



JONATHAN CAMPOS MARCELINO

**ESTUDO TEÓRICO DA INCLUSÃO DOS PESTICIDAS
PARAOXON, PARATION E METIL-PARATION EM ALFA-
CICLODEXTRINA**

**LAVRAS-MG
2023**

JONATHAN CAMPOS MARCELINO

**ESTUDO TEÓRICO DA INCLUSÃO DOS PESTICIDAS PARAOXON, PARATION E
METIL-PARATION EM ALFA-CICLODEXTRINA**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação Multicêntrico em Química de Minas Gerais, área de concentração em Química, para a obtenção do título de Mestre.

Prof. Dr. Cleber Paulo Andrada Anconi
Orientador

**LAVRAS-MG
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).**

Marcelino, Jonathan Campos.

Estudo Teórico da Inclusão dos Pesticidas paraoxon, paration e metil-paration em alfa-ciclodextrina / Jonathan Campos Marcelino.
- 2023.

66 p. : il.

Orientador(a): Cleber Paulo Andrada Anconi.

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Lavras, 2023.

Bibliografia.

1. Ciclodextrina. 2. GFN2-xTB. 3. Pesticidas. I. Anconi, Cleber Paulo Andrada. II. Título.

JONATHAN CAMPOS MARCELINO

**ESTUDO TEÓRICO DA INCLUSÃO DOS PESTICIDAS PARAOXON, PARATION E
METIL-PARATION EM ALFA-CICLODEXTRINA**

**THEORETICAL STUDY ON ALFA-CYCLODEXTRIN INCLUSION COMPLEX
WITH PARAOXON, PARATHION AND METHYL PARATHION PESTICIDES**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação Multicêntrico em Química de Minas Gerais, área de concentração em Química, para a obtenção do título de Mestre.

APROVADA em 30 de junho de 2023.
Dr. Cleber Paulo Andrada Anconi (UFLA)
Dr. Ângelo Márcio Leite Denadai (UFJF-GV)
Dra. Katia Julia de Almeid (UFLA)
Dr. Guilherme Max Dias Ferreira (UFLA)

Prof. Dr. Cleber Paulo Andrada Anconi
Orientador

**LAVRAS-MG
2023**

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela oportunidade de realizar este trabalho e pela força que me deu nos momentos mais difíceis. Agradeço também à minha família, especialmente a minha mãe Glória e irmãos Clayton, Eduardo e Patrícia, pelo amor, compreensão e apoio incondicional.

Um agradecimento especial ao meu orientador, professor Dr. Cleber Paulo Andrada Anconi, que me guiou com sabedoria e paciência durante todo o processo de pesquisa e escrita. Aos demais professores do curso, que me ensinaram muito e contribuíram para a minha formação profissional e pessoal.

Agradeço também à Universidade Federal de Lavras, que me proporcionou os recursos e as condições necessárias para a realização deste trabalho. Aos meus amigos do Laboratório de Química Fundamental (LQF) que colaboraram com o meu estudo, fornecendo dados e informações relevantes, o meu reconhecimento.

Por fim, agradeço a todos que, direta ou indiretamente, participaram da elaboração desta dissertação, que representa um marco importante na minha trajetória acadêmica.

RESUMO

Com o aumento da produção agrícola o uso de pesticidas tem se intensificado. Os pesticidas, quando aplicados de forma responsável, podem ajudar a proteger o ecossistema alvo. Entretanto, concomitantemente, a exacerbada administração pode acarretar impactos ambientais negativos, principalmente, pela contaminação de solos e água. Atualmente existem diversos processos para tratamento de diferentes matrizes contaminadas por pesticidas. Dentre esses, temos o uso das ciclodextrinas como remediadores físico-químicos. No presente trabalho foi realizado um estudo teórico computacional sobre compostos de inclusão formados com os pesticidas organofosforados paraoxon (PRX), metil-paration (MPTN) e paration (PTN) em α -ciclodextrina (α -CD). O procedimento para estimar as constantes de equilíbrio para a inclusão dos pesticidas é discutido em termos de intervalos para os parâmetros supramoleculares empregados na exploração da Superfície de Energia Potencial (PES) pelo método quântico semiempírico GFN2-xTB. Como resultado, ao investigar diversos modos de inclusão, foi identificado que a exploração adequada da PES fornece uma previsão confiável da constante de equilíbrio para as inclusões em meio aquoso. Além disso, com o estudo de diferentes associações iniciais, para PTN/ α -CD, foi encontrado uma excelente correlação linear ($R^2 = 0,987$) entre dados de teóricos e experimentais. Esse estudo indica que o método semiempírico GFN2-xTB pode ser utilizado para caracterização de sistemas supramoleculares. Os dados obtidos nesse estudo podem ser utilizados como ponto de partida para cálculos mais acurados utilizando métodos quânticos como DFT.

Palavras-chave: Ciclodextrina. GFN2-xTB. UD-APARM. Pesticidas.

ABSTRACT

With an increase in agricultural production, the pesticide use has intensified. Pesticides, when applied responsibly, can help protect the target ecosystem, but concomitantly, the wrong administration can lead to negative environmental impacts mainly through soil and water contamination. There are currently several processes for treating different matrices contaminated with pesticides. Among these, we have the use of cyclodextrins as physical-chemical remedies. In the present work, a theoretical study was carried out on inclusion compounds formed with the organophosphate pesticides paraoxon (PRX), methy parathion (MPTN) and parathion (PTN) in α -cyclodextrin (α -CD). The procedure to estimate the equilibrium constants for the inclusion of pesticides is discussed in terms of intervals for the supramolecular parameters used in the exploration of the potential energy surface (PES) by the semi-empirical quantum method GFN2-xTB. As a result, when investigating various inclusion modes, it was identified that proper exploration of PES provides a reliable prediction of the equilibrium constant for inclusions in the solution. Furthermore, with the study of different initial associations, for PTN/ α -CD, was achieved excellent linear coordination ($R^2 = 0,987$) between theoretical and experimental data. This study indicates that the semi-empirical GFN2-xTB method can be used for the characterization of supramolecular systems. The data obtained in these studies can be used as a starting point for more accurate calculations using quantum methods such as DFT.

Palavras-chave: Cyclodextrin. GFN2-xTB. UD-APARM. Pesticides.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Dez maiores países consumidores de pesticida em 2020.	12
Figura 2 - Estrutura generalizada dos compostos organofosforados.	13
Figura 3 - Representação da geometria espacial das CDs.	15
Figura 4 - Inclusão do eugenol em β -CD	17
Figura 5 - Representação de um arranjo supramolecular	25
Figura 6 - Representação de um arranjo supramolecular identificado com erro.	26
Figura 7 - Pesticidas Organofosforados (POs).	27
Figura 8 - Valores experimentais e teóricos para inclusão dos pesticidas em α -CD.	32
Figura 9 - Arranjos do sistema supramolecular PRX@ α -CD.	33
Figura 10 - Arranjos do sistema supramolecular MPTN@ α -CD.	36
Figura 11 - Comparação de arranjos do sistema PTN@ α -CD.	40
Figura 12 – Detalhes do arranjo PTN@ α -CD-NA1 identificado no input I2.	43
Figura 13 – Valores ajustados para inclusão dos pesticidas em α -CD.	45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Alguns sinais e sintomas nos envenenamentos por inseticidas organofosforados..	14
Tabela 2 – Input Original (IO) aplicado ao software UD-APARM.	28
Tabela 3 - Constantes de equilíbrio obtida pelo método GFN2-xTB (log KxTB).....	32
Tabela 4 - Dados UD-APARM do sistema PRX@ α -CD.....	33
Tabela 5 - Dados APARM dos sistemas otimizados PRX@ α -CD utilizando o IO.....	34
Tabela 6 - Novo input do UD-APARM para o sistema PRX/ α -CD.....	34
Tabela 7 - Dados UD-APARM do sistema PRX@ α -CD para o novo input.....	34
Tabela 8 - Dados APARM e RSMD dos arranjos identificados para PRX@ α -CD.....	35
Tabela 9 - Dados UD-APARM para o sistema MPTN@ α -CD.....	35
Tabela 10 - Dados APARM para o sistema MPTN@ α -CD utilizando o IO.....	36
Tabela 11 - Novo input do UD-APARM para o sistema MPTN/ α -CD.	36
Tabela 12 - Dados UD-APARM do sistema MPTN@ α -CD para o novo input.	37
Tabela 13 - Dados APARM e RSMD dos arranjos identificados para MPTN@ α -CD.....	37
Tabela 14 - Dados UD-APARM do sistema PTN@ α -CD.	38
Tabela 15 - Dados APARM do sistema PTN@ α -CD identificados utilizando o IO	38
Tabela 16 - Novo input (I1) do UD-APARM para o sistema PTN/ α -CD.....	39
Tabela 17 - Dados UD-APARM do sistema PTN@ α -CD para o novo input (I1).....	39
Tabela 18 - Dados APARM e RSMD dos arranjos identificados para PTN@ α -CD.	39
Tabela 19- Novo input (I1) do UD-APARM para o sistema PTN/ α -CD.....	41
Tabela 20 - Dados APARM do sistema PTN@ α -CD utilizando o I2.....	41
Tabela 21 - Dados APARM e RSMD dos arranjos identificados para o IO, I1 e I2.....	42
Tabela 22 - Comparação entre os arranjos identificado pelo IO, I1 e I2.....	42
Tabela 23 - Arranjos identificados para PTN@ α -CD dentro de uma janela de 3kcal.mol ⁻¹	44
Tabela 24 - Constantes de equilíbrio obtida pelo método GFN2-xTB (log KxTB).....	44

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	11
2.1	Agrotóxico	11
2.1.1	Inseticidas Organofosforado	12
2.2	Ciclodextrinas	14
2.2.1	Compostos de Inclusão	16
2.2.2	Remediação de Pesticidas com o uso de CDs.	19
2.3	Química Computacional	19
2.3.1	Método semiempírico GFN2-xTB	21
2.3.2	Software CREST	24
2.3.3	Software UD-APARM	24
2.3.4	Software APARM	25
3	MATERIAIS E MÉTODOS	27
3.1	Determinação das estruturas de partida e montagem dos sistemas supramoleculares	27
3.2	Determinação das energias de Gibbs para o processo de inclusão (ΔG_{water})	28
3.3	Determinação da constante de equilíbrio teórico	29
3.4	Caracterização dos sistemas supramoleculares otimizados	30
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	31
4.1	Inclusão dos pesticidas PRX, MPTN e PTN em α-CD.	31
4.2	Novo estudo da inclusão do pesticida PRX em α-CD.	33
4.3	Novo estudo da inclusão do pesticida MPTN em α-CD.	35
4.4	Novo estudo da inclusão do pesticida PTN em α-CD.	37
4.5	Determinação da constante de equilíbrio teórica K_{xTB}.	44
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	46
	REFERÊNCIAS	47
	ANEXO A – Arranjos dos sistemas supramoleculares	54
	ANEXO B – Artigo elaborado e aceite (17 de junho de 2023)	65

1 INTRODUÇÃO

Os pesticidas são uma família de compostos cuja finalidade é alterar a composição do meio ambiente, a fim de preservá-lo da ação danosa de seres vivos considerados nocivos. Entretanto, historicamente, sua toxicidade tem sido motivo de preocupação global. Uma das principais classes de pesticidas é a dos organofosforados (POs).

POs têm sido amplamente utilizados como agentes de controle de pragas por quase cinco décadas devido ao seu custo-benefício, porém são altamente tóxicos para espécies não-alvo, incluindo humanos.

Uma vez na natureza, os resíduos de pesticidas incluindo os POs, persistem no ecossistema. Por esse motivo diversas técnicas têm sido empregadas para remediação de diferentes tipos de matrizes, como água e solo. Dentre essas, temos o uso das ciclodextrinas (CDs) como remediadores físico-químicos.

CDs pertencem à família das moléculas capazes de encapsular outros compostos, pois seus monômeros formam um cone vazado truncado com paredes internas hidrofóbicas ideal para a inclusão de compostos orgânicos como os POs.

A efetividade do encapsulamento é resultado das interações entre a molécula hóspede (MH) com a cavidade da molécula hospedeira (CDs), formando um composto de inclusão MH@CD. Essas interações podem ser caracterizadas por técnicas de espectroscopia ou de forma teórica através de cálculos computacionais.

Atualmente a química computacional tem sido amplamente empregada para pesquisas *in silico*. Sua aplicação permite o estudo teórico computacional de sistemas complexos, podendo prever dados com certa precisão, antes que reações dispendiosas sejam conduzidas experimentalmente. Todavia, devido à complexidade das interações existentes nos compostos MH@CD, a utilização de métodos computacionais específicos podem tornar os estudos inexecutáveis.

Dentro do exposto, o objetivo do presente trabalho é desenvolver o estudo teórico da inclusão de diferentes tipos de pesticidas organofosforados em ciclodextrina utilizando o método quântico semiempírico com baixo custo computacional denominado GFN2-xTB. Após as análises, os dados teóricos obtidos foram comparados com os dados experimentais para verificar a precisão dos cálculos e a viabilidade do uso do método supracitado para a caracterização dos compostos de inclusão em análise.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Agrotóxico

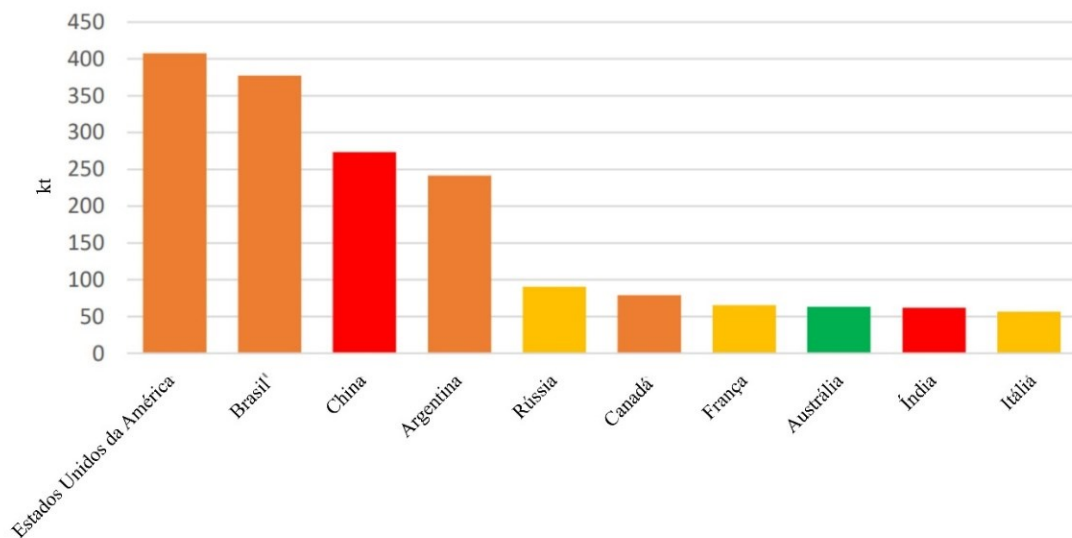
Os termos agrotóxicos, defensivos agrícolas ou pesticidas são diferentes formas de nomear um grupo de substâncias químicas utilizadas no controle de pragas e doenças de plantas. Até a Constituição de 1988, a legislação brasileira tratava esse grupo por defensivos agrícolas. Por fim, o então processo Constituinte padronizou o termo “agrotóxicos” para tratar desse grupo de compostos (PERES; MOREIRA; DUBOIS, 2003). A Lei Federal nº 7.802, de 11 de julho de 1989, regulamentada pelo Decreto nº 4.074, no seu artigo 2, inciso I, define agrotóxicos como:

(...) produtos e os agentes de processos físicos, químicos ou biológicos, destinados ao uso nos setores de produção, no armazenamento e beneficiamento de produtos agrícolas, nas pastagens, na proteção de florestas, nativas ou implantadas, e de outros ecossistemas e também de ambientes urbanos, hídricos e industriais, cuja finalidade seja alterar a composição da flora ou da fauna, a fim de preservá-las da ação danosa de seres vivos considerados nocivos (BRASIL, 1989).

Atualmente o projeto de lei 6299/2002, que aguardando apreciação pelo Senado Federal, tenta alterar a nomenclatura oficial de agrotóxico para pesticida (BRASIL, 2002). Por padrão, o presente trabalho adotou o termo pesticida para facilitar a compreensão das análises.

Os pesticidas, quando aplicados de forma responsável, podem ajudar a proteger o ecossistema alvo de insetos, bactérias, fungos e roedores indesejados. Ao mesmo tempo, os pesticidas podem gerar impactos ambientais negativos por meio da contaminação do solo, da água e de plantas/animais não alvos, podendo diminuir a biodiversidade e, em alguns casos, reduzir o rendimento das culturas (FAO, 2022). Segundo Pimentel (2005), os pesticidas aplicados nos solos não atingem completamente o alvo pretendido. Em vez disso, ficam acumulados em águas subterrâneas, solo, plantas não-alvo e animais do ambiente circundante (PIMENTEL, 2005). Segundo a Organização das Nações Unidas para a alimentação e a Agricultura (FAO), o Brasil, em 2020, foi o segundo maior usuário de pesticida no mundo, com cerca de 377 mil toneladas (377 kt), ficando atrás somente dos Estados Unidos que atingiu o número alarmante de 408kt (FAO, 2022) (Figura 1).

Figura 1 - Dez maiores países consumidores de pesticida em 2020.



Fonte: Adaptado de FAO, 2022

Os pesticidas são classificados quanto à sua ação e ao grupo químico a que pertencem, sendo divididos em inseticidas, fungicidas, herbicidas, raticidas, acaricidas, nematocidas, molusquicidas e fungicidas. Estruturalmente, eles podem ser divididos em compostos inorgânicos ou orgânicos. Os inseticidas inorgânicos são aqueles que não possuem carbono em sua estrutura, podendo ser classificados basicamente em: arsenicais e fluorados. Os inseticidas orgânicos pertencem a quatro grupos químicos distintos: organofosforado, carbonatos, organoclorados e piretróides (BRASIL, 1997; FENIK; TANKIEWICZ; BIZIUK, 2011).

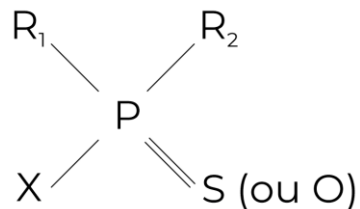
Os inseticidas organofosforados têm sido amplamente utilizados como agentes de controle de pragas agrícolas e domésticas por quase cinco décadas devido ao seu custo-benefício. Entretanto, seu uso apresenta um risco significativo para a saúde pública devido à sua alta toxicidade, especialmente em casos de exposição ocupacional na agricultura (ALOZI; RAWAS-QALAJI, 2020; PUNDIR; MALIK; PREETY, 2019).

