



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO TOCANTINS
CAMPUS UNIVERSITÁRIO DE ARAGUAÍNA.
CURSO DE GRADUAÇÃO DE LICENCIATURA EM QUÍMICA**

WELLINGTON DA SILVA DA COSTA

**INTERAÇÃO TEÓRICA DA CICLODEXTRINA
COM MOLÉCULAS DE ÓLEOS ESSENCIAIS**

Araguaína, TO

2023

Wellington da Silva da Costa

**Interação Teórica da Ciclodextrina
com Moléculas de Óleos Essenciais**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade Federal do Tocantins (UFT), Campus
Universitário de Araguaína para obtenção do título de
licenciado em Química

Orientador (a): Prof. Dr. Daniel Augusto Barra de
Oliveira.

Araguaína, TO

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal do Tocantins

- C837i Costa, Wellington da Silva da.
Interação Teórica da Ciclodextrina com Moléculas de Óleos Essenciais. /
Wellington da Silva da Costa. – Araguaína, TO, 2023.
45 f.
- Monografia Graduação - Universidade Federal do Tocantins – Câmpus
Universitário de Araguaína - Curso de Química, 2023.
Orientador: Prof. Dr. Daniel Augusto Barra de Oliveira
1. Óleo Essencial. 2. Beta- Ciclodextrina. 3. Complexos. 4. Mecânica
Molecular. I. Título

CDD 540

TODOS OS DIREITOS RESERVADOS – A reprodução total ou parcial, de qualquer forma ou por qualquer meio deste documento é autorizado desde que citada a fonte. A violação dos direitos do autor (Lei nº 9.610/98) é crime estabelecido pelo artigo 184 do Código Penal.

Elaborado pelo sistema de geração automática de ficha catalográfica da UFT com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Wellington da Silva da Costa

**Interação Teórica da Ciclodextrina
com Moléculas de Óleos Essenciais**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Universidade Federal do Tocantins (UFT), Campus Universitário de Araguaína para obtenção do título de licenciado em Química e aprovado em sua forma final pelo Orientador e pela Banca Examinadora.

Data de aprovação: 04 / 07 /2023

Banca Examinadora:

Documento assinado digitalmente
 DANIEL AUGUSTO BARRA DE OLIVEIRA
Data: 05/07/2023 08:10:38-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Daniel Augusto Barra de Oliveira (orientador), UFT/UFNT

Documento assinado digitalmente
 RENATA FERREIRA LINS DA SILVA
Data: 11/07/2023 14:02:38-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dra. Renata Ferreira Lins da Silva, UFT/UFNT

Documento assinado digitalmente
 EDENILSON DOS SANTOS NICULAU
Data: 07/07/2023 10:43:39-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Edenilson dos Santos Niculau, UFT/UFNT

Dedico este trabalho a todos os que me ajudaram ao longo desta caminhada.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus, por ter me fortalecido nessa jornada e abençoado com seus grandes planos. Agradeço a minha esposa Raquel da Silva P. Costa pelos incentivos, força e encorajamento.

Agradeço a minha família, destacando a minha mãe, Helena Gomes, por ter não medir esforços para me fazer prosseguir no caminho dos estudos.

Ao prof. Dr. Daniel Augusto Barra de Oliveira, pela oportunidade de entrar no PIBIC, de seguir com esse projeto, e pelos seus ensinamentos inefáveis.

Agradeço aos meus professores de Química da UFT/UFNT, a prof^ª. Dr. Adriana Idalina Torcato de Oliveira, ao prof. Dr. Edenilson dos Santos Niculau, a prof^ª. Dra. Flamys Lena do Nascimento Silva, ao prof. Dr. Francisco das Chagas Dantas Lemos, ao prof. Dr. Joseilson Alves de Paiva, ao prof. Dr. José Expedito Cavalcante da Silva, a prof^ª. Dra. Josilana Silva Nogueira, a prof^ª. Dra. Renata Ferreira Lins, ao prof. Dr. Taidés Tavares dos Santos, a prof^ª. Dra. Verenna Barbosa Gomes, a prof^ª. Dra. Jane Darley Alves dos Santos, a prof^ª. Dra. Luciane Jatobá Palmiere e ao prof. Leandro Lima.

Agradeço a Universidade Federal do Norte do Tocantins, pela oportunidade de obter conhecimentos enriquecedores.

Ao Programa de Institucional de Bolsas a Iniciação Científica, financiado pela CNPq.

Aos colegas que conheci e que ajudaram nessa caminhada de fortalecimento e construção imensurável.

RESUMO

As moléculas de óleo essencial têm ampla aplicabilidade nutricional e médica. No entanto, essas aplicações são restritas devido à não polaridade e à alta volatilidade. Uma forma de solucionar essas limitações é o uso de complexos de inclusão. A ciclodextrina é um complexo de açúcar amplamente utilizado para preparar complexos de inclusão e desempenha um papel importante na entrega dessas moléculas com baixa volatilidade e melhor solubilidade em determinadas soluções. Neste trabalho foi investigado as propriedades físico-químicas envolvidas na interação e como são formados os complexos de quatorze moléculas de óleos essenciais por meio de cálculos teóricos *ab-initio* e abordagem semi-empírica em química computacional, entre elas o Carvacrol, Mentol, Limoneno, Fitol e Citronelal. Foi usado o programa Gaussian 09 para a otimização das estruturas e localização das coordenadas mais estáveis e o programa Abalone com o campo de força AMBER para a realização do encapsulamento, os funcionais PM6 e wxb97xd foram utilizados para calcular as energias de interação em ambientes sem solvente, água e etanol explícitos e também implícitos. Foi observado que a localização do orbital, interação de energia e ligação de hidrogênio são propriedades que desempenham uma importante regra para formar complexos de inclusão com moléculas de óleo essencial e ciclodextrina com uma estabilidade favorável. Moléculas com substituinte OH⁻ realizaram ligação de hidrogênio com ciclodextrina. O solvente utilizado também demonstra uma influência no complexo, essencialmente nos orbitais de fronteira HOMO e LUMO, auxiliando no encapsulamento e nas interações mais estáveis. Somado a isso, as moléculas de cadeia aberta mostraram uma interação formidável com a macromolécula hospedeira. Os resultados obtidos a partir de cálculos teóricos ajudaram a entender porque algumas moléculas de óleo essencial interagem melhor com a ciclodextrina para formar complexos de inclusão.

Palavras-chaves: Óleo Essencial. β - Ciclodextrina. Complexos.

ABSTRACT

Essential oil molecules have broad nutritional and medical applicability. However, these applications are restricted due to the non-polarity and high volatility. One way to overcome these limitations is through the use of inclusion complexes. Cyclodextrin is a sugar complex widely used to prepare inclusion complexes and plays an important role in delivering these low-volatility molecules with improved solubility in specific solutions. This study investigated the physicochemical properties involved in the interaction and the formation of complexes of fourteen essential oil molecules through ab-initio and semi-empirical theoretical calculations in computational chemistry, including Carvacrol, Menthol, Limonene, Phytol, and Citronellal. The Gaussian 09 program was used for structure optimization and determination of the most stable coordinates, while the Abalone program with the AMBER force field was used for encapsulation. The PM6 and wxb97xd functionals were employed to calculate interaction energies in solvent-free, explicit water, and explicit ethanol environments. It was observed that orbital localization, energy interaction, and hydrogen bonding play an important role in forming inclusion complexes between essential oil molecules and cyclodextrin with favorable stability. Molecules with OH substituents formed hydrogen bonds with cyclodextrin. The solvent used also demonstrated an influence on the complex, particularly on the frontier orbitals HOMO and LUMO, aiding in encapsulation and more stable interactions. Additionally, open-chain molecules showed a remarkable interaction with the host macromolecule. The results obtained from theoretical calculations helped to understand why some essential oil molecules interact better with cyclodextrin to form inclusion complexes.

Keywords: Essential Oil, Cyclodextrin, Complexes.



LISTA DE ILUSTRAÇÃO

Figura 1- Tipos de Ciclodextrina e seus respectivos diâmetros em angstroms.....	17
Figura 2- Encapsulamento do Mentol usando Dinâmica Molecular.....	21
Figura 3- Moléculas de Carvacrol complexado, a) com 10 moléculas de água; b) com 5 moléculas de água e 5 de etanol; c) 10 moléculas de etanol.....	22
Figura 4- Moléculas de Chavibetol complexado, a) com 10 moléculas de água; b) com 20 moléculas de água; c) 40 moléculas de etanol.....	23
Figura 5- Interação da molécula de Carvacrol com a molécula de ciclodextrina.....	24
Figura 6- Média de distância de ligação de hidrogênio para o Timol depois de 2ns de simulação de Dinâmica Molecular.....	25
Gráfico 1. Correlação entre energia PM6 e wb97xd em complexos de inclusão.....	29
Figura 7- Orbitais HOMO e LUMO para β -Ciclodextrina obtidos com cálculo wb97xd usando água, solvente implícito e ambiente de vácuo.....	31
Figura 8- Orbitais HOMO e LUMO para o Carvacrol.....	32
Figura 9- Orbitais HOMO e LUMO para Fitol calculados usando o funcional wb97xd.....	33
Figura 10- HOMO e LUMO da molécula de Mentol sem solvente e na presença de água....	34
Figura 11- Ligação de Hidrogênio entre o Carvacrol e a CD.....	35

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Energias de interação entre moléculas de óleo essencial a e molécula de ciclodextrina em Kcal sem solvente.....	23
Tabela 2. Variação na energia do Complexo entre a ausência de solventes e a presença de solventes implícitos.....	26
Tabela 3. Variação na energia do Complexo entre a ausência de solventes e a presença de solventes explícitos.....	27
Tabela 4. Variação na energia do Complexo entre a ausência de solventes e a presença de 50% água e 50% etanol.....	27
Tabela 5. Interações Energéticas usando as abordagens PM6 e wb97xd.....	28
Tabela 6. Camada de solvatação em água com diferentes números de moléculas.....	30
Tabela 7. Ligações de hidrogênio realizadas por moléculas de óleo essencial com ciclodextrina na formação de complexos de inclusão.....	34

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AM1	Austin Model 1
β -CD	β -Ciclodextrina
CD	Ciclodextrina
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
OEs	Óleos Essenciais
PM6	Parametric Method 6

LISTA DE SÍMBOLOS

α	Alfa
β	Beta
ϵ_r	Épsilon (Constante Dieléctrica)
γ	Gama

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	14
2	OBJETIVOS	20
2.1	Objetivo geral	20
2.2	Objetivos específicos.....	20
3	METODOLOGIA.....	21
3.1	Análise dos Métodos de solventes Explícito e Implícito.....	22
3.2	Análise dos Métodos PM6 e wb97xd.....	22
4.	RESULTADOS E ANÁLISE.....	23
4.1	Resultados comparativos entre método explícito e implícito do solvente.....	23
4.2	Resultados comparativos entre os funcionais PM6 e wb97xd.....	28
4.3	Propriedades Físico-Químicas e efeito do solvente.....	30
5.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	36
	REFERÊNCIAS.....	37
	APÊNDICES.....	41
	APÊNDICE A.....	41
	APÊNDICE B.....	42
	APÊNDICE C.....	43
	APÊNDICE D.....	44
	APÊNDICE E.....	45

1 INTRODUÇÃO

Os Óleos Essenciais (OEs) são misturas complexas de substâncias lipofílicas de variantes, concentrações e composições. A palavra “essencial” vem da fragrância das plantas. Formados por maior quantidade de monoterpenos, sesquiterpenos, aldeídos, álcoois, fenóis e isoprenóides. Seus componentes (metabólitos secundários) são biossintetizados principalmente por plantas aromáticas com odores fortes que são constituídos nos plastídeos ou no citoplasma, onde são acondicionados em células secretoras, canais e cavidades. Os OEs podem ser encontrados em diferentes regiões nas plantas (folhas, flores, cascas, raízes). Existem várias técnicas avançadas (extração com fluido supercrítico, extração com líquido subcrítico, extração por micro-ondas sem solvente) e técnicas convencionais (hidrodestilação, destilação a vapor, hidrodifusão, extração com solvente), para se obter o óleo essencial (AZIZ *et al.*, 2018; CHOUHAN *et al.*, 2017; BAKKALI *et al.*, 2007; CARVALHO e ESTEVINHO, 2016; FERREIRA, 2019). Apresentam peso molecular atenuado, comumente são líquidos, odoríferos e naturais, em temperatura ambiente são voláteis o que caracteriza sua propriedade principal (MORAIS, 2009). Além disso, devido aos seus componentes os OEs apresentam atividade conservante, anti-séptica, bactericida, fungicida e virucida sendo utilizados nas indústrias farmacêutica, alimentícia e de cosméticos. (BAKKALI *et al.*, 2007; CHOUHAN *et al.*, 2017; FERREIRA, 2019). Quatorze moléculas de óleo essencial foram selecionadas neste trabalho (APÊNDICE A), devido a facilidade de acesso e importância fitoterápicas, pertencentes a classes de terpenos, fenilpropanóides e hidrocarbonetos. A descrição química de cada molécula e algumas aplicações são apresentadas a seguir.

