

UFRRJ
INSTITUTO DE QUÍMICA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA ORGÂNICA

DISSERTAÇÃO

DETERMINAÇÃO DAS CONFORMAÇÕES MAIS ESTÁVEIS
DA ISOMALTOSE
 α -D-glicopironasil-(1→6)-D-glicose

FÁBIO JAVARONI

2007



**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA ORGÂNICA**

**DETERMINAÇÃO DAS CONFORMAÇÕES MAIS ESTÁVEIS DA
ISOMALTOSE
 *α -D-glicopironasil-(1 \rightarrow 6)-D-glicose***

FÁBIO JAVARONI

Sob a orientação da Professora
Dra. Clarissa Oliveira da Silva

e Co-orientação do Professor
Dr. Aurélio Baird Buarque Ferreira

Dissertação submetida como requisito parcial para a obtenção do grau de **Mestre em Ciências**, no curso de Pós-Graduação em Química Orgânica.

Seropédica, RJ
Março de 2007

547.78

J42d

T

Javaroni, Fábio, 1964-

Determinação das conformações mais estáveis da isomaltose α -D-glicopiranosil-(1-6)-D-glicose / Fábio Javaroni. - 2007.

61 f. : il.

Orientadora: Clarissa Oliveira da Silva.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Instituto de Química.

Bibliografia: f. 34-35.

1. Açúcares (Química orgânica) - Conformação - Teses. 2. Moléculas - Conformação - Teses. 3. Mecânica quântica Teses. I. Silva, Clarissa Oliveira da, 1970 - II. Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro. Instituto de Química. III. Título.

**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE QUÍMICA
CURSO DE PÓS GRADUAÇÃO EM QUÍMICA ORGÂNICA**

FÁBIO JAVARONI

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências, no Curso de Pós-Graduação em Química Orgânica, área de concentração em Química Orgânica.

DISSERTAÇÃO APROVADA EM 09/03/2007

Clarissa Oliveira da Silva, D. Sc. , UFRRJ

Aurélio Baird Buarque Ferreira, D. Sc. , UFRRJ

Marco Antônio Chaer Nascimento, D. Sc. , UFRJ

Vitor Francisco Ferreira, D. Sc. , UFF

Carlos Maurício Rabello de Sant'Anna, D. Sc. , UFRRJ

À minha esposa Daniela, meus filhos Eduarda e Bruno, meus pais Shirley e João, meus irmãos Daniela, Mauro e Valter que sempre enxergam, no meio dos meus muitos defeitos, as minhas melhores qualidades.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora e professora Clarissa Oliveira da Silva, com a sua capacidade infinita e iniciativa pioneira, responsável pela abertura e funcionamento da área de Físico--Química do curso de pós-graduação em Química da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, da qual faço parte.

Ao meu co-orientador e professor de Química Orgânica, Aurélio Baird Buarque Ferreira, da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, responsável por empolgantes aulas que vieram a despertar em mim o gosto pela Química.

Aos meus professores Rosane Nora Castro, Carlos Maurício Rabello de Sant' Anna, Mário Geraldo de Carvalho e João Batista Neves da Costa, que tiveram a paciência de ensinar além da química avançada, a química básica que me faltava.

Aos colegas do grupo de pesquisa em Química Teórica e a todos os colegas e demais professores do curso de Química da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, por me acolherem indistintamente, fazendo de tudo para que eu me sentisse sempre como se estivesse em minha própria casa.

Ao professor Marco Antônio Chaer Nascimento e ao seu grupo de química teórica da Universidade Federal do Rio de Janeiro, por nos permitir o livre acesso às suas facilidades computacionais.

RESUMO

JAVARONI, Fábio. **Determinação das conformações mais estáveis da isomaltose α -D-glicopironasil-(1 \rightarrow 6)-D-glicose.** 2007. 67 p. Dissertação (Mestrado em Química Orgânica) - Instituto de Química, Departamento de Química, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2007.

Sabendo-se que a conformação das moléculas de dissacarídeos é definida pela energia de rotação da ligação glicosídica definida pelos ângulos diedros Φ (phi) e Ψ (psi) e Ω (ômega), quando este existir), o nosso trabalho consistiu na definição de um conjunto de valores de ângulos que permitem à molécula da isomaltose alcançar conformações estáveis, em fase gasosa e em solução aquosa. Para alcançarmos este objetivo, fizemos uma varredura nos ângulos diedros Φ (phi), Ψ (psi) da molécula, com o auxílio de um método teórico computacional *ab initio*, baseando-nos apenas nas leis da mecânica quântica. Apesar de envolver um elevado tempo computacional, este método descreve quantitativamente propriedades da molécula que dependem da sua distribuição eletrônica, tais como o efeito exo-anomérico e as ligações hidrogênio. Os dados experimentais disponíveis na literatura para a isomaltose são muito escassos e os dados teóricos bastante divergentes em seus resultados, o que novamente justifica a escolha deste método. De posse dos valores de energia obtidos pela varredura nos ângulos glicosídicos, foram construídos mapas conformacionais (gráficos que representam os valores de energia em função do respectivo valor que cada ângulo Φ , Ψ e Ω assume numa dada conformação). A partir dos mapas conformacionais, foram identificadas as respectivas regiões de energia mínima, representadas por confôrmeros cujas geometrias foram selecionadas. Constatou-se também que a solvatação destas estruturas não cria novas regiões de estabilidade. Para estas estruturas finais foram realizados cálculos de frequência vibracional, tanto para propriamente caracterizar estas estruturas como mínimos de energia como para possibilitar a incorporação das correções térmicas e entrópicas. Todos os cálculos foram realizados em nível HF com uma base do tipo 6-31G(d,p), uma descrição adequada para a investigação da geometria de carboidratos. Os cálculos em solução foram realizados com o modelo de solvatação "Polarizable Continuum Model" (PCM). Foram obtidas um total de 18 regiões de estabilidade, fazendo da isomaltose a molécula com o maior número de confôrmeros estáveis de baixa energia dentre todos os dissacarídeos formados por duas unidades de glicose, comprovando que a rotação de sua ligação glicosídica possui um elevado grau de liberdade, devido ao fato de que esta peculiar ligação $\alpha(1,6)$ permite uma maior distância entre as duas unidades glicosídicas. Esta maior flexibilidade, não teria uma associação direta com a maior solubilidade (grau de solvatação) da molécula. Para uma relação mais direta com o grau de solvatação, outros parâmetros foram investigados neste trabalho, como, por exemplo, o momento de dipolo da molécula.

Palavras chaves: Isomaltose. Mapa conformacional. Ângulo diedro glicosídico.

ABSTRACT

JAVARONI, Fábio. **Determination of the most stable conformations of isomaltose α -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 6)-D-glucose.** 2007. 67 p. Dissertation (Master Science in Organic Chemistry) Instituto de Química, Departamento de Química, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2007.

Knowing that the conformation of disaccharide molecules is defined by the energy of rotation of the glycosidic linkage defined by dihedral angles Φ (phi) and Ψ (psi) and Ω (omega), when it exists), our work has consisted by the definition of a set of values of angles that allow to the isomaltose molecule to reach stable conformations of low energy, in gas phase and aqueous solution. To reach this objective, we have performed scannings on the dihedral angles Φ (phi) and Ψ (psi) of the molecule, with the aid of an *ab initio* computational theoretical method, based only on the laws of the quantum mechanics. Although it takes much computational times, this method describes quantitatively properties of the molecule that depend on its electronic distribution, such as the exo-anomeric effect and hydrogen bonds. The available experimental data in the literature for isomaltose are very scarce and the theoretical data are divergent in its results, thus justifying again the choice of this method. From the calculations performed, conformational maps (graphics that represent the energy values as a function of the respective values of each angle Φ , Ψ e Ω exactly assumes in one given conformation) were built. From the conformational maps, regions of minimum energy were identified. Solvation does not create new regions of stability. For the final structures, calculations of vibrational frequency were carried out, to properly characterize these structures as energy minimum and to make possible the incorporation of thermal and entropic corrections. All the calculations were carried out at HF level with a 6-31G(d,p) basis set, a description suited for carbohydrates. The calculations in solution were carried out with the "Polarizable Continuum Model" (PCM). A total of 18 regions of stability were obtained, making of isomaltose the molecule with the highest number of stable conformations of low energy among all the existing disaccharides with two glucose units, proving that the rotation of its glycosidic linkage have a degree of freedom with a low barrier, since this peculiar linkage $\alpha(1,6)$ allows a larger distance between the two glycosidic units. This higher flexibility does not have a direct association with the high solubility (solvation degree) of the molecule. For a more direct relationship with the solvation degree, other parameters were investigated in this work, as, for example, the dipole moment of the molecule.

Key words: Isomaltose. Conformational map. Glycosidic dihedral angle.

TABELAS

Tabela 1 – Geometrias iniciais para a isomaltose.	13
Tabela 2 – Onze regiões de estabilidade no mapa conformacional da isomaltose, confômero TG.	15
Tabela 3 – Treze regiões de estabilidade no mapa conformacional da isomaltose, confômero GT.	16
Tabela 4 – Doze regiões de estabilidade no mapa conformacional da isomaltose, confômero GG.	17
Tabela 5 – Ângulos diedros \varnothing e Ψ obtidos após uma otimização total dos parâmetros geométricos dos confômeros das tabelas 1, 2 e 3.	18
Tabela 6 – Valores para os ângulos diedros \varnothing e Ψ para o confômero GT em fase gasosa e em solução, otimizados em cada fase.	20
Tabela 7 – Valores de energia, em kcal/mol, envolvidos no cálculo das populações de Boltzmann em fase gasosa (p_i^{gas}) e em solução aquosa (p_i^{sol}).	21
Tabela 8 – População de Boltzmann ($p_i^{\text{sol}}(\%)$) e constante de acoplamento de spin heteronuclear ($^3J_{i,C,H}(\text{Hz})$) para cada confômero.	26
Tabela 9 – Valores médios de $^3J_{C^6,H1}$, $^3J_{C1,H^6}$ e $^3J_{C1,H^{16}}$ calculados e experimentais da isomaltose.	27
Tabela 10 – N° de confômeros da isomaltose em função do ângulo Ω .	28
Tabela 11 – Geometria (ângulos \varnothing , Ψ e Ω , em graus) e da abundância relativa (população de Boltzmann, em solução) de cada região de estabilidade da molécula da isomaltose.	29
Tabela 12 – Valores de $^3J_{C,H}$ calculados e experimentais nas diversas metodologias.	31

FIGURAS

- Figura 1** – Definição dos ângulos diedros \emptyset : (O5-C1-O1-C6'); Ψ : (C1-O1-C6'-C5'); Ω :(O1-C6'-C5'-O5') da ligação glicosídica α (1,6) da isomaltose. As unidades não redutora e redutora são referidas por **1** e **2**, respectivamente. **1**
- Figura 2** – Aproximação de Born-Oppenheimer para a molécula de H_2^+ . **5**
- Figura 3** – Exemplo de cavidade para uma geometria de um dissacarídeo. **8**
- Figura 4a** – Definição dos ângulos diedros \emptyset : (O5-C1-O1-C6'); Ψ : (C1-O1-C6'-C5'); Ω :(O1-C6'-C5'-O5') da ligação glicosídica α (1,6) da isomaltose. As unidades não redutora e redutora são referidas por **1** e **2**, respectivamente. **10**
- Figura 4b** – Conformação GT, TG e GG da isomaltose. **10**
- Figura 5** – Esquema contendo as principais etapas dos cálculos executados. **12**
- Figura 6** – Geometrias de partida da isomaltose na conformação TG ($\Omega = 180^\circ$), GT ($\Omega = 60^\circ$) e GG ($\Omega = -60^\circ$), respectivamente. **13**
- Figura 7** – Mapa conformacional relaxado para a isomaltose TG, em nível HF/6-31G (d, p), 144 pontos. Os valores de energia estão em kcal/mol. **15**
- Figura 8** – Mapa conformacional relaxado para a isomaltose GT, em nível HF/6-31G (d, p), 144 pontos. Os valores de energia estão em kcal/mol. **16**
- Figura 9** – Mapa conformacional relaxado para a isomaltose GG, em nível HF/6-31G (d, p), 144 pontos. Os valores de energia estão em kcal/mol. **17**
- Figura 10** – Valores dos ângulos diedros \emptyset e Ψ dos confôrmeros da Tabela 5. **19**
- Figura 11** – Valores para os ângulos diedros \emptyset e Ψ para o confôrmero GT em fase gasosa e em solução, otimizados em cada fase (Tabela 6). **20**
- Figura 12** – Valores de energia livre de Gibb's relativas (ΔG) envolvidas no cálculo das populações de Boltzmann (%), para o cônformero TG em fase gasosa. **22**
- Figura 13** – Valores de energia livre de Gibb's relativas (ΔG) envolvidas no cálculo das populações de Boltzmann (%), para o cônformero TG em solução aquosa. **22**
- Figura 14** – Valores de energia livre de Gibb's relativas (ΔG) envolvidas no cálculo das populações de Boltzmann (%), para o cônformero GT em fase gasosa. **23**
- Figura 15** – Valores de energia livre de Gibb's relativas (ΔG) envolvidas no cálculo das populações de Boltzmann (%), para o cônformero GT em solução aquosa. **23**
- Figura 16** – Valores de energia livre de Gibb's relativas (ΔG) envolvidas no cálculo das populações de Boltzmann (%), para o cônformero GG em fase gasosa. **24**

Figura 17 – Valores de energia livre de Gibb's relativas (ΔG) envolvidas no cálculo das populações de Boltzmann (%), para o cômformero GG em solução aquosa. **24**

Figura 18 – Gráfico da energia interna à $T=0$ °C (ΔU), da energia livre de Gibb's em fase gasosa, à $T=25$ °C (ΔG_{gas}), e da energia livre de Gibb's em solução aquosa, à $T=25$ °C (ΔG_{sol}) O cômformero TG-A é o mínimo global absoluto (referência). **25**

Figura 19 – Definição do ângulo diedro ϕ , segundo as seqüências: $H_1-C_1-O_1-C'_6$, $H'_6-C'_6-O_1-C_1$ e $H''_6-C''_6-O_1-C_1$ para o cálculo das constantes de acoplamento de spin heteronuclear $^3J_{C,H}$. **26**

Figura 20 – Comparação dos números de regiões de energia mínima (tabela 10). **28**

Figura 21 – Comparação da abundância relativa das regiões de energia mínima para os cômformeros TG, GT e GG. **30**

Figura 22 – Comparação dos valores de $^3J_{C,H}$ calculados nas diversas metodologias com os respectivos valores experimentais. **32**

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO DE LITERATURA	2
3 TEORIA	4
3.1 Método Quântico <i>ab initio</i> Hartree-Fock (HF)	4
4 METODOLOGIA	10
4.1 Os Ângulos Diedros da Ligação Glicosídica $\alpha(1,6)$ da Molécula da Isomaltose	10
5 RESULTADOS	13
5.1 Geometrias de Partida	13
5.2 Mapas Conformacionais	14
5.2.1 Mapa Conformacional para o confômero TG	14
5.2.2 Mapa Conformacional para o confômero GT	14
5.2.3 Mapa Conformacional para o confômero GG	14
5.3 Otimização dos Parâmetros Geométricos	18
5.4 Solvatação	19
5.5 Cálculo das Populações em Fase Gasosa e em Solução Aquosa	20
5.6 Cálculo de $^3J_{C,H}$	25
5.7 Discussão dos resultados e comparação com outros dados encontrados na Literatura	27
6 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	33
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34
ANEXOS	36

1. INTRODUÇÃO

A molécula α -D-glicopiranosil-(1 \rightarrow 6)-D-glicose, objeto de nosso estudo, a partir de agora simplesmente denominada pelo nome de isomaltose, é um dissacarídeo composto por duas unidades de glicose (glicopiranosose) interligadas através de uma ligação glicosídica do tipo α (1,6).¹ Os ângulos glicosídicos Φ (phi), Ψ (psi) e Ω (ômega) são definidos na Figura 1.

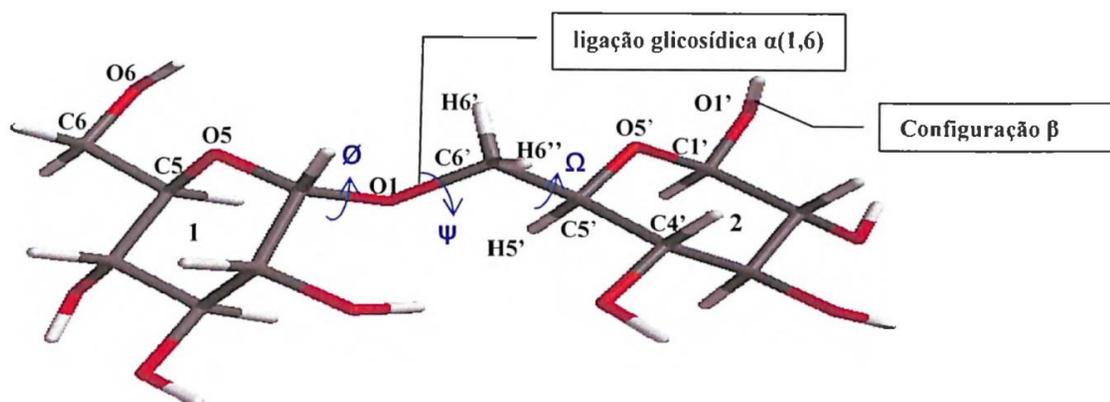


Figura 1 – Definição dos ângulos diedros Φ : (O5-C1-O1-C6'); Ψ : (C1-O1-C6'-C5'); Ω :(O1-C6'-C5'-O5') da ligação glicosídica α (1,6) da isomaltose. As unidades não redutora e redutora são referidas por **1** e **2**, respectivamente.

Tanto a isomaltose, quanto a maltose (“açúcar do malte”), foram identificadas pela primeira vez no malte obtido da fermentação de grãos de cevada (amido). O amido possui dois componentes: a amilose, um polímero linear de glicose composto somente de ligações α (1,4) (maltose); e a amilopectina, um polímero de glicose composto de cadeias curtas de ligações α (1,4) intercaladas por ramificações, através da ligação α (1,6) (isomaltose), a cada trinta resíduos, aproximadamente.

A amilopectina é mais solúvel em água do que a amilose, propriedade esta que frequentemente é associada à maior flexibilidade da ligação α (1,6) em relação à ligação α (1,4).² De fato, como veremos no decorrer do nosso trabalho, a ligação α (1,6) permite um maior grau de liberdade em relação aos valores dos ângulos glicosídicos, fazendo com que a isomaltose seja a molécula com maior número de conformeros estáveis de baixa energia dentre todos os dissacarídeos formados por duas unidades de glicose. É importante ressaltar que isto não tem uma associação direta com a maior solubilidade (grau de solvatação) da molécula, diferentemente do que afirmam alguns autores.²

A caracterização estrutural da ligação glicosídica α (1,6) da amilopectina e de outros compostos que possuem esta ligação é um grande desafio para os métodos teóricos existentes atualmente, devido à grande divergência entre os resultados obtidos até agora.^{2-3,4}

A ligação glicosídica α (1,6) está presente em diversos compostos orgânicos complexos. O amido e o glicogênio são apenas os exemplos mais conhecidos. O estudo das formas e funções destes requer que, em uma primeira etapa, as diversas variáveis envolvidas sejam separadas e estudadas independentemente. Numa etapa posterior, os resultados obtidos são então analisados juntamente com outros e podem auxiliar no estudo do efeito das interações existentes entre as partes do sistema total ou servir como base de comparação com outras ligações semelhantes. Neste contexto, a isomaltose é o modelo mais simples possível para representar a ligação glicosídica α (1,6).

2. REVISÃO DE LITERATURA

Estudos teóricos anteriores utilizaram diferentes métodos computacionais no estudo conformacional de carboidratos.^{3,4} Os trabalhos pioneiros usavam esferas de raios fixos para representar os átomos na molécula (métodos clássicos de mecânica molecular, com campos de força contendo apenas funções representativas da energia potencial eletrostática e das energias vibracionais de estiramento).

Trabalhos posteriores com dissacarídeos mantiveram rígidos os átomos dos dois anéis, porém introduziram novas funções para representar as energias de van der Waals e as energias de rotação (torsional) dos ângulos diedros da ligação glicosídica, bem como dos ângulos adjacentes à ligação glicosídica, permitindo assim um relaxamento destes ângulos principais. Em todos estes trabalhos, a orientação do terceiro ângulo diedro Ω (ômega) foi mantida constante nas três posições de menor energia TG, GG e GT (Esta nomenclatura é descrita no item 4 (pág. 16)). As regiões de energia mínima eram então obtidas através da rotação dos outros dois ângulos glicosídicos Φ (phi) e Ψ (psi).^{3,4}

Um avanço surgiu quando se iniciaram os estudos, ainda baseados na mecânica molecular, que permitiam uma otimização completa dos anéis, ou seja, o relaxamento completo de todas as ligações existentes nos anéis, com exceção dos ângulos glicosídicos Φ (phi) e Ψ (psi), cujos valores sofriam incrementos constantes de 20° ou 30°.³

Atualmente, trabalhos recentes de análise conformacional de dissacarídeos, utilizando métodos quânticos semi-empíricos⁴ e *ab initio*,^{5,6} contém mapas conformacionais rígidos (aproximação cujos anéis, chamados de resíduos, não têm os seus parâmetros geométricos otimizados) e mapas conformacionais relaxados (otimização completa de todos os parâmetros geométricos).^{5,6}

Em um trabalho desenvolvido para a lactose⁵ (β -D-galactopiranosil-(1 \rightarrow 4)- α -D-glucopiranosose), foram construídos mapas conformacionais rígidos e relaxados para a molécula em fase gasosa e somente rígido em solução aquosa, adotando um método *ab initio* para os cálculos e o método PCM (“Polarizable Continuum Models”) para representar o solvente. O mapa obtido em solução aquosa mostra as regiões de mínimo de energia nas mesmas posições das regiões encontradas no mapa calculado em fase gasosa. Os resultados obtidos para a constante de acoplamento de spin heteronuclear ($^3J_{C,H}$) estão em concordância com os valores experimentais, confirmando a validade dos métodos utilizados e permitindo-se concluir que o mapa conformacional rígido é totalmente capaz de prever as regiões de mínimo de energia da superfície de energia potencial da lactose.

Em relação ao meio em que o sistema se encontra, se como molécula isolada ou em uma solução aquosa, podemos citar o estudo de DA SILVA&NASCIMENTO (2004),⁶ no desenvolvimento de um protótipo de ligação glicosídica, onde se demonstrou que o efeito da solvatação não cria novas regiões de energia mínima, mas simplesmente altera os valores das energias relativas dos confôrmeros obtidos em fase gasosa, alterando, portanto, os valores relativos das populações de Boltzmann.

Seguindo o mesmo protocolo desenvolvido por DA SILVA&NASCIMENTO,⁵ neste trabalho calculamos o mapa conformacional rígido *ab initio* em fase gasosa para a molécula de isomaltose. Utilizamos as regiões de energia mínima obtidas para um posterior cálculo de solvatação, com o modelo PCM.