2.1.1 Inseticidas Organofosforado

Os compostos organofosforados são ésteres fosfóricos, cujas propriedades inseticidas foram evidenciadas a partir de 1937 por Gerhard Schrader, na Alemanha (LARINI, 1999). Em geral apresentam a estrutura ilustrada na figura 2, onde X é o local mais sensível à hidrólise;

R1 e R2 são comumente grupos alcóxi, como OCH₃ ou OC₂H₅. Nessa estrutura química podem estar ligados por dupla ligação ao fósforo tanto um átomo de oxigênio (O) quanto um de enxofre (S), nesse último caso, o composto pode ser identificado como fosforotioato (KLAASSEN; III., 2012; LARINI, 1999).

Figura 2 - Estrutura generalizada dos compostos organofosforados.



Fonte: Adaptado de Klaassen CD, Iii. JBW, 2012

O sistema nervoso dos insetos libera uma substância química chamada acetilcolina (ACh) no espaço intracelular onde a célula nervosa entra em contato com uma célula muscular ou com outra célula nervosa. A ACh estimula a contração da célula muscular, e essa contração é interrompida por uma enzima chamada acetilcolinesterase (AChE), que destrói as moléculas sinalizadoras de ACh liberadas. Os organofosforados são extremamente tóxicos porque se ligam quimicamente à enzima AChE de tal forma que esta não consegue destruir a ACh. Por consequência, o inseto morre com seus músculos em um estado prolongado de contração e seu sistema nervoso em excitação sustentada. Deve-se enfatizar que a ACh é um neurotransmissor não apenas em insetos, mas na maioria das espécies animais. Como resultado, os inseticidas organofosforados são potencialmente tóxicos para uma ampla variedade de espécies não-alvo, incluindo seres humanos (HORSACK; BEDIENT; HAMILTON; THOMAS *et al.*, 1964).

Os inseticidas organofosforados, devido ao seu alto grau de lipossolubilidade, são absorvidos pelo organismo humano através de todas as vias possíveis, incluindo o trato gastrointestinal, a via respiratória, a via dérmica e as membranas mucosas. A absorção dérmica é intensificada em ambientes de temperatura elevada e quando da existência de dermatites. Em alguns casos, o contato dérmico pode resultar em envenenamentos sérios, ocasionados pela dificuldade de remoção dos mesmos através do banho normal. Alguns sinais e sintomas observados nos envenenamentos por inseticidas organofosforados estão resumidos na tabela 1. A ação letal destes compostos pode ser comumente atribuída à insuficiência respiratória (LARINI, 1999).

Tabela 1 - Alguns sinais e sintomas nos envenenamentos por inseticidas organofosforados.

Local	Sinais e Sintomas
Sistema nervoso central	Distúrbios no sono, dificuldade de concentração, comprometimento da memória, ansiedade, agitação, convulsões, tremores, disartria e depressão.
Sistema nervoso autônomo	Perda de apetite, náuseas, vômitos, dores abdominais, diarreia, visão enfraquecida, miose, pupilas puntiformes sem reação.
Sistema somático	Contração involuntária dos músculos, câimbras, fasciculações e enfraquecimento muscular generalizado.

Fonte: Adaptado de Larini, L (1999)

No Brasil, em 2003 foi institucionalizado o Programa de Análise de Resíduos de Agrotóxicos em Alimentos (PARA). O PARA é uma ação do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), coordenado pela Anvisa e executado em conjunto com órgãos estaduais/municipais de vigilância sanitária e com os Laboratórios Centrais de Saúde Pública (Lacen). Em seu último relatório o PARA apontou que das 4.616 amostras analisadas, 250 amostras (5,4%) apresentaram resíduos em concentrações acima do Limite Máximo de Resíduos (LMR) estabelecido pela Anvisa. Os resultados indicaram que 0,89% das amostras analisadas representam um potencial de risco agudo à saúde humana. Em relação aos inseticidas organofosforados, segundo o relatório, foi identificado um número expressivo de detecções. O inseticida clorpirifós estava presente irregularmente em 4,6% das amostras analisadas (ANVISA, 2019).

2.2 Ciclodextrinas

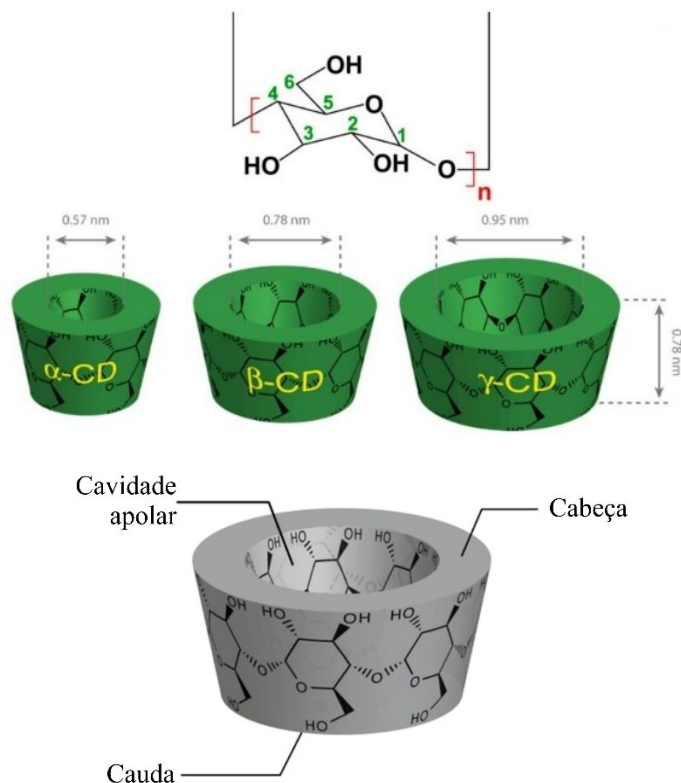
Ciclodextrinas (CDs) são substâncias naturais produzidas a partir da degradação enzimática do amido. Pertencem à família das moléculas capazes de encapsular outros compostos. CDs se destacam por ter sua produção em massa com baixo impacto ambiental, preços reduzidos e consumidas pelo ser humano como ingredientes em fármacos, alimentos industrializados e cosméticos. Suas vantagens são relacionadas a sua composição química e geometria.

CDs são oligossacarídeos cíclicos formadas por seis a oito unidades de glicopiranosil, unidas por meio de ligações α (1 \rightarrow 4) glicosídicas. Seus monômeros formam um cone

vazado truncado com o exterior hidrofílico e com as paredes internas hidrofóbicas. Essas características estruturais permitem a aplicação das CDs na solubilização de substâncias pouco solúveis em água. As três CDs mais conhecidas são compostas por 6, 7 e 8 unidades de glicopiranosil denominadas como α -Ciclodextrina (α -CD), β -Ciclodextrina (β -CD) e γ -Ciclodextrina (γ -CD) respectivamente (KURKOV; LOFTSSON, 2013; SZEJTLI, 1998).

A consequência estrutural das ligações glicosídicas é a formação de uma molécula tendo uma borda com n grupos de hidroxilas primários e outra borda com $2n$ grupos hidroxilas secundários. A borda maior é denominada como cabeça contendo todos os grupos hidroxilas secundários e a borda menor é denominada como cauda, contendo todos os grupos hidroxila primários (Figura 4) (ANCONI; SANTOS; SOUZA; BORGES *et al.*, 2017; CONNORS, 1997).

Figura 3 - Representação da geometria espacial das CDs.



Fonte: Adaptado de Crini (2014)

Devido às suas propriedades físicoquímicas, CDs são amplamente utilizadas em medicina biológica (ANCONI; SANTOS; SOUZA; BORGES *et al.*, 2017; FERRERO; PANTALEONE; DELLE PIANE; CALDERA *et al.*, 2021), tecnologia de alimentos (HU; QIU; QIN; XU *et al.*, 2021; LIU; CHEN; GAO; FU *et al.*) e em setores agrícolas

(DISCENZA; LYNCH; MILLER; VERDERAME *et al.*, 2017; LIU; LI; XU; HUANG *et al.*, 2017).

Quando as CDs não estão encapsulando nenhuma molécula em meio aquoso, formando composto de inclusão, a sua cavidade fica preenchida com moléculas de água. Ainda que sua cavidade interna seja predominantemente hidrofóbica, substâncias polares podem ser hospedadas, moléculas de água particularmente. Isto pode ser explicado pelo fato da primeira molécula de água, que entra na cavidade, ficar firmemente ligada ao centro da abertura da borda mais estreita (cauda), por interação de hidrogênio. Essa serve como âncora para as próximas moléculas de água. O aglomerado de moléculas de água dentro das CDs decorre principalmente pelas interações de hidrogênio entre as próprias moléculas de água, enquanto as interações com a parede interna desempenham um papel inferior (ANGELOVA; NIKOLOVA; PEREVA; SPASSOV *et al.*, 2017). Como exemplo, α -CD é usualmente encontrada na forma hexahidratada, α -CD.6H₂O, com duas moléculas de água inclusas na cavidade e quatro na parte externa. (MANOR; SAENGER, 1972).

2.2.1 Compostos de Inclusão

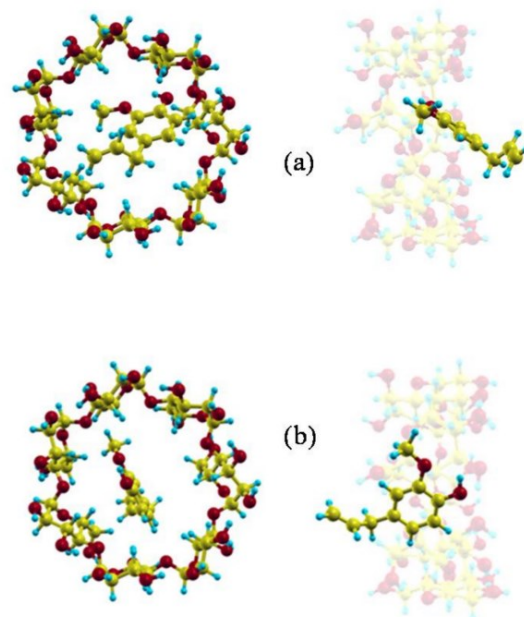
Os mecanismos e as forças que atuam no processo de formação de um composto de inclusão são objeto de estudo de diversos pesquisadores. Estudos têm demonstrado que após o processo de inclusão, a região mais hidrofóbica da molécula hóspede (MH) é preferencialmente incluída na cavidade da CD, com uma orientação que maximiza o contato com a cavidade apolar. Portanto, de um modo geral, quanto mais hidrofóbica for a MH, mais estável será o complexo MH@CD. A estabilidade do complexo é umas das principais características para definir a eficiência do uso das CDs. Consequentemente, a avaliação das constantes de formação é extensamente investigada (CRINI, 2014).

As principais interações intramoleculares que conduzem à formação de um composto de inclusão são: a interação eletrostática entre as CD e MH, interação de *van der Waals*, interação hidrofóbica e ligações de hidrogênio. Dentre essas forças, a interação de *van der Waals* e a interação hidrofóbica são as principais forças motrizes para formação de um composto de inclusão. Enquanto a interação eletrostática e as ligações de hidrogênio afetam a conformação do complexo (LIU; GUO, 2002).

CDs são vastamente utilizadas na indústria farmacêutica pois a interação de CD com determinada MH possibilita a obtenção de composto com propriedades distintas da MH isolada. A inclusão do eugenol (EG) é um exemplo de aplicabilidade das CDs em fármacos. EG é um derivado do fenol extraído do óleo essencial de cravo, conhecido por suas atividades biológicas, tais como antibacteriana, antifúngica, anestésica, propriedades antialérgicas, antioxidantes, anticarcinogênicas e anti-inflamatórias. Apesar de possuir diversas aplicações, o EG tem algumas desvantagens inerentes a sua natureza como sensibilidade a luz e baixa solubilidade em água. Por esse motivo, o composto de inclusão EG@CD pode apresentar maior solubilidade e menor sensibilidade quando exposto à luz (HERNANDEZ-SANCHEZ; LOPEZ-MIRANDA; GUARDIOLA; SERRANO-MARTINEZ *et al.*, 2017).

Moléculas de EG permanecem dentro da cavidade da CD em uma razão molar 1:1. Sua posição e orientação variam e de acordo com estudo teórico, o EG fica parcialmente incluído com tendência de inclusão do grupo fenil para o interior da cavidade da CD. As duas configurações de inclusão propostas demonstram que os grupos hidroxila e metoxila encontram-se apontados para bordas diferentes da CD. O fator que mais influencia na posição da inclusão é a orientação inicial de aproximação (ALVIRA, 2018; CELEBIOGLU; YILDIZ; UYAR, 2018).

Figura 4 - Inclusão do eugenol em β -CD



Legenda: Orientações mais prováveis para a inclusão: (a) perto da borda mais larga de β -CD; (b) perto da borda mais estreita de β -CD.

Fonte: ALVIRA (2018)

CDs podem aprimorar a solubilidade, estabilidade e biodisponibilidade dos medicamentos. Funcionando como um sistema otimizado de entrega. O uso de CDs possibilita o fornecimento quantitativamente necessário da droga para o local alvo por um período de tempo, de forma eficiente e precisa. Um exemplo é a administração de insulina oral modificada por β -CD. O complexo formado, protege a insulina da degradação gástrica e prolonga o tempo de residência na mucosa (HIRAYAMA; UEKAMA, 1999; LI; LIANG; YAN; KAWASHIMA *et al.*, 2021).

Na indústria alimentícia, diversos produtos naturais fitoquímicos, com importantes atividades bioativas, tais como propriedades antioxidantes, antitumorais, antibacterianas, anti-inflamatórias e hepatoprotetoras, são hidrofóbicos e exibem uma deterioração rápida em contato com a luz, calor, oxigênio e umidade. Essas características resultam em uma bioacessibilidade insatisfatória e em seu uso limitado em matrizes ou materiais alimentares complexos. Todavia, essas desvantagens podem ser contornadas com a formação de composto de inclusão com CDs (HU; QIU; QIN; XU *et al.*, 2021). As CDs melhoram a solubilidade e protegem os compostos bioativos do estresse ambiental, auxiliando na taxa de entrega, para atingir um efeito terapêutico desejado, intensificando a vida útil e eliminando ações tóxicas e/ou irritantes dessas substâncias ativas (SUVARNA; GUJAR; MURAHARI, 2017).

Um exemplo é a inclusão do ácido cafeico (AC), uma substância bioativa com atividades antioxidantes, porém pouco solúvel em água. O composto de inclusão AC@CD tem solubilidade maior do que o AC livre em solução. Por consequência a inclusão de AC em uma CD aprimora suas atividades antioxidantes (KFOURY; GEAGEA; RUELLAN; GREIGE-GERGES *et al.*, 2019).

CDs podem auxiliar o processo de remediação de várias maneiras, dependendo das características do pesticida. CDs podem atuar como um agente encapsulante, sendo assim uma ótima opção para a remoção de vários pesticidas tóxicos do solo e da água. Além disso, a formação de complexos de inclusão resulta na mudança do comportamento físico-químico da molécula hóspede, uma vez que o complexo possui comportamento distinto das moléculas isoladas. Assim, a interação de diferentes pesticidas com CDs pode levar a uma melhoria em suas propriedades, como solubilidade e biodisponibilidade. Esse fatores resultando em uma melhor eficiência e redução da dosagem aplicada (WARIS; LEE; MOHAMAD, 2021).

2.2.2 Remediação de Pesticidas com o uso de CDs.

Marican e Durán-Lara (2018) fornecem uma revisão sobre os diferentes processos de remoção de pesticidas realizados por meio de diversas técnicas classificadas em: biológicas, químicas, físicas e físico-químicas de diferentes tipos de matrizes, como água e solo. Dentre esses, os autores citam estudos utilizando ciclodextrinas (CDs) como remediadores físico-químicos atuando principalmente no aumento da solubilidade em água e possibilitando sua remoção do meio (MARICAN; DURAN-LARA, 2018). Além da remoção, CDs também podem ser utilizadas como remediadores na redução da toxicidade de pesticidas. Estudos, utilizando CDs suportadas em sílica, indicam a redução da toxicidade do herbicida atrazina quando complexizados (DOS SANTOS MOREIRA; BITTENCOURT; COSTA; ELENA DE LIMA *et al.*, 2018).

CDs podem ser usados em processo de adsorção de poluentes em águas, porém devido sua solubilidade essas não podem ser usados diretamente. Por estas razões, vários estudos têm tentado imobilizar CDs em suportes apropriados. Diferentes abordagens têm sido desenvolvidas para a preparação desses materiais, como a síntese de polímeros de CD e o revestimento de CD em matriz insolúvel. Na literatura, existem inúmeros estudos sobre a preparação, caracterização, propriedades e aplicações de materiais insolúveis em água contendo moléculas de CD. As moléculas de CD podem ser polimerizadas com um agente de acoplamento para formação de polímeros reticulados ou podem ser ligadas covalentemente a uma matriz insolúvel pré-existente. O mecanismo de adsorção proposto envolve vários tipos de interações: adsorção física na rede polimérica, ligações de hidrogênio e formações de complexos de inclusão. As moléculas CD desempenham o papel mais importante nesse mecanismo (CRINI, 2008; LANDY; MALLARD; PONCHEL; MONFLIER *et al.*, 2012).

2.3 Química Computacional

Atualmente a química computacional (QC) é uma parte padrão da pesquisa química. Sua aplicação permite o estudo teórico computacional de sistemas complexos, podendo prever

dados, com certa precisão, antes que os processos sejam conduzidos experimentalmente. Existem diversos *softwares* de simulação que permitem o cálculo de estruturas eletrônicas de moléculas. Para isso, utilizam a resolução da equação de Schrödinger para moléculas poliatômicas, com muitos elétrons, pela aproximação de Born-Oppenheimer (BO). Os principais métodos utilizados são os *ab initio* e os semiempíricos. Os métodos *ab initio* são mais dispendiosos do ponto de vista computacional. Esses calculam as estruturas a partir dos princípios básicos, porém não são, em princípio, dependentes de parâmetros experimentais tais como calor de formação, conforme implementado em métodos semiempíricos. Os métodos semiempíricos são utilizados para um vasto número de moléculas com valores virtualmente ilimitado de átomos (ATKINS, 2017). QC é vastamente utilizada em pesquisa na área farmacêutica, na qual a atividade farmacológica de uma molécula pode ser avaliada computacionalmente antes que ensaios *in vivo* caros e de ética possivelmente controversa sejam feitos (ATKINS, 2017).

Diversos trabalhos são encontrados na literatura, envolvendo cálculos computacionais como uma preponderante ferramenta para investigar processos de complexação em termos de interações MH@CD e determinação das interações intermoleculares para a formação do complexo (AKHONDI; JAMALIZADEH; MOHEBBI, 2021; ALVIRA, 2017; COVA; MILNE; PAIS, 2019; QUAN; YI; WANG, 2018; TANWAR; BARBEY; DUPONT, 2019).

