; *Helvetica Chimica Acta* (**1999**), 82, 1656.

31. <http://en.academic.ru/pictures/enwiki/77/Moschustier.jpg>; http://amur-heilong.net/pho/03_species/wildlife_trade/images/image/Grigori%20MAZMANYANTS-kabarga.JPG; www.advantagewildlifesolutions.com/muskkrat1.jpg, acessados em dezembro de 2009.
32. a) Cherqaoui, D.; Esseffar, M' H.; Villemin, D.; Cense, J-M; Chastrette M.; Zakarya, D.; *New J. Chem.* (1998), 22, 839, DOI: 10.1039/a709269. b) <http://www.bojensen.net/EssentialOilsEng/EssentialOils20/EssentialOils20.htm>. c) <http://perfumesbighouse.blogspot.com/2009/03/almiscar-animal-vegetal-e-artificial.html>. d) http://www.abifra.org.br/manual/%C3%8DndiceAlfab%C3%A9tico_dos_Ingredientes.pdf. e) <http://www.thegoodscentscompany.com/data/rw1025151.html>
33. Adalberto Vieira Rocha. Estudos estereoquímicos e estruturais para um mapeamento farmacofórico de antagonistas do PAF. 2004. 178 f. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade de Brasília, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico. *Orientador*: Elaine Rose Maia.
34. Maria Aparecida da Silva Prado. Estudo Estrutural de Oligômeros por Dinâmica Molecular. 1999. 121 f. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade de Brasília, Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior. *Orientador*: Elaine Rose Maia.
35. Prado, M. A. S.; Maia, E. R.; Estudo Estrutural de Polímeros I Fundamentos Teóricos. Boletim SBMAC (Rio de Janeiro), v. VII, p. 59-83, 2006.
36. Maia, E. R.; Prado, M. A. S.; Estudo Estrutural de Polímeros II Dinâmica do Polietileno de 100 unidades de Repetição. Boletim SBMAC (Rio de Janeiro), v. VII, p. 85-101, 2006.
37. Accelrys : Materials Studio/Builder/Analysis/Discover/DMol3 /VAMP programs, 4.4 version. 9685 Scranton Road, San Diego, CA 92121-3752, USA.
38. Adão Lincon Bezerra Montel. Avaliação *in silico* de inserções de boro em moléculas com atividade farmacológica. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade de Brasília. *Orientador*: Kleber Carlos Mundim.
39. a) [Maia, E. R., Rodovalho, W., Resck, I. S., Magalhães, D. R. B.. NMR, MD and DFT quantum studies of the 1,4-addition products of hydantoin derivatives. XV Brazilian Symposium on Theoretical Chemistry \(XV SBQT\), 2009, p. Erro! Indicador não definido.-25.](#) b) [Maia, E. R., Resck, I. S., Magalhães, D. R. B.. Predicting odor from IR theoretical spectrum: pentadecanolide and other six musks in analysis. XV Brazilian Symposium on Theoretical Chemistry \(XV SBQT\), 2009, p. Erro! Indicador não definido.-30.](#)
40. Maple, J.R.; Hwang, M-J.; Stockfisch, T.P.; Dinur. U.; Waldman, M.; Ewig, C.S.; Hagler, A.T *J Comput Chem.*, **1994**, *15*, 162.
41. Dinur U, Hagler AT. 1991. New Approaches to Empirical Force Fields In: Lipkowitz KB Boyd DB (ed) *Reviews in Computational Chemistry* pp 99-164 vol. 2. Wiley-VCH, New York
42. Cornell, W.D.; Cieplak, P.; Bayly, C.I.; Gould, I.R.; Merz, Jr. K.M.; Ferguson, D.M.; Spellmeyer, D.C.; Fox, T.; Caldwell, J.W.; Kollman, P.A.; *J Am Chem Soc*, **1995**, *117*, 5179.
43. Accelrys. Materials Studio Software Builder/Analysis/Discover/DMol3/VAMP programs. *On-line help*. 9685 Scranton Road, San Diego, CA 92121-3752, USA.

44. Pople, J. A.; Santry, D. P.; *J. Chem. Phys.*, **1965**, *43*, 129.
45. Pople, J. A.; Segal, G. A.; *J. Chem. Phys.*, **1965**, *43*, 136; **1966**, *44*, 3289.
46. Pople, J. A.; Beveridge, D. L.; Dobosh, P. A.; *J. Chem. Phys.*, **1967**, *47*, 2026.
47. Dewar, M. J. S.; Zoebisch, E. G.; Healy, E. F.; Stewart, J. J. P.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 3902.
48. Stewart, J. J. P.; *J. Comput. Chem.*, **1989**, *10*, 209; *QCPU Bull.*, **1989**, *9*, 80.
49. Stewart, J. J. P.; *J. Mol. Model.*, **2007**, *13*, 1173.
50. Stewart J.J.P.1983. MOPAC. In: *QCPE Bull* 3, 43. Exchange QCP, Program 455 (ed). Bloomington, IN, USA: University of Indiana
51. Szabo, A.; Ostlund, N. S.; *Modern Quantum Chemistry: Introduction to Advanced Electronic Structure Theory*, Ed. Dover Publications, **1989**, Mineola, New York-EUA.
52. Delley, B.; *Chem. Phys. Lett.*, **1986**, *110*, 329.
53. Delley, B.; *J. Chem. Phys.*, **1990**, *92*, 508.
54. Delley, B.; *J. Phys. Chem.*, **1996**, *100*, 6107.
55. Delley, B.; (1991) In: Andzelm JW and Labanowski JK (ed) *DMol Methodology and Applications In : Density Functional Methods in Chemistry* pp101-108. Springer-Verlag, New-York.
57. Perdew, J. P.; Wang, Y.; *Phys. Rev. B*, **1992**, *45*, 13244.
58. Hammer, B.; Hansen, L. B.; Norskov, J. K.; *Phys. Rev. B*, **1999**, *59*, 7413.
59. a) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G.; *Phys. Rev. B*, **1988**, *37*, 786. B) Becke, A. D.; *J. Chem. Phys.*, **1988**, *88*, 2547.
60. Pulay, P.; *J. Comput. Chem.*, **1982**, *3*, 556.
61. Delley, B. in *Modern Density Functional Theory: A Tool for Chemistry*; Seminario, J. M., Politzer, P., Eds., *Theoretical and Computational Chemistry, Vol. 2*, Elsevier Science: Amsterdam (1995).
62. Singh, C. U.; Kollman, P. A.; *J. Comput. Chem.*, **1984**, *5*, 129.
63. Mackay, D.H.J.; Cross, A.J.; Hagler, A.T.; 1990. The role of energy minimization in simulation strategies of biomolecular systems. In: Fasman GD (ed) *Prediction of Protein Structure and the Principles of Protein Conformation.*, pp 317-358 vol. 1 chap. 7. Plenum Press, New York
64. Dauber-Osguthorpe P.; Roberts, V.A.; Osguthorpe, D.J.; Wolff, J.; Genest, M.; Hagler, A.T.; *Proteins*, **1998**, *34*, 31.
66. Stull, D. R.; Prophet, H. *JANAF Thermochemical Tables*, 2nd Edition, *Nat. Stand. Ref. Data Ser., Nat. Bur. Stand. (U.S.)*, **1971**, *37*, 4-12.
67. Wilson, E. B.; Decius, J. C.; Cross, P. C. *Molecular Vibrations*, Dover: New York (1955)
68. Clark, T.; Rauhut, G.; Breindl, A.; *J. Mol. Mod.*, **1995**, *1*, 22.
69. <http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/chemistry> SDBS n°18261
70. Silverstein, R.M.; Bassker, G.C.; Morrill, T.C.. *Spectroscopic Identification of Organic Compounds*. 7th ed. New York: John Wiley and Sons, 2005.
71. <http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/chemistry>. SDBS n°7732

