

Artigo

Uma Estratégia Simples que usa uma Combinação de Dinâmica Molecular e Métodos Semiempíricos para a Busca Conformacional de Isômeros do Complexo Macrocíclico Na[Gd(DOTA)·H₂O]

Oliveira, M. W. P.; Farias, W. A. V., Santana, S. R.; Rocha, G. B.*

Rev. Virtual Quim., 2017, 9 (1), 641-655. Data de publicação na Web: 1 de fevereiro de 2017

<http://rvq.sbq.org.br>

A Simple Strategy That Uses Molecular Dynamics and Semiempirical Methods for the Conformational Searching of isomers of the Macrocycle Complex Na[Gd(DOTA)·H₂O]

Abstract: Supramolecular compounds containing lanthanides, in particular the Gd (III) ion, are increasingly being used as contrast agents in the medical diagnosis technique Magnetic Resonance Imaging, MRI. Thus, the molecular modeling and simulation of these complexes are indispensable to study their structures and dynamics in solution. In this paper, a conformational study of the macrocyclic complex [Gd(DOTA)·H₂O], where DOTA is an abbreviation for the 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid, has been performed. For this, we carried out a procedure involving the mapping or sampling of the conformational space of such compound via short molecular dynamics at different temperatures. Each final geometry was used as starting point for geometry optimization using RM1 semiempirical quantum chemistry method. The four stable conformers A1, IA1, IA2 and A2 were found through detailed analysis of geometric (bond length distances, dihedral angles, etc.) and energy (ΔH_f and Gibbs energy) data of all optimized structures. In addition, we also have found structures of minimum energy that we point out as intermediate geometries (not transition states) between two conformational isomers. Through this study, we developed a simple strategy to perform the search for conformational isomers of this type of compound. These details are very important when designing new molecules to act as efficient contrast agents in MRI.


Keywords: Conformational Analysis; Molecular Dynamics; RM1; Gadolinium Macrocyces.

Resumo

Compostos supramoleculares contendo íons lantanídeos, em especial o íon Gd(III), são cada vez mais utilizados como agentes de contraste na técnica de diagnóstico imagem por ressonância magnética nuclear, MRI. Com isso, a modelagem e simulação molecular destes complexos são indispensáveis para estudar suas estruturas e dinâmicas em solução. Neste trabalho foi realizado um estudo conformacional do complexo macrocíclico [Gd(DOTA)·H₂O], onde DOTA é uma abreviação para o ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético. Para isso, realizamos um procedimento que envolve o mapeamento ou amostragem do espaço conformacional desse composto através de dinâmicas moleculares curtas em diferentes temperaturas para, em seguida, as geometrias serem usadas como pontos de partida para otimização de geometria usando o método semiempírico RM1. Os quatro conformeros estáveis A1, IA1, A2 e IA2 foram encontrados através da análise detalhada de dados geométricos (distâncias de ligação, diedros, distância entre planos, etc.) e energéticos (ΔH_f e energia de Gibbs) de todas as estruturas geradas. Além dessas conformações, encontramos ainda estruturas de energia mínima que entendemos como sendo intermediárias (não estados de transição) entre dois isômeros conformacionais. Através deste estudo elaboramos uma estratégia simples para realizar a busca de isômeros conformacionais de compostos desse tipo, sendo essas informações muito importantes quando se deseja projetar novas moléculas para atuarem como eficientes agentes de contraste em MRI.

Palavras-chave: Análise conformacional; Dinâmica Molecular; RM1; Macro-cíclicos de Gd(III).

* Universidade Federal da Paraíba, Departamento de Química, Campus I, CEP 58059-900, João Pessoa-PB, Brasil.

 gbr@quimica.ufpb.br

DOI: [10.21577/1984-6835.20170038](https://doi.org/10.21577/1984-6835.20170038)

Uma Estratégia Simples que usa uma Combinação de Dinâmica Molecular e Métodos Semiempíricos para a Busca Conformacional de Isômeros do Complexo Macrocíclico Na[Gd(DOTA)·H₂O]

Maria Weruska P. Oliveira,^a Waldene Alexandre V. Farias,^b Sidney R. Santana,^c Gerd Bruno Rocha^{a,*}

^a Universidade Federal da Paraíba, Departamento de Química, Campus I, CEP 58059-900, João Pessoa-PB, Brasil.

^b Universidade Federal da Paraíba, Departamento de Engenharia Química, Campus I, CEP 58059-900, João Pessoa-PB, Brasil.

^c Universidade Federal da Paraíba, Departamento de Química e Física, Campus II, CEP 58397-000, Areia-PB, Brasil.

* gbr@quimica.ufpb.br

Recebido em 25 de maio de 2016. Aceito para publicação em 1 de fevereiro de 2017

1. Introdução
2. Metodologia
3. Resultados e Discussão
4. Conclusão

1. Introdução

Uma grande parte dos compostos que são usados atualmente como agentes de contraste (ACs) para a técnica de diagnósticos de imagem por ressonância magnética, MRI (do inglês, *Magnetic Resonance Imaging*), é formada por complexos de coordenação contendo o íon Gd(III) com ligantes macrocíclicos.¹⁻³

O íon Gd(III) é preferível em relação a outros íons lantanídeos devido às características que lhe são inerentes, como por exemplo, momento magnético elevado (esse íon possui 7 elétrons desemparelhados

no subnível 4f) e um longo tempo de relaxação eletrônica.

Complexos macrocíclicos de Gd(III) apresentam boa estabilidade cinética e termodinâmica em solução e essa característica os torna bons candidatos a serem usados como agentes de contraste. Essa estabilidade se faz necessária porque o íon Gd(III) livre é tóxico no organismo e, por isto, não pode ser administrado diretamente no corpo humano. Além dessa, um bom agente de contraste deve possuir outras características, tais como: número de moléculas de água coordenadas ao íon Gd(III), número de centros paramagnéticos na molécula, tempo de correlação rotacional (τ_r) da molécula, taxa de troca entre

moléculas de água coordenadas aos centros paramagnéticos e moléculas de água do meio solvente (k_{ex}). Caso um complexo macrocíclico de Gd(III) apresente maximização desses fatores, teremos, um aumento da sua potencialidade de uso como agente de contraste em MRI.¹⁻³

Esta técnica de diagnóstico é utilizada para obter imagens de tecidos e órgãos, as quais são representações topológicas de parâmetros de RMN, como os tempos de relaxação T_1 (longitudinal) e T_2 (transversal) dos prótons da água.⁴⁻⁶ A intensidade do sinal depende de uma gama de fatores, dentre eles, os tempos de relaxação T_1 e T_2 são os que exercem maior influência. Devido às suas propriedades paramagnéticas, esses compostos intensificam a taxa de relaxação dos prótons da água nos tecidos em que estão distribuídos e, por consequência,

melhoram significativamente o contraste das imagens obtidas.

Os ligantes mais comumente usados no *design* de agentes de contraste são os PACs (Poli-amino Carboxilatos) e um dos compostos mais utilizados desta classe de ligantes é o ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético (Figura 1), abreviado por DOTA. Uma vez sendo transformado no íon tetra carregado, o DOTA^{4-} pode se coordenar a um íon de lantanídeo formando o complexo $[\text{Ln}(\text{DOTA})\cdot\text{H}_2\text{O}]^-$, onde Ln pode ser qualquer íon lantanídeo.¹⁻³ A coordenação se dá através dos quatro átomos de nitrogênio do anel tetraaza e dos quatro átomos de oxigênio dos grupos acetatos. O número de coordenação 9 é formado pela ligação de uma molécula de água que fica acima do plano formado pelos quatro átomos de oxigênio dos braços acetatos.

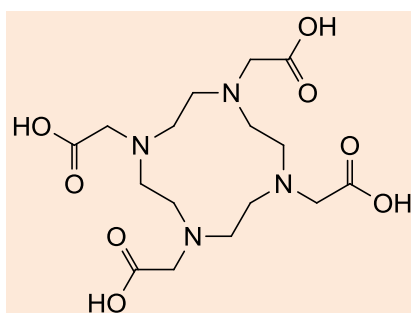


Figura 1. Estrutura plana do ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético, abreviado por DOTA

Compostos do tipo $[\text{Ln}(\text{DOTA})\cdot\text{H}_2\text{O}]^-$ existem como dois pares enantioméricos de diastereoisômeros. Estes complexos apresentam duas fontes de helicidade: (i) uma devida aos quatro anéis de cinco membros (átomos, Gd-N-C-C-O⁻) formados pela ligação do íon acetato (configuração absoluta Δ ou Λ) e (ii) a outra formada pelos quatro anéis de cinco membros (N-C-C-N-Gd) formados pela ligação do grupo cicleno (configuração absoluta $\delta\delta\delta\delta$ ou $\lambda\lambda\lambda\lambda$). A Figura 2 mostra essa representação.

A interconversão entre os isômeros pode se dar através de duas vias diferentes: (i) rotação dos braços acetato, levando a uma mudança configuracional $\Delta \leftrightarrow \Lambda$ e (ii)

inversão do anel tetraaza, levando a uma mudança configuracional $\delta\delta\delta\delta \leftrightarrow \lambda\lambda\lambda\lambda$.¹⁻³

As duas formas diastereoisoméricas, chamadas **M** ($\Delta\lambda\lambda\lambda/\Lambda\delta\delta\delta$) e **m** ($\Lambda\lambda\lambda\lambda/\Delta\delta\delta\delta$), quando em solução, diferem quanto ao ângulo Ω , que está representado na Figura 3. Nos dois isômeros **M** os quadrados paralelos, definidos respectivamente pelos átomos de nitrogênio e átomos de oxigênio, são deslocados um em relação ao outro por um ângulo de cerca de 40°. Para os dois isômeros **m** esse parâmetro geométrico, Ω , é de cerca de 20° (ver Figura 3).

Uma outra nomenclatura é usada ao se referir às geometrias do poliedro de coordenação em complexos do tipo $[\text{Ln}(\text{DOTA})\cdot\text{H}_2\text{O}]^-$ (ver Figura 3): (i) quadrado antiprismático (rotulada como A ou SAP, do inglês *square-antiprismatic*) e (ii) quadrado antiprismático torcido (rotulada como IA ou TSAP, do inglês *twisted square-antiprismatic*).¹⁻³

Complexos contendo o íon La^{3+} quando analisados por cristalografia de raios-X de estado sólido revelaram estruturas tipo **m**, enquanto estruturas tipo **M** foram observadas para complexos contendo os íons trivalentes de Eu, Gd, Er, Ho e Lu.¹⁻³ As Figuras 2 e 3 mostram de maneira esquemática o que foi comentado anteriormente.

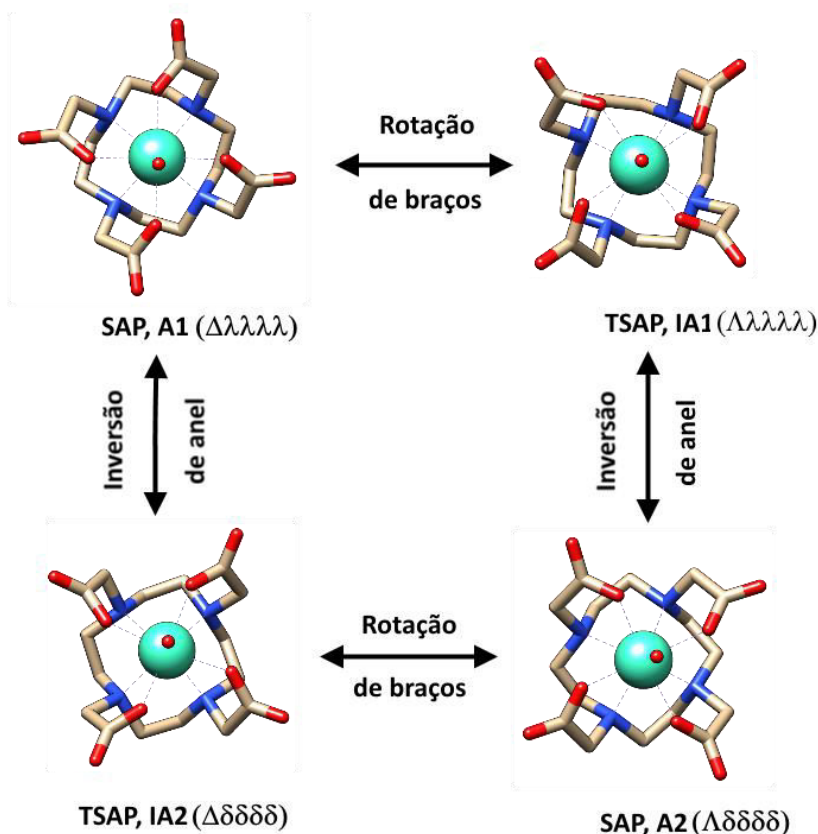


Figura 2. Diagrama esquemático mostrando as várias conformações adotadas por complexos do tipo $[\text{Ln}(\text{DOTA})\cdot\text{H}_2\text{O}]^-$. Os átomos de nitrogênio aparecem em azul, os átomos de oxigênio em vermelho, os átomos de carbono em cinza e a esfera em verde claro o íon de Gd^{3+} . Os átomos de hidrogênio foram omitidos para simplificar a visualização

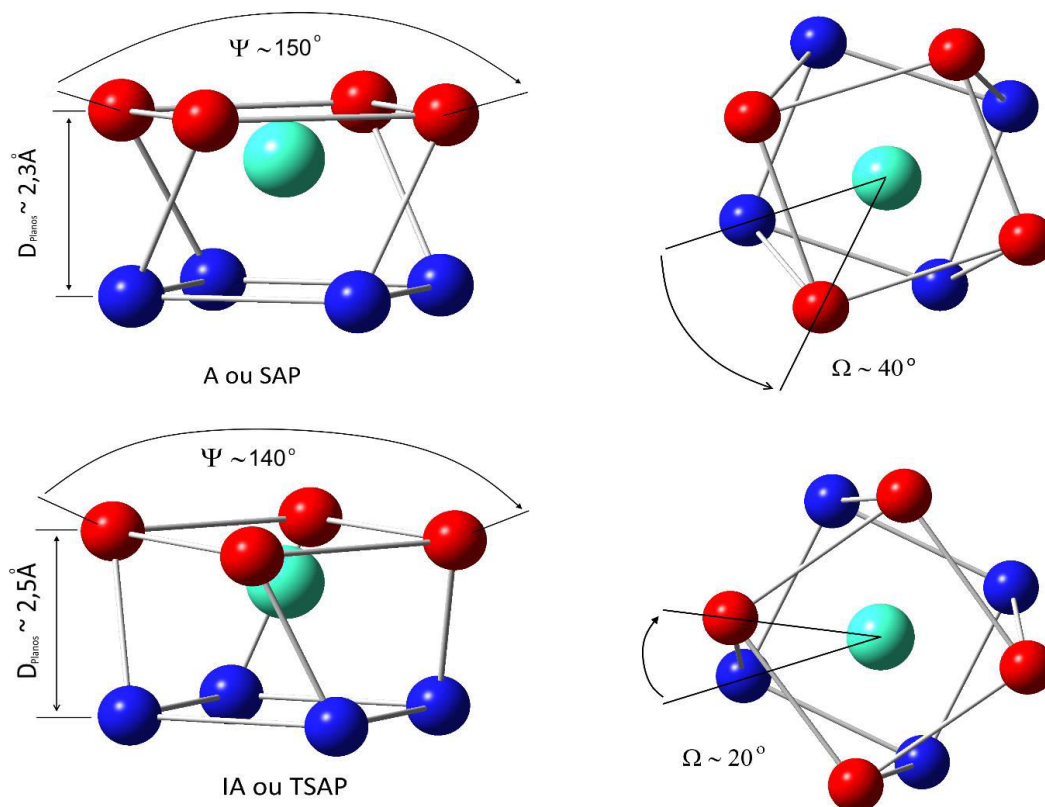


Figura 3. Diagrama esquemático mostrando detalhes angulares do poliedro de coordenação para as várias conformações adotadas por complexos do tipo $[\text{Ln}(\text{DOTA})\cdot\text{H}_2\text{O}]$. As esferas em azul representam os átomos de nitrogênio, as em vermelho os átomos de oxigênio e a esfera em verde claro o íon de Gd^{3+}

A modelagem e simulação molecular destes complexos são indispensáveis para estudar suas estruturas e dinâmicas, além de apontar detalhes moleculares e químicos importantes que possam contribuir para o seu uso em técnicas de diagnóstico, bem como no projeto de agentes de contraste mais eficientes, uma vez que os que são disponíveis comercialmente ainda não atingiram sua total potencialidade e especificidade. Dessa forma, são vários os trabalhos que podem ser encontrados envolvendo a modelagem e simulação molecular desses compostos a partir do uso de diferentes estratégias teóricas.

Cosentino e colaboradores⁷ realizaram uma investigação do comportamento conformacional em solução e no vácuo de sistemas do tipo $\text{Ln}[\text{DOTA}(\text{H}_2\text{O})]$. Para isso eles usaram a técnica PCM (*Polarizable Continuum Model*),⁸ como forma de

considerar efeitos do solvente, a partir de cálculos do tipo Hartree-Fock e DFT. Nesse estudo, seu objetivo principal era o de saber quais propriedades seriam significativamente afetadas pela solvatação do composto e quais não seriam drasticamente afetadas. Os seus resultados mostraram que a consideração de efeitos do solvente é necessária se o desejo é o de melhor descrever propriedades como: energia relativa das espécies presentes em solução e o comportamento da molécula de água coordenada.

Outro estudo nesse sentido aplicou o campo de força AMBER e as técnicas de amostragem, potencial de força média e *transition path sampling*, ao composto $\text{Gd}[(\text{DOTA})\cdot\text{H}_2\text{O}]$.⁹ Dimelow e colaboradores realizaram esse estudo na tentativa de entender o mecanismo de troca da água coordenada ao íon central em dois isômeros

conformacionais do referido composto em solução.⁹ Os autores chegaram à conclusão de que são vários os fatores que devem ser considerados para explicar a diferença nas taxas de troca da água coordenada nos dois isômeros conformacionais.

Em um trabalho teórico e experimental, Purgel e colaboradores¹⁰ investigaram aspectos conformacionais dos complexos contendo tricátions de lantanídeos com ligantes mono e bifosfonatos, que são análogos do DOTA, por meio de cálculos DFT e espectroscopia de RMN. Os autores foram capazes de encontrar dois isômeros conformacionais, um que corresponde à geometria de mínimo SAP e outra que corresponde à geometria TSAP. Cálculos termodinâmicos de energia livre também foram realizados, de modo a estimar a barreira de interconversão entre as duas conformações. Foi apontado ainda que os valores preditos mostraram boa concordância com os valores experimentais.

Outro trabalho que merece ser mencionado é o trabalho de Platas-Iglesias,¹¹ que trata sobre a estrutura e dinâmica de complexos de lantanídeos (III) em solução e com diferentes ligantes através de análise conformacional feita com cálculos DFT. Nesse estudo o autor foi capaz de obter geometrias moleculares e energias relativas dos diferentes isômeros destes complexos em boa concordância com os dados experimentais. Além disso, o autor mostrou que os cálculos de DFT proporcionam uma melhor compreensão dos processos dinâmicos responsáveis pela interconversão entre os isômeros SAP e TSAP destes complexos em solução.

No estudo realizado por Pollet e colaboradores¹² foi feita uma simulação de dinâmica molecular *ab initio* usando a abordagem Car-Parrinello¹³ para acompanhar a reação da troca da molécula de água que acontece nos dois diastereoisômeros do agente de contraste [Gd(HP-DO3A)·H₂O] (comercialmente conhecido como ProHance®). O objetivo foi revelar a diferença fundamental nas energias livres e os

mecanismos de troca da água nos dois diastereoisômeros desse composto. A estrutura eletrônica do complexo [Gd(HP-DO3A)·H₂O] em solução aquosa foi descrita usando o funcional Perdew-Burke-Ernzerhof (PBE).^{14,15} Todos os cálculos foram realizados usando uma versão modificada do programa CPMD.¹⁶ Estes estudos revelam o papel fundamental desempenhado por uma dinâmica de ligações hidrogênio e, portanto, sugerem seu controle no aprimoramento de agentes de contraste à base de Gd. Com base nessa ideia, é proposta uma nova estratégia de funcionalização que é baseada na "engenharia da rede de ligações hidrogênio", a fim de melhorar os ACs para uso clínico futuro.¹²

Diante de tantos estudos teóricos envolvendo detalhes estruturais e energéticos desses complexos nosso objetivo nesse artigo foi de propor e aplicar uma estratégia de busca conformacional de isômeros do complexo [Gd(DOTA)·H₂O] que seja de fácil execução e que use uma combinação de dinâmica molecular em solvente implícito, como forma de amostrar o espaço conformacional, e cálculos semiempíricos de química quântica.

2. Metodologia

O procedimento iniciou-se com a captura da estrutura cristalográfica da molécula em estudo, o Na[Gd(DOTA)·H₂O]. Isso pôde ser feito através do banco de dados de estruturas cristalográficas CCSD,¹⁷ onde o código CCSD para o referido complexo é o **JOPJH01**.¹⁸ As coordenadas cristalográficas foram convertidas para coordenadas cartesianas e a estrutura foi editada para a retirada do íon Na⁺ e das moléculas de água não-coordenadas ao íon central. A estrutura editada serviu como arranjo inicial para os cálculos apresentados nesse estudo.

O próximo passo foi a execução do processo de amostragem do espaço conformacional do complexo de Gd(III)

através de simulações de dinâmica molecular em solvente implícito, usando para isso, o programa Tinker 7.1.¹⁹ O primeiro passo para realização das simulações de dinâmica molecular foi a incorporação dos parâmetros do campo de força MM2²⁰ para o íon Gd(III). A parametrização MM2 para o Gd(III) foi realizada por Cundari e colaboradores.²¹ A validação desta implementação foi feita através da comparação entre valores de parâmetros geométricos reportados para complexo de Gd(III) no trabalho de Cundari e colaboradores²¹ e cálculos preliminares de otimização de geometria com o campo de força MM2.²⁰

Em seguida, foi realizada uma otimização de geometria utilizando o algoritmo de *steepest descent*, tendo critério de convergência de 0,01 kcal·mol⁻¹ e usando o modelo de solvente implícito GBSA^{22,23} para simular o efeito da água como solvente. Essa geometria foi usada como ponto de partida para o processo de amostragem por dinâmica molecular.

O processo de amostragem contou com simulações de dinâmica molecular curtas em solvente implícito, GBSA, e condições periódicas de contorno. Partindo sempre da mesma geometria otimizada anteriormente realizamos 300 dinâmicas moleculares NVT de 10ps em passos de 1fs. Para cada uma das simulações sorteamos aleatoriamente uma temperatura, dentro da faixa 200 – 800K, como forma de exploração de pontos distintos do espaço conformacional. Usamos ainda o algoritmo de *Velocity Verlet* e o termostato de Berendsen para equilibrar a temperatura em cada simulação.

É importante deixar claro que o emprego de dinâmicas moleculares curtas em temperaturas aleatórias teve como objetivo exclusivo a visitação ou mapeamento do

espaço conformacional da molécula estudada. Ou seja, o procedimento de amostragem serviu apenas como forma de gerar estruturas de partida para serem completamente otimizadas através de um cálculo semiempírico de química quântica no passo seguinte. Usando essas condições, conseguimos gerar 300 estruturas para a molécula de [Gd(DOTA)·H₂O].

Cada uma das 300 estruturas geradas foi completamente otimizada usando o método semiempírico RM1²⁴ em sua mais recente parametrização para o átomo de Gd.²⁵ As geometrias foram otimizadas em fase gás e em coordenadas cartesianas através do algoritmo BFGS. O critério de parada utilizado foi de 0,25kcal mol⁻¹ Å⁻¹.

Após o termino do processo de otimização de geometria, cada estrutura foi submetida ao cálculo das frequências vibracionais para comprovação se eram, de fato, geometrias de energia mínima. Das 300 estruturas iniciais, apenas 4 apresentaram frequências imaginárias e foram descartadas do nosso processo de análise.

Todos os cálculos semiempíricos foram realizados usando o programa MOPAC2012.^{26,27}

3. Resultados e Discussão

Inicialmente mostramos na Figura 4 a estrutura de partida para todos os cálculos, onde a numeração dos átomos é explicitada. Essa figura será referenciada em diversos pontos do texto onde distâncias de ligação, ângulos diedrais, entre outros detalhes geométricos, foram usados para a classificação dos isômeros conformacionais do complexo [Gd(DOTA)·H₂O].

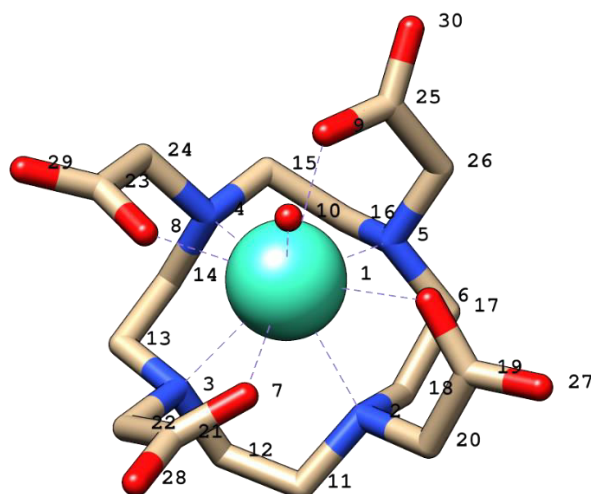


Figura 4. Estrutura cristalográfica da molécula $[Gd(DOTA) \cdot H_2O]^-$.¹⁸ Os átomos em cinza são carbonos, em azul são os átomos de nitrogênio, em vermelho são os átomos de oxigênio e em verde claro é o íon Gd^{3+} . Os átomos de hidrogênio foram omitidos para simplificar a visualização

Para todas as estruturas geradas foram calculados os detalhes geométricos de acordo com a representação esquemática mostrada nas Figuras 2 e 3, e tendo como numeração dos átomos a mostrada na Figura 4. Esses são: a) ângulos diedrais (simbolizados por $\theta_{x-y-w-z}$, onde x, y, w e z são as numerações dos átomos); b) distâncias de ligação (simbolizadas por R_{a-b} , onde a e b são as numerações dos átomos); c) a distância D_{planos} ; d) o ângulo Ψ ; e e) o ângulo Ω (para definição veja as Figuras 2 e 3). A Tabela 1 mostra os valores máximos, mínimos e desvio padrão de cada uma dessas propriedades geométricas. Constam ainda na tabela os valores experimentais que servem de comparação com os dados calculados.

Primeiramente, apontamos que os dados de valor mínimo e máximo de cada propriedade monitorada mostra a faixa de valores em que essas propriedades se distribuem entre todos os conformeros gerados. Esses valores podem ser confrontados com os dados da estrutura cristalográfica que está na quinta coluna.¹⁸

Pelos dados apresentados percebemos que tanto a distribuição de valores dos diedros formados pelos átomos do anel tetraaza ($\theta_{N-C-C-N}$) quanto pelos diedros formados pelos átomos dos braços acetatos ($\theta_{N-C-C-O}$) englobam uma faixa ampla de valores. Quando comparamos os diedros $\theta_{N-C-C-N}$ percebemos que os valores experimentais se aproximam, por cerca de 1 a 2 graus, dos valores mínimos dessa propriedade para as estruturas geradas. Já para os valores experimentais dos diedros $\theta_{N-C-C-O}$, no complexo $[Gd(DOTA) \cdot H_2O]^-$, estes encontram-se dentro da faixa de valores obtidos para as 296 estruturas geradas.

A mesma análise pode ser feita para o caso das distâncias de ligação entre o íon central e os átomos do poliedro de coordenação. Para todas as distâncias de ligação os valores experimentais estão dentro da faixa de valores obtidos com as 296 estruturas geradas após a busca conformacional, exceto, pela distância de ligação R_{Gd-O_w} , em que o valor experimental é cerca de 0,01 Å maior que o maior valor obtido para essa propriedade dentre as moléculas geradas.

Tabela 1. Comparação de dados geométricos dos confórmeros gerados com seu correspondente valor experimental para a molécula de $[\text{Gd}(\text{DOTA})\cdot\text{H}_2\text{O}]^-$ ¹⁸

Propriedade	Valor min.	Valor max.	Desvio padrão	Valor experimental ¹⁸
$\theta_{\text{N2-C11-C12-N3}}$ (°)	-58,05	58,42	55,59	-59,74
$\theta_{\text{N3-C13-C14-N4}}$ (°)	-58,36	57,08	51,11	-59,93
$\theta_{\text{N4-C15-C16-N5}}$ (°)	-58,39	58,32	54,75	-57,47
$\theta_{\text{N5-C17-C18-N2}}$ (°)	-58,43	58,12	54,85	-60,54
$\theta_{\text{N2-C20-C19-O6}}$ (°)	-42,20	42,21	34,22	17,71
$\theta_{\text{N3-C22-C21-O7}}$ (°)	-45,11	41,30	34,86	12,04
$\theta_{\text{N4-C24-C23-O8}}$ (°)	-45,13	45,04	35,60	31,87
$\theta_{\text{N5-C26-C25-O9}}$ (°)	-37,89	44,73	34,45	27,97
$R_{\text{Gd-N2}}$ (Å)	2,6016	2,6822	0,0165	2,6559
$R_{\text{Gd-N3}}$ (Å)	2,6106	2,6912	0,0107	2,6887
$R_{\text{Gd-N4}}$ (Å)	2,6034	2,6913	0,0177	2,6453
$R_{\text{Gd-N5}}$ (Å)	2,6096	2,6739	0,0110	2,6603
$R_{\text{Gd-O6}}$ (Å)	2,3656	2,3947	0,0064	2,3783
$R_{\text{Gd-O7}}$ (Å)	2,3655	2,4046	0,0057	2,3609
$R_{\text{Gd-O8}}$ (Å)	2,3638	2,3961	0,0073	2,3596
$R_{\text{Gd-O9}}$ (Å)	2,3692	2,4033	0,0051	2,3700
$R_{\text{Gd-Ow}}$ (Å)	2,4169	2,4550	0,0060	2,4634
D_{planos} (Å)	2,3214	2,5324	0,0637	2,3471
Ψ (°)	128,70	143,76	3,44	143,71
Ω (°)	23,50	39,61	4,97	38,52

Por fim, para as propriedades D_{planos} , Ψ e Ω , vemos que os valores experimentais de $[\text{Gd}(\text{DOTA})\cdot\text{H}_2\text{O}]^-$ estão todos contidos entre os valores mínimo e máximo calculados para todas as 296 estruturas.

Esses resultados sugerem que as estruturas geradas, usando o processo de busca conformacional aqui apresentado, são estruturas de energia mínima que mapeiam corretamente o espaço conformacional da molécula $[\text{Gd}(\text{DOTA})\cdot\text{H}_2\text{O}]^-$.

Na Figura 5 encontra-se a distribuição de valores de ΔH_f para as 296 estruturas geradas e na Figura 6 é apresentado o mesmo gráfico para a distribuição de valores

de energia de Gibbs (G) calculada a $T = 298,0\text{K}$.

Analisando os dados dos gráficos das Figuras 5 e 6, percebe-se que os valores de ΔH_f variam entre $-635,20 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ e $-625,21 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, uma faixa de valores de aproximadamente $10,00 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$. Já para a energia de Gibbs, o intervalo de valores dessa faixa é menor, de aproximadamente $1,80 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, e estão compreendidos entre $-35,93 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ e $-34,19 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, respectivamente, para o menor e o maior valor. Essa faixa estreita de valores para energia de Gibbs também foi observada nos trabalhos realizados por Purgel e colaboradores¹⁰ e Platas-Iglesias.¹¹

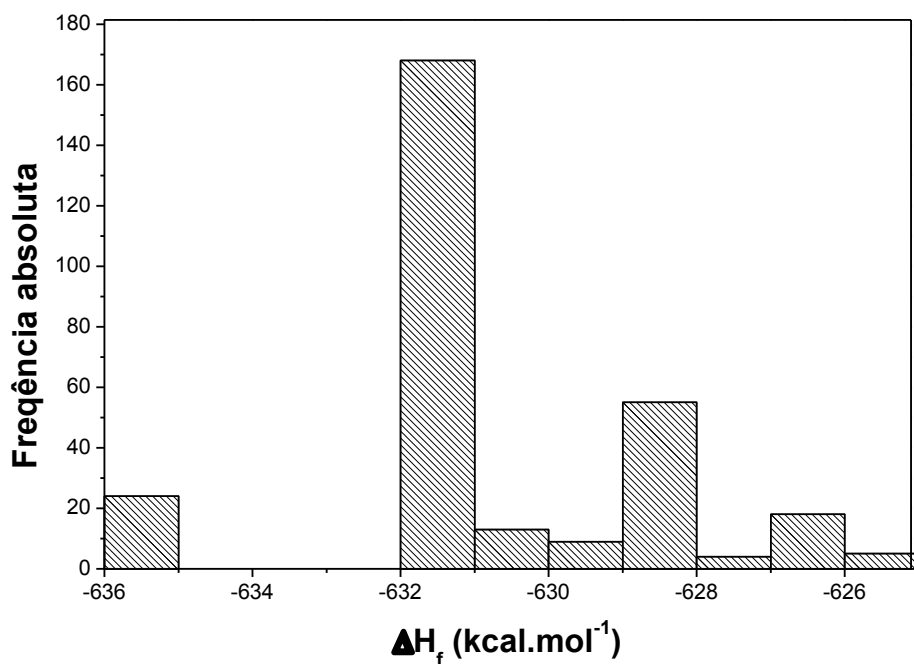


Figura 5. Distribuição dos valores de ΔH_f (em kcal.mol⁻¹) das 296 estruturas geradas após a busca conformacional ter sido realizada

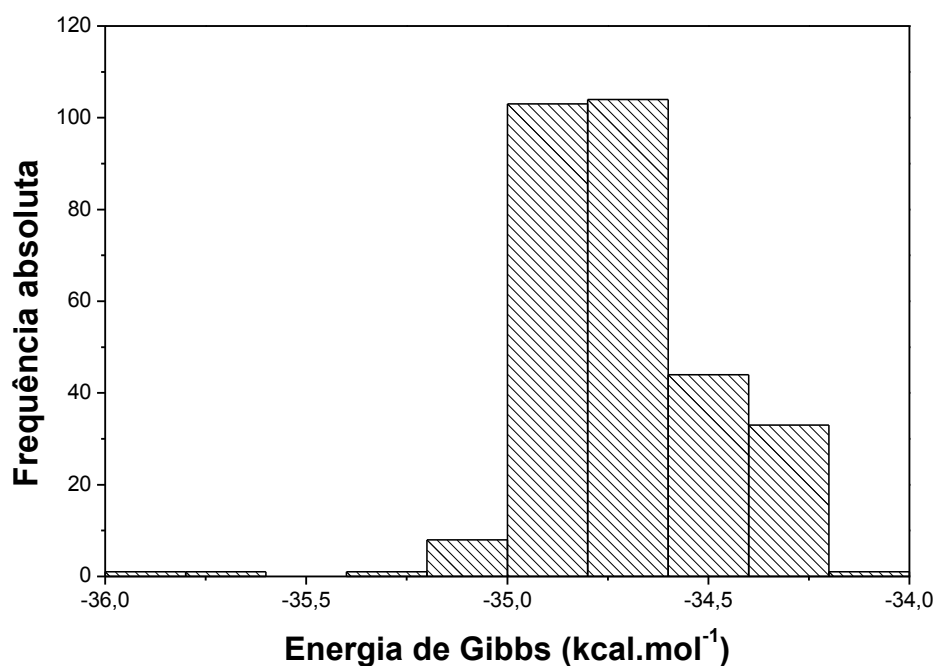


Figura 6. Distribuição dos valores de Energia de Gibbs (G) (em kcal.mol⁻¹), T = 298,0K, das 296 estruturas geradas após a busca conformacional ter sido realizada

O tipo de conformação, com base nos detalhes apresentados nas Figuras 2 e 3, em que uma dada estrutura de $[\text{Gd}(\text{DOTA})\cdot\text{H}_2\text{O}]^+$

pode ser classificada, foi possível a partir da análise dos valores individuais dos ângulos diedrais, tanto os do anel tetraaza, $\theta_{\text{N-C-C-N}}$,

quanto os dos braços acetatos, $\theta_{N-C-C-O}$, de cada uma das estruturas geradas após a busca conformacional. Em se tratando dos quatro ângulos diedrais $\theta_{N-C-C-N}$, as possibilidades são: $\lambda\lambda\lambda\lambda$ se todos os diedros forem negativos e de $\delta\delta\delta\delta$ se todos forem positivos. Com relação aos quatro diedros $\theta_{N-C-C-O}$, classificam-se: de Λ se todos forem negativos e de Δ se estes forem positivos. A combinação entre duas possibilidades de arranjo para o anel tetraaza e de duas possibilidades para a helicidade dos braços acetato gera as quatro conformações possíveis para esse tipo de estrutura: A1 ($\Delta\lambda\lambda\lambda$), IA1 ($\Lambda\lambda\lambda\lambda$), A2 ($\Delta\delta\delta\delta$) e IA2 ($\Delta\delta\delta\delta$), como comentamos anteriormente e mostramos esquematicamente na Figura 2.

Se qualquer um dos quatro $\theta_{N-C-C-N}$ tiver valor com sinal diferente dos demais, o mesmo valendo para $\theta_{N-C-C-N}$, dizemos que a estrutura não possui uma conformação classificada como as quatro anteriores.

Usando essa forma de classificação fomos capazes de encontrar representantes das quatro conformações possíveis. A quantidade

de representantes de cada conformação foi: A1 (16), IA1 (101), A2 (8) e IA2 (67). O restante, um total de 104 estruturas, não puderam ser classificadas como sendo uma das quatro conformações possíveis para o $[\text{Gd}(\text{DOTA})\cdot\text{H}_2\text{O}]^-$. Esse fato revela que estruturas de energia mínima podem ser vistas como estruturas intermediárias (não estados de transição) entre duas conformações, por exemplo por ter três braços acetato com helicidade para um lado e o quarto com helicidade oposta, bastando um giro nesse diedro para se tornar uma das quatro conformações possíveis. Esse detalhe também foi explorado no trabalho de Purgel e colaboradores¹⁰ em complexos com análogos do ligante DOTA.

A Tabela 2 mostra os valores médios dos oito diedros $\theta_{N-C-C-N}$ e $\theta_{N-C-C-O}$ classificados por conformações.

Similarmente à Tabela 2, a Tabela 3 mostra os valores médios de Ω , Ψ , D_{planos} , ΔH_f e G , classificados pelo tipo de conformação.

Tabela 2. Valores médios dos ângulos diedrais $\theta_{N-C-C-N}$ e $\theta_{N-C-C-O}$, Veja as Figuras 2 e 3 para os rótulos das conformações da molécula $[\text{Gd}(\text{DOTA})\cdot\text{H}_2\text{O}]^-$

$\theta_{N-C-C-O}$	Conformação			
	A1($\Delta\lambda\lambda\lambda$)	IA1($\Lambda\lambda\lambda\lambda$)	A2($\Delta\delta\delta\delta$)	IA2($\Delta\delta\delta\delta$)
$\theta_{N2-C20-C19-O6}$ (°)	36,215	-34,463	-36,194	34,483
$\theta_{N3-C22-C21-O7}$ (°)	36,146	-34,455	-36,357	34,355
$\theta_{N4-C24-C23-O8}$ (°)	36,277	-34,366	-36,237	34,359
$\theta_{N5-C26-C25-O9}$ (°)	36,231	-34,423	-36,129	34,493
$\theta_{N-C-C-N}$				
$\theta_{N2-C11-C12-N3}$ (°)	-55,946	-55,642	56,161	55,488
$\theta_{N3-C13-C14-N4}$ (°)	-56,084	-55,564	56,310	55,445
$\theta_{N4-C15-C16-N5}$ (°)	-56,118	-55,498	55,953	55,615
$\theta_{N5-C17-C18-N2}$ (°)	-55,999	-55,599	55,742	55,759

Tabela 3. Valores médios de Ω , Ψ , D_{planos} , ΔH_f e G para os conformémeros encontrados na busca conformacional. Veja a Figura 3 para a definição dos parâmetros: Ω , Ψ e D_{planos}

Conformação	Ω (°)	Ψ (°)	D_{planos} (Å)	ΔH_f (kcal·mol ⁻¹)	G (kcal·mol ⁻¹)
A1($\Delta\lambda\lambda\lambda\lambda$)	39,59	143,71	2,32	-635,20	-34,31
IA1($\Lambda\lambda\lambda\lambda\lambda$)	24,48	137,00	2,51	-631,66	-34,82
A2($\Delta\delta\delta\delta\delta$)	39,58	143,71	2,32	-635,20	-34,32
IA2($\Delta\delta\delta\delta\delta$)	24,48	137,00	2,51	-631,66	-34,79

Com base nos dados da Tabela 3 podemos ver que representantes das conformações A1 e A2 possuem praticamente os mesmos valores médios nas cinco propriedades consideradas nessa análise. O mesmo é válido para os representantes das conformações IA1 e IA2. Essa evidência reforça que nossa classificação baseada nos diedros $\theta_{N-C-C-N}$ e $\theta_{N-C-C-N}$ se deu de maneira apropriada.

Utilizando os dados de G das quatro conformações podemos calcular os valores de $\Delta G^{A1 \rightarrow IA1} = G_{IA1} - G_{A1}$ ou $\Delta G^{A2 \rightarrow IA2} = G_{IA2} - G_{A2}$, que corresponde ao processo de rotação de todos os braços acetato. Esse valor é de $-0,51$ kcal·mol⁻¹, a $T=298,0K$, um valor muito pequeno se comparado com RT , nessa temperatura.

Nossos dados revelaram que as conformações IA1 e IA2 são mais estáveis, em termos de energia de Gibbs, do que as conformações A1 e A2, respectivamente. Esse resultado está em discordância com o

que foi apresentado para os compostos $[Ln(DOTA)\cdot H_2O]^-$ com $Ln = Eu$ e Lu no trabalho de Purgel e Colaboradores¹⁰ e para $[Gd(DOTA)\cdot H_2O]^-$ no trabalho de McNamara e colaboradores.²⁷ Em termos de ΔH_f , ($\Delta\Delta H_f^{A1 \rightarrow IA1} = \Delta H_f^{IA1} - \Delta H_f^{A1}$ ou $\Delta\Delta H_f^{A2 \rightarrow IA2} = \Delta H_f^{IA2} - \Delta H_f^{A2}$), as conformações A1 e A2 possuem valor mais baixo ($+3,54$ kcal·mol⁻¹) do que as conformações IA1 e IA2, respectivamente, uma tendência contrária aos valores de G .

A análise das energias das estruturas que não foram classificadas como sendo uma das quatro conformações revelou que em termos de ΔH_f , estas possuem um valor médio de $-628,40$ kcal·mol⁻¹. Já em termos de energia de Gibbs, o valor médio dessas estruturas de mínimo foi de $-34,61$ kcal·mol⁻¹.

Para finalizar nossa análise, na Figura 7, são apresentadas as superposições de todas as estruturas classificadas em cada uma das quatro conformações possíveis para a molécula de $[Gd(DOTA)\cdot H_2O]^-$.

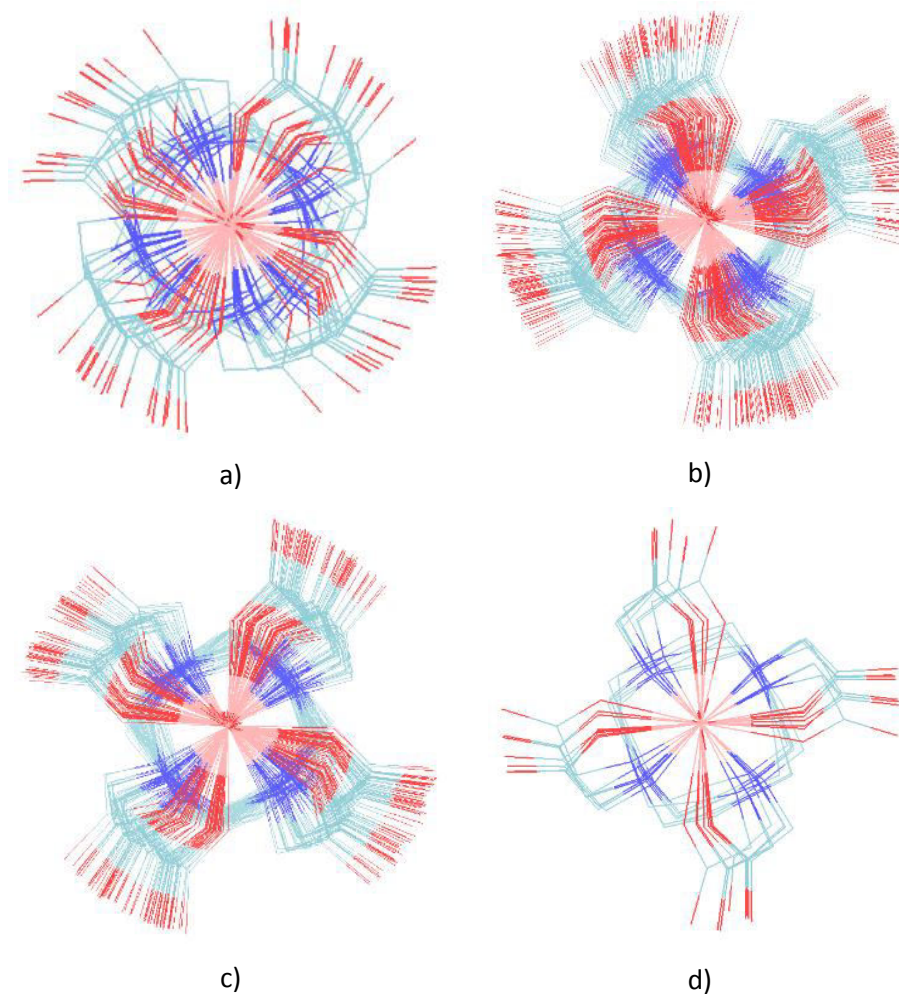


Figura 7. Superposições de todas as estruturas de acordo com as conformações: a) A1, b) IA1, c) IA2 e d) A2, Ver Figura 2 para os rótulos das conformações

4. Conclusão

Conseguimos nesse trabalho propor e aplicar com êxito um procedimento simples de busca conformacional de isômeros do complexo macrocíclico $\text{Na}[\text{Gd}(\text{DOTA})\cdot\text{H}_2\text{O}]$. Esse procedimento contou com uma combinação de dinâmicas moleculares curtas em temperaturas sorteadas aleatoriamente, numa faixa ampla de valores, com otimizações de geometria usando o método RM1²³ com a recente parametrização para o átomo de Gd.²⁴

Por ser baseado em duas metodologias de baixo custo computacional, esse procedimento poderá ser utilizado com complexos e materiais contendo íons

lantânídeos bem maiores e que apresentam elevada flexibilidade conformacional (ex, ligantes e materiais com muitos graus de liberdade conformacional).

As duas partes do procedimento computacional foram realizadas com a utilização de dois programas tradicionais da comunidade de química teórica, o Tinker7.1¹⁹ e o MOPAC2012,^{26,27} que são de domínio público, de fácil utilização e com grande lista de usuários.

Os quatro confôrmeros estáveis, que são apontados na literatura (A1, IA1, A2 e IA2),¹ foram encontrados através da análise detalhada de dados geométricos (distâncias de ligação, diedros, distância entre planos, etc.) e energéticos (ΔH_f e energia de Gibbs). Além dessas conformações, encontramos

ainda estruturas de energia mínima que entendemos como sendo intermediárias na mudança conformacional entre dois isômeros.

Esse estudo faz parte de um conjunto de estratégias teóricas na tentativa de projetar novos macrocíclicos de Gd^{3+} que possuam características apropriadas para serem usados como futuros agentes de contraste em MRI. Assim, nossa tentativa para os próximos trabalhos será a de aplicar esse mesmo procedimento no estudo de novos macrocíclicos de Gd com essa perspectiva.

Agradecimentos

Os autores gostariam de agradecer às agências de fomento: CNPq, CAPES, FINEP, INCT-INAMI e PRONEX-FACEPE. Gostaríamos de agradecer ainda ao CENAPAD/SP pelo suporte dos cálculos.

Referências Bibliográficas

- ¹ Hermann, P.; Kotek, J.; Kubíček, V.; Lukeš, I. Gadolinium(III) complexes as MRI contrast agents: ligand design and properties of the complexes. *Dalton Transactions* **2008**, *23*, 3027. [CrossRef] [PubMed].
- ² Tóth, É.; Lothar, H.; Merbach, A. E. Em *Topics in current chemistry: Contrast Agents I*; Krause, W. ed.; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, 2002, vol. 221, cap. 3. [CrossRef].
- ³ Jacques, V.; Desreux, J. F. Em *Topics in current chemistry: Contrast Agents I*; Krause, W. ed.; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, 2002, vol. 221, cap. 5. [CrossRef].
- ⁴ Caravan, P.; Ellison, J. J.; McMurry, T. J.; Lauffer, R. B. Gadolinium(III) Chelates as MRI Contrast Agents: Structure, Dynamics, and Applications. *Chemical Reviews* **1999**, *99*, 2293. [CrossRef] [PubMed].
- ⁵ Lauffer, R. B. Paramagnetic metal complexes as water proton relaxation agents for NMR imaging: theory and design. *Chemical Reviews* **1987**, *87*, 901. [CrossRef].
- ⁶ Aime, S.; Botta, M.; Fasano, M.; Terreno, E. Lanthanide(III) chelates for NMR biomedical applications. *Chemical Society Reviews* **1998**, *27*, 19. [CrossRef].
- ⁷ Cosentino, U.; Pitea, D.; Moro, G.; Barone, V.; Villa, A.; Muller, R. N.; Botteman, F. Theoretical investigation into the influence of conformational equilibria on the water-exchange process in magnetic resonance imaging contrast agents. *Theoretical Chemistry Accounts* **2004**, *111*, 204. [CrossRef].
- ⁸ Tomasi, J.; Persico, M. Molecular Interactions in Solution: An Overview of Methods Based on Continuous Distributions of the Solvent. *Chemical Reviews* **1994**, *94*, 2027. [CrossRef].
- ⁹ Dimelow, R. J., Burton, N. A.; Hillier, I. H. The dynamics of water exchange in gadolinium DOTA complexes studied by transition path sampling and potential of mean force methods. *Physical Chemistry Chemical Physics* **2007**, *9*, 1318. [CrossRef] [PubMed].
- ¹⁰ Purgel, M., Baranyai, Z., de Blas, A., Rodríguez-Blas, T.; Bányai, I.; Platas-Iglesias, C.; Tóth, I. An NMR and DFT investigation on the conformational properties of lanthanide(III) 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetate analogues containing methylenephosphonate pendant arms. *Inorganic Chemistry* **2010**, *49*, 4370. [CrossRef] [PubMed].
- ¹¹ Platas-Iglesias, C. The Solution Structure and Dynamics of MRI Probes Based on Lanthanide(III) DOTA as Investigated by DFT and NMR Spectroscopy. *European Journal of Inorganic Chemistry* **2012**, *12*, 2023. [CrossRef].
- ¹² Pollet, R.; Nair, N. N.; Marx, D. Water exchange of a ProHance MRI contrast agent: isomer-dependent free-energy landscapes and mechanisms. *Inorganic Chemistry* **2011**, *50*, 4791. [CrossRef] [PubMed].
- ¹³ Car, R.; Parrinello, M. Unified Approach for Molecular Dynamics and Density-Functional Theory. *Physical Review Letters* **1985**, *55*, 2471. [CrossRef] [PubMed].
- ¹⁴ Perdew, J. P.; Burke, K.; Ernzerhof, M. Generalized Gradient Approximation Made

- Simple. *Physical Review Letters* **1996**, *77*, 3865. [CrossRef].
- ¹⁵ Perdew, J. P.; Burke, K.; Ernzerhof, M. Generalized Gradient Approximation Made Simple [Phys. Rev. Lett. *77*, 3865 (1996)]. *Physical Review Letters* **1997**, *78*, 1396. [CrossRef].
- ¹⁶ Hutter, J. *CPMD Software Package*. Disponível em: <<http://www.cpmc.org/>>. Acesso em: 31 janeiro 2016. [Link].
- ¹⁷ Sítio do Cambridge Crystallographic Structural Database web site. Disponível em: <<http://www.ccdc.cam.ac.uk/products/csd/>>. Acesso em: 31 janeiro 2016. [Link].
- ¹⁸ Chang, C. A.; Francesconi, L. C.; Malley, M. F.; Kumar, K.; Gougoutas, J. Z.; Tweedle, M. F.; Lee, D. W.; Wilson, L. J. Synthesis, characterization, and crystal structures of M(DO3A) (M = iron, gadolinium) and Na[M(DOTA)] (M = Fe, yttrium, Gd). *Inorganic Chemistry* **1993**, *32*, 3501. [CrossRef].
- ¹⁹ Sítio do TINKER Software Tools for Molecular Design. Disponível em: <<https://dasher.wustl.edu/tinker/>> Acesso em: 25 janeiro 2016. [Link].
- ²⁰ Sprague, J. T.; Tai, J. C.; Yuh, Y.; Allinger, N. L. The MMP2 calculational method. *Journal of Computational Chemistry* **1987**, *8*, 581. [CrossRef].
- ²¹ Cundari, T. R.; Moody, E. W.; Sommerer, S. O. Computer-Aided Design of Metallopharmaceuticals: A Molecular Mechanics Force Field for Gadolinium Complexes. *Inorganic Chemistry* **1995**, *34*, 5989. [CrossRef].
- ²² Still, W. C.; Tempczyk, A.; Hawley, R. C.; Hendrickson, T. Semianalytical treatment of solvation for molecular mechanics and dynamics. *Journal of the American Chemical Society* **1990**, *112*, 6127. [CrossRef].
- ²³ Tsui V.; Case D. A. Theory and applications of the generalized Born solvation model in macromolecular simulations. *Biopolymers* **2000**, *56*, 275. [CrossRef] [PubMed].
- ²⁴ Rocha, G. B.; Freire, R. O.; Simas, A. M.; Stewart, J. J. P. RM1: A reparameterization of AM1 for H, C, N, O, P, S, F, Cl, Br, and I. *Journal of Computational Chemistry* **2006**, *27*, 1101. [CrossRef] [PubMed].
- ²⁵ Filho, M. A. M.; Dutra, J. D. L.; Cavalcanti, H. L. B.; Rocha, G. B.; Simas, A. M.; Freire, R. O. RM1 Model for the Prediction of Geometries of Complexes of the Trications of Eu, Gd, and Tb. *Journal of Chemical Theory and Computation* **2014**, *10*, 3031. [CrossRef] [PubMed].
- ²⁶ Stewart, J. J. P. MOPAC2012 web site, Disponível em: <<http://openmopac.net/>>. Acesso em: 31 janeiro 2016. [Link].
- ²⁷ Maia, J. D. C.; Carvalho, G. A. U.; Mangueira, Jr., C. P.; Santana, S. R.; Cabral, L. A. F.; Rocha, G. B. GPU Linear Algebra Libraries and GPGPU Programming for Accelerating MOPAC Semiempirical Quantum Chemistry Calculations. *Journal of Chemical Theory and Computation* **2012**, *8*, 3072. [CrossRef] [PubMed].
- ²⁸ McNamara, J. P.; Berrigan, S. D.; Hillier, I. H. Semiempirical Molecular Orbital Scheme To Study Lanthanide(III) Complexes: PM3 Parameters for Europium, Gadolinium, and Ytterbium. *Journal of Chemical Theory and Computation* **2007**, *3*, 1014. [CrossRef] [PubMed].