O grupo de pesquisadores do Laboratório de Química Fundamental (LQF) do Departamento de Química/UFLA tem desenvolvido diversos estudos teóricos computacionais utilizando diferentes métodos. Em 2016, o grupo publicou estudos com o uso de Dinâmica Molecular (DM), porém ocorreram flutuações dentro dos limites da simulação. Tais flutuações geralmente impossibilitam a avaliação de um sistema supramolecular devido à pequena energia de interação em comparação com o desvio padrão calculado (PEREIRA; BORGES; PERARO; ANCONI, 2016).

Em relação à mecânica quântica, o grupo também tem valiosas contribuições para o estudo de sistemas baseados em CD. Normalmente, o alto custo computacional, utilizando métodos *ab initio*, impede a investigação de muitos sistemas necessários para a melhor caracterização dos sistemas supramoleculares. Entretanto, métodos semiempíricos como o PM3 devem ser evitados devido à formação de artefatos não físicos. Essa implementação produz distâncias intermoleculares muito pequenas entre prótons voltados para o interior da cavidade das CDs e prótons da molécula inclusa (CASADESUS; MORENO; GONZALEZ-LAFONT; LLUCH *et al.*, 2004). Uma melhoria na implementação corresponde a PM6 e

PM6-DH com correções significativas para tratar sistemas não aderentes (SAMBROOK; VINCENT; EDE; GASS *et al.*, 2017). Uma alternativa consiste no uso do método PM7 (STEWART, 2013).

Ainda de acordo com a experiência do grupo, em estudos iniciais, o uso de um método mais sofisticado como 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).

Outras abordagens fundamentadas em mecânica quântica têm sido desenvolvidas, como o uso do recente método semiempírico GFN2-xTB, que tem demonstrando potencial positivo para utilização no campo de estudos relacionados a compostos de inclusão (BANNWARTH; EHLERT; GRIMME, 2019). Além disso, a própria abordagem espacial sobre sistemas supramoleculares tem sido ampliada, o que recentemente resultou no desenvolvimento de novas ferramentas de investigação teórica registradas em 2021 no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) e desenvolvidas no LQF/UFLA onde as pesquisas do mestrado foram realizadas (ANCONI, 2020); (ANCONI, 2021).

Dentro do exposto o presente trabalho de mestrado, fez-se uso do método semiempírico GFN2-xTB para estudar dados termodinâmicos da inclusão de pesticidas em CD.

2.3.1 Método semiempírico GFN2-xTB

Métodos semiempíricos podem ser derivados da teoria Hartree-Fock ou da teoria do Funcional de Densidade (DFT), parametrizando aproximações sistemáticas com cálculos computacionais eficientes que são várias ordens de magnitude mais rápidos do que os *ab initio*. Essa eficiência permite a aplicação desses métodos a sistemas moleculares complexos com ampla amostragem conformacional. O método GFN2-xTB tem seu formalismo baseado na teoria DFTB (do inglês: “*Density Functional Tight-Binding*”) na qual a energia (E) total é calculada por uma expansão em série de Taylor em termos de flutuações da densidade eletrônica em torno de uma superposição de densidades atômicas de referência (Equação 1)

(CHRISTENSEN; KUBAR; CUI; ELSTNER, 2016). Uma densidade de referência fixa ρ_0 é empregada e o cálculo da estrutura eletrônica é feito em termos das flutuações $\delta\rho$. O método GFN2-xTB trunca a expansão após o termo de terceira ordem (Equação 2) (BANNWARTH; EHLERT; GRIMME, 2019).

$$\rho_0 = \sum_A \rho_{A_0} \quad (1)$$

$$E[\rho] = E^{(0)}[\rho_0] + E^{(1)}[\rho_0, \delta\rho] + E^{(2)}[\rho_0, (\delta\rho)^2] + E^{(3)}[\rho_0, (\delta\rho)^3] \quad (2)$$

A expressão da energia total é dada por:

$$E_{GFN2-xTB} = E_{rep} + E_{dis} + E_{EHT} + E_{IES+IXC} + E_{AES+AXC} + G_{Fermi} \quad (3)$$

A energia de repulsão E_{rep} é calculada entre pares de átomos conforme a equação:

$$E_{rep} = \sum_{AB} \frac{Y_A^{eff} Y_B^{eff}}{R_{AB}} e^{-(\alpha_A \alpha_B)^{\frac{1}{2}} (R_{AB})^{k_{rep}}} \quad (4)$$

onde Y_A^{eff} e Y_B^{eff} definem a magnitude da interação repulsiva, os termos α_A , α_B e k_{rep} são parâmetros específicos para cada elemento e R_{AB} a distância interatômica (BANNWARTH; EHLERT; GRIMME, 2019).

O método trata as interações de dispersão (E_{dis}) por meio de uma variante auto consistente do modelo de dispersão D4 já publicado (CALDEWEYHER; EHLERT; HANSEN; NEUGEBAUER *et al.*, 2019).

O termo E_{EHT} equivale a extensão da teoria de Hückel essencial para descrever ligações covalentes. A expressão é dada por:

$$E_{EHT} = \sum_i n_i \langle \psi_i | \hat{H}_0 | \psi_i \rangle = \sum_k \sum_\lambda \sum_i n_i c_{ki} c_{\lambda i} \langle \phi_\lambda | \hat{H}_0 | \phi_k \rangle \quad (5)$$

Os orbitais moleculares espaciais (MOs) ψ_i são expressos como combinações lineares de orbitais (LCAO - do inglês “*Linear Combination of Atomic Orbitals*”):

$$\Psi_i = \sum_k^{N_{AO}} c_{ki} \Phi_k(\zeta_k, STO - mG) \quad (6)$$

onde Φ_k refere-se a orbitais atômicos gaussianos contraídos, que são usados para aproximar um orbital esférico do tipo Slater com expoente ζ_k . O número de gaussianas primitivas (m) varia entre 3 e 6. Devido à sua origem no termo de flutuação $\delta\rho$ de primeira ordem, o operador \hat{H}_0 é formalmente um operador de um elétron, que deve, no entanto, fornecer a energia de ordem zero para átomos neutros não interagentes (BANNWARTH; EHLERT; GRIMME, 2019).

O termo $E_{IES+IXC}$ da equação 3 é utilizado em sistemas não neutros e polares, pois a densidade ρ desvia da densidade de referência ρ_0 . Resumidamente podemos expressar esse termo na equação:

$$E_{EHT} = \sum_{A,B} \sum_{l \in A} \sum_{l' \in B} q_{A,l} q_{B,l'} \gamma_{AB,ll'} + \frac{1}{3} \sum_A \sum_{l \in A} \Gamma_{A,l} q_{A,l}^3 \quad (7)$$

onde $q_{A,l}$ refere-se a uma carga monopolo isotrópica da camada l no átomo A. O termo $\gamma_{AB,ll'}$ é parametrizado para o par atômico A e B levando em consideração a distância interatômica e a média das especificidades químicas das camadas l e l' nos átomos A e B. A segunda parte da equação 7 é de terceira ordem das flutuações de densidade onde $\Gamma_{A,l}$ é um termo específico para cada elemento (BANNWARTH; EHLERT; GRIMME, 2019).

O termo $E_{AXC+AXC}$ da equação 3 incluiu as energias das interações eletrostáticas anisotrópicas e o termo G_{Fermi} refere-se formalmente à contribuição entrópica da energia eletrônica livre em uma temperatura T (BANNWARTH; EHLERT; GRIMME, 2019).

O cálculo da energia livre de solvatação segue a equação 8.

$$\Delta G_{alpb} = \Delta G_{polar} + \Delta G_{npol} + \Delta G_{shift} \quad (8)$$

A energia livre de solvatação (ΔG_{alpb}) é o somatório da variação da energia livre de Gibbs polar (ΔG_{polar}), que depende das constantes dielétricas de cada molécula, com variação da energia livre de Gibbs não polar (ΔG_{npol}), que por sua vez, depende do formato da cavidade dos dois solutos e da variação da energia livre de Gibbs de troca (ΔG_{shift}), que é um valor constante que dependendo do estado de referência para o processo de solvatação (EHLERT; STAHN; SPICHER; GRIMME, 2021).

2.3.2 Software CREST

CREST (do inglês: “*Conformer–Rotamer Ensemble Sampling Tool*”) é um software para análise conformacional. Com a utilização do método semiempírico GFN2-xTB. O software explora o espaço químico conformacional através de um processo meta-dinâmico para a geração de conjuntos termodinamicamente adequados de confôrmeros (PRACHT; BOHLE; GRIMME, 2020).

Para a correta identificação das conformações, o software realiza comparações entre os dados estruturais, o desvio quadrático médio (RMSD) e a diferença entre constantes rotacionais, combinadas com informações energéticas, uma vez que cada confôrmero é caracterizado por seu próprio mínimo na superfície de energia potencial (PES). A qualidade dos conjuntos de conformações (CRE) está relacionada à sua completude avaliada pela maximização da entropia de acordo com as expressões termodinâmicas padrão (PRACHT; BOHLE; GRIMME, 2020).

$$S_{CR} = R \sum_{i=1}^{CRE} p_i \log p_i \quad (9)$$

onde R é a constante universal dos gases e a soma percorre todos as populações p_i de todas as conformações com energia ΔE_i na temperatura T, descrita pela equação:

$$p_i = \frac{e^{(-\frac{\Delta E_i}{RT})}}{\sum_{j=1}^{CRE} e^{(-\frac{\Delta E_j}{RT})}} \quad (10)$$

A entropia do conjunto está ligada à sua respectiva energia livre de Gibbs (em T=298K), minimizado para o CRE completo:

$$G_{CR} = -TS_{CR} \quad (11)$$

2.3.3 Software UD-APARM

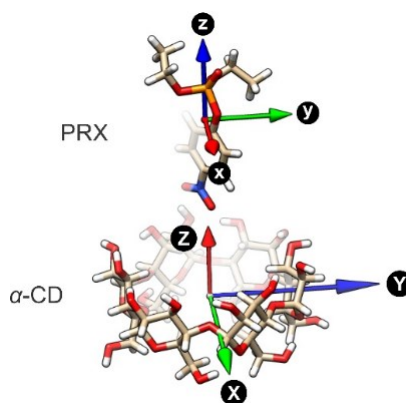
O software UD-APARM (do inglês “*User-Defined Association Parameters*”) faz a leitura das coordenadas cartesianas das duas moléculas: a hospedeira, a mais pesada, e a

hospede, a mais leve. As coordenadas do centro de massa de cada molécula determinam sua distância relativa (r). A definição de dois sistemas cartesianos, cada um montado sobre o centro de massa de cada unidade molecular, determina o ângulo polar θ ; o ângulo azimutal φ ; e os ângulos de rotação de Euler α , β e γ para o hóspede em relação à molécula hospedeira (ANCONI, 2020).

O software UD-APARM avalia os parâmetros assumindo a existência de dois sistemas de coordenadas X, Y, Z e x, y, z , nos quais denominamos sistema de referência (SR) e sistema derivado (SD), respectivamente. O SR corresponde ao sistema de coordenadas montado sobre o centro de massa da molécula mais pesada e o SD corresponde ao sistema de coordenadas montado sobre o centro de massa da molécula mais leve (ANCONI, 2020).

Para a CD, o eixo Z coincide com os autovetores associados ao maior momento inercial (I_C) e para a MH, o eixo z corresponde aos autovetores associados ao menor momento inercial (I_A) (Figura 5) (ANCONI, 2020).

Figura 5 - Representação de um arranjo supramolecular



Legenda: Molécula do pesticida paraoxon (MH) montado sobre o centro de massa da molécula de α -CD. A cor azul representa momento inercial (I_A), verde momento inercial (I_B) e vermelho momento inercial (I_C). Assumindo que $I_C > I_B > I_A$ para um topo assimétrico. O modelo molecular tridimensional foi obtido software UCSF Chimera.

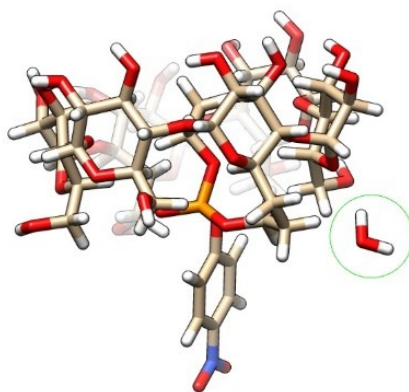
Fonte: Do autor (2023)

2.3.4 Software APARM

O software APARM (do inglês "*Association Parameters*"), escrito e desenvolvido, em linguagem Fortran, foi programado para determinar os parâmetros de posição e rotação relativa entre molécula hóspede e hospedeira. Além disso, o software realiza a verificação dos

sistemas supramoleculares otimizados para identificação de possíveis conexões covalentes entre a molécula hospedeira (MH) e a molécula hospedada ou uma possível mudança da composição molecular que pode ocorrer junto com o procedimento de otimização (Figura 6) (ANCONI; SOUZA, 2022b).

Figura 6 - Representação de um arranjo supramolecular identificado com erro.



Legenda: Pesticida paraoxon (MH) unido por ligação covalente com α -CD. Em destaque podemos visualizar a formação de uma molécula de água para a inclusão do pesticida nos parâmetros 4.3 Å, 174° θ , 304° φ , 245° Euler α , 27° Euler β e 10° Euler γ . O modelo molecular tridimensional foi obtido software UCSF Chimera.

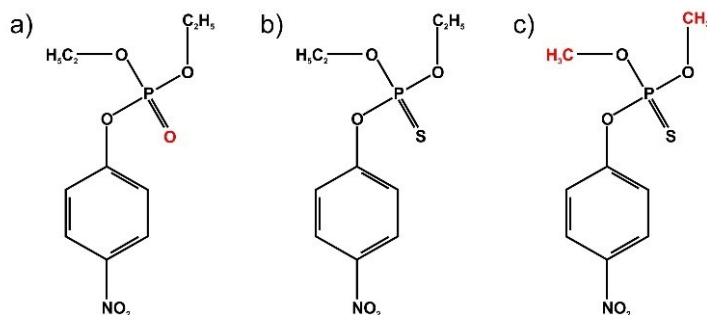
Fonte: Do autor (2023)

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Determinação das estruturas de partida e montagem dos sistemas supramoleculares

Foram analisados os confôrmeros de três pesticidas organofosforados (POs): paraoxon (PRX), metil-paration (MPTN) e paration (PTN) (Figura 7). Suas geometrias iniciais foram obtidas do banco de dados do Instituto Norte-Americano de Biotecnologia, PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) (KIM; THIESSEN; BOLTON; CHEN *et al.*, 2016), com os seguintes identificadores: CID 9395 (PRX), CID 991 (PTN) e CID 4130 (MPTN). As estruturas iniciais foram submetidas ao software CREST para obter as conformações mais favoráveis. Em seguida, dados de cristalografia de raios-x foram utilizados para obter as estruturas iniciais da α -CD. Finalmente, o software UD-APARM foi empregado para construir centenas de associações supramoleculares iniciais, as quais no presente trabalho trataremos como arranjos (PULITI; MATTIA; PADUANO, 1998).

Figura 7 - Pesticidas Organofosforados (POs).



Legenda: Estrutura química dos pesticidas organofosforados investigados no presente trabalho: a) paraoxon (PRX), b) paration (PTN) e c) metil-paration (MPTN). As diferenças entre os pesticidas PRX e MPTN em relação ao PTN estão em vermelho, que forma o composto de inclusão mais estável com α -CD. (KAMIYA; MITSUHASHI; MAKINO, 1992)

Fonte: Adaptado de PubCem

O software UD-APARM constrói automaticamente um conjunto de arranjos iniciais com valores distintas para os parâmetros: centro de massa (r), posição do pesticida em relação à cavidade da α -CD (θ), rotação do pesticida ao longo de seu eixo (ângulo Euler α) e posição relativa distinta do pesticida ao longo da inclusão (ângulo Euler β). Cada conjunto de parâmetros cria um arranjo supramolecular único formado com α -CD e um pesticida. No presente trabalho, a molécula hospedeira foi a α -CD e as moléculas hospedadas foram os POs:

PRX, MPTN e PTN. O procedimento adotado assemelha-se com o método proposto por Liu e Guo (LIU; GUO, 2004), com a diferença que o software UD-APARM utiliza os eixos de inércias ao invés de utilizar os átomos isolados para a construção do sistemas de coordenadas (ANCONI, 2020).

Setecentos e noventa e dois (792) arranjos de partida foram obtidos com o software UD-APARM para cada sistema supramolecular investigado (PRX/ α -CD, MPTN/ α -CD e PTN/ α -CD), totalizando 2376 associações. O sistema da figura 5 corresponde a um dos 792 arranjos iniciais aqui investigados. Tais sistemas foram submetidos à otimização utilizando o método semiempírico GFN2-xTB no vácuo e em meio aquoso através do modelo de solvatação contínua ALPB. A abordagem multi-equilíbrio foi empregada (ANCONI; SOUZA, 2022a). Os arranjos de partida aqui estudados foram obtidos com os intervalos descritos na tabela 2, aqui denominadas como *Input Original* (IO).

Tabela 2 – *Input Original* (IO) aplicado ao software UD-APARM.

Parâmetros	Valor Inicial	Valor Final	Passos
r	0	8	16
θ	0	180	1
φ	0	0	1
Euler α	0	330	11
Euler β	0	180	1
Euler γ	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 pesticidas PRX, MPTN e PTN com α -CD.

3.2 Determinação das energias de Gibbs para o processo de inclusão (ΔG_{water})

Todos os dados obtidos foram coletados com auxílio de programas internos na linguagem python3 após otimizações e análises estruturais do software APARM. As estruturas empregadas na avaliação foram verificadas sobre a ausência de frequências imaginárias e todos os arranjos investigados correspondem a sistemas estequiométricos 1:1.

As energias de Gibbs de solvatação (ΔG_{solv}) para cada arranjo foram calculadas conforme as equações 12 e 13.

$$\Delta G_{solv}^{POS} = E_{ALPB}^{POS} - E_{ele-nuc}^{POS} \quad (12)$$

$$\Delta G_{solv}^{\alpha CD} = E_{ALPB}^{\alpha CD} - E_{ele-nuc}^{\alpha CD} \quad (13)$$

onde $E_{ele-nuc}$ é a energia total de cada espécie no vácuo e E_{ALPB} é a energia total de cada espécie com o solvente implícito.