β -Cariofileno- É um sesquiterpeno bicíclico, que possui fórmula química $C_{15}H_{24}$ e massa molar de $204,35 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. Possui forte odor amadeirado, caráter picante, líquido incolor, insolúvel em água, podendo ser utilizado em alimentos, bebidas e cosméticos. Presente nos óleos de cravo, pimenta do reino, cannabis e copaíba. Possui atividade antiviral (SOBRINHO, 2021), antifúngica (JASSAL, RASHMI e RANI, 2021), antibacteriana (MOO, 2020; SANTOS, 2021), anestésica e anti-inflamatória (MACHADO, 2018). Atua como um receptor canabinóide tipo 2. Caracterizado pelo anel ciclobutano, raro na natureza.

Carvacrol- É um monoterpeno, de fórmula $C_{10}H_{14}O$, massa molar de $150,217 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. Tem um caráter picante. Está presente em orégano, tomilho e óleos salgados. Com cheiro agradável, é utilizado na alimentação como aditivo. Estudos recentes sugerem o uso de carvacrol complexado com ciclodextrina a fim de preservar a atividade antimicrobiana (MIRANDA, 2021).

Carvona- É uma terpeno cetona (monoterpeno), com a fórmula $C_{10}H_{14}O$, massa molar $150,217 \text{ g. mol}^{-1}$. Possui dois enantiômeros principais, d-carvona e l-carvona. Está presente principalmente no óleo de semente de cominho e este último no óleo essencial de menta verde. É eficaz no combate a bactérias e fungos patogênicos ao homem, além de ser utilizado nas indústrias de alimentos e cosméticos (PINA, 2022).

Chavibetol- Pertence à classe dos fenilpropanóides, fórmula molecular $C_{10}H_{12}O_2$, massa molar $164,19 \text{ g. mol}^{-1}$. Pode ser encontrada na Pimenta *Pseudocaryophyllus* (cataia). É utilizado como chá contra gripe, cansaço e diurético, além de aromatizante. Possui atividade fungicida e antioxidante (DWIVED e TRIPATHI, 2014).

Citronelal- É um monoterpeno, de fórmula molecular $C_{10}H_{18}O$, massa molar $154,25 \text{ g. mol}^{-1}$, líquido oleoso incolor com leve odor de limão, baixa solubilidade em água. Está presente nos óleos essenciais de capim-limão, citronela e eucalipto. É usado em repelentes, produção de outros compostos, perfumes e remédios. Tem atividade antifúngica (OUYANG, 2021) e bactericida (ZHANG, 2022).

Eugenol- É um fenilpropanóide, que tem uma fórmula molecular $C_{10}H_{12}O_2$, massa molar $164,20 \text{ g. mol}^{-1}$. Esta substância é um líquido amarelo claro. A molécula de eugenol está presente nos óleos essenciais de noz-moscada, louro, cravo, poejo, etc. É utilizado na alimentação, cosmética (tem odor) e farmacêutica. Em excesso pode causar risco à saúde por se tornar tóxico (JAHANGIR, 2021).

Fitol- É um diterpeno e álcool graxo primário, fórmula molecular $C_{20}H_{40}O$, massa molar $296,5 \text{ g. mol}^{-1}$. Tem várias atividades farmacológicas, incluindo antiviral, antifúngico, antibacteriano, anti-inflamatório, antitumoral, antiparasitário e antioxidante. Pode ser encontrado em plantas medicinais e em óleos essenciais de plantas aromáticas (ISLAM, 2018).

Limoneno- É um hidrocarboneto cíclico insaturado, pertencente aos terpenos que possui fórmula molecular $C_{10}H_{16}$, massa molar $136,24 \text{ g. mol}^{-1}$. Pode ser encontrada nos óleos essenciais de cidra, laranja, limão, tangerina e pinho. Seu uso envolve resinas, tintas, adesivos, balas, gomas de mascar e produtos artificiais de menta (SHAABAZI e SHAVISI, 2021).

Mentol- É um monoterpeno cíclico de fórmula molecular $C_{10}H_{20}O$, massa molar $156,27 \text{ g. mol}^{-1}$, sendo um composto sólido ceroso à temperatura ambiente. É encontrado naturalmente em várias espécies de menta e também é produzido sinteticamente. Seu amplo uso abrange desde anestésicos para medicamentos e produtos de higiene pessoal, aromatizantes em bebidas e alimentos, até óleos essenciais (KAMATOU, 2013).

Óxido de Cariofileno- É um sesquiterpeno oxigenado, fórmula molecular $C_{15}H_{24}O$, massa molar $220,35 \text{ g.mol}^{-1}$. Pode estar presente em algumas espécies de *Annona*, *Anaxagorea*, *Fusaea*, *Xylopi*, *Guatteria*, *Hexalobus*, *Pachypodanthium* e *Duguetia*. Esta molécula tem uma variedade de transformações químicas e atividades biológicas (GYRDYMOVA e RUBTSOVA, 2022).

p-Cimeno- É um monoterpene, fórmula molecular $C_{10}H_{14}$, líquido incolor, massa molar $134,22 \text{ g.mol}^{-1}$. É usado como solvente, agente aromatizante, na produção de perfumes e resinas. Possui atividade antioxidante, anti-inflamatória e antimicrobiana (BALAHBIB, 2021).

Terpinen-4-ol- É um terpineol e álcool terciário, fórmula molecular $C_{10}H_{18}O$, massa molar $154,25 \text{ g.mol}^{-1}$, líquido oleoso incolor a amarelo pálido. Atua como metabólito vegetal, agente antibacteriano, antioxidante, agente anti-inflamatório, agente antiparasitário. É usado em perfumes, aromatizantes, óleos artificiais, produtos de limpeza e aditivos alimentares (KALEEL, 2018).

Timol- É um monoterpene, sendo isômero do Carvacrol, de fórmula $C_{10}H_{14}O$, massa molar de $150,217 \text{ g.mol}^{-1}$; é extraído como uma substância cristalina aromática, incolor e de odor agradável, ligeiramente solúvel em água, mas solúvel em alguns solventes orgânicos; tem pH neutro. Presente no tomilho e no orégano. Possui atividade antimicrobiana, inseticida, bactericida, antitumoral e antioxidante. É utilizado com sucesso no controle de ácaros e micoses. É usado como um aureus conservante, anestésico e anti-séptico. Existem evidências científicas de sua atividade antitumoral e antioxidante (MARCHESE, 2016).

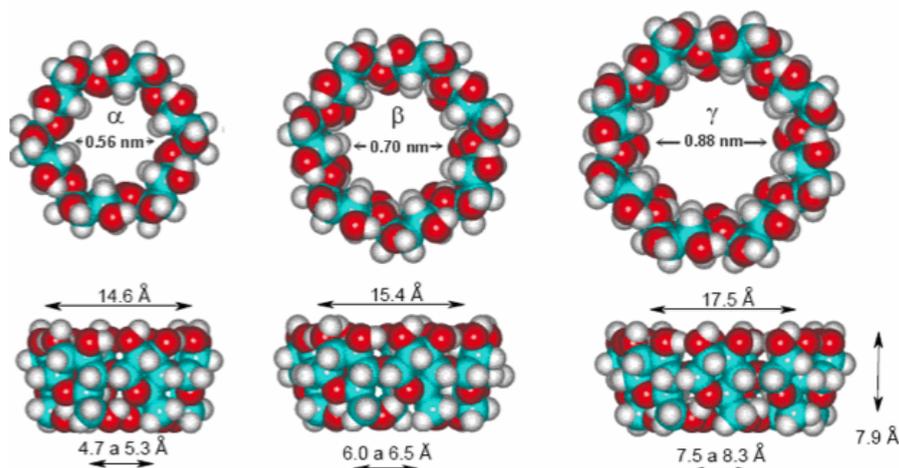
γ -Terpineno- É um dos três isômeros monoterpene e ciclohexadieno, fórmula molecular $C_{10}H_{16}$, massa molar $136,23 \text{ g.mol}^{-1}$, líquido oleoso incolor, aroma refrescante. Tem um papel como antioxidante, metabólito vegetal e metabólito xenobiótico humano. É usado como agente aromatizante, em produtos domésticos e de higiene pessoal, em produtos automotivos e em aditivos alimentares (MENDES, 2022).

As dificuldades do manuseio dos OEs envolvem o fato de que são vulneráveis à deterioração pela influência da luz, temperatura, oxigênio e umidade além de serem poucos solúveis em água (CHOUHAN et al., 2017; SHERRY et al., 2013). Dessa forma um dos métodos utilizados para resolver a baixa solubilidade, a fácil oxidação e a alta volatilidade do óleo essencial aumentando a sua conservação, bioatividade e solubilidade é a formação de um complexo usando carboidratos cíclicos naturais ou sintéticos chamados de Ciclodextrinas (CDs) como hospedeiro e componentes do OE como hóspede (GALVÃO et al. 2018). Esse processo de nanoencapsulação baseia-se em inserir uma molécula ou mais dentro da cavidade

que a CDs possui. Alguns métodos são usados para que ocorra o encapsulamento, por exemplo, o método de dissolução em solvente (mistura do óleo com a ciclodextrina em um solvente adequado, seguido de agitação em aquecimento), método de moagem a seco (a ciclodextrina e o óleo passam por um moinho em alta energia), método de complexação *spray drying* (a solução com a ciclodextrina e óleo essencial é atomizada em uma corrente de ar quente, onde o solvente evapora rapidamente) e malaxagem física (a ciclodextrina é misturada com determinado solvente, gerando uma pasta, em seguida o óleo essencial é adicionado para o encapsulamento)(CARVALHO, *et al.* 2013; SINGH, *et al.* 2008; SONG, *et al.* 2014)

As CDs são oligômeros cíclicos com conformação tronco- cônica, onde a parte externa é hidrofílica e a cavidade interna hidrofóbica, sua formação natural consiste em seis (α), sete (β) ou oito (γ) unidades de glicose (α -D- glucopiranosose), figura 1, (GALVÃO *et al.* 2018).

Figura 1- Tipos de Ciclodextrina e seus respectivos diâmetros em angstroms.



Fonte: <https://scientiablog.com/2013/11/28/la-molecula-de-la-triple-accion/>. 2013.

A mais viável para ser utilizada é a β -Ciclodextrina devido ao seu alto ponto de fusão, preço acessível, pureza, poucas restrições toxicológicas e excelente capacidade de inclusão de fármacos (ANDREAUS *et al.*, 2010; FILHO e BARRETO, 2007). A qual será usada neste trabalho.

Devido a cavidade hidrofóbica da CD pode-se incluir moléculas apolares em seu interior e a sua parte externa hidrofílica permite que o complexo se solubilize em meio aquoso. A partir disso as ciclodextrinas podem mudar características físico-químicas no complexo, entretanto deixando o mesmo princípio ativo (BRITTO *et al.*, 2004). São utilizadas também na formação de complexos para a inibição de odores e sabores detestáveis, para aumentar a estabilidade e a biodisponibilidade dos fármacos, vale ressaltar que elas não são tensoativos, pois pertence a família dos oligossacarídeos, atuando como agente complexante

de fármacos e moléculas com efeito fitoterápicos, enquanto os tensoativos possuem uma estrutura molecular que combina grupos hidrofílicos e hidrofóbicos, permitindo a redução da tensão superficial entre substâncias insolúveis em água. (ALVES, 2019).