TVAROSKA&PÉREZ (1990),⁴ em uma análise pioneira, identificaram 18 regiões distintas de estabilidade para a molécula de isomaltose, baseando-se inicialmente no método clássico de mecânica molecular. Neste mesmo trabalho, estas regiões, representadas por estruturas rígidas, foram também otimizadas através do método quântico semi-empírico PCILO (“Perturbative Configuration Interaction with Localized Orbitals”), reduzindo-se a 15

mínimos de energia. Apesar de apresentar muitas regiões de estabilidade, este trabalho encontrou resultados um pouco discrepantes no cálculo da constante de acoplamento heteronuclear ($^3J_{C,H}$), se comparados com os dados experimentais⁷ obtidos através de análise de ressonância magnética nuclear para amostras de isomaltose purificada.

DOWD *et al.* (1994),³ utilizaram o método clássico de mecânica molecular MM3 (92) na obtenção do mapa conformacional relaxado da isomaltose, apresentando também resultados um pouco discrepantes para a constante de acoplamento heteronuclear ($^3J_{C,H}$), se comparados com os dados experimentais obtidos.⁷ Além disto, foram encontrados apenas seis regiões de energia mínima.³

BEST & NAIDOO (2001),² acreditam que as conformações da isomaltose, assim como a dos demais dissacarídeos glicosídeos, são principalmente definidas pelos valores dos ângulos diedros glicosídicos. A isomaltose, por possuir três ângulos glicosídicos (ligação $\alpha(1,6)$), é muito mais flexível se comparada com outros dissacarídeos, como, por exemplo, a maltose com apenas dois ângulos glicosídicos (ligação $\alpha(1,4)$).² Os autores acreditam que esta grande flexibilidade da isomaltose esteja diretamente relacionada à grande solubilidade ou grau de solvatação deste dissacarídeo. Neste mesmo trabalho,² onde o estudo da isomaltose foi feito com métodos de dinâmica molecular, estes autores encontraram o confômero TG com uma abundância relativa bem menor do que os confômeros GT e GG.

Não foi encontrado nenhum trabalho de obtenção dos confômeros mais estáveis da isomaltose utilizando qualquer método quântico *ab initio*.

3. TEORIA

3.1 Método Quântico *ab initio* Hartree-Fock (HF)

O método quântico considera as interações entre os elétrons e entre os elétrons e os núcleos em suas equações e, portanto, suas descrições ondulatórias permitem prever as propriedades de sistemas atômicos e moleculares que dependem da sua distribuição eletrônica. Se as soluções destas equações são geradas sem a utilização de dados experimentais, os métodos são denominados *ab initio*. Tais cálculos eletrônicos envolvem a resolução de uma equação denominada equação de Schrödinger que, na forma independente do tempo, se escreve como:⁸

$$H_{total}\Psi_{total} = E_{total}\Psi_{total} \quad (1)$$

A equação de Schrödinger completa, somente tem solução exata para duas partículas. A equação de Schrödinger pode, no entanto, ser separada em uma parte que descreve a função eletrônica para uma determinada geometria nuclear, e outra parte que descreve a função de onda nuclear, onde a energia da função de onda eletrônica assume o papel de energia potencial. A função de onda eletrônica (R,r) depende parametricamente das coordenadas nucleares R , porém não depende dos momentos nucleares (cinética). Assim, o hamiltoniano eletrônico (H) não depende da componente nuclear cinética (T_n):⁸

$$H_{total} = H_e + T_n \quad (2)$$

O hamiltoniano eletrônico (H_e) depende da componente eletrônica cinética (T_e) e dos potenciais devido às atrações núcleo-elétron (V_{ne}) e devido às repulsões elétron-elétron (V_{ee}). Os elétrons são também influenciados pelo potencial devido à repulsão núcleo-núcleo (V_{nn}), que é constante para cada geometria nuclear.

$$H_e = T_e + V_{ne} + V_{ee} + V_{nn} \quad (3)$$

Onde:

$$T_e = -\sum_i^N \frac{1}{2} \nabla_i^2 \quad (4)$$

$$V_{ee} = \sum_i^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{|r_i - r_j|} \quad (6)$$

$$V_{ne} = -\sum_i^N \sum_a \frac{Z_a}{|R_a - r_i|} \quad (5)$$

$$V_{nn} = \sum_a \sum_{b>a} \frac{Z_a Z_b}{|R_a - R_b|} \quad (7)$$

Sendo a função de onda total o produto da função de onda nuclear e da função de onda eletrônica:

$$\Psi_{total}(R, r) = \Psi_n(R) \psi_e(R, r) \quad (8)$$

Esta separação, chamada de aproximação de Bom-Oppenheimer, pode ser associada fisicamente à imagem dos núcleos movendo-se sobre uma superfície de energia potencial (PES), que são as soluções para a equação de Schrödinger eletrônica. Assim, a resolução da equação de Schrödinger eletrônica para uma determinada geometria nuclear (equação 9) fornece a energia da função de onda eletrônica (E_e), que assume o papel de energia potencial na resolução da equação de Schrödinger nuclear (equação 10),⁸ não abordada neste trabalho.

$$H_e \psi_e(R, r) = E_e(R) \psi_e(R, r) \quad (9)$$

$$(T_n + E_e(R)) \Psi_n(R) = E_{total} \Psi_n(R) \quad (10)$$

A Figura 2 mostra a construção dos pontos estacionários da curva de energia potencial da molécula de H_2^+ ($V_{ee} = 0$), pela aproximação de Bom-Oppenheimer. O cálculo é repetido até que a energia mínima correspondente aos núcleos estacionários no equilíbrio é alcançada:

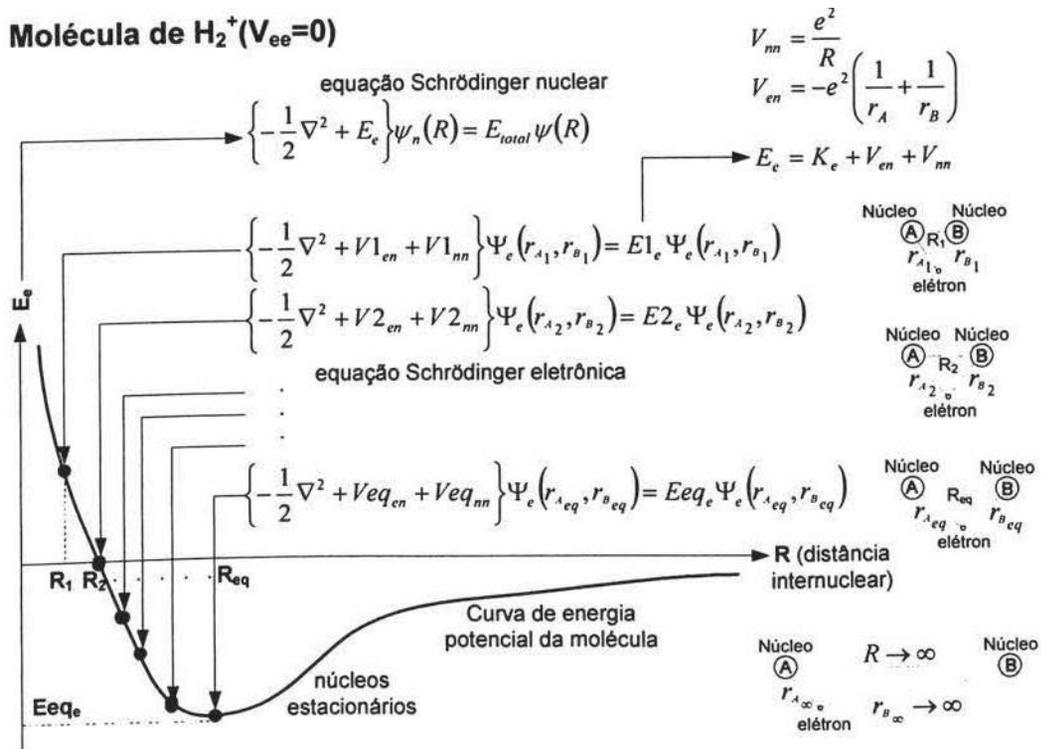


Figura 2- Aproximação de Born-Oppenheimer para a molécula de H_2^+

A energia eletrônica normalizada aproximada pode ser expressa como:

$$E_e = \langle \psi | H_e | \psi \rangle \quad (11)$$

O operador (H_e) pode ser separado de acordo com o número de elétrons envolvidos. O operador (h_i) descreve o movimento do elétron “i” sob o potencial do campo resultante de todos os núcleos. O operador (g_{ij}) representa o potencial de repulsão entre dois elétrons i e j.⁹

$$h_i = -\frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_a \frac{Z_a}{|R_a - r_i|} \quad (12)$$

$$g_{ij} = \frac{1}{|r_i - r_j|} \quad (13)$$

O operador hamiltoniano (H_e) então pode ser definido da seguinte forma:

$$H_e = \sum_{i=1}^N h_i + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N g_{ij} + V_{nn} \quad (14)$$

Para tomar a função de onda antissimétrica – uma exigência física pertinente à natureza do elétron – escreve-se a mesma na forma de determinantes, chamados determinantes de Slater. As colunas no determinante de Slater são preenchidas por spin-orbitais $\Phi_i(N)$ (orbitais formados pelo produto de funções de onda espaciais de um único elétron e funções de spin (α ou β)).

O operador potencial de repulsão nuclear (V_{nn}) não depende das coordenadas eletrônicas e pode ser integrado como uma constante:

$$\langle \phi | V_{nn} | \phi \rangle = V_{nn} \quad (15)$$

O operador h_i pode ser integrado para gerar as componentes cinéticas da energia eletrônica (h_i):

$$\langle \phi | h_i | \phi \rangle = h_i \quad (16)$$

O operador g pode também ser integrado gerando dois termos distintos. Um termo é chamado integral coulombiana (J_{ij}) e é equivalente à repulsão clássica entre dois elétrons. O outro termo é chamado integral de troca (K_{ij}) e é equivalente à parcela que representa a energia estabilizante entre dois elétrons de mesmo spin:

$$\langle \phi_1(i)\phi_2(j) | g_{ij} | \phi_1(i)\phi_2(j) \rangle = J_{ij} \quad (17)$$

$$\langle \phi_1(i)\phi_2(j) | g_{ij} | \phi_2(i)\phi_1(j) \rangle = K_{ij} \quad (18)$$

A energia do sistema pode então ser escrita como:

$$E = \sum_{i=1}^N h_i + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N (J_{ij} - K_{ij}) + V_{nn} \quad (19)$$

O objetivo agora é determinar o conjunto dos orbitais moleculares para os quais obtém-se um mínimo de energia, com a restrição dos orbitais permanecerem ortogonais e normalizados. Com o auxílio matemático do multiplicador de Lagrange, o operador desta equação pode ser escrito numa forma mais simples, função de apenas um elétron, onde passa então a ser denominado operador de Fock (F_i):

$$F_i = h_i + \sum_j^N (J_j - K_j) \quad (20)$$

O operador de Fock descreve a energia cinética de um elétron i , no potencial gerado por todos os núcleos e todos os outros elétrons j .

Assim, as equações de Hartree-Fock podem ser escritas como:¹⁰

$$F_i \phi_i = \varepsilon_i \phi_i \quad (21)$$

Sendo ϕ_i os orbitais e ε_i o auto-valor associado à auto-função ϕ_i .

As equações de Hartree-Fock podem ser transformadas para uma equação matricial (equações de Roothaan-Hall), que têm a forma:

$$FC = SC\varepsilon \quad (22)$$

Onde F é o operador de Fock, S a matriz de recobrimento (“overlap”), C a matriz dos coeficientes das funções de base que definem ϕ e ε o auto-valor de energia do orbital ϕ .

Nesta aproximação o vem descrito como uma combinação de funções ditas funções de base χ_i na forma:

$$\phi_i = \sum_j C_j \chi_j \quad (23)$$

As equações seguintes descrevem o sistema molecular numa situação de energia cinética zero para os núcleos, isto é, na abordagem termodinâmica, exatamente no zero Kelvin, um limite inalcançável experimentalmente.

Para que o sistema molecular isolado possa incorporar ao menos parte do movimento vibracional, a aproximação de oscilador harmônico pode ser utilizada, e o sistema então assim teria sua energia corrigida para seu primeiro nível vibracional, isto é, aquele de menor energia (fundamental). A este valor denominamos energia do ponto zero (U_0). Na realidade, precisamos ainda corrigir U_0 para que possamos obter $G_{298,15k}^0$, pois é a diferença da energia livre de Gibbs padrão entre os confôrmeros da isomaltose ($\Delta G_{298,15k}^0$), que responde por sua abundância relativa. Em fase gasosa, estas transformações obedecem às seguintes equações:

$$U_0 = U + ZPE \quad (24)$$

$$ZPE = \frac{1}{2} h \nu_0 \quad (25)$$

Onde U é a energia eletrônica do sistema no zero Kelvin e ZPE é a energia do ponto zero, sendo ν_0 a frequência de vibração fundamental para o modelo do oscilador harmônico.

$$U_{298K} = U_0 + E_{trans} + E_{vib} + E_{rot} \quad (26)$$

U_{298} é a energia interna do sistema na temperatura de 298 K, e E_{trans} , E_{vib} e E_{rot} as correções translacionais, vibracionais e rotacionais, segundo o modelo de gás ideal monoatômico, para esta mesma temperatura.

$$H_{298K} = U_{298K} + PV = U_{298K} + RT \quad (27)$$

H_{298} é a entalpia do sistema à temperatura ambiente.

$$G_{298K} = H_{298K} - TS \quad (28)$$

Finalmente a equação 28 reporta o valor de energia livre de Gibbs para o sistema à temperatura ambiente (G_{298K}). S é a entropia e T a temperatura do sistema.

Sempre no sentido de aproximar o modelo teórico o máximo possível da situação real, isto é, aos sistemas biológicos, onde a isomaltose particularmente nos interessa, podemos finalmente assumir que neste ambiente o sistema se comportaria de modo bastante próximo àquele em solução aquosa. E, portanto, com o objetivo de descrever a isomaltose em solução, utilizamos o modelo “Polarizable Continuum Model” (PCM).^{10,11} Neste modelo o solvente é descrito como um dielétrico polarizável, no qual se abre uma cavidade onde insere-se o soluto. A geometria desta cavidade guarda correspondência com a geometria do soluto (Figura 3).

O soluto interage com o “solvente” através de uma distribuição de cargas depositadas sobre a superfície da cavidade. Os valores destas cargas são obtidos auto-consistentemente quando da resolução da nova equação de onda, que contém agora o operador de interação soluto-solvente.¹¹

$$\hat{H}_{eff} \psi = [\hat{H}^o + \hat{V}_{int}] \psi = E \psi \quad (29)$$

$$G_{solv} = G_{eletrost} + G_{cav} + G_{rep-dis} \quad (30)$$

\mathbf{H}^o é o operador hamiltoniano do sistema isolado e \mathbf{V}_{int} o potencial de interação soluto-solvente. Sendo o auto-valor E da equação (29) a grandeza $G_{eletros}$ da equação (30), dita componente eletrostática da energia de solvatação (G_{solv}). As outras componentes, obtidas a partir de expressões semi-empíricas, são a energia de cavitação (G_{cav}) e a energia de repulsão e dispersão ($G_{rep-disp}$).¹²

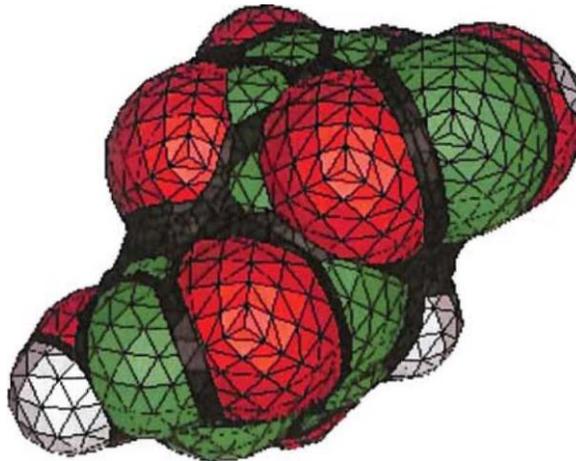


Figura 3 – Exemplo de cavidade para uma geometria de um dissacarídeo.

4. METODOLOGIA

4.1 Os ângulos diedros da ligação glicosídica $\alpha(1,6)$ da molécula da isomaltose

Em grau crescente de importância, os parâmetros conformacionais que contribuem para a estabilidade da molécula de um dissacarídeo são: a orientação das hidroxilas, a orientação dos grupos hidroxi-metilênicos (C_6) e a orientação relativa dos anéis monossacarídicos.¹³⁻¹⁵ Este último parâmetro pode ser definido em função dos valores dos três ângulos diedros da ligação glicosídica, Φ (phi) e Ψ (psi) e Ω (ômega) para a molécula da isomaltose (fig. 4a). Portanto, a definição dos valores destes ângulos assume um papel preponderante na determinação dos conformeros mais abundantes para esta molécula. Em relação a estes ângulos, podemos diferenciar Ω dos ângulos Φ e Ψ pelo fato de sua variação representar a rotação de uma ligação do tipo C-C, enquanto que as variações de Φ e Ψ representam rotações de ligações do tipo C-O. O ângulo Ω ($O1-C'6-C'5-O'5$) pode assumir três valores de menor energia: GT ($\Omega = +60^\circ$), TG ($\Omega = 180^\circ$) e GG ($\Omega = -60^\circ$), típicos para uma ligação do tipo C-C (Figura 4a e 4b).

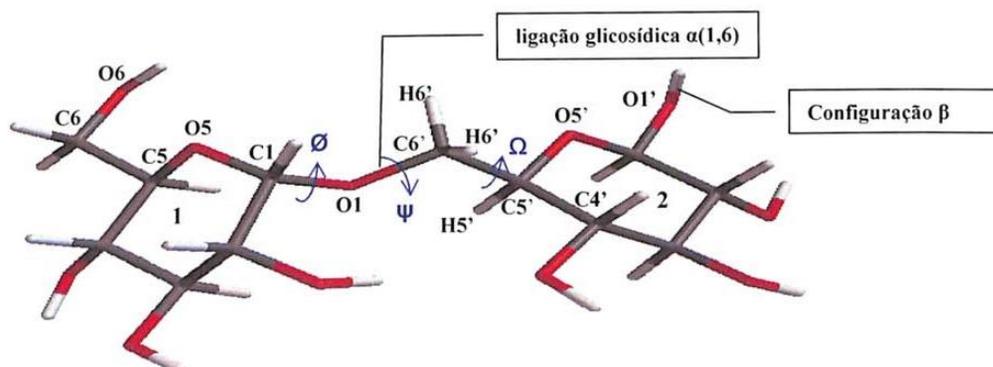


Figura 4a - Definição dos ângulos diedros Φ : ($O5-C1-O1-C6'$); Ψ : ($C1-O1-C6'-C5'$); Ω : ($O1-C6'-C5'-O5'$) da ligação glicosídica $\alpha(1,6)$ da Isomaltose. As unidades não redutora e redutora são referidas por 1 e 2, respectivamente.

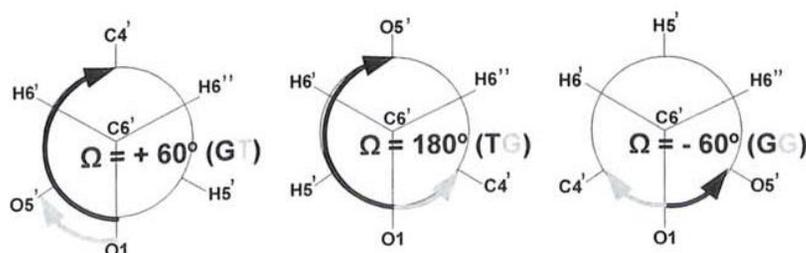


Figura 4b Conformação GT, TG e GG da Isomaltose. (G = gauche, T = trans)

Considerando que o ângulo diedro Ω (O1-C'6-C'5-O'5) (ômega) da ligação glicosídica $\alpha(1,6)$ da molécula da isomaltose pode assumir somente três valores que conferem à molécula menor energia (Fig. 4a e 4b), a geometria correspondente a cada um destes três valores de Ω foi construída através do programa GAUSSVIEW.¹⁶ Os outros dois ângulos Φ (phi), Ψ (psi) da ligação glicosídica foram construídos ao acaso, apenas com a restrição de que a definição de seus valores, em cada conformação, não provocasse repulsões estéricas devido à grande proximidade entre os átomos dos dois anéis monossacarídicos.

A mecânica molecular (MM), com o campo de força DREIDING,¹⁷ foi o método clássico escolhido para calcular as três estruturas de partida. Cada geometria obtida após estes cálculos foi denominada de: ISO MA_OPT_TG, ISOMA_OPT_GT e ISOMA_OPT_GG (fig.4 – Resultados). É importante ressaltar que, nesta etapa inicial, para cada confôrmero, os três ângulos da ligação glicosídica, Φ (phi), Ψ (psi) e Ω (ômega) puderam variar livremente até convergirem para valores que definem uma estrutura com energia mínima, segundo o campo de força utilizado. Os valores do ângulo Ω , como esperado, permaneceram praticamente inalterados em todos os confôrmeros. Apesar da vantagem em relação ao tempo de computação, que nesta etapa foi de apenas alguns segundos, este método clássico, assim denominado por usar as leis clássicas da física, falha ao não descrever quantitativamente propriedades da molécula que dependem da sua distribuição eletrônica, tais como o efeito exo-anomérico e as ligações hidrogênio. Como veremos a seguir, estas três geometrias serão utilizadas apenas como estruturas iniciais de partida em um cálculo quântico que considera o movimento eletrônico e, portanto, descreve melhor as propriedades deste dissacarídeo. É importante salientar que descartamos os métodos semi-empíricos porque nestes muitas das integrais são estimadas mediante dados experimentais. Os dados experimentais disponíveis na literatura para a isomaltose são muito escassos e os dados teóricos são bastante divergentes em seus resultados.

Partindo-se então das estruturas ISOMA_OPT_TG, ISOMA_OPT_GT e ISOMA_OPT_GG, para cada uma delas foi construído o respectivo mapa conformacional, obedecendo-se o seguinte critério: foi realizada uma varredura nos ângulos Φ e Ψ independentemente, com incrementos de 30° em cada, gerando 12 estruturas com diferentes valores de Φ , para cada valor fixo de Ψ , perfazendo no final um total de 144 estruturas otimizadas para cada um dos 3 mapas construídos. Nesta etapa do trabalho, todas as estruturas tiveram o ângulo Ω controlado (através da eliminação das geometrias cujos ângulos Ω se alterassem significativamente), uma vez que era uma variável geométrica otimizável, para que se pudesse garantir que após a otimização a estrutura obtida de fato pertencesse ao correspondente mapa com geometria relaxada TG, GG ou GT.

A partir dos mapas conformacionais, foram identificadas, em cada um, as respectivas regiões de energia mínima, para cada par de ângulos Φ e Ψ , para um único valor de Ω . As estruturas obtidas foram otimizadas em duas etapas: na primeira mantiveram-se fixos os valores de Φ e Ψ , e a partir da geometria final desta etapa, estes ângulos também foram otimizados na segunda etapa, quando realizou-se uma otimização de geometria sem qualquer restrição. Para estas estruturas finais foram realizados cálculos de frequência vibracional, tanto para propriamente caracterizar estas estruturas como mínimos de energia, como para possibilitar a incorporação das correções térmicas e entrópicas.

Todos os cálculos foram realizados em nível HF com uma base do tipo 6-31G(d,p), uma descrição adequada para a investigação da geometria de carboidratos.¹⁸

Os cálculos em solução foram realizados com o modelo de solvatação “Polarizable Continuum Model” (PCM), na sua formulação de equações integrais (IEF-PCM).¹² Os raios das esferas, que definem as cavidades, utilizados neste trabalho são: 2,28 Å para os átomos de C (que englobam os átomos de H), 1,80 Å para os átomos de O e 1,44 Å para os átomos de H

pertencentes ao grupo hidroxila, que receberam esferas próprias.

Os programas computacionais utilizados neste trabalho foram: para a obtenção da estruturas de partida, como anteriormente mencionado, utilizamos o programa GaussianW(98);¹⁹ para a realização dos cálculos utilizados nos mapas conformacionais utilizamos o programa Jaguar 6.0;²⁰ na construção dos mapas conformacionais (realizada a partir da interpolação dos dados obtidos na etapa anterior) utilizou-se o programa Surfer16²¹ e finalmente nos cálculos de otimização de geometria das estruturas provenientes dos mapa conformacionais, tanto no vácuo como em solução, utilizamos o programa Gaussian03 (Rev B. 05).²²

A Figura 5 mostra um esquema contendo as principais etapas da metodologia:



Figura 5 – Esquema contendo as principais etapas dos cálculos executados.

5. RESULTADOS

5.1 Geometrias de Partida

As geometrias iniciais para a isomaltose (Figura 6), provenientes do cálculo de mecânica molecular, apresentaram os seguintes ângulos diedros (Tabela 1):

Tabela 1 – Geometrias iniciais para a isomaltose

Confômero	Φ (O5-C1-O1-C6')	Ψ (C1-O1-C6'-C5')	Ω (O1-C'6-C'5-O'5)
TG	111°	175°	180°
GT	230°	155°	+60°
GG	157°	295°	-60°

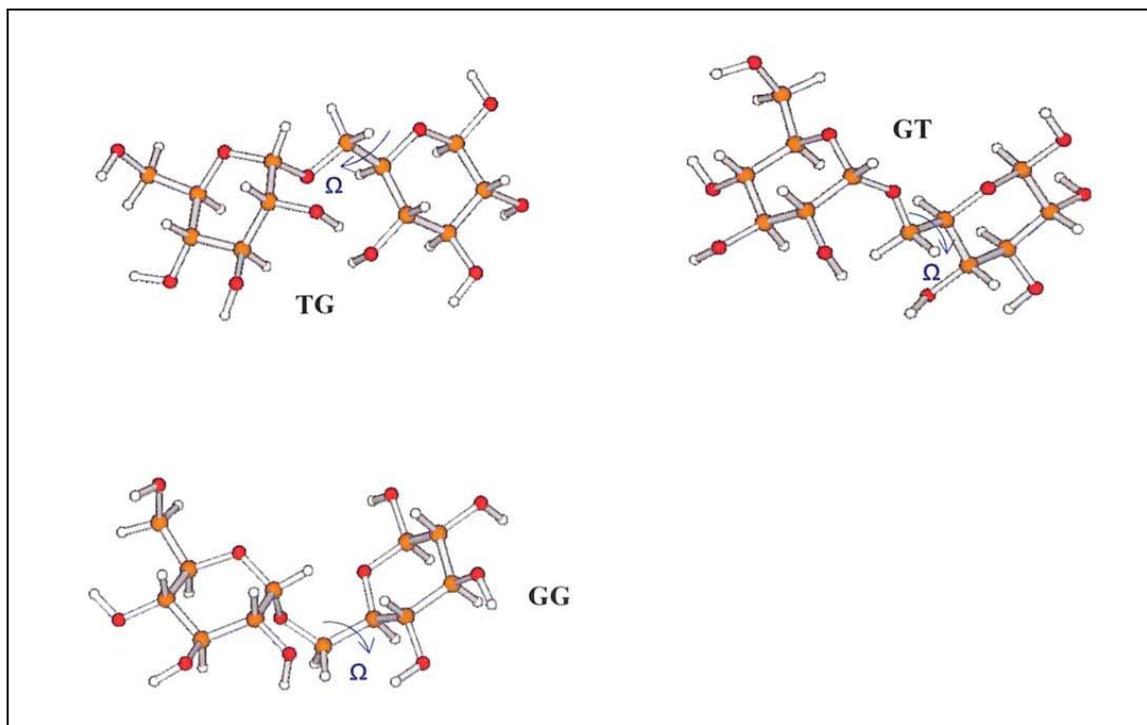


Figura 6 – Geometrias de partida da isomaltose nas conformações TG ($\Omega = 180^0$), GT ($\Omega = 60^0$) e GG ($\Omega = -60^0$), respectivamente.

5.2 Mapas Conformacionais

Conforme mencionado, os ângulos diedros Φ , Ψ definem a orientação relativa dos anéis monossacarídicos da molécula de β -isomaltose nos mapas conformacionais onde também relatamos os respectivos valores de energia para a conformação em questão. As regiões de energia mínima foram identificadas tomando-se as coordenadas do centro de cada região. São apresentados valores de energia relativa, com referência ao menor valor de energia obtido pela interpolação.

5.2.1 Mapa Conformacional para o Confômero TG

Foram encontradas onze regiões, com valores mínimos de energia, tendo como ponto de partida o confômero TG ($\Omega = 180^\circ$). Elas são identificadas no mapa conformacional da Figura 7 e transcritas para a Tabela 2, apresentadas a seguir.

5.2.2 Mapa Conformacional para o Confômero GT

Foram encontradas treze regiões, com valores mínimos de energia, tendo como ponto de partida o confômero GT ($\Omega = +60^\circ$). Elas são identificadas no mapa conformacional da figura 8 e transcritas para a Tabela 3, apresentadas a seguir.

5.2.3 Mapa Conformacional para o Confômero GG

Foram encontradas doze regiões, com valores mínimos de energia, tendo como ponto de partida o confômero GG ($\Omega = -60^\circ$). Elas são identificadas no mapa conformacional da Figura 9 e transcritas para a Tabela 4, apresentadas a seguir.

Tabela 2 – Onze regiões de estabilidade no mapa conformacional da isomaltose, confômero TG.

Região	Φ (O5-C1-O1-C6')	Ψ (C1-O1-C6'-C5')
A	50°	115°
B	110°	85°
C	80°	235°
D	140°	175°
E	80°	295°
F	140°	205°
G	140°	265°
H	140°	295°
I	200°	295°
J	260°	145°
L	170°	235°

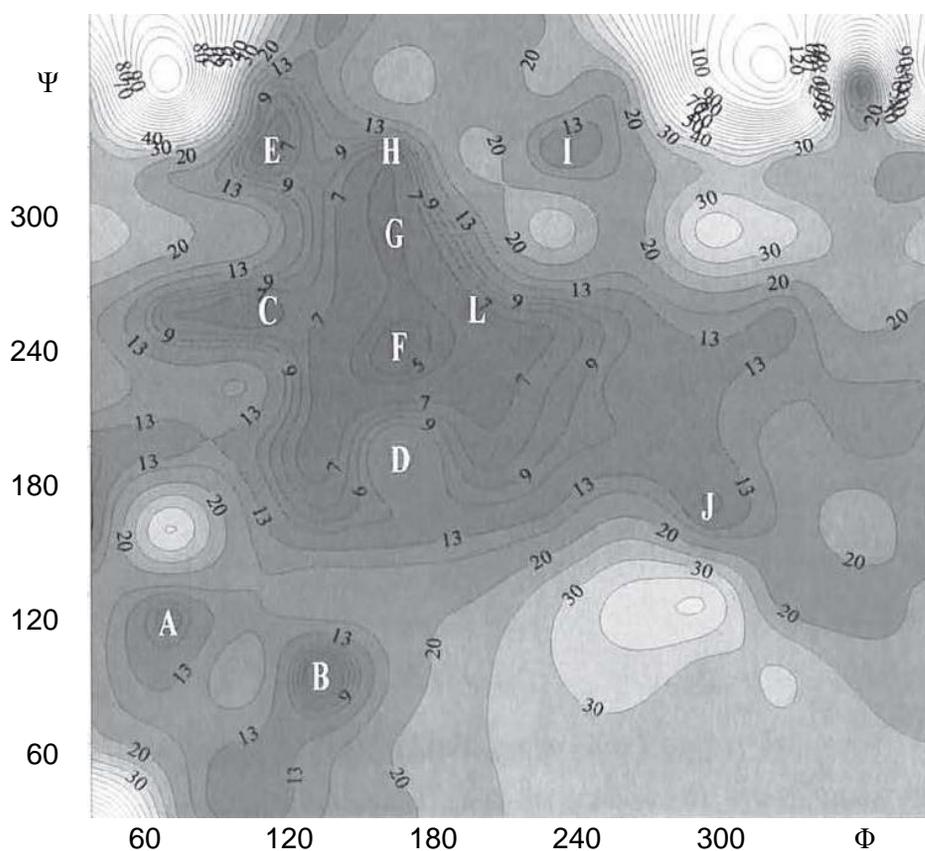


Figura 7 – Mapa conformacional relaxado para a isomaltose TG, em nível HF/6-31G(d, p), 144 pontos. Os valores de energia estão em kcal/mol.

Tabela 3 – Treze regiões de estabilidade no mapa conformacional da isomaltose, confômero GT.

Região	Φ (O5-C1-O1-C6')	Ψ (C1-O1-C6'-C5')
A	51°	35°
B	51°	95°
C	51°	155°
D	51°	215°
E	81°	305°
F	111°	335°
G	111°	95°
H	141°	155°
I	141°	215°
J	111°	275°
L	141°	305°
M	201°	215°
N	321°	215°

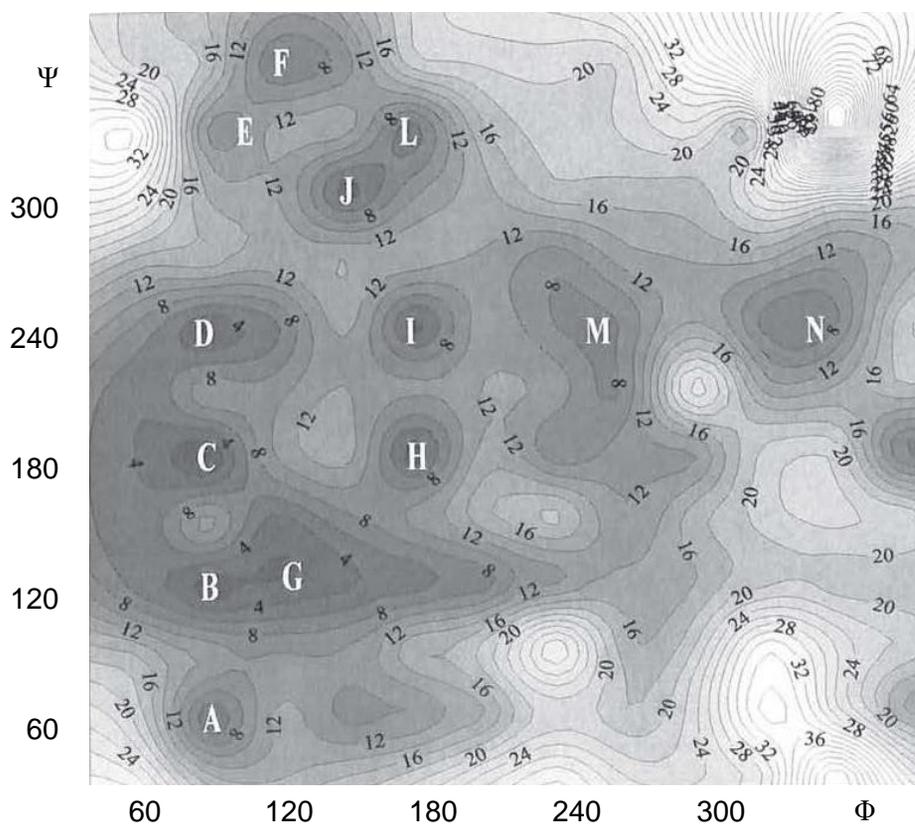
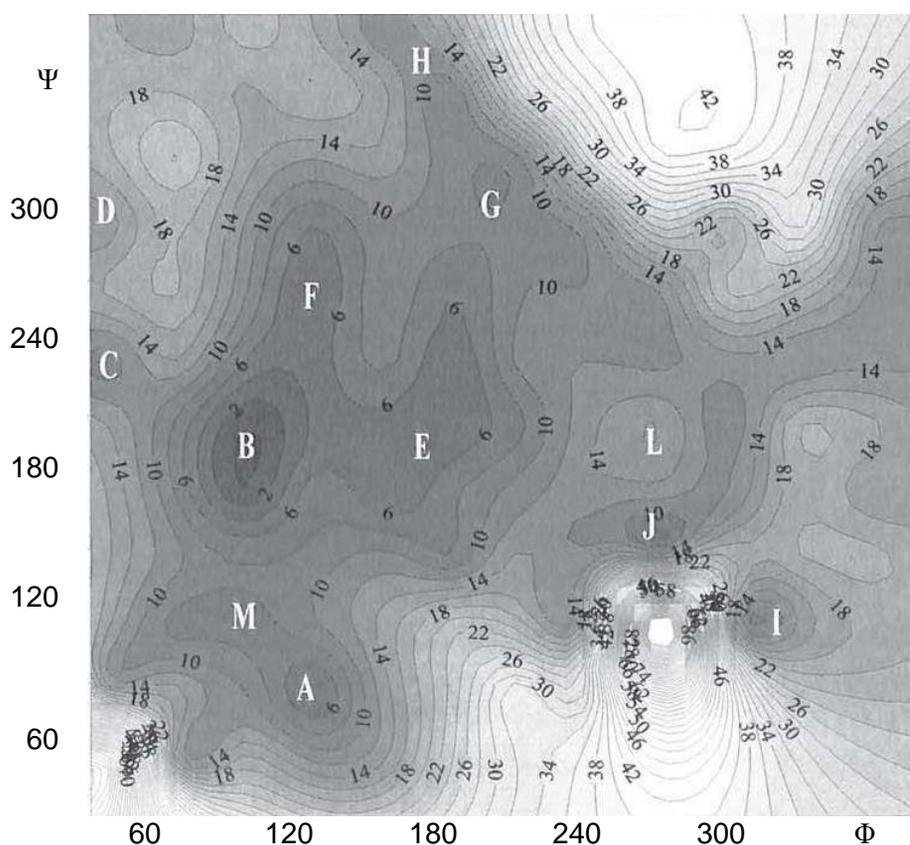


Figura 8 – Mapa conformacional relaxado para a isomaltose GT, em nível HF/6-31 G (d, p) 144 pontos. Os valores de energia estão em kcal/mol.

Tabela 4 – Doze regiões de estabilidade no mapa conformacional da isomaltose, confômero GG.

Região	Φ (O5-C1-O1-C6')	Ψ (C1-O1-C6'-C5')
A	97°	55°
B	67°	175°
C	07°	205°
D	07°	265°
E	157°	175°
F	97°	235°
G	187°	265°
H	157°	325°
I	307°	85°
J	247°	145°
L	247°	175°
M	67°	85°



5.3 Otimização dos Parâmetros Geométricos

Os 36 (trinta e seis) confôrmeros, 11 (onze) do mapa TG, 13 (treze) do mapa GT e 12 (doze) do mapa GG, identificados nos três mapas descritos anteriormente, tiveram as suas geometrias otimizadas em duas etapas.

Na primeira etapa, todas as variáveis geométricas à exceção dos ângulos diedros \emptyset e Ψ , foram otimizadas e, portanto, o número total de estruturas (com energias relativas mínimas) permaneceu inalterado. Na segunda etapa, entretanto, quando todas as variáveis geométricas destas estruturas foram relaxadas e otimizadas, houve uma significativa redução no número de confôrmeros, pois muitos convergiram para uma mesma estrutura, ao final do processo.

Tabela 5 – Ângulos diedros \emptyset e Ψ obtidos após uma otimização total dos parâmetros geométricos dos confôrmeros das tabelas 2, 3 e 4.

Região	\emptyset (O5-C1-O1-C6')	Ψ (C1-O1-C6'-C5')
TG ($\Omega = 180^\circ$)		
A	77	159°
B	79°	120°
C	76°	246°
E	108°	293°
J	258°	187°
L	145°	268°
GT ($\Omega = + 60^\circ$)		
B	92°	74°
C	65°	195°
E	94°	293°
I	140°	187°
L	113°	279°
N	311°	212°
GG ($\Omega = - 60^\circ$)		
A	75°	85°
B	77°	162°
C	69°	179°
E	142°	193°
F	96°	244°
M	68°	90°

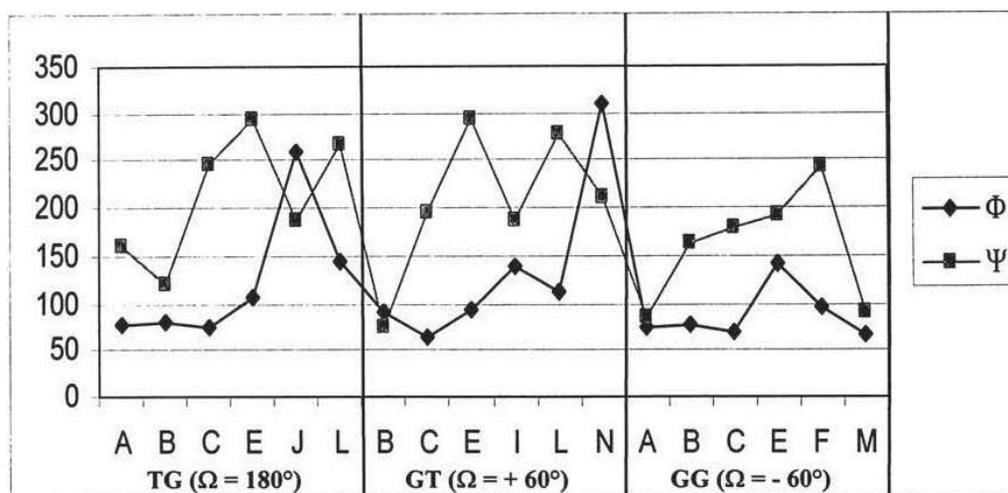


Figura 10 – Valores dos ângulos diedros Φ e Ψ dos conformêmeros da Tabela

Na Tabela 5 e na Figura 10 apresentadas acima, apresentamos os valores finais para os ângulos Φ e Ψ , preservando-se a identificação original de cada um dos três mapas.

Como podemos perceber pelos dados reportados, dos 11 conformêmeros com ângulo Ω correspondente à classificação TG, somente 6 estruturas finais foram obtidas. Para a conformação GT, das 13 estruturas iniciais, somente 6 foram obtidas e finalmente para a conformação GG, das 12 estruturas de partida, somente 6 estruturas finais foram obtidas.

Na Figura 10, podemos observar a grande variação do ângulo Ψ em função de cada conformêmero, condizente com o maior grau de liberdade deste ângulo; enquanto a maioria dos valores do ângulo Φ se encontra próximo à 80° , em consonância com o esperado efeito exoanômérico.

5.4 Solvatação

Considerando que o número de estruturas estáveis obtidas para este dissacarídeo é bastante grande (18 conformações), e que, freqüentemente, o efeito do solvente não altera significativamente a geometria das estruturas,²³ definidas basicamente por interações intramoleculares, optou-se por considerá-lo através da realização de cálculos tipo *single point* para as estruturas cujas geometrias foram obtidas em fase gasosa. Um pequeno teste, entretanto, foi realizado para comprovar a validade desta aproximação. Na Tabela 6 e na Figura 11 são reportados os valores de Φ e Ψ para alguns conformêmeros, cujas geometrias foram otimizadas em fase gasosa e em solução. Pode-se verificar que as regiões de estabilidade para a molécula de isomaltose em solução aquosa, definidas pelos ângulos Φ e Ψ , são aproximadamente as mesmas que aquelas obtidas em fase gasosa, mostrando a validade da aproximação do cálculo tipo *single point*.

Tabela 6 – Valores para os ângulos diedros \emptyset e Ψ para o confômero GT em fase gasosa e em solução, otimizados em cada fase.

GT	FASE GASOSA		SOLUÇÃO	
	\emptyset	Ψ	\emptyset	Ψ
C	65,89	-167,79°	70,58°	-172,58°
E	94°	-68°	96,62°	-71,53°
Q	-49,45°	-174,84°	-54,46°	-146,93°

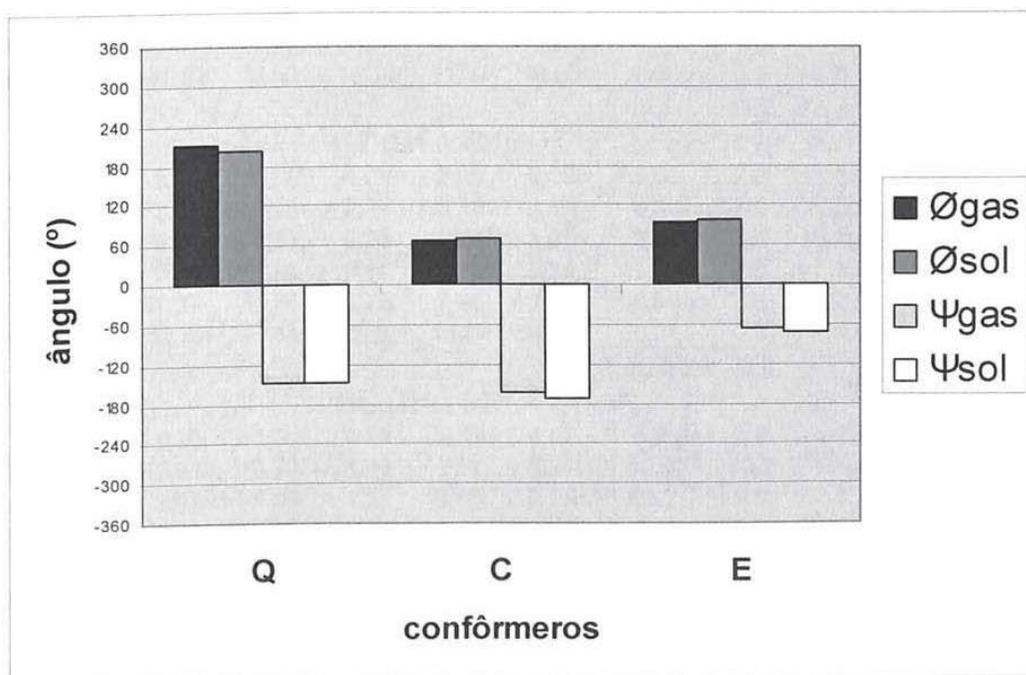


Figura 11 – Valores para os ângulos diedro \emptyset e Ψ para o confômero GT em fase gasosa e em solução (Tabela 6).

5.5 Cálculo das Populações em Fase Gasosa e em Solução

Com o objetivo de considerar o efeito do solvente, as energias de solvatação foram calculadas usando as respectivas geometrias otimizadas em fase gasosa, considerando também as componentes não-eletrostáticas da energia de solvatação. As populações d Boltzmann, em fase gasosa e em solução aquosa, depois de considerar as correções térmicas e entrópicas à energia, são reportadas na Tabela 7, a seguir.

Tabela 7 – Valores de energia, em kcal/mol, envolvidos no cálculo das populações de Boltzmann em fase gasosa (p_i^{gas}) e em solução aquosa (p_i^{sol}); Momento de dipolo elétrico, μ , em debyes, D, para cada confômero.

Pt	$\Phi(^{\circ})$	$\Psi(^{\circ})$	$\Delta U_{T=0K}$	ΔG_{corr}	ΔG_f^{gas}	ΔG_{sol}	ΔG_f^{sol}	$p_i^{\text{gas}}(\%)$	$p_i^{\text{sol}}(\%)$	$\mu^{\text{gas}}(D)$	$\mu^{\text{sol}}(D)$
TG ($\Omega= 180^{\circ}$)											
A	77	159	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	25,8	24,9	7,2	8,3
B	79	120	3,78	-0,13	3,64	3,72	3,58	5,9	5,9	6,3	7,3
C	76	246	6,10	-0,40	5,70	4,70	4,29	2,6	4,4	4,0	4,6
E	108	293	6,57	0,62	7,19	5,75	6,37	1,4	1,9	3,7	4,4
L	145	268	5,31	-0,76	4,54	5,42	4,65	4,1	3,8	5,9	6,6
J	258	187	11,62	-0,50	11,12	11,37	10,86	0,3	0,3	6,1	7,0
								40,1	41,2		
GT ($\Omega= + 60^{\circ}$)											
B	92	74	3,93	0,11	4,05	2,96	3,08	5,0	7,2	3,2	3,9
C	65	195	3,35	-0,56	2,79	3,12	2,56	8,3	8,9	3,6	4,6
E	94	293	5,68	-0,33	5,35	5,94	5,61	3,0	2,6	4,5	5,9
I	140	187	8,06	-1,66	6,40	6,90	5,24	1,9	3,0	3,5	4,0
L	113	279	7,27	-0,99	6,28	7,45	6,47	2,1	1,8	3,1	3,9
N	311	212	12,87	-0,44	12,42	10,94	10,49	0,2	0,3	4,3	5,5
								20,5	23,8		
GG ($\Omega= - 60^{\circ}$)											
A	75	85	4,23	-0,50	3,73	5,17	4,67	5,7	3,8	7,2	8,7
B	77	162	2,61	-0,72	1,90	2,92	2,21	12,0	10,2	1,6	2,1
C	69	179	1,53	-0,36	1,17	2,65	2,29	16,0	9,9	5,2	6,4
E	142	193	6,96	-1,24	5,71	6,83	5,58	2,6	2,6	3,6	4,1
F	96	244	6,89	0,66	7,55	4,78	5,44	1,2	2,8	1,6	1,8
M	68	90	7,12	-0,67	6,45	4,33	3,66	1,9	5,7	7,9	9,9
								39,4	35,0		

- a) $\Delta U_{T=0K} = U_{T=0K}(\text{conf X}) - U_{T=0K}(\text{conf TG-A})$. Para o confômero TG-A, $U_{T=0K} = -1290,721085$ u.a.;
- b) $\Delta G_{\text{corr}} = G_{\text{corr}}(\text{conf X}) - G_{\text{corr}}(\text{conf TG-A})$, onde $G_{\text{corr}} = G_{T=298,15K}^0 - U_{T=0K}$, que dá conta de todas as correções térmicas e entrópicas, que levam a energia interna (U) à energia livre de Gibbs. Para o confômero TG-A, $\Delta G_{\text{corr}} = 0,351282$ u.a.;
- c) $\Delta G_{\text{final}}^{\text{gas}} = \Delta G_{T=298,15K}^0$ em fase gasosa para um dado confômero, sendo igual à $\Delta U_{T=0K} + \Delta G_{\text{corr}}$;
- d) $\Delta G_{\text{sol}} = G_{\text{sol}}(\text{conf X}) - G_{\text{sol}}(\text{conf TG-A})$, onde G_{sol} é a energia do confômero em solução aquosa. Normalmente este símbolo vem associado à energia de solvatação, definida como a diferença de energia do soluto em solução e no vácuo ($G_{\text{sol}} - U_{T=0K}$); porém aqui este símbolo se refere à estabilidade relativa dos confômeros em solução, em relação ao confômero TG-A. Para o confômero TG-A, $G_{\text{sol}} = -1290,749068$ u.a.;
- e) $\Delta G_{\text{final}}^{\text{sol}} = \Delta G_{T=298,15K}^0$ em solução para um dado confômero, sendo igual à $\Delta G_{\text{sol}} + \Delta G_{\text{corr}}$.
- f) μ^{gas} e $\mu^{\text{sol}}(D)$ = momento de dipolo elétrico em fase gasosa e em solução, respectivamente (D=debyes).
- g) $p_i^{\text{gas}}(\%)$ e $p_i^{\text{sol}}(\%)$ = população de Boltzmann calculada para cada confômero em fase gasosa e em solução aquosa, respectivamente.

Analisando as Figuras 12, 13, 14, 15, 16 e 17 à seguir, vemos que o efeito da solvatação, apesar de não criar novas regiões de estabilidade, altera as energias livre de Gibb's (G) e, portanto, modifica o porcentual da população de cada confômero.

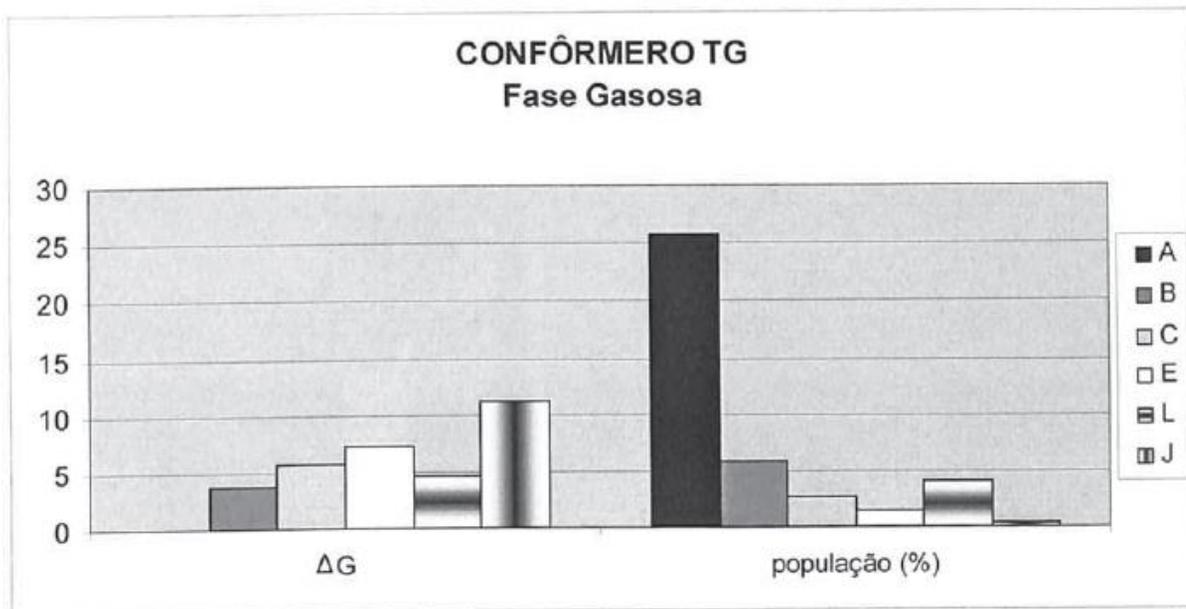


Figura 12 – Valores de energia livre de Gibb's relativas (ΔG) envolvidas no cálculo das populações de Boltzmann (%), para o confôrmero TG em fase gasosa.

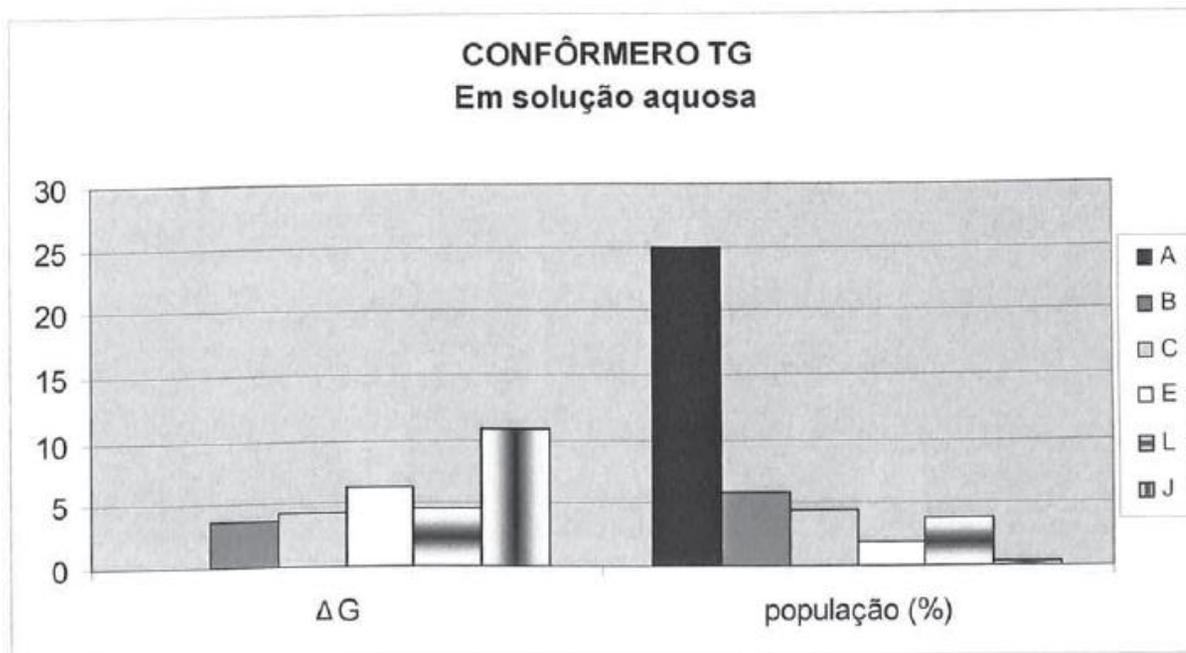


Figura 13 – Valores de energia livre de Gibb's relativas (ΔG) envolvidas no cálculo das populações de Boltzmann (%), para o confôrmero TG em solução aquosa.

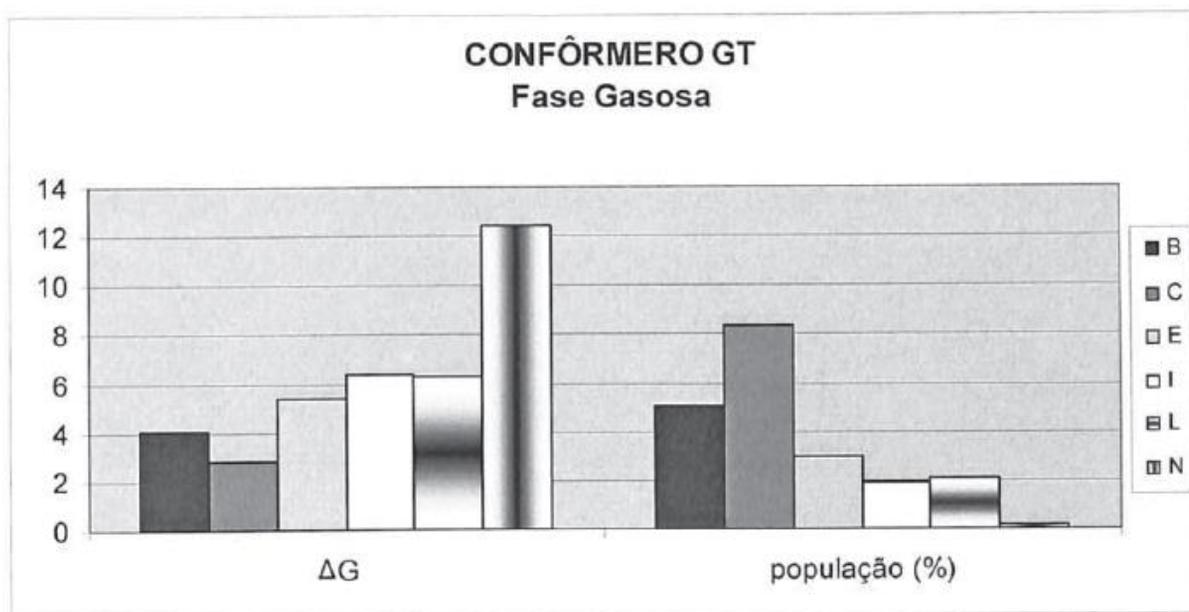


Figura 14 – Valores de energia livre de Gibb's relativas (ΔG) envolvidas no cálculo das populações de Boltzmann (%), para o confôrmero GT em fase gasosa.

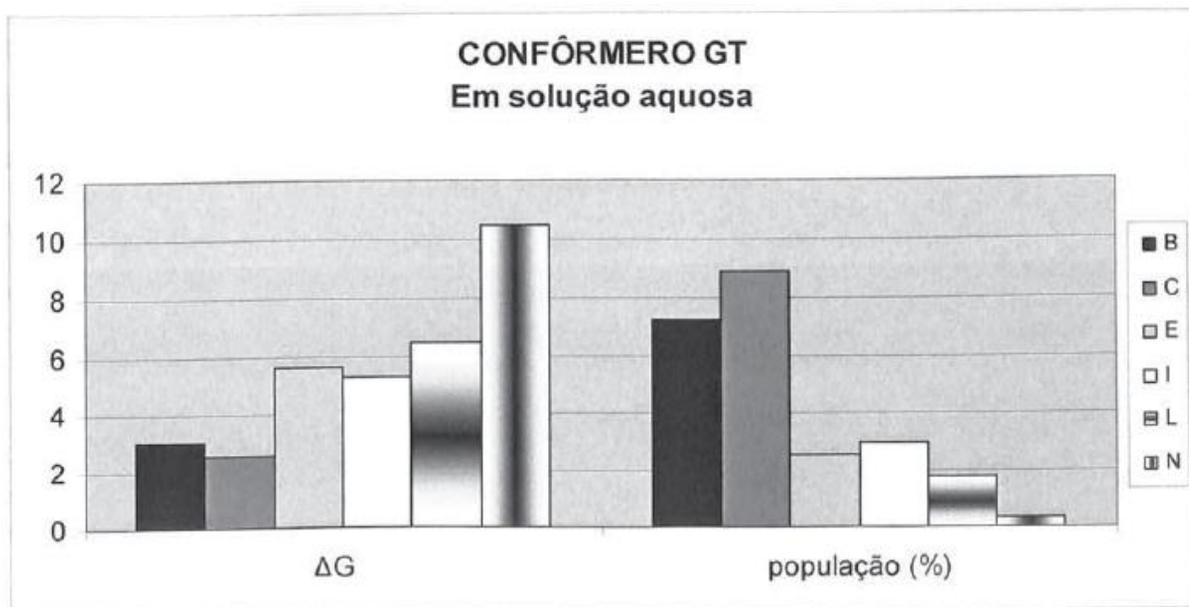


Figura 15 – Valores de energia livre de Gibb's relativas (ΔG) envolvidas no cálculo das populações de Boltzmann (%), para o confôrmero GT em solução aquosa.

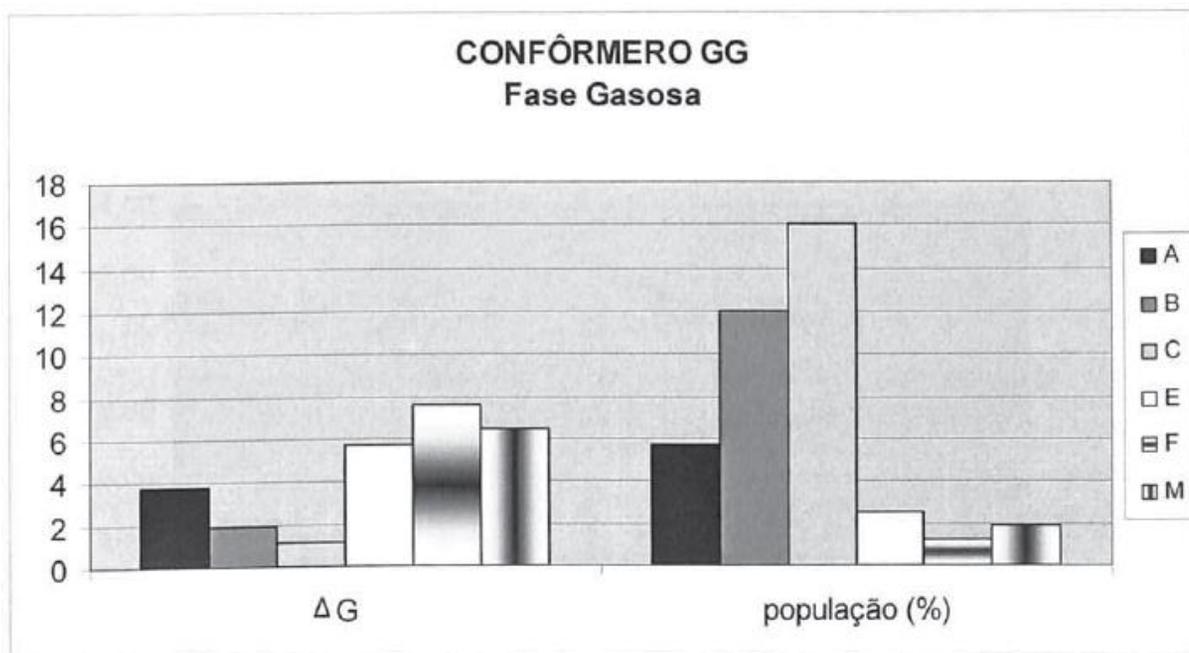


Figura 16 – Valores de energia livre de Gibb's relativas (ΔG) envolvidas no cálculo das populações de Boltzmann (%), para o confôrmero GG em fase gasosa.

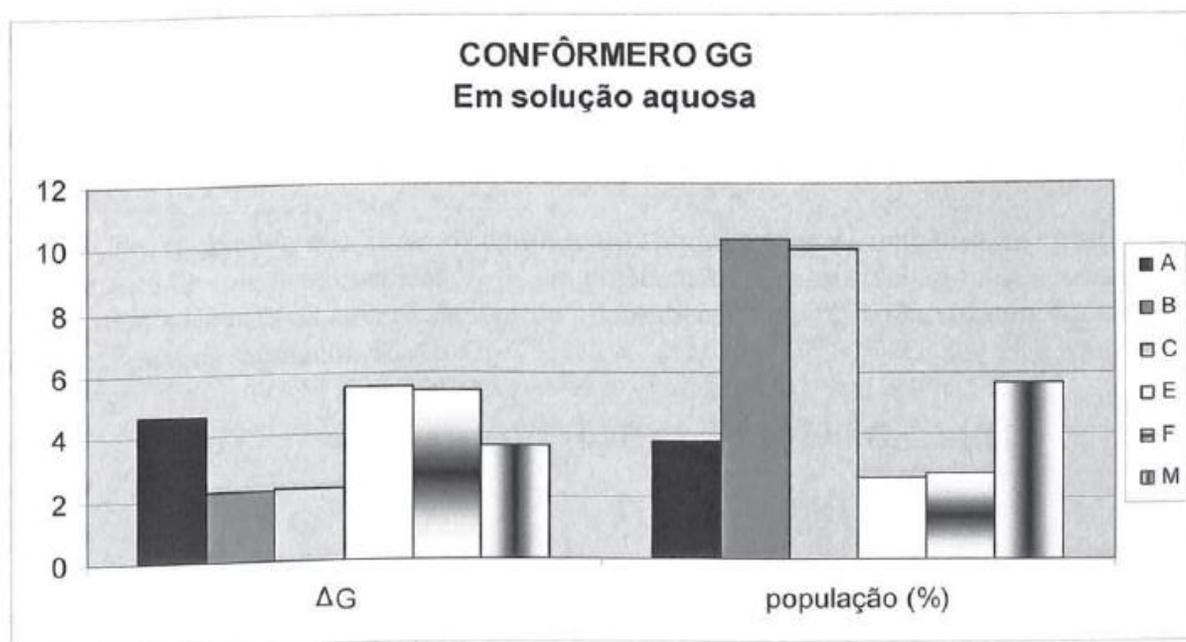


Figura 17 – Valores de energia livre de Gibb's relativas (ΔG) envolvidas no cálculo das populações de Boltzmann (%), para o confôrmero GG em solução aquosa.

A figura 18 à seguir mostra que as correções térmicas e entrópicas efetuadas na energia interna da molécula seguem um padrão semelhante, na maioria dos confôrmeros, não alterando significativamente a relação existente entre os confôrmeros.

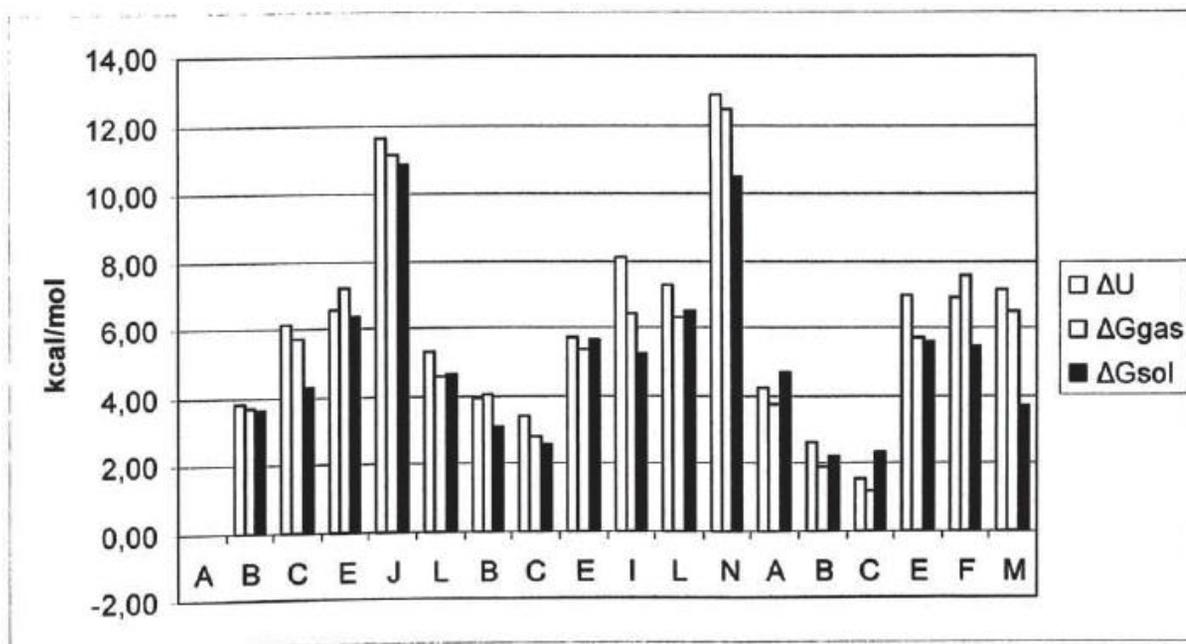


Figura 18 – Gráfico da diferença de energia interna à T=0 °C (ΔU), da diferença de energia livre de Gibb's em fase gasosa, à T=25 °C (ΔG_{gas}), e da diferença de energia livre de Gibb's em solução aquosa, à T=25 °C (ΔG_{sol}). O confôrmero TG-A é o mínimo global absoluto (referência).

5.6 Cálculo de $^3J_{C,H}$

Com o objetivo de validar os confôrmeros obtidos para a isomaltose, as constantes de acoplamento de spin heteronuclear $^3J_{C,H}$, um parâmetro muito sensível às variações angulares, foram calculadas para os átomos da ligação glicosídica (Figura 19), usando uma equação tipo Karplus²⁴ para os segmentos H₁-C₁-O₁-C'₆, H'₆-C'₆-O₁-C₁ e H''₆-C'₆-O₁-C₁; na forma:

$$^3J_{C'_6, H_1} = 5,7 \cos^2(\Phi^{H_1}) - 0,6 \cos(\Phi^{H_1}) + 0,5 \quad (31)$$

$$\Phi^{H_1} = (H_1 - C_1 - O_1 - C'_6) \quad (32)$$

$$^3J_{C_1, H'_6} = 5,7 \cos^2(\Phi^{H'_6}) - 0,6 \cos(\Phi^{H'_6}) + 0,5 \quad (33)$$

$$\Phi^{H'_6} = (H'_6 - C'_6 - O_1 - C_1) \quad (34)$$

$$^3J_{C_1, H''_6} = 5,7 \cos^2(\Phi^{H''_6}) - 0,6 \cos(\Phi^{H''_6}) + 0,5 \quad (35)$$

$$\Phi^{H''_6} = (H''_6 - C'_6 - O_1 - C_1) \quad (36)$$

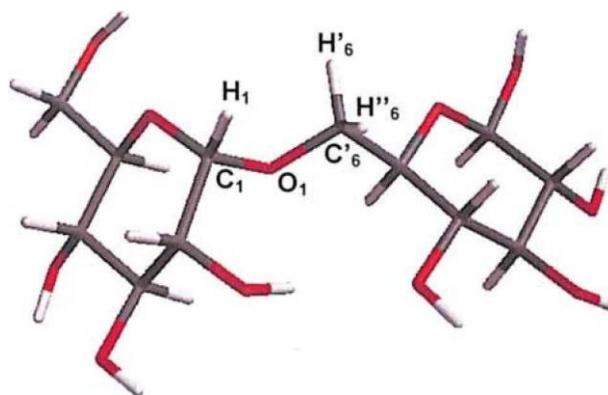


Figura 19 - Definição do ângulo diedro O, segundo as seqüências: H₁-C₁-O₁-C'₆, H'₆-C'₆-O₁-C₁ e H''₆-C'₆-O₁-C₁ para o cálculo das constantes de acoplamento de spin heteronuclear ³J_{C,H}.

Os valores médios de ³J_{C'₆,H₁}, ³J_{C₁,H'₆} e ³J_{C₁,H''₆} para todos os confômeros, em solução aquosa, foram calculados através de uma média ponderada (onde as populações de Boltzmann são os pesos) (Tabela 8).

$${}^3J_{C,H}^{sol} = \frac{\sum_{i=1}^{18} (p_i^{sol} \times {}^3J_{i,C,H})}{\sum_{i=1}^{18} p_i^{sol}} \quad (37)$$

Tabela 8 - População de Boltzmann (p_i(%)) e constante de acoplamento de spin heteronuclear (³J_{i,C,H}), em Hz, para cada confômero.

Pt	Φ	ψ	p _i ^{sol} (%)	³ J _{IC'₆,H₁}	³ J _{IC₁,H'₆}	³ J _{IC₁,H''₆}
TG (Ω = 180°)						
A	77	159	24,9	3,29	3,39	0,57
B	79	120	5,9	3,48	5,59	2,42
C	76	246	4,4	3,29	2,82	5,52
E	108	293	1,9	5,47	6,68	2,03
J	258	187	0,3	4,92	5,29	2,20
L	145	268	3,8	4,34	1,02	4,09
GT (Ω = + 60°)						
B	92	74	8,9	4,64	2,65	6,45
C	65	195	7,2	2,29	0,73	2,93
E	94	293	2,6	4,71	6,68	2,03
I	140	187	1,8	4,71	1,14	2,20
L	113	279	3,0	5,56	6,03	3,20
N	311	212	0,3	6,29	0,53	4,34
GG (Ω = - 60°)						
A	75	85	10,2	3,20	3,48	5,81
B	77	162	9,9	3,29	3,11	0,65
C	69	179	2,6	2,56	1,62	1,55
E	142	193	3,8	4,57	0,86	2,65
F	96	244	2,8	4,91	2,62	5,54
M	68	90	5,7	2,56	4,01	5,39

Na Tabela 9 reportamos os valores médios de ${}^3J_{C'6,H1}$, ${}^3J_{C1,H'6}$ e ${}^3J_{C1,H''6}$ calculados e os respectivos valores experimentais para a isomaltose.

Tabela 9 – Valores médios de ${}^3J_{C'6,H1}$, ${}^3J_{C1,H'6}$ e ${}^3J_{C1,H''6}$ (em Hz) calculados e experimentais da isomaltose.

Isomaltose	Referência	${}^3J_{C'6,H1}$	${}^3J_{C1,H'6}$	${}^3J_{C1,H''6}$
Valor Experimental (Hz)	7	3,6	2,9	2,4
Este Trabalho (Hz)	-	3,60	3,13	2,54
Desvio (%)	-	0,0	6,9	4,2

Para efeito de comparação com os valores experimentais, no cálculo do desvio (%), os nossos valores foram aproximados para uma casa decimal.

5.7 Discussão dos resultados e comparação com outros dados encontrados na literatura.

Analisando os valores das populações de Boltzmann, calculadas para cada conformero, da Tabela 7, vemos que a molécula de isomaltose assume, tanto em fase gasosa quanto em solução aquosa, muitas conformações estáveis, com populações significativas e bastante distintas com relação aos valores dos ângulos diedros, porém bastante semelhantes com relação à energia mínima. Este fato está de acordo com a peculiar ligação glicosídica $\alpha(1,6)$ da isomaltose,² definida por três ângulos diedros \emptyset , Ψ e Ω , cuja geometria permite uma maior distância entre as duas unidades glicosídicas e, portanto, um grau de liberdade muito mais elevado para os valores destes ângulos diedros.

Estendendo a análise acima para outros dados encontrados na literatura, (Tabela 10) vemos que o elevado número de regiões de energia mínima (nº total de conformeros) apresentadas neste trabalho somente pode ser comparado com o trabalho que utilizou o método semi-empírico PCILO⁴ (*perturbative configuration interaction with localized orbitais*).

No nosso trabalho, o conformero TG, representado na Tabela 7 por seis regiões de estabilidade, possui a maior abundância tanto em fase gasosa (40,1%), quanto em solução aquosa (40,2%), com relação aos conformeros GT (20,5%; 23,8%) e GG (39,4%; 35,0%). Apesar disto, a distribuição populacional é aproximadamente homogênea entre os três conformeros TG, GT e GG. O conformero TG-A representa a região com a menor energia (valor mínimo absoluto ou global), porém as diferenças relativas entre as energias dos conformeros são pequenas.

O fato de o conformero TG apresentar, neste trabalho, uma abundância relativa um pouco maior que os conformeros GT e GG está em discordância com os resultados obtidos na maioria dos trabalhos anteriores de modelagem da isomaltose,^{2,3,4} que mostram uma preferência pelos conformeros GT e GG, com relação ao conformero TG (Tabela 10 e Figura 20). Estes trabalhos comparam o ângulo Ω da ligação glicosídica com o respectivo ângulo do grupo hidroximetilênico livre. Neste caso, a conformação tg ($\omega = 180^\circ$) do grupo hidroximetilênico está sujeita a uma interação sin-axial desfavorável. Através da análise dos nossos resultados, acreditamos que, no caso do conformero TG ($\Omega = 180^\circ$), o aumento da energia decorrente desta interação desfavorável seja amplamente compensado pela diminuição da

energia devido a um distanciamento médio maior dos átomos dos dois anéis monossacarídicos.

Considerando que a definição do ângulo diedro Ω é um tanto quanto arbitrária, e vários autores utilizam uma outra seqüência de átomos Ω^* (O1-C'6-C'5-C'4) em suas definições, para que a comparação com nossos dados possa ser realizada, usaremos ambas a seqüências Ω (O1-C'6-C'5-O'5) e Ω^* (O1-C'6-C'5-C'4) na Tabela 10, que reporta os valores das ocorrências dos confôrmeros TG, GT e GG da isomaltose em diversos trabalhos.

Outros autores² utilizam a seqüência Ω^{**} (O1-C'6-C''5-H'5) porém, esta foi convertida para a seqüência padrão Ω (O1-C'6-C'5-O'5), que envolve somente átomos pesados.

Tabela 10 – Número de confôrmeros encontrados para a isomaltose em função do ângulo Ω .

Parâmetro	Este trabalho	MD ²	MM3 ³	PCILO ⁴
Nº de confôrmeros TG ($\Omega \approx 180^\circ$ / $\Omega^* \approx -60^\circ$)	6	0	1	4
Nº de confôrmeros GT ($\Omega \approx +60^\circ$ / $\Omega^* \approx 180^\circ$)	6	3	3	6
Nº de confôrmeros GG ($\Omega \approx -60^\circ$ / $\Omega^* \approx +60^\circ$)	6	3	2	5
Nº total de confôrmeros	18	6	6	15

a) MD² (molecular dynamics)

b) MM3³ (force field)

c) PCILO⁴ (perturbative configuration interaction with localized orbitals)

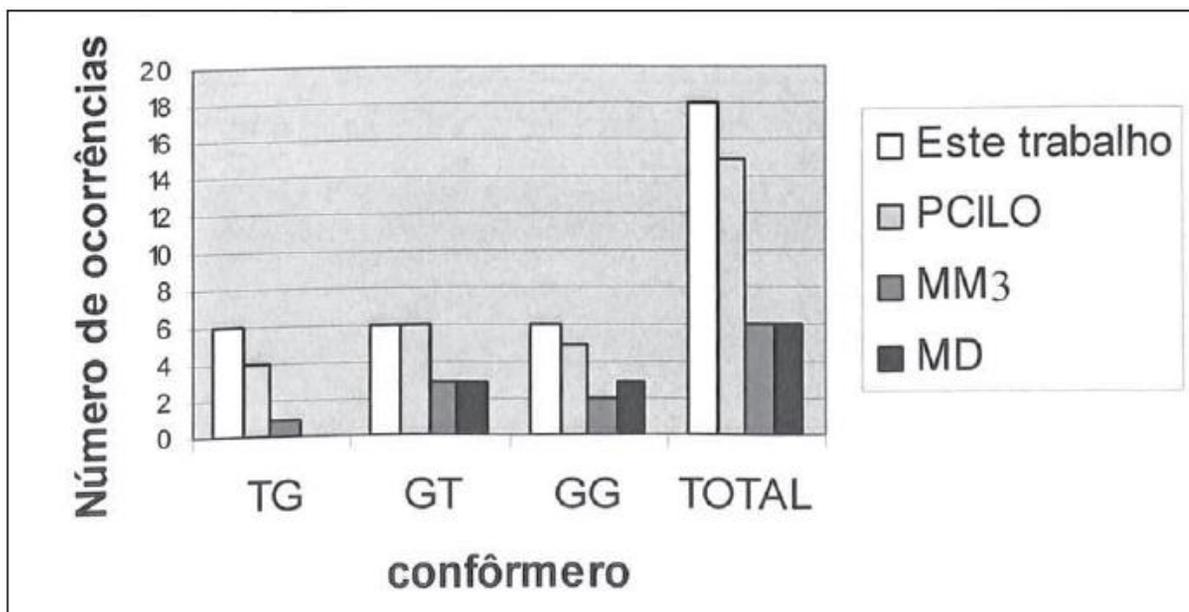


Figura 20 – Comparação dos números de regiões de energia mínima (tabela 10,).

O ângulo Θ assume, em todos os trabalhos,²⁻⁴ preferencialmente, um valor próximo à 80° , em conformidade com o esperado pelo efeito exo-anomérico^{2,25}, que limita a rotação deste ângulo.

O ângulo Ψ não é analisado aqui, devido ao fato do mesmo possuir um grau de liberdade muito maior e, portanto, poder assumir praticamente qualquer valor, sendo este valor restringido apenas pela posição relativa dos outros dois ângulos diedros Θ e Ω .²

Considerando que os nossos resultados, com relação ao número de regiões de energia mínima e à ocorrência do confôrmere TG, sejam aproximadamente semelhantes aos obtidos pelo trabalho com método semi-empírico PCILO⁴ (perturbative configuration interaction with localized orbitals) (Tabela 10 e Figura 20), estendemos um pouco mais a análise entre os dois trabalhos, comparando os ângulos Θ , Ψ e Ω (TG, GT e GG), bem como a abundância relativa de cada confôrmere representativo da região de estabilidade (Tabela 11 e Figura 21).

Tabela 11 – Geometria (ângulos Θ , Ψ e Ω , em graus) e abundância relativa (população de Boltzmann, em solução) de cada região de estabilidade da molécula da isomaltose.

Este Trabalho				PCILO ⁴			
Pt	Φ (°)	Ψ (°)	p_i^s %	Pt	Φ (°)	Ψ (°)	p_i^s %
TG-A	77	159	24,9	TG-1	80	147	10,6
TG-B	79	120	5,9				
TG-C	76	246	4,4	TG-3	63	210	1,6
TG-E	108	293	1,9	TG-4	101	288	0,0
TG-L	145	268	3,8				
TG-J	258	187	0,3	TG-2	64	181	5,5
GT-B	92	74	7,2	GT-3	103	70	0,3
GT-C	65	195	8,9	GT-2	65	188	2,4
GT-E	94	293	2,6	GT-5	86	289	0,2
GT-I	140	187	3,0	GT-6	156	172	24,7
GT-L	113	279	1,8				
GT-N	311	212	0,3	GT-1	61	214	3,0
				GT-4	66	82	0,0
GG-A	75	85	3,8	GG-3	68	89	0,8
GG-B	77	162	10,2				
GG-C	69	179	9,9	GG-2	64	190	19,4
GG-E	142	193	2,6	GG-4	154	211	0,0
GG-F	96	244	2,8				
GG-M	68	90	5,7	GG-1	148	135	31,5
				GG-5	143	259	0,0

p_i^s % = população de Boltzmann calculada para cada confôrmere, em solução aquosa.

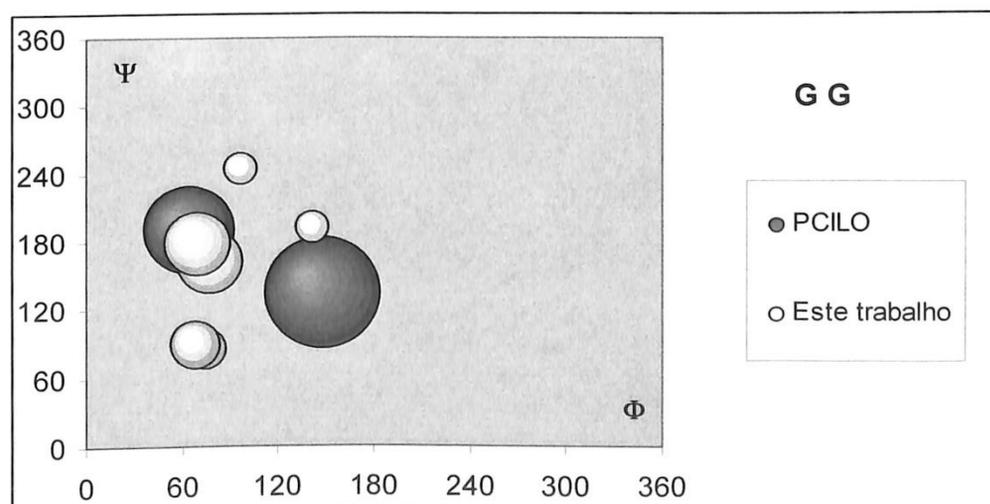
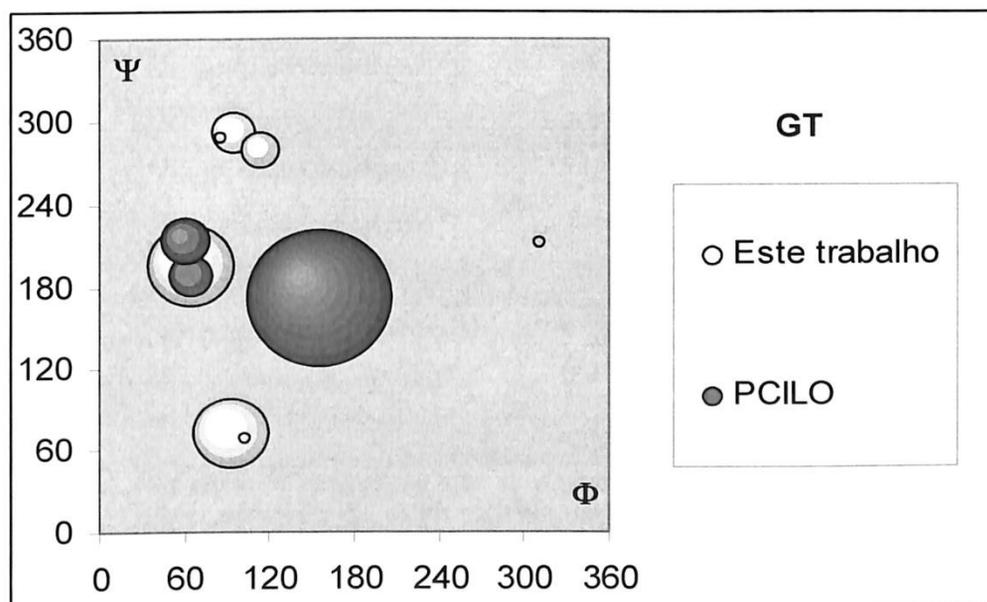
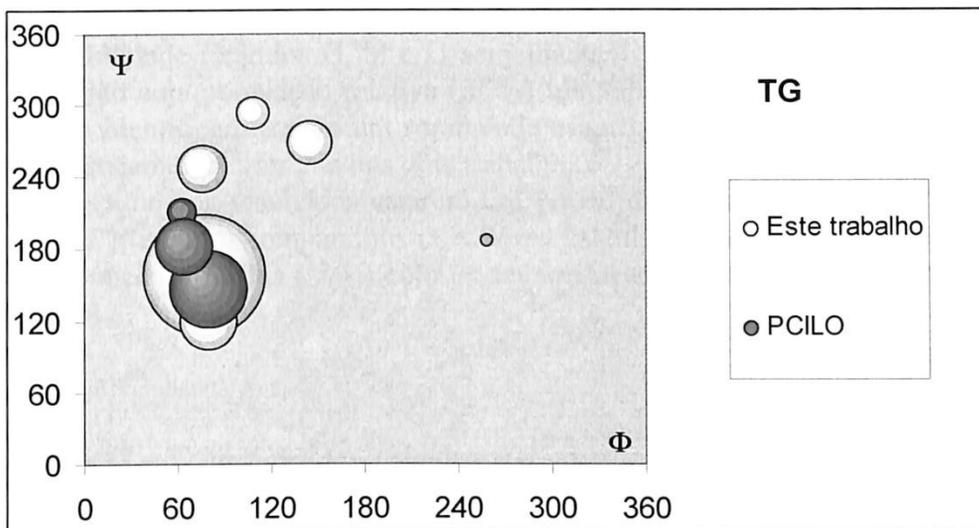


Figura 21 - Comparação da abundância relativa das regiões de energia mínima para os conformeros TG, GT e GG.

Na Tabela 11, alinhamos os confôrmers que estão aproximadamente na mesma região de estabilidade (ângulos Θ , Ψ e Ω semelhantes) e identificamos com um sombreado claro cada região cuja população relativa (p_i^s %) tem, aproximadamente, o mesmo valor nos dois trabalhos. Identificamos com um sombreado escuro cada região semelhante, porém com população drasticamente diferente nos dois trabalhos.

Devido a nossos resultados estarem um pouco discrepantes dos trabalhos anteriores encontrados na literatura, comparamos os valores calculados das constantes de acoplamento de spin heteronuclear médias ($^3J_{C,H}$) com os seus respectivos valores experimentais (Tabela 12 e Figura 22).

Tabela 12 – Valores de $^3J_{C,H}$ calculados e experimentais nas diversas metodologias.

Parâmetro	Este trabalho	PCILO⁴	MM³
$^3J_{C^6,H1}$ médio calculado (Hz)	3,60	3,2	3,1
$^3J_{C^6,H1}$ experimental (Hz) ⁷	3,6	3,6	3,6
Desvio (%)	0,0	11,1	13,9
$^3J_{C1,H^6}$ médio calculado (Hz)	3,13	3,1	2,3
$^3J_{C1,H^6}$ experimental (Hz) ⁷	2,9	2,9	2,9
Desvio (%)	6,9	6,9	20,7
$^3J_{C1,H^6}$ médio calculado (Hz)	2,54	1,6	1,4
$^3J_{C1,H^6}$ experimental (Hz) ⁷	2,4	2,4	2,4
Desvio (%)	4,2	33,3	41,7

Para efeito de comparação com os valores experimentais e com os valores calculados dos outros trabalhos, no cálculo do desvio (%), os nossos valores foram aproximados para uma casa decimal.

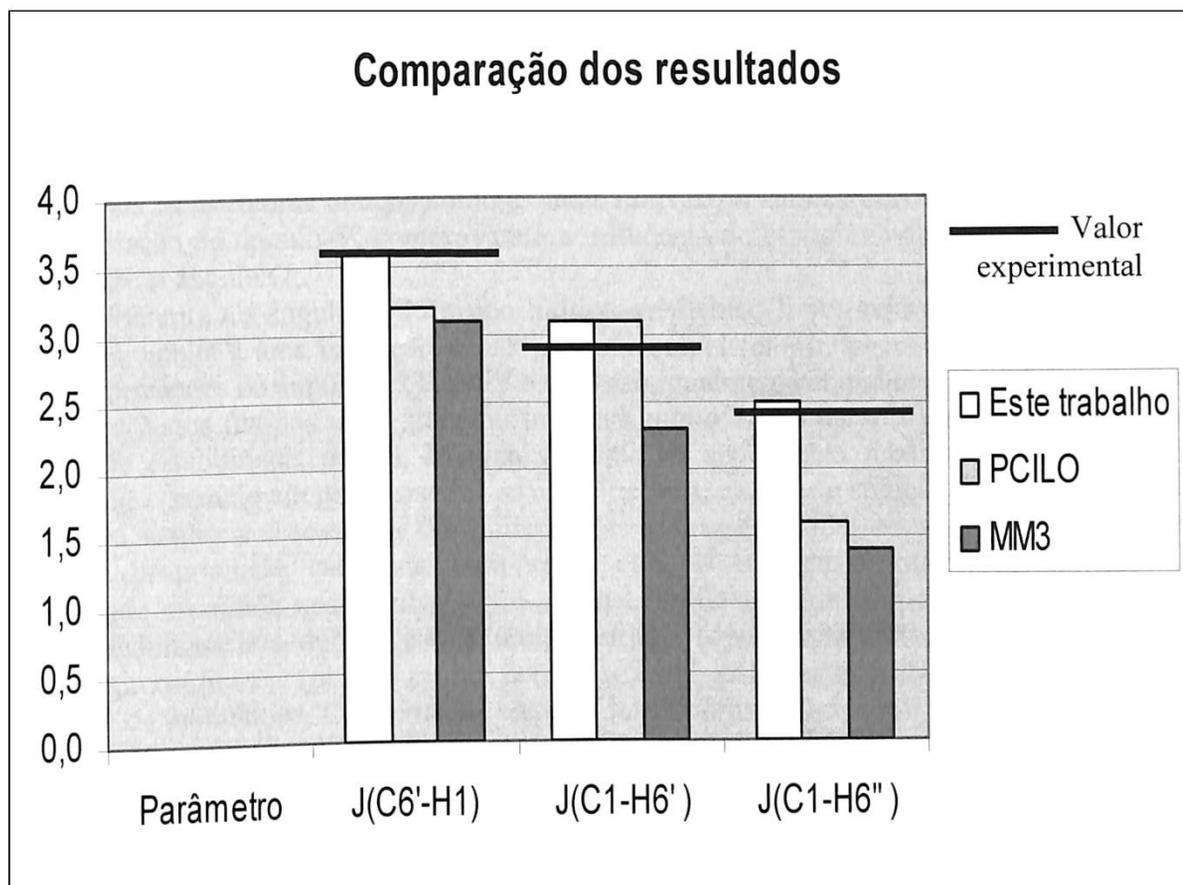


Figura 22 – Comparação dos valores de $^3J_{C,H}$ calculados nas diversas metodologias com os respectivos valores experimentais.

Comparando os parâmetros analisados na Tabela 12 e na Figura 22 ($^3J_{C'6,H1}$, $^3J_{C1,H'6}$ e $^3J_{C1,H''6}$), observamos que este trabalho obteve os valores mais próximos dos respectivos valores experimentais, para os três parâmetros, o que valida as estruturas obtidas a partir dos mapas conformacionais calculados.

6. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Considerando os resultados apresentados e discutidos no presente trabalho para a molécula de isomaltose, chegamos a algumas conclusões e perspectivas, que são relacionadas abaixo:

Para as estruturas obtidas como as mais estáveis, a variação do ângulo \varnothing é menor do que a variação do ângulo Ψ , comprovando a influência do efeito exo-anomérico na restrição da rotação do ângulo \varnothing ;

Diferente do ângulo do grupo hidroxil-metilênico livre, cuja conformação tg ($\omega = 180^\circ$) está sujeita a uma interação sin-axial desfavorável (efeito “gauche”), neste trabalho as três conformações do ângulo Ω (TG, GT e GG) são igualmente abundantes;

Os dados obtidos neste trabalho mostram que o efeito da solvatação não cria novas regiões de estabilidade, porém, há uma variação na abundância relativa dos confôrmeros, dependendo do meio em que o sistema se encontra: fase gasosa ou solução aquosa.

Há sempre a necessidade de validação das estruturas obtidas através da comparação de qualquer propriedade calculada para estas com o respectivo valor experimental. A propriedade escolhida neste trabalho foi a constante de acoplamento de spin heteronuclear ($^3J_{C-H}$) devido ao fato de que esta é muito sensível a pequenas variações nos valores dos ângulos glicosídicos \varnothing (ϕ) e Ψ (ψ) e Ω (ω), que justamente definem a conformação da molécula de isomaltose. Comparando com os de outros trabalhos existentes na literatura, os valores médios de $^3J_{C-H}$ obtidos a partir do conjunto de confôrmeros deste trabalho são aqueles que mais se aproximam dos valores experimentais.

Apesar de usarmos um método *ab initio*, este trabalho é aquele que apresenta o maior número de confôrmeros para a isomaltose. Comparando com outros métodos clássicos, o presente método fornece não somente populações distintas, como também descreve regiões de estabilidade diferentes daquelas encontradas nestes outros métodos.

Tendo em vista a importância da ligação glicosídica $\alpha(1,6)$ para a ramificação das cadeias lineares de carboidratos mais complexos, tais como o glicogênio e o amido, daremos continuidade a este trabalho, utilizando os resultados aqui obtidos como base para o desenvolvimento de um campo de força mais específico e representativo dos átomos do fragmento correspondente à ligação $\alpha(1,6)$. Com este objetivo, modificaremos um campo de força existente comercialmente, e que já seja amplamente utilizado no estudo de carboidratos, através da introdução de parâmetros que sejam capazes de descrever os diversos efeitos na conformação da ligação $\alpha(1,6)$ entre duas unidades monossacarídicas.

Almejamos, com o desenvolvimento deste campo de força modificado, contribuir para uma melhor reprodução da estrutura e das preferências conformacionais dos carboidratos possibilitando aos métodos clássicos de mecânica e dinâmica molecular alcançarem resultados tão próximos dos experimentais quanto os previstos pelos métodos *ab initio*, porém com a vantagem do menor tempo computacional.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. RAO, V. S. R. et al. **Conformation of carbohydrates**. Amsteldijk: Overseas Publishers Association, 1998
2. BEST, R. B; JACKSON G. E.; NAIDOO K.J. **Molecular dynamics and NMR study of the $\alpha(1,4)$ and $\alpha(1,6)$ glycosidic linkages maltose and isomaltose**. Journal Physical Chemistry, v. 105, n. 20, p. 4742-4751, Sept. 2003.
3. DOWD, M. K.; REILLY, P. J.; FRENCH, A. D. **Relaxed-residue conformational mapping of the three linkage bonds of isomaltose and gentiobiose with MM3 (92)**. Biopolymers, v. 34, p. 625-638, 1994.
4. TVAROSKA, I.; IMBERTY, A.; PÉREZ, S. **Solvent effect on the stability of isomaltose conformers**. Biopolymers, v. 30, p. 369-379, 1990.
5. DA SILVA, C. O.; NASCIMENTO, M.A.C. **Ab initio conformational maps for disaccharides in gas phase and aqueous solution**. Carbohydrate Research, v. 339, p. 113-122, 2004.
6. DA SILVA, C. O.; NASCIMENTO, M.A.C. **Ab initio conformational maps in gas phase and aqueous solution for a prototype of the glycosidic linkage**. Theoretical Chemistry Account, v. 112, p. 342-348, 2004.
7. MORAT C., TARAVEL, F. R. **Interglycosidic ^{13}C - ^1H coupling constants. An approach to disaccharide conformations**. Tetrahedron Letters, v. 29, p. 199-200, 1988.
8. JENSEN, F. **Introduction to computational chemistry**. Chichester: John Wiley & Sons, 1999.
9. LEACH, A. R. **Molecular modeling: principles and applications**. Second edition. Harlow: Pearson Education Limited, 2001
10. MENNUCCI, B; CANCEÉS, E; TOMASI, J. **Evaluation of solvent effects in isotropic and anisotropic dielectrics and in ionic solutions with a unified integral equation method: theoretical bases, computational implementation, and numerical applications**. Journal Physical Chemistry, v. 101, p. 10506-10517, 1997.
11. MENNUCCI, B; CANCES, E; TOMASI, J. Journal Physical Chemistry, v. 107, p. 3032-3041, 1997.
12. MENNUCCI, B. et al. **Quantum mechanical continuum solvation models**. Chemical Reviews, v. 105, p. 2999, 2005.
13. WOODS, R. J. Carbohydrate Force Fields. In: Schleyer, P et ai. (Ed.). **Encyclopedia of computational chemistry**. Chichester: John Wiley & Sons, 1998. v. 1, p. 220-232.

14. WOODS, R. J. **Reviews in computational chemistry.** In: Lipkowitz, K.B.; Boyd, D.B. (Ed.). New York: VHC, 1996. v. 9, p. 129-165.
15. WOODS, R. J. *Glycoconjugate Journal*. v. 15, p. 209-216, 1998.
16. FRISCH, M. J. et al. **Gaussview 2.1.** Pittsburg: Gaussian Inc, 2000.
17. MAYO, S. L.; OLAFSON, B. D.; GODDARD III, W. A. **Dreiding: a generic force field for molecular simulations.** *Journal Physical Chemistry*, v. 94, p. 8897, 1990.
18. CSONKA, G.I. **Proper basis set for quantum mechanical studies of potencial energy surfaces of carbohydrates.** *Journal of Molecular Structure (Theochem)*, v. 584, p. 1-4, Feb. 2002.
19. FRISCH, M. J. et al. **Gaussian 98w: Version 5.4, Revision A.9.** . Pittsburg: Gaussian Inc, 1998.
20. **Jaguar 6.0.** Portland: Schrödinger Inc, 2006.
21. **Surfer:** Version 6.04. Golden: Golden Software Inc, 1997
22. FRISCH, M. J. et al. **Gaussian 03: Revision B05.** Pittsburg: Gaussian Inc, 2003.
23. DA SILVA, C. O; MENNUCCI, B.; VREVEN, T. **Density functional study of the optical rotation of glucose in aqueous solution.** *Journal Organic Chemistry*, v. 69, p. 8161-8164, 2004.
24. TVAROSKA, I.; HRICOVINI, M; PETRAKOV A, E. **An attempt to derive a new Karplus-type equation of vicinal proton-carbon coupling constants for C-O-C-H segments of bonded atoms.** *Carbohydrate Research*, v. 189, p.359, 1989.
25. BITZER, R.S; DA SILVA. C. O; NASCIMENTO, M.A.C. **On the generalized valence bond description of the anomeric effects: an ab initio conformational study of 2-metoxytetrahydropyran.** *Carbohydrate Research*, v. 340, p. 2171-2184, 2005.

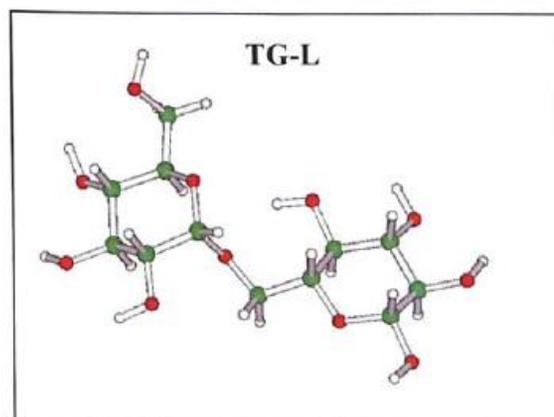
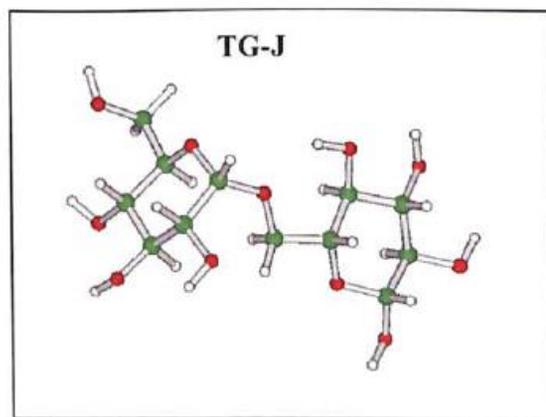
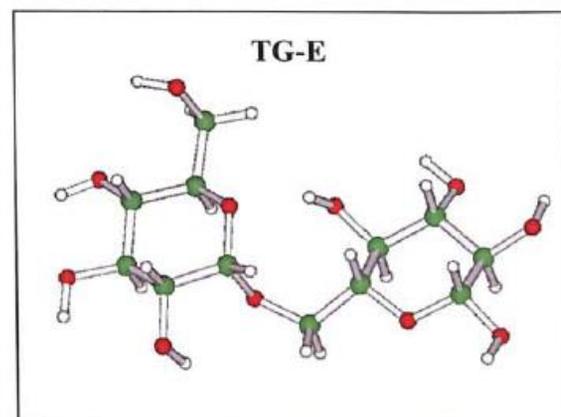
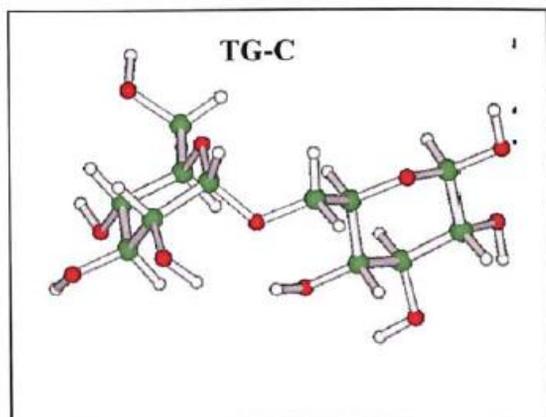
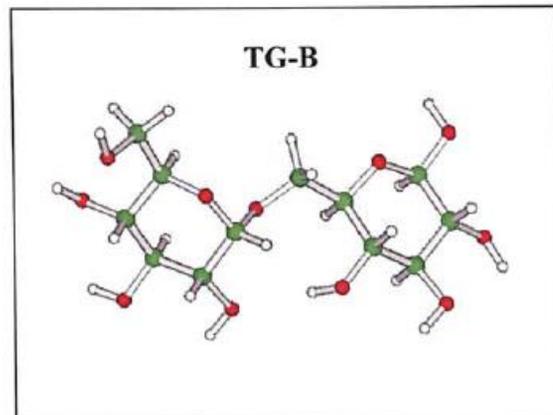
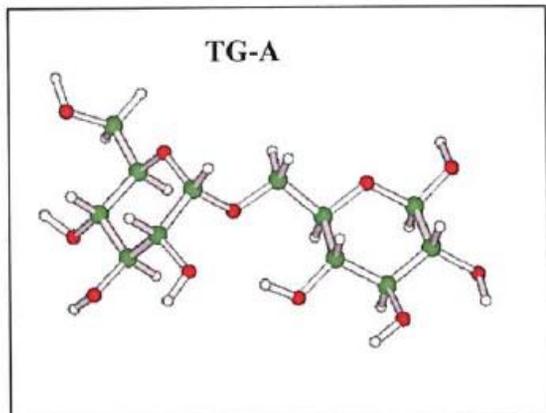
ANEXOS

Anexo 1 – Geometrias dos 18 conformeros do anexo 2.

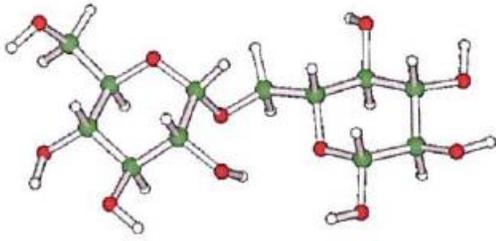
Anexo 2 – Coordenada atômicas **xyz** e energia livre de Gibb's em fase gasosa, G^{gas} (u.a.) e em solução aquosa, G^{sol} (u.a.), após todas as correções térmicas e entrópicas, das 18 estruturas obtidas após a otimização total dos parâmetros geométricos (Cada estrutura (molécula de isomaltose) é constituída de 45 átomos, sendo 12 carbonos, 11 oxigênios e 22 hidrogênios).

Anexo 3 – Coordenadas atômicas xyz das estruturas iniciais de partida.

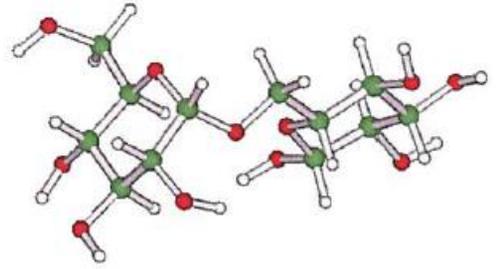
Anexo 1



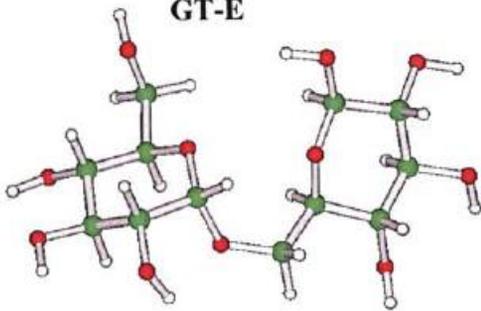
GT-B



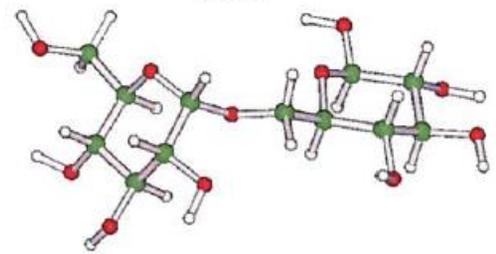
GT-C



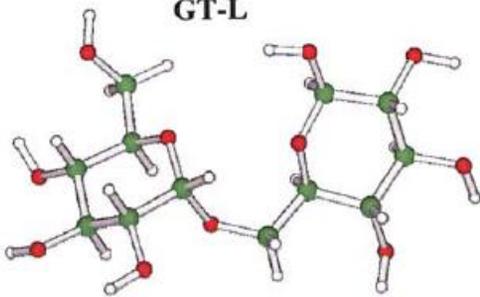
GT-E



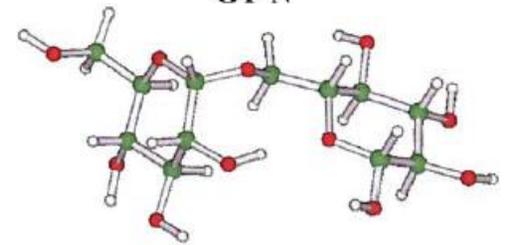
GT-I

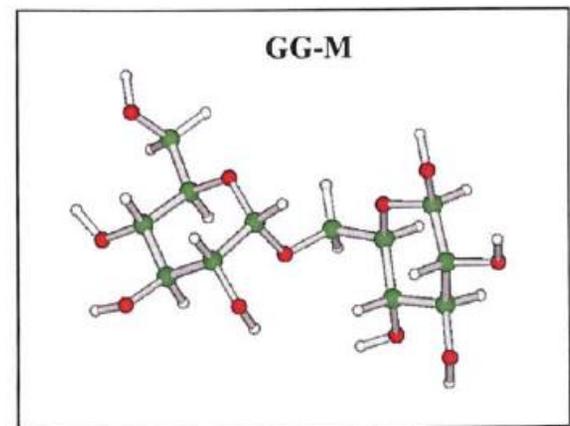
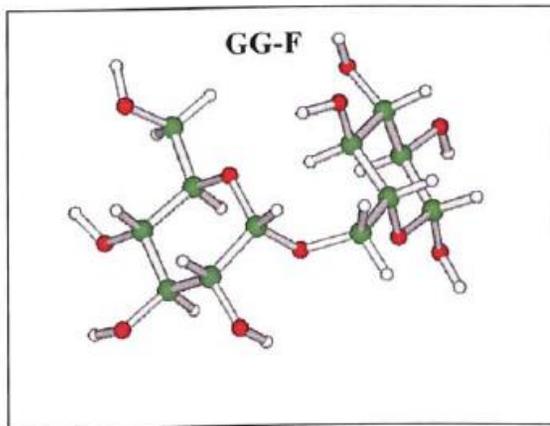
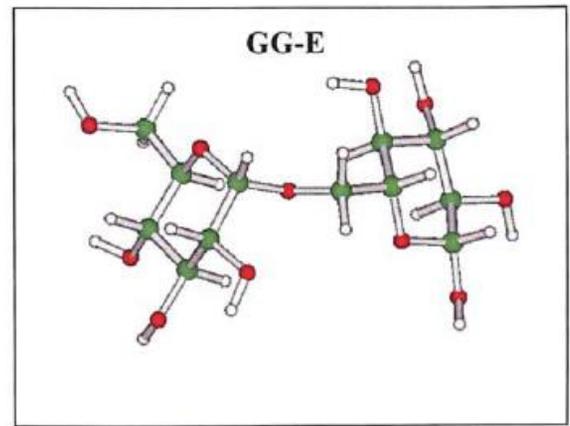
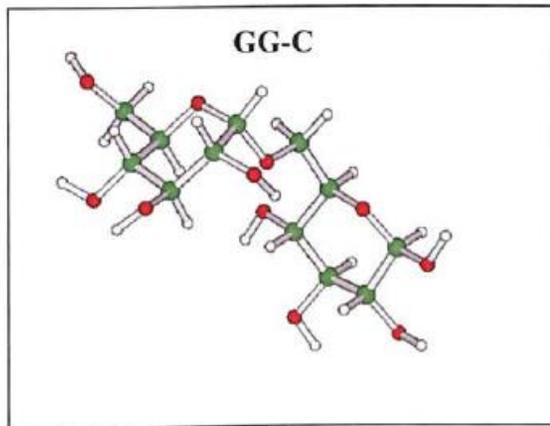
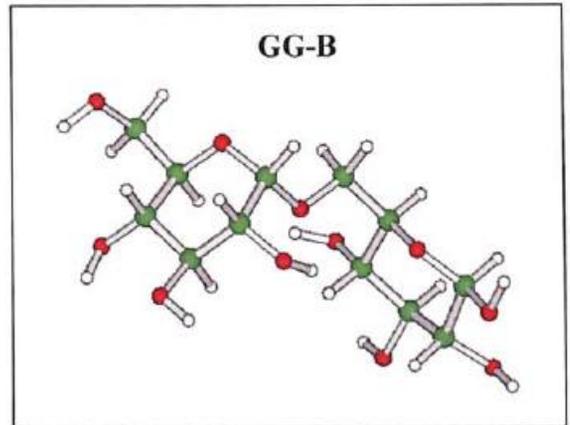
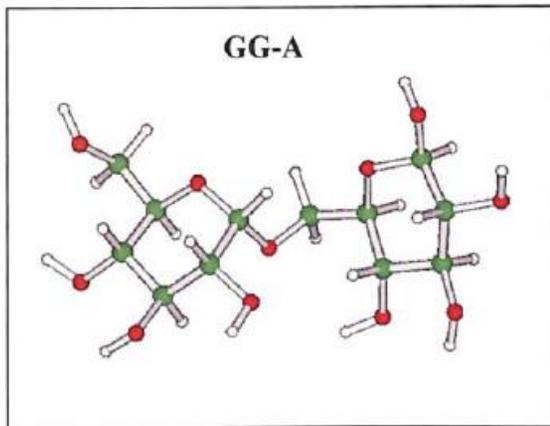


GT-L



GT-N





Anexo 2

TG-A			
$G_e^{sol} = -1290,369803$ u.a.			
$G_e^{sol} = -1290,397786$ u.a.			
	x	y	z
C	-1.315505	-1.458424	-2.651220
O	-1.911282	-1.626279	-1.379462
C	-1.030984	-1.637073	-0.303056
C	-0.003065	-2.751498	-0.461926
C	0.687127	-2.655179	-1.811233
C	-0.362434	-2.624748	-2.906517
O	-0.340698	-0.447419	-0.176044
C	-1.026635	0.647391	0.370335
C	-0.000884	1.642083	0.888208
O	-0.769689	2.680230	1.440844
C	-0.068625	3.784178	1.949680
C	0.845072	3.335422	3.075256
C	1.731728	2.207449	2.577372
C	0.934756	1.070133	1.960468
O	-0.987450	4.674489	2.439850
O	1.619186	4.420384	3.484543
O	2.498457	1.765984	3.662231
O	1.884894	0.177529	1.460152
O	0.905938	-2.670457	0.597034
O	1.526741	-3.771440	-1.920560
O	0.302032	-2.495858	-4.136857
C	-2.418464	-1.345115	-3.685529
O	-2.920911	-2.619847	-3.987742
H	2.386615	2.607185	1.802628
H	0.329412	0.603453	2.737777
H	0.604483	2.005803	0.057748
H	0.215195	2.972820	3.884767
H	2.257339	4.107579	4.106867
H	3.024003	1.035746	3.372837
H	1.474218	-0.610553	1.129819
H	-1.657818	1.122620	-0.372787
H	-1.658259	0.328928	1.195432
H	0.526573	4.229110	1.150375
H	-1.556437	4.952783	1.740301
H	-1.641811	-1.814055	0.574457
H	1.272599	-1.739767	-1.850413
H	-0.927296	-3.549024	-2.875100
H	-0.752275	-0.529749	-2.667604
H	-0.539665	-3.696873	-0.425040
H	1.595033	-3.300545	0.449043
H	1.948459	-3.750157	-2.765530
H	-0.245176	-2.842634	-4.822922
H	-2.010565	-0.876157	-4.578295
H	-3.192137	-0.697347	-3.284862
H	-3.742757	-2.545414	-4.442438

TG-B			
$G_e^{sol} = -1290,363998$ u.a.			
$G_e^{sol} = -1290,392077$ u.a.			
	x	y	z
C	-2.332966	-0.154860	-2.512237
O	-2.361482	-0.638855	-1.185117
C	-1.121619	-0.953794	-0.633990
C	-0.428521	-2.020682	-1.476184
C	-0.357075	-1.591439	-2.931093
C	-1.750170	-1.238743	-3.416967
O	-0.285613	0.145641	-0.573684
C	-0.472051	1.076380	0.463643
C	0.809723	1.146198	1.281242
O	0.815181	2.371163	1.966229
C	2.017700	2.690346	2.619810
C	2.340088	1.641130	3.671846
C	2.276307	0.250199	3.058114
C	0.963438	0.036644	2.321058
O	1.854352	3.903310	3.234564
O	3.612592	1.900820	4.179538
O	2.442191	-0.672550	4.096624
O	0.888571	-1.268202	1.820532
O	0.844163	-2.267161	-0.949584
O	0.190885	-2.664198	-3.648139
O	-1.646036	-0.809140	-4.750436
C	-3.737654	0.262985	-2.902108
O	-4.496156	-0.868294	-3.240668
H	3.095789	0.152306	2.342728
H	0.150399	0.136327	3.033690
H	1.640304	1.108529	0.574307
H	1.583173	1.716766	4.449360
H	3.830393	1.219067	4.795889
H	2.272651	-1.538010	3.756301
H	1.211064	-1.351694	0.932722
H	-0.660184	2.051847	0.032206
H	-1.322058	0.811169	1.083027
H	2.821282	2.724802	1.882163
H	1.660813	4.559609	2.584557
H	-2.332966	-0.154860	-2.512237
H	-2.361482	-0.638855	-1.185117
H	-1.121619	-0.953794	-0.633990
H	-0.428521	-2.020682	-1.476184
H	-0.357075	-1.591439	-2.931093
H	-1.750170	-1.238743	-3.416967
H	-0.285613	0.145641	-0.573684
H	-0.472051	1.076380	0.463643
H	0.809723	1.146198	1.281242
H	0.815181	2.371163	1.966229
H	2.017700	2.690346	2.619810

TG-C			
$G^{000} = -1290,360723$ u.a.			
$G_r^{001} = -1290,390943$ u.a.			
	x	y	z
C	-1.069670	-1.905371	-0.735867
O	-1.102665	-1.892725	0.679819
C	0.124665	-1.959978	1.318381
C	0.958513	-3.165074	0.875277
C	1.017408	-3.267826	-0.644746
C	-0.397664	-3.193501	-1.196893
O	0.888894	-0.807137	1.103198
C	0.519160	0.346149	1.829725
C	0.009935	1.454575	0.919011
O	-0.287052	2.517816	1.784865
C	-0.873007	3.652087	1.198552
C	0.066348	4.240266	0.159867
C	0.484320	3.158635	-0.823734
C	1.030406	1.932292	-0.115343
O	-1.082636	4.575383	2.186771
O	-0.595262	5.271747	-0.503406
O	1.430042	3.724759	-1.685702
O	1.286825	0.981965	-1.113423
O	2.207770	-3.140149	1.485509
O	1.620356	-4.476063	-0.986033
O	-0.316234	-3.260509	-2.597373
C	-2.488967	-1.752379	-1.247836
O	-3.161600	-2.980353	-1.160816
H	-0.396125	2.852236	-1.389140
H	1.950135	2.204204	0.401153
H	-0.887683	1.114221	0.403434
H	0.945378	4.607452	0.684850
H	-0.029956	5.595245	-1.187521
H	1.711953	3.067031	-2.302504
H	1.609001	0.187983	-0.717126
H	-0.251447	0.111565	2.553336
H	1.391261	0.702195	2.366503
H	-1.810119	3.360838	0.721107
H	-1.672713	4.218618	2.831214
H	-0.095239	-2.047523	2.374413
H	1.592760	-2.432595	-1.048715
H	-0.959458	-4.035515	-0.809771
H	-0.501282	-1.053554	-1.095468
H	0.460412	-4.055949	1.238805
H	2.627791	-2.316964	1.293165
H	1.562775	-4.576285	-1.923647
H	-1.124476	-3.608258	-2.938314
H	-2.448841	-1.412044	-2.279935
H	-2.983338	-0.986957	-0.656892
H	-4.086989	-2.853073	-1.284587

TG-E			
$G^{000} = -1290,358345$ u.a.			
$G_r^{001} = -1290,387632$ u.a.			
	x	y	z
C	-0.032899	-2.019932	-1.593345
O	-0.289897	-1.673943	-0.233548
C	0.817400	-1.431288	0.572752
C	1.813038	-2.591697	0.531282
C	2.126091	-3.007268	-0.897041
C	0.828067	-3.273759	-1.629076
O	1.479158	-0.268566	0.184150
C	1.376512	0.863160	1.013936
C	-0.011197	1.494958	1.103300
O	0.155914	2.532847	2.031343
C	-1.000356	3.238310	2.412130
C	-1.623093	3.897179	1.194756
C	-1.835887	2.851593	0.113059
C	-0.561864	2.078261	-0.198212
O	-0.625549	4.203571	3.305857
O	-2.836270	4.469410	1.571229
O	-2.320072	3.514104	-1.019578
O	-0.844607	1.113979	-1.175371
O	2.978729	-2.277330	1.236804
O	2.884617	-4.184107	-0.929948
O	1.040503	-3.619266	-2.966930
C	-1.364614	-2.200862	-2.308304
O	-2.033700	-3.376521	-1.956427
H	-2.583124	2.141114	0.472440
H	0.171129	2.761066	-0.616414
H	-0.726583	0.762858	1.487304
H	-0.924649	4.650108	0.835928
H	-3.257948	4.807709	0.796574
H	-2.415649	2.885805	-1.719017
H	-0.966410	0.264463	-0.778647
H	1.691967	0.616722	2.023469
H	2.067558	1.592987	0.614875
H	-1.711581	2.539469	2.855254
H	-0.267369	3.798149	4.079135
H	0.435754	-1.326785	1.580461
H	2.659069	-2.202975	-1.403587
H	0.301343	-4.069786	-1.108604
H	0.497029	-1.201620	-2.070208
H	1.365706	-3.438236	1.038634
H	3.302335	-1.447703	0.918404
H	3.644901	-4.080374	-0.378636
H	1.703815	-4.291881	-3.001412
H	-1.178678	-2.160641	-3.376121
H	-2.015791	-1.374288	-2.054885
H	-1.690625	-4.091510	-2.466997

TG-J			
$G^{\text{gas}} = -1290,352089$ u.a.			
$G_f^{\text{sol}} = -1290,380475$ u.a.			
	x	y	z
C	-1.992945	-2.109564	0.220449
O	-1.958882	-1.449353	1.466385
C	-0.711579	-1.078974	1.964314
C	0.192617	-2.315032	2.035954
C	0.190691	-3.145729	0.759730
C	-1.241028	-3.431691	0.350609
O	-0.219165	0.054873	1.319606
C	0.760843	0.071123	0.304431
C	1.112411	1.525964	0.031920
O	2.048712	1.469618	-1.013221
C	2.606775	2.690905	-1.422282
C	1.511165	3.610420	-1.931766
C	0.431126	3.738963	-0.870905
C	-0.076593	2.386275	-0.404270
O	3.486347	2.430118	-2.439472
O	2.067570	4.856766	-2.215127
O	-0.598479	4.517752	-1.414343
O	-0.980071	2.646077	0.631362
O	1.476623	-1.941930	2.429266
O	0.895343	-4.320587	1.053905
O	-1.208820	-4.144873	-0.857436
C	-3.443062	-2.283253	-0.192117
O	-4.000694	-3.379019	0.484306
H	0.860535	4.246592	-0.007194
H	-0.575270	1.891381	-1.238341
H	1.553078	1.962319	0.928025
H	1.089713	3.154527	-2.825146
H	1.365340	5.449702	-2.433293
H	-1.284579	4.598480	-0.769752
H	-1.200733	1.833679	1.062350
H	1.648422	-0.457195	0.612840
H	0.387691	-0.364334	-0.616329
H	3.109519	3.156142	-0.572936
H	4.172193	1.864898	-2.121922
H	-0.904780	-0.748154	2.973166
H	0.688132	-2.616119	-0.047966
H	-1.714765	-4.019468	1.127748
H	-1.518799	-1.494086	-0.539340
H	-0.262235	-2.941546	2.801111
H	2.007490	-2.722377	2.479760
H	0.875116	-4.883311	0.295310
H	-2.012016	-4.631771	-0.950930
H	-3.483003	-2.441799	-1.267436
H	-3.970359	-1.362740	0.036540
H	-4.941066	-3.346798	0.435492

TG-L			
$G^{\text{gas}} = -1290,362561$ u.a.			
$G_f^{\text{sol}} = -1290,390369$ u.a.			
	x	y	z
C	-1.857973	-1.447533	-1.861077
O	-1.749450	-1.316906	-0.454690
C	-0.504061	-1.586342	0.090881
C	-0.077069	-3.009387	-0.263083
C	-0.143812	-3.230048	-1.763718
C	-1.536999	-2.887419	-2.254288
O	0.405067	-0.639273	-0.384695
C	1.429530	-0.204353	0.484770
C	1.023756	1.033189	1.279552
O	2.190176	1.401241	1.967857
C	2.088285	2.497790	2.838030
C	1.682861	3.736504	2.058776
C	0.415786	3.443609	1.272801
C	0.551951	2.201187	0.411184
O	3.320088	2.702355	3.400593
O	1.467794	4.780090	2.957579
O	0.129112	4.578667	0.503737
O	-0.710207	1.979003	-0.153653
O	1.202797	-3.239012	0.239802
O	0.176721	-4.574387	-1.994977
O	-1.561485	-3.062275	-3.647510
C	-3.249109	-1.004287	-2.269732
O	-4.172562	-2.024146	-1.995928
H	-0.391720	3.266429	1.983237
H	1.295865	2.387178	-0.363084
H	0.225766	0.787151	1.982649
H	2.491830	3.969418	1.369783
H	1.128795	5.518517	2.475872
H	-0.652622	4.410954	0.000561
H	-0.711640	1.142773	-0.593363
H	1.731111	-0.994640	1.156521
H	2.278951	0.046787	-0.136357
H	1.335960	2.281443	3.598526
H	3.578989	1.928721	3.875261
H	-0.616220	-1.493522	1.163910
H	0.579343	-2.582097	-2.253402
H	-2.249439	-3.548704	-1.775539
H	-1.146515	-0.783961	-2.344479
H	-0.794277	-3.681453	0.205826
H	1.506017	-4.071995	-0.087815
H	0.110705	-4.744888	-2.921687
H	-2.447169	-3.231524	-3.925289
H	-3.240819	-0.773568	-3.332786
H	-3.487226	-0.094863	-1.726949
H	-5.048977	-1.678476	-2.000885

GT-B			
$G^{\text{gas}} = -1290,363353 \text{ u.a.}$			
$G_e^{\text{sol}} = -1290,392884 \text{ u.a.}$			
	x	y	z
C	-1.951944	-1.547581	-2.510469
O	-2.065752	-1.332255	-1.114779
C	-0.896297	-1.016380	-0.448628
C	0.187960	-2.073436	-0.658568
C	0.358823	-2.368634	-2.142122
C	-0.990257	-2.704433	-2.747548
O	-0.351724	0.189259	-0.888051
C	-0.694904	1.367933	-0.216109
C	0.007809	1.488008	1.131565
O	1.363083	1.188891	0.935421
C	2.122403	1.079645	2.116566
C	2.145235	2.429192	2.814019
C	0.718626	2.922152	3.022346
C	-0.090987	2.887913	1.736960
O	3.393423	0.714733	1.774147
O	2.790458	2.287027	4.039764
O	0.798859	4.216155	3.548584
O	-1.413200	3.230155	2.073537
O	1.397639	-1.676685	-0.076318
O	1.204450	-3.467333	-2.350573
O	-0.904185	-2.933388	-4.125447
C	-3.342357	-1.794990	-3.076881
O	-3.850472	-3.066561	-2.794946
H	0.233314	2.259803	3.739056
H	0.329429	3.608406	1.038910
H	-0.429725	0.782009	1.837473
H	2.674537	3.124344	2.165711
H	1.658982	0.337788	2.766798
H	2.760704	3.116154	4.491125
H	-0.072461	4.513531	3.758703
H	-1.844528	3.659293	1.354099
H	-1.769827	1.437335	-0.078715
H	-0.373802	2.175170	-0.863547
H	3.408123	-0.195913	1.524634
H	-1.162332	-0.959936	0.598691
H	0.761529	-1.488589	-2.640322
H	-1.380734	-3.583314	-2.240183
H	-1.555394	-0.651802	-2.980343
H	-0.121362	-2.986914	-0.163488
H	1.506034	-0.745572	-0.225078
H	2.027085	-3.307352	-1.914357
H	-0.188635	-3.530354	-4.283974
H	-3.310464	-1.619431	-4.147623
H	-4.019119	-1.074698	-2.635080
H	-3.476658	-3.686283	-3.399994

GT-C			
$G^{\text{gas}} = -1290,365351 \text{ u.a.}$			
$G_e^{\text{sol}} = -1290,393703 \text{ u.a.}$			
	x	y	z
C	-0.690429	-1.085283	2.191817
O	0.640478	-1.542102	2.006026
C	0.920462	-2.126389	0.783505
C	0.003906	-3.316168	0.512474
C	-1.453475	-2.921304	0.709202
C	-1.629111	-2.277641	2.070597
O	0.749852	-1.243448	-0.280416
C	1.636556	-0.156282	-0.322788
C	1.088089	0.874575	-1.284996
O	-0.063037	1.423176	-0.701146
C	-0.797667	2.306856	-1.507470
C	0.062689	3.506212	-1.868481
C	1.382154	3.034260	-2.461459
C	2.069440	2.011825	-1.572795
O	-1.879979	2.735115	-0.787903
O	-0.629442	4.291039	-2.787787
O	2.178701	4.167689	-2.658061
O	3.210540	1.568324	-2.266917
O	0.212841	-3.854505	-0.762033
O	-2.295431	-4.040728	0.654751
O	-2.940884	-1.831625	2.270833
C	-0.775598	-0.386273	3.540200
O	-0.773619	-1.260209	4.632093
H	1.174253	2.556394	-3.418860
H	2.349141	2.490767	-0.637012
H	0.842027	0.377089	-2.223069
H	0.259426	4.054072	-0.949406
H	-1.104170	1.788858	-2.417571
H	-0.075267	5.012648	-3.041122
H	2.977860	3.905373	-3.087302
H	3.906209	1.354194	-1.669092
H	2.612247	-0.497256	-0.661109
H	1.736825	0.286428	0.661280
H	-2.434348	1.999223	-0.582381
H	1.955154	-2.448331	0.837246
H	-1.737913	-2.202999	-0.058310
H	-1.355777	-3.007915	2.828159
H	-0.928372	-0.356841	1.422956
H	0.245827	-4.096611	1.224129
H	0.264279	-3.140143	-1.379540
H	-2.119815	-4.518860	-0.141092
H	-3.531628	-2.537801	2.056953
H	-1.663145	0.238356	3.544813
H	0.089548	0.256309	3.642341
H	-1.644603	-1.601086	4.753628

GT-E			
$G_e^{gr} = -1290,361276$ u.a.			
$G_e^{sol} = -1290,388840$ u.a.			
	x	y	z
C	-0.125347	-1.414858	-1.854216
O	-0.068193	-1.374137	-0.442504
C	1.179500	-1.248084	0.145658
C	2.112629	-2.360491	-0.327665
C	2.128355	-2.446781	-1.845171
C	0.714454	-2.573581	-2.378930
O	1.796871	-0.030695	-0.161863
C	1.644876	1.047893	0.726719
C	0.233164	1.598087	0.792816
O	-0.537544	0.699733	1.539223
C	-1.920649	0.925153	1.493346
C	-2.210579	2.249801	2.178193
C	-1.347065	3.341401	1.554519
C	0.124596	2.958834	1.482547
O	-2.541062	-0.095141	2.156805
O	-3.560493	2.558509	2.024747
O	-1.540845	4.505589	2.307663
O	0.777410	3.983342	0.770975
O	3.407982	-2.195505	0.178324
O	2.852546	-3.564205	-2.283524
O	0.699372	-2.516995	-3.777118
C	-1.584322	-1.510186	-2.249139
O	-2.130714	-2.696564	-1.744408
H	-1.693716	3.500362	0.533422
H	0.518239	2.880563	2.493636
H	-0.147152	1.684780	-0.224103
H	-1.946623	2.139405	3.227704
H	-2.239034	0.971244	0.451792
H	-3.720478	3.401246	2.419794
H	-1.082295	5.216405	1.888065
H	1.656331	4.104376	1.086883
H	2.313235	1.815423	0.358188
H	1.959734	0.758232	1.726714
H	-2.363621	-0.903864	1.699833
H	1.015376	-1.319128	1.210445
H	2.568738	-1.536099	-2.250577
H	0.286564	-3.507236	-2.026496
H	0.269401	-0.489519	-2.266415
H	1.742528	-3.299249	0.067259
H	3.664952	-1.298026	0.028235
H	3.697833	-3.565143	-1.861465
H	1.284202	-3.181062	-4.107776
H	-1.640763	-1.476755	-3.332636
H	-2.107328	-0.643309	-1.849895
H	-2.976437	-2.847217	-2.131225

GT-I			
$G_e^{gr} = -1290,359602$ u.a.			
$G_e^{sol} = -1290,389434$ u.a.			
	x	y	z
C	-1.443027	-2.383516	-1.368586
O	-1.302575	-2.513067	0.031858
C	-0.089169	-2.084597	0.548441
C	1.041468	-2.910837	-0.060732
C	0.984216	-2.839357	-1.576662
C	-0.394375	-3.263716	-2.046178
O	0.075974	-0.730403	0.282534
C	0.640949	0.055438	1.294646
C	0.562816	1.507423	0.875993
O	-0.783509	1.898138	0.937605
C	-1.069905	3.180450	0.453109
C	-0.339678	4.218145	1.288295
C	1.140350	3.872828	1.348839
C	1.372917	2.436107	1.783564
O	-2.420942	3.381461	0.567444
O	-0.522265	5.473232	0.710565
O	1.745479	4.783219	2.223430
O	2.758783	2.216824	1.687527
O	2.262774	-2.448535	0.435197
O	1.988458	-3.685217	-2.069389
O	-0.430450	-3.142058	-3.445891
C	-2.866997	-2.746369	-1.741435
O	-3.017909	-4.142038	-1.761141
H	1.558061	3.987180	0.348567
H	1.034926	2.320196	2.811734
H	0.941417	1.592490	-0.141882
H	-0.757780	4.181003	2.291930
H	-0.745655	3.253012	-0.586594
H	-0.015871	6.101832	1.200906
H	2.672950	4.606499	2.246385
H	3.027190	1.500046	2.236888
H	1.673884	-0.230953	1.449967
H	0.090670	-0.073411	2.224399
H	-2.872784	2.696268	0.101011
H	-0.138275	-2.255813	1.617437
H	1.170115	-1.815382	-1.891299
H	-0.560879	-4.293219	-1.751708
H	-1.283241	-1.348389	-1.652774
H	0.882743	-3.946799	0.234119
H	2.955849	-2.873257	-0.046832
H	1.943330	-3.685517	-3.012875
H	-1.093890	-3.718325	-3.789423
H	-3.087314	-2.328221	-2.721495
H	-3.531275	-2.284821	-1.017681
H	-3.932107	-4.368866	-1.744472

GT-L			
$G^{gas} = -1290,359793$ u.a.			
$G_E^{sol} = -1290,387477$ u.a.			
	x	y	z
C	-1.192052	-0.879435	-2.083605
O	-0.648365	-1.275416	-0.841451
C	0.740587	-1.200256	-0.750767
C	1.370281	-2.105849	-1.803890
C	0.850486	-1.753970	-3.186296
C	-0.665653	-1.811237	-3.174198
O	1.180518	0.105204	-0.940724
C	1.763442	0.781617	0.135847
C	0.728247	1.368273	1.076347
O	0.103107	0.298072	1.731583
C	-1.033942	0.629684	2.477945
C	-0.623100	1.544835	3.618895
C	0.165743	2.726065	3.066203
C	1.301209	2.289727	2.152820
O	-1.561608	-0.530534	2.977153
O	-1.766576	1.992910	4.277499
O	0.635152	3.459915	4.162142
O	1.863333	3.465420	1.621169
O	2.757140	-1.995788	-1.716356
O	1.398684	-2.679636	-4.086127
O	-1.124038	-1.435376	-4.449257
C	-2.703666	-0.880361	-1.970289
O	-3.189091	-2.195419	-2.034089
H	-0.514207	3.339460	2.474913
H	2.036264	1.743114	2.739989
H	0.006301	1.925315	0.479745
H	0.015720	0.968130	4.284151
H	-1.747974	1.144024	1.832460
H	-1.502680	2.597048	4.953775
H	1.082905	4.226911	3.841084
H	2.770256	3.334261	1.402470
H	2.350242	1.581226	-0.298607
H	2.431286	0.124496	0.685844
H	-1.726035	-1.118905	2.255689
H	0.995456	-1.548096	0.237758
H	1.170771	-0.747255	-3.443121
H	-0.973465	-2.824940	-2.945871
H	-0.883179	0.137546	-2.305990
H	1.055896	-3.124230	-1.579363
H	3.137008	-2.472801	-2.437887
H	1.058310	-2.496697	-4.947889
H	-1.975263	-1.814226	-4.596833
H	-3.112684	-0.283364	-2.782775
H	-2.973276	-0.403264	-1.032412
H	-4.097187	-2.217116	-1.783519

GT-N			
$G^{gas} = -1290,362557$ u.a.			
$G_E^{sol} = -1290,381066$ u.a.			
	x	y	z
C	-2.416702	0.268923	-1.760790
O	-2.181243	-0.210714	-0.448826
C	-1.168669	-1.147295	-0.311894
C	-1.460752	-2.362576	-1.189686
C	-1.705468	-1.937785	-2.626612
C	-2.812725	-0.902375	-2.656374
O	0.044595	-0.544085	-0.649235
C	1.201855	-0.933268	0.060607
C	1.453637	-0.051237	1.279819
O	2.696342	-0.482484	1.769209
C	3.157434	0.130932	2.944413
C	3.320277	1.623276	2.715461
C	2.017087	2.195226	2.182915
C	1.519985	1.443731	0.961147
O	4.376062	-0.413619	3.251123
O	3.658491	2.227351	3.925365
O	2.238320	3.549862	1.903536
O	0.266099	1.986636	0.653756
O	-0.401716	-3.263428	-1.087007
O	-2.048996	-3.092321	-3.342491
O	-2.992900	-0.498187	-3.989209
C	-3.471524	1.355276	-1.683255
O	-4.742169	0.775582	-1.552009
H	1.260110	2.098482	2.961248
H	2.220887	1.598173	0.141172
H	0.673157	-0.206024	2.027158
H	4.105303	1.757252	1.974398
H	2.434236	-0.039821	3.743778
H	3.667925	3.162842	3.794965
H	1.439180	3.920600	1.562434
H	-0.143327	1.463683	-0.018196
H	2.035227	-0.827081	-0.620980
H	1.145621	-1.970267	0.357731
H	4.278764	-1.343374	3.381270
H	-1.165232	-1.440347	0.730545
H	-0.794872	-1.502250	-3.031215
H	-3.720527	-1.349100	-2.268570
H	-1.509046	0.719676	-2.152165
H	-2.378275	-2.812377	-0.813150
H	-0.531845	-3.949260	-1.724061
H	-2.238030	-2.848365	-4.235225
H	-3.871879	-0.173885	-4.100872
H	-3.418398	1.954991	-2.589297
H	-3.236285	1.995136	-0.838502
H	-5.362362	1.417599	-1.250675

GG-A			
$G^{\text{obs}} = -1290,363860 \text{ u.a.}$			
$G_e^{\text{sol}} = -1290,390346 \text{ u.a.}$			
	x	y	z
C	-1.881043	-0.208221	-2.674960
O	-1.884130	-0.501017	-1.293132
C	-0.631268	-0.536241	-0.680645
C	0.248669	-1.584801	-1.351903
C	0.310109	-1.353938	-2.852327
C	-1.100166	-1.296838	-3.407630
O	0.008946	0.693167	-0.765004
C	-0.449120	1.711665	0.088087
C	0.170991	1.672420	1.478641
O	-0.559243	0.792370	2.303959
C	-0.168933	0.848018	3.645142
C	1.294913	0.466015	3.831931
C	2.181359	1.284441	2.906629
C	1.628784	1.222879	1.489093
O	-0.925007	-0.050781	4.364086
O	1.673055	0.700642	5.154122
O	3.476023	0.769817	2.951542
O	2.428308	2.039694	0.673146
O	1.515492	-1.562113	-0.769605
O	1.042284	-2.415416	-3.402015
O	-1.013256	-1.040260	-4.786661
C	-3.318201	-0.081339	-3.142574
O	-3.876923	-1.355796	-3.324368
H	2.174066	2.321097	3.245590
H	1.676395	0.196533	1.148247
H	0.100857	2.683797	1.883845
H	1.401274	-0.584107	3.570080
H	1.192057	0.113541	5.715254
H	3.994649	1.236345	2.314786
H	2.410023	1.691551	-0.204548
H	-0.163715	2.641010	-0.386762
H	-1.529590	1.687869	0.176473
H	-0.815695	-0.801577	0.349879
H	0.812584	-0.410118	-3.050127
H	-1.582855	-2.250606	-3.230000
H	-1.396364	0.749287	-2.843153
H	-0.228305	-2.548734	-1.183833
H	2.062232	-2.182933	-1.226131
H	1.057243	-2.315255	-4.341074
H	-1.791500	-1.363657	-5.210957
H	-3.332117	0.475202	-4.077327
H	-3.865929	0.489957	-2.399244
H	-4.815107	-1.293238	-3.383173
H	-1.839280	0.173012	4.292982
H	-0.321890	1.864214	4.013733

GG-B			
$G^{\text{obs}} = -1290,366783 \text{ u.a.}$			
$G_e^{\text{sol}} = -1290,394266 \text{ u.a.}$			
	x	y	z
C	-2.379653	-1.818324	-0.742481
O	-2.212487	-1.731856	0.659880
C	-0.919675	-1.536629	1.116630
C	0.034117	-2.612109	0.603446
C	-0.088884	-2.757603	-0.906540
C	-1.543886	-2.975512	-1.272724
O	-0.391192	-0.314627	0.713765
C	-0.828175	0.827702	1.401140
C	0.149737	1.955998	1.150363
O	1.388268	1.578360	1.697923
C	2.350400	2.591654	1.676423
C	2.671098	3.027312	0.253146
C	1.393785	3.398929	-0.480361
C	0.351954	2.297005	-0.324804
O	3.512920	2.108120	2.230954
O	3.516693	4.134621	0.276935
O	1.689604	3.598777	-1.827475
O	-0.837440	2.768157	-0.909231
O	1.353156	-2.353778	0.984835
O	0.637579	-3.860139	-1.374431
O	-1.731108	-3.053525	-2.657234
C	-3.864937	-1.959466	-1.044451
O	-4.376358	-3.231206	-0.773913
H	0.997889	4.313168	-0.037763
H	0.710442	1.414191	-0.842706
H	-0.236011	2.839096	1.662468
H	3.134190	2.184641	-0.255843
H	4.342986	3.878405	0.654832
H	0.899610	3.873045	-2.265651
H	-1.321679	2.054165	-1.288118
H	-1.820998	1.117355	1.073310
H	-0.865615	0.629709	2.468131
H	-0.978411	-1.572786	2.198048
H	0.265531	-1.847267	-1.388056
H	-1.880715	-3.889793	-0.790514
H	-2.034170	-0.896207	-1.205159
H	-0.246655	-3.555380	1.057906
H	1.517433	-1.424590	0.904294
H	1.527734	-3.794907	-1.063641
H	-1.098572	-3.660955	-3.010229
H	-4.029897	-1.687546	-2.082343
H	-4.403600	-1.258173	-0.419687
H	-4.173074	-3.804543	-1.494843
H	3.363658	1.862827	3.130286
H	1.977556	3.448575	2.240493

GG-C			
$G_{\text{gas}} = -1290,367935 \text{ u.a.}$			
$G_{\text{e}^{\text{sol}}} = -1290,394140 \text{ u.a.}$			
	x	y	z
C	-2.102567	-1.815424	-0.394827
O	-2.271030	-1.372252	0.937497
C	-1.093154	-1.124896	1.629014
C	-0.176426	-2.348448	1.687010
C	0.019710	-2.939446	0.293784
C	-1.337536	-3.133360	-0.365863
O	-0.354013	-0.101924	1.044473
C	-0.905227	1.183277	1.130903
C	0.031215	2.173915	0.474352
O	1.226738	2.211314	1.218413
C	2.141215	3.178074	0.802186
C	2.575788	2.905335	-0.627206
C	1.353182	2.848387	-1.522972
C	0.352387	1.841159	-0.981200
O	3.260322	3.109413	1.599697
O	3.411559	3.914629	-1.116665
O	1.677397	2.460387	-2.827823
O	-0.839524	1.875050	-1.711790
O	1.017203	-2.020756	2.322670
O	0.683622	-4.160521	0.416652
O	-1.118986	-3.634977	-1.661386
C	-3.469418	-1.924114	-1.041911
O	-4.101994	-3.109015	-0.633132
H	0.886166	3.833414	-1.534332
H	0.800063	0.853188	-1.021942
H	-0.456501	3.149406	0.505625
H	3.078704	1.941243	-0.639051
H	4.203663	3.938567	-0.602727
H	2.332622	3.049594	-3.168716
H	-0.627846	1.785188	-2.628485
H	-1.866885	1.220578	0.634805
H	-1.035296	1.461861	2.173786
H	-1.392609	-0.838816	2.631060
H	0.606410	-2.248282	-0.311359
H	-1.903437	-3.845950	0.223003
H	-1.537695	-1.075662	-0.953975
H	-0.658081	-3.102125	2.298882
H	1.367060	-1.239324	1.921875
H	0.731249	-4.551980	-0.441529
H	-1.880571	-4.120243	-1.934839
H	-3.342648	-1.915653	-2.122148
H	-4.047041	-1.048549	-0.761524
H	-5.018690	-3.076564	-0.847936
H	3.017127	3.226997	2.504614
H	-0.321890	1.864214	4.013733

GG-E			
$G_{\text{gas}} = -1290,360700 \text{ u.a.}$			
$G_{\text{e}^{\text{sol}}} = -1290,388888 \text{ u.a.}$			
	x	y	z
C	-2.174716	-1.537066	-0.575888
O	-2.027802	-1.537822	0.832309
C	-0.724572	-1.643454	1.297581
C	-0.100911	-2.943269	0.797548
C	-0.195313	-3.022461	-0.715582
C	-1.645368	-2.858679	-1.129804
O	-0.006899	-0.529265	0.876412
C	0.933304	0.016530	1.765743
C	1.361428	1.386844	1.278625
O	2.282466	1.245536	0.225249
C	2.872719	2.452515	-0.150865
C	1.842821	3.453743	-0.660155
C	0.722083	3.621412	0.353002
C	0.208382	2.253711	0.781672
O	3.756692	2.213080	-1.179643
O	2.451768	4.690192	-0.874363
O	-0.303630	4.367739	-0.227263
O	-0.763676	2.455437	1.775660
O	1.218378	-3.013493	1.244636
O	0.318780	-4.270040	-1.096400
O	-1.702141	-2.894391	-2.533043
C	-3.633914	-1.288294	-0.902612
O	-4.373877	-2.465363	-0.713975
H	1.119530	4.138458	1.226715
H	-0.228915	1.770489	-0.083842
H	1.845148	1.883767	2.121922
H	1.420922	3.055626	-1.580197
H	3.092365	4.596227	-1.561377
H	-1.000619	4.444061	0.405252
H	-1.353607	1.718859	1.784799
H	0.483410	0.126483	2.749897
H	1.800447	-0.623747	1.850604
H	-0.788957	-1.659815	2.379921
H	0.397382	-2.222600	-1.152371
H	-2.222822	-3.672053	-0.706389
H	-1.599996	-0.719141	-0.998941
H	-0.685147	-3.762250	1.214541
H	1.639489	-3.740303	0.811694
H	0.246951	-4.350356	-2.034752
H	-2.561347	-3.175459	-2.802825
H	-3.705288	-0.954736	-1.935589
H	-3.992224	-0.487419	-0.262793
H	-5.295674	-2.270521	-0.707450
H	4.402494	1.582841	-0.902021
H	3.390311	2.879506	0.710981

GG-F			
$G_r^{gas} = -1290,357769$ u.a.			
$G_r^{sol} = -1290,389109$ u.a.			
	x	y	z
C	-0.797001	-1.755067	-0.685455
O	-0.774552	-1.621311	0.728032
C	0.490418	-1.644343	1.318494
C	1.293800	-2.890815	0.930299
C	1.269403	-3.131904	-0.573891
C	-0.172233	-3.094563	-1.054691
O	1.229316	-0.516010	0.980937
C	1.233857	0.571609	1.877774
C	0.596663	1.831913	1.322264
O	1.445103	2.388039	0.348560
C	1.044895	3.657664	-0.073245
C	-0.333917	3.631333	-0.722022
C	-1.336046	2.958799	0.201030
C	-0.777141	1.630416	0.693401
O	1.934745	4.112477	-1.019967
O	-0.758128	4.933439	-0.983777
O	-2.527326	2.748802	-0.495526
O	-1.698416	1.077819	1.593297
O	2.576127	-2.803474	1.460275
O	1.847772	-4.372932	-0.833078
O	-0.166174	-3.290411	-2.445086
C	-2.225453	-1.599292	-1.167856
O	-2.942113	-2.775660	-0.904702
H	-1.508357	3.610127	1.057771
H	-0.652768	0.988342	-0.168680
H	0.504809	2.520796	2.165303
H	-0.257759	3.048201	-1.637212
H	-0.174685	5.320646	-1.616995
H	-3.148503	2.368805	0.105523
H	-1.674564	0.134536	1.516473
H	0.717214	0.302923	2.791975
H	2.264872	0.796201	2.123355
H	0.311459	-1.664766	2.385576
H	1.823832	-2.339504	-1.078874
H	-0.724228	-3.886551	-0.561808
H	-0.209385	-0.959023	-1.131710
H	0.825293	-3.745880	1.403257
H	2.996937	-2.035357	1.106386
H	1.756903	-4.550250	-1.756426
H	-0.992930	-3.659174	-2.711091
H	-2.203852	-1.392149	-2.234797
H	-2.670788	-0.741911	-0.671982
H	-3.862048	-2.634061	-1.052691
H	2.802785	4.149991	-0.650735
H	1.021458	4.327346	0.789055

GG-M			
$G_r^{gas} = -1290,359522$ u.a.			
$G_r^{sol} = -1290,391952$ u.a.			
	x	y	z
C	-1.801777	-0.935311	-2.548166
O	-1.797496	-0.952326	-1.136827
C	-0.548884	-0.836435	-0.535078
C	0.416411	-1.927538	-1.004148
C	0.443008	-2.016711	-2.526604
C	-0.981513	-2.118194	-3.047702
O	0.044213	0.397305	-0.828615
C	-0.563472	1.538574	-0.274262
C	-0.024809	1.915016	1.096385
O	-0.539978	1.022173	2.054088
C	-0.239959	1.375474	3.373242
C	1.262266	1.397610	3.622768
C	1.950571	2.280455	2.595300
C	1.498055	1.897952	1.191679
O	-0.786282	0.436568	4.217352
O	1.518983	1.901920	4.896971
O	3.329852	2.127882	2.721039
O	2.080839	2.818984	0.302732
O	1.677662	-1.742007	-0.443034
O	1.187519	-3.135885	-2.897058
O	-0.924222	-2.154313	-4.451788
C	-3.240929	-0.954653	-3.027155
O	-3.749888	-2.260341	-2.957871
H	1.663890	3.315594	2.783080
H	1.845970	0.891795	0.986835
H	-0.380514	2.925791	1.307316
H	1.633867	0.381334	3.514589
H	1.181233	1.295874	5.537004
H	3.746789	2.682183	2.080446
H	2.185761	2.424997	-0.547310
H	-0.363663	2.355081	-0.957360
H	-1.636565	1.404942	-0.209786
H	-0.722156	-0.921941	0.526285
H	0.894355	-1.110337	-2.933707
H	-1.422382	-3.030741	-2.663989
H	-1.351852	-0.012053	-2.903892
H	0.052268	-2.874202	-0.623778
H	2.049274	-0.944696	-0.783454
H	1.118166	-3.233917	-3.834010
H	-1.688685	-2.599700	-4.779838
H	-3.270872	-0.589854	-4.051517
H	-3.813777	-0.271973	-2.406527
H	-4.688325	-2.247789	-3.040541
H	-1.724090	0.416460	4.111511
H	-0.652124	2.366045	3.575177

Anexo 3

TG-inicial				GT-inicial			
$\Theta (O5-C1-O1-C6') = 111^\circ$				$\Theta (O5-C1-O1-C6') = 230^\circ$			
$\Psi (C1-O1-C6'-C5') = 175^\circ$				$\Psi (C1-O1-C6'-C5') = 155^\circ$			
	x	y	z		x	y	z
C	0.000000	0.000000	0.000000	C	-0.016174	-0.107214	0.059122
O	0.000000	0.000000	1.447219	O	-0.072390	-0.237861	1.459096
C	1.292598	0.000000	2.088252	C	1.125378	-0.028319	2.139871
C	2.128397	-1.226328	1.624635	C	2.150906	-1.048701	1.620883
C	2.216882	-1.286712	0.071602	C	2.227129	-1.126204	0.099708
C	0.792845	-1.227505	-0.560961	C	0.832099	-1.256663	-0.476397
O	1.994443	1.229038	1.789823	O	1.442775	1.324522	2.099449
C	2.202866	2.150984	2.874214	C	2.667227	1.882186	1.705391
C	3.072853	3.350202	2.418403	C	2.403709	3.298102	1.237584
O	3.176262	4.243767	3.550430	O	2.001029	4.059255	2.344045
C	3.931341	5.453646	3.324287	C	1.564410	5.357789	2.057164
C	5.392370	5.108227	2.922351	C	2.701824	6.159395	1.445479
C	5.411007	4.163637	1.685569	C	3.289481	5.398100	0.266298
C	4.494443	2.921395	1.921618	C	3.640733	3.967069	0.634834
O	3.952651	6.222533	4.531774	O	1.184028	5.944779	3.235508
O	6.183772	6.288419	2.710327	O	2.210094	7.395603	1.028876
O	6.771389	3.775218	1.438722	O	4.411454	6.110810	-0.173882
O	4.439141	2.092845	0.748521	O	4.072548	3.337089	-0.549078
O	3.420391	-1.267114	2.252114	O	3.400317	-0.823677	2.200832
O	2.905737	-2.495254	-0.286369	O	3.029419	-2.236073	-0.200775
O	0.941437	-1.161650	-1.988176	O	0.943604	-1.246221	-1.875511
C	-1.483966	0.079979	-0.453955	C	-1.429843	-0.094863	-0.492158
O	-2.294677	-0.998235	0.028978	O	-1.912135	-1.410409	-0.593734
H	5.039190	4.724611	0.820120	H	2.540219	5.363443	-0.524711
H	4.958186	2.315207	2.705388	H	4.437576	3.978627	1.375135
H	2.542989	3.861806	1.607636	H	1.614775	3.273189	0.485829
H	5.851984	4.576939	3.761496	H	3.465411	6.276221	2.211230
H	5.802800	6.803853	1.963400	H	0.731785	5.308976	1.352983
H	6.812614	3.300939	0.577442	H	2.912206	7.868596	0.610330
H	4.015799	2.596723	0.016428	H	4.763137	5.676370	-0.934996
H	1.233945	2.522011	3.220610	H	4.709554	2.670006	-0.357693
H	2.701768	1.646969	3.707616	H	3.121955	1.331161	0.897808
H	3.460074	6.049259	2.533497	H	3.361127	1.894376	2.538397
H	3.024010	6.462120	4.752447	H	0.536068	5.398800	3.652416
H	1.107372	-0.116347	3.161545	H	0.909430	-0.269536	3.171231
H	2.803299	-0.428305	-0.277525	H	2.680747	-0.229620	-0.314536
H	0.277217	-2.155280	-0.289856	H	0.395326	-2.188205	-0.136475
H	0.487728	0.914586	-0.354714	H	0.441626	0.843660	-0.202179
H	1.604453	-2.124857	1.965056	H	1.760072	-2.010113	1.948288
H	3.956434	-0.500040	1.949855	H	3.987958	-1.501523	1.903930
H	3.106931	-2.471352	-1.249336	H	3.034889	-2.357459	-1.137757
H	0.079009	-1.377165	-2.408079	H	0.166256	-1.633226	-2.246076
H	-1.553941	0.149702	-1.543015	H	-1.420020	0.377458	-1.471999
H	-1.913111	0.999596	-0.049976	H	-2.044527	0.505307	0.170552
H	-2.074993	-1.807840	-0.483250	H	-2.850158	-1.406313	-0.680891

GG-inicial

 θ (O5-C1-O1-C6') = 157° Ψ (C1-O1-C6'-C5') = 295°

	x	y	z
C	0.000000	0.000000	0.000000
O	0.000000	0.000000	1.447811
C	1.291657	0.000000	2.093723
C	2.066109	-1.279569	1.654886
C	2.172751	-1.356621	0.101849
C	0.762948	-1.247668	-0.555188
O	1.919788	1.267613	1.799683
C	2.960396	1.845378	2.616160
C	2.583460	2.249647	4.074793
O	1.527492	3.233066	3.989321
C	1.106649	3.811613	5.241989
C	0.591198	2.700292	6.196607
C	1.679104	1.605252	6.395601
C	2.198606	1.064658	5.027059
O	0.047713	4.742317	4.993457
O	0.136215	3.240437	7.448045
O	1.108709	0.556513	7.195090
O	3.325324	0.216204	5.305264
O	3.323403	-1.447445	2.326920
O	2.817804	-2.593948	-0.239862
O	0.938255	-1.177358	-1.979212
C	-1.479628	0.118710	-0.458869
O	-2.316783	-0.947881	0.003925
H	2.516951	2.052303	6.944577
H	1.398506	0.465706	4.585235
H	3.466451	2.732763	4.510238
H	-0.279753	2.233302	5.726652
H	-0.623869	3.844065	7.283550
H	1.823804	-0.065530	7.459847
H	3.495978	-0.362139	4.529664
H	3.460755	0.882838	2.591606
H	3.701013	2.568160	2.266236
H	1.072929	-0.067496	3.158004
H	2.797054	-0.523293	-0.242430
H	0.213680	-2.160336	-0.299847
H	0.511359	0.900703	-0.356633
H	1.464446	-2.133123	1.983111
H	4.012973	-0.914061	1.876689
H	3.034216	-2.583427	-1.199829
H	0.073991	-1.349015	-2.415129
H	-1.541569	0.206079	-1.547225
H	-1.890044	1.041805	-0.043558
H	-2.120695	-1.751326	-0.527338
H	0.404776	5.457228	4.418868
H	1.943023	4.344228	5.710335