Com os valores da ΔG_{solv} foi possível calcular a diferença entre a variação da energia de solvatação das espécies isoladas.

$$\delta \Delta G_{solv} = \Delta G_{solv}^{\alpha CD} - \Delta G_{solv}^{POS} \quad (14)$$

A energia de Gibbs na fase gasosa foi calculada pela diferença entre a energia do sistema supramolecular e a soma das energias das espécies isoladas.

$$\Delta G_{gas} = \Delta G_g^{POs@ \alpha CD} - (\Delta G_g^{\alpha CD} + \Delta G_g^{POS}) \quad (15)$$

Com os valores obtidos pelas equações 14 e 15, foi possível obter a energia de Gibbs para o processo de inclusão (ΔG_{water}).

$$\Delta G_{water} = \delta \Delta G_{solv} + \Delta G_{gas} \quad (16)$$

3.3 Determinação da constante de equilíbrio teórico

Para o cálculo da constante de equilíbrio teórico K_{teor} , devido à consideração em relação à população, apenas os arranjos com energias teóricas de Gibbs (ΔG_{water}) dentro de uma janela de energia de $3,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$ foram considerados.

$$K_{teor} = \sum_i \exp \left[-\frac{\Delta G_i}{RT} \right] \quad (17)$$

onde ΔG_i representa o ΔG_{water} de cada arranjo PO@ α -CD, R é a constante universal dos gases e T a temperatura.

A soma das constantes de equilíbrio individuais de arranjos de inclusão distintos para obtenção da constante teórica representativa (Equação 17) é análoga à metodologia adotada nos estudos da inclusão dos ácidos tolfenâmico e flufenâmico em β -ciclodextrina (FLOARE; PIRNAU; BOGDAN, 2013).

3.4 Caracterização dos sistemas supramoleculares otimizados

A caracterização dos sistemas supramoleculares otimizados em meio aquoso foi realizada pelo software APARM. Dentro deste estudo, o desvio quadrático médio (RMSD) também foi usado na análise, para ajudar na discussão sobre os diferentes arranjos otimizados obtidos.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Inclusão dos pesticidas PRX, MPTN e PTN em α -CD.

De acordo com os dados experimentais, as constantes de equilíbrios, em escala logarítmica, correspondem a 1,92, 2,28 e 2,77 para a inclusão do PRX, MPTN e PTN em α -CD, respectivamente. As amostras foram investigadas a 25°C e analisadas por espectroscopia de dicroísmo circular. As informações experimentais atestam que o sistema supramolecular PTN@ α -CD corresponde ao sistema mais favorável entre os aqui estudados (KAMIYA; MITSUHASHI; MAKINO, 1992). A análise das estruturas na figura 7 lança luz sobre aspectos interessantes relacionados à inclusão de tais pesticidas em α -CD.

Verifica-se que a substituição do átomo de enxofre, ligado ao fósforo no PTN, pelo átomo de oxigênio, que corresponde à diferença entre PTN e PRX, diminui a constante de equilíbrio ($\log K$) de 2,77 para 1,92. Essa diferença corresponde a uma mudança na energia de formação de Gibbs de -3,79 para -2,62 kcal.mol⁻¹ (KAMIYA; MITSUHASHI; MAKINO, 1992). Nota-se também que a substituição do grupo etil do PTN por um grupo metil (como no MPTN) altera a energia de formação de Gibbs de -3,79 para -3,11 kcal.mol⁻¹ (KAMIYA; MITSUHASHI; MAKINO, 1992). Portanto, para a inclusão de PRX, PTN e MPTN em α -CD, vemos que enxofre em vez de oxigênio ligado ao fósforo e etil em vez de metil ligado ao oxigênio, ligado ao fósforo, dão origem ao composto de inclusão mais estável com α -CD, o PTN@ α -CD.

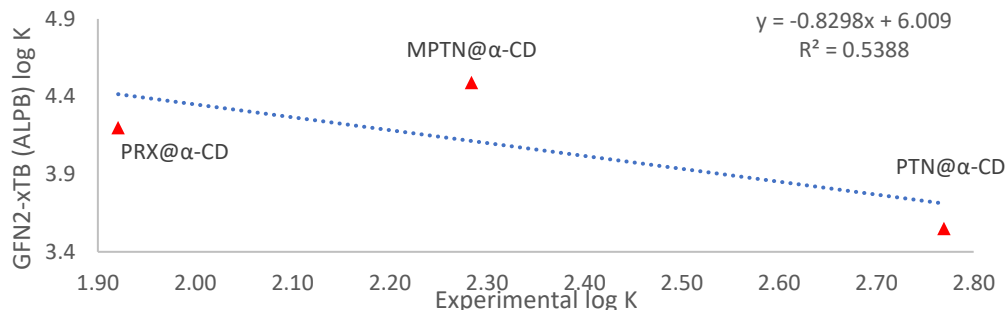
No que diz respeito à abordagem multi-equilíbrio GFN2-xTB, o principal objetivo do presente trabalho corresponde a prever essa tendência experimental para a inclusão dos pesticidas aqui estudados em α -CD. Utilizando os intervalos do IO (Tabela 2), obteve-se os valores de constante de equilíbrio iguais a 4,20, 4,49 e 3,55 para PRX@ α -CD, MPTN@ α -CD e PTN@ α -CD, respectivamente (Tabela 3). Conforme identificado anteriormente, a abordagem de multi-equilíbrio GFN2-xTB fornece energias de Gibbs superestimadas e, por consequência, constante de equilíbrio superestimada (ANCONI; SOUZA, 2022a). No entanto, verificou-se que usar os intervalos do IO (Tabela 2) no escopo da abordagem de equilíbrio múltiplo com GFN2-xTB não prevê a tendência experimental (Figura 8).

Tabela 3 - Constantes de equilíbrio obtida pelo método GFN2-xTB (log K_{xTB}).

Sistemas supramoleculares	Número de arranjos ^a	Log K _{xTB}	Log K _{EXP.}
PRX@ α -CD	16	4,20	1,92
MPTN@ α -CD	10	4,49	2,28
PTN@ α -CD	17	3,55	2,77

^a Conjunto de arranjos em uma janela de energia de 3,0 kcal.mol⁻¹.

Assumindo que a abordagem de equilíbrio múltiplo GFN2-xTB fornece tendências confiáveis na análises de sistemas supramoleculares, a baixa correlação linear identificada (Figura 8) está relacionado aos intervalos aplicados ao software UD-APARM (Tabela 2) (ANCONI; SOUZA, 2022a). Provavelmente os sistemas supramoleculares mais representativos em solução aquosa (ALPB) não foram localizados, pelo menos para o composto PTN@ α -CD. Em princípio, o desvio mais significativo ocorreu para incluir o PTN em α -CD, pois, como já mencionado, os dados teóricos computados para o PTN@ α -CD devem ser maiores do que os demais sistemas no presente estudo.

Figura 8 - Valores experimentais e teóricos para inclusão dos pesticidas em α -CD.

Legenda: Baixa correlação linear entre a constantes de equilíbrio experimental e teórica para inclusão dos pesticidas PRX, MPTN e PTN em α -CD. Os dados teóricos foram obtidos através da abordagem multi-equilíbrio no nível de teoria GNF2-xTB (ALPB).

Fonte: Do autor (2023)

Novos estudos foram conduzidos analisando os dados gerados pelo IO, com o intuito de localizar em quais possíveis regiões ocorrem inclusões mais estáveis. Nesse momento é necessário o entendimento que após as análises realizadas, pelo método GFN2-xTB, os valores de distâncias e ângulos são otimizados. Portanto, o novo estudo utiliza os dados do IO como referências na montagem de novos *inputs* para serem aplicados no software UD-APARM, específico para cada pesticida. Após a otimização, os valores são analisados com o auxílio do software APARM e descrevem teoricamente qual é a melhor posição de inclusão do pesticida.

4.2 Novo estudo da inclusão do pesticida PRX em α -CD.

Para o pesticida PRX, as inclusões mais estáveis, identificadas nesse estudo, tiveram como ponto de partida valores de r entre 1 e 2 Å, o ângulo de Euler α variando de 120 a 180 e os ângulos θ , ϕ , Euler β e Euler γ fixos (Tabela 4).

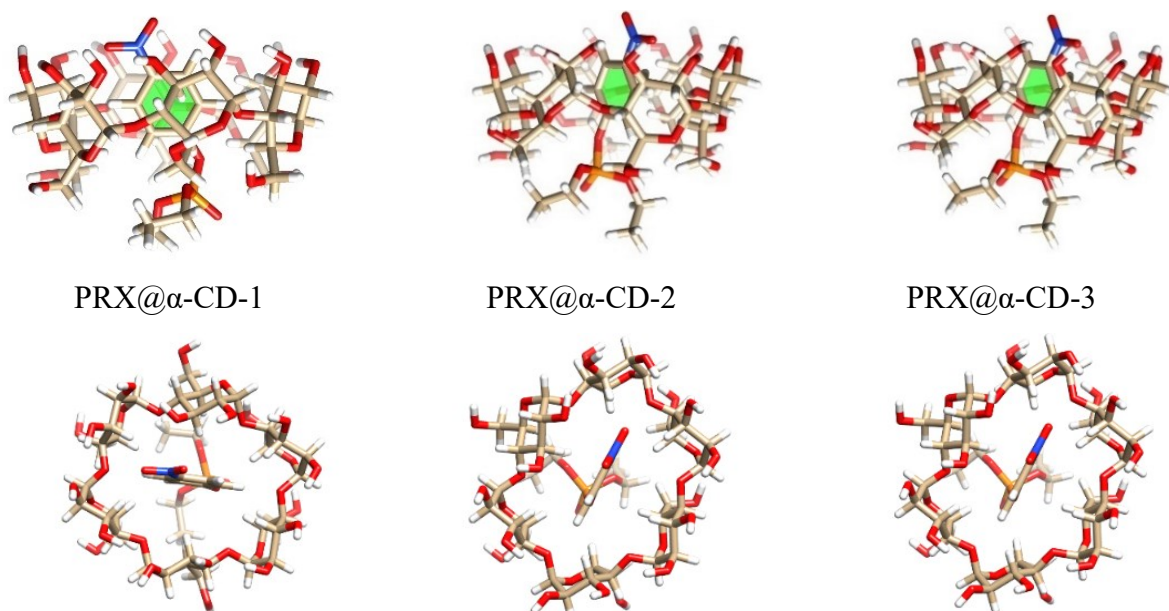
Tabela 4 - Dados UD-APARM do sistema PRX@ α -CD.

Arranjo	r	θ	ϕ	Euler α	Euler β	Euler γ
PRX@ α -CD-1	2,0	180	0	180	180	0
PRX@ α -CD-2	1,0	180	0	120	180	0
PRX@ α -CD-3	1,5	180	0	120	180	0

Legenda: Dados UD-APARM de partida que deram origem aos arranjos mais estáveis identificados pelo método semiempírico GFN2-xTB para o sistema supramolecular PRX/ α -CD utilizando o IO.

Após otimização, os arranjos identificados pelo método semiempírico GFN2-xTB (Figura 9) coadunam com os dados da literatura. Análises indicam que a formação de composto de inclusão com α -CD e nitrofenóis geralmente ocorrem com a inclusão do grupo nitro, predominando as interações de van der Waals (SCHNEIDER; HACKET; RUDIGER; IKEDA, 1998) (LIU; GUO, 2002).

Figura 9 - Arranjos do sistema supramolecular PRX@ α -CD.



Legenda: Visão superior e lateral detalhando a estrutura química dos arranjos mais estáveis do sistema supramolecular PRX@ α -CD após otimização. Nota-se que de pontos de partidas distintos foram obtidos os mesmos arranjos otimizados, sendo, PRX@ α -CD-2 e PRX@ α -CD-3 semelhantes. O modelo molecular tridimensional foi obtido software UCSF Chimera.

Fonte: Do autor (2023)

Analisando os dados obtidos (APARM), verifica-se que a inclusão do pesticida PRX ocorre mais favoravelmente em distância r de 1,5 Å em diferentes ângulos (Tabela 5).

Tabela 5 - Dados APARM dos sistemas otimizados PRX@ α -CD utilizando o IO.

Arranjo Otimizado	r	θ	φ	Euler α	Euler β	Euler γ	ΔG_{water} (kcal.mol ⁻¹)	RMSD
PRX@ α -CD-1	1,5	168	18	189	190	72	-5,21	0,00
PRX@ α -CD-2	1,5	165	189	76	165	303	-5,19	1,78
PRX@ α -CD-2 ^a	1,5	165	189	76	165	303	-5,09	1,78

^a PRX@ α -CD-3 conforme figura 1

Após um estudo detalhado dos dados estruturais dos arranjos mais estáveis do sistema supramolecular PRX@ α -CD ser conduzido, foi definido um novo *input* para o UD-APARM que implicou em novo *scan*, conforme Tabela 6. Com o novo *input*, foram gerados 77 novos arranjos de partida.

Tabela 6 - Novo *input* do UD-APARM para o sistema PRX/ α -CD.

Parâmetros	Valor Inicial	Valor Final	Passos
r	1	2	10
θ	180	180	1
φ	0	0	1
Euler α	120	180	6
Euler β	180	180	1
Euler γ	0	0	1

Legenda: Novo input do UD-APARM, contendo os valores iniciais e finais de cada parâmetro estrutural na montagem dos arranjos supramoleculares para os pesticidas PRX.

Após otimização, 8 arranjos apresentaram valores negativos para a energia livre de Gibbs (ΔG) na inclusão, estando todos em uma janela de 3kcal.mol⁻¹. Na sequência foi calculado o RMSD, utilizando o arranjo PRX@ α -CD-N1 como referência. Baseados nos dados estruturais e de energia, dos 8 arranjos, somente dois são únicos e distinguíveis entre si. Por organização os novos arranjos foram nomeados acrescentando a letra “N” seguindo uma numeração sequencial (Tabela 7).

Tabela 7 - Dados UD-APARM do sistema PRX@ α -CD para o novo input.

Arranjo	r	θ	φ	Euler α	Euler β	Euler γ	RMSD ^a
PRX@ α -CD-N1	1,3	180	0	120	180	0	0,00
PRX@ α -CD-N2	2,0	180	0	180	180	0	1,79

^a valores obtidos após otimização dos sistemas no nível GFN2-xTB (ALPB).

Após análises, utilizando os dados obtidos pelo software APARM e RMSD, foi verificado que esses arranjos já tinham sido identificados no IO (Tabela 2). Essa informação indica que o IO já havia localizado as estruturas mais representativas para o sistema supramolecular PRX@ α -CD conforme tabela 8.

Tabela 8 - Dados APARM e RSMD dos arranjos identificados para PRX@ α -CD.

Arranjo Otimizado	r	θ	φ	Euler α	Euler β	Euler γ	ΔG_{water} (kcal.mol ⁻¹)	RMSD
PRX@ α -CD-1 ^a	1,5	168	18	189	190	72	-5,21	0,00
PRX@ α -CD-2 ^a	1,5	165	189	76	165	303	-5,19	1,78
PRX@ α -CD-1-N1	1,5	165	189	76	165	303	-5,23	1,79
PRX@ α -CD-2-N2	1,5	168	18	189	190	72	-5,21	0,00

^a Arranjos do IO

Legenda: Dados APARM e RMSD dos arranjos mais estáveis identificados pelo método semiempírico GFN2-xTB para o sistema supramolecular PRX@ α -CD utilizando o IO e o novo input.

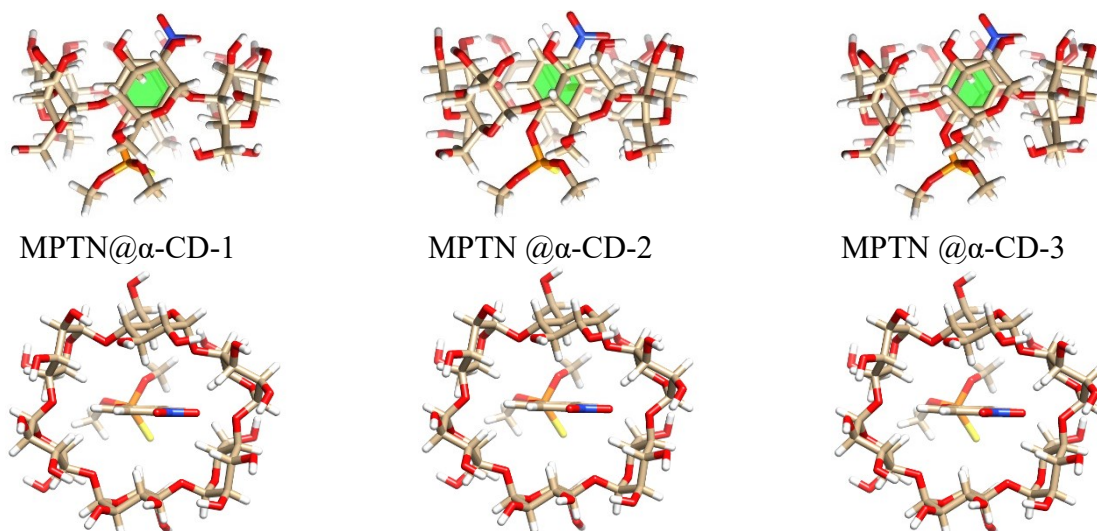
4.3 Novo estudo da inclusão do pesticida MPTN em α -CD.

Para o pesticida MPTN, similarmente ao estudo realizado com os arranjos mais estáveis do PRX, um novo *input* foi definido com base nos parâmetros estruturais iniciais obtidos pelo IO. Para os dados iniciais gerados pelo software UD-APARM, a inclusão do MPTN ocorre entre 0 e 2 Å com o ângulo θ variando entre 0 e 180. Os ângulos φ , Euler α , Euler β e Euler γ são 0, 120, 180 e 0 respectivamente (Tabela 9).

Tabela 9 - Dados UD-APARM para o sistema MPTN@ α -CD.

Arranjo	r	θ	φ	Euler α	Euler β	Euler γ
MPTN@ α -CD-1	0,0	0	0	120	180	0
MPTN@ α -CD-2	0,5	180	0	120	180	0
MPTN@ α -CD-3	2,0	180	0	120	180	0

Após a otimização, conforme figura 10 e tabela 10, verifica-se que a inclusão do pesticida MPTN ocorre mais favoravelmente em uma distância r de aproximadamente 1,2 Å e assim como no PRX, observa-se a inclusão do grupo nitro. Pode-se ainda observar que o valor de ΔG da inclusão é em módulo maior do que o observado na inclusão do PRX o que ratifica a informação experimental que indica que a inclusão do MPTN em α -CD é mais favorável que a inclusão do PRX (Tabela 3).

Figura 10 - Arranjos do sistema supramolecular MPTN@ α -CD.

Legenda: Visão superior e lateral detalhando a estrutura química dos arranjos mais estáveis do sistema supramolecular MPTN@ α -CD após otimização. Nota-se que de pontos de partidas distintos foram obtidos os mesmos arranjos otimizados, sendo que todos os três arranjos são semelhantes. O modelo molecular tridimensional foi obtido software UCSF Chimera.

Fonte: Do autor (2023)

Tabela 10 - Dados APARM para o sistema MPTN@ α -CD utilizando o IO.

Arranjo Otimizado	r	θ	φ	Euler α	Euler β	Euler γ	ΔG_{water} (kcal.mol ⁻¹)	RMSD
MPTN@ α -CD-1	1,2	172	34	292	197	278	-5,99	0,00
MPTN@ α -CD-1 ^a	1,3	172	35	292	197	278	-5,95	0,01
MPTN@ α -CD-1 ^b	1,2	172	33	292	197	278	-5,93	0,01

^a MPTN@ α -CD-2 conforme figura 10.