Mesmo com muitos estudos relacionados à inclusão de compostos em Ciclodextrinas, a descrição dos complexos no processo de encapsulamento é delicada devido às interações do hóspede com o hospedeiro, dificultando o uso de algumas técnicas analíticas direcionadas à solução. Assim a caracterização das estruturas e propriedades físico-químicas das CDs e os complexos formados se tornam importantes (BRITTO et al., 2004). Dessa forma, processos de simulação na química computacional podem contribuir para a obtenção dos tipos de interações e energias que o complexo apresenta principalmente para os compostos terpenóides e fenilpropanóides dos OEs.

As simulações partem de princípios da mecânica clássica, quântica (método *ab-initio* e semi-empírico) e esquemas estocásticos além de princípios de extremos relacionados a grandezas físicas (MUNDIM, 2002). A mecânica molecular parte dos princípios de métodos clássicos, admitindo os átomos como esferas unidas por molas, cujas constantes são características. Dessa forma o campo de força abrange os ângulos, as torções e a distância das ligações, além das interações de Van der Waals. O pacote de programa que possui esses princípios inclui o AMBER que obedece a seguinte equação (1).

$$E_{total} = \sum_{\text{ligação}} K_r (r - r_{eq})^2 + \sum_{\text{ângulos}} K_\theta (\theta - \theta_{eq})^2 + \sum_{\text{diedro}} \frac{V_r}{2} [1 + \cos(n\phi - \gamma)] + \sum_{i < j} \left[\frac{A_{ij}}{R_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{R_{ij}^6} + \frac{q_i q_j}{\epsilon R_{ij}} \right] \quad (1)$$

A equação demonstra a somatória das ligações, determinada pela constante de mola K_r e a distância da ligação e de equilíbrio, a somatória dos ângulos referentes a perturbação na ligação K_θ e o ângulo inicial comparado ao ângulo de equilíbrio, a somatória das torções das ligações, as ligações próximas ou pares de elétrons isolados e a somatória das forças de interação de van der Waals, além das interações eletrostáticas pela lei de Coulomb. Dessa forma a energia total é obtida.

Quando em uma simulação a estrutura do complexo é desenhada, as moléculas possuem distorções obtendo estrutura com ângulos e comprimentos de ligações errôneas, ademais podendo ocorrer interações dos átomos não ligantes o que provoca uma repulsão eletrostática. Diante disso as moléculas precisam passar por uma otimização através da minimização de energia partindo de cálculos quânticos (com técnicas como DFT, Hartree-fock, Pseudo potencial e aproximações semi-empíricas como AM1 e PM6). Destacando os métodos semi-empíricos, pois aumenta a precisão e a velocidade do sistema de orbitais moleculares. Esse modelo parte do princípio de parametrização com dados

experimentais, assumindo aproximações semi-empíricas que diminuem a quantidade de cálculos necessários para chegar a energia de equilíbrio. Assim, quando for atingido o menor valor de energia para que as estruturas permaneçam estáveis o cálculo é interrompido (CARVALHO, 2003; MUNDIM, 2002).

Somado a isso as interações resultantes no complexo (interações hidrofóbicas, dipolo-dipolo, ligações de hidrogênio, van der Waals e de Coulomb), assim como, as energias e densidade eletrônicas dos orbitais de fronteira HOMO e LUMO, energia de ionização, carga atômica, ordens de ligação, energia eletrônica e diversas características físico-químicas presente no conjunto de moléculas em análise, também podem ser solucionadas e analisadas por métodos de Química Quântica e Mecânica Molecular (QM/MM) computacional. A definição das interações intermoleculares é essencial pois elas podem determinar a maneira de como será o efeito bioativo da molécula (BARREIRO e RODRIGUES, 1997; MUNDIM, 2002; NAMBA et al., 2008; SANT'ANNA, 2009).

Assim como, o efeito solvente tem sido explorado na literatura a fim de desenvolver complexos de inclusão. Estudos teóricos usando dinâmica molecular mostraram que a ciclodextrina em solventes polares (metanol; MeOH e água; WAT) exibe grandes mudanças de conformação devido às ligações de hidrogênio formadas com a água (KHUNTAWEE, 2017). Podem ser usados nos cálculos o solvente explícito, onde as moléculas estão presentes no meio simulado, dessa forma será abrangido mais moléculas no sistema, dependendo assim de mais tempo e recurso computacional, porém desempenha uma regra importante para permitir a formação do complexo de inclusão (NARAYANAN, 2022) e o solvente implícito que conta com a constante dielétrica, que reduz o custo computacional, quando se trata de sistemas muito grandes, pois apenas será sentido a constante do solvente. (NAMBA et al., 2008) .

Dentro deste contexto, este trabalho procura uma contribuição na área de produtos naturais, trazendo a investigação teórica das interações, energias e metodologias em um complexo de inclusão usando a β -Ciclodextrina e algumas moléculas de Óleos Essenciais. Mostrando as propriedades físico-químicas que podem garantir uma complexação estável e solventes que auxiliam no encapsulamento.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Investigar quais propriedades físico-químicas estão envolvidas na interação entre a β -Ciclodextrina e as moléculas do óleo essencial.

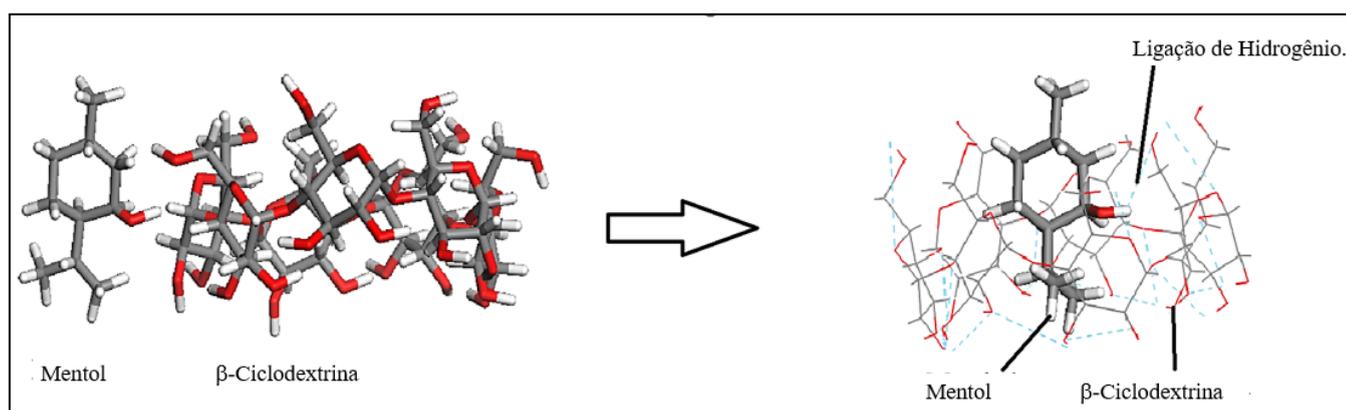
2.2 Objetivos Específicos

1. Explicar teoricamente o problema do encapsulamento de determinadas moléculas de óleo essencial na molécula de β -Ciclodextrina.
2. Investigar quais propriedades físico-químicas definem a interação estável no Complexo.
3. Aferir as energias de ligação, certificando quais compostos interagem melhor com a molécula alvo, que no presente trabalho será a β -Ciclodextrina.
4. Determinar a interação teórica entre a molécula encapsulada do Óleo essencial e a β -Ciclodextrina usando o método semi-empírico PM6, cálculos quânticos teóricos, sistemas implícitos e explícitos tendo como solventes água e etanol.
5. Validar metodologias teóricas do uso de funcionais PM6 e wb97xd para a descrição da interação entre moléculas de óleo essencial e β -Ciclodextrina.

3. METODOLOGIA

O trabalho consistiu em uma pesquisa qualitativa, usando métodos computacionais teóricos de química, com intuito exploratório. Onde quatorze moléculas de óleo essencial foram selecionadas, com base nas suas aplicações (APÊNDICE A). Essas moléculas foram otimizadas com abordagem semi-empírica de PM6 (BALAHBIB *et al*, 2021) e o funcional wb97xd (ISLAM *et al*, 2018) combinado com a função gaussiana 6-31G*. Ambos os cálculos foram realizados com Gaussian 09 (KHALEEL, *et al*, 2018). A molécula de ciclodextrina foi obtida a partir da estrutura da ciclodextrina glicosiltransferase (site do banco de dados da proteína ID 3CGT) (MARCHESE, A. *et al*, 2016). Foi utilizada apenas a estrutura da ciclodextrina para realizar a interação com as moléculas do óleo essencial. Essas moléculas foram introduzidas na cavidade da ciclodextrina por meio de dinâmica molecular, considerando as condições normais de temperatura e pressão. A simulação foi realizada no programa ABALONE versão 2.1.4.2 (DAVIS; BREWSTER, 2004) (SZEJTLI, 2004) utilizando campo de força AMBER 99 e 1 ns (nanossegundos) de simulação em um solvente implícito (água), onde apenas a constante dielétrica da molécula é usada ($\epsilon_r = 78,2$ em 25°C), para obter o complexo de inclusão. A interação energética do complexo de inclusão foi obtida com as mesmas metodologias utilizadas para otimizar as estruturas moleculares de maneira remota no ClusterHPE, um supercomputador pertencente a Universidade de Brasília (UnB) possuindo 1 front end (interface do usuário) ligado a 9 nodes que fazem apenas os cálculos, interligados por um Switch Infiniband (aparelho que proporciona a comunicação simultânea e o fluxo de dados), cada node obtém 256 GB de memória RAM, 2 Processadores Intel (R) Xeon (R) CPU Gold 5120 @ 2.20 GHz 8 Mb de cache, cada um com 14 núcleos, SSD local com capacidade de 500GB, Disco de 22T remoto e Sistema Operacional CentOS7. Um exemplo do processo de encapsulamento realizado é mostrado na Figura 2.

Figura 2- Encapsulamento do Mentol usando Dinâmica Molecular.

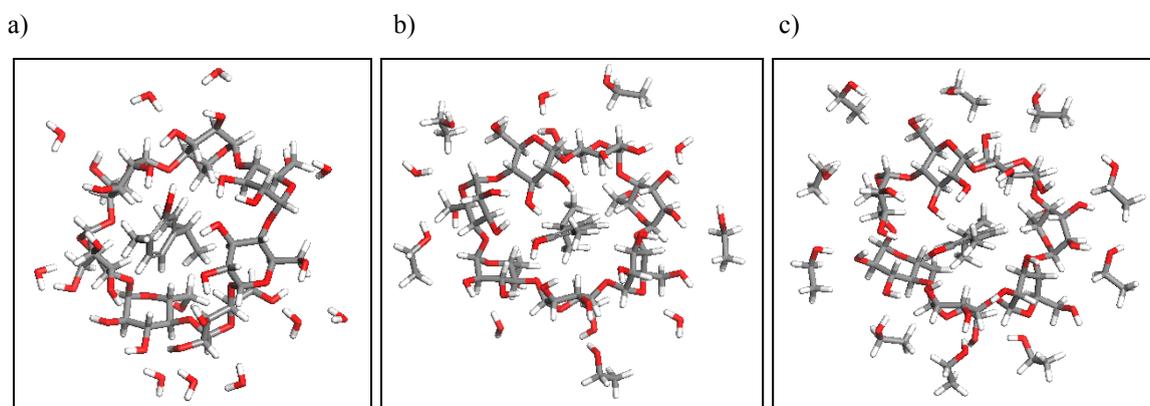


Fonte: Autor, 2023.

3.1- Análise dos Métodos de solventes Explícito e Implícito.

Foram adicionadas camadas de água e etanol para simular o efeito solvente. Para determinar qual método de solvente, explícito ou implícito, geraria melhores resultados de interação considerando condições normais de temperatura e pressão, foram escolhidos seis moléculas- Carvacrol, p- Cimeno, Limoneno, Mentol, γ -Terpineno-, as mais comuns, simulando ambientes sem solvente, água implícita ($\epsilon_r=78,2$ em 25°C) e etanol implícito ($\epsilon_r=24,3$ em 25°C) e também explícito (Figura 3) e 50% água com 50% etanol.

Figura 3- Moléculas de Carvacrol complexado, a) com 10 moléculas de água; b) com 5 moléculas de água e 5 de etanol; c) 10 moléculas de etanol.