Electrostatic potential changes

| Atom no. | Type | Charge | sym.Charge | meth/eqv.Charge | Atom no. | Type | Charge | sym.Charge | meth/eqv.Charge |
|----------|------|---------|------------|-----------------|----------|------|--------|------------|-----------------|
| 1 | C | 0.0217 | 0.0217 | 0.0217 | 24 | H | 0.0455 | 0.0455 | 0.0455 |
| 2 | C | -0.0321 | -0.0321 | -0.0321 | 25 | H | 0.0511 | 0.0511 | 0.0511 |
| 3 | C | -0.1230 | -0.1230 | -0.1230 | 26 | H | 0.0351 | 0.0351 | 0.0351 |
| 4 | C | -0.1187 | -0.1187 | -0.1187 | 27 | H | 0.0368 | 0.0368 | 0.0368 |
| 5 | C | -0.0390 | -0.0390 | -0.0390 | 28 | H | 0.0584 | 0.0584 | 0.0584 |
| 6 | C | -0.1201 | -0.1201 | -0.1201 | 29 | H | 0.0466 | 0.0466 | 0.0466 |
| 7 | C | -0.1009 | -0.1009 | -0.1009 | 30 | H | 0.0483 | 0.0483 | 0.0483 |
| 8 | C | -0.0704 | -0.0704 | -0.0704 | 31 | H | 0.0446 | 0.0446 | 0.0446 |
| 9 | C | -0.0682 | -0.0682 | -0.0682 | 32 | H | 0.0386 | 0.0386 | 0.0386 |
| 10 | C | -0.1033 | -0.1033 | -0.1033 | 33 | H | 0.0397 | 0.0397 | 0.0397 |
| 11 | C | -0.1156 | -0.1156 | -0.1156 | 34 | H | 0.0414 | 0.0414 | 0.0414 |
| 12 | C | -0.0840 | -0.0840 | -0.0840 | 35 | H | 0.0397 | 0.0397 | 0.0397 |
| 13 | C | -0.1314 | -0.1314 | -0.1314 | 36 | H | 0.0405 | 0.0405 | 0.0405 |
| 14 | C | -0.0184 | -0.0184 | -0.0184 | 37 | H | 0.0473 | 0.0473 | 0.0473 |
| 15 | C | 0.0100 | 0.0100 | 0.0100 | 38 | H | 0.0529 | 0.0529 | 0.0529 |
| 16 | O | -0.1243 | -0.1243 | -0.1243 | 39 | H | 0.0568 | 0.0568 | 0.0568 |
| 17 | O | -0.1191 | -0.1191 | -0.1191 | 40 | H | 0.0520 | 0.0520 | 0.0520 |
| 18 | H | 0.0539 | 0.0539 | 0.0539 | 41 | H | 0.0475 | 0.0475 | 0.0475 |
| 19 | H | 0.0297 | 0.0297 | 0.0297 | 42 | H | 0.0560 | 0.0560 | 0.0560 |
| 20 | H | 0.0348 | 0.0348 | 0.0348 | 43 | H | 0.0992 | 0.0992 | 0.0992 |
| 21 | H | 0.0312 | 0.0312 | 0.0312 | 44 | H | 0.0492 | 0.0492 | 0.0492 |
| 22 | H | 0.0475 | 0.0475 | 0.0475 | 45 | H | 0.0627 | 0.0627 | 0.0627 |
| 23 | H | 0.0496 | 0.0496 | 0.0496 | | | | | |

Dipole moment and components

| Dipole Point-Chg. | X | Y | Z | Total |
|-------------------|-------|--------|-------|-------|
| Hybrid | 0.188 | 2.076 | 0.003 | 2.085 |
| Sum | 0.011 | -0.158 | 0.074 | 0.175 |
| | 0.199 | 1.918 | 0.076 | 1.930 |

Mean Polarizability: 29.34804 Angstrom**3
 <> =: 293.48043 10**⁻²³ cm**3
 <> =: 198.05058 a.u.