^b MPTN@ α -CD-3 conforme figura 10.

Com essas informações foi definido um novo *input* (Tabela 11) que gerou 41 novos arranjos de partida para o estudo da inclusão do pesticida MPTN.

Tabela 11 - Novo input do UD-APARM para o sistema MPTN/ α -CD.

Parâmetros	Valor Inicial	Valor Final	Passos
r	0	2	20
θ	0	180	1
φ	0	0	1
Euler α	120	120	1
Euler β	180	180	1
Euler γ	0	0	1

Após otimização dos novos arranjos, todos apresentaram valores negativos para a energia livre de Gibbs (ΔG) na inclusão. Na sequência, foi calculado o RMSD utilizando o

arranjo MPTN@ α -CD-N1 como referência. Baseados nos dados estruturais e de energia, 41 novos arranjos, somente o MPTN@ α -CD-N1 e MPTN@ α -CD-N25 são únicos e distinguíveis entre si (Tabela 12).

Tabela 12 - Dados UD-APARM do sistema MPTN@ α -CD para o novo input.

Arranjo	r	θ	φ	Euler α	Euler β	Euler γ	RSMD ^a
MPTN@ α -CD-N1	0,1	0	0	120	180	0	0,00
MPTN@ α -CD-N25	0,5	0	0	120	180	0	0,81

^a valores de RMSD obtidos após otimização dos sistemas no nível GFN2-xTB (ALPB).

Utilizando os dados obtidos pelo software APARM e dados de RMSD, similarmente ao que foi verificado para o sistema supramolecular PRX@ α -CD, o arranjo MPTN@ α -CD-N1 já tinham sido identificados no IO (Tabela 13).

Tabela 13 - Dados APARM e RSMD dos arranjos identificados para MPTN@ α -CD.

Arranjo Otimizado	r	θ	φ	Euler α	Euler β	Euler γ	ΔG_{water} (kcal.mol ⁻¹)	RSMD
MPTN @ α -CD-1	1,2	172	34	292	197	278	-5,99	0,00
MPTN@ α -CD-N1	1,2	172	34	292	197	278	-5,97	0,01
MPTN@ α -CD-N25	0,7	177	253	208	164	29	-4,04	0,81

O arranjo MPTN@ α -CD-N25 já foi identificado pelo IO, arranjo MPTN@ α -CD-11(ANEXO A), e contabilizado no cálculo da constante de equilíbrio do sistema supramolecular MPTN@ α -CD (Tabela 3). Assim como no estudo da inclusão do PRX, após análises, utilizando os dados obtidos pelo software APARM e RMSD, foi verificado que esses arranjos já tinham sido identificados no IO (Tabela 2). Essa informação indica que o IO também já havia localizado as estruturas mais representativas para o sistema supramolecular MPTN@ α -CD.

4.4 Novo estudo da inclusão do pesticida PTN em α -CD.

Os mesmos procedimentos foram realizados para o sistema PTN@ α -CD. Porém, esse sistema apresentou uma maior variação nos dados estruturais dos arranjos mais estáveis. Para os sistemas supramoleculares mais estáveis identificados pelo IO, conforme tabela 14, a inclusão ocorre, para os dados de partida, entre 0,5 e 2,5 Å com o ângulo θ variando entre 0 e

180. O ângulo Euler α varia entre 90 e 150 e os ângulos φ , Euler β e Euler γ são 0, 180 e 0 respectivamente.

Tabela 14 - Dados UD-APARM do sistema PTN@ α -CD.

Arranjo	R	θ	φ	Euler α	Euler β	Euler γ
PTN@ α -CD-1	1,0	0	0	150	180	0
PTN@ α -CD-2	1,0	0	0	90	180	0
PTN@ α -CD-3	0,5	180	0	120	180	0
PTN@ α -CD-4	1,5	0	0	150	180	0
PTN@ α -CD-5	2,5	180	0	120	180	0
PTN@ α -CD-6	1,5	0	0	120	180	0

Após a otimização pelo método semiempírico GFN2-xTB foi verificado que a inclusão do pesticida PTN ocorre mais favoravelmente em uma distância r de aproximadamente 1,9 Å e o valor da ΔG da inclusão é em módulo menor do que o observado nas inclusões dos pesticidas PRX e MPTN (Tabela 15). Essas informações contradizem os dados experimentais, pois espera-se que a inclusão do PTN em α -CD seja mais favorável que a inclusão dos outros pesticidas (Tabela 3). Portanto, percebe-se que o IO não localizou os sistemas supramoleculares mais representativos para a inclusão do pesticida PTN.

Tabela 15 - Dados APARM do sistema PTN@ α -CD identificados utilizando o IO

Arranjo Otimizado	r	θ	φ	Euler α	Euler β	Euler γ	ΔG_{water} (kcal.mol ⁻¹)	RMSD
PTN@ α -CD-1	1,9	172	17	344	197	304	-3,99	0,00
PTN@ α -CD-1 ^a	1,9	172	16	341	197	302	-3,97	0,45
PTN@ α -CD-1 ^b	1,9	171	18	342	197	303	-3,94	0,32
PTN@ α -CD-1 ^c	1,9	172	17	344	197	303	-3,93	0,01
PTN@ α -CD-1 ^d	2,0	172	16	343	197	303	-3,92	0,32
PTN@ α -CD-1 ^e	1,9	172	16	344	197	304	-3,91	0,46

^a PTN@ α -CD-2 similar ao PTN@ α -CD-1.

^b PTN@ α -CD-3 similar ao PTN@ α -CD-1.

^c PTN@ α -CD-4 similar ao PTN@ α -CD-1.

^d PTN@ α -CD-5 similar ao PTN@ α -CD-1.

^e PTN@ α -CD-6 similar ao PTN@ α -CD-1.

Nota-se que de pontos de partidas distintos foram obtidos os mesmos arranjos otimizados, sendo que todos os cinco arranjos são semelhantes. Com essas informações foi definido um novo *input* para o software UD-APARM (Tabela 16) que gerou 294 novos arranjos de partida. Por organização, esse *input* foi nomeado como input PNT 1 (I1).

Tabela 16 - Novo input (I1) do UD-APARM para o sistema PTN/ α -CD.

Parâmetros	Valor Inicial	Valor Final	Passos
r	0,5	2,5	20
θ	0	180	1
φ	0	0	1
Euler α	90	150	6
Euler β	180	180	1
Euler γ	0	0	1

Dos 294 arranjos, foram identificados 6 arranjos únicos e distinguíveis entre si (Tabela 17).

Tabela 17 - Dados UD-APARM do sistema PTN@ α -CD para o novo input (I1).

Arranjo	r	θ	φ	Euler α	Euler β	Euler γ	RSMD ^a
PTN@ α -CD-N1	0,9	180	0	100	180	0	0,00
PTN@ α -CD-N2	1,4	0	0	120	180	0	0,69
PTN@ α -CD-N5	0,8	0	0	110	180	0	0,13
PTN@ α -CD-N40	1,3	0	0	90	180	0	0,89
PTN@ α -CD-N160	1,3	180	0	150	180	0	1,55
PTN@ α -CD-N176	1,4	180	0	150	180	0	1,13

^a valores de RMSD obtidos após otimização dos sistemas no nível GFN2-xTB (ALPB).

Para verificar se os arranjos identificados pelo I1 são distintos dos já identificados no IO, foi realizada uma análise de RMSD conforme resumido na tabela 18 para os arranjos identificados no IO e no I1.

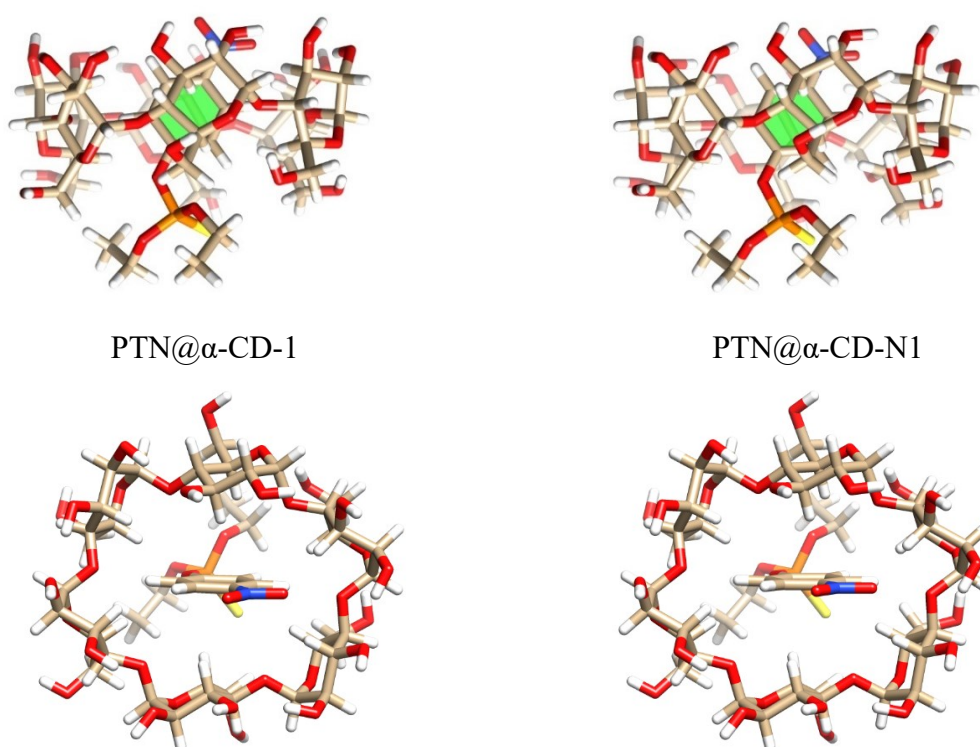
Tabela 18 - Dados APARM e RSMD dos arranjos identificados para PTN@ α -CD.

Input	Arranjo Otimizados	r	θ	φ	Euler α	Euler β	Euler γ	ΔG_{water} (kcal.mol ⁻¹)	RMSD
IO	PTN@ α -CD-1	1,9	172	17	344	197	304	-3,99	0,00
I1	PTN@ α -CD-N1	1,9	171	18	338	197	300	-5,15	0,35
I1	PTN@ α -CD-N2	1,6	172	52	304	197	278	-4,47	0,78
I1	PTN@ α -CD-N5	2	172	16	343	197	303	-4,02	0,32
I1	PTN@ α -CD-N40	1,8	174	95	307	199	290	-3,93	0,91
I1	PTN@ α -CD-N160	2	167	197	173	162	312	-3,45	1,60
I1	PTN@ α -CD-N176	1,9	168	108	293	199	272	-2,68	1,22

Diferentemente dos dados encontrados para o PRX e MPTN, foram localizados arranjos não identificados no IO. Os arranjos PTN@ α -CD-N1, PTN@ α -CD-N2, PTN@ α -CD-N40, PTN@ α -CD-N160 e PTN@ α -CD-N176 foram identificados somente no I1.

O arranjo PTN@ α -CD-N1 apresentou valor RMSD similar ao PTN@ α -CD-1, porém após otimização verificou-se uma diferença de 6° no ângulo Euler α . Essa diferença resultou em uma redução de 1,16 kcal.mol⁻¹ na inclusão (Figura 11).

Figura 11 - Comparação de arranjos do sistema PTN@ α -CD.



Legenda: Comparação dos arranjos PTN@ α -CD-1, identificado no IO e PTN@ α -CD-N1 identificado no novo input (I1). O modelo molecular tridimensional foi obtido software UCSF Chimera.

Fonte: Do autor (2023)

Observando a tabela 17, com os valores de partida, e com a informação obtida pela figura 11, foi verificado que a inclusão do PTN em α -CD ocorre em diferentes valores para o ângulo Euler α . Para verificar o impacto da variação dessa angulação, foi realizado um novo estudo para o sistema supramolecular nas regiões mais favoráveis conforme tabela 19. Por organização esse novo *input* foi nomeado como “I2”. O input I2 gerou 288 novos arranjos de partidas.

Tabela 19- Novo input (I1) do UD-APARM para o sistema PTN/ α -CD.

Parâmetros	Valor Inicial	Valor Final	Passos
r	0,8	2,0	11
θ	0	180	1
φ	0	0	1
Euler α	0	300	11 ^a
Euler β	180	180	1
Euler γ	0	0	1

^a maior variação do ângulo Euler α .

Dos 288 foram identificados 5 arranjos distintos dentro de uma janela de 3 kcal.mol⁻¹. A tabela 20 resume os dados obtidos após a otimização dos novos sistemas supramoleculares identificados. Foi verificado que o I2 identificou arranjos mais estáveis em relação ao ΔG de inclusão. Por exemplo, o arranjo PTN@ α -CD-NA1 apresentou um valor inferior ao observado no arranjo mais estável empregando o I1 no software UD-APARM.

Tabela 20 - Dados APARM do sistema PTN@ α -CD utilizando o I2.

Arranjo Otimizado	r	θ	φ	Euler α	Euler β	Euler γ	ΔG_{water} (kcal.mol ⁻¹)	RMSD
PTN@ α -CD-NA1	1,8	175	39	310	196	284	-6,84	0,00
PTN@ α -CD-NA2	1,7	177	58	308	194	283	-5,55	1,63
PTN@ α -CD-NA4	1,6	172	51	304	197	277	-4,48	0,88
PTN@ α -CD-NA6	1,9	172	15	341	197	302	-4,02	0,81
PTN@ α -CD-NA7	2	172	16	343	197	303	-3,99	0,70

Foi necessário realizar, novamente, um estudo contendo todas as conformações identificadas nos três *inputs* e uma nova análise RMSD pra eliminar arranjos duplicados. Na tabela 21, pode-se verificar que os dados estruturais obtidos pelo software APARM e os valores de RMDS, tendo como referência o arranjo PTN@ α -CD-1.

Tabela 21 - Dados APARM e RSMD dos arranjos identificados para o IO, I1 e I2.

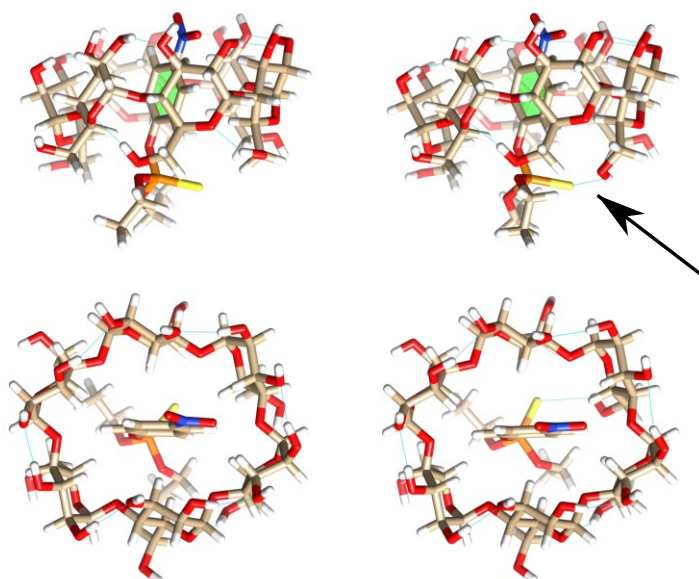
<i>Input</i>	Arranjo Otimizado	r	θ	φ	Euler α	Euler β	Euler γ	ΔG_{water} (kcal.mol ⁻¹)	RSMD
IO	PTN@ α -CD-1	1,9	172	17	344	197	304	-3,99	0,00
I1	PTN@ α -CD-N1	1,9	171	18	338	197	300	-5,15	0,35
I1	PTN@ α -CD-N2	1,6	172	52	304	197	278	-4,47	0,78
I1	PTN@ α -CD-N5	2	172	16	343	197	303	-4,02	0,32
I1	PTN@ α -CD-N40	1,8	174	95	307	199	290	-3,93	0,91
I1	PTN@ α -CD-N160	2	167	197	173	162	312	-3,45	1,60
I1	PTN@ α -CD-N176	1,9	168	108	293	199	272	-2,68	1,22
I2	PTN@ α -CD-NA1	1,8	175	39	310	196	284	-6,84	0,78
I2	PTN@ α -CD-NA2	1,7	177	58	308	194	283	-5,55	1,50
I2	PTN@ α -CD-NA4	1,6	172	51	304	197	277	-4,48	0,68
I2	PTN@ α -CD-NA6	1,9	172	15	341	197	302	-4,02	0,45
I2	PTN@ α -CD-NA7	2	172	16	343	197	303	-3,99	0,32

Após a análise, foi verificado que os arranjos PTN@ α -CD-NA1 e PTN@ α -CD-NA2 são únicos e foram identificados somente no I2 (Tabela 22). O PTN@ α -CD-NA1 apresentou valor RSMD similar ao arranjo já identificado, PTN@ α -CD-N2, porém com uma diferença de 2.37 kcal.mol⁻¹ na inclusão.

Tabela 22 - Comparação entre os arranjos identificado pelo IO, I1 e I2.

IO	I1	I2
PTN@ α -CD-1	PTN@ α -CD-N5	PTN@ α -CD-NA7
-	PTN@ α -CD-N1	-
-	PTN@ α -CD-N2	PTN@ α -CD-NA4
-	PTN@ α -CD-N40	-
-	PTN@ α -CD-N160	-
-	PTN@ α -CD-N176	-
-	-	PTN@ α -CD-NA1
-	-	PTN@ α -CD-NA2

Figura 12 – Detalhes do arranjo PTN@ α -CD-NA1 identificado no input I2.



Legenda: Comparação entre o PTN@ α -CD-1, à esquerda e o PTN@ α -CD-NA1, à direita, em que a principal diferença corresponde à formação da interação intermolecular favorável entre um grupo hidroxila primário da CD e o enxofre do PTN (indicado pela seta).

Fonte: Do autor (2023)

A Figura 12 ilustra a diferença entre o arranjo identificado pelo IO com o arranjo mais estável localizado somente pelo I2. As inclusões apresentam valores r próximos, sendo 1,9 Å para PTN@ α -CD-1 e 1,8 para PTN@ α -CD-NA1. Em termos de visualização, percebe-se que é desafiador distinguir esses arranjos por análise simples. A estabilização do PTN@ α -CD-NA1 pode ser atribuído à formação de uma interação intermolecular favorável entre um grupo hidroxila primário de CD e o átomo de enxofre do pesticida. Essa interação é bem conhecido por contribuir para a estabilização de outros sistemas supramoleculares compreendendo átomos de enxofre (KREPPS; PARKIN; ATWOOD, 2001). No presente estudo, tais interações são responsáveis por uma diferença de 2,85 kcal.mol⁻¹.