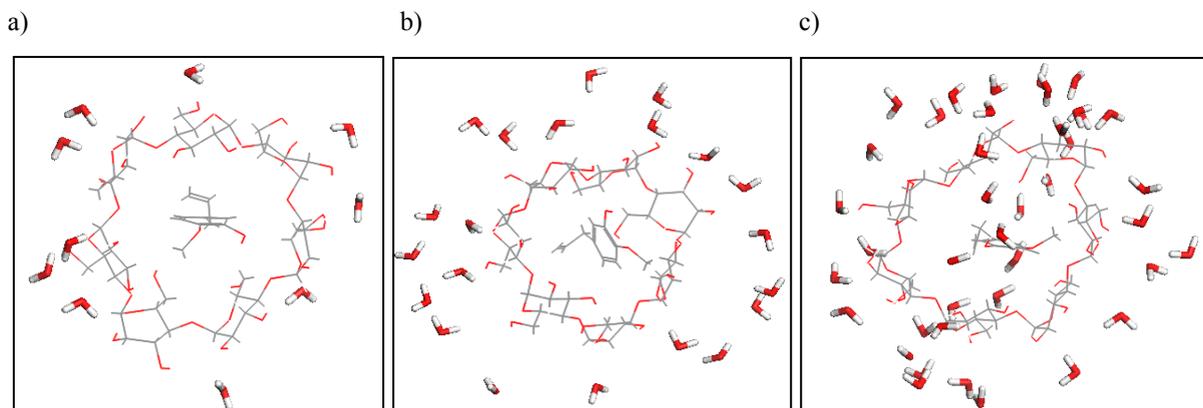
Fonte: Autor, 2023.

3.2- Análise dos Métodos PM6 e wb97xd.

Para as 14 moléculas, as camadas foram construídas com 10, 20 e 40 moléculas de água (Figura 4), a fim de determinar qual abordagem garantiria melhores valores de interação e o efeito do solvente, considerando condições normais de temperatura e pressão. Além disso, os orbitais HOMO e LUMO foram obtidos para todos os complexos de inclusão. Os orbitais moleculares foram calculados usando a função wb97xd combinada com a função gaussiana 6-31G*. O cálculo dos orbitais foi realizado utilizando o programa Gaussian 09 com Polarizable Continuum Model (PCM-água) (WADHWA, 2017) e sem qualquer solvente. A ligação de hidrogênio para complexos de inclusão foi medida. Com os valores de energia de interação utilizou-se a equação (2), para obter a variação de energia do encapsulamento:

$$\Delta E = E_{\text{complexo}} - (E_{\text{moléculas de OEs isolada}} + E_{\beta\text{-Ciclodextrina isolada}}) \quad (2)$$

Figura 4- Moléculas de Chavibetol complexado, a) com 10 moléculas de água; b) com 20 moléculas de água; c) 40 moléculas de etanol.



Fonte: Autor, 2023.

4. RESULTADOS E ANÁLISE

4.1 Resultados comparativos entre método explícito e implícito do solvente.

Os resultados inerente aos cálculos teóricos com as seis moléculas, submetidas ao meio sem solvente, para visualizar apenas a interação entre a molécula e a ciclodextrina, são mostrados abaixo na Tabela 1:

Tabela 1- Energias de interação entre moléculas de óleo essencial a e molécula de β -Ciclodextrina em Kcal sem solvente.

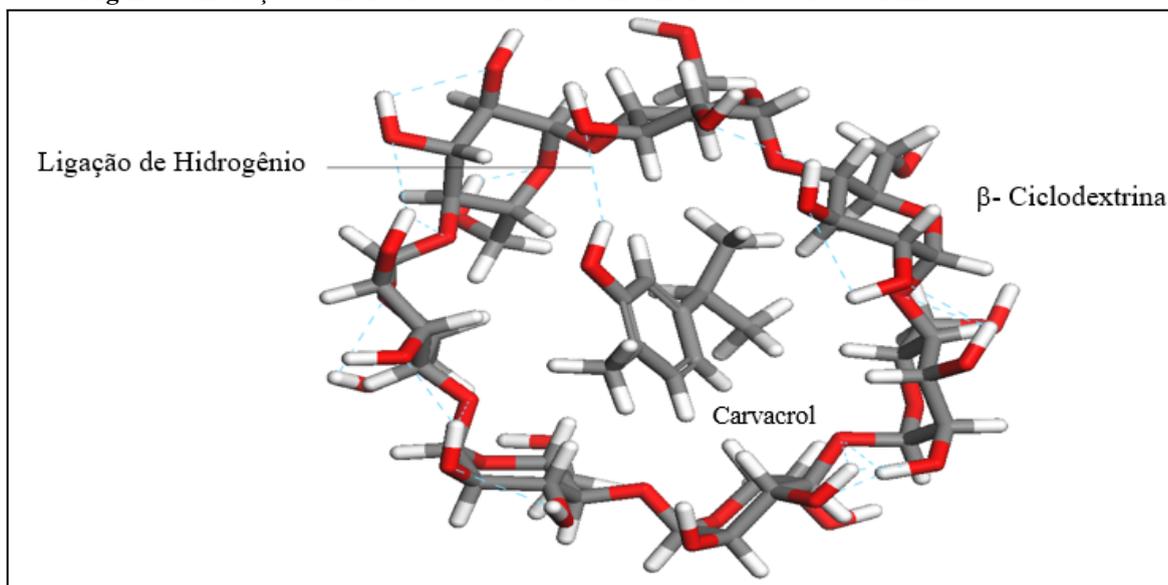
Moléculas de óleo essencial Complexadas com β -Ciclodextrina	PM6 Energia de Interação (Kcal)
Carvacrol	-18,51153
p- Cimeno	-15,12298
Limoneno	-17,50752
Mentol	-13,86796
Timol	-16,37800
γ - Terpineno	-14,93473

Fonte: Autor, 2023.

A Tabela 1 mostra que a interação da molécula de β -CD com o carvacrol é aquela mais estável com uma energia de interação igual a -18,51 Kcal, enquanto a interação com o Mentol possui menor estabilidade com uma energia de -13,86 Kcal. Essa diferença de energia

pode ser explicada pelas ligações de hidrogênio entre o Carvacrol e a molécula de β -CD. Essa ligação de hidrogênio é mostrada na Figura 5, onde é observado a sua formação entre o hidrogênio da hidroxila do Carvacrol com o oxigênio da hidroxila da β -CD.

Figura 5- Interação da molécula de Carvacrol com a molécula de ciclodextrina.

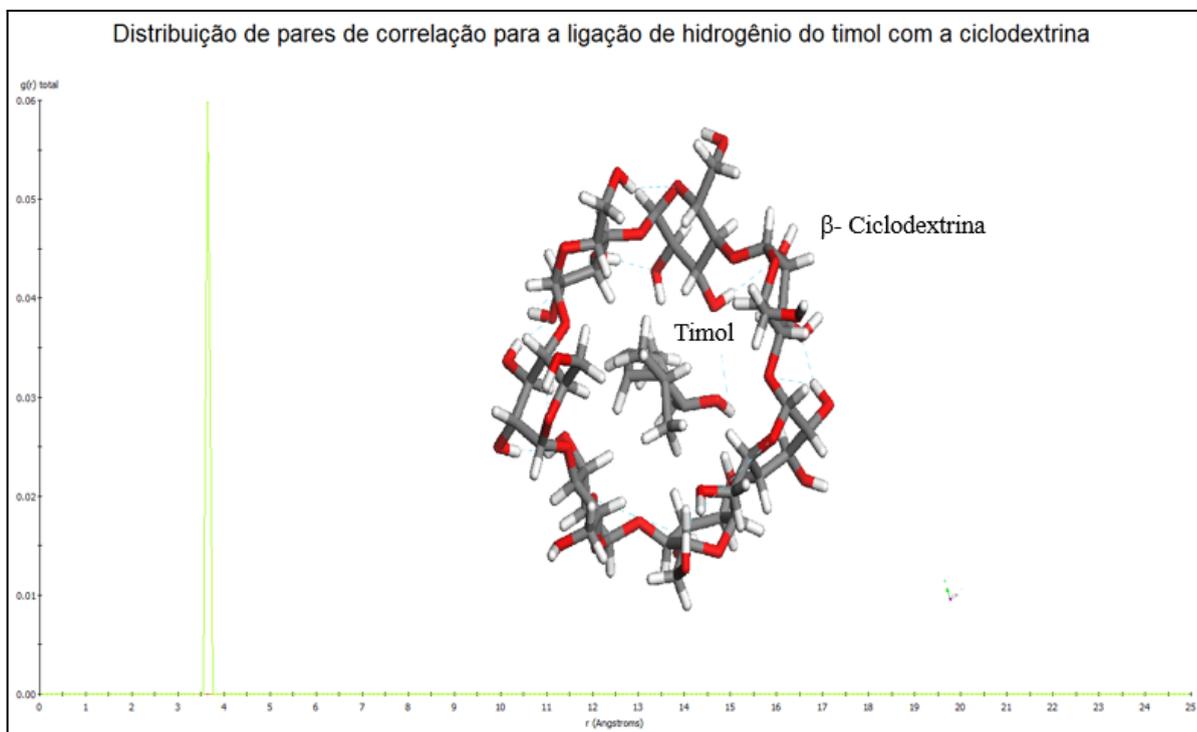


Fonte: Autor, 2023.

Vale lembrar que a molécula de ciclodextrina é um oligossacarídeo que apresenta em sua estrutura diversas ligações O-H que permitem a formação de ligações de hidrogênio com moléculas dentro de sua cavidade. Embora a cavidade interna da β -CD permita que moléculas apolares sejam encapsuladas, há moléculas como o Carvacrol que possuem uma certa polaridade com a presença do grupo OH que melhoram a interação da molécula do óleo essencial com a macromolécula de β -CD.

Para verificar se a formação da ligação de hidrogênio estava realmente sendo realizada pela molécula com uma OH, foi realizado a distribuição dos pares correlacionados (média do comprimento de determinada ligação de hidrogênio ao longo do tempo) para a molécula de Timol, onde os cálculos iniciais de Dinâmica Molecular sugerem uma ligação de hidrogênio próxima de 3,5 Å para o Timol conforme a Figura 6.

Figura 6- Média de distância de ligação de hidrogênio para o Timol depois de 2ns de simulação de Dinâmica Molecular.



Fonte: Autor, 2023.

Em vista da presença de solventes implícitos (água e etanol), constando apenas a constante dielétrica das moléculas, houve um destaque visível de maior estabilidade com os componentes γ - Terpineno, Timol e Mentol complexados na β -CD. O complexo com Carvacrol não apresentou boa estabilidade com o solvente implícito de etanol. O complexo com Limoneno não apresentou nenhuma estabilidade no meio alcoólico implícito. Podemos observar na Tabela 2:

Tabela 2- Variação na energia do Complexo entre a ausência de solventes e a presença de solventes implícitos.

Moléculas de óleo Essencial Complexadas com β-Ciclodextrina	Energia de Interação (PM6-Kcal)	Energia de Interação PM6 (Solvente Implícito Água-Kcal)	Energia de Interação PM6 (Solvente Implícito Etanol-Kcal)
Carvacrol	-18,51153	-9,4126	-7,9066
Limoneno	-15,12298	-6,9026	-
Mentol	-17,50752	-9,6008	-9,5381
p-Cimeno	-13,86796	-8,9106	-9,0361
Timol	-16,37800	-9,7891	-9,6636
γ -Terpineno	-14,93473	-10,2912	-10,4167

Fonte: Autor, 2023.

No método com solvente implícito não é possível notar consideráveis diferenças de energia para os complexos, onde a variação foi de -2,5101 Kcal. O complexo de Limoneno não apresentou energia considerável em etanol implícito. Dessa forma considera-se que esse modelo de análise não descreve eficientemente esses tipos de sistemas em comparação com o modelo explícito.

No modelo explícito, onde a molécula de água e a de etanol estão presentes, é possível observar que dos componentes complexados na β -CD, o Mentol complexado apresentou maior energia em ambiente aquoso, enquanto o Carvacrol complexado demonstrou maior energia em ambiente alcoólico. Para essas duas moléculas mais estabilizadas no sistema é possível a existência de ligações de hidrogênio entre o hospedeiro (β -CD) e o hóspede (molécula de OE). O complexo com Timol não apresentou nenhuma estabilidade no meio alcoólico explícito. Observado na Tabela 3.

Tabela 3- Variação na energia do Complexo entre a ausência de solventes e a presença de solventes explícitos.

Moléculas de óleo Essencial Complexadas com β-Ciclodextrina	Energia de Interação (PM6-Kcal)	Energia de Interação PM6 (Solvente Explícito Água-kcal)	Energia de Interação PM6 (Solvente Explícito Etanol-kcal)
Carvacrol	-18,51153	-16,06	-16,48
Limoneno	-15,12298	-14,19	-11,51
Mentol	-17,50752	-17,07	-13,16
p-Cimeno	-13,86796	-12,73	-9,79
Timol	-16,37800	-16,36	-
γ -Terpineno	-14,93473	-12,78	-13,12

Fonte: Autor, 2023.

Ainda no último meio observado, 50% água e 50% etanol, os complexos que mais se destacaram foram com as moléculas de Mentol e Timol, apresentando -16,32 kcal e -16,82 kcal respectivamente, para esses sistemas pode haver ligações de hidrogênio que estabilizam mais o complexo. O que se observa na Tabela 4:

Tabela 4- Variação na energia do Complexo entre a ausência de solventes e a presença de 50% água e 50% etanol.

Moléculas de óleo Essencial Complexadas com β-Ciclodextrina	Energia de Interação (PM6-Kcal)	Energia de Interação PM6 (Solvente Explícito 50% Água e 50% Etanol-kcal)
Carvacrol	-18,51153	-12,30
Limoneno	-15,12298	-10,22
Mentol	-17,50752	-16,32
p-Cimene	-13,86796	-15,44
Timol	-16,37800	-16,82
γ -Terpinene	-14,93473	-13,24

Fonte: Autor, 2023

Para uma melhor visualização de todos os dados quantitativos obtidos para as seis moléculas complexadas na β -CD em diferentes meios de análise, foram compilados esses resultados no APÊNDICE B.

4.2 Resultados comparativos entre os funcionais PM6 e wb97xd

Os resultados inerentes aos métodos de obtenção de energia nos cálculos de diferentes funcionais estão representados na tabela 5.

Tabela 5- Interações Energéticas usando as abordagens PM6 e wb97xd.

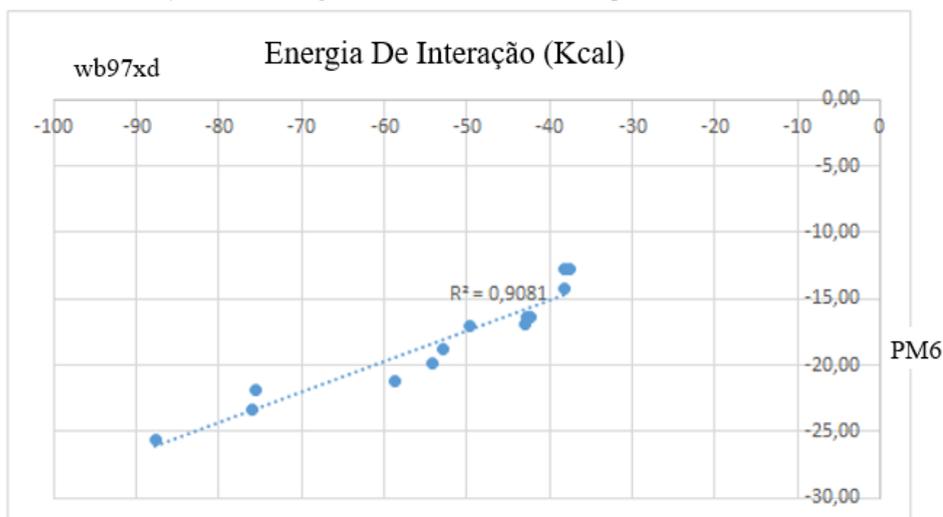
Moléculas Complexadas com β-Ciclodextrina	PM6-energia (kcal) 10 moléculas de Água	Wb97xd-energia (kcal) 10 moléculas de Água
Carvacrol	-16,06	-45,9965
Carvona	-16,94	-52,8991
Chavibetol	-21,15	-58,7349
Citronelal	-18,76	-87,70217
Eugenol	-23,34	-75,9257
Fitol	-25,61	-75,46820
Limoneno	-14,19	-38,2153
Mentol	-17,07	-42,8589
Óxido de Cariofileno	-21,84	-42,258
<i>p</i> -Cimeno	-12,73	-37,6506
Terpinen-4-ol	-19,89	-49,6988
Timol	-16,36	-54,2100
β -Cariofileno	-16,32	-42,6658
γ -Terpineno	-12,78	-38,1526

Fonte: Autor, 2023.

O Gráfico 1 mostra uma boa correlação ($R=0,9081$) entre PM6 e funcional wb97xd. Nota-se que o método PM6 descreve bem as energias de interação no complexo de inclusão. Portanto, essa abordagem torna esse tipo de cálculo menos dispendioso computacionalmente e mais rápido para o estudo de complexos de inclusão. A Tabela 5 mostra ainda que os terpenos

oxigenados interagem melhor com a β -CD. Esta melhor estabilidade é explicada pela formação de ligações de hidrogênio entre os terpenos oxigenados e a β -CD. Assim como os terpenos não cíclicos também interagem melhor com a ciclodextrina, como pode ser visto para as moléculas de fitol e citronelal. A interação com a ciclodextrina é melhorada aumentando a superfície da molécula do óleo essencial. Os resultados das ligações de hidrogênio e outras propriedades físico-químicas serão discutidos no próximo tópico.

Gráfico 1. Correlação entre energia PM6 e wb97xd em complexos de inclusão.



Fonte: Autor, 2023.

4.3 Propriedades físico-químicas e efeito do solvente.

As energias de interação com diferentes números de moléculas de água são mostradas na Tabela 6.

Tabela 6. Camada de solvatação em água com diferentes números de moléculas.

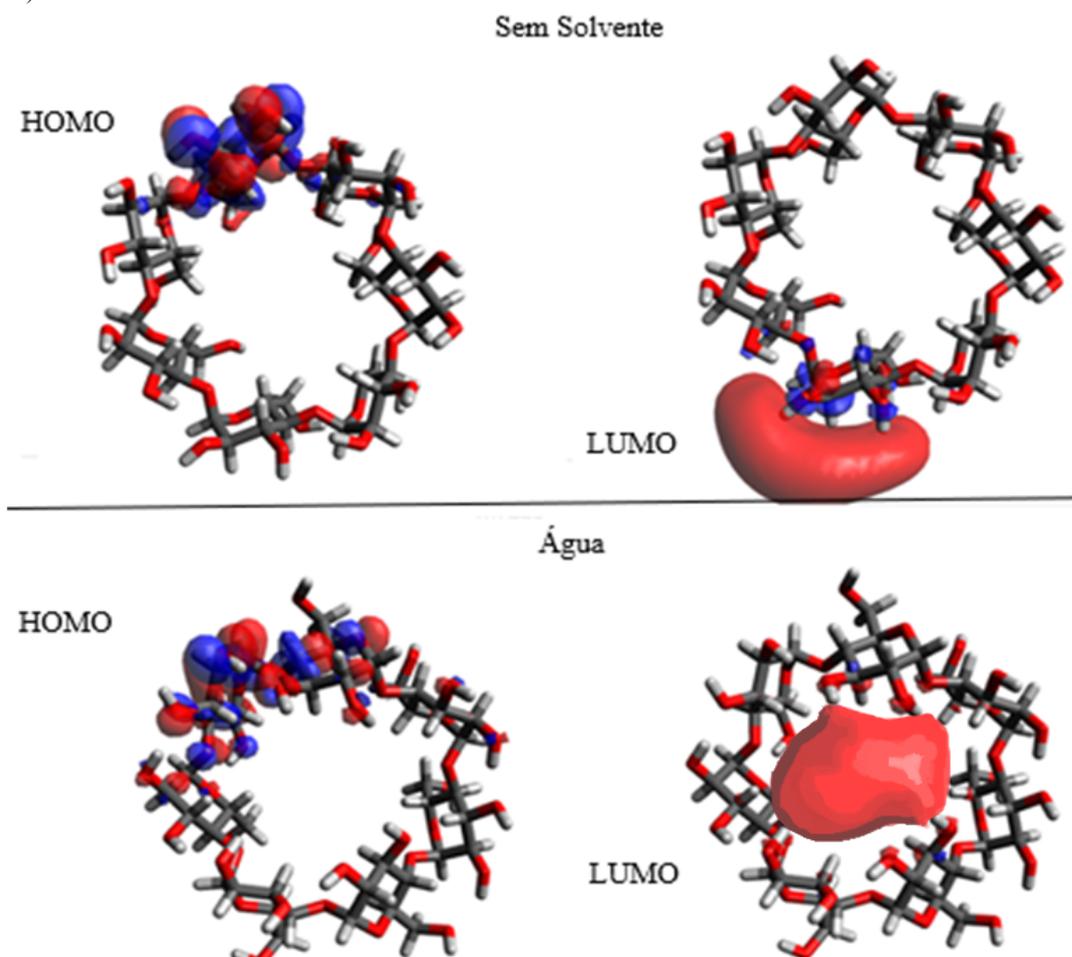
Moléculas Complexadas com β-Ciclodextrina	PM6-energia-10 moléculas de água (kcal)	PM6-energia-40 moléculas de água (kcal)
Carvacrol	-16,06	-13,37
Carvona	-16,94	-16,44
Chavibetol	-21,15	-21,77
Citronelal	-18,76	-26,23
Eugenol	-23,34	-22,16
Fitol	-25,61	-27,54
Limoneno	-14,19	-15,50
Mentol	-17,07	-18,20
Óxido de Cariofileno	-21,84	-15,25
<i>p</i> -Cimeno	-12,73	-15,81
Terpinen-4-ol	-19,89	-19,58
Timol	-16,36	-19,64
β -Cariofileno	-16,32	-16,38
γ -Terpineno	-12,78	-12,17

Fonte: Autor, 2023.

Para a maioria das moléculas não houve mudanças significativas na energia de interação considerando a quantidade de moléculas de água na camada de solvatação (Tabela 6). Os resultados dos cálculos do PM6 mostram um aumento da energia de interação com a ciclodextrina pela adição de moléculas de água na camada de solvatação para o carvacrol. A energia de interação variou de -16 kcal a -13 kcal. Por outro lado, os resultados para o citronelal e fitol apontaram uma melhor geometria de equilíbrio com o aumento do número de

água na camada de solvente. A adição de mais moléculas de água à camada de solvatação melhora essa distribuição eletrônica, favorecendo a interação com moléculas apolares de cadeia aberta. Observando assim, que o solvente modifica a posição do HOMO e LUMO nas moléculas de ciclodextrina, conforme mostrado na Figura 7.

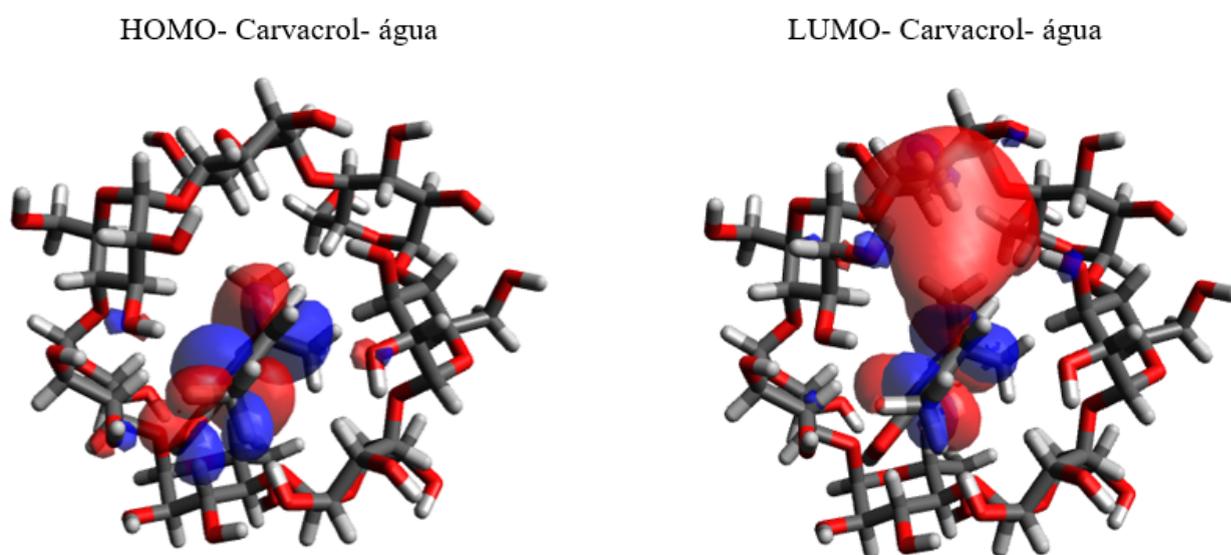
Figura 7- Orbitais HOMO e LUMO para β -Ciclodextrina obtidos com cálculo wb97xd usando água (solvente implícito) e ambiente de vácuo.



Fonte: Autor, 2023.

A localização orbital HOMO é semelhante para ambos os cálculos (Água e Vácuo). No entanto, o orbital LUMO está localizado dentro da ciclodextrina na presença de solvente de água, enquanto para o ambiente de vácuo o LUMO está localizado fora da molécula. Os cálculos obtidos usando o complexo de inclusão com solvente mostram que o HOMO e o LUMO estão localizados na mesma posição conforme a Figura 8.

Figura 8- Orbitais HOMO e LUMO para o Complexo com Carvacrol.



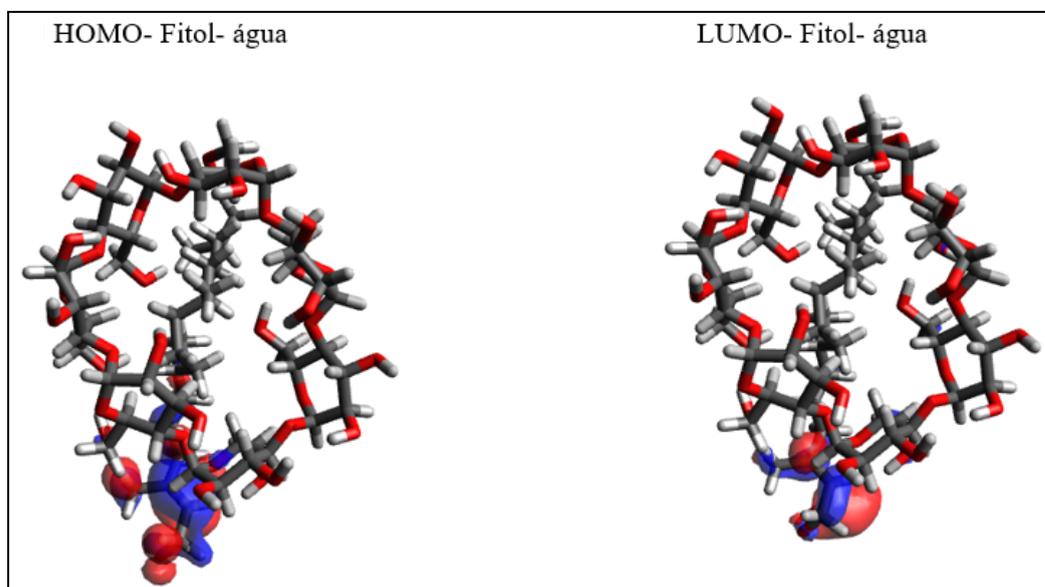
Fonte: Autor, 2023.

Os elétrons π do Carvacrol e outras moléculas que possuem elétrons π disponíveis em seus anéis ocuparão o orbital LUMO disponível na molécula de ciclodextrina. Essa situação explicaria por que as moléculas não formam complexos de inclusão sem a presença de um solvente. As moléculas que possuem oxigênio em sua estrutura apresentam uma melhor interação devido à formação de pontes de hidrogênio com a cavidade da molécula de ciclodextrina. Dessa forma, a formação de complexos de inclusão depende da presença de solvente para disponibilizar o orbital LUMO dentro da cavidade da ciclodextrina, da ligação de hidrogênio para fortalecer a interação do complexo de inclusão e do contato da superfície molecular que também pode melhorar a interação.

Uma observação importante, valendo destacar, é para a molécula de fitol que apresentou uma conformação linear fora da ciclodextrina. O cálculo da teoria da densidade funcional mostrou que essa molécula tem os orbitais HOMO e LUMO localizados sobre a dupla ligação quando está localizada dentro da ciclodextrina (Figura 9). A molécula de ciclodextrina sofre mudanças conformacionais abruptas tentando acomodar a molécula de fitol. Resultado este também observado no trabalho de Silva (2021), onde parte do Fitol é encapsulado, devido o seu tamanho interagindo com a β -Ciclodextrina na região da dupla ligação, mostrando a formação de orbitais moleculares estáveis, garantindo uma interação favorável, embora a molécula seja relativamente grande.

No processo de formação dos complexos de inclusão, as moléculas irão interagir preferencialmente com a β -ciclodextrina para realizar ligações de hidrogênio.

Figura 9. Orbitais HOMO e LUMO para o complexo com Fitol calculados usando o funcional wb97xd.



Fonte: Autor, 2023.

Para as moléculas apolares (Limoneno, γ -Terpineno e *p*-Cimeno), a quantidade de solvente não afeta a energia de interação com a molécula de ciclodextrina (Tabela 6). Os complexos de inclusão para essas três moléculas exibem orbitais de fronteira sobre as ligações duplas localizadas nos anéis.

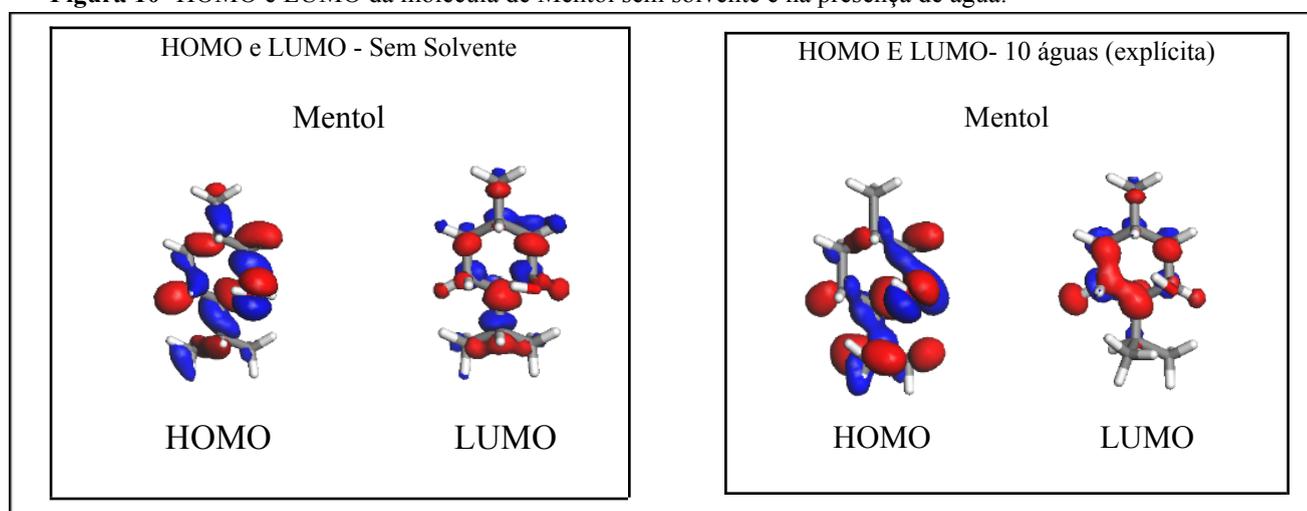
Para as moléculas com massa molar em torno de 150 g.mol^{-1} a 154 g.mol^{-1} foi observado estabilidade favorável, onde pode ser explicado pelo efeito estérico, o volume molecular é apropriado para o encapsulamento. Segundo estudo de Silva (2021), pode ser visto que o Terpinen-4-ol foi acomodado convenientemente no interior da β -Ciclodextrina, já para moléculas maiores ocorre o processo de estereosseletividade, essas moléculas possuem dificuldade ou formas distintas de serem encapsuladas. No APÊNDICE C é demonstrado a compilação da massa molar e fórmula estrutural das moléculas de óleo essencial usadas.

Para as moléculas que possuem um centro quiral: Carvona, Citronelal, Fitol, Limoneno, Mentol, Terpinen-4-ol e β -Cariofileno, a β -Ciclodextrina formou complexos mais estáveis com Citronelal, Fitol e Terpinen-4-ol onde a energia de interação variou de $-18,76 \text{ Kcal}$ a $-25,61 \text{ Kcal}$, demonstrando que a cavidade da β -CD é capaz de complexar seletivamente uma das formas enantioméricas das moléculas. No trabalho de Alexander (2002) citou-se que a β -CD foi capaz de encapsular as moléculas (R,S) fenoprofeno. Dessa

forma, em determinadas condições de temperatura e pressão, pode-se obter o complexo de compostos quirais.

Ademais, as moléculas de Óleos essenciais isoladas sofrem certas mudanças nos orbitais de fronteiras em ambiente aquoso, tanto no HOMO quanto no LUMO (APÊNDICE D e APÊNDICE E). Na figura 10, a diferença no orbital LUMO da molécula de mentol é marcante. Há uma sobreposição dos orbitais atômicos formando o orbital molecular na região cíclica da molécula.

Figura 10- HOMO e LUMO da molécula de Mentol sem solvente e na presença de água.



Fonte: Autor, 2023.

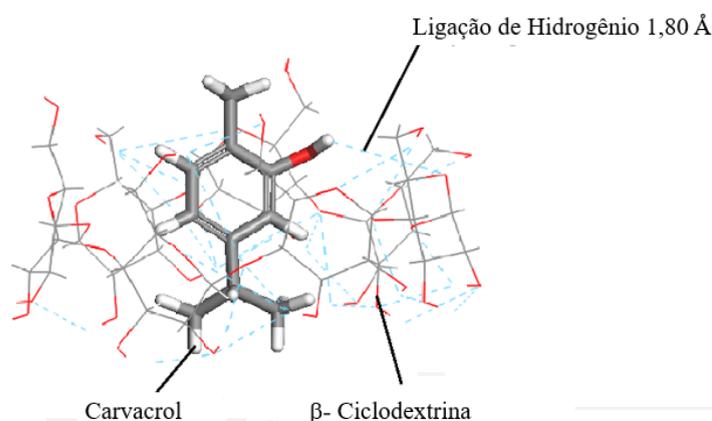
Tabela 7. Ligações de hidrogênio realizadas por moléculas de óleo essencial com ciclodextrina na formação de complexos de inclusão.

Moléculas Complexadas com β -Ciclodextrina	CD Sem Solvente (Angstroms)	CD 10 Águas (Angstroms)	CD 20 Águas (Angstroms)	CD 40 Águas (Angstroms)
Carvacrol	-	1,80	1,90	2,92
Chavibetol	3,16	2,91	2,75	2,51
Eugenol	1,92	1,75	1,85	1,86
Mentol	2,62	3,23	3,41	3,22
Fitol	-	2,21	-	1,81
Terpinen-4-ol	1,77	-	-	-
Timol	2,19	2,06	1,83	2,96

Fonte: Autor, 2023.

Nas distâncias das ligações de hidrogênio que são mostradas na Tabela 7, o Carvacrol tem a ligação de hidrogênio mais curta (1,80 Å) com 10 moléculas de água na camada de solvatação (Figura 11), enquanto o eugenol apresenta a ligação de hidrogênio mais curta (1,85 Å) com 20 moléculas de água. Quando moléculas semelhantes são comparadas, a contribuição da ligação de hidrogênio fica clara. A molécula de p-cimeno é semelhante à molécula de carvacrol. A diferença em suas estruturas é a presença do substituinte OH no anel do carvacrol. A molécula de carvacrol tem uma interação energética com a ciclodextrina igual a -16,32 kcal enquanto para a molécula de p-cimeno é -12,73 kcal. A interação energética do carvacrol é 23% mais forte do que a molécula do p-cimeno. Essa diferença se deve à ligação de hidrogênio formada entre a molécula de carvacrol e a ciclodextrina. Esses resultados são encontrados entre a molécula de limoneno e carvona que possuem um átomo de oxigênio no anel. A energia de interação da carvona é 16% mais forte que a da molécula de limoneno. A presença de átomos de alta eletronegatividade melhora a energia de interação para formar complexos de inclusão.

Figura 11- Ligação de Hidrogênio entre Carvacrol e a β CD.



Fonte: Autor, 2023.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Inferese que através de cálculos teóricos foi observado quais propriedades governam a formação de complexos de inclusão, depende da presença de solvente para disponibilizar o orbital LUMO dentro da cavidade da ciclodextrina, da ligação de hidrogênio para fortalecer a interação do complexo de inclusão e do contato da superfície molecular que também pode melhorar a interação.

As moléculas que formam ligações de hidrogênio com a ciclodextrina formam complexos de inclusão mais estáveis, destacando aquelas que possuem um grupo hidroxila. A adição de solvente à ciclodextrina fornece orbitais moleculares internos desocupados para interagir com as moléculas do óleo essencial. E moléculas de cadeia aberta melhoram sua interação com o hospedeiro, devido à maior superfície de contato, vistos com as moléculas de Fitol e Citronelal.

Em relação ao método implícito e explícito de solventes, foi demonstrado que o modelo implícito não descreveu com eficiência os sistemas em questão pois não houve diferenças consideráveis na quantidade de energia dos sistemas. No modelo explícito o Mentol complexado destacou-se em meio aquoso e o Carvacrol complexado em meio alcoólico. No modelo metade água e metade etanol, o hóspede complexado considerado mais estável foi o Timol.

Ademais, o método semi-empírico PM6 pode reproduzir satisfatoriamente os resultados obtidos com o funcional wb97xd, a correlação entre ambos mostrou-se satisfatória.

Outro importante fator é a formação dos orbitais HOMO e LUMO que conduzem a interação entre a ciclodextrina e as moléculas do óleo essencial.

Essas propriedades definidas de interação, com métodos de Química Computacional, garantem um adequado conhecimento do uso das Ciclodextrinas e solventes, demonstrando possíveis trajetórias e formas menos dispendiosas para a formação de complexos de inclusão que desenvolve, mantém ou melhora as propriedades físico-químicas do hóspede.

REFERÊNCIAS

- ALEXANDER, J. M. Discriminação quiral em complexos de ciclodextrina derivados de aminoácidos: -ciclodextrina-N-Acetil-L-fenilalanina e N-Acetil-D-complexos de fenilalanina. **PNAS**. Vol. 99, n. 8 p. 5115-5120. 2002. Disponível: <https://www.pnas.org/doi/epdf/10.1073/pnas.072647599>.
- ALVES, A. V. F.; Atividade antitumoral do extrato rico em diterpeno obtido a partir de *mikania glomerata sprengel* complexado à β -ciclodextrina .2019. 85 p. Tese (Doutorado em Saúde e Ambiente) Universidade Tiradentes, Aracaju, 2019.
- BAKKALI, F. *et al.*, Biological effects of essential oils- A review. **Elsevier Ltd. Food and Chemical Toxicology**, Morocco, Vol. 46, p. 446-475, september, 2007.
- BALAHBIB, A. *et al.* Health beneficial and pharmacological properties of p-cymene. **Food and Chemical Toxicology**. Volume 153, 2021, 112259, ISSN 0278-6915, <https://doi.org/10.1016/j.fct.2021.112259>.
- BARREIRO, E. J.; RODRIGUES, C. R. Modelagem Molecular: Uma Ferramenta para o Planejamento Racional de Fármacos em Química Medicinal. **Quím. Nova**. V. 20, N.3, Jun 1997. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/pWzK48Xxh965cnQkSFmnd3j/?lang=pt#>.
- BRITTO, M.A.F.O.; JUNIOR, C.S.N.; SANTOS, H.F.; Análise estrutural de ciclodextrinas: um estudo comparativo entre métodos teóricos clássicos e quânticos. **Quím. Nova**, Minas Gerais, Vol. 27, No. 6, p. 882-888, jul. 2004.
- CARVALHO, F. C. *et al.* Complexation of Lemongrass Essential Oil with β -Cyclodextrin: Preparation, Characterization, and Evaluation of Antioxidant Activity. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**. 61(4), 725-731 (2013).
- CARVALHO, I.; PUPO, M. T.; BORGES, Á. D. L.; BERNARDES, L. S. C., Introdução a modelagem molecular de fármacos no curso experimental de química farmacêutica. **Quím. Nova**, São Paulo, Vol. 26, No. 3, p. 428-438, set. 2003.
- CARVALHO, I. T., ESTEVINHO, B. N., SANTOS, L. Application of microencapsulated essential oils in cosmetic and personal healthcare products - A review. **International Journal of Cosmetic Science**, Portugal, vol 38, p. 109–119 14 abr. 2016. DOI: 10.1111/ICS.12232. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ics.12232>.
- CENTRE. **The Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC)**. Molécula β -Ciclodextrina, c2019. Disponível em: <http://www.ccdc.cam.ac.uk/> Base de Dados.
- CHOUHAN, S., SHARMA, K., GULERIA, S. Antimicrobial Activity of Some Essential Oils. **Medicines**, Índia, vol. 4, n 58; p. 1-21. 8 augst 2017, doi:10.3390/medicines4030058. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2305-6320/4/3/58>.
- DAVIS, M.; BREWSTER, M. Cyclodextrin-based pharmaceuticals: past, present and future. **Nat Rev Drug Discov** 3, 1023–1035 (2004).

DWIVEDI, V.; TRIPATHI, S.; Review study on potential activity of Piper betle. **Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry**. 2014. v.3, n.4. p. 93-98. Disponível em: https://www.phytojournal.com/vol3Issue4/Issue_nov_2014/17.1.pdf.

FERREIRA, J. F. S.; **Nanoencapsulação de óleos essenciais para aplicação cosmética**, 2019, 76 p. (Relatórios de Estágio e Monografia). Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, Portugal, Coimbra. 2019.

FILHO, M.S.S.C.; BARRETO, L.C.L.S.; Utilização de ciclodextrinas na formação de complexos de inclusão de interesse farmacêutico. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Aplic.**, Santiago de Compostela, Espanha. V. 28, N.1, p. 1-9, agosto 2007.

GALVÃO, J.G. *et al.*; Lippia gracilis essential oil in β -cyclodextrin inclusion complexes: an environmentally safe formulation to control Aedes aegypti larvae. **Pest Manag Sci. Soci.** vol. 75, p. 452-459, september 2018. DOI 10.1002/ps.5138. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ps.5138>.

GYRDYMOVA, Y.V.; RUBTSOVA, S.A. Caryophyllene and caryophyllene oxide: a variety of chemical transformations and biological activities. **Chem. Pap.** 76, 1–39. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11696-021-01865-8>.

ISLAM, M. T.; *et al.* Phytol: A review of biomedical activities. **Food and Chemical Toxicology**. Volume 121. 2018. p. 82-94. ISSN 0278-6915. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.08.032>.

JAHANGIR, M. A. *et al.* A Review of Eugenol-based Nanomedicine: Recent Advancements. **Current Bioactive Compounds**. Volume 17. Number 3. 2021. pp. 214-219(6). Disponível em: <https://www.eurekaselect.com/article/106901>.

JASSAL, K.; RASHMI, S. K.; RANI, R. Antifungal potential of guava (Psidium guajava) leaves essential oil, major compounds: beta-caryophyllene and caryophyllene oxide. **Archives of Phytopathology and Plant Protection**, 54:19-20, 2034-2050, 2021. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/03235408.2021.1968287?journalCode=gapp20>.

KAMATOU, G. P. P., *et al.* Menthol: A simple monoterpene with remarkable biological properties. **Phytochemistry**. Volume 96. 2013. p. 15-25. ISSN 0031-9422. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2013.08.005>.

KHALEEL, *et al.* α -Terpineol, a natural monoterpene: A review of its biological properties. **Open Chemistry**, vol. 16, no. 1, 2018, pp. 349-361. Disponível em: <https://doi.org/10.1515/chem-2018-0040>.

KHUNTAWEE W. *et al.* A molecular dynamics study of conformations of beta-cyclodextrin and its eight derivatives in four different solvents. **Ekkabut. Phys. Chem. Chem. Phys.**, 2017,19, 24219-24229.

MACHADO, K. da C., *et al.*. A systematic review on the neuroprotective perspectives of beta-caryophyllene. **Phytotherapy Research**. Volume 32. Issue 12. December 2018. p. 2376-2388. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ptr.6199>.

MARCHESE, A. *et al.* Antibacterial and antifungal activities of thymol: A brief review of the literature. **Food Chemistry**. Volume 210. 2016. p. 402-414. ISSN 0308-8146. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.04.111>.

MENDES, C. C. R. *et al.* Correlação entre os componentes químicos e propriedades terapêuticas dos óleos essenciais na diminuição de sintomas clínicos em cada sistema do corpo humano. **Brazilian Journal of Health Review**. Curitiba, v.5, n.1, p. 741-760. 2022. Disponível em: <https://scholar.archive.org/work/vtveifvznzvfbpksiofh7npvm7i/access/wayback/https://brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/download/42670/pdf>.

MIRANDA, S. L., *et al.* Modified cyclodextrin type and dehydration methods exert a significant effect on the antimicrobial activity of encapsulated carvacrol and thymol. **Science of Food and Agriculture**. Volume 101. Issue 9. July 2021. p. 3827-3835. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jsfa.11017>.

MOO, C.-L., *et al.* Antibacterial Activity and Mode of Action of β -caryophyllene on *Bacillus cereus*. **Polish Journal of Microbiology**. Volume 69, Issue 1, Pages 49-54. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.33073/pjm-2020-007>.

MORAIS, L.A.S.; Influência dos fatores abióticos na composição química dos óleos essenciais. **Hortic. bras.** vol. 27, n. 2, São Paulo, s4050-s4063, 2009. Supl.-CD Rom. Disponível em: <https://ainfo.cnptia.embrapa.br/digital/bitstream/item/143457/1/2009AA-051.pdf>.

MUNDIM, K.C.; Modelagem Molecular Aplicada a Sólidos e Biomoléculas. Universidade de Brasília, jul 2002. in **Anais – 4º Escola do CBPF**, Rio de Janeiro, 15 a 26 de julho de 2002.

NAMBA, A.M.; SILVA, V.B.; SILVA, C.H.T.P.; Dinâmica molecular: teoria e aplicações em planejamento de fármacos. **Ecl. Quími.**, São Paulo, Vol. 33, N. 4, p.13-24, dez 2008.

NARAYANAN, G. *et al.* Cyclodextrin-based nanostructures. **Progress in Materials Science**, Volume 124, 2022.

OUYANG, Q., *et al.* Citronellal Exerts Its Antifungal Activity by Targeting Ergosterol Biosynthesis in *Penicillium digitatum*. **J. Fungi**. 2021, 7, 432. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jof7060432>.

PINA, L. T. S., *et al.* Carvone and its pharmacological activities: A systematic review. **Phytochemistry**. Volume 196, 2022, 113080, ISSN 0031-9422. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2021.113080>.

SANT'ANNA, C. M. R.; Métodos de Modelagem Molecular para Estudo e Planejamento de Compostos Bioativos: Uma Introdução. **Rev. Virtual Quim.** Vol. 1, No. 1, p. 49-57, fev 2009. DOI: 10.5935/1984-6835.20090007. Disponível em: <http://static.sites.sbq.org.br/rvq.sbq.org.br/pdf/v1n1a07.pdf>.

SANTOS, E. L., *et al.* Enhanced antibacterial effect of antibiotics by the essential oil of *Aloysia gratissima* (Gillies & Hook.) Tronc. and its major constituent beta-caryophyllene.

Phytomedicine Plus. Volume 1. Issue 4. 2021. ISSN 2667-0313. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.phyplu.2021.100100>.

SHAHBAZI, A.; SHAVISI, N., Chapter 4 - Limonene. Editor(s): Muhammad Mushtaq, Farooq Anwar. **A Centum of Valuable Plant Bioactives**. Academic Press. 2021. p. 77-91. ISBN 9780128229231. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-822923-1.00016-9>.

SILVA, W. F. da. Estudo Químico do Óleo Essencial de *Plectranthus Ornatus* Codd: Identificação de Compostos Voláteis, Síntese e Caracterização de Complexo de Inclusão em β -ciclodextrina. Monografia. UFT. Araguaína. 2021. Disponível em: <http://umbu.uft.edu.br/bitstream/11612/4751/1/WANDERSON%20FERREIRA%20DA%20SILVA%20-%20TCC.pdf>.

SINGH, S. K. et al. Preparation and characterization of inclusion complexes of geraniol with cyclodextrins by different methods. **Journal of Inclusion Phenomena and Macrocylic Chemistry**. 62(1-2), 1-10 (2008).

SOBRINHO, A. C. N. *et al.* Antiviral activity on the Zika virus and larvicidal activity on the *Aedes* spp. of *Lippia alba* essential oil and β -caryophyllene. **Industrial Crops and Products**. Volume 162. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2021.113281>.

SONG, Y. et al. Preparation and characterization of β -cyclodextrin-inclusion complex of citrus essential oil by spray drying. **Food Chemistry**. 147, 156-163 (2014).

SHERRY, M. *et al.* Essential oils encapsulated in liposomes: a review. **Journal of Liposome Research**, 23:4, 268-275, jul 2013. DOI: 10.3109/08982104.2013.819888 /PMID: 23879218. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23879218/>.

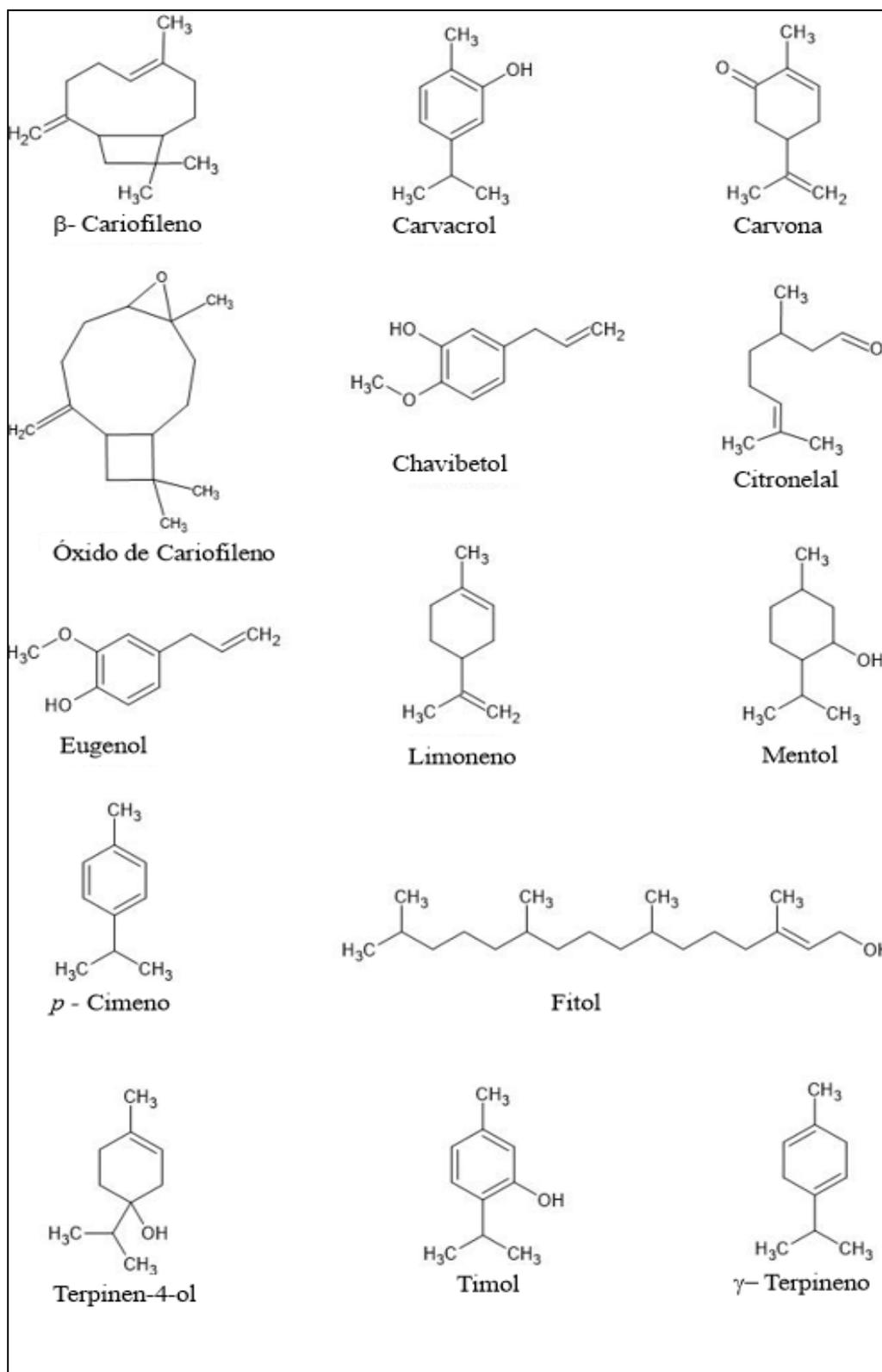
SZEJTLI, J. "Past, present and futute of cyclodextrin research". **Pure and Applied Chemistry**, vol. 76, no. 10, 2004, pp. 1825-1845.

WADHWA, G. *et al.* Essential oil–cyclodextrin complexes: an updated review. **J Incl Phenom Macrocylic Chem** 89, 39–58 (2017). <https://doi.org/10.1007/s10847-017-0744-2>.

ZHANG, X., *et al.* Anti-microbial activity of citronella (*Cymbopogon citratus*) essential oil separation by ultrasound assisted ohmic heating hydrodistillation. **Industrial Crops and Products**. Volume 176. 2022. ISSN 0926-6690. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2021.114299>.

APÊNDICE

APÊNDICE A - Moléculas de Óleos Essenciais usados no trabalho.



APÊNDICE B - Compilação dos dados da análise com seis moléculas de Óleo.

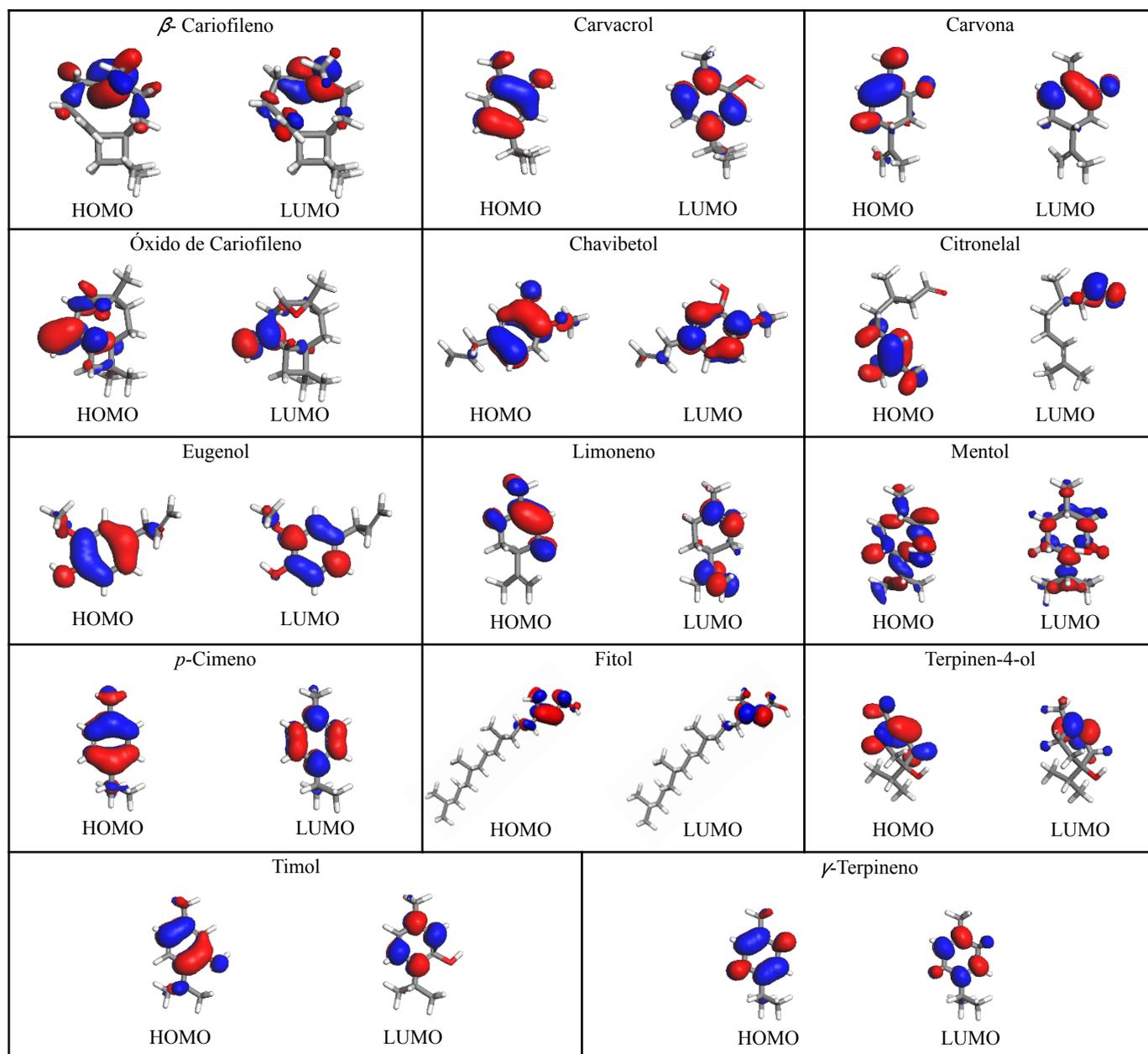
Moléculas de Óleo Essencial	EI (PM6-Kcal)	EI PM6 Solvente Explícito Água-kcal	EI PM6 Solvente Explícito Etanol-kcal	EI PM6 Solvente Implícito Água-kcal	EI PM6 Solvente Implícito Etanol-kcal	EI PM6 Solvente Explícito 50% Água e 50% Etanol-kcal
Carvacrol	-18,51153	-16,06	-16,48	-9,4126	-7,9066	-12,30
Limoneno	-15,12298	-14,19	-11,51	-6,9026	-	-10,22
Mentol	-17,50752	-17,07	-13,16	-9,6008	-9,5381	-16,32
<i>p</i> -Cimeno	-13,86796	-12,73	-9,79	-8,9106	-9,0361	-15,44
Timol	-16,37800	-16,36	-	-9,7891	-9,6636	-16,82
γ -Terpineno	-14,93473	-12,78	-13,12	-10,2912	-10,4167	-13,24

EI- Energia de Interação

APÊNDICE C- Massa Molar e Formula molecular das moléculas de Óleo essencial

Moléculas de Óleo essencial	Massa Molar g.mol⁻¹	Fórmula Molecular
Carvacrol	150,21	C ₁₀ H ₁₄ O
Carvona	150,21	C ₁₀ H ₁₄ O
Chavibetol	164,19	C ₁₀ H ₁₂ O ₂
Citronelal	154,25	C ₁₀ H ₁₈ O
Eugenol	164,19	C ₁₀ H ₁₂ O ₂
Fitol	296,5	C ₂₀ H ₂₀ O
Limoneno	136,24	C ₁₀ H ₁₆
Mentol	156,27	C ₁₀ H ₂₀ O
Óxido de Cariofileno	220,35	C ₁₅ H ₂₄ O
<i>p</i> -Cimeno	134,22	C ₁₀ H ₁₄
Terpinen-4-ol	154,25	C ₁₀ H ₁₈ O
Timol	150,21	C ₁₀ H ₁₄ O
β -Cariofileno	204,35	C ₁₅ H ₂₄ O
γ -Terpineno	136,23	C ₁₀ H ₁₆

APÊNDICE D - HOMO e LUMO das Moléculas de Óleo Essencial - Sem Solvente



APÊNDICE E - HOMO e LUMO das Moléculas de Óleo Essencial – Com 10 águas (explícita)