| Frequency (1/cm) | Intensity (km/mol) | Frequency (1/cm) | Intensity (km/mol) | Frequency (1/cm) | Intensity (km/mol) |
|------------------|--------------------|------------------|--------------------|------------------|--------------------|
| 80,50000000 | 0,79000000 | 1,063560e+003 | 1,18000000 | 1,409610e+003 | 0,23000000 |
| 84,04000000 | 0,26000000 | 1,072670e+003 | 1,33000000 | 1,410870e+003 | 0,89000000 |
| 40,83000000 | 0,64000000 | 1,104540e+003 | 2,35000000 | 1,412590e+003 | 0,65000000 |
| 49,76000000 | 1,82000000 | 1,114220e+003 | 0,67000000 | 1,413560e+003 | 4,00000000 |
| 72,63000000 | 0,67000000 | 1,119400e+003 | 3,07000000 | 1,413720e+003 | 0,41000000 |
| 93,54000000 | 0,21000000 | 1,127590e+003 | 0,29000000 | 1,418890e+003 | 0,43000000 |
| 117,07000000 | 1,27000000 | 1,132430e+003 | 0,90000000 | 1,420970e+003 | 1,43000000 |
| 143,75000000 | 0,57000000 | 1,147110e+003 | 0,65000000 | 1,424310e+003 | 0,05000000 |
| 152,98000000 | 0,19000000 | 1,188360e+003 | 1,23000000 | 1,429540e+003 | 0,58000000 |
| 166,25000000 | 0,13000000 | 1,195030e+003 | 0,15000000 | 1,446930e+003 | 0,09000000 |
| 181,00000000 | 0,14000000 | 1,199290e+003 | 1,88000000 | 1,447560e+003 | 0,42000000 |
| 221,03000000 | 1,07000000 | 1,205380e+003 | 0,32000000 | 1,449420e+003 | 0,05000000 |
| 232,35000000 | 1,02000000 | 1,210100e+003 | 1,69000000 | 1,460240e+003 | 0,94000000 |
| 245,19000000 | 0,73000000 | 1,215980e+003 | 1,38000000 | 1,516320e+003 | 189,01000000 |
| 287,70000000 | 0,90000000 | 1,219890e+003 | 0,19000000 | 2,070370e+003 | 284,29000000 |
| 305,78000000 | 0,40000000 | 1,221770e+003 | 0,26000000 | 2,996250e+003 | 0,37000000 |
| 317,77000000 | 1,07000000 | 1,229310e+003 | 1,42000000 | 2,997560e+003 | 2,48000000 |
| 327,62000000 | 0,45000000 | 1,230180e+003 | 0,30000000 | 2,999280e+003 | 0,17000000 |
| 363,78000000 | 4,43000000 | 1,241360e+003 | 0,79000000 | 3,000610e+003 | 0,12000000 |
| 382,24000000 | 7,17000000 | 1,253350e+003 | 6,75000000 | 3,005510e+003 | 0,05000000 |
| 424,18000000 | 1,84000000 | 1,261730e+003 | 1,71000000 | 3,011860e+003 | 0,31000000 |
| 456,09000000 | 3,67000000 | 1,264970e+003 | 0,56000000 | 3,016450e+003 | 8,01000000 |
| 511,18000000 | 5,46000000 | 1,274230e+003 | 2,89000000 | 3,017130e+003 | 4,12000000 |
| 516,02000000 | 1,04000000 | 1,282950e+003 | 0,14000000 | 3,019540e+003 | 1,07000000 |
| 554,86000000 | 5,48000000 | 1,285820e+003 | 3,13000000 | 3,024300e+003 | 0,81000000 |
| 575,76000000 | 7,90000000 | 1,289410e+003 | 0,51000000 | 3,025720e+003 | 5,45000000 |
| 586,62000000 | 1,03000000 | 1,299730e+003 | 0,60000000 | 3,027500e+003 | 0,52000000 |
| 581,15000000 | 9,19000000 | 1,321460e+003 | 30,26000000 | 3,029430e+003 | 2,32000000 |
| 760,99000000 | 2,42000000 | 1,346070e+003 | 1,40000000 | 3,047700e+003 | 6,51000000 |
| 774,72000000 | 2,90000000 | 1,349290e+003 | 3,61000000 | 3,072950e+003 | 0,23000000 |
| 785,29000000 | 16,33000000 | 1,353540e+003 | 0,32000000 | 3,075340e+003 | 0,08000000 |
| 807,55000000 | 4,80000000 | 1,355630e+003 | 1,25000000 | 3,076710e+003 | 0,04000000 |
| 837,87000000 | 3,38000000 | 1,377280e+003 | 5,19000000 | 3,078170e+003 | 4,46000000 |
| 881,38000000 | 0,70000000 | 1,382060e+003 | 5,26000000 | 3,081880e+003 | 0,13000000 |
| 897,32000000 | 0,84000000 | 1,391920e+003 | 17,47000000 | 3,084540e+003 | 0,07000000 |
| 904,60000000 | 2,20000000 | 1,393640e+003 | 13,20000000 | 3,085330e+003 | 0,59000000 |
| 957,60000000 | 0,12000000 | 1,397550e+003 | 0,48000000 | 3,088910e+003 | 7,53000000 |
| 991,20000000 | 1,05000000 | 1,397550e+003 | 0,48000000 | 3,089390e+003 | 3,48000000 |
| 996,91000000 | 0,75000000 | 1,401630e+003 | 91,15000000 | 3,093340e+003 | 0,59000000 |
| 1,016720e+003 | 1,59000000 | 1,402630e+003 | 0,70000000 | 3,093960e+003 | 0,64000000 |
| 1,043020e+003 | 0,79000000 | 1,403320e+003 | 0,50000000 | 3,097580e+003 | 3,93000000 |
| 1,045600e+003 | 0,57000000 | 1,406760e+003 | 6,91000000 | 3,098520e+003 | 3,97000000 |
| 1,058050e+003 | 0,42000000 | 1,407220e+003 | 3,92000000 | 3,102130e+003 | 3,90000000 |
| | | 1,408130e+003 | 0,39000000 | | |

| Vibration | Frequency (cm-1) | Reduced Mass | Raman Intensity | Vibration | Frequency (cm-1) | Reduced Mass | Raman Intensity |
|-----------|------------------|--------------|-----------------|-----------|------------------|--------------|-----------------|
| 1 A | 31.45 | 0.0000 | 0.0000 | 39 A | 1007.18 | 3.3423 | 0.0015 |
| 2 A | 35.21 | 0.0000 | 0.0052 | 40 A | 1029.47 | 3.3014 | 0.0012 |
| 3 A | 45.12 | 0.0000 | 0.0001 | 41 A | 1034.13 | 3.7704 | 0.0001 |
| 4 A | 60.32 | 0.0000 | 0.0008 | 42 A | 1047.86 | 3.4272 | 0.0014 |
| 5 A | 69.44 | 0.0000 | 0.0084 | 43 A | 1059.30 | 3.2241 | 0.0050 |
| 6 A | 84.48 | 0.0000 | 0.0009 | 44 A | 1066.20 | 3.3453 | 0.0000 |
| 7 A | 136.52 | 90.3095 | 0.0001 | 45 A | 1096.11 | 2.7140 | 0.0003 |
| 8 A | 153.02 | 70.4728 | 0.0032 | 46 A | 1104.53 | 2.2653 | 0.0103 |
| 9 A | 160.04 | 72.2718 | 0.0002 | 47 A | 1111.64 | 2.3539 | 0.0267 |
| 10 A | 170.93 | 56.4024 | 0.0001 | 48 A | 1125.51 | 2.2759 | 0.0050 |
| 11 A | 184.74 | 52.5664 | 0.0000 | 49 A | 1127.60 | 2.4308 | 0.1069 |
| 12 A | 223.18 | 30.6707 | 0.0055 | 50 A | 1135.48 | 2.2753 | 0.0275 |
| 13 A | 229.11 | 37.2976 | 0.0003 | 51 A | 1147.46 | 1.6916 | 0.0844 |
| 14 A | 252.53 | 28.1988 | 0.0000 | 52 A | 1191.76 | 2.6090 | 0.0065 |
| 15 A | 263.87 | 22.3377 | 0.0016 | 53 A | 1194.17 | 2.4708 | 0.0009 |
| 16 A | 303.01 | 19.9985 | 0.0005 | 54 A | 1199.22 | 1.5120 | 0.0056 |
| 17 A | 321.33 | 17.9593 | 0.0000 | 55 A | 1206.52 | 2.0178 | 0.0021 |
| 18 A | 329.45 | 17.1706 | 0.0011 | 56 A | 1207.42 | 1.6903 | 0.0024 |
| 19 A | 346.35 | 15.2200 | 0.0006 | 57 A | 1214.29 | 1.4161 | 0.0024 |
| 20 A | 369.49 | 12.8547 | 0.0015 | 58 A | 1220.04 | 2.1502 | 0.0024 |
| 21 A | 417.86 | 9.7342 | 0.0008 | 59 A | 1222.60 | 2.5684 | 0.0023 |
| 22 A | 431.98 | 10.5573 | 0.0000 | 60 A | 1225.45 | 2.2595 | 0.0016 |
| 23 A | 478.26 | 9.7077 | 0.0054 | 61 A | 1229.52 | 2.5531 | 0.0001 |
| 24 A | 522.97 | 8.7966 | 0.0026 | 62 A | 1238.22 | 1.7986 | 0.0064 |
| 25 A | 543.43 | 8.0629 | 0.0009 | 63 A | 1243.16 | 2.2436 | 0.0189 |
| 26 A | 572.91 | 8.1720 | 0.0011 | 64 A | 1259.65 | 2.4671 | 0.0005 |
| 27 A | 662.15 | 6.9107 | 0.0013 | 65 A | 1266.38 | 2.2292 | 0.0023 |
| 28 A | 703.31 | 5.8057 | 0.0000 | 66 A | 1267.73 | 2.6268 | 0.0037 |
| 29 A | 768.22 | 1.9879 | 0.0352 | 67 A | 1280.03 | 1.9597 | 0.2135 |
| 30 A | 786.86 | 2.2248 | 0.0002 | 68 A | 1286.74 | 2.0162 | 0.0098 |
| 31 A | 796.69 | 2.2053 | 0.0066 | 69 A | 1288.02 | 1.6355 | 0.0000 |
| 32 A | 813.00 | 2.2940 | 0.0314 | 70 A | 1298.01 | 1.5371 | 0.0003 |
| 33 A | 845.50 | 2.6272 | 0.0008 | 71 A | 1322.55 | 5.2055 | 0.0325 |
| 34 A | 878.00 | 2.9856 | 0.0000 | 72 A | 1337.34 | 1.5664 | 0.4430 |
| 35 A | 893.45 | 3.1013 | 0.0000 | 73 A | 1348.36 | 2.0155 | 0.2920 |
| 36 A | 908.73 | 3.0324 | 0.0001 | 74 A | 1353.78 | 1.7680 | 0.7848 |
| 37 A | 960.47 | 3.3364 | 0.0000 | 75 A | 1355.96 | 1.8826 | 0.3832 |
| 38 A | 995.34 | 3.9313 | 0.0000 | 76 A | 1381.90 | 2.5317 | 0.0002 |
| 77 A | 1389.96 | 1.1700 | 0.0108 | 103 A | 2999.57 | 0.7319 | 0.0065 |
| 78 A | 1392.77 | 1.4320 | 0.4125 | 104 A | 3001.26 | 0.7337 | 0.0159 |
| 79 A | 1397.67 | 1.0133 | 0.0207 | 105 A | 3002.00 | 0.7338 | 0.0057 |
| 80 A | 1398.99 | 1.2917 | 0.0037 | 106 A | 3006.53 | 0.7370 | 0.0302 |
| 81 A | 1403.35 | 1.0598 | 0.0149 | 107 A | 3013.05 | 0.7392 | 0.0001 |
| 82 A | 1403.72 | 1.1944 | 0.0806 | 108 A | 3017.49 | 0.7427 | 0.0040 |
| 83 A | 1405.87 | 1.3398 | 0.0911 | 109 A | 3022.03 | 0.7424 | 0.0508 |
| 84 A | 1406.63 | 1.1083 | 0.0612 | 110 A | 3024.12 | 0.7421 | 0.0009 |
| 85 A | 1408.22 | 1.4155 | 0.1292 | 111 A | 3025.73 | 0.7482 | 0.7387 |
| 86 A | 1408.78 | 1.4477 | 0.0006 | 112 A | 3028.16 | 0.7493 | 0.0000 |
| 87 A | 1410.70 | 1.2598 | 0.0230 | 113 A | 3028.74 | 0.7482 | 0.0809 |
| 88 A | 1412.01 | 1.7707 | 0.2344 | 114 A | 3034.46 | 0.7450 | 0.0529 |
| 89 A | 1412.82 | 1.1884 | 0.0184 | 115 A | 3042.96 | 0.7395 | 0.1953 |
| 90 A | 1413.96 | 1.3450 | 0.0647 | 116 A | 3073.85 | 0.6119 | 0.0084 |
| 91 A | 1416.72 | 3.8694 | 0.0259 | 117 A | 3076.35 | 0.6141 | 0.0035 |
| 92 A | 1418.00 | 2.3344 | 0.0928 | 118 A | 3077.24 | 0.6172 | 0.0014 |
| 93 A | 1420.85 | 3.4398 | 0.0233 | 119 A | 3078.75 | 0.6207 | 0.0134 |
| 94 A | 1425.59 | 1.3234 | 0.0345 | | | | |
| 95 A | 1428.92 | 4.2490 | 0.0421 | | | | |
| 96 A | 1445.35 | 3.9369 | 0.0024 | | | | |
| 97 A | 1447.50 | 4.4453 | 0.0016 | | | | |
| 98 A | 1448.63 | 4.3046 | 0.0266 | | | | |
| 99 A | 1450.56 | 4.0650 | 0.0028 | | | | |
| 100 A | 1504.34 | 5.9376 | 0.0202 | | | | |
| 101 A | 2079.22 | 6.6638 | 0.0008 | | | | |
| 102 A | 2997.82 | 0.7301 | 0.0055 | | | | |

As frequências evidenciadas em vermelho correspondem àquelas de maior intensidade dentro do espectro.

-Anexo 2-

Spectral Database for Organic Compounds, SDBS

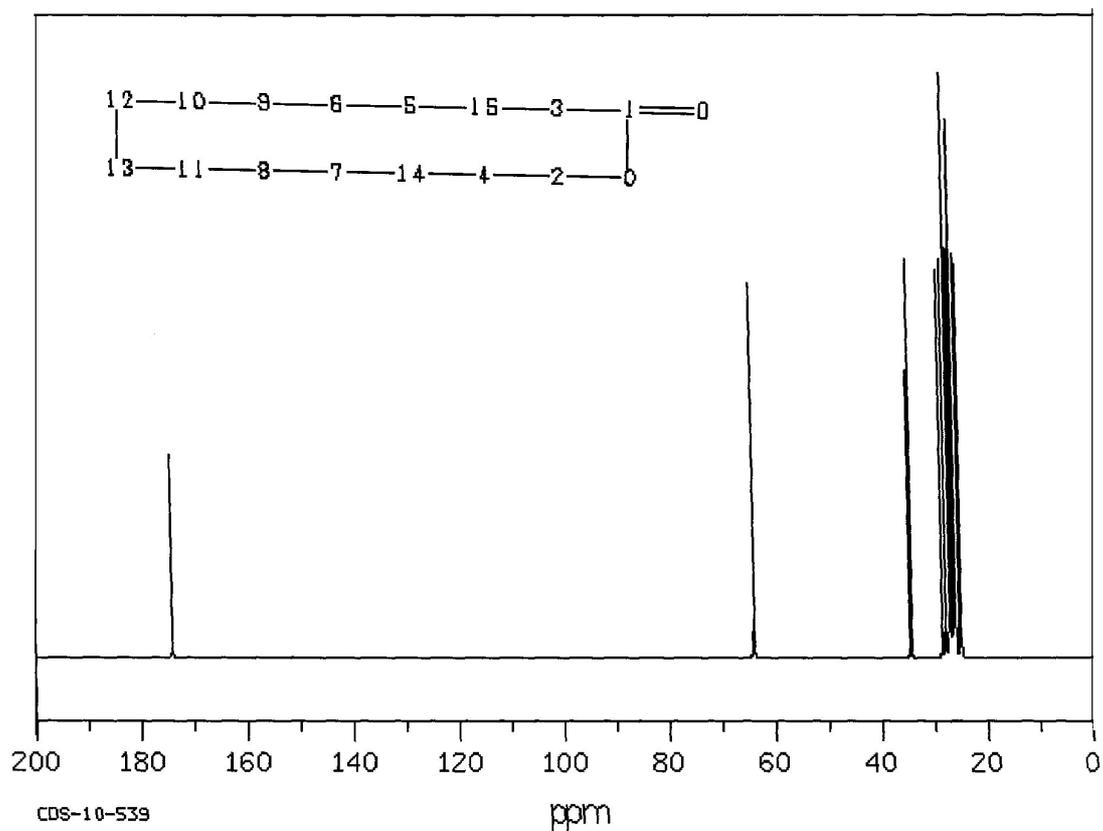
SDBS-¹³C NMR SDBS No. 18261 CDS-10-539

22.53 MHz

C₁₅H₂₈O₂

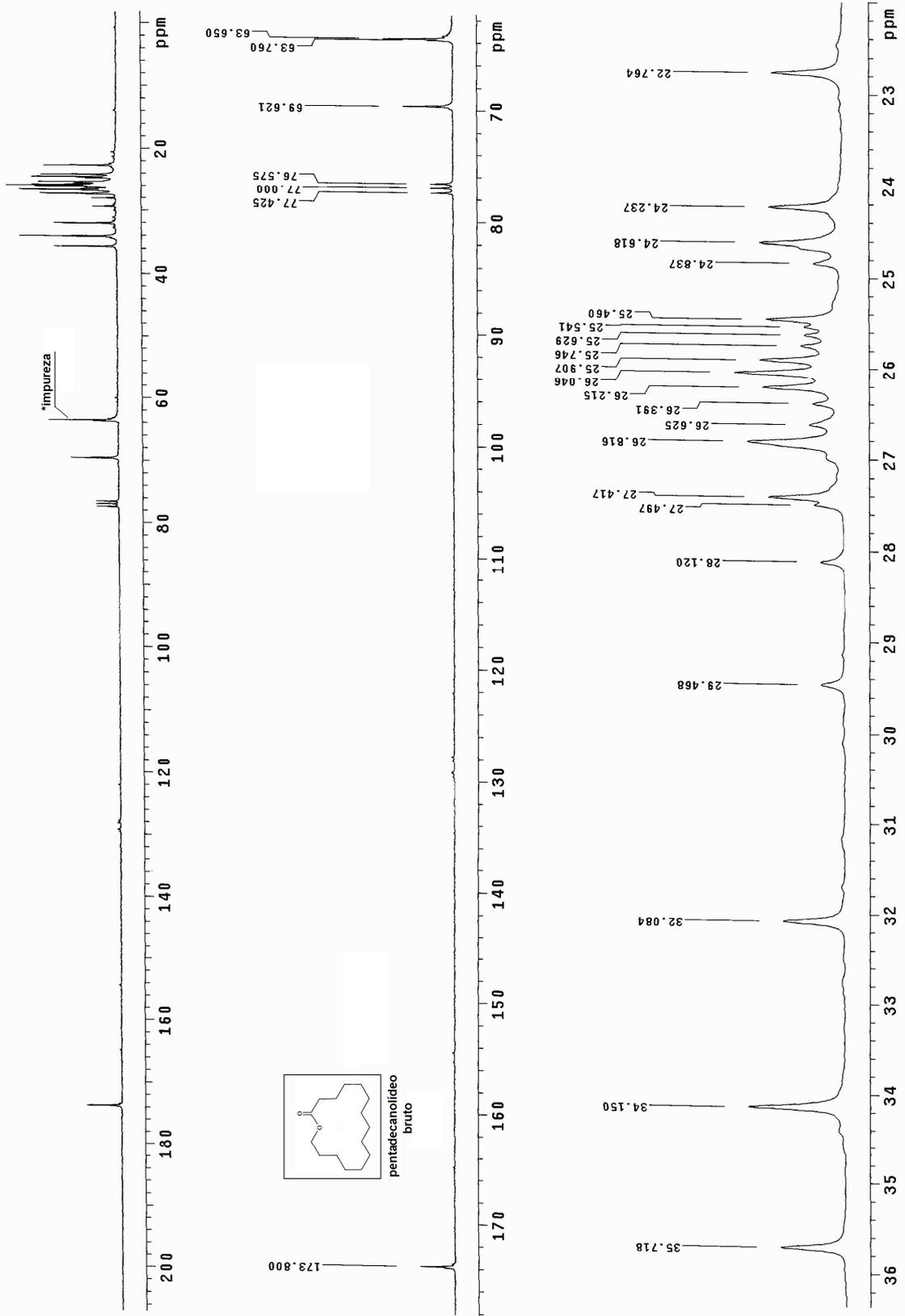
0.038 g : 0.5 ml CDCl₃

15-pentadecanolide

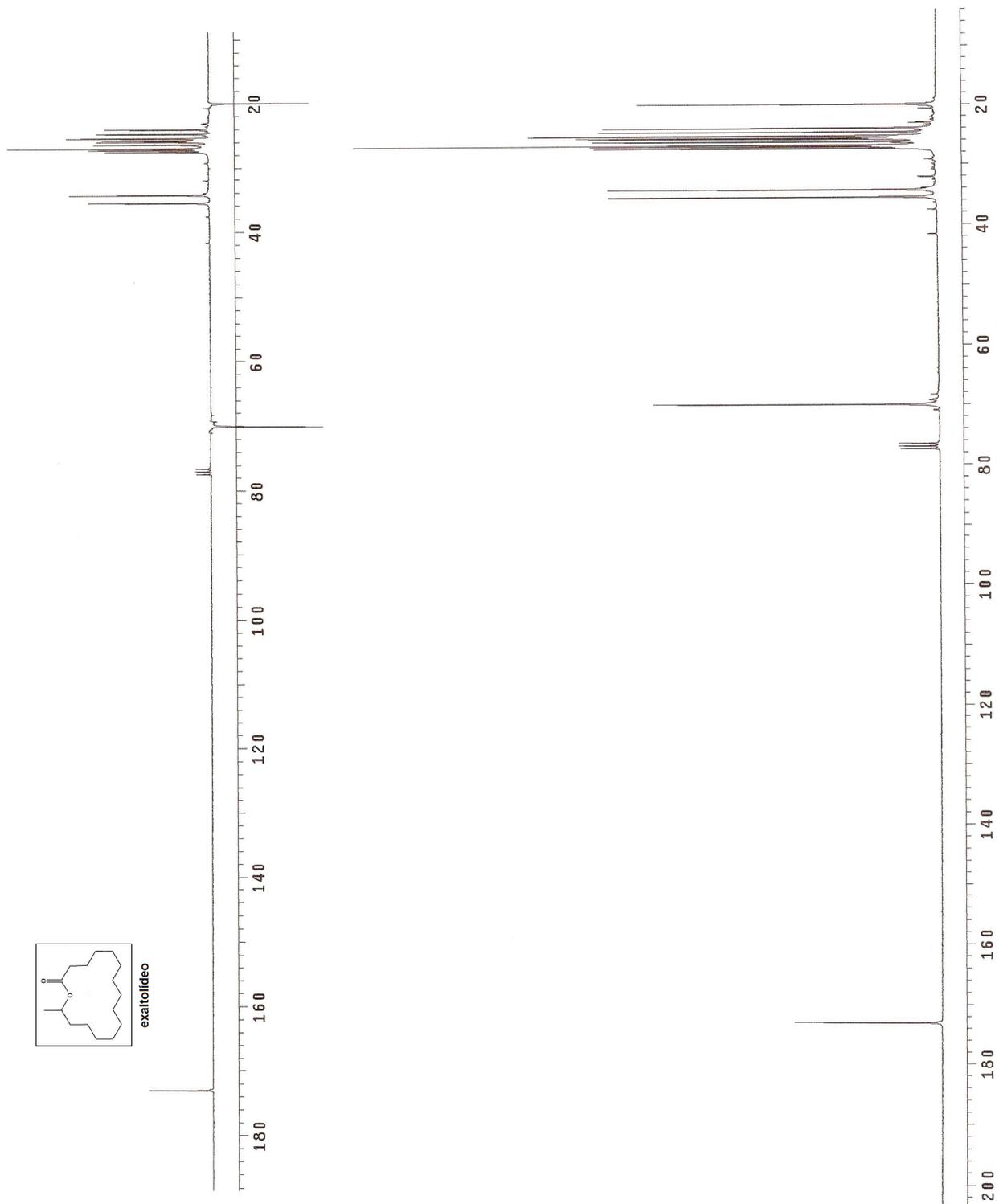


| ppm | Int. | Assign. |
|--------|------|---------|
| 173.97 | 345 | 1 |
| 63.99 | 646 | 2 |
| 34.45 | 687 | 3 |
| 28.46 | 669 | 4 |
| 27.82 | 689 | 5 |
| 27.18 | 1000 | 6 * |
| | | 7 * |
| 26.99 | 694 | 8 * |
| 26.76 | 695 | 9 * |
| 26.45 | 692 | 10 * |
| 26.15 | 720 | 11 * |
| 26.04 | 778 | 12 * |

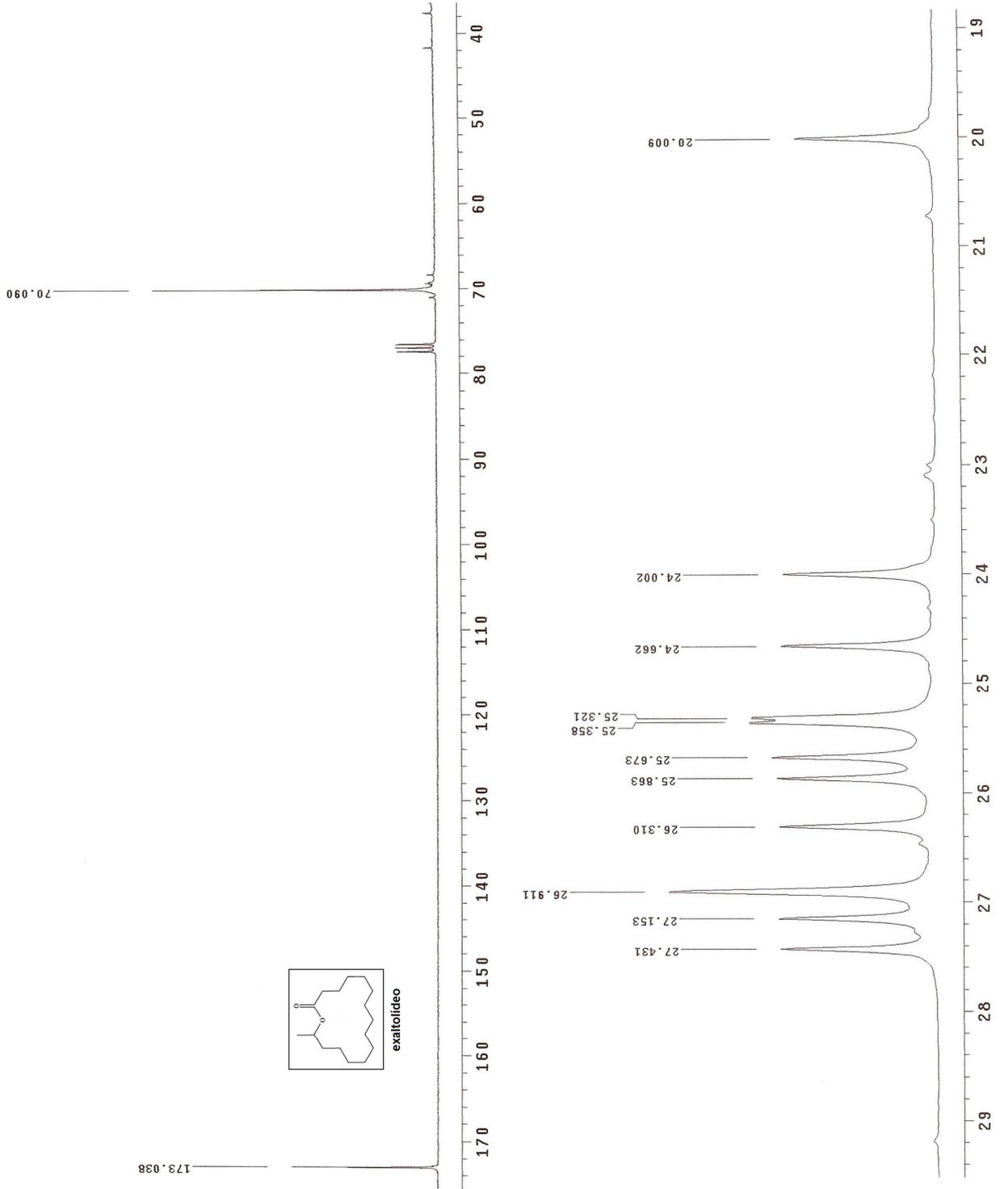
-Anexo 3-



-Anexo 4a-



-Anexo 4b-



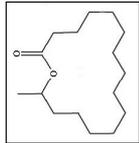
-Anexo 5a-

2009-43h-Exaltolide
Danl

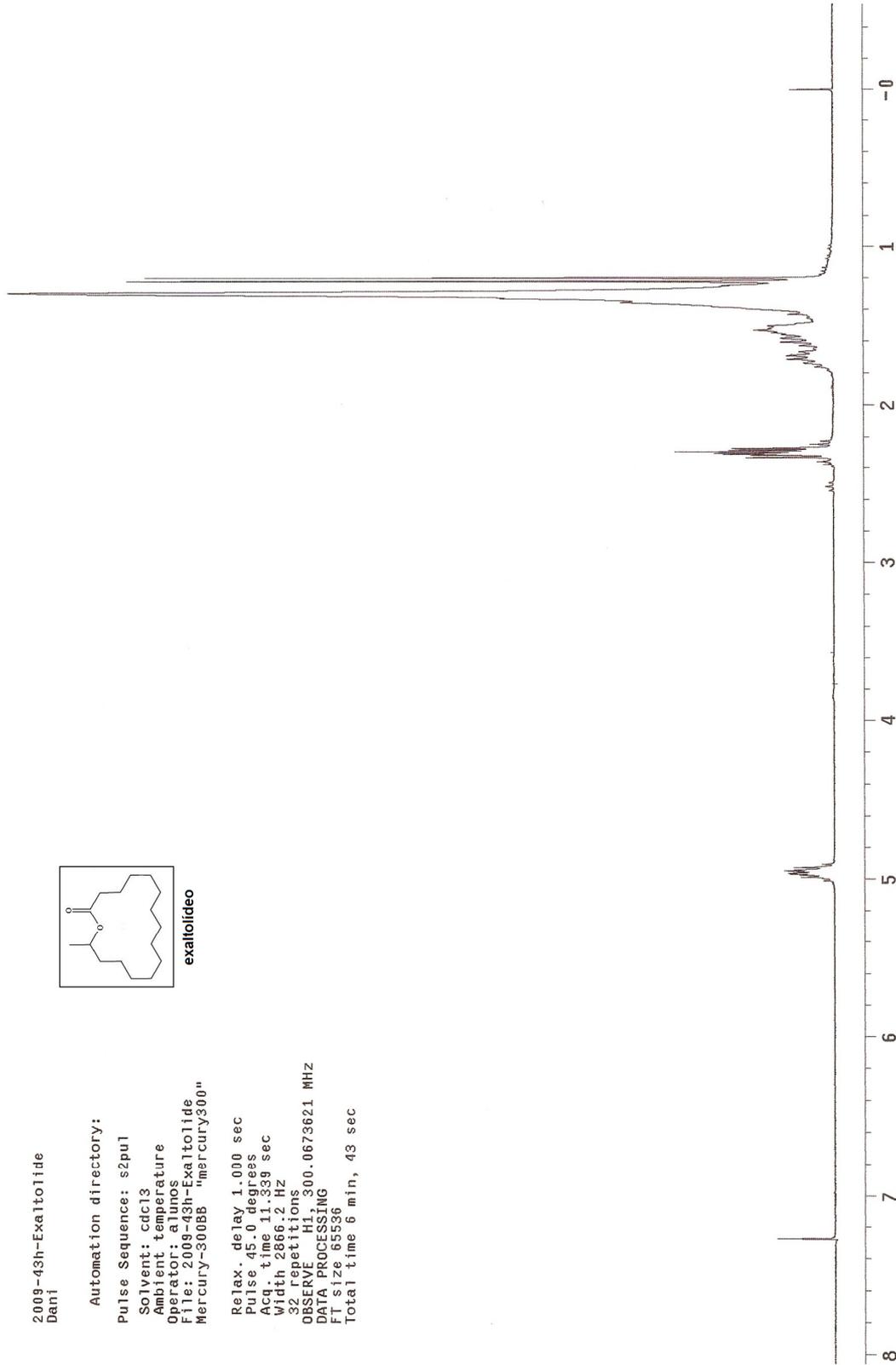
Automation directory:

Pulse Sequence: s2pul
Solvent: cdc13
Ambient temperature
Operator: alunos
File: 2009-43h-Exaltolide
Mercury-300BB "mercury300"

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 11.339 sec
Width 2866.2 Hz
32 repetitions
OBSERVE H1, 300.0673621 MHz
DATA PROCESSING
FT size 65536
Total time 6 min, 43 sec



exaltolide

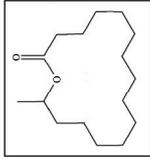


-Anexo 5b-

2009-43h-Exaltolide
Dani

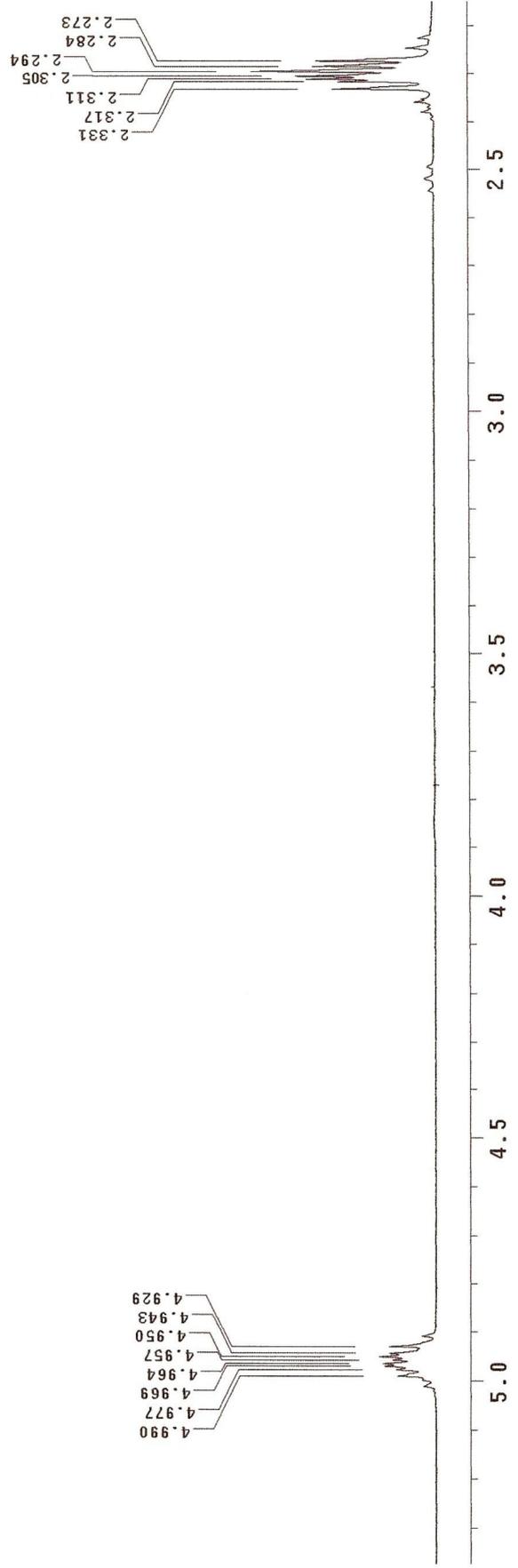
Automation directory:

Pulse Sequence: s2pul
Solvent: cdcl3
Ambient temperature
Operator: alunos
File: 2009-43h-Exaltolide
Mercury-300BB "mercury300"



exaltolide

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 11.339 sec
Width 2866.2 Hz
32 repetitions
OBSERVE HI, 300.0673621 MHz
DATA PROCESSING
FT size 65536
Total time 6 min, 43 sec

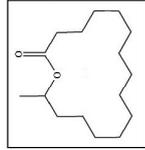


-Anexo 5c-

2009-43h-Exaltolide
Dani

Automation directory:

Pulse Sequence: s2pul
Solvent: cdcl3
Ambient temperature
Operator: alinos
File: 2009-43h-Exaltolide
Mercury-300BB "mercury300"



Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 11.339 sec
Width 2866.2 Hz
32 repetitions
OBSERVE HI, 300.0673621 MHz
DATA PROCESSING
FT size 65536
Total time 6 min, 43 sec