Após os estudos dos três diferentes *inputs*, todos os arranjos do sistema supramolecular PTN@ α -CD foram tabelados e um novo valor para a constante de equilíbrio foi calculado. A tabela 23 apresenta os arranjos que estão em uma janela de 3kcal.mol⁻¹.

Tabela 23 - Arranjos identificados para PTN@ α -CD dentro de uma janela de 3kcal.mol⁻¹.

Input	Arranjo Otimizado	r	Θ	φ	Euler α	Euler β	Euler γ	ΔG_{water} (kcal.mol ⁻¹)
I2	PTN@ α -CD-NA1	1,8	175	39	310	196	284	-6,84
I2	PTN@ α -CD-NA2	1,7	177	58	308	194	283	-5,55
I1	PTN@ α -CD-N1	1,9	171	18	338	197	300	-5,15
I2	PTN@ α -CD-NA4	1,6	172	51	304	197	277	-4,48
I1	PTN@ α -CD-N5	2	172	16	343	197	303	-4,02
I1	PTN@ α -CD-N40	1,8	174	95	307	199	290	-3,93

4.5 Determinação da constante de equilíbrio teórica K_{xTB} .

As constantes de equilíbrio teórica (K_{xTB}) dos sistemas PRX@ α -CD e MPTN@ α -CD foram mantidas, pois o IO já havia identificado todos os arranjos mais estáveis (Tabela 3). Para o sistema PTN@ α -CD, o novo cálculo da constante de equilíbrio foi realizado com base nos dados da Tabela 23. A tabela 24 apresenta os valores das constantes de equilíbrio obtida pelo método semiempírico GFN2-xTB (log K_{xTB}).

Tabela 24 - Constantes de equilíbrio obtida pelo método GFN2-xTB (log K_{xTB}).

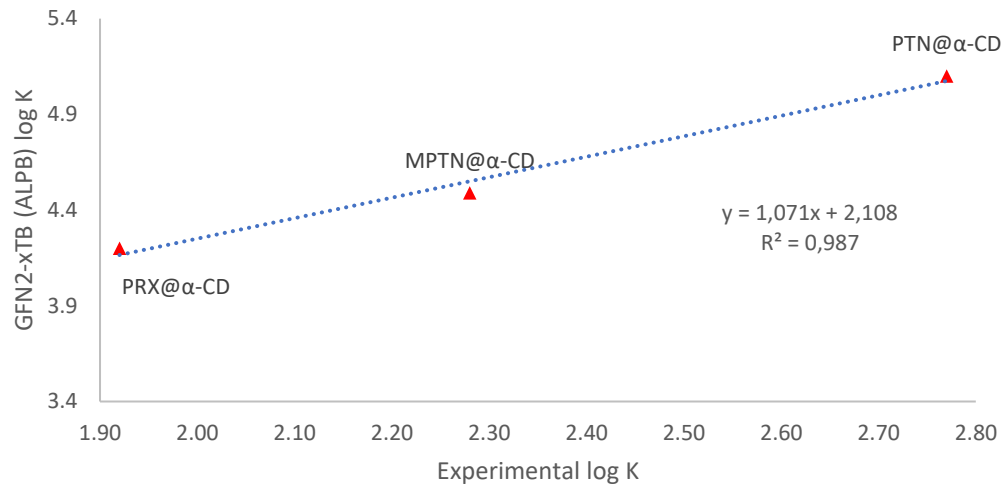
Sistemas supramoleculares	Número de arranjos ^a	Log $K_{\text{EXP.}}$	Log K_{xTB}	Log K_{xTB} ajustado ^b	Erro ^c
PRX@ α -CD	16	1,92	4,20	1,95	2%
MPTN@ α -CD	10	2,28	4,49	2,22	2%
PTN@ α -CD	06	2,77	5,10	2,79	1%

^a conjunto de arranjos em uma janela de energia de 3,0 kcal.mol⁻¹ analisados em RMSD.

^b $\log K_{xTB} = 1,071(\text{ajustado } \log K_{xTB}) + 2,108$

^c % Erro = $100 \times (\text{ajustado } \log K_{xTB} - \log K_{\text{EXPT.}}) / (\log K_{xTB})$.

A correlação linear no gráfico 2 foi obtida aplicando a abordagem multi-equilíbrio para sistemas otimizados no nível de teoria GFN2-xTB, utilizando a conformação mais estável dos pesticidas identificada pelo software CREST. Cada ponto do gráfico foi definido com a contribuições de diversos arranjos de inclusão para cada sistema, conforme indicado na tabela 25.

Figura 13 – Valores ajustados para inclusão dos pesticidas em α -CD.

Legenda: Nova correlação linear entre a constantes de equilíbrio experimental e teórica para inclusão dos pesticidas PRX, MPTN e PTN com α -CD. Os dados teóricos foram obtidos através da abordagem multi-equilíbrio no nível de teoria GNF2-xTB (ALPB).

Fonte: Do autor, 2023

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

No presente trabalho, 3.076 sistemas supramoleculares obtidos sistematicamente através do software UD-APARM foram otimizados a nível de teoria GFN2-xTB na fase gasosa e em solução através do modelo ALPB contínuo. A abordagem multi-equilíbrio fornece uma boa correlação ($R^2 = 0,987$) com dados experimentais desde que o software UD-APARM seja empregado de forma a explorar mais detalhadamente a superfície de energia potencial (PES) em relação aos arranjos sob investigação. Para calcular as constantes de equilíbrio 16, 10 e 6 arranjos distintos foram usados para PRX@ α -CD, MPTN@ α -CD e PTN@ α -CD, respectivamente. Na abordagem multi-equilíbrio muitos arranjos em equilíbrio em meio aquoso são esperados. A ampliação do *scan* para pontos específicos foi fundamental para se obter uma boa correlação, uma vez que novos arranjos estáveis foram identificados, principalmente para o sistema PTN@CD. Um erro de 2% ou menor foi calculado quando os dados experimentais e ajustados foram comparados. O pequeno erro associado aos dados ajustados atesta a robustez da implementação do método semiempírico GFN2-xTB (ALPB), quando empregado no contexto de uma abordagem multi-equilíbrio para determinação de constantes de equilíbrio para compostos de inclusão. Conforme o presente trabalho, a abordagem é satisfatória quando são considerados arranjos supramoleculares termodinamicamente representativos.

REFERÊNCIAS

- AKHONDI, M.; JAMALIZADEH, E.; MOHEBBI, A. MD and DFT calculations on the structural variations of amino-cyclodextrin as a pH-sensitive carrier for smart carriage and release of Doxorubicin. **Journal of Molecular Structure**, 1230, p. 129855, 2021.
- ALOZI, M.; RAWAS-QALAJI, M. Treating organophosphates poisoning: management challenges and potential solutions. **Critical Reviews in Toxicology**, 50, n. 9, p. 764-779, Oct 2020. Review.
- ALVIRA, E. Influence of valine enantiomer configuration on the molecular dynamics simulation of their separation by β -cyclodextrin. **Chemical Physics Letters**, 679, p. 31-37, 2017.
- ALVIRA, E. Theoretical Study of the β -Cyclodextrin Inclusion Complex Formation of Eugenol in Water. **Molecules**, 23, n. 4, p. 928/921-928/912, 2018.
- 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, Mar 2020.
- ANCONI, C. P. A. UD-APARM INPI – (Instituto Nacional da Propriedade Industrial). INPI e INDUSTRIAL), I. N. D. P. Brazil. 512021001412-0 2021.
- ANCONI, C. P. A.; DELGADO, L. D.; DOS REIS, J. B. A.; DE ALMEIDA, W. B. *et al.* Inclusion complexes of alpha-cyclodextrin and the cisplatin analogues oxaliplatin, carboplatin and nedaplatin: A theoretical approach. **Chemical Physics Letters**, 515, n. 1-3, p. 127-131, Oct 2011. Article.
- 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/ β -CD case study. **Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic 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 2022a.
- 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 β -cyclodextrin. **Computational and Theoretical Chemistry**, 1217, 2022b. Article.

ANGELOVA, S.; NIKOLOVA, V.; PEREVA, S.; SPASSOV, T. *et al.* α -Cyclodextrin: How Effectively Can Its Hydrophobic Cavity Be Hydrated? **Journal of Physical Chemistry B**, 121, n. 39, p. 9260-9267, 2017.

ANVISA, A. N. D. V. S. **Relatório das Amostras Analisadas no período 2017-2018. Primeiro ciclo do Plano Plurianual 2017-2020.** Programa de Análise de Resíduos de Agrotóxicos em Alimentos – PARA, Brasília, 2019. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/agrotoxicos/programa-de-analise-de-residuos-em-alimentos/arquivos/3770json-file-1>. Acesso em: 05 ago.

ATKINS, P. P., JULIO. **Físico-Química - Fundamentos.** 6ª Ed. ed. Ltc - Livros Técnicos E Científicos, 2017.

BAEZ, M. E.; ESPINOZA, J.; FUENTES, E. Degradation kinetics of chlorpyrifos and diazinon in volcanic and non-volcanic soils: influence of cyclodextrins. **Environmental Science and Pollution Research**, 25, n. 25, p. 25020-25035, Sep 2018.

BAEZ, M. E.; ESPINOZA, J.; SILVA, R.; FUENTES, E. Influence of selected cyclodextrins in sorption-desorption of chlorpyrifos, chlorothalonil, diazinon, and their main degradation products on different soils. **Environmental Science and Pollution Research**, 24, n. 26, p. 20908-20921, Sep 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**, 15, n. 3, p. 1652-1671, Mar 2019.

BRASIL. LEI Nº 7.802. **Brasil**, Coleção de Leis do Brasil, pp. 1547.

BRASIL. Manual de Vigilância da Saúde de Populações Expostas a Agrotóxicos. MINISTÉRIO DA SAÚDE e SAÚDE, O. P.-A. D. Brasília: 72 p. 1997.

BRASIL. Projeto de nº Lei 6299, de 13 de março 2002. DEPUTADOS, C. D. 2002.

CALDEWEYHER, E.; EHLERT, S.; HANSEN, A.; NEUGEBAUER, H. *et al.* A Generally Applicable Atomic-Charge Dependent London Dispersion Correction Scheme. American Chemical Society (ACS) 2019.

CASADESUS, R.; MORENO, M.; GONZALEZ-LAFONT, A.; LLUCH, J. M. *et al.* Testing electronic structure methods for describing intermolecular H center dot center dot center dot

H interactions in supramolecular chemistry. **Journal of Computational Chemistry**, 25, n. 1, p. 99-105, Jan 2004.

CELEBIOGLU, A.; YILDIZ, Z. I.; UYAR, T. Fabrication of Electrospun Eugenol/Cyclodextrin Inclusion Complex Nanofibrous Webs for Enhanced Antioxidant Property, Water Solubility, and High Temperature Stability. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, 66, n. 2, p. 457-466, 2018.

CHEN, M.; LI, Y.-H.; LI, Y.-G.; LI, X.-L. *et al.* Molecular dynamics simulations and theoretical calculations of cyclodextrin-polydatin inclusion complexes. **Journal of Molecular Structure**, 1230, p. 129840, 2021.

CHRISTENSEN, A. S.; KUBAR, T.; CUI, Q.; ELSTNER, M. Semiempirical Quantum Mechanical Methods for Noncovalent Interactions for Chemical and Biochemical Applications. **Chemical Reviews**, 116, n. 9, p. 5301-5337, May 2016.

CONNORS, K. A. The stability of cyclodextrin complexes in solution. **Chemical Reviews**, 97, n. 5, p. 1325-1357, Jul-Aug 1997. Review.

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. Kinetic and equilibrium studies on the removal of cationic dyes from aqueous solution by adsorption onto a cyclodextrin polymer. **Dyes and Pigments**, 77, n. 2, p. 415-426, 2008. Article.

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

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.

DOS SANTOS MOREIRA, A. M.; BITTENCOURT, V. C. E.; COSTA, F. L. S.; ELENA DE LIMA, M. *et al.* Hydrophobic Nanoprecipitates of β -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.

EHLERT, S.; STAHN, M.; SPICHER, S.; GRIMME, S. Robust and Efficient Implicit Solvation Model for Fast Semiempirical Methods. **Journal of Chemical Theory and Computation**, 17, n. 7, p. 4250-4261, Jul 2021.

FAO, F. A. A. O. Pesticides use, pesticides trade and pesticides indicators. Global, regional and country trends, 1990–2020. Rome: 13 p. 2022.

FENIK, J.; TANKIEWICZ, M.; BIZIUK, M. Properties and determination of pesticides in fruits and vegetables. **Trac-Trends in Analytical Chemistry**, 30, n. 6, p. 814-826, Jun 2011.

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

FLOARE, C. G.; PIRNAU, A.; BOGDAN, M. H-1 NMR spectroscopic characterization of inclusion complexes of tolfenamic and flufenamic acids with beta-cyclodextrin. **Journal of Molecular Structure**, 1044, p. 72-78, Jul 2013.

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 β -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.

HORSAK, R. D.; BEDIANT, P. B.; HAMILTON, M. C.; THOMAS, F. B. *et al.* 8 - Pesticides. *In: Environmental Forensics*. Burlington: Academic Press, 1964. p. 143-165.

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.

KAMIYA, M.; MITSUHASHI, S.; MAKINO, M. CATALYTIC PROPERTIES OF CYCLODEXTRINS ON THE HYDROLYSIS OF PARATHION AND PARAOXON IN AQUATIC MEDIUM CONTAINING HUMIC ACIDS. **Chemosphere**, 25, n. 12, p. 1783-1796, Dec 1992.

KFOURY, M.; GEAGEA, C.; RUELLAN, S.; GREIGE-GERGES, H. *et al.* Effect of cyclodextrin and cosolvent on the solubility and antioxidant activity of caffeic acid. **Food Chemistry**, 278, p. 163-169, Apr 2019.

KIM, S.; THIESSEN, P. A.; BOLTON, E. E.; CHEN, J. *et al.* PubChem Substance and Compound databases. **Nucleic Acids Research**, 44, n. D1, p. D1202-D1213, Jan 2016.

KLAASSEN, C. D.; ILL, J. B. W. **Fundamentos em Toxicologia de Casarett e Doull**. Tradução AL., A. J. V. E. 2ª Edição ed. Porto Alegre: AMGH Editora Ltda., 2012. 978-85-8055-132-7.

KREPPS, M. K.; PARKIN, S.; ATWOOD, D. A. Hydrogen bonding with sulfur. **Crystal Growth & Design**, 1, n. 4, p. 291-297, Jul-Aug 2001. Article.

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

LANDY, D.; MALLARD, I.; PONCHEL, A.; MONFLIER, E. *et al.* Remediation technologies using cyclodextrins: an overview. **Environmental Chemistry Letters**, 10, n. 3, p. 225-237, Sep 2012. Review.

LARINI, L. Toxicologia dos praguicidas . *In.* 1ª edição ed. 1ª edição brasileira, 1999. cap. INSETICIDAS ORGANOSSINTÉTICOS, p. 47-75.

LETORT, S.; BOSCO, M.; CORNELIO, B.; BREGIER, F. *et al.* Structure-efficiency relationships of cyclodextrin scavengers in the hydrolytic degradation of organophosphorus compounds. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, 13, p. 417-427, Mar 2017.

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.

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

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, L.; GUO, Q. X. Use of quantum chemical methods to study cyclodextrin chemistry. **Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry**, 50, n. 1-2, p. 95-103, Oct 2004.

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**.

MANOR, P. C.; SAENGER, W. WATER MOLECULE IN HYDROPHOBIC SURROUNDINGS - STRUCTURE OF ALPHA-CYCLODEXTRIN-HEXAHYDRATE (C6H10O5)6.6H2O. **Nature**, 237, n. 5355, p. 392-&, 1972. Article.

MARICAN, A.; DURAN-LARA, E. F. A review on pesticide removal through different processes. **Environmental Science and Pollution Research**, 25, n. 3, p. 2051-2064, Jan 2018.

MOON, Y.; JAFRY, A. T.; BANG KANG, S.; YOUNG SEO, J. *et al.* Organophosphorus hydrolase-poly- β -cyclodextrin as a stable self-decontaminating bio-catalytic material for sorption and degradation of organophosphate pesticide. **Journal of Hazardous Materials**, 365, p. 261-269, 2019.

PEREIRA, R. A.; BORGES, W. M. D.; PERARO, C. R.; ANCONI, C. P. A. Theoretical inclusion of deprotonated 2,4-D and dicamba pesticides in β -cyclodextrin. **Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry**, 86, n. 3-4, p. 343-349, Dec 2016. Article.

PERES, F.; MOREIRA, J. C.; DUBOIS, G. S. AGROTÓXICOS, SAÚDE E AMBIENTE: uma introdução ao tema. *In: Veneno ou É Remédio? - agrotóxicos, saúde e ambiente.* Brasil: Editora FIOCRUZ, 2003. cap. 1, p. 21.

PIMENTEL, D. Environmental and economic costs of the application of pesticides primarily in the United States. **Environment, Development and Sustainability**, 7, n. 2, p. 229-252, 2005.

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, Apr 2020.

PULITI, R.; MATTIA, C. A.; PADUANO, L. Crystal structure of a new alpha-cyclodextrin hydrate form. Molecular geometry and packing features: disordered solvent contribution. **Carbohydrate Research**, 310, n. 1-2, p. 1-8, Aug 1998. Article.

PUNDIR, C. S.; MALIK, A.; PREETY. Bio-sensing of organophosphorus pesticides: A review. **Biosensors & Bioelectronics**, 140, p. 5-17, Sep 2019. Review.

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.

SAMBROOK, M. R.; VINCENT, J. C.; EDE, J. A.; GASS, I. A. *et al.* Experimental and computational study of the inclusion complexes of beta-cyclodextrin with the chemical warfare agent soman (GD) and commonly used simulants. **Rsc Advances**, 7, n. 60, p. 38069-38076, 2017. Article.

SCHNEIDER, H. J.; HACKET, F.; RUDIGER, V.; IKEDA, H. NMR studies of cyclodextrins and cyclodextrin complexes. **Chemical Reviews**, 98, n. 5, p. 1755-1785, Jul-Aug 1998.

STEWART, J. J. P. Optimization of parameters for semiempirical methods VI: more modifications to the NDDO approximations and re-optimization of parameters. **Journal of Molecular Modeling**, 19, n. 1, p. 1-32, Jan 2013.

SUVARNA, V.; GUJAR, P.; MURAHARI, M. Complexation of phytochemicals with cyclodextrin derivatives - An insight. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, 88, p. 1122-1144, Apr 2017.

SZEJTLI, J. Introduction and general overview of cyclodextrin chemistry. **Chemical Reviews**, 98, n. 5, p. 1743-1753, Jul-Aug 1998.

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.

