



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE LAVRAS**  
**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA - DQI**

**ERICK FERREIRA LACERDA**

**UTILIZAÇÃO DO MÉTODO QUÂNTICO GFN2-xTB PARA O ESTUDO DOS  
COMPOSTOS DE INCLUSÃO ENTRE O TIMOL E O CARVACROL EM BETA-  
CICLODEXTRINA**

**LAVRAS**

**2023**

ERICK FERREIRA LACERDA

UTILIZAÇÃO DO MÉTODO QUÂNTICO GFN2-xTB PARA O ESTUDO DOS  
COMPOSTOS DE INCLUSÃO ENTRE O TIMOL E O CARVACROL EM BETA -  
CICLODEXTRINA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao  
Programa de Graduação em Química da  
Universidade Federal de Lavras, para a  
obtenção do título de bacharel em Química.

Orientador: Prof. Dr. Cleber Paulo Andrada  
Anconi.

LAVRAS

2023

**Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da Biblioteca  
Universitária da UFLA, com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).**

Lacerda, Erick Ferreira.

Utilização do método quântico GFN2-xTB para o estudo dos compostos de inclusão entre o timol e o carvacrol em  $\beta$ -ciclodextrina / Erick Ferreira Lacerda. - 2023.

51 p. : il.

Orientador(a): Cleber Paulo Andrada Anconi.

TCC (graduação) - Universidade Federal de Lavras, 2023.  
Bibliografia.

1. UD-APARM. 2. Ciclodextrinas. 3. Parâmetros Termodinâmicos. I. Anconi, Cleber Paulo Andrada. II. Título.

ERICK FERREIRA LACERDA

UTILIZAÇÃO DO MÉTODO QUÂNTICO GFN2-xTB PARA O ESTUDO DOS  
COMPOSTOS DE INCLUSÃO ENTRE O TIMOL E O CARVACROL EM BETA -  
CICLODEXTRINA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao  
Programa de Graduação em Química da  
Universidade Federal de Lavras, para a  
obtenção do título de bacharel em Química.

Orientador: Prof. Dr. Cleber Paulo Andrada  
Anconi.

Aprovada em: 24/11/2024.

BANCA EXAMINADORA

---

Prof. Dr. Cleber Paulo Andrada Anconi (Orientador)  
Universidade Federal de Lavras (UFLA)

---

Prof. Dr. Guilherme Max Dias Ferreira  
Universidade Federal de Lavras (UFLA)

---

Prof. Dr. Teodorico de Castro Ramalho  
Universidade Federal de Lavras (UFLA)

À minha mãe, Clarice.

## AGRADECIMENTOS

À classe trabalhadora que através de grande esforço cria as condições materiais sempre necessárias para a manutenção da existência da raça humana na terra, mesmo não podendo aproveitar com plenitude os frutos do trabalho ao qual ironicamente se faz indissociável.

Em especial a minha mãe Maria Clarice por sempre incentivar e apoiar minhas escolhas por mais difíceis que elas tenham sido. Pelos valores sociais transmitidos a mim ao longo de minha criação e a persistência da qual poucos problemas resistem por muito.

Gleicy por toda ajuda e motivação dentro e fora dessa experiência que foi a graduação, a você meu eterno carinho e admiração.

Ao Prof. Dr. Cleber Paulo Andrada Anconi, pela excelente orientação, paciência, conselhos e motivação ao longo de minha graduação.

Aos professores participantes da banca examinadora Prof. Dr. Guilherme Max Dias Ferreira e Prof. Dr. Teodorico de Castro Ramalho, pela atenção e disponibilidade nesse momento importante de minha vida.

A todas as pessoas que direta e indiretamente fizeram parte da minha formação e a Universidade Federal de Lavras pelo suporte, estrutura e ensino ao longo de minha trajetória.

“Life is nature's solution to the problem of preserving information despite the second law of thermodynamics” (Howard L. Resnikoff,-  
The Illusion of Reality, 1989).

## RESUMO

O presente trabalho tem como objetivo investigar a formação de sistemas supramoleculares envolvendo os terpenos timol e carvacrol inclusos em  $\beta$ -ciclodextrina. A metodologia empregada é baseada em uma abordagem rigorosa e sistemática, que envolve a otimização das estruturas das moléculas de terpenos utilizando o software CREST, a geração de sistemas supramoleculares utilizando o software UD-APARM, a otimização e obtenção de energias termodinâmicas utilizando o método quântico semiempírico GFN2-xTB além da obtenção dos parâmetros de posição e rotação relativa utilizando o software APARM. O estudo busca compreender as interações intermoleculares que governam a estabilidade e a termodinâmica desses compostos de inclusão. Assim, o estudo baseia-se em uma abordagem multidisciplinar que envolve a utilização de softwares de otimização molecular, cálculos semiempíricos baseados em mecânica quântica e análise estrutural. Ademais, a revisão bibliográfica apresentada neste trabalho destaca os desafios e as limitações da pesquisa teórica computacional, adicionalmente fornece evidências que corroboram a hipótese de que a metodologia aplicada apresenta forte correlação experimental além de ser possível ajustes para a obtenção de correlações ainda mais próximas.

**Palavras-chave:** UD-APARM; Ciclodextrinas; Parâmetros Termodinâmicos; Terpenos; GFN2-xTB.

## ABSTRACT

The present work aims to investigate the formation of supramolecular systems involving terpenes, such as thymol and carvacrol, included in  $\beta$ -cyclodextrins. The methodology employed is based on a rigorous and systematic approach, which involves optimizing the structures of the guest molecules using the CREST software, generating supramolecular systems using the UD-APARM software, obtaining thermodynamic energies using the GFN2-xTB software and obtaining the relative position and rotation parameters using the APARM software. The study aims to understand the intermolecular interactions that govern the stability and thermodynamics of these inclusion compounds. The methodology employed relies on a multidisciplinary approach that incorporates the utilization of molecular optimization software, quantum mechanical semiempirical calculations and structural analysis. Furthermore, the literature review presented in this work highlights the challenges and limitations of computational theoretical research. Additionally, providing evidence to support the hypothesis that the methodology applied provides strong experimental correlation and that adjustments are able to be made to obtain even higher correlations.

**Keywords:** UD-APARM; Cyclodextrins; Thermodynamic Parameters; Terpenes; GFN2-xTB.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1	– Representação da estrutura das $\beta$ -CDs.....	18
Figura 2	– Representação da estrutura das diferentes CDs.....	18
Figura 3a	– Representação da estrutura dos terpenos timol e carvacrol.....	20
Figura 3b	– Representação da estrutura do ácido-adamantano-1-carboxílico.....	21
Figura 4	– Representação de um composto de inclusão genérico entre a molécula hospedeira e uma molécula convidada.....	22
Figura 5	– Esquema dos parâmetros de posição relativa $r$ , $\theta$ e $\varphi$ e esquema dos parâmetros de rotação relativa Euler $\alpha$ , $\beta$ e $\gamma$ .....	29

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Valores experimentais versus teóricos para inclusão dos terpenos em $\beta$ -CD (792 pontos).....	35
Gráfico 2 – Valores experimentais versus teóricos para inclusão dos terpenos em $\beta$ -CD (1188 pontos).....	38

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	– Input Original (IO) aplicado ao software UD-APARM no primeiro estudo...	32
Tabela 2	– Input Original (IO) aplicado ao software UD-APARM no segundo estudo.	32
Tabela 3	– Constantes de associação teóricas e experimentais (log K1) para compostos de inclusão 1:1 formados com timol (THY), carvacrol (CAR) e ácido 1-adamantano carboxílico (ADA-COOH) em $\beta$ -ciclodextrina a 298,15 K (792 pontos).....	34
Tabela 4	– Constantes de associação teóricas e experimentais (log K1) para compostos de inclusão 1:1 formados com timol (THY), carvacrol (CAR) e ácido 1-adamantano carboxílico (ADA-COOH) em $\beta$ -ciclodextrina a 298,15 K (1188 pontos).....	36
Tabela 5	– Dados APARM do sistema CAR@ $\beta$ -CD para o novo input (UD-APARM, 1188 pontos).....	37
Tabela 6	– Dados APARM do sistema THY@ $\beta$ -CD para o novo input (UD-APARM, 1188 pontos).....	37

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	14
<b>2</b>	<b>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	16
2.1	Utilização de abordagem multi-software para determinação de constantes termodinâmicas.....	16
2.2	Ciclodextrinas.....	17
2.3	Terpenos.....	20
2.4	Compostos de Inclusão.....	21
2.5	Química Computacional.....	24
2.6	GFN2-xTB.....	25
2.7	CREST.....	27
2.8	Softwares UD APARM E APARM.....	28
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA</b> .....	31
3.1	3.1 Determinação das estruturas de partida e montagem dos sistemas supramoleculares.....	31
3.2	Parâmetros Termodinâmicos.....	32
<b>4</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	34
4.1	Inclusão dos compostos: THY, CAR e ADA-COOH em $\beta$ -CD.....	34
4.2	Ampliação dos parâmetros de inclusão dos compostos: THY, CAR e ADA-COOH em $\beta$ -CD.....	36
<b>5</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	39
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	40
	<b>ANEXO – ARRANJOS DOS SISTEMAS SUPRAMOLECULARES</b> .....	46

## 1 INTRODUÇÃO

A metodologia empregada neste estudo representa uma abordagem rigorosa e sistemática para investigar a formação de sistemas supramoleculares envolvendo ciclodextrinas (CDs) e moléculas convidadas, como timol, carvacrol e ácido-adamantano-1-carboxílico. O objetivo central é compreender as interações intermoleculares que governam a estabilidade e a termodinâmica desses compostos de inclusão e testar a metodologia que apesar de robusta encontra-se em desenvolvimento.

Os terpenos são uma classe de compostos orgânicos encontrados em plantas aromáticas, como o orégano (*Origanum vulgare*), que é amplamente utilizado como condimento na preparação de alimentos e na medicina tradicional. Esses compostos são conhecidos por suas propriedades terapêuticas, como ação anti-inflamatória, antioxidante e antimicrobiana. (CEDILLO-FLORES, RODRÍGUEZ-LAGUNA, HIPOLITO-NÁJERA, NIVON-RAMÍREZ, *et al.*, 2022)

Os terpenos são moléculas complexas que apresentam em sua composição unidades isoprenoides, que podem ser unidas em cadeias lineares ou cíclicas. A estrutura dos terpenos é responsável por suas propriedades terapêuticas e também por sua capacidade de interagir com outras moléculas, como as ciclodextrinas (CDs) (STEJFA; FULEM; RUZICKA, 2023).

Dessa maneira, a formação de sistemas supramoleculares envolvendo terpenos e ciclodextrinas (CDs) tem sido objeto de estudo em diversas áreas da química, incluindo a química supramolecular, a química farmacêutica e a química analítica a fim de potencializar suas características específicas ou disponibiliza-las em um local específico (HU; QIU; QIN; XU *et al.*, 2021; WARIS; LEE; MOHAMAD, 2021).

Por sua vez, as CDs são monômeros de glicose unidos por ligações glicosídicas na forma de um anel, que apresentam cavidades hidrofóbicas capazes de encapsular moléculas orgânicas e inorgânicas. Essas moléculas são conhecidas como moléculas convidadas e podem ser terpenos, fármacos, corantes, entre outros compostos. (DODZIUK, 2006)

A associação de moléculas não polares na água é geralmente associada a mudanças positivas de entalpia e entropia, sendo consideradas uma assinatura experimental da interação hidrofóbica, entretanto, nos estudos envolvendo CDs essa tendência se inverte, sendo obtidos alterações de entropia e entalpia negativas em reações de complexação de CDs, o que pode indicar que as interações hidrofóbicas não é uma força motriz de grande importância no reconhecimento molecular da CD (LIU; GUO, 2002).

A formação desses compostos de inclusão é governada por forças intermoleculares,

como interações do tipo ligações de hidrogênio, de van der Waals e interações hidrofóbicas. Esses sistemas são de grande interesse devido às suas propriedades únicas, como a capacidade de encapsular moléculas orgânicas e inorgânicas, a seletividade de reconhecimento molecular e a estabilidade termodinâmica dos compostos de inclusão formados (LIU; GUO, 2002).

Sendo assim, em resumo essas propriedades tornam esses sistemas valiosos em uma ampla gama de aplicações industriais e científicas, como a síntese de novos materiais, a encapsulação e aumento de biodisponibilidade de fármacos, remediação ambiental, e desenvolvimento de tecnologia agrícola. A pesquisa nesse campo envolve a utilização de técnicas avançadas de modelagem molecular e simulação computacional. Essas técnicas permitem a investigação das interações intermoleculares que governam a estabilidade e a termodinâmica desses compostos de inclusão, bem como a avaliação de suas propriedades físico-químicas e biológicas. (DOS SANTOS MOREIRA; BITTENCOURT; COSTA; ELENA DE LIMA *et al.*, 2018; HERNANDEZ-SANCHEZ *et al.*, 2017; HIRAYAMA; UEKAMA, 1999; HU; QIU; QIN; XU *et al.*, 2021; WARIS; LEE; MOHAMAD, 2021).

A metodologia empregada para a formação desses sistemas envolve a otimização de estruturas de moléculas convidadas, a geração de sistemas supramoleculares e a obtenção de quantidades termodinâmicas. A otimização de estruturas de moléculas convidadas é realizada por meio de cálculos semiempíricos avançados, que permitem a determinação das geometrias moleculares mais estáveis e a avaliação das propriedades termodinâmicas dessas moléculas. (ANCONI, 2020; PRACHT; BOHLE; GRIMME, 2020).

Logo, a geração de sistemas supramoleculares é realizada por meio da inserção das moléculas convidadas nas cavidades das CDs. A obtenção das energias termodinâmicas é realizada por meio de simulações computacionais, que permitem a determinação das energias de ligação e das constantes de equilíbrio dos compostos de inclusão formados (ANCONI, 2022).

## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 Utilização de abordagem multi-software para determinação de constantes termodinâmicas

A metodologia adotada neste estudo é baseada em uma abordagem multidisciplinar que envolve a utilização de softwares de otimização molecular, cálculos semiempíricos avançados e análise estrutural. Ela visa desvendar as complexas interações em sistemas supramoleculares e determinar as constantes de equilíbrio associadas a esses sistemas, contribuindo assim para o avanço do conhecimento na área da química supramolecular.

A etapa inicial deste estudo envolve a otimização das estruturas das moléculas convidadas, utilizando o software CREST. O CREST emprega métodos de otimização conformacional para determinar as configurações de energia mínima dessas moléculas, garantindo assim que as estruturas utilizadas nos cálculos subsequentes sejam as mais estáveis e realistas (PRACHT; BOHLE; GRIMME, 2020).

Em seguida, o software UD-APARM é empregado para a geração de sistemas supramoleculares, consistindo na inclusão das moléculas convidadas nas cavidades das CDs. Esse processo é conduzido com uma variação sistemática de parâmetros, incluindo a distância entre a molécula convidadas e a CD e a rotação da molécula convidadas em relação à cavidade da CD. Essa variação de parâmetros é fundamental para a exploração abrangente das conformações possíveis e das interações entre as moléculas convidadas e as CDs.

O software GFN2-xTB desempenha um papel crítico na obtenção das energias termodinâmicas que são necessárias para calcular a constante de formação K dos compostos de inclusão propostos. O GFN2-xTB utiliza métodos semiempíricos avançados para calcular as energias de interação entre as moléculas convidadas e as CDs, fornecendo assim informações fundamentais para a avaliação da estabilidade dos compostos. (GRIMME; BANNWARTH; SHUSHKOV, 2017)

Ao longo do desenvolvimento deste estudo, também são incorporados outros softwares e técnicas de análise. Isso inclui o software APARM (ANCONI, 2021) e UD-APARM (ANCONI, 2021), que são registrados no INPI (Instituto Nacional da Propriedade Industrial) e são utilizados para caracterizar (APARM) e obter (UD-APARM) sistemas supramoleculares

otimizados. Essa caracterização envolve a análise de parâmetros geométricos e estruturais dos compostos, contribuindo para a compreensão detalhada de suas propriedades.

Em um exemplo específico apresentado no estudo, a metodologia foi aplicada para gerar 1188 sistemas supramoleculares de partida para cada terpeno e  $\beta$ -CD. Esses sistemas foram criados com uma ampla variação de distância e rotação em relação à cavidade da  $\beta$ -CD, permitindo a exploração de múltiplas conformações e interações. Posteriormente, esses sistemas foram otimizados tanto em vácuo quanto em solução, considerando condições realistas.

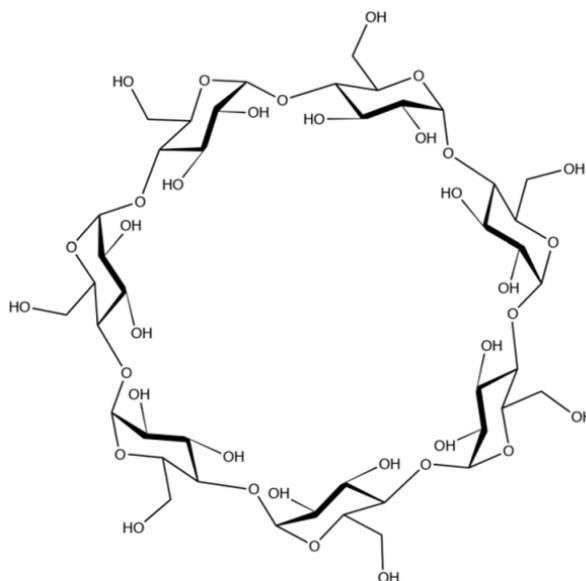
Os resultados obtidos a partir dessas otimizações possibilitaram a determinação teórica das constantes de equilíbrio para a formação dos compostos de inclusão. Essas constantes de equilíbrio são indicadores essenciais da estabilidade dos sistemas supramoleculares e da afinidade das moléculas convidadas pelas CDs. (CRINI, 2014)

É relevante destacar que essa metodologia já foi aplicada anteriormente e resultou em duas publicações científicas (ANCONI; SOUZA; 2022; MARCELINO *et al.*, 2023), demonstrando sua eficácia e utilidade na análise de sistemas supramoleculares envolvendo CDs.

## 2.2 Ciclodextrinas

As ciclodextrinas (CDs) são oligossacarídeos de estrutura cíclica, sendo compostas por um número variado de glicopiranosil (usualmente variando de seis a oito unidades) e ligadas por ligações covalentes  $\alpha$  (1  $\rightarrow$  4) glicosídicas (Figura 1), sendo um composto natural obtido pela degradação enzimática do amido. Possuindo a característica de encapsular outros compostos, nas últimas décadas, as CDs, vem sendo bem avaliadas como técnicas de remediação ambiental, carreamento de fármacos e estabilidade de alimentos processados e cosméticos, por possuírem características industrialmente notáveis como sua larga escala de produção, baixo impacto ambiental e baixo custo. As vantagens associadas às CDs derivam de sua composição química e geometria peculiar (DODZIUK, 2006).

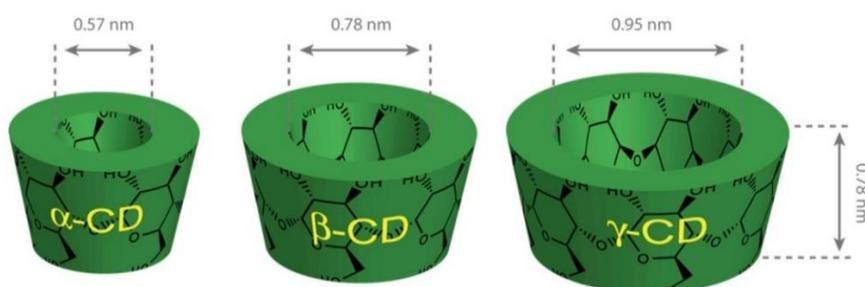
**Figura 1** - Representação da estrutura das  $\beta$ -CDs.



Fonte: Adaptado de CRINI (2014)

Três CDs são amplamente utilizadas, compostas por 6, 7 e 8 unidades de glicopiranosil, denominadas, respectivamente, como  $\alpha$ -Ciclodextrina ( $\alpha$ -CD),  $\beta$ -Ciclodextrina ( $\beta$ -CD) e  $\gamma$ -Ciclodextrina ( $\gamma$ -CD) (KURKOV; LOFTSSON, 2013; SZEJTLLI, 1998).

**Figura 2** - Representação da estrutura das diferentes CDs



Uma característica estrutural importante das CDs é a disposição das ligações glicosídicas, que resulta em uma molécula com duas bordas distintas. Uma delas é conhecida como a "cauda" e contém um número de grupos de hidroxilas primárias igual a "n", sendo essa a borda menor, enquanto a outra é denominada "cabeça" e contém dois vezes esse número, ou

Fonte: Adaptado de CRINI (2014)

seja, "2n" grupos hidroxilas secundárias, sendo essa a borda maior (Figura 2) (ANCONI; SANTOS; SOUZA; BORGES *et al.*, 2017; CONNORS, 1997).

As CDs têm sido objeto de estudo e aplicação em diversas áreas da ciência e da indústria devido à sua capacidade de melhorar a biodisponibilidade de fármacos, aumentar a estabilidade de ingredientes em formulações farmacêuticas e cosméticas (ANCONI; SANTOS; SOUZA; BORGES *et al.*, 2017; FERRERO; PANTALEONE; DELLE PIANE; CALDERA *et al.*, 2021), bem como melhorar a qualidade de alimentos processados (HU; QIU; QIN; XU *et al.*, 2021; LIU; CHEN; GAO; FU *et al.*), e na indústria agrícola (DISCENZA; LYNCH; MILLER; VERDERAME *et al.*, 2017; LIU; LI; XU; HUANG *et al.*, 2017). Essa ampla utilização reflete a versatilidade e a aplicabilidade das CDs em diferentes campos científicos e industriais.

Em soluções aquosas, quando as ciclodextrinas (CDs) não estão encapsulando moléculas, sua cavidade interna se encontra preenchida com moléculas de água. Embora a cavidade da CD seja predominantemente hidrofóbica, isto é, em sua cavidade é apresentado a menor porção polar dentre o restante da molécula, facilitando a interação com moléculas que apresentam baixa solubilidade, ainda assim ela possui a capacidade de acomodar substâncias polares, incluindo moléculas de água. Esse fenômeno pode ser atribuído à formação de ligações de hidrogênio entre a primeira molécula de água que penetra na cavidade e o centro da abertura da borda mais estreita (cauda) da CD, atuando como um ponto de ancoragem para a entrada das moléculas de água subsequentes. A formação de aglomerados de moléculas de água no interior das CDs é predominantemente governada pelas interações de hidrogênio entre as próprias moléculas de água, enquanto as interações com a parede interna da CD desempenham um papel secundário (ANGELOVA; NIKOLOVA; PEREVA; SPASSOV *et al.*, 2017).

Um exemplo notável é a  $\alpha$ -Ciclodextrina ( $\alpha$ -CD), que é frequentemente encontrada na forma hexahidratada,  $\alpha$ -CD.6H<sub>2</sub>O. Nessa conformação, duas moléculas de água são acomodadas dentro da cavidade da  $\alpha$ -CD, enquanto outras quatro moléculas de água estão localizadas na parte externa da cavidade (MANOR; SAENGER, 1972). Esse fenômeno evidencia a capacidade das CDs de interagir e encapsular moléculas de água, mesmo em um ambiente predominantemente hidrofóbico, devido às características únicas de suas cavidades internas e às interações de hidrogênio envolvidas.

Desde sua descoberta no final do século XIX, as ciclodextrinas (CDs) têm desempenhado um papel crucial em diversas áreas da ciência e da indústria, graças às suas propriedades únicas de encapsulação (CRINI, 2014).

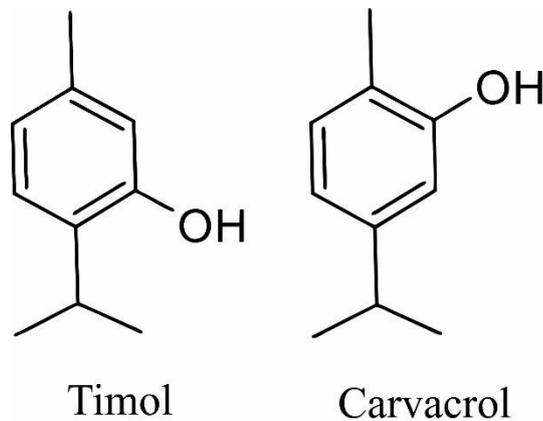
Em resumo, as ciclodextrinas são moléculas intrigantes devido à sua estrutura única e propriedades de inclusão. Sua capacidade de encapsular diversas moléculas as tornam um recurso valioso em uma ampla gama de aplicações industriais e científicas. O entendimento de sua estrutura e funcionalidade é essencial para explorar todo o seu potencial nas áreas químicas farmacêuticas alimentícias e cosméticas.

### 2.3 Terpenos

Os terpenoides são os principais componentes dos óleos essenciais de plantas aromáticas. O orégano (*Origanum vulgare*), uma planta aromática usada como condimento na preparação de vários alimentos, também é empregado na medicina tradicional para tratar distúrbios respiratórios, gastrite, desconforto menstrual, artrite reumatoide, distúrbios do trato urinário, entre outras afecções (FIGUEROA-LOPEZ; TORRES-GINER; ANGULO; PARDO-FIGUEREAZ *et al.*, 2020).

A composição química do óleo essencial de orégano inclui uma ampla variedade de monoterpenos, sesquiterpenos e diterpenos. Os monoterpenos encontrados em maior quantidade no óleo essencial de orégano são o timol e o carvacrol (Figura 3), correspondendo a 12,6% e 14,5%, respectivamente. O timol (2-isopropil-5-metilfenol) e o carvacrol (5-isopropil-2-metilfenol) são isômeros fenólicos e, devido à sua natureza hidrofóbica, apresentam baixa solubilidade em água. Ambos são responsáveis por conferir o sabor e o odor característicos ao orégano (LINS; SOUZA; BISPO; GOIS *et al.*, 2018).

**Figura 3a** - Representação da estrutura dos terpenos timol e carvacrol

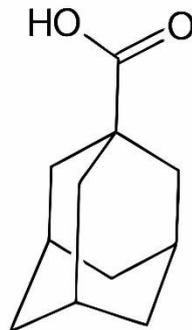


Fonte: Do autor

Além disso, o timol e o carvacrol exibem propriedades como analgésicos, antialérgicos, antiarrítmicos, antifúngicos, antimicrobianos, antibióticos, anti-inflamatórios, antioxidantes, neuroprotetores, gastroprotetores, antivirais, agentes anticarcinogênicos, entre outras ações terapêuticas (KFOURY; AUEZOVA; GREIGE-GERGES; FOURMENTIN, 2016; TEIXEIRA; OZDEMIR; HILL; GOMES, 2013; FRIEDMAN, 2014; BEN ARFA; COMBES; PREZIOSI-BELLOY; GONTARD; CHALIER, 2006; (LIMA; LUCCHESI; ARAÚJO; MENEZES *et al.*, 2016).

Se faz necessário ressaltar também que, para a construção de uma regressão linear é necessária a utilização de três pontos e não foi foco deste estudo as correlações acerca do ácido-1-adamantano-carboxílico (Figura 3b) incluso em  $\beta$ -Ciclodextrina, entretanto, se fez necessário sua inclusão como terceiro ponto da regressão linear, sendo necessária para a comparação dos resultados do estudo teórico ao dado experimental.

**Figura 3b** - Representação da estrutura do ácido-adamantano-1-carboxílico



Ácido Adamantano-1  
carboxílico

Fonte: Do autor

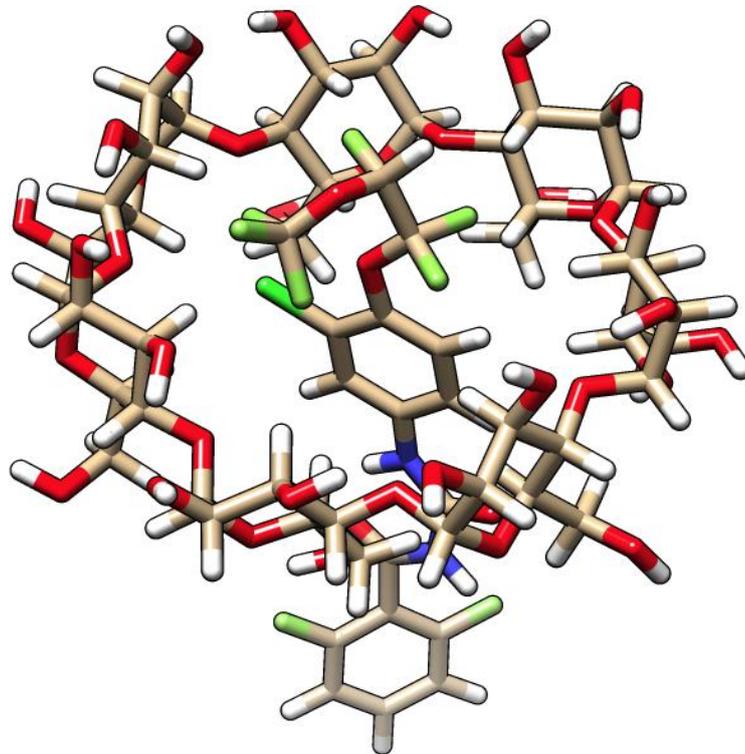
## 2.4 Compostos de inclusão

A formação de compostos de inclusão com ciclodextrinas (CDs) representa um campo de pesquisa em constante expansão, com aplicações em diversas áreas, incluindo farmácia, indústria alimentícia e agricultura (LI, S. Y.; LIANG, N.; YAN, P. F *et al.*, 2021). Estes compostos são resultado da interação entre uma molécula hospedeira (MH) sendo esta a ciclodextrina e uma molécula convidada (MC), levando à encapsulação da MC na cavidade da

MH (CD) (Figura 4). Ao longo das últimas décadas, os mecanismos subjacentes a esse processo e as forças intramoleculares envolvidas têm sido objeto de intensa investigação e debate na comunidade científica.

O papel das interações hidrofóbicas na formação de compostos de inclusão, é um campo de estudos fértil devido as suas persistentes controvérsias e dúvidas. A hidrofobicidade é caracterizada pela baixa interação intermolecular, devido à apolaridade de uma substância com as moléculas de água, favorecendo a agregação dessas moléculas não polares e minimizando a energia adicional necessária para criar uma camada de hidratação estruturada. Portanto a hidrofobicidade presente em uma das cavidades da ciclodextrina atua de forma a desfavorecer a inclusão de moléculas de maior polaridade, onde sua energia média de interação é diminuída e conseqüentemente favorecendo a inclusão das MC. Durante a interação com CDs, a parte mais hidrofóbica da MC tende a ser preferencialmente incluída na cavidade da CD. (SANDILYA, A. A.; NATARAJAN, U.; PRIYA, 2020)

**Figura 4** - Representação de um composto de inclusão entre a substância Novaluron incluída em  $\beta$ -Ciclodextrina.



**convidado@hospedeiro  
inclusão**

Fonte: Do autor

Além disso, as moléculas encapsuladas se orientam de forma a maximizar o contato entre suas porções hidrofóbicas e a cavidade apolar da CD. Portanto, a estabilidade do composto formado está diretamente relacionada à hidrofobicidade da MC, sendo que MCs mais hidrofóbicas tendem a formar compostos mais estáveis (REKHARSKY; INOUE, 2002).

Outras interações relevantes na formação de compostos de inclusão incluem interações eletrostáticas, interações de van der Waals e interações de hidrogênio. No entanto, as interações de van der Waals e as interações hidrofóbicas são frequentemente apontadas como as principais forças motrizes na formação desses compostos de inclusão. Por outro lado, as ligações de hidrogênio e interações eletrostáticas desempenham um papel importante na conformação dos compostos (LIU; GUO, 2002).

As aplicações dos compostos de inclusão com CDs abrangem diversas áreas, sendo a farmácia uma das principais beneficiárias. A capacidade das CDs de interagir com MCs específicas permite a obtenção de compostos com propriedades distintas da MC isolada. Um exemplo notável é a inclusão do eugenol (EG), derivado do fenol presente no óleo essencial de cravo, que possui diversas atividades biológicas. (HERNANDEZ-SANCHEZ; LOPEZ-MIRANDA; GUARDIOLA; SERRANO-MARTINEZ et al., 2017).

Outro exemplo relevante é a administração oral de insulina modificada por  $\beta$ -CD, que protege a insulina da degradação gástrica e prolonga seu tempo de residência na mucosa, melhorando sua eficácia no tratamento da diabetes (HIRAYAMA; UEKAMA, 1999).

A indústria alimentícia também se beneficia amplamente dos compostos de inclusão com CDs. Muitos compostos fitoquímicos naturais, com atividades antioxidantes, antitumorais, antibacterianas e anti-inflamatórias, são hidrofóbicos e sensíveis a fatores ambientais como luz, calor, oxigênio e umidade. Essas características limitam sua solubilidade e estabilidade em produtos alimentícios complexos. A formação de compostos de inclusão com CDs soluciona esses desafios, melhorando a solubilidade e protegendo esses compostos do estresse ambiental (DOS SANTOS MOREIRA; BITTENCOURT; COSTA; ELENA DE LIMA et al., 2018).

Um exemplo é a inclusão do ácido cafeico (AC), um composto bioativo com atividades antioxidantes. O composto de inclusão AC@CD exhibe maior solubilidade do que o AC livre em solução, melhorando suas propriedades antioxidantes e sua aplicabilidade em produtos alimentícios (HU; QIU; QIN et al., 2021).

Além disso, os compostos de inclusão com CDs podem ser aplicados na remediação ambiental, oferecendo uma maneira eficaz de remover pesticidas tóxicos do solo e da água. A formação desses compostos altera o comportamento físico-químico das moléculas convidadas, melhorando sua solubilidade e biodisponibilidade. Isso resulta em uma maior eficiência na redução da dosagem de pesticidas aplicada e, conseqüentemente, em benefícios ambientais significativos (WARIS; LEE; MOHAMAD, 2021).

## 2.5 Química Computacional

A Química Computacional tem desempenhado um papel fundamental na pesquisa em química teórica. Por meio de ferramentas e métodos computacionais, é possível explorar sistemas químicos complexos, realizar previsões precisas e entender fenômenos químicos em nível molecular antes mesmo de conduzir experimentos laboratoriais.

A necessidade de métodos computacionais avançados na Química é evidente, pois muitos processos químicos ocorrem em escalas de tempo e utilização de reagentes que desafiam nossa capacidade experimental. A Química Computacional preenche essa lacuna, permitindo que os cientistas realizem simulações precisas e estudem uma ampla gama de sistemas químicos tendo uma metodologia bem estabelecida.

Muitos estudos na literatura científica têm se concentrado em usar cálculos computacionais como ferramenta preponderante para investigar interações supramoleculares. Entre eles estão os estudos que buscam compreender as interações entre moléculas convidadas e ciclodextrinas (CDs) e determinar as forças intermoleculares que governam a formação desses compostos (AKHONDI; JAMALIZADEH; MOHEBBI, 2021; ALVIRA, 2017; COVA; MILNE; PAIS, 2019; QUAN; YI; WANG, 2018; TANWAR; BARBEY; DUPONT, 2019).

O Laboratório de Química Fundamental (LQF) do Departamento de Química da Universidade Federal de Lavras (UFLA) tem desempenhado um papel ativo na pesquisa teórica computacional, utilizando diversos métodos, incluindo o GFN2-xTB. No entanto, como em qualquer campo da ciência, os desafios persistem.

Outro desafio na pesquisa teórica computacional é a escolha do método adequado para o estudo de sistemas baseados em CDs. Métodos *ab initio*, embora sejam altamente precisos, podem ser computacionalmente dispendiosos e limitados em termos de escala de sistemas. No entanto, métodos semiempíricos, como o GFN2-xTB, oferecem uma alternativa viável (BANNWARTH; EHLERT; GRIMME, 2019). Vale mencionar que nem todos os métodos semiempíricos são igualmente eficazes. Por exemplo, o método PM3 pode apresentar

limitações, como a formação de artefatos não físicos, como distâncias intermoleculares muito pequenas entre prótons voltados para o interior da cavidade das CDs e prótons da molécula incluída (CASADESUS; MORENO; GONZALEZ-LAFONT; LLUCH *et al.*, 2004). No entanto, implementações aprimoradas, como PM6 e PM6-DH, com correções significativas para tratar sistemas não aderentes, têm demonstrado resultados mais satisfatórios (SAMBROOK; VINCENT; EDE; GASS *et al.*, 2017). Além disso, o método PM7 também se destaca como uma alternativa (STEWART, 2013).

No entanto, a pesquisa não se limita apenas à escolha do método adequado. Abordagens fundamentadas em mecânica quântica continuam a se desenvolver. O uso do recente método semiempírico GFN2-xTB tem demonstrado potencial positivo em estudos relacionados a compostos de inclusão (BANNWARTH; EHLERT; GRIMME, 2019). Além disso, a abordagem espacial sobre sistemas supramoleculares tem sido expandida, resultando no desenvolvimento de novas ferramentas de investigação teórica, algumas das quais, desenvolvidas no LQF, estão registradas no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) (ANCONI, 2020; ANCONI, 2021).

Os pesquisadores do LQF relatam que, em estudos iniciais, a aplicação de métodos mais sofisticados, como a Teoria do Funcional da Densidade (DFT), pode impor um alto custo computacional, permitindo apenas a análise das energias de interação, mesmo com uma varredura realizada para associações rígidas com completa otimização de associações representativas (ANCONI; DELGADO; DOS REIS; DE ALMEIDA *et al.*, 2011; TEIXEIRA; DE ASSIS; SOARES; VENANCIO *et al.*, 2014).

Um exemplo desses desafios é a dinâmica molecular, uma técnica computacional poderosa que permite simular o comportamento de moléculas ao longo do tempo. Em 2016, o grupo de pesquisa do LQF publicou estudos que utilizavam a Dinâmica Molecular (DM) para investigar sistemas supramoleculares. No entanto, encontrou-se flutuações nos resultados dentro dos limites das simulações. Essas flutuações, muitas vezes, tornam difícil a avaliação de sistemas supramoleculares devido à pequena energia de interação em comparação com o desvio padrão calculado (PEREIRA; BORGES; PERARO; ANCONI, 2016).

## 2.6 GFN2-xTB

Neste contexto, um dos recentes avanços na área foi o desenvolvimento do método GFN2-xTB, uma abordagem semiempírica baseada na utilização de mecânica quântica que tem

se destacado por sua precisão visando um relativo baixo custo computacional (BANNWARTH; EHLERT; GRIMME, 2019).

A abordagem Tight-Binding (TB) utilizada no GFN2-xTB é um método que se baseia em um conjunto aproximado de funções de onda, obtido por meio da superposição de funções de onda para átomos isolados (GRIMME; BANNWARTH; SHUSHKOV, 2017). O GFN2-xTB é uma abordagem semiempírica que se baseia na combinação linear de orbitais atômicos (LCAO) para construir os orbitais moleculares. O que o diferencia de alguns métodos *ab initio* mais tradicionais é que os cálculos GFN2-xTB não dependem da determinação direta de elementos de sobreposição e matriz hamiltoniana para funções de onda explícitas. Em vez disso, seus elementos matriciais são obtidos empiricamente, seja por meio de ajustes de cálculos mais precisos ou com base em dados experimentais (WANG; ZHANG; XIE *et al.*, 2021).

A expressão de energia total usada no GFN2-xTB é uma soma de termos que incluem energia eletrônica, repulsão entre átomos, dispersões e interações de ligação de hidrogênio. A energia eletrônica ( $E_{el}$ ) é calculada com base nos orbitais moleculares de valência (MOs) e no hamiltoniano de ordem zero ( $H_0$ ). A contribuição da energia eletrônica livre,  $T_{el}S_{el}$ , é calculada considerando contribuições de carga autoconsistente, incluindo um termo de segunda ordem e uma contribuição diagonal de terceira ordem (GRIMME; BANNWARTH; SHUSHKOV, 2017).

As interações de ligação de hidrogênio, que desempenham um papel importante em muitos sistemas químicos, são tratadas com uma correção repulsiva de pares com base na forma de Lennard-Jones modificada. Essa correção considera parâmetros como a distância covalente efetiva, parâmetros globais e uma função de amortecimento (GRIMME; BANNWARTH; SHUSHKOV, 2017).

Uma das vantagens notáveis do GFN2-xTB é sua capacidade de ser aplicado a uma ampla variedade de metodologias dentro da química teórica, como é o caso das análises de reconhecimentos quirais e conformacionais (BOHLE; SEIBERT; GRIMME, 2021; STEWART; BON; WILLS; MARTIN *et al.*, 2023) e das análises com auxílio de *machine learning* para determinar as propriedades quânticas (ISERT; ATZ; JIMÉNEZ-LUNA; SCHNEIDER, 2022; KONG; BRYCE, 2022), tornando-o, assim, um método computacional robusto (SEPULVEDA-MONTAÑO; GALINDO; KURODA, 2023). Além disso, o método tem sido utilizado com sucesso em estudos que envolvem a otimização de estruturas de complexos organometálicos, simulações de dinâmica molecular em alta temperatura e na geração de campos de força intermoleculares (BANNWARTH; EHLERT; GRIMME, 2019).

Em um contexto mais amplo, a Química Computacional desempenha um papel essencial em várias áreas da química, como a farmacologia, agronomia, produção de energia, etc. A capacidade de realizar avaliações computacionais da atividade farmacológica de moléculas antes de ensaios *in vivo* caros e eticamente questionáveis é um exemplo do impacto positivo que a Química Computacional pode ter na pesquisa farmacêutica (ATKINS, 2017). O GFN2-xTB se mostra uma metodologia confiável e tem o potencial a ser uma ferramenta valiosa para os cientistas que buscam a determinação de constantes termodinâmicas com um baixo custo computacional.

## 2.7 CREST

O software CREST é uma importante ferramenta na química, atuando no nível da mecânica quântica semiempírica para a geração de conjuntos conformacionais. Essa aplicação faz uso de um algoritmo orientado por dados que tem por finalidade a exploração do espaço conformacional, bem como a provisão de energias conformacionais coerentes para qualquer entidade química (GRIMME; BOHLE; HANSEN; PRACHT *et al.*, 2021).

No âmbito da química, é reconhecido que uma molécula pode adotar diferentes conformações, que correspondem a arranjos distintos de seus átomos no espaço tridimensional (DODZIUK, 2006). O CREST cria um conjunto abrangente dessas conformações, reconhecido como um conjunto conformacional, destinado a uma dada molécula (GRIMME; SCHREINER, 2018).

Em moléculas rígidas, a estrutura geométrica é oriunda principalmente da topologia de ligações covalentes que pode ser prevista com certa facilidade, mesmo ao utilizar-se de métodos teóricos simplificados. Vale ressaltar que as interações não covalentes fortes, como as iônicas ou as interações de hidrogênio, também podem resultar em estruturas relativamente rígidas. Por sua vez, os sistemas que não se enquadram nessas categorias, envolvem um arranjo espacial dos átomos bastante flexível que é fortemente dependente da temperatura e do estado de agregação da matéria. A origem nanoscópica dessa não-rigidez se encontra na presença de várias ligações covalentes simples frontais (lineares) de livre rotação, levando a um número de confôrmeros que cresce exponencialmente de acordo com o tamanho do sistema. (GRIMME; BOHLE; HANSEN; PRACHT *et al.*, 2021)

Assim o software CREST emprega metodologia baseada em mecânica quântica semiempírica para calcular as energias conformacionais de diferentes conformações, que

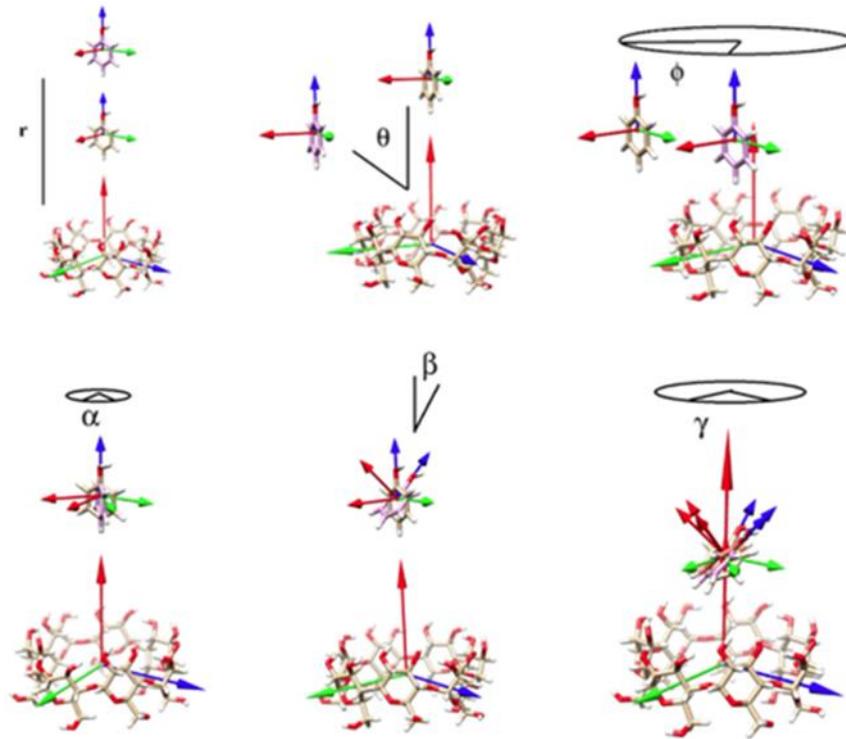
fornece informações sobre sua estabilidade e populações relativas (PRACHT; BOHLE; GRIMME, 2020).

A fim de atingir esse objetivo, o CREST combina a utilização de algoritmos de Monte Carlo e algoritmos genéticos para explorar o espaço conformacional. O algoritmo de Monte Carlo realiza amostragens aleatórias de diversas conformações, enquanto o algoritmo genético otimiza essas conformações com base em suas energias. Esse processo iterativo visa a identificação de conformações energeticamente favoráveis. Adicionalmente, o CREST faz uso do protocolo iMTD-GC para direcionar o processo de amostragem conformacional. Esse protocolo combina eficientemente os algoritmos de Monte Carlo e genéticos com o intuito de explorar abrangentemente o espaço conformacional. Além disso, o programa investiga o espaço conformacional, otimiza as conformações considerando suas energias e emprega um método de ligações curtas (*tight-binding*) para a localização de agregados moleculares ligados por interações não covalentes. Essa abordagem oferece informações altamente relevantes sobre a estabilidade e o comportamento das moléculas em diferentes conformações (PRACHT; BOHLE; GRIMME, 2020).

## **2.8 Softwares UD-APARM e APARM**

Quando os principais eixos de inércia das moléculas constituintes de um sistema supramolecular são utilizados como referência, é possível avaliar os parâmetros que resultam na posição e rotação relativa dos compostos. Essas informações são aplicáveis à caracterização e identificação de sistemas formados por ligações não-covalentes, tanto experimentalmente quanto teoricamente. Dessa forma, esses parâmetros se mostram relevantes para comparações geométricas e, por exemplo, no monitoramento de estruturas por meio de simulações teóricas (ANCONI, 2020).

**Figura 5.** Esquema dos parâmetros de posição relativa  $r$ ,  $\theta$  e  $\varphi$ . e esquema dos parâmetros de rotação relativa Euler  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ .



FONTE: (ANCONI, 2020).

O software UD-APARM (User-Defined Association Parameters) se encarrega da construção de associações de sistemas supramoleculares a partir parâmetros definidos pelo usuário. Assim, ao observar dois sistemas que obedecem à regra-da-mão-direita, onde cada um deles é montado sobre o seu próprio centro de massa que, por sua vez, leva em conta cada unidade atômica que nele pertence, estabelece-se a posição relativa à partir dos ângulos polares  $\theta$  (theta) e azimutais  $\varphi$  (phi) e a distância  $r$ , juntamente com a rotação relativa à partir dos ângulos de rotação Euler  $\alpha$  (alpha),  $\beta$  (beta) e  $\gamma$  (gamma) para a MC, em relação à MH (Figura 5) (ANCONI, 2020).

Para tal, dois tensores de momento de inércia são construídos ( $X$ ,  $Y$ ,  $Z$  e  $x$ ,  $y$ ,  $z$ ), um para cada composto constituinte do sistema supramolecular em questão, uma vez que cada unidade possui uma coordenada interna específica de seu centro de massa. Logo, após a diagonalização dos tensores de momento de inércia, para o composto de maior massa molecular (MH), o eixo  $Z$  coincide com o autovetor do maior momento de inércia do sistema e, conseqüentemente, para o composto de menor massa molecular (molécula convidada), o eixo  $z$  coincide com os autovalores do menor momento de inércia do sistema e, dessa forma, é possível determinar os

ângulos relativos à posição e rotação entre os dois compostos. (ANCONI, 2020)

Seguindo o mesmo princípio, o software APARM (Association Parameters) se encarrega de ler a posição e identificar os parâmetros de posição e rotação relativa de sistemas supramoleculares já estabelecidos, assim como a identificação de possíveis anomalias no sistema como, por exemplo, ligações covalentes ou mudança na estrutura química dos compostos. (ANCONI, 2020)

### 3 METODOLOGIA

#### 3.1 Determinação das estruturas de partida e montagem dos sistemas supramoleculares

Para a condução desta pesquisa, examinaram-se os isômeros conformacionais de dois terpenos: timol (2-isopropil-5-metilfenol), carvacrol (5-isopropil-2-metilfenol) (Figura 3a) e o ácido adamantano (ácido 1-adamantano carboxílico) (Figura 3b).

As geometrias iniciais foram adquiridas do banco de dados do Instituto Norte-Americano de Biotecnologia, PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>), identificadas como CID 6989 (THY), CID 10364 (CAR) e CID 13235 (ADA-COOH). A partir dessas estruturas iniciais, empregou-se o software CREST para adquirir as conformações mais favoráveis. Posteriormente, as estruturas iniciais da  $\beta$ -CD foram obtidas utilizando dados de cristalografia de raios-x.

O software UD-APARM foi, então, empregado para gerar diversas associações supramoleculares iniciais, que neste estudo denominamos como sistemas de inclusão. A utilização do software UD-APARM resultou na criação de um conjunto único de sistemas supramoleculares iniciais, cada um com valores distintos para parâmetros como distância entre centros de massa ( $r$ ), posição do terpeno em relação à cavidade da  $\beta$ -CD ( $\theta$ ), posição relativa no interior da cavidade da  $\beta$ -CD ( $\varphi$ ), rotação do terpeno ao longo de seu eixo (ângulo Euler  $\alpha$ ), rotação relativa do composto ao longo da inclusão (ângulo Euler  $\beta$ ) e finalmente com a rotação relativa da substância no interior do composto de inclusão (ângulo Euler  $\gamma$ ).

Para cada sistema supramolecular investigado (THY/ $\beta$ -CD, CAR/ $\beta$ -CD e ADA-COOH/ $\beta$ -CD), obtiveram-se setecentas e noventa e duas (792) associações iniciais distintas por meio do software UD-APARM, totalizando duas mil trezentas e setenta e seis (2376) associações. Esses sistemas foram otimizados usando o método semiempírico GFN2-xTB, tanto no vácuo quanto em meio aquoso, através do modelo de solvatação contínua ALPB. Adotou-se a abordagem multi-equilíbrio (ANCONI; SOUZA, 2022).

As associações supramoleculares estudadas foram adquiridas com base nos intervalos descritos na tabela 2, referidos aqui como *Input Original* (IO).

Tabela 1 – *Input* Original (IO) aplicado ao software UD-APARM no primeiro estudo

Parâmetros	Valor Inicial	Valor Final	Passos
r	0	8	16
$\theta$	0	180	1
$\Phi$	0	0	1
Euler $\alpha$	0	330	11
Euler $\beta$	0	180	1
Euler $\gamma$	0	0	1

Legenda: *Input* Original (IO) aplicado ao software UD-APARM, versão 1,18, contendo os valores iniciais e finais de cada parâmetro estrutural na montagem dos arranjos de partida para os terpenos THY, CAR e ADA-COOH com  $\beta$ -CD no primeiro estudo.

Um segundo estudo foi realizado uma vez que a tendência experimental não foi atingida satisfatoriamente, desta forma um novo *input* contendo agora mil cento e oitenta e oito (1188) estruturas a fim de encontrar as estruturas representativas.

Tabela 2 – *Input* Original (IO) aplicado ao software UD-APARM no segundo estudo.

Parâmetros	Valor Inicial	Valor Final	Passos
r	0	8	16
$\theta$	0	180	1
$\Phi$	0	0	1
Euler $\alpha$	0	340	17
Euler $\beta$	0	180	1
Euler $\gamma$	0	0	1

Legenda: *Input* Original (IO) aplicado ao software UD-APARM, versão 1,18, contendo os valores iniciais e finais de cada parâmetro estrutural na montagem dos arranjos de partida para os terpenos THY, CAR e ADA-COOH com  $\beta$ -CD no segundo estudo.

### 3.2 Parâmetros Termodinâmicos

Através da metodologia computacional aplicada é possível a obtenção de valores bem definidos de energia total para cada um dos sistemas supramoleculares no presente estudo, bem como sua correlação com o referencial teórico selecionado e suas constantes obtidas

experimentalmente.

Tais dados são resultados apresentados a partir de cálculos estimados pelo método GFN2-xTB como, energia livre de Gibbs padrão ( $G^\circ$ ) e energia eletrônica-nuclear em fase gasosa ( $E_{ele-nuc}$ ) e sua otimização levando em conta o efeito de solvatação, utilizando como solvente implícito a água ( $E_{ALPB}$ ).

Obtendo por fim as constantes de equilíbrio (K) de formação é possível teoricamente determinar o estado de equilíbrio de formação desses sistemas na natureza (ATKINS; DE PAULA; KEELER, 2017).

Neste intuito, se faz necessário a determinação do parâmetro  $\Delta G^\circ$  para cada sistema supramolecular que, por definição, é a soma dos  $\Delta G^\circ$  da fase gasosa, ( $\Delta G^\circ_T$ ) referente a correção térmica aplicada ao sistema, e da fase condensada ( $\delta\Delta G_{solv}$ ) (equação 1) ((ATKINS; DE PAULA; KEELER, 2017).

Finalmente, para fase gasosa estima-se a variação da energia de Gibbs com correção térmica a partir da equação (2) e, para a fase condensada, determina-se a variação da energia de Gibbs de solvatação do sistema a partir das equações (3) e (4), tendo o coeficiente estequiométrico ( $\nu_i$ ) negativo para reagentes e positivo para produtos reacionais definindo, então, a variação ( $\delta$ ) da variação ( $\Delta$ ) da energia livre de Gibbs (G).

$$\Delta G_{aq}^o = \Delta G^\circ + \delta\Delta G_{solv} \quad (1)$$

$$\Delta G^\circ = \Delta E_{ele-nuc} + \Delta G_T^o \quad (2)$$

$$\Delta G_{solv} = E_{alpb} - E_{ele-nuc} \quad (3)$$

$$\delta\Delta G_{solv} = \sum_i \nu_i (\Delta G_{solv})_i \quad (4)$$

Alcançando o equilíbrio do sistema é possível reescrever a equação da variação de energia de Gibbs em termos da constante universal dos gases (R), da temperatura no qual se encontra o sistema (T) e do logaritmo neperiano das constantes de equilíbrio (K) demonstrados pela equação (5).

$$\Delta G_{eq}^o = \Delta G^\circ = -RT \ln k \quad (5)$$

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1 Inclusão dos compostos: THY, CAR e ADA-COOH em $\beta$ -CD

A literatura atesta que as constantes de equilíbrio em escala logarítmica, correspondem a 3,16, 3,31, 5,02 para a inclusão do THY, CAR e ADA-COOH em  $\beta$ -CD, respectivamente. Tais compostos de inclusão foram obtidos a 25°C. Os dados experimentais indicam que o sistema supramolecular ADA-COOH@ $\beta$ -CD corresponde ao composto de inclusão mais favorável entre os estudados neste trabalho (CEDILLO-FLORES; RODRÍGUEZ-LAGUNA; *et al.*, 2022; PALEPU; REINSBOROUGH, 2020).

No contexto da abordagem multi-equilíbrio GFN2-xTB, o principal objetivo deste estudo consiste em antecipar a concordância experimental relativa à inclusão das MCs investigadas em  $\beta$ -ciclodextrina ( $\beta$ -CD). Através da aplicação dos parâmetros de *inputs* originais (IO), foram derivados os valores das constantes de equilíbrio, que se cifraram em 2,09, 3,97 e 5,86 para THY@ $\beta$ -CD, CAR@ $\beta$ -CD e ADA-COOH@ $\beta$ -CD, respectivamente (conforme demonstrado na Tabela 1).

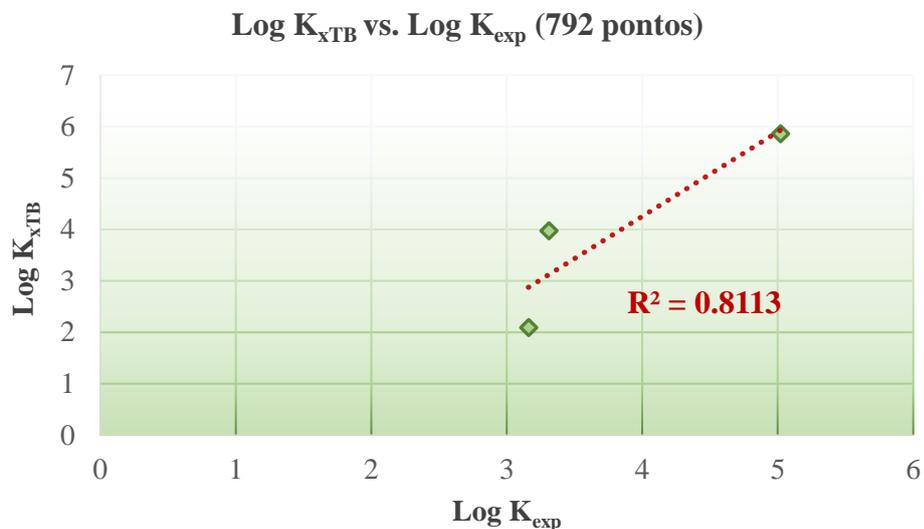
Tabela 3. Constantes de associação teóricas e experimentais (log K1) para compostos de inclusão 1:1 formados com timol (THY), carvacrol (CAR) e ácido 1-adamantano carboxílico (ADA-COOH) em  $\beta$ -ciclodextrina a 298,15 K (792 pontos).

Convidado	GFN2-xTB <u>792 pontos</u>	Expt.
	log <i>K</i>	log <i>K</i>
Timol	2.09	3.16
Carvacrol	3.97	3.31
Ácido 1-adamantano carboxílico	5.86	5.02

Conforme previamente constatado, a estratégia de equilíbrio múltiplo GFN2-xTB tende a resultar em energias de Gibbs superestimadas e, por conseguinte, das constantes de equilíbrio (ANCONI; SOUZA, 2022). No entanto, uma observação relevante é que a utilização dos parâmetros de entrada originais (IO) aplicados ao presente estudo resultou em uma baixa correlação teórica ante o dado experimental (ver Gráfico 1).

Partindo do pressuposto de que uma correlação satisfatória contida em uma regressão linear corresponde a um valor muito próximo de 1 (ATKINS; DE PAULA; KEELER, 2017), os resultados obtidos não atingiram as expectativas e admitindo que a abordagem de equilíbrio múltiplo GFN2-xTB é confiável na análise de sistemas supramoleculares, a correlação linear insatisfatória obtida (Gráfico 1) pode estar vinculada aos intervalos de parâmetros aplicados no software UD-APARM (ANCONI; SOUZA, 2022). É possível que os sistemas supramoleculares mais representativos em solução aquosa (ALPB) não tenham sido identificados, pelo menos no caso do composto THY@ $\beta$ -CD, que obteve a pior correlação experimental em relação aos outros compostos estudados. Em princípio, o desvio mais proeminente ocorreu na inclusão do THY na  $\beta$ -CD, uma vez que, como previamente mencionado, os dados teóricos computados para o THY@ $\beta$ -CD tendem a ser superiores em relação aos demais sistemas no âmbito deste estudo.

Gráfico 2 – Valores experimentais versus teóricos para inclusão dos terpenos em  $\beta$ -CD (792 pontos).



Legenda: Baixa correlação linear entre a constantes de equilíbrio experimental e teórica para inclusão dos terpenos THY, CAR, ADA-COOH em  $\beta$ -CD utilizando 792 pontos. Os dados teóricos foram obtidos através da abordagem multi-equilíbrio no nível de teoria GNF2-xTB (ALPB).  
Fonte: Do autor (2023)

## 4.2 Ampliação dos parâmetros de inclusão dos compostos: THY, CAR e ADA-COOH em $\beta$ -CD

A partir dos resultados obtidos, implementou-se uma nova abordagem com o intuito de identificar as conformações mais representativas. Nesse contexto, conduziu-se uma nova investigação para analisar os dados provenientes do *Input Original* (IO), visando identificar as regiões potenciais onde as inclusões são mais estáveis. Ressalta-se que, após a realização dos estudos utilizando o método GFN2-xTB, os parâmetros relacionados a distâncias e ângulos são sujeitos a otimizações. Nesse sentido, o novo estudo emprega os dados do IO como pontos de referência na formulação de novos parâmetros de entrada destinados ao software UD-APARM.

Desta forma, o segundo estudo resultou na tabelas a seguir, tal tabelas acondicionou os valores de log de K para comparação da correlação entre o estudo teórico e o dado experimental (Tabela 4).

Tabela 4. Constantes de associação teóricas e experimentais (log K1) para compostos de inclusão 1:1 formados com timol (THY), carvacrol (CAR) e ácido 1-adamantano carboxílico (ADA-COOH) em  $\beta$ -ciclodextrina a 298,15 K (1188 pontos).

Convidado	GFN2-xTB 1188 pontos	Expt.
	log $K$	log $K$
Timol	2.28	3.16
Carvacrol	3.97	3.31
Ácido 1-adamantano carboxílico	5.95	5.02

Foi obtido um acréscimo nas contantes finais de formação do sistema THY@ $\beta$ -CD, sendo este o sistema que apresentou menor correlação comparado ao seu dado experimental, ainda assim podendo significar que a estrutura representativa ainda não foi alcançada, sendo possível expandir o presente trabalho em busca de uma maior correlação.

A seguir é possível visualizar as três estruturas mais representativas para o Carvacrol (Tabela 5) e Timol (Tabela 6) de acordo com sua variação da energia livre de Gibbs e consequentemente sua contribuição para a construção da constante K final, bem como suas posições e ângulos de inclusão.

Tabela 5 - Dados APARM do sistema CAR@ $\beta$ -CD para o novo *input* (UD-APARM, 1188 pontos).

Sistemas de inclusão	r	$\theta$	$\varphi$	Euler $\alpha$	Euler $\beta$	Euler $\gamma$	Contribuição para cálculo do K final (%)	$\Delta G_{\text{water}}$ (kcal.mol <sup>-1</sup> )
CAR@ $\beta$ -CD-N1	2.4	155	200	351	163	328	87,86	-4.63
CAR@ $\beta$ -CD-N2	2.7	167	15	286	34	288	9,03	-3.46
CAR@ $\beta$ -CD-N3	2.2	154	28	177	197	321	1,25	-2.45

Legenda: Dados do APARM de *input* original (IO) referente ao estudo que deram origem aos arranjos mais estáveis identificados pelo método semiempírico GFN2-xTB para o composto de inclusão CAR@ $\beta$ -CD.

Ademais, é possível observar que a contribuição dos sistemas representativos para a determinação da constante K final majoritariamente recai sobre a estrutura CAR@ $\beta$ -CD-N1, pois esta influencia de forma expressiva (87,86%) o parâmetro  $\Delta G_{\text{water}}$  que consequentemente contribuirá no somatório do cálculo de multi-equilíbrio de formação, indicando sua alta relevância e possível estrutura representativa.

Tabela 6 - Dados APARM do sistema THY@ $\beta$ -CD para o novo *input* (UD-APARM, 1188 pontos).

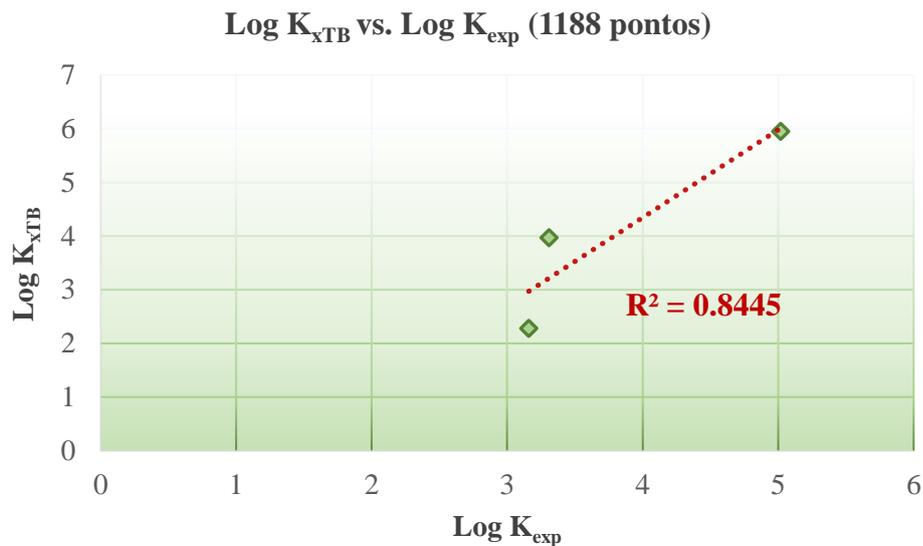
Sistemas de inclusão	r	$\theta$	$\varphi$	Euler $\alpha$	Euler $\beta$	Euler $\gamma$	Contribuição para cálculo do K final (%)	$\Delta G_{\text{water}}$ (kcal.mol <sup>-1</sup> )
THY@ $\beta$ -CD-N1	2.2	170	350	73	219	290	75,30	-2.55
THY@ $\beta$ -CD-N2	2.4	153	308	238	39	1	10,43	-1.53
THY@ $\beta$ -CD-N3	2.1	164	100	297	30	307	5,22	-1.18

Legenda: Dados do APARM de *input* original (IO) referente ao estudo que deram origem aos arranjos mais estáveis identificados pelo método semiempírico GFN2-xTB para o composto de inclusão THY@ $\beta$ -CD.

Analisando a tabela referente aos sistemas entre THY@ $\beta$ -CD, é possível mais uma vez observar a contribuição expressiva (75,30%) do sistema THY@ $\beta$ -CD-N1 na determinação do  $\Delta G_{\text{water}}$ .

Outro ponto a ser considerado para um novo trabalho é o parâmetro de inclusão  $r$ , uma vez que a tendência de inclusão para as MCs deste trabalho aponta para um valor entre 2,1 e 2,7 Angstrom neste segundo estudo, o que pode indicar uma faixa otimizada de inclusão.

Gráfico 2 – Valores experimentais versus teóricos para inclusão dos terpenos em  $\beta$ -CD (1188 pontos).



Legenda: Baixa correlação linear entre a constantes de equilíbrio experimental e teórica para inclusão dos terpenos THY, CAR, ADA-COOH em  $\beta$ -CD utilizando 1188 pontos. Os dados teóricos foram obtidos através da abordagem multi-equilíbrio no nível de teoria GNF2-xTB (ALPB).  
Fonte: Do autor (2023)

Como discutido acima, a metodologia produz uma forte correlação linear, onde o estudo mais simples obteve cerca de 80% de precisão ao dado experimental. Para fins de investigação, tendo como objetivo aprimorar o entendimento da metodologia, analisou-se os parâmetros metodológicos que acarretariam em um aumento da correlação, o que foi obtido com sucesso.

Em virtude do que foi apresentado, como perspectivas para um novo estudo, é possível otimizar o IO do composto timol ainda mais, fixando assim, o parâmetro  $r$  em um valor em torno de 2 a 3 Angstroms, levando em conta a existência da possibilidade de um incremento nos valores da constante de formação  $K$  e, conseqüentemente, um aumento na correlação linear entre os dados teóricos e experimentais em busca da idealidade da regressão linear.

## 5 CONCLUSÃO

Neste trabalho dois estudos foram conduzidos utilizando a mesma metodologia, três mil novecentos e sessenta (3.960) arranjos de inclusão foram criados e analisados sistematicamente a partir das metodologias CREST, UD-APARM, GFN2-xTB e APARM, otimizados em vácuo e, logo após, solvatados em água. A metodologia apresentou boa correlação ( $R^2 = 0,8113$ ), sendo que esta correlação foi aprimorada utilizando um novo estudo que contemplou mais pontos de análise na inclusão dos compostos em ciclodextrina, fornecendo, assim, um incremento na correlação linear ( $R^2 = 0,8445$ ).

Esse estudo abre novas perspectivas para possíveis estudos futuros acerca do tema. É possível otimizar o *Input* Original do composto timol ainda mais, ao fixar o parâmetro  $r$  em uma faixa determinada onde possivelmente uma maior correlação será encontrada.

Portanto, é possível afirmar que a metodologia é robusta por estimar dados termodinâmicos confiáveis acerca de uma gama de compostos, sendo reproduzível em qualquer lugar do mundo a um custo computacional relativamente baixo, além de serem acessíveis por serem livres de qualquer monetização.

## REFERÊNCIAS

- AKHONDI, M.; JAMALIZADEH, E.; MOHEBBI, S. Investigation of the inclusion complexation of itraconazole with  $\beta$ -cyclodextrin and its derivatives: Insights from DFT calculations and molecular dynamics simulations. **Journal of Molecular Liquids**, v. 329, 2021.
- ALVIRA, E. F. B. Molecular Dynamics Simulations of Host-Guest Systems. Master's Thesis, **University of Groningen**, 2017.
- ANCONI, C. P. A. Relative Position and Relative Rotation in Supramolecular Systems through the Analysis of the Principal Axes of Inertia: Ferrocene/Cucurbit[7]uril and Ferrocenyl Azide/ $\beta$ -Cyclodextrin Case Studies. **ACS Omega**, 5, n. 10, p. 5013-5025, 2020.
- ANCONI, C. P. Registro de software: "Programa de computador para investigação de estruturas supramoleculares APARM", 512021001411-1. Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), 2021.
- ANCONI, C. P. Registro de software: "Programa de computador para investigação de estruturas supramoleculares UD-APARM", 512021001412-0. Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), 2021.
- ANCONI, C. P. A.; SANTOS, T. M. R.; SOUZA, A. C.; BORGES, W. M. S. et al. Host-guest intermolecular hydrogen bonds and stability in aqueous media: the benzaldehyde/ $\beta$ -CD case study. **Journal of Inclusion Phenomena and Macroscopic Chemistry**, 89, n. 1-2, p. 137-142, 2017.
- ANCONI, C. P. A.; SOUZA, L. C. A. Multi-equilibrium approach to study cyclodextrins host-guest systems with GFN2-xTB quantum method: A case study of phosphorothioates included in beta-cyclodextrin. *Computational and Theoretical Chemistry*, 1217, Nov 2022.
- ANGELOVA, S.; NIKOLOVA, V.; PEREVA, S.; SPASSOV, T. et al.  $\alpha$ -Cyclodextrin: How Effectively Can Its Hydrophobic Cavity Be Hydrated? *Journal of Physical Chemistry B*, 121, n. 39, p. 9260-9267, 2017.
- ATKINS, P.; DE PAULA, J.; KEELER, J. Atkins' Physical Chemistry. 11 ed. **Oxford University Press**, 2017.
- BANNWARTH, C.; GRIMME, S.; SHUSHKOV, P. A Robust and Accurate Tight-Binding Quantum Chemical Method for Structures, Vibrational Frequencies, and Noncovalent Interactions of Large Molecular Complexes Consisting of First- and Second-Row Atoms. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 13, n. 5, p. 1989-2009, 2017.
- BANNWARTH, C.; EHLERT, S.; GRIMME, S. GFN2-xTB—An Accurate and Broadly Parametrized Self-Consistent Tight-Binding Quantum Chemical Method with Multipole Electrostatics and Density-Dependent Dispersion Contributions. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 15, n. 3, p. 1652-1671, 2019.
- BEN ARFA, A.; COMBES, S.; PREZIOSI-BELLOY, L.; GONTARD, N. *et al.* Antimicrobial

activity of carvacrol related to its chemical structure. **Letters in Applied Microbiology**, 43, n. 2, p. 149-154, Aug 2006.

BOHLE, F.; SEIBERT, J.; GRIMME, S. Automated Quantum Chemistry-Based Calculation of Optical Rotation for Large Flexible Molecules. **The Journal of Organic Chemistry**, 86, n. 21, p. 15522-15531, 2021.

CASADESUS, R.; MORENO, M.; GONZALEZ-LAFONT, À.; LLUCH, J. M. A computational study of the inclusion complexes of cyclodextrins with various guest molecules. **Journal of Molecular Structure: THEOCHEM**, v. 680, n. 1-3, p. 77-88, 2004.

COVA, T. F.; MILNE, B. F.; PAIS, A. Host flexibility and space filling in supramolecular complexation of cyclodextrins: A free-energy-oriented approach. **Carbohydrate Polymers**, 205, p. 42-54, Feb 2019.

CRINI, G. Review: A history of cyclodextrins. **Chemical Reviews**, 114, n. 21, p. 10940-10975, 2014. Review.

CEDILLO-FLORES, O. E., RODRÍGUEZ-LAGUNA, N., HIPOLITO-NÁJERA, A. R., NIVON-RAMÍREZ, D., GOMEZ-BALDERAS, R., MOYA-HERNANDEZ, R. Effect of the pH on the thermodynamic stability of inclusion complexes of thymol and carvacrol in  $\beta$ -cyclodextrin in water. **Food Hydrocolloids**, 124, 2022.

DISCENZA, D. J.; LYNCH, J.; MILLER, J.; VERDERAME, M. et al. Detection of Organochlorine Pesticides in Contaminated Marine Environments via Cyclodextrin-Promoted Fluorescence Modulation. **Acs Omega**, 2, n. 12, p. 8591-8599, Dec 2017.

DODZIUK, H. Cyclodextrins and Their Complexes: Chemistry, Analytical Methods, Applications; Dodziuk, H., **Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA**, 2006; Chapter 2, p. 206.

DOS SANTOS MOREIRA, A. M.; BITTENCOURT, V. C. E.; COSTA, F. L. S.; ELENA DE LIMA, M. et al. Hydrophobic Nanoprecipitates of  $\beta$ -Cyclodextrin/Avermectins Inclusion Compounds Reveal Insecticide Activity against *Aedes aegypti* Larvae and Low Toxicity against Fibroblasts. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, 66, n. 28, p. 7275-7285, 2018.

FERRERO, R.; PANTALEONE, S.; DELLE PIANE, M.; CALDERA, F. et al. On the interactions of melatonin/ $\beta$ -cyclodextrin inclusion complex: A novel approach combining efficient semiempirical extended tight-binding (xtb) results with ab initio methods. **Molecules**, 26, n. 19, 2021.

FIGUEROA-LOPEZ, K. J.; TORRES-GINER, S.; ANGULO, I.; PARDO-FIGUERERZ, M. et al. Development of Active Barrier Multilayer Films Based on Electrospun Antimicrobial Hot-Tack Food Waste Derived Poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) and Cellulose Nanocrystal Interlayers. **Nanomaterials**, 10, n. 12, Dec 2020.

FRIEDMAN, M. Chemistry and Multibeneficial Bioactivities of Carvacrol (4-Isopropyl-2-methylphenol), a Component of Essential Oils Produced by Aromatic Plants and Spices.

**Journal of Agricultural and Food Chemistry**, 62, n. 31, p. 7652-7670, Aug 2014.

GRIMME, S.; BANNWARTH, C.; SHUSHKOV, P. A Robust and Accurate Tight-Binding Quantum Chemical Method for Structures, Vibrational Frequencies, and Noncovalent Interactions of Large Molecular Complexes Consisting of First- and Second-Row Atoms. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 13, n. 5, p. 1989-2009, 2017.

GRIMME, S.; BOHLE, F.; HANSEN, A.; PRACT, P. *et al.* Efficient Quantum Chemical Calculation of Structure Ensembles and Free Energies for Nonrigid Molecules. **Journal of Physical Chemistry A**, 125, n. 19, p. 4039-4054, May 2021. Article.

GRIMME, S.; SCHREINER, P. R. Computational Chemistry: The Fate of Current Methods and Future Challenges. **Angewandte Chemie International Edition**, 57, n. 16, p. 4170-4176, 2018.

HERNANDEZ-SANCHEZ, P.; LOPEZ-MIRANDA, S.; GUARDIOLA, L.; SERRANO-MARTINEZ, A. *et al.* Optimization of a method for preparing solid complexes of essential clove oil with  $\alpha$ -cyclodextrins. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 97, n. 2, p. 420-426, Jan 2017.

HIRAYAMA, F.; UEKAMA, K. Cyclodextrin-based controlled drug release system. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 36, n. 1, p. 125-141, Mar 1999.

HU, Y.; QIU, C.; QIN, Y.; XU, X. M. *et al.* Cyclodextrin-phytochemical inclusion complexes: Promising food materials with targeted nutrition and functionality. **Trends in Food Science & Technology**, 109, p. 398-412, Mar 2021.

ISERT, C.; ATZ, K.; JIMÉNEZ-LUNA, J.; SCHNEIDER, G. QMugs, quantum mechanical properties of drug-like molecules. **Scientific Data**, 9, n. 1, p. 11, Jun 2022. Article; Data Paper.

ANCONI, C. P. A. Relative Position and Relative Rotation in Supramolecular Systems through the Analysis of the Principal Axes of Inertia: Ferrocene/Cucurbit[7]uril and Ferrocenyl Azide/ $\beta$ -Cyclodextrin Case Studies. **ACS Omega**, 5, n. 10, p. 5013-5025, 2020/03/17 2020.

ATKINS, P.; DE PAULA, J.; KEELER, J. **Atkins' Physical Chemistry**. 11 ed. London, England: Oxford University Press, 2017. 9780198769866.

BANNWARTH, C.; EHLERT, S.; GRIMME, S. GFN2-xTB-An Accurate and Broadly Parametrized Self-Consistent Tight-Binding Quantum Chemical Method with Multipole Electrostatics and Density-Dependent Dispersion Contributions. **Journal of Chemical Theory and Computation**, 15, n. 3, p. 1652-1671, Mar 2019. Article.

BOHLE, F.; SEIBERT, J.; GRIMME, S. Automated Quantum Chemistry-Based Calculation of Optical Rotation for Large Flexible Molecules. **The Journal of Organic Chemistry**, 86, n. 21, p. 15522-15531, 2021/11/05/ 2021.

DODZIUK, H. **Cyclodextrins and their complexes: chemistry, analytical methods,**

**applications.** John Wiley & Sons, 2006. 3527608443.

FIGUEROA-LOPEZ, K. J.; TORRES-GINER, S.; ANGULO, I.; PARDO-FIGUEREA, M. *et al.* Development of Active Barrier Multilayer Films Based on Electrospun Antimicrobial Hot-Tack Food Waste Derived Poly(3-hydroxybutyrate-*co*-3-hydroxyvalerate) and Cellulose Nanocrystal Interlayers. **Nanomaterials**, 10, n. 12, Dec 2020.

GRIMME, S.; BOHLE, F.; HANSEN, A.; PRACHT, P. *et al.* Efficient Quantum Chemical Calculation of Structure Ensembles and Free Energies for Nonrigid Molecules. **Journal of Physical Chemistry A**, 125, n. 19, p. 4039-4054, May 2021. Article.

GRIMME, S.; SCHREINER, P. R. Computational Chemistry: The Fate of Current Methods and Future Challenges. **Angewandte Chemie International Edition**, 57, n. 16, p. 4170-4176, 2018.

ISERT, C.; ATZ, K.; JIMÉNEZ-LUNA, J.; SCHNEIDER, G. QMugs, quantum mechanical properties of drug-like molecules. **Scientific Data**, 9, n. 1, p. 11, Jun 2022. Article; Data Paper.

KONG, L. H.; BRYCE, R. A. Modeling pyranose ring pucker in carbohydrates using machine learning and semi-empirical quantum chemical methods. **Journal of Computational Chemistry**, 43, n. 30, p. 2009-2022, Nov 2022. Article.

LIMA, P. S. S.; LUCCHESI, A. M.; ARAÚJO, H. G.; MENEZES, P. P. *et al.* Inclusion of terpenes in cyclodextrins: Preparation, characterization and pharmacological approaches. **Carbohydrate Polymers**, 151, p. 965-987, Oct 2016.

LINS, L.; SOUZA, M. F.; BISPO, J. M. M.; GOIS, A. M. *et al.* Carvacrol prevents impairments in motor and neurochemical parameters in a model of progressive parkinsonism induced by reserpine. **Brain Research Bulletin**, 139, p. 9-15, May 2018.

LIU, L.; GUO, Q. X. The driving forces in the inclusion complexation of cyclodextrins. **Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry**, 42, n. 1-2, p. 1-14, Feb 2002.

PRACHT, P.; BOHLE, F.; GRIMME, S. Automated exploration of the low-energy chemical space with fast quantum chemical methods. **Physical Chemistry Chemical Physics**, 22, n. 14, p. 7169-7192, 2020. 10.1039/C9CP06869D.

REKHARSKY, M. V.; INOUE, Y. Complexation and chiral recognition thermodynamics of 6-amino-6-deoxy- $\beta$ -cyclodextrin with anionic, cationic, and neutral chiral guests:: Counterbalance between van der Waals and coulombic interactions. **Journal of the American Chemical Society**, 124, n. 5, p. 813-826, Feb 2002.

SEPULVEDA-MONTAÑO, L. X.; GALINDO, J. F.; KURODA, D. G. Infrared Spectroscopy of Liquid Solutions as a Benchmarking Tool of Semiempirical QM Methods: The Case of GFN2-xTB. **Journal of Physical Chemistry B**, 2023. Article.

STEJFA, V.; FULEM, M.; RUZICKA, K. Thermodynamic study of selected aromatic monoterpenoids. **Journal of Molecular Liquids**, 380, Jun 2023.

STEWART, H. L.; BON, M.; WILLS, C.; MARTIN, M. P. *et al.* Conformational study into N-alkyl-N'-aryl ureas to inform drug discovery. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, 91, p. 117387, 2023/08/15/ 2023.

KONG, L. H.; BRYCE, R. A. Modeling pyranose ring pucker in carbohydrates using machine learning and semi-empirical quantum chemical methods. **Journal of Computational Chemistry**, 43, n. 30, p. 2009-2022, Nov 2022. Article.

KURKOV, S. V.; LOFTSSON, T. Cyclodextrins. **International Journal of Pharmaceutics**, 453, n. 1, p. 167-180, 2013.

LI, S. Y.; LIANG, N.; YAN, P. F.; KAWASHIMA, Y. *et al.* Inclusion complex based on N-acetyl-L-cysteine and arginine modified hydroxypropyl-beta-cyclodextrin for oral insulin delivery. **Carbohydrate Polymers**, 252, Jan 2021.

LIMA, P. S. S.; LUCCHESI, A. M.; ARAÚJO, H. G.; MENEZES, P. P. *et al.* Inclusion of terpenes in cyclodextrins: Preparation, characterization and pharmacological approaches. **Carbohydrate Polymers**, 151, p. 965-987, Oct 2016.

LINS, L.; SOUZA, M. F.; BISPO, J. M. M.; GOIS, A. M. *et al.* Carvacrol prevents impairments in motor and neurochemical parameters in a model of progressive parkinsonism induced by reserpine. **Brain Research Bulletin**, 139, p. 9-15, May 2018.

LIU, L.; GUO, Q. X. The driving forces in the inclusion complexation of cyclodextrins. **Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry**, 42, n. 1-2, p. 1-14, Feb 2002.

LIU, G.; LI, L.; XU, D.; HUANG, X. *et al.* Metal-organic framework preparation using magnetic graphene oxide- $\beta$ -cyclodextrin for neonicotinoid pesticide adsorption and removal. **Carbohydrate Polymers**, 175, p. 584-591, 2017.

LIU, Y.; CHEN, Y. N.; GAO, X. L.; FU, J. J. *et al.* Application of cyclodextrin in food industry. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**. 2020.

MANOR, Y.; SAENGER, W. Water structure and interactions with cyclodextrins in crystalline hydrates. **Nature**, v. 236, n. 5345, p. 173-174, 1972.

PEREIRA, A. S. M.; BORGES, I.; PERARO, L.; ANCONI, C. P. Influence of Water on Cyclodextrin-Based Supramolecular Assemblies: A Molecular Dynamics Study. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 120, n. 16, p. 3947-3956, 2016.

PRACHT, P.; BOHLE, F.; GRIMME, S. Automated exploration of the low-energy chemical space with fast quantum chemical methods. **Physical Chemistry Chemical Physics**, 22, n. 14, p. 7169-7192, 2020.

QUAN, X. S.; YI, S. F.; WANG, X. Y. Theoretical study of an anti-Markovnikov addition reaction catalyzed by beta-cyclodextrin. *Journal of Molecular Modeling*, 24, n. 4, Apr 2018.

REKHARSKY, M. V.; INOUE, Y. Complexation and chiral recognition thermodynamics of 6-amino-6-deoxy- $\beta$ -cyclodextrin with anionic, cationic, and neutral chiral guests:: Counterbalance between van der Waals and coulombic interactions. **Journal of the American Chemical Society**, 124, n. 5, p. 813-826, Feb 2002.

SANDILYA, A. A.; NATARAJAN, U.; PRIYA, M. H. Molecular View into the Cyclodextrin Cavity: Structure and Hydration. **ACS Omega**, v. 5, n. 40, p. 25655–25667, 2020.

SEPULVEDA-MONTAÑO, L. X.; GALINDO, J. F.; KURODA, D. G. Infrared Spectroscopy of Liquid Solutions as a Benchmarking Tool of Semiempirical QM Methods: The Case of GFN2-xTB. **Journal of Physical Chemistry B**, 2023. Article.

STEJFA, V.; FULEM, M.; RUZICKA, K. Thermodynamic study of selected aromatic monoterpenoids. **Journal of Molecular Liquids**, 380, Jun 2023.

STEWART, J. J. P. PM7: A Perdew-Burke-Ernzerhof Generalized Gradient Approximation for Organic and Organometallic Reactions. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 112, n. 32, p. 7560-7570, 2013.

STEWART, H. L.; BON, M.; WILLS, C.; MARTIN, M. P. *et al.* Conformational study into N-alkyl-N'-aryl ureas to inform drug discovery. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, 91, p. 117387, 2023/08/15/ 2023.

TANWAR, S.; BARBEY, C.; DUPONT, N. Experimental and theoretical studies of the inclusion complex of different linear aliphatic alcohols with cyclodextrins. **Carbohydrate Polymers**, 217, p. 26-34, Aug 2019.

TEIXEIRA, A. M. R.; DE ASSIS, M. D.; SOARES, T. A.; VENANCIO, T. Host-Guest Binding Energies in Cyclodextrin Complexes. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 10, n. 8, p. 3259-3266, 2014.

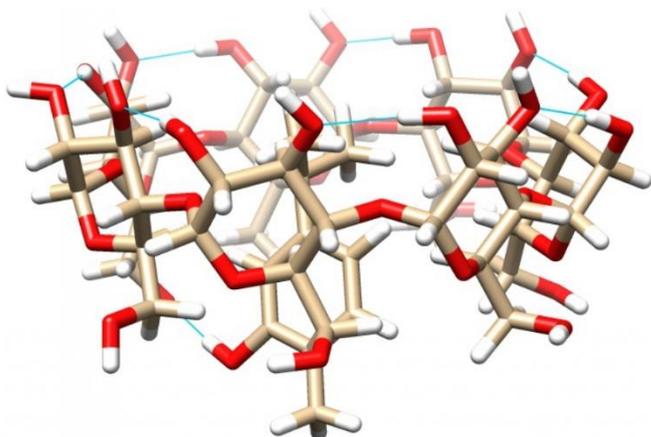
TEIXEIRA, B. N.; OZDEMIR, N.; HILL, L. E.; GOMES, C. L. Synthesis and Characterization of Nano-Encapsulated Black Pepper Oleoresin using Hydroxypropyl Beta-Cyclodextrin for Antioxidant and Antimicrobial Applications. **Journal of Food Science**, 78, n. 12, p. N1913-N1920, Dec 2013.

WANG, J.; ZHANG, Y.; XIE, Y.; ZHANG, Q. An improved quantum chemistry method by combining the Tamm-Dancoff approximation and the maximum overlap method. **The Journal of Chemical Physics**, v. 155, n. 7, 2021.

WARIS, K. H.; LEE, V. S.; MOHAMAD, S. Pesticide remediation with cyclodextrins: a review. *Environmental Science and Pollution Research*, 28, n. 35, p. 47785-47799, 2021.

## ANEXO – ARRANJOS DOS SISTEMAS SUPRAMOLECULARES

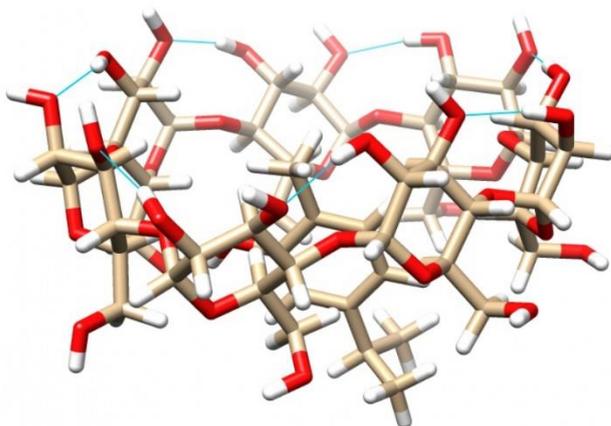
Estruturas referentes ao estudo em 1188 pontos.



### CAR@β-CD-N1

Parâmetro

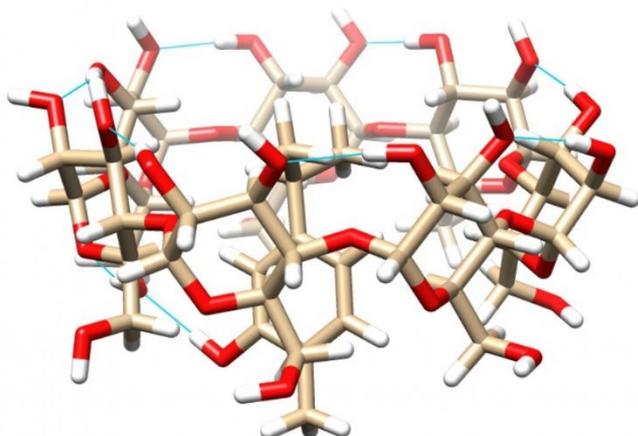
r	2,4
$\Theta$	155
$\Phi$	200
Euler $\alpha$	351
Euler $\beta$	163
Euler $\gamma$	328
$\Delta G_{\text{water}}$	-4,63 kcal.mol <sup>-1</sup>



### CAR@β-CD-N2

Parâmetro

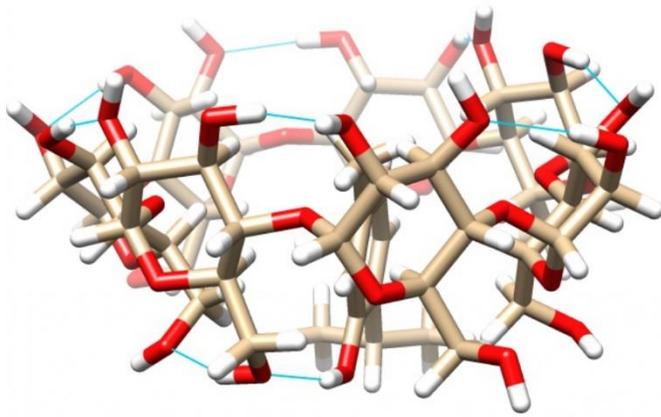
r	2,7
$\Theta$	167
$\Phi$	15
Euler $\alpha$	286
Euler $\beta$	34
Euler $\gamma$	288
$\Delta G_{\text{water}}$	-3,46 kcal.mol <sup>-1</sup>



### CAR@β-CD-N3

Parâmetro

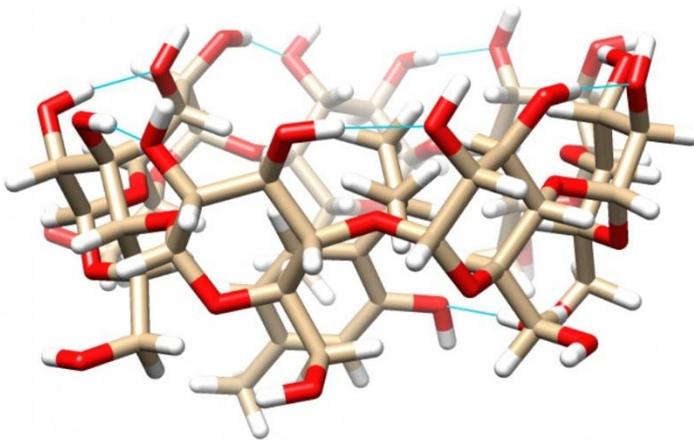
r	2,2
$\Theta$	154
$\Phi$	28
Euler $\alpha$	177
Euler $\beta$	197
Euler $\gamma$	321
$\Delta G_{\text{water}}$	-2,45 kcal.mol <sup>-1</sup>



### THY@β-CD-N1

#### Parâmetro

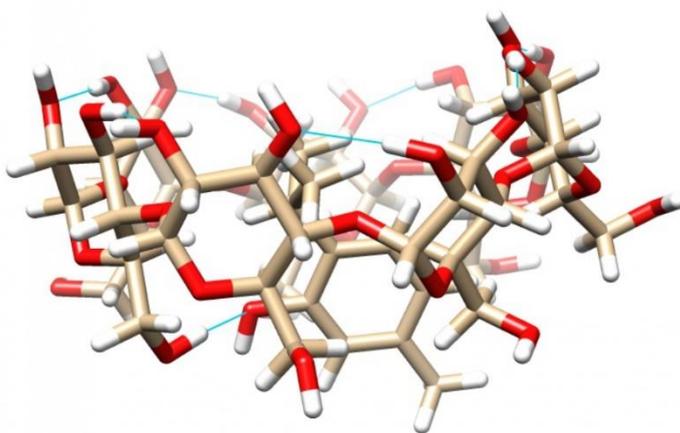
r	2,2
$\Theta$	170
$\Phi$	350
Euler $\alpha$	73
Euler $\beta$	219
Euler $\gamma$	290
$\Delta G_{\text{water}}$	-2,55 kcal.mol <sup>-1</sup>



### THY@β-CD-N2

#### Parâmetro

r	2,4
$\Theta$	153
$\Phi$	308
Euler $\alpha$	238
Euler $\beta$	39
Euler $\gamma$	1
$\Delta G_{\text{water}}$	-1,53 kcal.mol <sup>-1</sup>



### THY@β-CD-N3

#### Parâmetro

r	2,1
$\Theta$	164
$\Phi$	100
Euler $\alpha$	297
Euler $\beta$	30
Euler $\gamma$	307
$\Delta G_{\text{water}}$	-1,18 kcal.mol <sup>-1</sup>