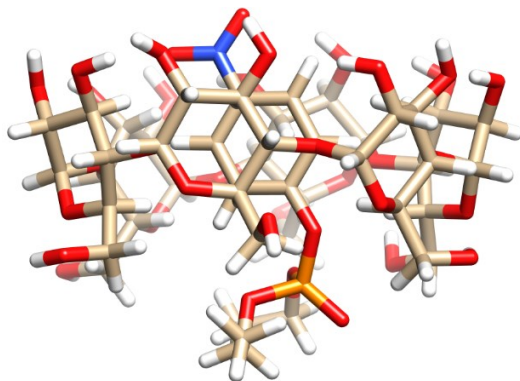
TEIXEIRA, M. G.; DE ASSIS, J. V.; SOARES, C. G. P.; VENANCIO, M. F. *et al.* Theoretical and Experimental Study of Inclusion Complexes Formed by Isoniazid and Modified beta-Cyclodextrins: H-1 NMR Structural Determination and Antibacterial Activity Evaluation. **Journal of Physical Chemistry B**, 118, n. 1, p. 81-93, Jan 2014. Article.

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 A – Arranjos dos sistemas supramoleculares

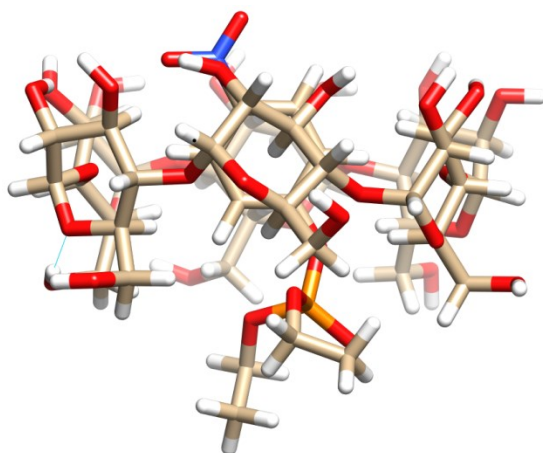
1 PRX@ α -CD

Estrutura: PRX@ α -CD-1



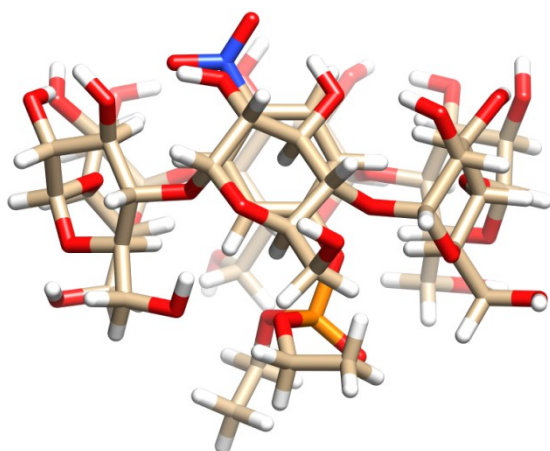
	Parâmetro
r	1,5
Θ	168
Φ	18
Euler α	189
Euler β	190
Euler γ	72
ΔG_{water}	-5,21 kcal.mol ⁻¹

Estrutura: PRX@ α -CD-2

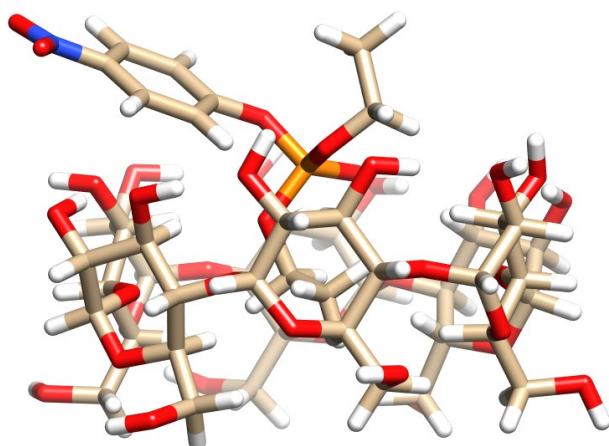


	Parâmetro
r	1,5
Θ	168
Φ	189
Euler α	76
Euler β	165
Euler γ	303
ΔG_{water}	-5,19 kcal.mol ⁻¹

Estrutura: PRX@ α -CD-4

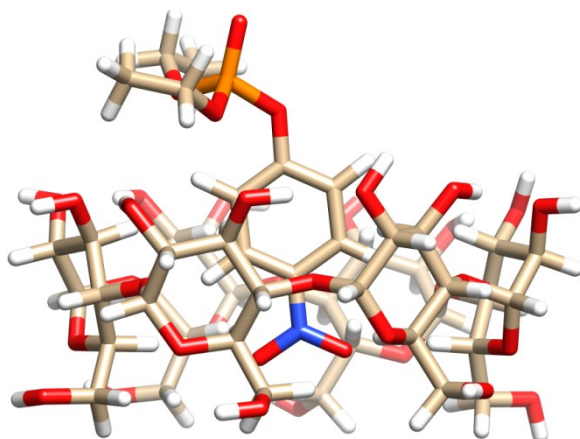


	Parâmetro
r	1,4
Θ	171
Φ	347
Euler α	229
Euler β	193
Euler γ	277
ΔG_{water}	-4,03 kcal.mol ⁻¹

Estrutura: PRX@ α -CD-7

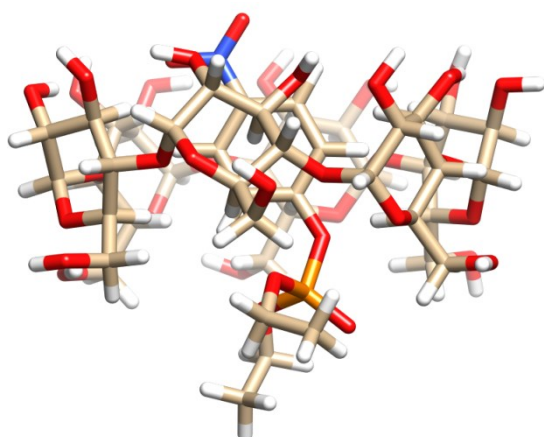
Parâmetro

r	4,2
Θ	26
Φ	132
Euler α	266
Euler β	240
Euler γ	45
ΔG_{water}	-3,65 kcal.mol ⁻¹

Estrutura: PRX@ α -CD-8

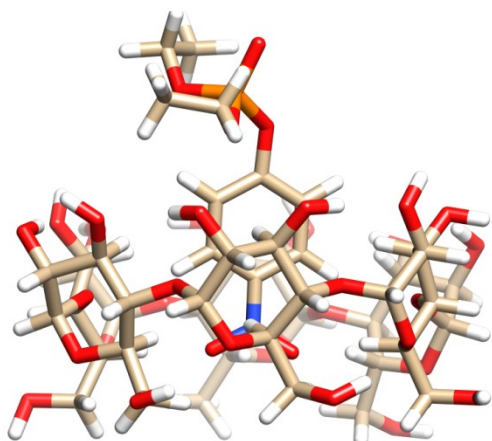
Parâmetro

r	3,6
Θ	22
Φ	101
Euler α	32
Euler β	26
Euler γ	83
ΔG_{water}	-3,63 kcal.mol ⁻¹

Estrutura: PRX@ α -CD-16

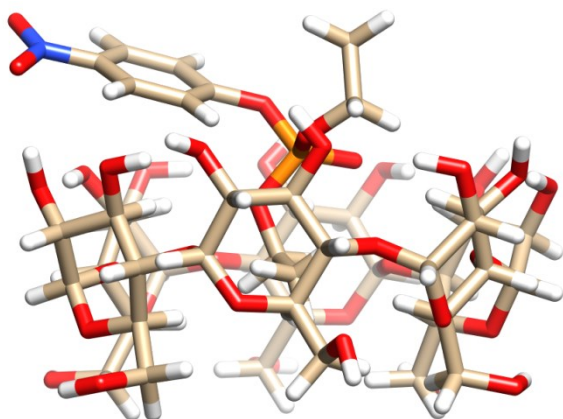
Parâmetro

r	1,6
Θ	167
Φ	198
Euler α	77
Euler β	164
Euler γ	303
ΔG_{water}	-3,28 kcal.mol ⁻¹

Estrutura: PRX@ α -CD-19

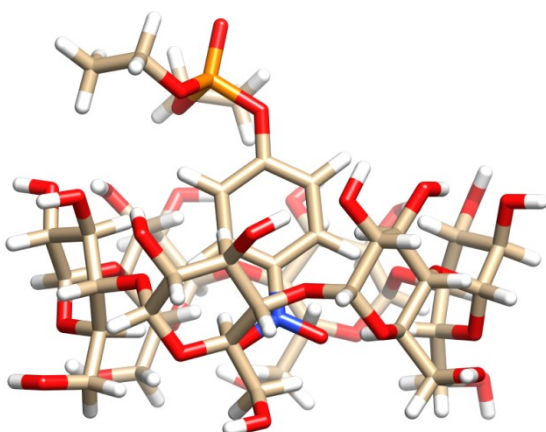
Parâmetro

r	3,9
Θ	20
Φ	326
Euler α	248
Euler β	337
Euler γ	42
ΔG_{water}	-3,19 kcal.mol ⁻¹

Estrutura: PRX@ α -CD-34

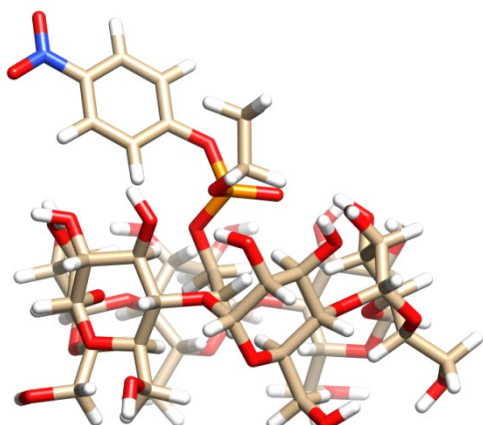
Parâmetro

r	4
Θ	26
Φ	126
Euler α	268
Euler β	245
Euler γ	50
ΔG_{water}	-2,86 kcal.mol ⁻¹

Estrutura: PRX@ α -CD-36

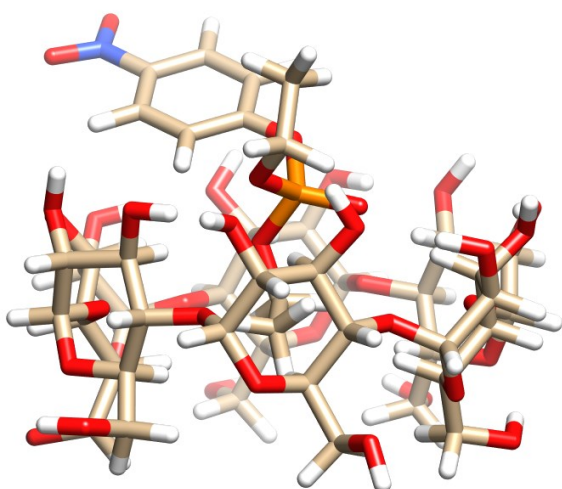
Parâmetro

r	3,6
Θ	21
Φ	49
Euler α	205
Euler β	334
Euler γ	301
ΔG_{water}	-2,85 kcal.mol ⁻¹

Estrutura: PRX@ α -CD-64

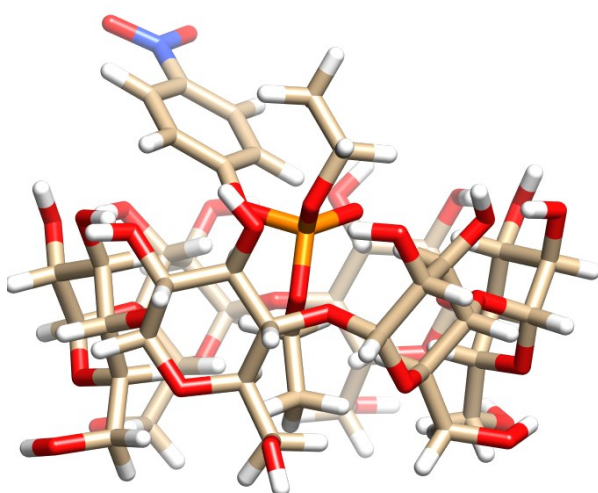
Parâmetro

r	5,1
Θ	23
Φ	31
Euler α	68
Euler β	133
Euler γ	340
ΔG_{water}	-2,67 kcal.mol ⁻¹

Estrutura: PRX@ α -CD-65

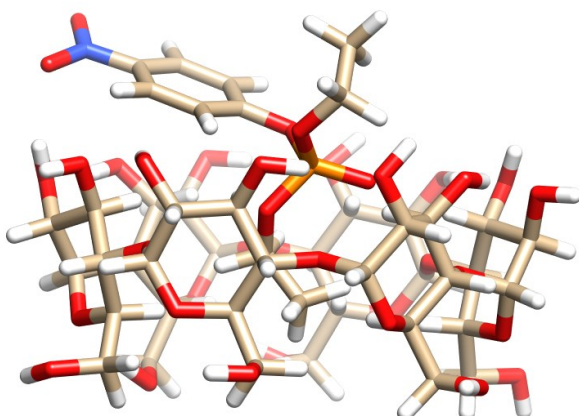
Parâmetro

r	4,2
Θ	26
Φ	145
Euler α	266
Euler β	239
Euler γ	34
ΔG_{water}	-2,67 kcal.mol ⁻¹

Estrutura: PRX@ α -CD-66

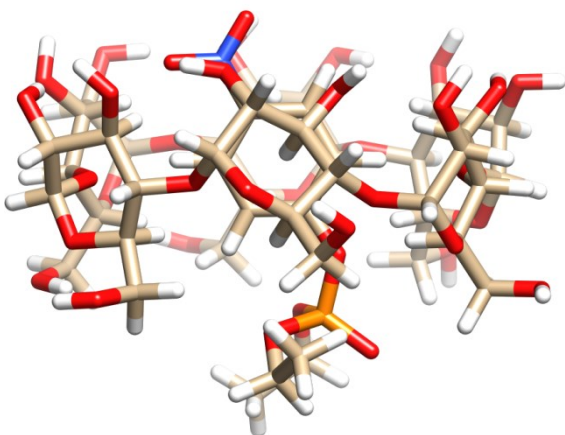
Parâmetro

r	3,6
Θ	21
Φ	140
Euler α	262
Euler β	227
Euler γ	52
ΔG_{water}	-2,64 kcal.mol ⁻¹

Estrutura: PRX@ α -CD-82

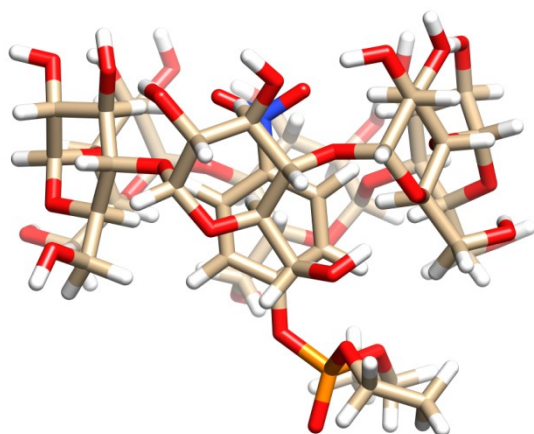
Parâmetro

r	3,8
Θ	24
Φ	244
Euler α	262
Euler β	245
Euler γ	303
ΔG_{water}	-2,41 kcal.mol ⁻¹

Estrutura: PRX@ α -CD-86

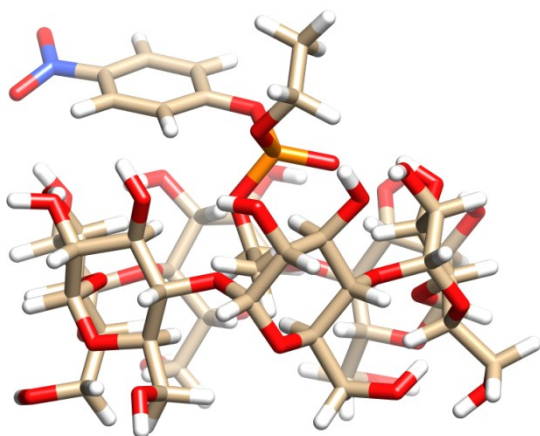
Parâmetro

r	1,7
Θ	174
Φ	98
Euler α	192
Euler β	194
Euler γ	275
ΔG_{water}	-2,38 kcal.mol ⁻¹

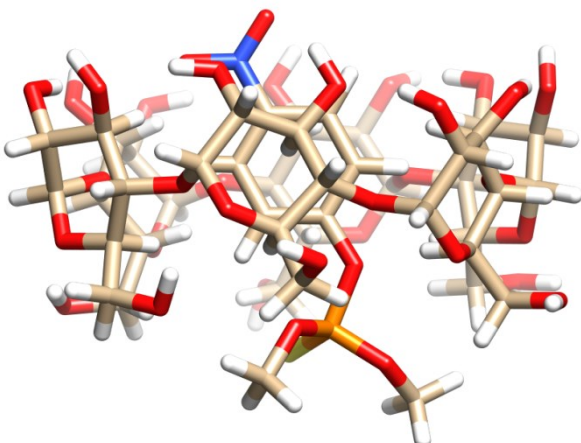
Estrutura: PRX@ α -CD-87

Parâmetro

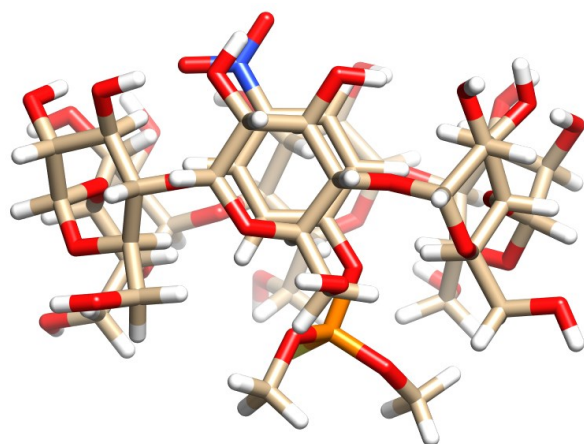
r	3,4
Θ	161
Φ	95
Euler α	187
Euler β	158
Euler γ	84
ΔG_{water}	-2,36 kcal.mol ⁻¹

Estrutura: PRX@ α -CD-92

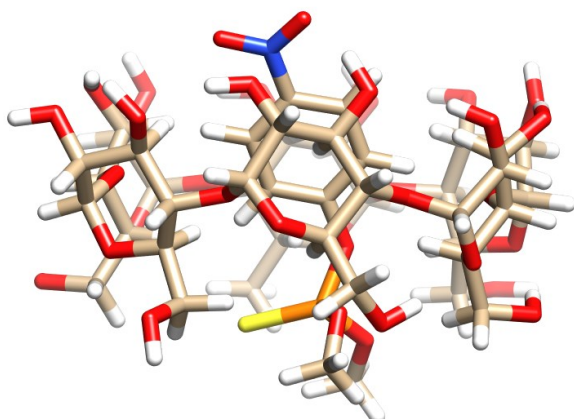
Parâmetro	
r	4,6
Θ	27
Φ	349
Euler α	100
Euler β	112
Euler γ	359
ΔG_{water}	-2,31 kcal.mol ⁻¹

2 MPTN@ α -CDEstrutura: MPTN@ α -CD-1

Parâmetro	
r	1,2
Θ	172
Φ	34
Euler α	292
Euler β	197
Euler γ	278
ΔG_{water}	-5,99 kcal.mol ⁻¹

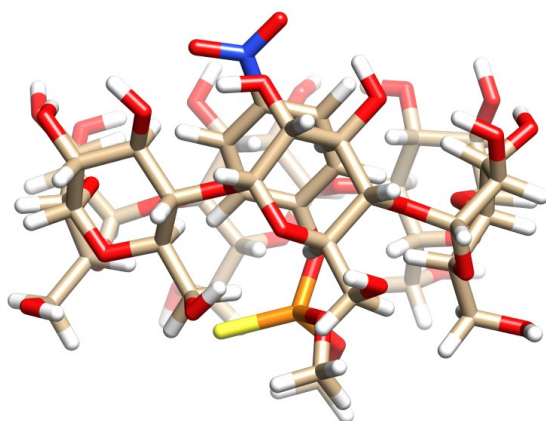
Estrutura: MPTN@ α -CD-8

Parâmetro	
r	1,1
Θ	176
Φ	319
Euler α	279
Euler β	196
Euler γ	89
ΔG_{water}	-4,32 kcal.mol ⁻¹

Estrutura: MPTN@ α -CD-10

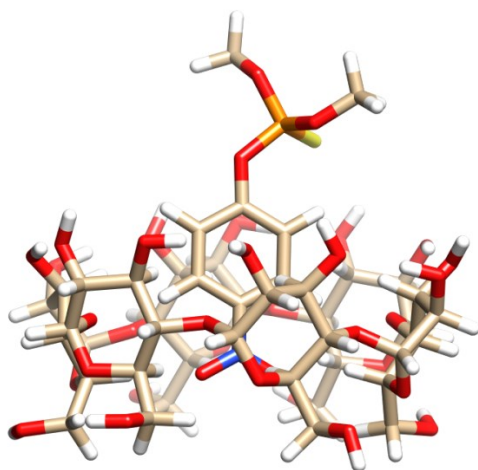
Parâmetro

r	0,7
Θ	169
Φ	175
Euler α	34
Euler β	197
Euler γ	39
ΔG_{water}	-4,06 kcal.mol ⁻¹

Estrutura: MPTN@ α -CD-11

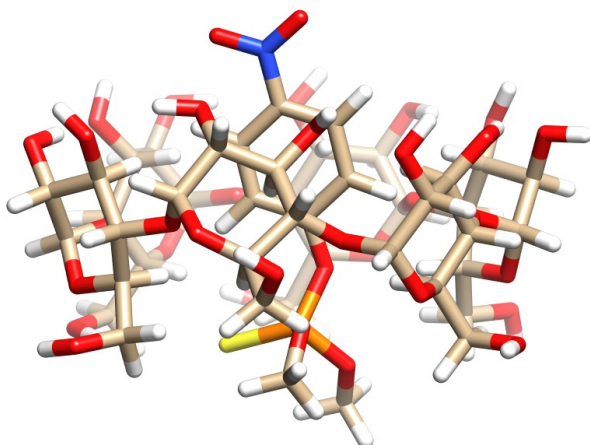
Parâmetro

r	0,7
Θ	177
Φ	243
Euler α	208
Euler β	164
Euler γ	28
ΔG_{water}	-4,04 kcal.mol ⁻¹

Estrutura: MPTN@ α -CD-13

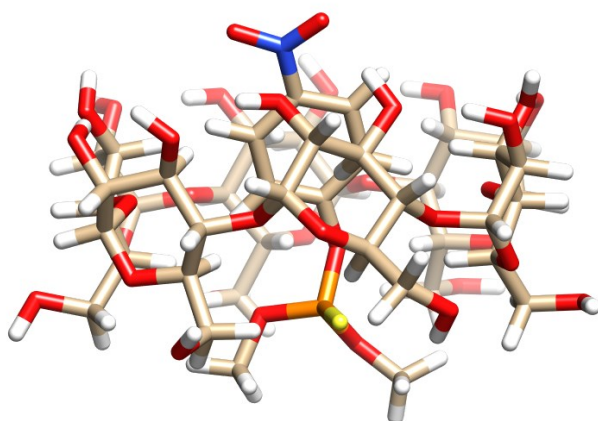
Parâmetro

r	3,8
Θ	14
Φ	306
Euler α	307
Euler β	344
Euler γ	55
ΔG_{water}	-3,99 kcal.mol ⁻¹

Estrutura: MPTN@ α -CD-19

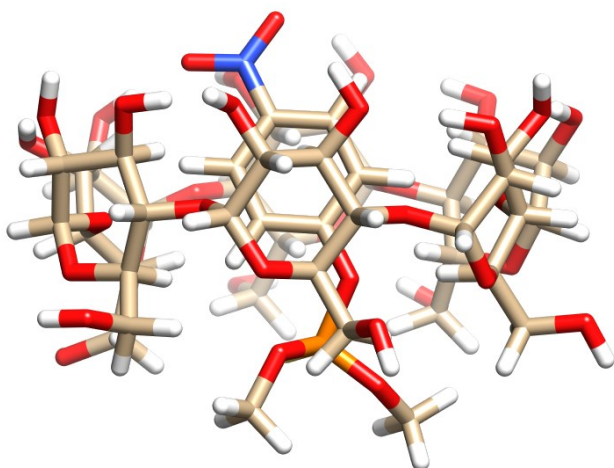
Parâmetro

r	0,4
Θ	159
Φ	353
Euler α	240
Euler β	175
Euler γ	61
ΔG_{water}	-3,73 kcal.mol ⁻¹

Estrutura: MPTN@ α -CD-28

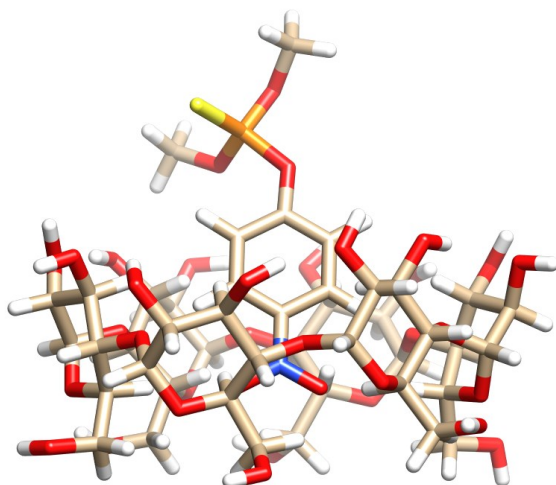
Parâmetro

r	0,5
Θ	150
Φ	175
Euler α	35
Euler β	191
Euler γ	38
ΔG_{water}	-3,62 kcal.mol ⁻¹

Estrutura: MPTN@ α -CD-32

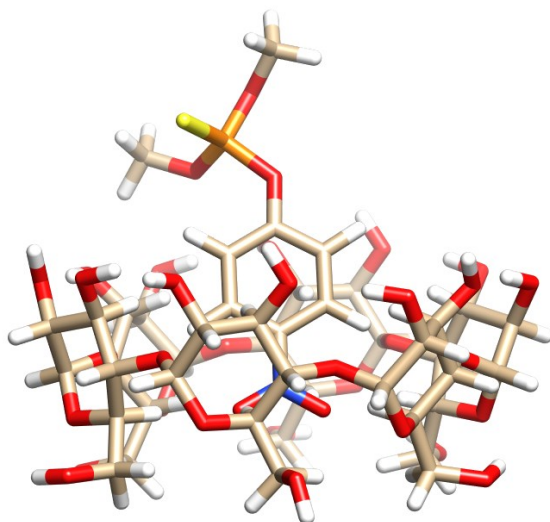
Parâmetro

r	0,9
Θ	172
Φ	31
Euler α	134
Euler β	164
Euler γ	301
ΔG_{water}	-3,51 kcal.mol ⁻¹

Estrutura: MPTN@ α -CD-34

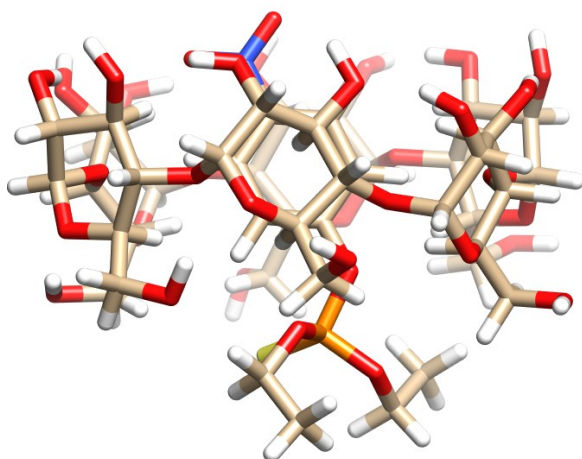
Parâmetro

r	4
Θ	22
Φ	6
Euler α	215
Euler β	337
Euler γ	348
ΔG_{water}	-3,49 kcal.mol ⁻¹

Estrutura: MPTN@ α -CD-65

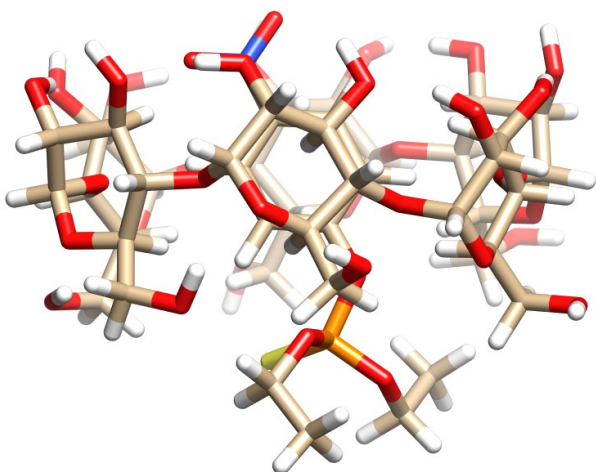
Parâmetro

r	3,9
Θ	21
Φ	21
Euler α	223
Euler β	338
Euler γ	336
ΔG_{water}	-3,13 kcal.mol ⁻¹

3 PTN@ α -CDEstrutura: PTN@ α -CD-N1

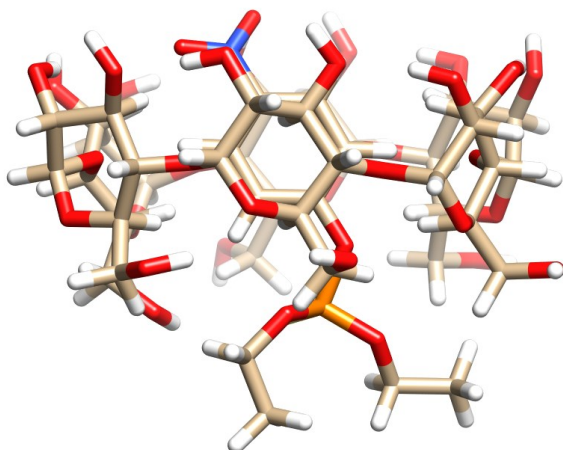
Parâmetro

r	1,9
Θ	171
Φ	18
Euler α	388
Euler β	197
Euler γ	300
ΔG_{water}	-5,15 kcal.mol ⁻¹

Estrutura: PTN@ α -CD-N5

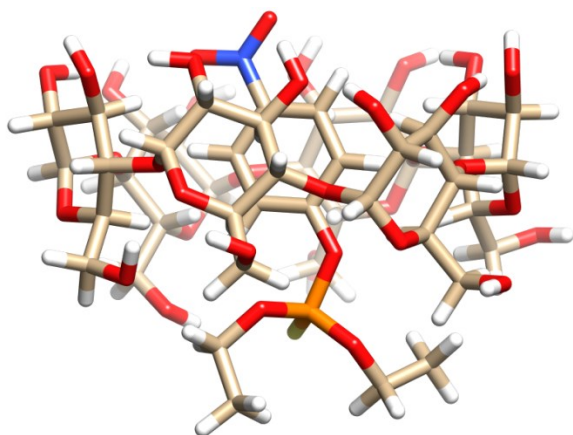
Parâmetro

r	2
Θ	172
Φ	16
Euler α	343
Euler β	197
Euler γ	303
ΔG_{water}	-4,02 kcal.mol ⁻¹

Estrutura: PTN@ α -CD-N40

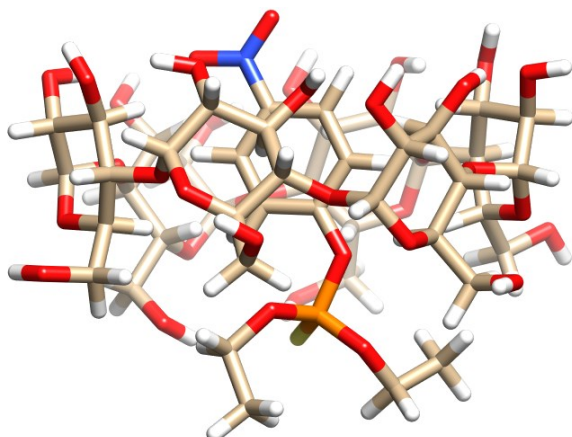
Parâmetro

r	1,8
Θ	174
Φ	95
Euler α	307
Euler β	199
Euler γ	290
ΔG_{water}	-3,93 kcal.mol ⁻¹

Estrutura: PTN@ α -CD-NA1

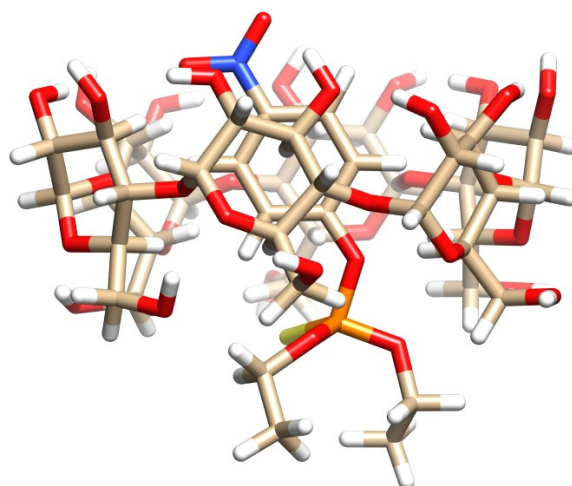
Parâmetro

r	1,8
Θ	175
Φ	36
Euler α	310
Euler β	196
Euler γ	284
ΔG_{water}	-6,84 kcal.mol ⁻¹

Estrutura: PTN@ α -CD-NA2

Parâmetro

r	1,7
Θ	177
Φ	58
Euler α	308
Euler β	194
Euler γ	283
ΔG_{water}	-5,55 kcal.mol ⁻¹

Estrutura: PTN@ α -CD-NA4

Parâmetro

r	1,6
Θ	172
Φ	51
Euler α	304
Euler β	197
Euler γ	277
ΔG_{water}	-4,48 kcal.mol ⁻¹

ANEXO B – Artigo elaborado e aceite (17 de junho de 2023)**Inclusion of paraoxon, parathion, and methyl parathion into α -cyclodextrin: a GFN2-xTB multi-equilibrium quantum study**

Jonathan Campos Marcelino, Carolina Lúcia Cardoso Ribeiro, Gleicy Teixeira, Erick Ferreira Lacerda, and Cleber Paulo Andrada Anconi*

University of Lavras, Institute of Natural Sciences, Department of Chemistry, Lavras-MG, 37200-900 Lavras, MG, Brazil;

Abstract

A new theoretical approach was recently addressed to predict cyclodextrin host-guest binding constants with the GFN2-xTB semiempirical quantum method. Within such a strategy, a set of starting supramolecular arrangements is automatically obtained through the UD-APARM software, and many optimized host-guest systems are used to obtain each binding constant. In the present work, within the scope of the multi-equilibrium treatment, we carried out a theoretical study concerning the host-guest systems formed with paraoxon (PRX), methyl-parathion (MPTN), and parathion (PTN) into α -cyclodextrin (α -CD), for which experimental data were addressed. Those guests correspond to pesticides in use, and their inclusion plays a role in remediation technology. The procedure for estimating binding constants for the host-guest system is discussed in terms of the ranges for the supramolecular parameters employed in exploring the GFN2-xTB Potential Energy Surface (PES). As a result, by investigating an unprecedented number of starting systems (3.076), we identified that proper exploration of the GFN2-xTB PES gives a reliable prediction of the binding constant in solution. Furthermore, with the study of different starting associations, for PTN/ α -CD, we found an excellent linear correlation ($R^2=0.987$) between GFN2-xTB data and experimental information, which, as in our previous study, supports the discussed methodology for application in predicting binding constants for CD-based host-guest systems.

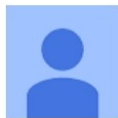
Keywords CD-based host-guest systems, GFN2-xTB semiempirical method, binding constant, UD-APARM, pesticides

*Corresponding author: cleberanconi@ufla.br

aceite

CLEBER PAULO ANDRADA ANCONI <cleberanconi@ufla.br>
Para: Jonathan Campos Marcelino <jonathan.marcelino@ifsudestemg.edu.br>

17 de junho de 2023 às 12:31



Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry <preethi.srinivasan@springernature.com>

10:46 (há 1 hora)

para mim

Dear Dr Anconi,

Re: "Inclusion of paraoxon, parathion, and methyl parathion into α -cyclodextrin: a GFN2-xTB multi-equilibrium quantum study"

We're delighted to let you know that your manuscript has been accepted for publication in Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry.

Editor comments

Thanks a lot for this interesting contribution.

Prior to publication, our production team will check the format of your manuscript to ensure that it conforms to the journal's requirements. They will be in touch shortly to request any necessary changes, or to confirm that none are needed.

Checking the proofs

Once we've prepared your paper for publication, you will receive a proof. At this stage, please check that the author list and affiliations are correct. For the main text, only errors that have been introduced during the production process, or those that directly compromise the scientific integrity of the paper, may be corrected.

As the corresponding (or nominated) author, you are responsible for the accuracy of all content, including spelling of names and current affiliations.

To ensure prompt publication, your proofs should be returned within two working days.

Publication policies

Acceptance of your manuscript is conditional on all authors agreeing to our publication policies at: <https://www.springernature.com/gp/policies/editorial-policies>

Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry is a transformative journal. This means it offers a hybrid publication model. When the journal accepts research for publication, the article may be published using either immediate gold open access or the subscription publishing route. For further information please visit <https://www.springernature.com/gp/open-research/transformative-journals>

Once again, thank you for choosing Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry, and we look forward to publishing your article.

Kind regards,

Stefan Kubik
Editor

Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry