

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
CENTRO DE BIOTECNOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOLOGIA
CELULAR E MOLECULAR

Marcelo Depólo Polêto

Parametrização de anéis aromáticos comumente
usados no desenvolvimento de fármacos e química
medicinal

Porto Alegre

2016

Marcelo Depólo Polêto

**Parametrização de anéis aromáticos
comumente usados no desenvolvimento de
fármacos e química medicinal**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular do Centro de Biotecnologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Mestre em Biologia Celular e Molecular.

Orientador: Hugo Verli

Porto Alegre

2016

Polêto, Marcelo Depólo

Parametrização de anéis aromáticos comumente usados no desenvolvimento de fármacos e química medicinal/ Marcelo Depólo Polêto. – Porto Alegre, 2016-147 f.

Orientador: Hugo Verli

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Centro de Biotecnologia do Estado do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular, Porto Alegre, BR-RS, 2016.

1, Química Medicinal. 2, Desenvolvimento de Fármacos 3, Dinâmica Molecular. 4, GROMOS I. Verli, Hugo, orient. II. Título

Marcelo Depólo Polêto

Parametrização de anéis aromáticos comumente usados no desenvolvimento de fármacos e química medicinal

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular do Centro de Biotecnologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Mestre em Biologia Celular e Molecular.

Banca Examinadora:

Prof. Hugo Verli
Orientador

Prof. Arthur Germano Fett Neto
Centro de Biotecnologia - UFRGS

Prof. Paulo Augusto Netz
Instituto de Química - UFRGS

Dr. Laurent Emmanuel Dardenne
Laboratório Nacional de Computação
Científica

Dr. Rodrigo Ligabue Braun (Suplente)
Pós-Doutor - UFRGS

Porto Alegre, 27 de Setembro

2016

*Este trabalho é dedicado à todos que, mesmo
contra todos os obstáculos, buscam na Educação
o alicerce de seu próprio destino.*

Agradecimentos

À Deus, acima de todas as coisas, pelo amparo e inspiração diários e incondicionais em minha trajetória.

À minha mãe, Deuseni, pela fonte inesgotável de segurança, determinação e retidão sem as quais eu não estaria aqui.

Ao meu pai, Luiz, pela cronometragem perfeita de suas palavras de sabedoria e humildade nos momentos mais cruciais da vida.

Às minhas irmãs, Carla e Paula, pelas aventuras e apoio constante durante a jornada.

À toda minha família, por serem meu recanto em meio as minhas tormentas.

Ao professor Hugo Verli, pela orientação e lições ao longo dessa jornada, que me fizeram um pesquisador e ser humano melhor.

Ao professor Roberto Lins, pela coorientação e longos auxílios metodológicos desse trabalho.

Aos membros da banca examinadora, por aceitarem este convite.

Aos membros da minha comissão de acompanhamento, Dr. Rodrigo Ligabue Braun e Dr. Laércio Pol-Fachin, pelas sugestões ao longo do desenvolvimento desse trabalho.

Ao Centro de Biotecnologia e Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular, pela oportunidade de realização desse trabalho.

Aos amigxs e agregadxs do Grupo de Bioinformática Estrutural, por proporcionarem grandes histórias, imensas risadas e o melhor ambiente de trabalho que eu tive o prazer de fazer parte.

À todos meus amigos e amigas que acompanharam essa minha jornada, de perto ou de longe, por iluminarem meu caminho com seus risos e abraços.

*“É necessário o coração em chamas
para manter os sonhos aquecidos.*

Acenda fogueiras.”

Sérgio Vaz

Resumo

Métodos computacionais assumiram a partir de 1980, um papel de destaque no planejamento de novos fármacos, oferecendo abordagens racionais para reduzir o grau de incerteza na geração de novos compostos bioativos. Dentre estes métodos, destacam-se aqueles dependentes de campos de força, como o atracamento e a dinâmica molecular. Infelizmente, estes métodos exigem estratégias de parametrização capazes de lidar com a diversidade química associada ao planejamento de fármacos. Os esforços atuais neste sentido são focados em fase gasosa, como no caso do GAFF e MMFF94. Assim, o presente trabalho busca explorar a capacidade de um campo de força baseado em fase condensada, o GROMOS, na reprodução de propriedades físico-químicas de anéis aromáticos comumente encontrados em fármacos. Assim, parâmetros ligados e de Lennard-Jones do GROMOS53a6 foram utilizados para a construção das topologias destas moléculas orgânicas, enquanto novos parâmetros coulômbicos e torsionais foram gerados. Em seguida, suas propriedades físico-químicas foram simuladas e comparadas aos respectivos valores experimentais, permitindo a determinação da qualidade de cada topologia. Até o momento, 41 moléculas foram parametrizadas com sucesso, levando a erros absolutos abaixo de 15% para densidade, entalpia de vaporização e capacidade térmica isobárica. A partir desta etapa de validação, os parâmetros obtidos foram aplicados no estudo de hexafirinas sintéticas em diferentes solventes e íons, acessando com sucesso a conformação e coordenação das moléculas envolvidas. Desta forma, os dados obtidos constituem-se em um *benchmark* para futuros estudos baseados no campo de força GROMOS, sugerindo seu potencial para estudos de moléculas orgânicas sintéticas em fase condensada. Abre-se, ainda, a perspectiva de emprego de técnicas de dinâmica molecular, com estes parâmetros, no estudo do perfil conformacional, dinâmica e flexibilidade de fármacos em solução.

Palavras-chaves: Campos de força. Desenvolvimento de fármacos. Dinâmica Molecular. GROMOS.

Abstract

Since 1980, computational methods took a major role in drug design, offering rational approaches to mitigate the uncertainty in the generation of new bioactive compounds. Among these methods, it is possible to highlight the force field dependents, like molecular docking and molecular dynamics. Unfortunately, these methods demand parametrization strategies capable to deal with such chemical diversity associated with drug planning. The efforts currently available in this sense are focused on gas phase, like GAFF and MMF94, Therefore, the present work aims to explore the capacity of a force field based on condensed phase, GROMOS, on reproducing physical-chemical properties of aromatic rings commonly found on drugs. Thus, bonded and Lennard-Jones parameters of GROMOS53a6 was used to build topologies for these organic molecules, while new coulombic and torsional parameters were generated. Next, their physical-chemical properties were simulated and compared to respective experimental data, allowing a quality determination of each topology. So far, 41 molecules were successfully parameterized, leading to absolute errors below 15% for density, enthalpy of vaporization and isobaric heat capacity. From this validation step, the obtained parameters were applied on the synthetic hexaphyrin studies in different solvents and ions, successfully accessing the conformation and coordination of the participating molecules. Therefore, the obtained data constitute a benchmark for future studies based on GROMOS force field, suggesting its potential to carry out studies on synthetic organic molecules in condensed phase. Yet, it opens the perspective of applying molecular dynamics techniques with these parameters on the study of conformational profile, dynamics and flexibility of drugs in solution.

Keywords: Force Field, Drug design. Molecular Dynamics. GROMOS. GROMOS.

Lista de ilustrações

Figura 1 – Processo de desenvolvimento de novos fármacos.	16
Figura 2 – Evolução da taxa de sucesso no desenvolvimento de novos fármacos	16
Figura 3 – Escalas de tempo e espaço para eventos celulares e métodos de análise adequados.	19
Figura 4 – Composição geral dos termos de um campo de força para dinâmica molecular atomística.	24
Figura 5 – Esquema ilustrativo das simulações dos líquidos orgânicos.	30
Figura 6 – Perfis torsionais calculados para moléculas do arGROMOS.	35
Figura 7 – Propriedades físico-químicas calculadas para o conjunto de moléculas do arGROMOS.	38

Lista de tabelas

Tabela 1 – Grupos de cargas e anéis aromáticos parametrizados no arGROMOS.	33
Tabela 2 – Parâmetros de mecânica molecular utilizados para descrever o perfil torsional das moléculas parametrizadas.	36
Tabela 3 – Propriedades experimentais dos líquidos orgânicos simulados. . . .	37
Tabela 4 – Propriedades físico-químicas calculadas dos líquidos orgânicos simulados.	39
Tabela 5 – <i>Benchmark</i> das moléculas parametrizadas no arGROMOS, GAFF e OPLS/AA	40

Lista de abreviaturas e siglas

DM	Dinâmica Molecular
DoS	Density of States
ESP	Potencial eletrostático de superfície (electrostatic potential derived surface)
GAS	Simulação em fase gasosa
GL	Graus de Liberdade
HF	Hartree-Fock
LIQ	Simulação em fase líquida
m.a.	Massa atômica
NPT	Ensemble Isotérmico-Isobárico (número de partículas, pressão e temperatura constantes)
NVT	Ensemble Canônico (número de partículas, volume e temperatura constantes)
P&D	Pesquisa e Desenvolvimento
PDB	Protein Data Bank
PME	Particle Mesh Ewald
SAR	Relações estrutura-atividade (structure activity relationships)
SD	Dinâmica Estocástica (stochastic dynamics)
SBDD	Desenvolvimento de fármaco baseado em estrutura (structure-based drug design)
VLS	Varredura virtual de ligantes (virtual ligand screening)

Lista de símbolos

ΔD	Varição de difusão
ΔH_{vap}	Entalpia de vaporização
D	Constante de Difusão
ρ	Densidade
ε	Constante dielétrica
α_p	Coefficiente de expansão térmica
κ_T	Compressibilidade isotérmica
C_p	Capacidade térmica isobárica
C_v	Capacidade térmica isovolumétrica
k_B	Constante de Boltzmann [0,0083 kJ/(mol × K)]
K	Kelvin
Da	Dalton
u	Unidade de massa atômica

Sumário

1	INTRODUÇÃO	15
1.1	Planejamento de fármacos	15
1.1.1	Identificação e Otimização de compostos-líderes	17
1.2	Caracterização estrutural de pequenas moléculas	17
1.2.1	Cristalografia e Difração de Raio-X	17
1.2.2	Ressonância Magnética Nuclear	18
1.3	Métodos Computacionais	20
1.3.1	Mecânica Quântica	20
1.3.2	Mecânica Molecular	21
1.4	Campos de força	22
1.4.1	Filosofia GROMOS	23
2	JUSTIFICATIVA	25
3	OBJETIVO	26
4	PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS	27
4.1	Sistemas simulados	27
4.2	Construção de topologias	28
4.3	Construção dos grupos de carga	28
4.4	Cálculo de perfis torsionais	29
4.5	Simulações de líquidos orgânicos	29
4.6	Cálculo das propriedades de líquidos	31
5	RESULTADOS	33
5.1	Definição dos grupos de carga	33
5.2	Cálculo e ajuste de perfis torsionais	34
5.3	Validação em relação aos dados experimentais	36
5.4	Comparação a outros campos de força	39
5.5	Reconhecimento de ânions por derivados de [28]Hexafirina em meio orgânico e aquoso	41
5.6	ESI-MS/MS de porfirinas expandidas: um olhar em sua estrutura e aromaticidade	72
6	DISCUSSÃO GERAL	101

7	CONCLUSÕES	105
8	PERSPECTIVAS	106
	REFERÊNCIAS	107
	ANEXOS	116
	ANEXO A – TOPOLOGIAS	117
	CURRICULUM VITÆ	144

1 Introdução

1.1 Planejamento de fármacos

O desenvolvimento de novos fármacos é um processo lento e caro. O processo como um todo - desde a fase de identificação até a aprovação de um novo fármaco - chega à faixa dos bilhões de dólares por fármaco e pode levar de 16 a 20 anos [1]. Contudo, tanto o tempo quanto o custo podem oscilar razoavelmente em cada etapa por diversas razões, como o custo de síntese do composto ou o desempenho tratamento-resposta [2]. A razão para esse rigor metodológico é uma questão de saúde pública, uma vez que medicamentos aprovados por agências governamentais precisam ter atuação comprovada e efeitos colaterais de baixa gravidade antes de serem comercializados e consumidos pela população [3, 4].

Atualmente, esse nicho tecnológico é fomentado por estudos genéticos, de biologia molecular e estudos protéicos [5] tendo início na identificação de receptores-alvo envolvidos em uma determinada patologia e a posterior avaliação de uma série de compostos químicos novos ou pré-existentes em relação ao seus potenciais de atuação. As moléculas com maior potencial (compostos-líderes) prosseguem, então, para a fase pré-clínica, na qual são testadas tanto *in vitro* como *in vivo*. Os compostos que se mostrarem promissores são levados à fase clínica, na qual são realizados os testes em humanos [6]. Os candidatos aprovados nas fases clínicas podem vir a ser devidamente aprovados pelas agências reguladoras e permanecem sob monitoramento mesmo após chegarem ao mercado, como esquematizado na Figura 1.

Na tentativa de encontrar fármacos mais potentes e seguros, métodos de busca em larga escala são aplicados, como o *high-throughput screening* (HTS) [8]. Contudo, as taxas de sucesso não aumentam em proporção [1]: ao passo que o investimento em pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos têm aumentado juntamente com o valor médio por novo fármaco, o número de novos fármacos aprovados pelas agências reguladoras vem diminuindo a cada ano (Figura 2). Parte dessa responsabilidade pode ser atribuída a uma aparente baixa taxa de inovação dos candidatos à fármaco [9, 10], pouca compreensão estrutural da flexibilidade do sítio de ligação dos receptores-alvo, do ligante em solução e dos complexos receptores-ligantes [6, 11]

Na tentativa de suprir a demanda em larga escala de informações sobre modos de ligação fármaco-receptor, muitos grupos de pesquisa têm se dedicado a técnicas

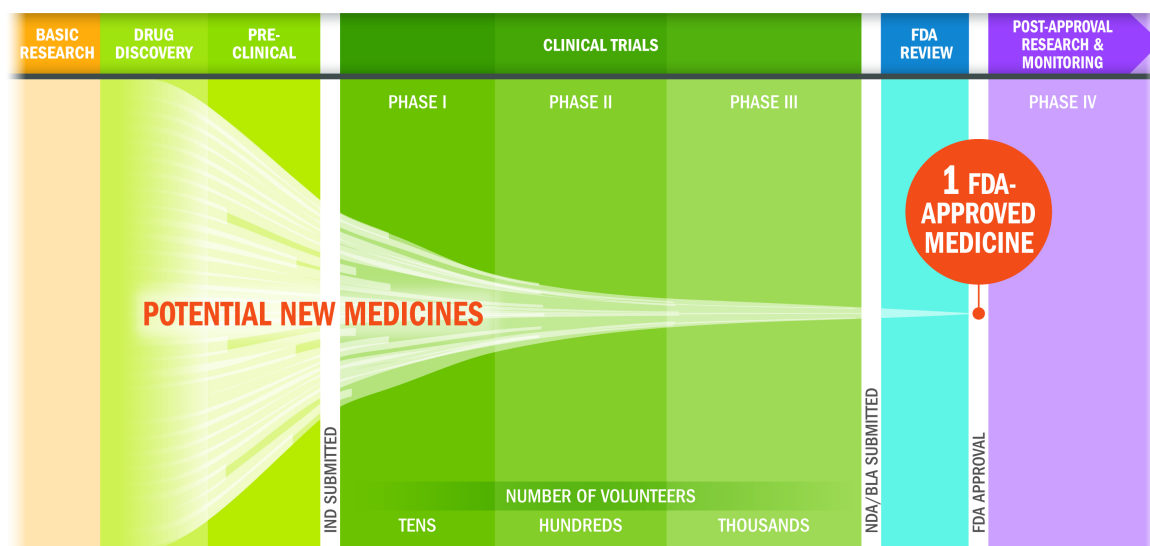


Figura 1 – Processo de desenvolvimento de novos fármacos, desde a pesquisa básica até a fase de monitoramento pós-aprovação (modificado de PhRMA [7]).

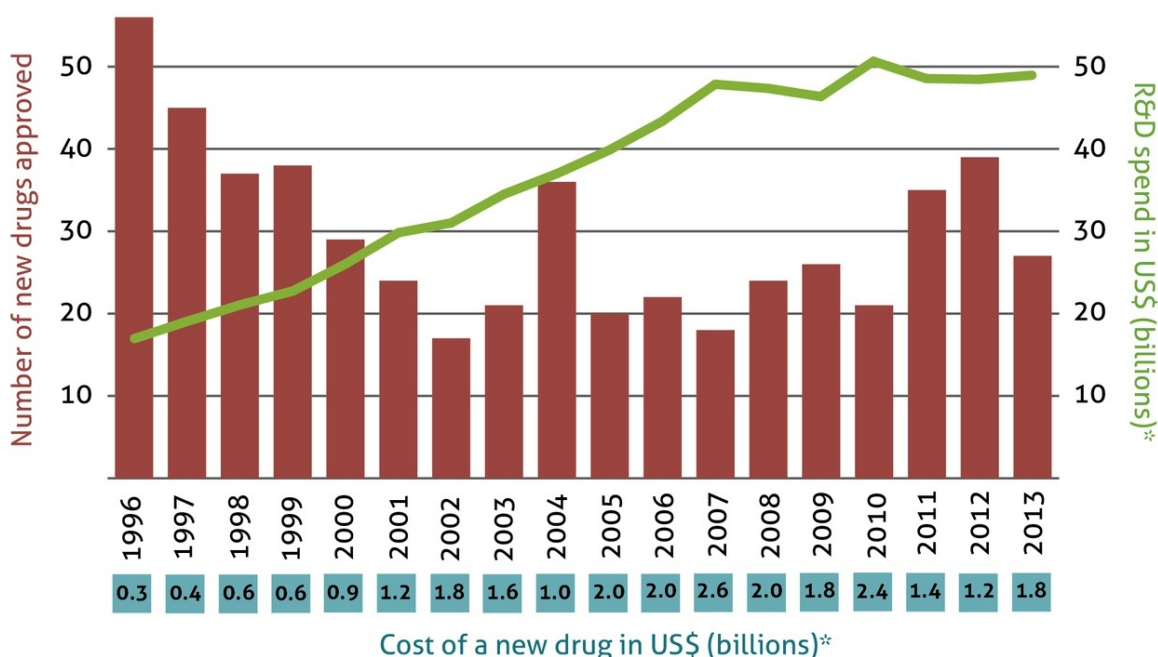


Figura 2 – Evolução da taxa de sucesso no desenvolvimento de novos fármacos. Ao passo que o volume investido em P&D aumentou nos últimos 20 anos juntamente com o custo médio por fármaco, o número de novos fármacos aprovados anualmente sofre significativa queda. (modificado de Akshat Rathi [12]).

de desenvolvimento de fármacos baseado em estrutura (do inglês SBDD, Structure Based Drug Design) e varredura virtual de ligantes (do inglês VLS, Virtual Ligand Screening) [8, 13, 14]. O desenvolvimento dessas técnicas proporcionou a criação de estratégias para a identificação e teste de moléculas-protótipos.

1.1.1 Identificação e Otimização de compostos-líderes

Composto-líder é aquele que possui atividade reprodutível em ensaios biológicos, estrutura e pureza confirmados e com relações estrutura-atividade (do inglês SAR) consolidadas [11], capazes de subsidiar a obtenção de novos derivados, mais potentes, seletivos e menos tóxicos. Estratégias como *Hit-to-Lead*, varredura biológica, biofísica, virtual e dados da literaturas são utilizados para a identificação de compostos-líderes [15]. Em particular, o estilo *Hit-to-Lead* possui cinco etapas bem estabelecidas: I- validar a estrutura química e pureza; II- encontrar o fragmento ativo mínimo e o seu impacto na SAR; III- aumentar a seletividade; IV- excluir compostos com modos de ligação indesejáveis; e V- aumentar a potência.

O intuito da identificação de compostos-líderes está ligado à otimização de suas faculdades: a manutenção das propriedades favoráveis e a melhoria das possíveis deficiências. Para isso, a química medicinal fornece técnicas para explorar de forma racional a variabilidade molecular desses compostos, como substituições aromáticas e de grupamentos alquila; variações ou fusões de anéis; e expansões ou contrações de cadeias e anéis [16].

1.2 Caracterização estrutural de pequenas moléculas

1.2.1 Cristalografia e Difração de Raio-X

A cristalografia é uma técnica muito comum para determinação da estrutura de biomoléculas. Ela é baseada na agregação organizada de moléculas sob condições controladas, o que acaba formando agregados de arranjos periódicos, ou seja, cristais [17,18]. Por se tratar de um processo complexo e com múltiplas variáveis, o sucesso da cristalização é, muitas vezes, dependente de combinações dos múltiplos parâmetros de efeitos diretos sobre a formação dos cristais, como temperatura, pH ou solução tampão [19]. Porém, apesar de fornecer muitos dados estruturais, o custo da cristalografia é alto, o que pode ser encarado como uma desvantagem frente a métodos mais baratos [20].

A qualidade do cristal está ligada diretamente à sua capacidade de difração de raios-X para obtenção de dados cristalográficos [19]. Isso se deve à física intrínseca do processo: quando o feixe de raios-X emitido atinge um núcleo atômico, ondas secundárias e radiais são geradas num processo chamado de espalhamento. Por isso, a repetição da organização molecular e os padrões de arranjo periódicos em um cristal reforçam os sinais provenientes do espalhamento, aumentando a resolução dos dados coletados. A análise desses dados permite a obtenção do mapa de densidade eletrônica da molécula

em estudo e posterior construção do modelo estrutural que melhor descreve os dados experimentais obtidos [19].

A resolução de qualidade de um cristal demanda uma convergência de estruturas das moléculas no cristal e, por isso, o emprego dessa técnica para determinar, em larga escala, a estrutura de moléculas que possuem alto grau de flexibilidade acaba sendo limitada. Nesses casos, essas moléculas podem ser estudadas sob um certo grau de restrição conformacional, por exemplo, sob condições específicas, certas moléculas flexíveis podem se empacotar e formar redes cristalinas que são resolvíveis por difração de raios-X [21, 22]. Um outro exemplo é o estudo de conformações de pequenos ligantes cocristalizados com seu alvo biológico, permitindo obter informações sobre suas conformações ativas [23]. Contudo, em ambos os casos, as estruturas cristalográficas obtidas fornecem poucas informações sobre o perfil conformacional dessas moléculas livres em solução ou complexadas ao receptor-alvo devido à restrição conformacional a que foram submetidas [19].

1.2.2 Ressonância Magnética Nuclear

A ressonância magnética nuclear (RMN) é uma técnica capaz de determinar estrutura de moléculas com resolução atômica e em solução, o que representa uma vantagem sobre a cristalografia em estudos biológicos. Por isso, o RMN permite o estudo de eventos temporais, como movimentos intramoleculares, reações cinéticas ou até mesmo enovelamento de proteínas [24].

O fenômeno foi descoberto através da observação do efeito de campos magnéticos no momento angular de spins atômicos. A manipulação de pulsos magnéticos permite a mensuração da energia envolvida na transição dos estados energéticos dos spins. No campo do desenvolvimento de fármacos, os núcleos atômicos mais comumente estudados são o ^1H , ^{13}C , ^{15}N , ^{19}F e ^{31}P . Em geral, os espectrômetros de RMN são classificados de acordo com a frequência emitida do ^1H sob o pulso magnético (frequência de Larmor). Atualmente, a manipulação de uma série de pulsos magnéticos torna possível o estudo da vizinhança dos núcleos, como proximidade a outros átomos, coletando informações que posteriormente são compiladas para obtenção da estrutura tridimensional de moléculas [25]. Para a determinação estrutural, o efeito Overhauser nuclear (NOE, do inglês Nuclear Overhauser effect) é frequentemente utilizado em espectros de correlação bidimensionais [26]. O NOE trata da influência da magnetização de átomos próximos (geralmente até 5 Å), porém não-ligados por uma ligação química [25].

Os recentes desenvolvimentos técnicos e tecnológicos em espectrometria de RMN tem permitido o estudo de sistemas moleculares de até 900 kDa [27], e sua aplicação

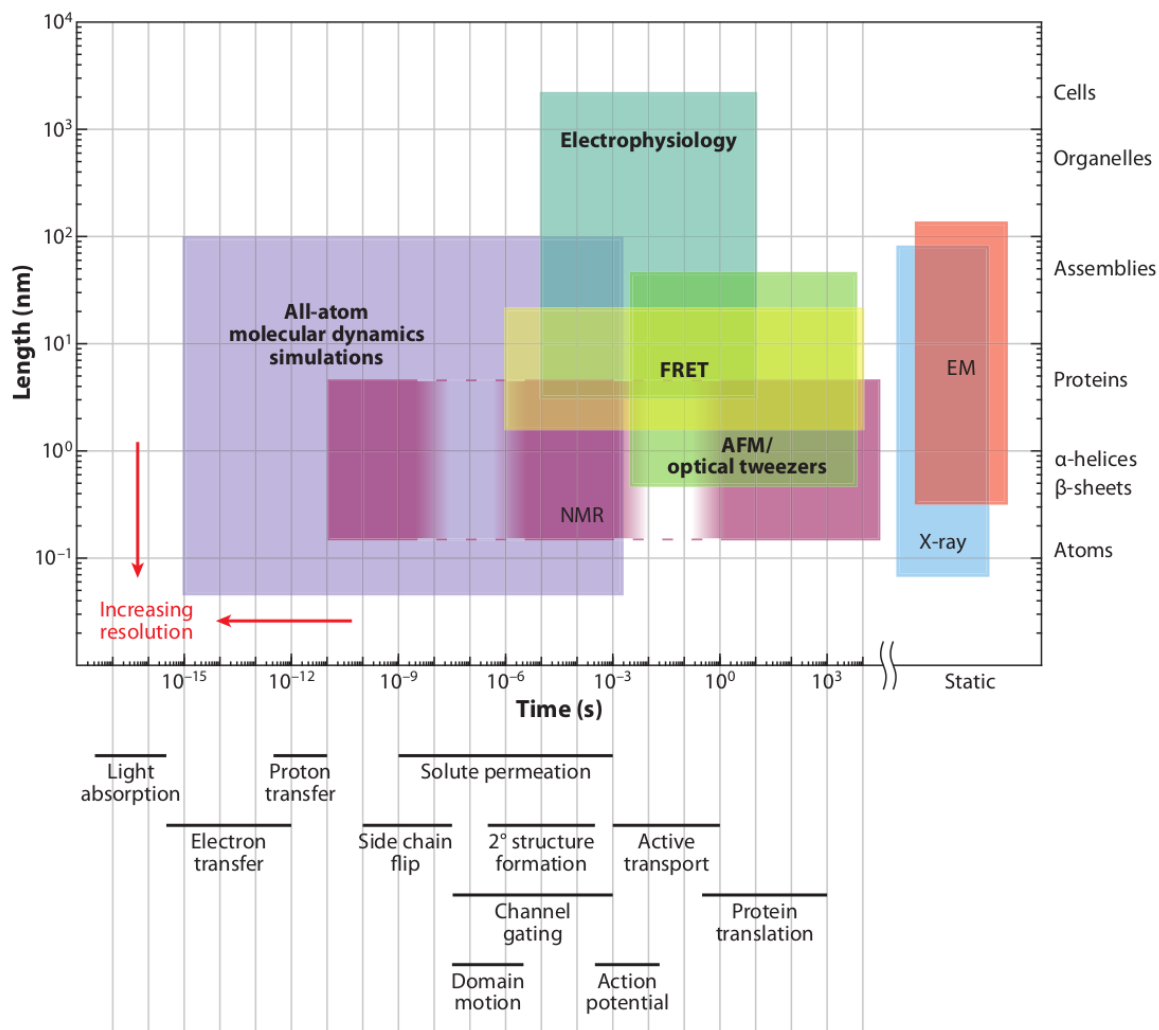


Figura 3 – Escalas de tempo e espaço para vários fenômenos celulares e biomoleculares e os respectivos métodos analíticos mais adequados para análise de cada evento (modificado de Dror et al. [24]).

na determinação da estrutura de pequenas moléculas tem permitido grandes avanços no campo da química medicinal [28]. Contudo, a espectrometria de RMN não possui resolução para descrever eventos na escala de tempo de nanossegundos, que é a escala de tempo de movimentos intermoleculares de pequenas moléculas (Figura 3). Para contornar isso, o emprego de RMN em baixas temperaturas pode ser capaz de diminuir a energia cinética dessas moléculas e, conseqüentemente, a energia necessária para interconversões estruturais, possibilitando a identificação de populações conformacionais e suas respectivas abundâncias [29, 30].

1.3 Métodos Computacionais

A utilização das técnicas experimentais descritas acima para caracterização funcional e conformacional de moléculas permite a investigação de muitos fenômenos de interesse da biologia molecular, celular e química medicinal. No entanto, nenhuma delas é absoluta quando se trata do fornecimento de informações com resolução atômica e em pequenas escalas de tempo. Por isso, métodos computacionais como a dinâmica molecular e a mecânica quântica são aplicados com o intuito de acessar um conjunto de informações diferentes, as quais as técnicas experimentais descritas acima não tem resolução para descrever. Por exemplo, métodos de dinâmica molecular podem agregar efeitos de solvatação à uma estrutura obtida por cristalografia, e métodos quânticos podem até mesmo acessar as condições eletrônicas das moléculas em estudo.

1.3.1 Mecânica Quântica

A mecânica quântica trata explicitamente os elétrons em seu cálculo, tornando possível acessar propriedades que dependem da distribuição eletrônica e, em particular, investigar reações químicas nas quais ligações são formadas ou rompidas. Sua base está fundamentada na equação de Schrödinger, descrita em sua forma tempo-dependente abaixo:

$$\frac{-\hbar^2}{2m}\nabla^2\Psi + V(\mathbf{r})\Psi = i\hbar\frac{\partial\Psi}{\partial t} \quad (1.1)$$

Contudo, a resolução exata dessa equação é possível apenas para sistemas monoelétrônicos. Para moléculas multieletrônicas, o uso da *Aproximação de Born-Oppenheimer* assume que o movimento dos elétrons é muito mais rápido que o movimento do núcleo e, portanto, pode se ajustar adiabaticamente à trajetória nuclear [31]. Essa aproximação é fundamental para a resolução da equação de Schrödinger para a descrição dos elétrons [32]. As diferentes abordagens usadas para resolver a equação de Schrödinger são os conhecidos métodos quânticos, que diferem entre si, basicamente, pelos modelos usados no tratamento das interações elétron-elétron [32].

Dentro dos métodos existentes, destacamos o *Hartree-Fock* (HF) [33] e *Møller-Plesset perturbation* de segunda ordem (MP2) [34]. Uma vez que não existem soluções conhecidas para a equação de Schrödinger em sistemas multieletrônicos, o esquema HF resolve a equação numericamente utilizando métodos não-lineares. Por esse motivo, HF também foi conhecido no passado por método *self-consistency field*, por requerer a convergência das soluções não-lineares [32]. Já o método MP2, incorpora os efeitos de correlação eletrônica de segunda ordem à solução encontrada pelo método HF, o

que é particularmente relevante ao se tratar de sistemas eletrônicos conjugados ou ressonantes [34].

1.3.2 Mecânica Molecular

A mecânica molecular é um método de simulação computacional que trata os átomos como partículas de massa M - em geral com seu respectivo raio de van der Waals - que possuem ligações, ângulos e diedros tratados como molas e interações regidas por potenciais de Coulomb e Lennard-Jones [32]. O conjunto de parâmetros que descrevem essas interações e ligações atômicas é denominado campo de força. Sendo $\vartheta(r^N)$ a função que descreve a energia potencial total do sistema em função da posição r e do número de partículas N , temos a função geral que descreve um campo de força:

$$\begin{aligned} \vartheta(r^N) = & \frac{1}{2} \sum_{\text{Ligações}} k_b(b - b_0)^2 + \frac{1}{2} \sum_{\text{Ângulos}} k_\theta(\theta - \theta_0)^2 + \frac{1}{2} \sum_{\text{Diedros}} k_\varphi(1 + \cos(n\varphi + \gamma)) \\ & + \sum_{i=1}^N (N - 1) \sum_{j=i+1}^N \left(4\epsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] + \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 R_{ij}} \right) \end{aligned} \quad (1.2)$$

Dentro do campo da mecânica molecular, pode-se destacar a dinâmica molecular (DM) que é o estudo de movimentos físico-químicos de sistemas contendo átomos e moléculas. Essa técnica é usualmente aplicada em comparações com dados obtidos via cristalografia de raios-X e ressonância magnética nuclear (RMN) [35]. Em geral, a trajetória dos átomos é calculada a partir da integração das interações entre os átomos do sistema durante um determinado tempo de simulação, utilizando um tempo de integração discreto dt . A cada novo passo do cálculo, as posições atômicas e interações são atualizadas, gerando uma trajetória. Uma vez que DM pertence ao campo da mecânica clássica, a DM não descreve eventos de formação ou quebra de ligação atômica ou outros fenômenos dependentes de elétrons. Por sua vez, as interações não-ligadas possuem componentes eletrostáticas (as quais são regidas pela Lei de Coulomb) e de Van der Waals (que são regidas pelo potencial de Lennard-Jones).

Assim, a DM é regida pela resolução da segunda lei de Newton:

$$F_i = m_i \frac{d^2 r_i}{dt^2} \quad (1.3)$$

A força F_i também pode ser descrita como menos o gradiente da energia potencial V do sistema. Assim, temos:

$$-\frac{d\vartheta}{dr_i} = m_i \frac{d^2 r_i}{dt^2} \quad (1.4)$$

Essa equação é sucessivamente integrada em função do tempo t , na qual o conjunto das interações do átomo i - de massa m_i - promovem uma força F_i , gerando uma variação espacial dr durante o tempo discreto de integração dt . Assim, a resolução dessa equação para todos átomos do sistema descreve a trajetória desses átomos durante o tempo de simulação. A quantidade de informação armazenada varia conforme o tamanho do sistema e o tempo de integração dt , geralmente de 1 ou 2 fs. O conjunto de parâmetros utilizado para o cálculo da energia potencial ϑ (campo de força) são calibrados com dados experimentais estruturais e energéticos.

1.4 Campos de força

O conjunto de parâmetros utilizados para descrever moléculas em termos de conformação e energia, juntamente com a função matemática que o descreve, é conhecido como Campo de Força. Nos campos de força atuais, a energia potencial ϑ_{total} é composta do somatório dos potenciais de ligação ($\vartheta_{ligação}$), potenciais angulares ($\vartheta_{ângulo}$), potenciais torsionais ($\vartheta_{diédro}$), potenciais coulômbicos (ϑ_{eletro}) e potenciais de Lennard-Jones (ϑ_{LJ}) (Figura 4). Esses parâmetros em cada campo de força são calibrados para descrever dados experimentais específicos, como propriedades termodinâmicas ou estruturas cristalográficas. Os campos de força mais utilizados atualmente para o estudo de biomoléculas são Amber [36], CHARMM [37], OPLS-AA [38] e GROMOS [39].

Os parâmetros de ligação e angulares são, em geral, comuns a todos os quatro campos de força, devido à tentativa de reproduzir dados de espectrometria de infravermelho ou geometrias experimentais e calculadas por métodos quânticos. Por exemplo, os parâmetros de ligação de OPLS-AA são possíveis de serem encontrados no Amber ou CHARMM [38]. Por isso, atualmente existe um certo consenso para o tratamento dos termos ligados.

Similarmente, os termos LJ também são obtidos de maneira parecida entre os quatro campos de força aqui descritos. O método consiste na simulação de vários líquidos orgânicos diferentes a temperatura e pressão constantes. Os termos LJ são então ajustados para reprodução da entalpia de vaporização, densidade e outras propriedades termodinâmicas desses líquidos. Naturalmente, os termos eletrostáticos também contribuem para a descrição das propriedades termodinâmicas do líquido. No caso do OPLS-AA e GROMOS, as cargas atômicas parciais são ajustadas juntamente com os termos LJ. Em contrapartida, o Amber utiliza as superfícies de potencial eletrostático calculadas por métodos quânticos [41–43] no vácuo. O CHARMM também utiliza métodos quânticos para obtenção das cargas atômicas parciais, contudo o cálculo se baseia na energia de dimerização e nas distâncias de interação de mínima energia para

os dímeros de pequenas moléculas e água [44, 45]. Finalmente, OPLS-AA e GROMOS utilizam de dados experimentais termodinâmicos e energias de solvatação para refinar os termos coulômbicos e de Lennard-Jones [37, 46]. Vários tem sido os esforços ao longo dos anos para melhoria de seus parâmetros e, conseqüentemente, tornar mais acurada a descrição conformacional e energética de biomoléculas em solução [47–51].

1.4.1 Filosofia GROMOS

O campo de força GROMOS se originou juntamente com o software de simulação GROMOS em 1987, com a versão do campo de força GROMOS37C4 [52]. Desde então, novas versões do campo de força foram lançadas, como o GROMOS43a1 e GROMOS43a2 [53], GROMOS45a4 [54], GROMOS53a6 e GROMOS53a6 [39], GROMOS54a7 e GROMOS54a8 [55], além de reparametrizações de alguns termos já inclusos em versões mais antigas da série [51]. Todas essas versões tiveram como objetivo parametrizar blocos de montagem de proteínas, lipídeos e ácidos nucleicos. Mais recentemente, alguns esforços foram feitos para a correta descrição topológica de carboidratos dentro da filosofia GROMOS [48, 49, 56].

Dentre a variedade dos campos de força disponíveis atualmente na literatura, a série GROMOS é a mais conhecida por utilizar *átomos unidos* em sua descrições moleculares. Sua filosofia consiste em tratar os carbonos e hidrogênios alifáticos como átomos unidos, formando pseudoátomos do tipo CH_3 (m.a. = 15.035 u), CH_2 (m.a. = 14.027 u) ou CH (m.a. = 13.019 u) e estes, por sua vez, possuem ajustes específicos para seus termos coulômbicos e de Lennard-Jones para descreverem suas propriedades químicas com a devida acurácia [52]. Essa abordagem, além de reduzir o custo computacional ao diminuir os graus de liberdade resolvidos pela mecânica molecular, também simplificam os descritores topológicos das moléculas, facilitando a transposição dos mesmos parâmetros para descreverem moléculas similares [39, 55].

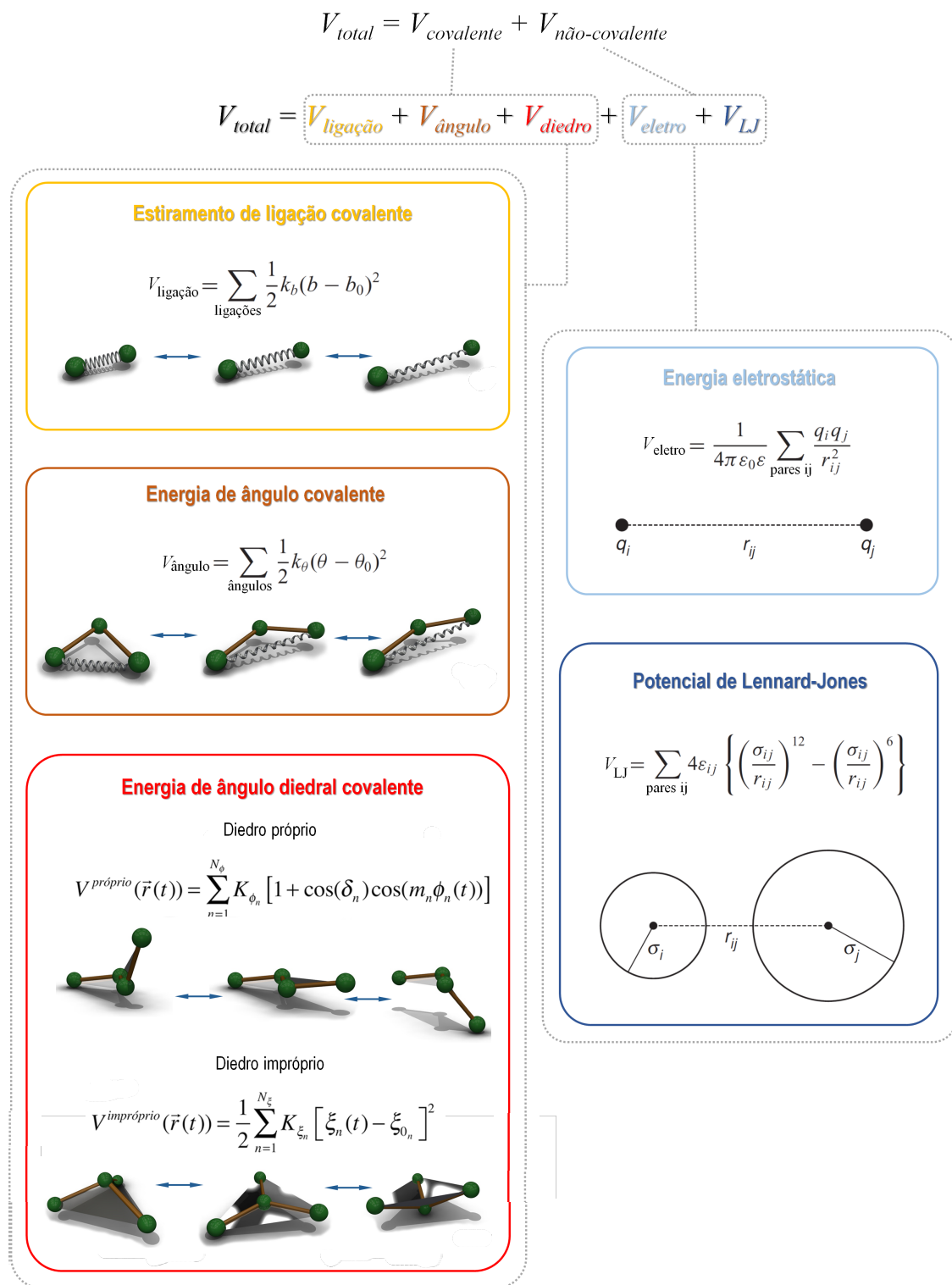


Figura 4 – Esquema da forma funcional de um campo de for\c{a}. O termo de $\vartheta_{covalente}$ \c{e} composto pelo somat\~{o}rio dos termos $\vartheta_{ligac\~{a}o}$, $\vartheta_{\hat{a}ngulo}$ e ϑ_{diedro} , enquanto o termo de $\vartheta_{n\grave{a}o-covalente}$ \c{e} composto pelo somat\~{o}rio dos potenciais $\vartheta_{eletrost\c{a}tico}$ e $\vartheta_{Lennard-Jones}$ (modificado de Serdyuk, Zaccai e Zaccai [40]).

2 Justificativa

Tendo em vista o desafio científico em descrever o perfil conformacional de pequenas moléculas em solução através de ensaios químicos de forma sistemática, a utilização de métodos computacionais se torna uma importante alternativa metodológica - com baixo custo e alta agilidade - para a resolução desta questão.

A série GROMOS possui vários parâmetros muito bem estabelecidos para a descrição de proteínas, lipídeos e carboidratos, enquanto os parâmetros de ácidos nucleicos ainda requerem significantes melhorias para sua consolidação. Contudo, até o início deste trabalho a série GROMOS ainda não havia recebido nenhuma atualização referente a parâmetros de moléculas orgânicas ajustados especificamente para moléculas sintéticas. Vale ressaltar que, oficialmente, o campo de força GROMOS também não possui um protocolo padrão de parametrização. No entanto, a utilização de parâmetros de campos de força de fase condensada têm se mostrado uma vantagem devido à sua sua calibração para fase líquida, o que justifica a criação de parâmetros para pequenas moléculas.

A resolução desse desafio permitirá levantar informações importantes em química medicinal, como o comportamento de fármacos em solução, suas interações com o solvente, quais conformações adotam e quais grupos funcionais estão acessíveis à interação com o receptor. Esse conhecimento proverá bases sólidas no entendimento detalhado da termodinâmica de ligação receptor-ligante.

3 Objetivo

O objetivo desse trabalho é o desenvolvimento de parâmetros de campos de força compatíveis com a filosofia GROMOS para a descrição conformacional e energética em fase condensada de unidades constituintes de pequenas moléculas, frequentemente empregadas pela química medicinal no desenvolvimento de fármacos. Esperamos que, a partir deste novo conjunto de parâmetros denominado arGROMOS, novos estudos se tornem possíveis, obtendo informações sobre a acessibilidade de grupos funcionais de fármacos à interação com o receptor-alvo, perfis conformacionais e entrópicos, abundância relativa de conformações e inferência de fenômenos de seleção ou indução conformacional. Para tal, o projeto envolve os seguintes objetivos específicos:

1. Geração de grupos de cargas para anéis aromáticos selecionados dentre aqueles comumente encontrados em fármacos;
2. Geração de novos perfis torsionais, baseados em dados quânticos, para ângulos torsionais flexíveis existentes nos anéis selecionados;
3. Validação dos modelos através de simulações de suas propriedades físico-químicas em solução;
4. Comparação com os resultados previamente descrito por Caleman et al. [57].

4 Procedimentos metodológicos

4.1 Sistemas simulados

A construção de parâmetros que descrevem moléculas orgânicas em fase condensada requer sua simulação em fase líquida. Para isso, as simulações de produção da trajetórias dos compostos orgânicos em fase líquida foram denominadas LIQ. A maior parte das propriedades físico-químicas avaliadas nesse trabalho são de rápida convergência [58] e por isso foram calculadas durante 10 ns das simulações LIQ. Uma exceção é a constante dielétrica ϵ [59], que foi calculada em simulações de 100 ns.

Contudo, para calcular algumas propriedades físico-químicas simuladas, é preciso acessar diferentes condições físicas dessas moléculas. Um exemplo é entalpia de vaporização (ΔH_{vap}), que requer a energia potencial da molécula em fase gasosa. Por isso, as simulações em fase gasosa foram denominadas GAS.

A capacidade térmica é uma grandeza física que descreve a relação entre a quantidade de energia absorvida por um corpo e sua temperatura [57]. No caso de sistemas moleculares, essa associação se dá à absorção e dissipação de energia, que estão intrinsecamente ligadas à energia cinética e potencial das moléculas. Por isso, a simulação da capacidade térmica de um líquido requer uma atenção especial. Isso se deve ao fato de que, ao absorver energia, uma molécula pode dissipá-la através de graus de liberdade rotacionais, translacionais e vibracionais [32]. No campo da dinâmica molecular, os movimentos de rotação e translação são devidamente contemplados, mas os movimentos vibracionais são muitas vezes negligenciados, uma vez que o tempo de integração $dt = 2$ fs, apesar de ser amplamente utilizado, é muito alto para acomodar esse evento devidamente [32].

Dessa forma, este trabalho utilizou o modelo de 2 fases termodinâmicas (2PT, do inglês two-phase thermodynamic) introduzido por Goddard e colaboradores [60,61]. Nesse modelo, os movimentos vibracionais são melhor descritos, uma vez que os *constraints* de ligação são removidos, o líquido é equilibrado em NPT e simulado em NVT utilizando um tempo de integração de 0,1 fs, permitindo acessar um *Density of States* (DoS). O DoS de um sistema descreve o número de estados possíveis de ocupar por intervalo de energia a um certo nível energético. Assim, essas simulações (denominadas DOS) foram utilizadas para calcular a capacidade térmica isobárica (C_p), assim como Coleman et al. [57].

4.2 Construção de topologias

Para compor o arGROMOS, uma série de anéis aromáticos comumente usados no desenvolvimento de fármacos [62] foram selecionados e, dentre eles, um sub-conjunto - para o qual propriedades termodinâmicas são conhecidas - de 41 moléculas foi selecionado a partir do *benchmark* desenvolvido por Caleman et al. [57], possibilitando comparações cruzadas entre diferentes campos de força. Esses anéis aromáticos tiveram sua estrutura tridimensional construída utilizando o *software* Avogadro [63]. Parâmetros de ligação, angulares e de Lennard-Jones do campo de força GROMOS53a6 [39] foram utilizados para a descrição topológica de cada molécula orgânica. Cargas atômicas parciais foram obtidas através de cálculos quânticos utilizando o método MP2 [34], conjunto de bases 6-31G* e solvente implícito *Polarizable Continuum Model* (PCM) [64], com o intuito de reproduzir o potencial eletrostático de superfície (ESP). Para moléculas contendo grupamentos lineares (por exemplo, nitrilas), *virtual sites* foram adicionados nas respectivas topologias para a preservação do momento de inércia e massas totais, preservando assim a linearidade dos grupos [65].

4.3 Construção dos grupos de carga

A utilização direta do módulo das cargas atômicas parciais obtidas por ESP-MP2/6-31G* nos grupos de carga levou à uma superestimação dos valores das propriedades físico-químicas estudadas nesse trabalho. Por esse motivo, os erros absolutos das propriedades foram utilizados para guiar modificações nos termos coulômbicos visando mitigar os próprios erros. Esses ajustes manuais foram realizados levando em consideração a correta manutenção da direção e sentido do momento de dipolo.

O grupo de carga mais básico dentro do conjunto de anéis aromáticos selecionados é o do benzeno ($C^{-0.12} - H^{+0.12}$). Os grupos de carga foram limitados, no máximo, aos átomos localizados nas posições *orto* do anel aromático. Os demais grupos $C - H$ foram descritos com o grupo de carga do benzeno. Em alguns casos mais complexos, a sobreposição de 2 grupos de carga foram necessárias para a descrição correta do grupo químico. Um exemplo desse caso é a pirimidina, que requer a união de dois grupos de carga usados para a piridina. Neste caso, o átomo de carbono ligado à dois nitrogênios se sobrepõe ao combinar os grupos de carga. Nesse e em todos os outros casos de grupos de carga complexos, os átomos que se sobrepõem foram manualmente ajustados para a correta descrição do momento de dipolo obtido por métodos quânticos.

4.4 Cálculo de perfis torsionais

O perfil torsional quântico de cada novo diedro das moléculas parametrizadas nesse trabalho foi calculado utilizando o *software* Gaussian [66]. As estruturas das moléculas foram construídas no *software* Avogadro [63] e suas geometrias foram otimizadas utilizando o método Hartree-Fock e base 3-21G*. Após, a rotina *Scan* foi utilizada com critério de convergência *tight*, com otimização geométrica, iniciando o cálculo com o diedro orientado em 0° e utilizando passos de 30° até completar a rotação de 360°. A energia total das conformações das moléculas foi calculada para cada orientação do diedro utilizando o método MP2 e base 6-31G*. Para a construção do perfil torsional mecânico, a orientação do diedro foi mantida utilizando uma força de restrição de 1000 kJ/mol para os mesmos ângulos calculados por métodos quânticos. Ambos os perfis foram submetidos ao servidor RotProf [67] para a obtenção de parâmetros de mecânica clássica que melhor descrevem o perfil torsional quântico. Esses parâmetros foram incluídos na topologia das respectivas moléculas.

4.5 Simulações de líquidos orgânicos

O pacote GROMACS [68] foi utilizado em todas as simulações. Inicialmente, para construir as caixas de simulação dos líquidos orgânicos, uma caixa cúbica de 2 nm de aresta (volume = 8 nm³) foi criada contendo uma única molécula. Um total de 125 dessas caixas foram empilhadas, formando uma caixa de 10 nm de aresta (volume = 1000 nm³), a qual foi simulada sob alta pressão (100 bar) para a indução das moléculas até a fase líquida. Após, o sistema foi simulado e equilibrado a 1 bar. Posteriormente, a caixa foi escalonada em 2×2×2 para obtenção de uma caixa de 1000 moléculas em fase líquida e simulada a 1 bar e até o desvio total de energia total convergir para valores menores que 0,5 J/(mol×ns×GL). Um critério tão rígido é necessário para o cálculo acurado de propriedades flutuantes [57]. Todas simulações de equilibração foram feitas com algoritmo de acoplamento de Berendsen [69] por sua eficiência em relaxações moleculares. Quando disponíveis, valores experimentais de compressibilidade foram utilizados para simulação dos líquidos. Do contrário, a compressibilidade da molécula orgânica mais similar disponível foi utilizada.

A produção da fase líquida (LIQ) foi calculada por 10 ns após a equilibração, utilizando um tempo de integração de 2 fs e o integrador *leapfrog* [70]. Para o cálculo da constante dielétrica ϵ , a fase de produção foi estendida até 100 ns. O método PME [71] foi utilizado para descrever interações de Coulomb e Lennard-Jones com um *switching distance* de 1,1 nm para uma descrição mais acurada dos líquidos [72]. Nas simulações

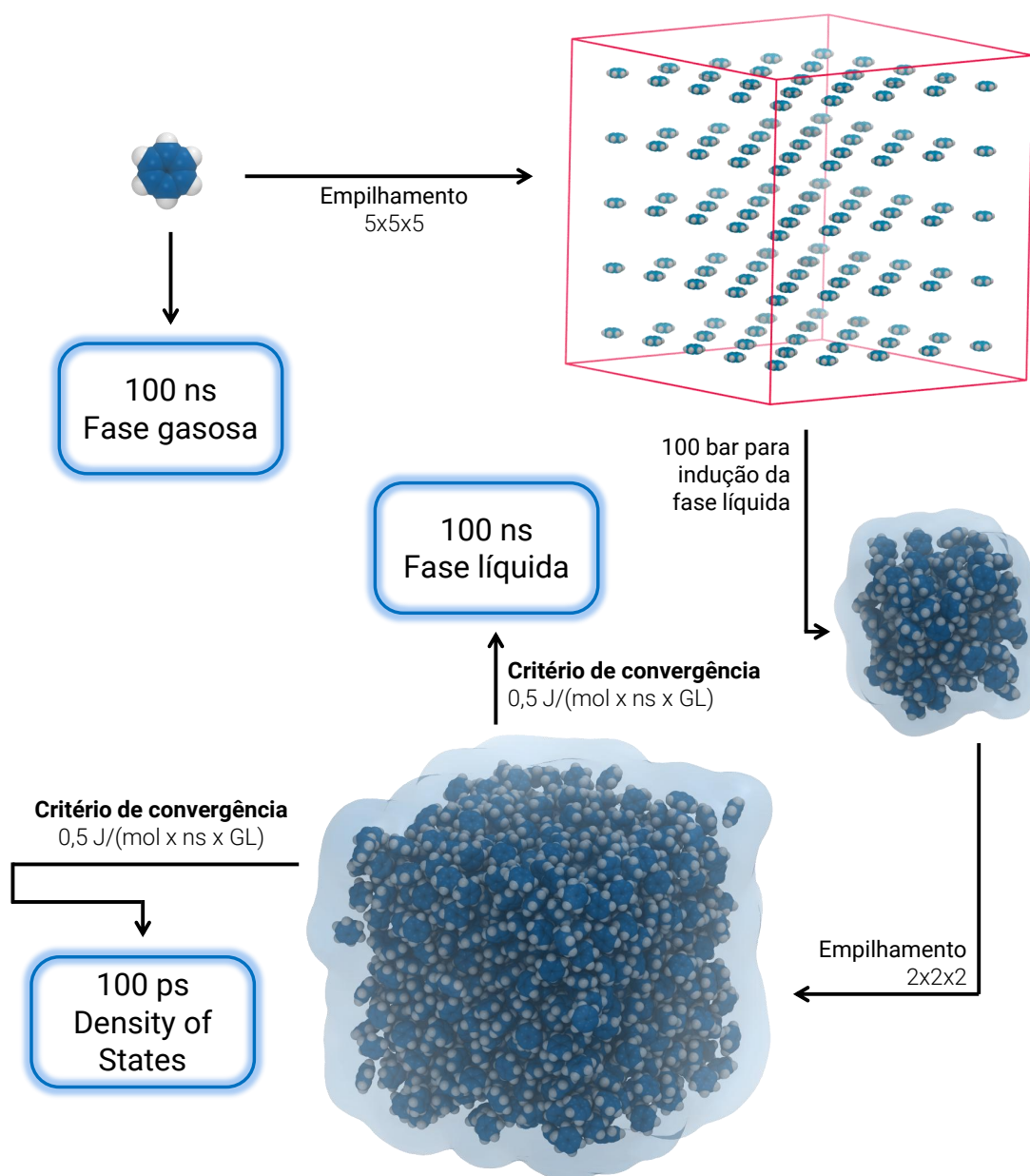


Figura 5 – Esquema ilustrativo das simulações dos líquidos orgânicos.

de produção, o algoritmo de acoplamento Nosé-Hoover foi utilizado como termostato para promover flutuações mais acuradas, o que é necessário para calcular propriedades físico-químicas flutuantes [73, 74]. Uma constante de tempo de 1 ps para o termostato foi utilizada, o que está dentro da escala de tempo de colisões intermoleculares, como recomendado por Holian, Voter e Ravelo [75]. Para as simulações à pressão constante, o algoritmo de acoplamento Parrinello-Rahman foi utilizado como barostato, utilizando uma constante de 5 ps. A temperatura das simulações foi escolhida de acordo com as temperaturas para as quais existem dados termodinâmicos experimentais disponíveis.

Os *constraints* de ligações químicas foram mantidas utilizando o algoritmo LINCS e duas iterações [76, 77].

Para a fase líquida de *Density of States* (DoS), os *constraints* de ligação dos átomos do líquido já equilibrado foram removidos e o sistema foi novamente equilibrado em NPT à 1 bar. Após, o sistema foi simulado por 100 ps em NVT, utilizando um tempo de integração de 0,1 fs e o integrador *leapfrog*. Já simulações de fase gasosa (GAS) foram realizadas com uma única molécula no vácuo por 100 ns utilizando o algoritmo LINCS e o integrador SD, que possui o benefício de superar erros de graus de liberdade rotacionais e translacionais no vácuo [57].

4.6 Cálculo das propriedades de líquidos

O cálculo da densidade ρ em uma simulação à pressão constante é dada pela massa do sistema M dividida pelo seu volume total V . Em nossas simulações, a densidade ρ foi calculada utilizando a média de 5 blocos de tempo de 2 ns cada.

$$\rho = \frac{M}{V} \quad (4.1)$$

A entalpia de vaporização ΔH_{vap} foi calculada à partir da equação:

$$\Delta H_{vap} = (E_{pot}(g) + k_B T) - E_{pot}(l) \quad (4.2)$$

de forma que $E_{pot}(g)$ é a energia potencial da fase gasosa, $E_{pot}(l)$ é a energia potencial da fase líquida, k_B é a constante de Boltzmann e T é a temperatura (298 K). As energias potenciais foram calculadas utilizando a média de 5 blocos ao longo da simulação, sendo 2 ns para cada bloco da fase líquida e 20 ns para a fase gasosa.

A constante dielétrica ε foi calculada à partir do desvio quadrático médio do momento de dipolo total μ da caixa do líquido simulado:

$$\varepsilon = 1 + \frac{4\pi \langle \mu^2 \rangle - \langle \mu \rangle^2}{3 V k_b T} \quad (4.3)$$

Enquanto propriedades termodinâmicas como ρ e ΔH_{vap} levam poucos nanossegundos para convergir [58], ε pode requerer maiores tempos de simulação e, por isso, foi obtida após sua convergência calculada por uma média rolante (0-1ns, 0-2ns, 0-3ns, etc.) ao longo da simulação.

Tanto o coeficiente de expansão térmica α_p quanto a compressibilidade isotérmica κ_T podem ser calculadas a partir das simulações LIQ devido a seu acoplamento NPT. Por isso, α_p foi calculado utilizando a equação:

$$\alpha_p = \frac{1}{V} \left(\frac{\partial V}{\partial T} \right)_P \quad (4.4)$$

enquanto κ_T foi calculada a partir da equação:

$$\kappa_T = -\frac{1}{V} \left(\frac{\partial V}{\partial p} \right)_T \quad (4.5)$$

A capacidade térmica isobárica C_p e a capacidade térmica isovolumétrica C_v são medidas distintas no estudo de gases. Porém, no estudo de líquidos e sólidos, C_p e C_v podem ser consideradas idênticas. Por isso, nesse estudo C_v foi calculado à partir da equação já implementada no programa *g_dos* do pacote GROMACS:

$$C_v = k_B \int_0^\infty \left[DoS_{gas}(v)W_{gas}(v) + DoS_{solid}(v)W_{solid}(v) \right] \quad (4.6)$$

De forma que k_B é a constante de Boltzmann, enquanto W_{gas} e W_{solid} são fatores de peso para cada uma das fases.

Para garantir que nenhum líquido tenha apresentado comportamento de congelamento durante nossas simulações, a variação de difusão ΔD foi calculada através do difusão quadrática média durante 1 - 1,5 ns (inicial) e 8,5 - 9 ns (final), sendo que:

$$\Delta D = \frac{2(D_{final} - D_{inicial})}{(D_{final} + D_{inicial})} \quad (4.7)$$

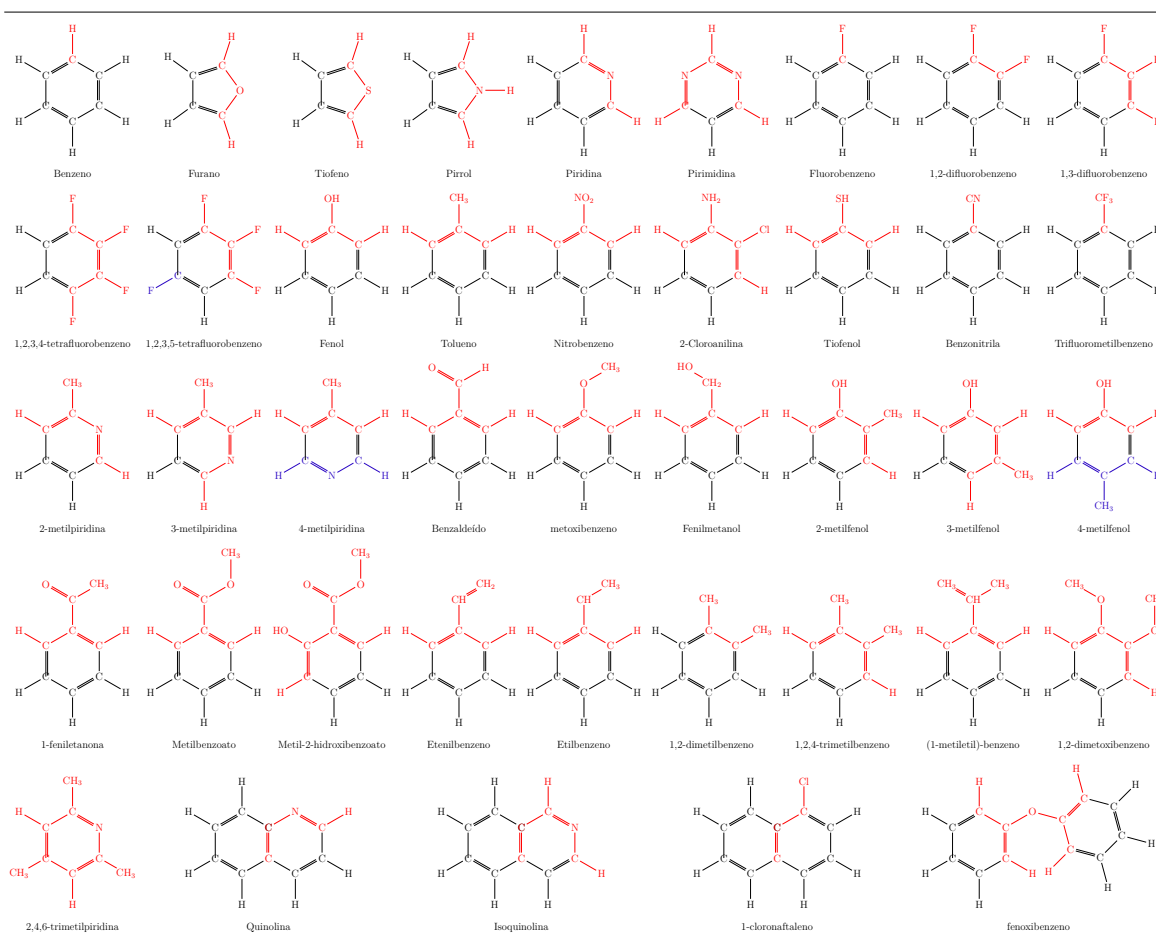
Em geral, $|\Delta D|$ foi próximo de zero para grande parte das simulações, o que sugere que a difusão quadrática média é homogênea durante as simulações. Ainda, $D > 0$ para todas simulações garante que o líquido não congelou durante a simulação.

5 Resultados

5.1 Definição dos grupos de carga

O intuito desse trabalho é a criação de parâmetros para descrição conformacional e energética de anéis aromáticos comumente utilizados pela química medicinal no desenvolvimento de fármacos. Para isso, um conjunto de anéis foram selecionados baseados no trabalho de Taylor, MacCoss e Lawson [62] e, dentre eles, um subconjunto, para os quais propriedades físico-químicas são conhecidas, foi selecionado a partir do trabalho de Coleman et al. [57].

Tabela 1 – Grupos de cargas (coloridos) e anéis aromáticos parametrizados



Assim, 41 anéis aromáticos foram selecionados para composição da primeira camada de um campo de força específico para pequenas moléculas e compatível com GROMOS53a6. Para isso, grupos de carga foram definidos baseados no conceito intrín-

seco de transferibilidade aos campos de força (Tabela 1).

O conceito de transferibilidade é baseado na premissa de que um mesmo conjunto de parâmetros pode ser usado para descrever uma série de moléculas relacionadas ao invés de criar novos parâmetros [32]. Por exemplo, uma série de *n*-alcanos é usualmente descrita por um mesmo conjunto de parâmetros nos campos de força da família GROMOS [39,46]. Assim, a definição dos átomos que participam de um grupo de carga foi feita com o objetivo de criar módulos sucintos dos grupos funcionais em anéis aromáticos.

Além disso, essa definição também está relacionada à distribuição de cargas que melhor representa a direção e sentido do momento de dipolo. Por isso, quando possível, o grupo de cargas foi restringido a apenas 2 átomos. Para os casos mais complexos, os átomos envolvidos nos grupos de carga foram restritos aos átomos vicinais (em posição *orto*). O grupo de cargas *C-H* do benzeno foi utilizada para definir as demais cargas atômicas parciais dos anéis aromáticos. Ainda, a utilização direta do módulo das cargas atômicas parciais obtidas por ESP-MP2/6-31G* nos grupos de carga superestimou os valores das propriedades físico-químicas estudadas nesse trabalho. Por isso, os erros absolutos das propriedades foram utilizados para guiar modificações nos termos coulômbicos visando mitigar os próprios erros. Quando necessário, pequenos ajustes manuais foram realizados para a correta manutenção da direção e sentido do momento de dipolo.

5.2 Cálculo e ajuste de perfis torsionais

Dentro do conjunto de anéis aromáticos selecionados nesse trabalho, novos perfis torsionais foram calculados por métodos quânticos (para mais detalhes, ver sessão 4.4) para os diedros contidos nas moléculas Fenol, Nitrobenzeno, 2-Cloroanilina, Trifluorometilbenzeno, Tiofenol, Benzaldeído, Metoxibenzeno, Fenilmetanol, 1-feniletanona, Metilbenzoato, Metil-2-hidroxibenzoato, Etenilbenzeno, Etilbenzeno, (1-metiletil)-benzeno e Fenoxibenzeno (Figura 6). Em grande parte dos casos, os parâmetros ajustados de mecânica molecular resultam em perfis torsionais quase idênticos aos obtidos pela mecânica quântica. Nos casos mais complexos, as barreiras energéticas obtidas pela mecânica molecular são levemente menores mas os máximos e mínimos energéticos são bem descritos, resultando numa descrição conformacional adequada.

Na mecânica molecular, diedros são regidos por funções de cosseno (para mais detalhes, ver equação 1.2), com parâmetros de deslocamento de fase (γ), coeficiente (n) e multiplicidade (que determina a quantidade de soluções de raiz = 0 na função). O ajuste realizado pelo servidor *RotProf* [67] retornou esses parâmetros de mecânica

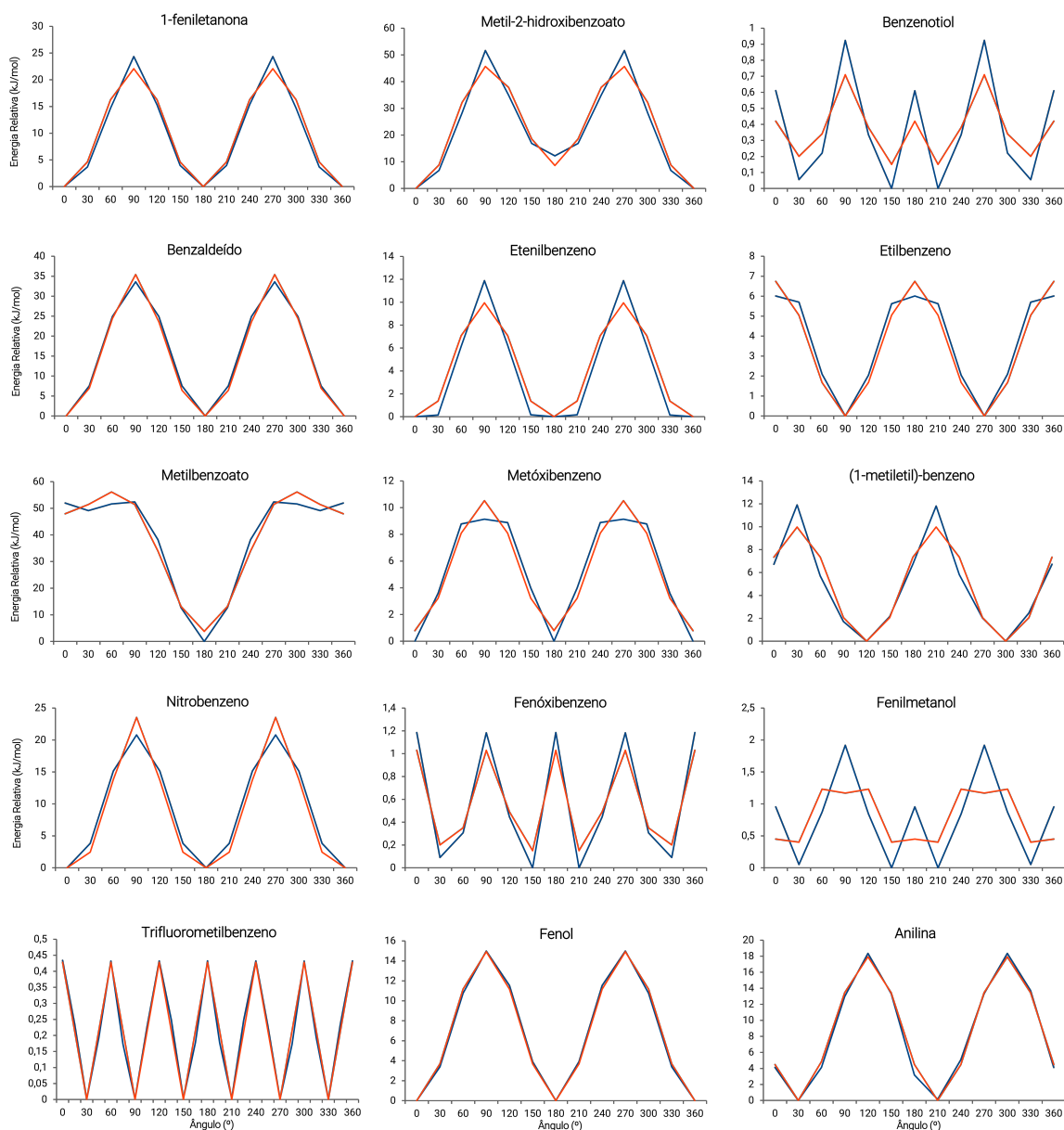


Figura 6 – Perfis torsionais calculados para moléculas do arGROMOS. Em azul, valores calculados por mecânica quântica utilizando método MP2/6-31G*. Em laranja, valores calculados por mecânica molecular utilizando os parâmetros obtidos pelo servidor *Rotational Profiler* [67].

molecular já calibrados para a descrição torsional dos diedros avaliados pela mecânica quântica. Na Tabela 2, é possível encontrar os parâmetros ajustados obtidos, bem como os átomos envolvidos no diedro avaliado.

Tabela 2 – Parâmetros de mecânica molecular obtidos pelo *RotProf* [67] utilizados para descrever o perfil torsional das moléculas parametrizadas.

Molécula	ID	Átomos envolvidos	Deslocamento de fase	Coefficiente	Multiplicidade
Fenol	PHN	CD1-CG-OH-HH	0	7,4590	0
			0	-7,4840	2
Nitrobenzeno	NBE	O1-N-CG-CD1	0	14,442	0
			0	-15,3600	2
Benzenotiol	BTH	CD1-CG-SH-HH	0	0,1270	0
			0	-0,0680	2
Trifluorometilbenzeno	TFM	CD1-CG-CF-F1	0	0,0000	6
			0	16,8040	0
Benzaldeído	BNZ	O-C-CG-CD2	0	-17,3790	2
			0	5,2610	0
Metoxibenzeno	MBO	CD1-CG-OG-CH3	0	-4,8620	2
			0	0,5860	0
Fenilmetanol	PHM	CD1-CG-CO-OH	0	-0,5160	2
			0	0,1580	6
Etenilbenzeno	CHL5	CD2-CG-CB-CA	0	4,9760	0
			0	-5,7250	2
1-feniletanona	1PE	CD1-CG-CO-O	0	11,0420	0
			0	-11,6460	2
Etilbenzeno	CHL6	CD2-CG-CB-CA	0	3,3700	2
			0	4,9940	0
(1-metiletil)-benzeno	MEB	CD1-CG-CH-CC1	120	-5,2840	2
			120	8,969	2
Aniline	ANI	CD1-CG-NG-H1	0	14,6910	0
			0	22,0950	1
Metilbenzoato	MBA	CG-CO-O2-CH3	0	-12,8020	2
			0	25,6450	0
Metil-2-hidroxibenzoato	HBA	CG-CO-O2-CH3	0	-5,6100	1
			0	-21,3490	2
Fenoxibenzeno	PBE	CD1-CG-OG-C1	0	0,0760	0

5.3 Validação em relação aos dados experimentais

As propriedades físico-químicas dos líquidos orgânicos simulados foram calculadas utilizando as equações descritas na seção 4.6. Os valores experimentais de cada molécula para cada propriedade foram utilizados (Tabela 3) para a construção de gráficos de correlação (Figura 7).

No presente trabalho, as equações lineares que descrevem as distribuições de valores experimentais e calculados de ρ e ΔH_{vap} são, respectivamente, $y = 1,0406x - 0,0576$ e $y = 0,8541x + 5,6805$, e os índices de correlação são, respectivamente, $R^2 = 0,941$ e $R^2 = 0,858$. O índice de correlação $R^2 = 0,762$ obtido para a capacidade térmica isobárica C_p neste trabalho pode ser considerado satisfatório ($y = 0,9112x + 29,0899$). Em contrapartida, os valores calculados de α_p , ε e κ_T apresentaram baixa correlação com seus dados experimentais ($R^2 = 0,508$, $R^2 = 0,257$ e $R^2 = 0,674$, respectivamente).

A Tabela 4 explicita os valores calculados de propriedades físico-químicas estudadas neste trabalho para cada molécula orgânica do arGROMOS. Vale ressaltar

Tabela 3 – Propriedades experimentais dos líquidos orgânicos simulados. Código de identificação **ID**; temperatura (**T**) em Kelvin; graus de liberdade (**GL**); densidade (ρ) em g/cm^3 ; entalpia de vaporização (ΔH_{vap}) em kJ/mol ; coeficiente de expansão térmica (α_p) em $10^{-3}/K$; compressibilidade isotérmica (κ_T) em $1/GPa$; constante dielétrica (ε); capacidade térmica isobárica (C_p) em $J/(mol \times K)$ e massa molar (**MM**) em g/mol .

Molécula	ID	Temp	GL	ρ	ΔH_{vap}	α_p	κ_T	ε	C_p	MM
Benzeno	BEN	293,15	24	0,8765	34,08	1,23	0,96	2,27	135,70	78,112
Pirrol	PYR	298,15	22	0,9653	45,15	0,87	0,65	7,92	128,20	67,09
Furano	FUR	298,15	18	0,9313	27,46	0,73	-	2,94	114,80	68,074
Fluorobenzeno	1FB	298,15	24	1,0191	34,58	1,18	0,94	5,34	146,30	96,102
1,2-difluorobenzeno	2FB	298,15	24	1,1500	36,11	1,2	0,94*	13,59	159,00	114,093
1,3-difluorobenzeno	3FB	298,15	24	1,1620	36,58	1,2	0,94*	5,06	159,10	114,093
1,2,3,4-tetrafluorobenzeno	4FB	298,15	24	1,4161	36,61	-	0,94*	-	190,06	150,074
1,2,3,5-tetrafluorobenzeno	5FB	298,15	24	1,3930	35,40	-	0,94*	-	190,19	150,074
Piridina	PRD	298,15	22	0,9778	40,15	1,02	0,71	12,98	135,60	79,101
Pirimidina	PRM	298,15	20	1,0164	49,81	0,89	0,71*	-	133,70	80,088
Tiofeno	TIO	298,15	18	1,0590	34,65	1,1	-	2,73	123,98	84,14
Fenol	PHN	318,15	26	1,0545	56,32	0,8	0,92*	11,1	202,77	94,111
Tolueno	TOL	298,15	24	0,8619	37,99	1,07	0,92	2,37	157,20	91,139
Quinolina	QUI	298,15	33	1,0900	64,10	0,73	0,44	9	200,00	129,159
Isoquinolina	IQU	303,15	33	1,0910	59,43	0,68	0,44*	10,6	197,45	129,159
Nitrobenzeno	NBE	298,15	28	1,1987	55,01	0,85	0,51	34,81	177,20	123,11
2-cloroanilina	2CA	293,15	34	1,2100	57,60	-	-	13,4	196,88	127,571
Benzenotiol	BTH	298,15	26	1,0730	48,47	0,88	0,50	4,29	173,55	110,177
2-metilpiridina	2MP	298,15	22	0,9398	42,92	0,99	0,70*	9,95	159,20	93,126
3-metilpiridina	3MP	298,15	22	0,9533	45,23	0,97	0,70*	11,64	159,00	93,126
4-metilpiridina	4MP	298,15	22	0,9503	44,81	0,96	0,70	11,96	159,00	93,126
Trifluorometilbenzeno	TFM	293,15	30	1,1779	37,73	1,2	0,92*	9,22	188,80	146,11
Benzonitrila	BNT	288,15	26	1,0093	52,14	0,83	0,92*	26,41	163,00	103,121
Benzaldeído	BNZ	298,15	28	1,0436	39,60	0,25	0,23	17,4	172,00	106,122
Metoxibenzeno	MBO	298,15	26	0,9894	45,00	0,95	0,69	4,22	208,60	108,138
Fenilmetanol	PHM	297,15	28	1,0419	65,59	0,69	0,92*	13,09	216,44	108,137
2-metilfenol	2PH	308,15	26	1,0327	56,90	0,79	0,61*	6,44	234,03	108,137
3-metilfenol	3PH	320,00	26	1,0123	60,91	0,75	0,61	10,43	233,79	108,137
4-metilfenol	4PH	313,15	26	1,0185	63,23	0,85	-	11,21	229,41	108,137
Etenilbenzeno	CHL5	298,15	26	0,9010	43,93	0,97	0,86	2,46	182,50	104,149
1-feniletanona	1PE	298,15	28	1,0234	53,40	0,84	0,56	17,44	204,60	120,148
Etilbenzeno	CHL6	298,15	26	0,8625	42,25	1,02	0,86	2,43	185,50	106,165
1,2-dimetilbenzeno	DME	298,15	24	0,8760	43,43	0,95	0,81	2,55	188,00	106,165
1,2-dimetoxibenzeno	DMO	298,15	28	1,0820	48,38	0,93	0,69*	4,41	-	138,163
2,4,6-trimetilpiridina	TPR	295,15	22	0,9104	50,34	0,83	0,92*	7,81	214,00	121,179
(1-metiletil)-benzeno	MEB	298,15	28	0,8573	45,14	0,98	0,98	-	198,90	120,191
1,2,4-trimetilbenzeno	TBE	298,15	24	0,8720	47,57	0,9	0,84	2,37	214,94	120,191
1-cloronaftaleno	CNA	298,15	35	1,1880	64,660	0,7	0,49	5,04	222,14	162,615
Anilina	ANI	298,15	28	1,0217	55,83	0,83	0,47	7,06	191,90	93,127
Metilbenzoato	MBA	298,15	30	1,0840	55,57	0,88	0,45	6,64	221,30	136,148
Metil-2-hidroxibenzoato	HBA	298,15	32	1,1810	61,04	0,7	0,45*	9,47	247,51	152,147
Fenoxibenzeno	PBE	303,15	45	1,0661	58,42	0,65	-	3,65	269,87	170,207

* Valores extraídos de moléculas similares para a simulação dos líquidos orgânicos

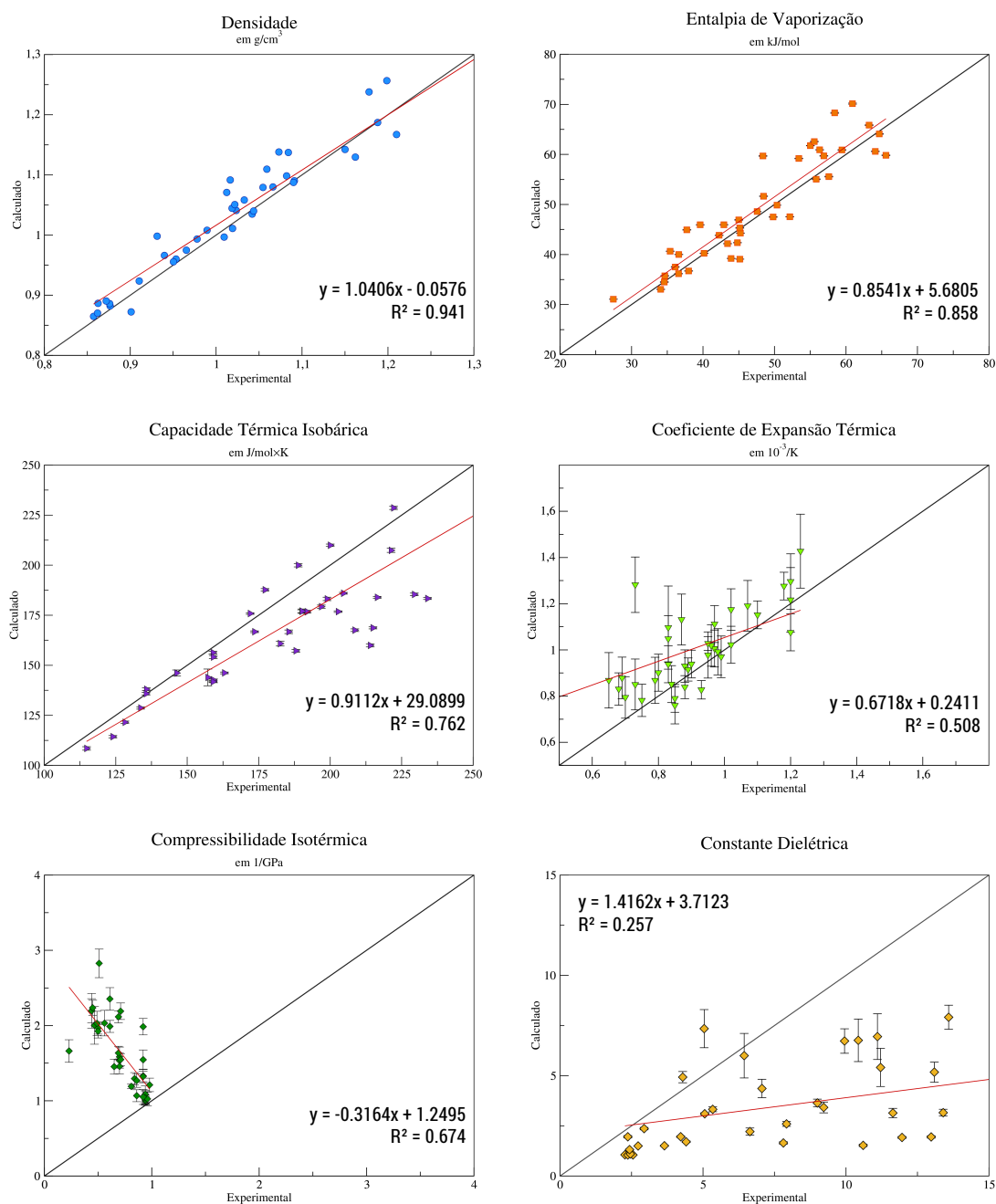


Figura 7 – Funções de correlação entre valores experimentais e calculados das propriedades físico-químicas do conjunto de moléculas do arGROMOS. Equações de regressões lineares que descrevem a distribuição de valores calculados e experimentais, bem como seus índices de correlação também são mostrados. As propriedades densidade, entalpia de vaporização e capacidade térmica isobárica podem ser consideradas satisfatórias.

Tabela 4 – Propriedades físico-químicas calculadas dos líquidos orgânicos simulados. Erros absolutos abaixo de 15% são coloridos em azul, e acima em vermelho.

Molécula	ID	ρ [g/cm ³]	ΔH_{vap} [kJ/mol]	α_p [10 ⁻³ /K]	κ_T [1/GPa]	ϵ	C_p [J/(mol × K)]
Benzeno	BEN	0,8823 0,66%	33,041 3,05%	1,4272 16,03%	1,0254 6,81%	1,0585 53,37%	137,8192 1,56%
Pirrol	PYR	0,9748 0,98%	39,075 13,46%	1,1315 30,06%	1,1315 74,08%	1,1315 85,71%	121,5408 5,19%
Furano	FUR	0,9981 7,17%	31,065 13,13%	1,282 75,62%	1,2425 -	2,3638 19,60%	108,4758 5,51%
Fluorobenzeno	1FB	1,0110 0,79%	34,490 0,26%	1,2761 8,14%	0,9986 6,23%	3,3225 37,78%	146,136 0,11%
1,2-difluorobenzeno	2FB	1,1422 0,68%	37,515 3,89%	1,2958 7,98%	1,0414 -	7,913 41,77%	156,338 1,67%
1,3-difluorobenzeno	3FB	1,1295 2,80%	36,167 1,13%	1,2163 1,36%	1,0867 -	3,1032 38,67%	154,129 3,12%
1,2,3,4-tetrafluorobenzeno	4FB	1,3491 4,73%	40,006 9,28%	1,263 -	1,0144 -	3,7549 -	177,0102 6,87%
1,2,3,5-tetrafluorobenzeno	5FB	1,35 3,14%	40,638 14,80%	1,3194 -	1,0264 -	1,8262 -	178,4364 6,18%
Piridina	PRD	0,9934 1,60%	40,243 0,23%	1,1744 15,14%	1,5472 117,92%	1,9483 84,99%	135,8392 0,18%
Pirimidina	PRM	1,0915 7,39%	47,505 4,63%	0,9152 2,83%	2,1908 -	8,3259 -	128,6496 3,78%
Tiofeno	TIO	1,1094 4,76%	35,748 3,17%	1,1516 4,69%	1,4542 -	1,4989 45,10%	114,333 7,78%
Fenol	PHN	1,0791 2,33%	60,922 8,17%	0,9013 12,66%	1,9249 -	6,9464 37,42%	176,7968 12,81%
Tolueno	TOL	0,8703 0,97%	36,713 3,36%	1,1905 11,26%	1,051 14,24%	1,0506 55,67%	143,9338 8,44%
Quinolina	QUI	1,0874 0,24%	60,606 5,45%	0,8503 16,48%	2,1971 399,34%	3,6415 59,54%	209,9474 4,97%
Isoquinolina	IQU	1,0901 0,08%	60,890 2,46%	0,8306 22,15%	2,1971 -	1,5286 85,58%	213,6106 8,18%
Nitrobenzeno	NBE	1,2223 1,97%	63,414 15,28%	0,7886 7,22%	2,748 438,82%	8,4431 75,75%	190,3928 7,45%
2-cloroanilina	2CA	1,1804 2,45%	46,921 14,54%	1,0762 -	1,5306 -	3,3334 75,12%	177,3856 9,90%
Benzenotiol	BTH	1,1380 6,06%	51,648 6,56%	0,9301 5,69%	1,9662 293,24%	4,9288 14,89%	166,7552 3,92%
2-metilpiridina	2MP	0,9661 2,80%	45,949 7,06%	0,9702 2,00%	1,5836 -	6,7278 32,38%	142,2302 10,66%
3-metilpiridina	3MP	0,9601 0,71%	44,282 2,10%	1,006 3,71%	1,5342 -	3,1407 73,02%	142,762 10,21%
4-metilpiridina	4MP	0,9555 0,55%	42,365 5,46%	1,0194 6,19%	1,4574 108,20%	1,9222 83,93%	141,7774 10,83%
Trifluorometilbenzena	TFM	1,2364 4,97%	44,465 17,85%	1,104 8,00%	1,3115 -	2,2078 76,05%	199,771 5,81%
Benzonitrila	BNT	0,9966 1,26%	47,552 8,80%	1,0482 26,29%	1,5455 -	8,9673 66,05%	146,2092 10,30%
Benzaldeído	BNZ	1,0399 0,35%	45,943 16,02%	0,9939 297,56%	1,6617 622,48%	5,0351 71,06%	175,852 2,24%
metoxibenzeno	MBO	1,0162 2,71%	48,852 8,56%	0,9751 2,64%	1,6831 143,93%	2,1498 49,06%	169,086 18,94%
Fenilmetanol	PHM	1,0348 0,68%	59,824 8,79%	0,8787 27,35%	1,9847 -	5,1765 60,45%	183,9364 15,02%
2-metilfenol	2PH	1,0583 2,48%	59,715 4,95%	0,8682 9,90%	1,9884 -	5,9988 6,85%	183,3662 21,65%
3-metilfenol	3PH	1,0708 5,78%	70,147 15,16%	0,7816 4,21%	2,3537 285,85%	6,7636 35,15%	190,5464 18,50%
4-metilfenol	4PH	1,0445 2,55%	65,850 4,14%	0,7597 10,62%	1,9179 -	5,4112 51,73%	185,3932 19,19%
Etenilbenzeno	CHL5	0,8723 3,19%	39,210 10,74%	1,1118 14,62%	1,0677 24,15%	1,0985 55,35%	160,8296 11,87%
1-feniletanona	1PE	1,0538 2,97%	66,737 24,98%	0,8108 3,48%	2,2853 308,09%	17,1919 1,42%	191,0014 6,65%
Etilbenzeno	CHL6	0,8865 2,78%	43,843 3,77%	1,0223 0,23%	1,2684 47,49%	1,3151 45,88%	166,7354 10,12%
(1-metiletil)-benzeno	DME	0,8860 1,14%	42,172 2,90%	1,0279 8,20%	1,1913 47,07%	1,0526 58,72%	157,2406 16,36%
1,2-dimetoxibenzeno	DMO	1,0863 0,40%	58,022 19,93%	0,8101 12,89%	1,9977 -	2,9607 32,86%	200,2414 -
2,4,6-trimetilpiridina	TPR	0,9236 1,45%	49,859 0,96%	0,9377 12,98%	1,3302 -	1,6476 78,90%	159,9376 25,26%
(1-metiletil)-benzeno	MEB	0,8648 0,87%	45,321 0,40%	0,9919 1,21%	1,2109 23,56%	1,0571 -	183,1394 7,92%
1,2,4-trimetilbenzeno	TBE	0,8904 2,11%	48,584 2,13%	0,9389 4,32%	1,2943 54,08%	1,9562 17,46%	168,699 21,51%
1-cloronaftaleno	CNA	1,1870 0,08%	64,093 0,88%	0,7943 13,47%	2,0293 314,14%	7,3448 45,73%	228,6196 2,92%
Anilina	ANI	0,9806 4,02%	40,1517 28,08%	1,2874 55,11%	1,2787 173,81%	1,8585 73,68%	170,0852 11,37%
Metilbenzoato	MBA	1,1372 4,91%	62,564 12,59%	0,8387 4,69%	2,2356 396,80%	2,2135 66,66%	207,4044 6,28%
Metil-2-hidroxibenzoato	HBA	1,2310 4,23%	63,07 3,33%	0,64 8,57%	1,28 -	7,47 21,12%	233,61 5,62%
fenoixibenzeno	PBE	1,0799 1,29%	68,261 16,84%	0,8683 33,58%	2,0302 -	1,5076 58,70%	287,9956 6,72%

que, individualmente, muitas das moléculas parametrizadas possuem erros absolutos menores que 15% em diversas das propriedades estudadas, sendo assim, avaliadas, como satisfatoriamente parametrizadas.

5.4 Comparação a outros campos de força

A escolha dos anéis aromáticos selecionados para compor a primeira camada do arGROMOS também está baseada no intuito de comparar a qualidade topológica dos compostos com seus modelos gerados em demais campos de força. O estudo realizado por Caleman et al. [57] avaliou 39 das 41 moléculas incluídas no arGROMOS, descrevendo suas topologias em função dos campos de força GAFF e OPLS/AA. Dessa forma, as propriedades consideradas satisfatoriamente descritas no arGROMOS foram comparadas com as descritas por GAFF e OPLS/AA (Tabela 5). Em relação à densidade ρ , os três campos de força foram capazes de reproduzir valores calculados com erros absolutos abaixo de 15% para todas as moléculas estudadas. O erro absoluto médio do GAFF

e OPLS/AA foi de 2,20% e 1,58%, respectivamente, enquanto do arGROMOS foi de 2,45%.

Tabela 5 – *Benchmark* das moléculas parametrizadas no arGROMOS, GAFF e OPLS/AA

Molécula	ID	ρ [g/cm^3]			ΔH_{vap} [kJ/mol]			C_p [$J/(mol \times K)$]		
		arGROMOS	GAFF	OPLS/AA	arGROMOS	GAFF	OPLS/AA	arGROMOS	GAFF	OPLS/AA
Benzeno	BEN	0,8823	-	-	33,041	-	-	137,8192	-	-
Pirrol	PYR	0,9748	1,0201	0,9905	39,075	52,51	44,14	121,5408	113,90	116,20
Furano	FUR	0,9981	0,9660	0,9582	31,065	30,65	30,12	108,4758	97,30	99,30
Fluorobenzeno	1FB	1,0110	0,9773	1,0214	34,490	33,46	34,45	146,136	126,90	155,60
1,2-difluorobenzeno	2FB	1,1422	1,0993	1,1193	37,515	34,05	35,27	156,338	140,7	146,4
1,3-difluorobenzeno	3FB	1,1295	1,0906	1,1071	36,167	33,78	34,03	154,129	140,50	145,20
1,2,3,4-tetrafluorobenzeno	4FB	1,3491	1,2478	1,3483	40,006	35,45	36,85	177,0102	170,70	173,40
1,2,3,5-tetrafluorobenzeno	5FB	1,35	1,2319	1,3428	40,638	33,81	37,10	178,4364	169,70	176,00
Piridina	PRD	0,9934	0,9822	0,9753	40,243	41,70	41,72	135,8392	120,80	125,90
Pirimidina	PRM	1,0915	1,1160	1,0945	47,505	50,47	49,33	128,6496	120,90	124,60
Tiofeno	TIO	1,1094	1,0500	1,0876	35,748	34,26	39,51	114,333	104,40	110,30
Fenol	PHN	1,0791	1,0515	1,0570	60,922	53,16	61,26	176,7968	160,40	167,40
Tolueno	TOL	0,8703	0,8512	0,8720	36,713	37,39	40,02	143,9338	153,50	161,70
Quinolina	QUI	1,0874	1,0972	1,0864	60,606	61,13	60,40	209,9474	190,60	194,10
Isoquinolina	IQU	1,0901	1,0718	1,0999	60,890	62,63	74,94	213,6106	-	-
Nitrobenzeno	NBE	1,2223	1,2331	1,1744	63,414	70,34	55,09	190,3928	177,90	174,90
2-cloroanilina	2CA	1,1804	1,2392	1,2288	46,921	56,13	57,28	177,3856	174,50	175,20
Benzenotiol	BTH	1,1380	1,0614	1,0511	51,648	43,85	41,43	166,7552	153,10	153,40
2-metilpiridina	2MP	0,9661	0,9415	0,9480	45,949	45,34	46,07	142,2302	154,70	161,40
3-metilpiridina	3MP	0,9601	0,9442	0,9521	44,282	45,70	47,37	142,762	153,70	161,60
4-metilpiridina	4MP	0,9555	0,9503	0,9484	42,365	46,06	46,40	141,7774	154,30	160,60
Trifluorometilbenzeno	TFM	1,2364	1,1719	1,1910	44,465	41,51	38,61	199,771	185,20	184,30
Benzonitrila	BNT	0,9966	0,9893	1,0141	47,552	53,52	54,09	146,2092	150,40	165,20
Benzaldeído	BNZ	1,0399	1,0369	1,0314	45,943	52,83	54,47	175,852	161,10	169,50
metoxibenzeno	MBO	1,0162	0,9919	0,9807	48,852	48,86	47,52	169,086	177,30	179,60
Fenilmetanol	PHM	1,0348	1,0452	1,0415	59,824	62,62	62,16	183,9364	182,80	188,80
2-metilfenol	2PH	1,0583	1,0404	1,0394	59,715	63,66	63,93	183,3662	194,20	201,10
3-metilfenol	3PH	1,0708	1,0204	1,0222	70,147	65,20	66,28	190,5464	-	-
4-metilfenol	4PH	1,0445	0,9989	1,0213	65,850	57,23	67,37	185,3932	195,60	203,50
Etenilbenzeno	CHL5	0,8723	0,8922	0,9121	39,210	42,43	45,02	160,8296	164,00	171,20
1-feniletanona	1PE	1,0538	1,0215	1,0260	66,737	58,76	61,68	191,0014	195,80	202,70
Etilbenzeno	CHL6	0,8865	0,8531	0,8700	43,843	42,36	44,48	166,7354	182,80	191,80
1,2-dimetilbenzeno	DME	0,8860	0,8622	0,8890	42,172	42,40	46,08	157,2406	189,60	200,60
1,2-dimetoxibenzeno	DMO	1,0863	1,0750	1,0570	58,022	64,77	63,53	200,2414	235,30	238,20
2,4,6-trimetilpiridina	TPR	0,9236	0,9081	0,9295	49,859	55,78	56,74	159,9376	226,00	235,20
(1-metiletil)-benzeno	MEB	0,8648	0,8562	0,8739	45,321	46,90	48,71	183,1394	217,90	226,40
1,2,4-trimetilbenzeno	TBE	0,8904	0,8592	0,8888	48,584	47,39	51,84	168,699	-	-
1-cloronaftaleno	CNA	1,1870	1,1910	1,1717	64,093	61,67	61,67	228,6196	208,20	211,90
Anilina	ANI	0,9806	-	-	40,1517	-	-	170,0852	-	-
Metilbenzoato	MBA	1,1372	1,1113	1,0968	62,564	64,21	62,22	207,4044	214,40	221,70
Metil-2-hidroxibenzoato	HBA	1,2310	1,1927	1,1795	63,07	71,92	71,44	233,61	237,30	250,10
fenoxibenzeno	PBE	1,0799	1,0730	1,0821	68,261	69,65	72,70	287,9956	262,90	270,20
Erro absoluto médio:		2,45%	2,20%	1,58%	8,41%	8,37%	8,83%	9,11%	8,53%	6,73%

Já em relação à entalpia de vaporização (ΔH_{vap}), todos os campos de força tiveram valores de erro absoluto acima de 15%. No GAFF, essas moléculas foram pirrol, nitrobenzeno, benzaldeído, 1,2-dimetoxibenzeno, metilbenzoato, metil-2-hidroxibenzoato e fenoxibenzeno. No OPLS/AA, foram isoquinolina, benzaldeído, 1-feniletanona, metilbenzoato, metil-2-hidroxibenzoato e fenoxibenzeno, enquanto no arGROMOS foram nitrobenzeno, 2-cloroanilina, trifluorometilbenzeno, benzaldeído, 3-metilfenol, 1-feniletanona, 1,2-dimetoxibenzeno, anilina e fenoxibenzeno. Em média, os erros absolutos obtidos pelo GAFF, OPLS/AA e arGROMOS foram de 8,37%, 8,83% e 8,41%.

Já em relação à capacidade térmica isobárica (C_p), todos os campos de força reproduziram valores de erro absoluto acima de 15%. No GAFF, essas moléculas foram o furano, tiofeno, fenol, metoxibenzeno, fenilmetanol e 2-metilfenol. No OPLS/AA,

apenas o fenol foi considerado discrepante, enquanto no arGROMOS foram o meto-xibenzeno, fenilmetanol, 2-metilfenol, 3-metilfenol, 4-metilfenol, 1,2-dimetilbenzeno, 2,4,6-trimetilpiridina e 1,2,4-trimetilbenzeno. Em média, os erros absolutos obtidos pelo GAFF, OPLS/AA e arGROMOS foram de 8,53%, 6,73% e 9,11%.

5.5 Reconhecimento de ânions por derivados de [28]Hexafirina em meio orgânico e aquoso

Os parâmetros criados para descrever anéis aromáticos foram avaliados com relação à sua descrição de propriedades físico-químicas de líquidos orgânicos. Contudo, a qualidade de um campo de força está relacionada com a sua capacidade de descrever eventos químico e biológicos observados em bancada. Por isso, os parâmetros gerados no presente trabalho foram utilizados para descrever as interações das [28]hexafirinas com ânions em meio orgânico.

Nos últimos anos, porfirinas tem sido utilizadas como sensores aniônicos, transporte e complexadores de ácidos nucleicos devido os seus módulos pirrólicos. Este trabalho descreve a atuação de hexafirinas como quimiossensores pela primeira vez na literatura. Em particular, ele descreve fortes interações entre [28]hexafirinas meso-hexaquis(etileno-diamina)-substituídas **2** e **3** e íons F^- , AcO^- e $H_2PO_4^-$. Constantes de adsorção foram em meio aquoso e titulações de 1H RMN em meio orgânico ($CHCl_3$ e DMSO) revelaram possíveis interações entre íons e hexafirinas.

As simulações por dinâmica molecular das [28]hexafirinas na presença de íons e em $CHCl_3$ e DMSO permitiram identificar interações, complementando os dados de RMN. Perfis da função de distribuição radial entre aceptores de ligação de hidrogênio e os íons AcO^- foram calculados e levaram à caracterização de três diferentes modos de interação entre [28]hexafirinas e ânions bivalentes. Estes resultados demonstram a qualidade dos parâmetros gerados para o arGROMOS e a capacidade da dinâmica molecular em reproduzir eventos químicos e biológicos observados por métodos experimentais clássicos, como o RMN.



Cite this: *Chem. Commun.*, 2016, 52, 2181

Received 29th September 2015,
Accepted 11th December 2015

DOI: 10.1039/c5cc08128a

www.rsc.org/chemcomm

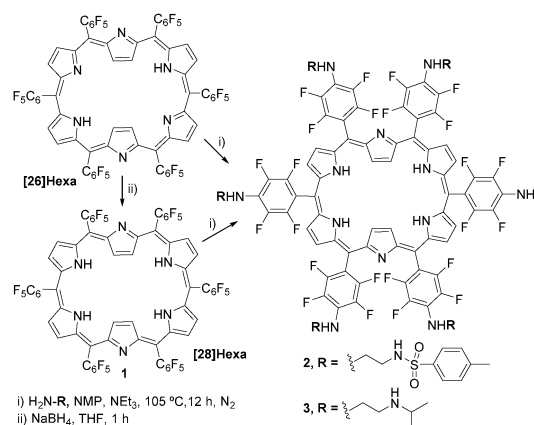
[28]Hexaphyrin derivatives for anion recognition in organic and aqueous media†

Flávio Figueira,^a Andreia S. F. Farinha,^a Paulino V. Muteto,^b Marcelo D. Polêto,^c Hugo Verli,^c M. Teresa S. R. Gomes,^b Augusto C. Tomé,^a José A. S. Cavaleiro^a and João P. C. Tomé*^{a,d}

Hexaphyrin-based anion chemosensors are reported for the first time. The meso-hexakis(ethylenediamine)-substituted [28]hexaphyrins **2** and **3** revealed strong affinity for F⁻, AcO⁻ and H₂PO₄⁻. Adsorption constants in aqueous media were determined on a gold piezoelectric crystal coated with **2** and **3**. ¹H NMR titrations and molecular dynamics simulations showed the main interactions between hosts and guests.

Over the last several decades, considerable efforts have been devoted to the development of efficient artificial receptors able to detect, transport or remove targeted guests.^{1–7} Within this context, pyrrole-containing entities have emerged as one of the most versatile and useful anion recognition agents. They have been used in applications such as anion sensing, transport and also the formation of complexes with DNA.⁸ In contrast to many other entities employed for this purpose, pyrrole moieties are not particularly acidic or basic, meaning that pyrroles can be used to establish hydrogen bonds with anions under a vast variety of conditions.⁹ However, rigid and planar porphyrin cavities with ‘hidden’ NH groups lack accessibility and cannot be conveniently used to bind anions. To overcome this problem, linear oligopyrroles and porphyrinoids, including calixpyrroles, *N*-confused porphyrins and expanded porphyrins, have been employed.^{10–15}

Since their publication by Cavaleiro and coworkers,¹⁶ meso-hexakis(pentafluorophenyl)[26]hexaphyrin ([26]hexa) and its congener [28]hexaphyrin **1** (Scheme 1) have been the subject of active research.^{17–21} However, their binding capabilities towards anions have not yet been described. Nevertheless, the detection of silver cations by near infrared fluorescent [26]hexaphyrins and



Scheme 1

their deprotonation upon addition of excess tetrabutylammonium fluoride have been reported.^{22,23}

As part of our studies on the synthesis of compounds with potential anion binding properties,^{4,24,25} we report herein the functionalization, structural characterization and anion binding studies of two new [28]hexaphyrins functionalized with *N*-tosylethylenediamino (**2**) and *N*-isopropylethylenediamino (**3**) groups in the *para* position of the meso-tetrafluorophenyl groups (Scheme 1).

The reactions between [26]Hexa and the two diamines were both made in NMP in the presence of triethylamine and afforded the corresponding 4-aryl substituted [28]hexaphyrins **2** and **3**. After purification by flash chromatography and crystallization from CH₂Cl₂/EtOH, the new compounds were obtained in 69% and 64% yield, respectively. Considering similar nucleophilic substitution reactions with isopropylamine,²⁶ the reduction of the macrocycle was anticipated. Indeed, when the reactions were performed with [28]hexaphyrin **1** and we obtained the same products.

A maximum absorption band at 619 nm, in DMF, for both compounds is consistent with the reduced form of hexaphyrins (further details are presented in the ESI†).

^a QOPNA, Department of Chemistry, University of Aveiro, 3810-193 Aveiro, Portugal. E-mail: jtome@ua.pt

^b CESAM, Department of Chemistry, University of Aveiro, 3810-193 Aveiro, Portugal

^c Center of Biotechnology, Federal University of Rio Grande do Sul, Brazil

^d Department of Organic and Macromolecular Chemistry, Ghent University, B-9000 Gent, Belgium

† Electronic supplementary information (ESI) available. See DOI: 10.1039/c5cc08128a

Table 1 Affinity constants at 22 °C for compounds 1–3

	1 ^{a*}		2 ^b		3 ^b	
	CHCl ₃	CHCl ₃	CHCl ₃	DMSO	CHCl ₃	DMSO
F ⁻	2.32 × 10 ⁴	1.06 × 10 ⁷	1.06 × 10 ⁷	3.94 × 10 ¹⁰	1.32 × 10 ⁷	4.94 × 10 ⁹
AcO ⁻	1.27 × 10 ⁴	5.31 × 10 ⁵	5.31 × 10 ⁵	4.00 × 10 ⁹	1.63 × 10 ⁵	2.41 × 10 ⁸
H ₂ PO ₄ ⁻	3.16 × 10 ³	2.48 × 10 ⁵	2.48 × 10 ⁵	6.51 × 10 ⁷	3.24 × 10 ⁴	5.24 × 10 ⁵
AcO ⁻ /H ₂ PO ₄ ⁻	5.44	2.14	2.14	61.44	5.03	459.92

^a These complexes are 1 : 1 (hexaphyrin : anion), therefore K_a units are M^{-1} . ^b These complexes are 1 : 2 (hexaphyrin : anion), therefore K_a units are M^{-2} , * K_a for 1, in DMSO, was only possible to be calculated for F⁻ ($2.19 \times 10^3 M^{-1}$).

Furthermore, the ¹H, ¹³C and ¹⁹F NMR spectra are consistent with the proposed structures (see ESI†). For example, the ¹⁹F NMR spectra of compounds 2 and 3 does not show resonances between δ -174.5 and -176.0 ppm, typically assigned to the fluorine atoms at the *para*-pentafluorophenyl positions, which confirms that all *p*-F atoms of the starting hexaphyrin 1 were substituted. Also, the high-resolution mass spectra show a peak at $m/z = 2627.5335 (M + H)^+$ for 2 and a peak at $m/z = 1955.7584 (M + H)^+$ for 3, confirming the expected structures.

The interaction of compounds 1–3 with anions was evaluated by UV-Vis titration upon addition of aliquots of DMSO stock solutions of each anion prepared from their tetrabutylammonium salts. The perturbation in the UV-Vis spectra caused by the addition of fluoride, acetate and dihydrogen phosphate anions provided the association constants from standard non-linear curves of the changes observed in the spectra of receptors 1–3 in CHCl₃ and DMSO (Table 1 and Fig. S1–S12, ESI†).

Analysis of the binding properties revealed a 1 : 1 host–guest complex in solutions of 1, while compounds 2 and 3 formed 1 : 2 host–guest complexes with F⁻, AcO⁻ and H₂PO₄⁻, indicating that the outer periphery of macrocycles 2 and 3 is playing an active role in association with the anions (Fig. S13, ESI†). The association constants for 1, in DMSO, were only possible to be calculated for F⁻ and the resulting value was $K_a = 2.19 \times 10^3 M^{-1}$. Addition of AcO⁻ and H₂PO₄⁻ does not induce significant perturbations in the UV-Vis spectrum of compound 1 (Fig. S3–S6, ESI†).

Receptors 2 and 3 show higher association constants in DMSO than in CHCl₃, and, in both cases, in the order F⁻ > AcO⁻ > H₂PO₄⁻. Notably, the selectivity for AcO⁻ compared with H₂PO₄⁻ drastically increases when DMSO is used as solvent, being the best association constant ratio AcO⁻/H₂PO₄⁻ = 459.92 for

receptor 3. Nitrite and nitrate (as their tetrabutylammonium salts) did not trigger any perturbation in the UV-Vis spectra of receptors 1–3 and for this reason no results are shown for these anions.

The obtained data reveal that solvent polarity has a significant influence on the affinity of the receptors. This suggests that the conformation of the molecule is influenced by the polarity of the solvent employed and that in more polar solvents the higher acidity of the NH protons outweighs the conformational preferences of these groups.

The ¹H NMR spectra of 1 in CDCl₃ and DMSO-d₆ clearly show the conformational differences in both media (Fig. S14, ESI†). In fact, [28]hexaphyrins are well known for their variable structure upon different conditions, such as temperature and solvents. This has been highlighted by Osuka and co-workers in a study comprehending low temperature NMR studies and crystallization of hexaphyrins (including 1) in different solvents.²⁷ Their results indicate that [28]hexaphyrins in solution exist as an equilibrium between twisted Möbius conformations and a planar rectangular conformation.

It may be anticipated that these conformation variations might influence the binding capabilities of these compounds since a more favourable conformational structure can increase their binding abilities. To better understand this behaviour, ¹H NMR titrations were performed with 2, both in CDCl₃ and DMSO-d₆. As can be observed in Fig. 1, the addition of F⁻ to compound 2, depending on the solvent used, leads to different changes in the ¹H NMR signals.

When CDCl₃ is used as solvent, the signals corresponding to the NH protons of the tosylamide groups disappear, even when fluoride is added in less than 1 equiv. However, when the same

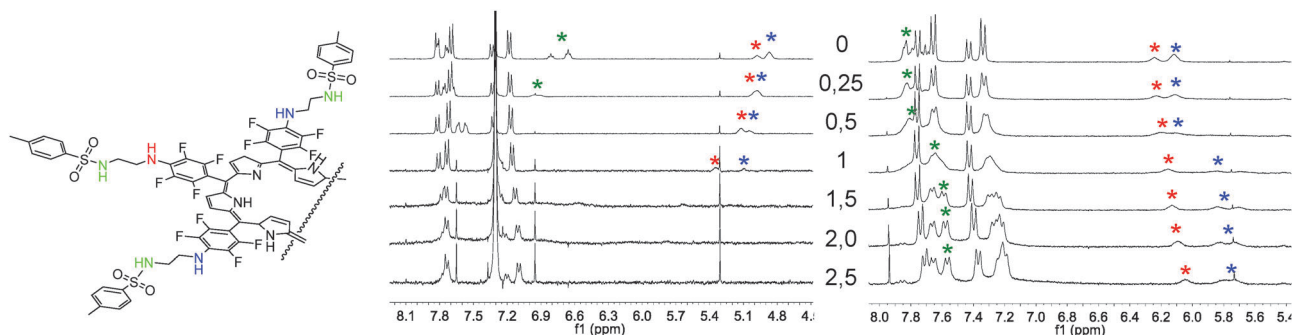


Fig. 1 ¹H NMR spectra of compound 2 in CDCl₃ (left) and DMSO (right) upon addition of F⁻. NH signals: *NHTs, * NHC₆F₄ and *4 NHC₆F₄.

titration is done in DMSO- d_6 , moderate negative $\Delta\delta$ values (0.8–1.1 ppm) are observed for the external NH protons. Examples of receptors with enhanced binding effects over polar solvents can be found in the literature.²⁸ Furthermore, these results also demonstrate that anion complexation with hydrogen-bonding receptors in a competitive solvent is enhanced by solvent molecules which can be incorporated into the binding motif.^{29–31} In this way, competitive solvent adds to the overall complexation energy and thereby strengthens binding rather than weakening it, as it is commonly believed.

Addition of F^- to a $CDCl_3$ solution of **1** results in large differences in the 1H NMR signals of **1**. For instance, the internal NH protons and the 8 external β -pyrrolic protons have a positive shift, suggesting a variation in the conformation of **1** while this compound interacts with anions by hydrogen bonding (Fig. S15, ESI †).

Various attempts were made to obtain diffraction grade single crystals of the above anion complexes, but without success. However, in order to model the interactions between the hexaphyrin and the anions, molecular dynamics simulations were carried out using GROMACS 5.0.4³² and GROMOS 54A7³³ force field. For that, new parameters were generated for hexaphyrins **2** and **3** in order to accurately describe their dynamical behaviour in $CHCl_3$ and DMSO. For such, pyrrole rings, fluorinated rings, R-groups, tetrabutylammonium and acetate topologies were validated using liquid phase properties. Here, the same protocol as described by Coleman *et al.*³⁴ was applied and all topologies were only accepted as useful when density and enthalpy of vaporization values were, at least, 90% of experimental values. When possible, parameters already implemented in molecules described in GROMOS54A7 were also used. With each group properly validated, torsional profiles were generated for each new bond to better describe hexaphyrin's conformation using the same method as Pol-Fachim *et al.*³⁵ For more details see the theoretical section in the ESI † .

In order to characterize the possible anion binding modes, radial distribution functions (RDFs) were calculated between hexaphyrins' nitrogen atoms and the center of mass of acetate's oxygen atoms. Accordingly, the presence of acetate at $r = 0.3$ nm in the first solvation shell around nitrogen atoms from inner pyrrole rings and outer R-groups clearly indicates a stable hydrogen bond during simulation time (Fig. 2) for both hexaphyrins **2** and **3**. Regarding solvent effects, acetate anions were able to reach their binding modes in $CHCl_3$ within a few nanoseconds. However, it was not possible to observe similar interactions in DMSO within the same time scale. Thus, in order to test the consistence of our model, different binding modes observed in $CHCl_3$ were selected, and the solvent was removed and re-solvated with DMSO.

After a careful equilibration protocol and a subsequent 10 ns simulation, we were able to observe the maintenance of the same binding mode observed in simulations in $CHCl_3$, so as the same RDF profile (Fig. S17, ESI †). The difficulty of this event might be due to the fact that molecular dynamics are based on classical mechanics and, therefore, do not count with polarization effects that could enhance polar interactions, as

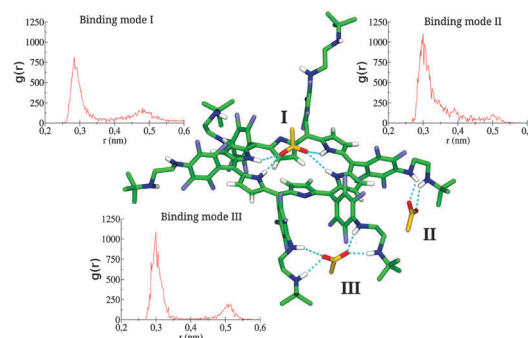


Fig. 2 Representative binding modes of **3** and AcO^- obtained in $CHCl_3$ and DMSO. Each binding mode was obtained from independent simulations and combined for a single illustration. Radial distribution function was calculated between hexaphyrin N atoms and acetate oxygen atoms, indicating stable hydrogen bonds throughout the simulation time.

described in the literature, lowering the energetic barrier to the interaction.³¹

In addition, DMSO solutions of hexaphyrins **2** and **3** combined with anions (F^- , AcO^- and $H_2PO_4^-$) show naked-eye colour changes (Fig. S18, ESI †). No colour changes are observed after the addition of bromide, nitrate, and nitrite anions. The colour changes observed are thus directly related to the values of the affinity constants.^{4,36}

In order to test the ability of receptors **1–3** to interact with anions in aqueous solutions, piezoelectric quartz crystal gold electrodes coated with each hexaphyrin were prepared (see details in the ESI †).⁴

By adding different amounts of anion, while maintaining the temperature at 22 °C, an isotherm of the responses of the sensor (frequency decrease) vs. the anion concentration was obtained (Fig. S21–23, ESI †). The experiments with the different anions were made at the pH at which 99.9% of the selected anion was in the desired form (F^- , AcO^- and HPO_4^{2-}). The assumption of the Langmuir model endorsed the estimation of the adsorption constants for several anions, which are displayed in Table 2. From that it is possible to conclude that both *N*-tosylethylenediamino and *N*-isopropylethylenediamino groups increased the adsorption equilibrium constants of [28]hexaphyrin with the studied anions (F^- , AcO^- and $H_2PO_4^-$). Besides the introduction of tosyl groups the adsorption constants for fluoride experienced a much larger increase than for the other ions.

The interaction of hexaphyrin compounds with all anions was fast and reversible. Fig. S20 (ESI †) shows the interaction, which can be followed by the frequency shift of the quartz crystal, when 0.5 mL of a 5.0×10^{-5} mol L^{-1} solution of fluoride

Table 2 Adsorption constants at 22 °C of the piezoelectric sensors made with hexaphyrins **1–3** for the anion in aqueous solutions, prepared from the corresponding sodium salts

	1	2	3
F^-	9.0×10^6	7.3×10^7	2.2×10^7
AcO^-	1.4×10^7	5.1×10^7	4.2×10^7
HPO_4^{2-}	1.1×10^7	5.3×10^7	4.4×10^7

anions was injected in a constant flow of water that was passing over the coated quartz crystal face (see Fig. S19, ESI†).³⁷ As can be seen, the frequency was decreasing while fluoride was attaching to the hexaphyrin, and increasing while it was washed away by the water flow. The complete process including the adsorption and complete desorption lasted 80 s (Fig. S20, ESI†).

In order to study the influence of pH on the equilibrium, experiments with fluoride, which have been made at pH 6.7 were repeated at pH 9.7 (the pH used in the HPO_4^{2-} experiments) and no significant differences in the results ($\alpha = 0.05$) were found (see Fig. S24, ESI†). No sensor is specific towards one of the ions, although their selectivity regarding the studied anions did change with the chemical groups present in the hexaphyrin receptor. However all sensors showed a remarkable stability along time, to which contributes the insolubility of [28]hexaphyrins 1–3 in water.

In conclusion, we present for the first time the use of *meso*-aryl [28]hexaphyrins as anion receptors. The new compounds are able to interact with anions in chloroform and DMSO. Conversely, the expected results demonstrate that anion complexation with hydrogen-bonding receptors in a competitive solvent is enhanced. These compounds, especially compounds 2 and 3 in DMSO, exhibit a pronounced constant ratio $K_a(\text{AcO}^-)/K_a(\text{H}_2\text{PO}_4^-)$ of 61.44 and 459.92, respectively.

Sensors based on piezoelectric crystals coated with compounds 1–3 were successfully implemented and showed a remarkable stability, reversibility and sensitivity to several anions in aqueous solutions. Adsorption constants based on the Langmuir model were higher for sensors coated with 2 and 3, than for sensors coated with 1. Furthermore the increase in affinity/adsorption constants is dependent on the peripheral groups attached to the macrocycle, which shows that hexaphyrin 1 can serve as a convenient precursor for the construction of efficient and selective anion receptors that work in both organic and aqueous environments.

Thanks are due to FCT/MEC for the financial support to the QOPNA research unit (FCT UID/QUI/00062/2013) and CESAM associated lab (FCT UID/MAR/LA0017/2013) through national funds and where applicable co-financed by the FEDER, within the PT2020 Partnership Agreement, and also to the Portuguese NMR Network. We further wish to thank FCT for funding the R&D project PTDC/CTM/101538/2008. F. Figueira, P. Muteto and A. Farinha thank FCT for their doctoral (SFRH/BD/46788/2008 and SFRH/BD/51486/2011) and post-doctoral (SFRH/BPD/73060/2010) fellowships, respectively. H. Verli and M. D. Polêto thank the financial support of Capes, CNPq and FAPERGS.

Notes and references

- 1 C. Caltagirone and P. A. Gale, *Chem. Soc. Rev.*, 2009, **38**, 520.
- 2 P. A. Gale, S. E. Garcia-Garrido and J. Garric, *Chem. Soc. Rev.*, 2008, **37**, 151.
- 3 P. A. Gale, *Acc. Chem. Res.*, 2006, **39**, 465.
- 4 J. M. M. Rodrigues, A. S. F. Farinha, P. V. Muteto, S. M. Woranovicz-Barreira, F. A. A. Paz, M. G. P. M. S. Neves, J. A. S. Cavaleiro, A. C. Tome, M. T. S. R. Gomes, J. L. Sessler and J. P. C. Tome, *Chem. Commun.*, 2014, **50**, 1359.
- 5 G. C. Yu, Z. B. Zhang, C. Y. Han, M. Xue, Q. Z. Zhou and F. H. Huang, *Chem. Commun.*, 2012, **48**, 2958.
- 6 K. L. Zhu, L. Wu, X. Z. Yan, B. Zheng, M. M. Zhang and F. H. Huang, *Chem. – Eur. J.*, 2010, **16**, 6088.
- 7 K. L. Zhu, S. J. Li, F. Wang and F. H. Huang, *J. Org. Chem.*, 2009, **74**, 1322.
- 8 J. L. Sessler, S. Camiolo and P. A. Gale, *Coord. Chem. Rev.*, 2003, **240**, 17.
- 9 P. D. Beer and P. A. Gale, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2001, **40**, 486.
- 10 Q. G. Wang, Y. S. Xie, Y. B. Ding, X. Li and W. H. Zhu, *Chem. Commun.*, 2010, **46**, 3669.
- 11 Y. B. Ding, T. Li, W. H. Zhu and Y. S. Xie, *Org. Biomol. Chem.*, 2012, **10**, 4201.
- 12 F. D'Souza, N. K. Subbaiyan, Y. S. Xie, J. P. Hill, K. Ariga, K. Ohkubo and S. Fukuzumi, *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, **131**, 16138.
- 13 Y. S. Xie, T. Morimoto and H. Furuta, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2006, **45**, 6907.
- 14 R. Misra and T. K. Chandrashekar, *Acc. Chem. Res.*, 2008, **41**, 265.
- 15 B. M. Rambo and J. L. Sessler, *Chem. – Eur. J.*, 2011, **17**, 4946.
- 16 M. G. P. M. S. Neves, R. M. Martins, A. C. Tome, A. J. D. Silvestre, A. M. S. Silva, V. Felix, M. G. B. Drew and J. A. S. Cavaleiro, *Chem. Commun.*, 1999, 385.
- 17 M. Suzuki and A. Osuka, *Org. Lett.*, 2003, **5**, 3943.
- 18 J. Y. Shin, H. Furuta, K. Yoza, S. Igarashi and A. Osuka, *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, **123**, 7190.
- 19 K. S. Kim, Z. S. Yoon, A. B. Ricks, J. Y. Shin, S. Mori, J. Sankar, S. Saito, Y. M. Jung, M. R. Wasielewski, A. Suka and D. Kim, *J. Phys. Chem. A*, 2009, **113**, 4498.
- 20 J. M. Lim, Z. S. Yoon, J. Y. Shin, K. S. Kim, M. C. Yoon and D. Kim, *Chem. Commun.*, 2009, 261.
- 21 J. Y. Shin, K. S. Kim, M. C. Yoon, J. M. Lim, Z. S. Yoon, A. Osuka and D. Kim, *Chem. Soc. Rev.*, 2010, **39**, 2751.
- 22 X. J. Zhu, S. T. Fu, W. K. Wong and W. Y. Wong, *Tetrahedron Lett.*, 2008, **49**, 1843.
- 23 W. Y. Cha, J. M. Lim, M. C. Yoon, Y. M. Sung, B. S. Lee, S. Katsumata, M. Suzuki, H. Mori, Y. Ikawa, H. Furuta, A. Osuka and D. Kim, *Chem. – Eur. J.*, 2012, **18**, 15838.
- 24 F. Figueira, A. S. F. Farinha, A. C. Tome, J. A. S. Cavaleiro, F. A. A. Paz and J. P. C. Tome, *J. Porphyrins Phthalocyanines*, 2014, **18**, 824.
- 25 A. S. F. Farinha, M. J. F. Calvete, F. A. A. Paz, A. C. Tome, J. A. S. Cavaleiro, J. L. Sessler and J. P. C. Tome, *Sens. Actuators, B*, 2014, **201**, 387.
- 26 M. Suzuki, S. Shimizu, J. Y. Shin and A. Osuka, *Tetrahedron Lett.*, 2003, **44**, 4597.
- 27 J. Sankar, S. Mori, S. Saito, H. Rath, M. Suzuki, Y. Inokuma, H. Shinokubo, K. S. Kim, Z. S. Yoon, J. Y. Shin, J. M. Lim, Y. Matsuzaki, O. Matsushita, A. Muranaka, N. Kobayashi, D. Kim and A. Osuka, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, **130**, 13568.
- 28 R. C. Jagessar and D. H. Burns, *Chem. Commun.*, 1997, 1685.
- 29 R. C. Jagessar, M. Y. Shang, W. R. Scheidt and D. H. Burns, *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, **120**, 11684.
- 30 K. Calderon-Kawasaki, S. Kularatne, Y. H. Li, B. C. Noll, W. R. Scheidt and D. H. Burns, *J. Org. Chem.*, 2007, **72**, 9081.
- 31 D. H. Burns, K. Calderon-Kawasaki and S. Kularatne, *J. Org. Chem.*, 2005, **70**, 2803.
- 32 M. J. Abraham, T. Murtola, R. Schulz, S. Páll, J. C. Smith, B. Hess and E. Lindahl, *SoftwareX*, 2015, vol. 1–2, p. 19.
- 33 N. Schmid, A. P. Eichenberger, A. Choutko, S. Riniker, M. Winger, A. E. Mark and W. F. van Gunsteren, *Eur. Biophys. J.*, 2011, **40**, 843.
- 34 C. Caleman, P. J. van Maaren, M. Y. Hong, J. S. Hub, L. T. Costa and D. van der Spoel, *J. Chem. Theory Comput.*, 2012, **8**, 61.
- 35 L. Pol-Fachin, V. H. Rusu, H. Verli and R. D. Lins, *J. Chem. Theory Comput.*, 2012, **8**, 4681.
- 36 J. Janata, M. Josowicz and D. M. Devaney, *Anal. Chem.*, 1994, **66**, R207.
- 37 M. I. S. Verissimo, A. A. C. C. Pais, J. A. B. P. Oliveira and M. T. S. R. Gomes, *Sens. Actuators, B*, 2008, **128**, 450.

Supporting Information

[28]Hexaphyrin derivatives for anion recognition in organic and aqueous media

Flávio Figueira,^a Andreia S. F. Farinha,^a Paulino V. Muteto,^b Marcelo D. Polêto,^c Hugo Verli,^c M. Teresa S. R. Gomes,^b Augusto C. Tomé,^a José A. S. Cavaleiro^a and João P. C. Tomé^{*a,d}

^a*QOPNA, ^bCESAM and Department of Chemistry, University of Aveiro, 3810-193 Aveiro, Portugal*

^c*Center of Biotechnology, Federal University of Rio Grande do Sul, Brazil*

^d*Department of Organic and Macromolecular Chemistry, Ghent University, B-9000 Gent, Belgium*

Contents

1	Experimental Section	2
1.1	General information	2
1.2	Synthesis	2
2	Anion binding interaction in organic medium	3
2.1	UV-Vis spectroscopic titration of chemosensors 1-3 with anions in CHCl ₃ and DMSO	3
2.2	¹ H NMR spectroscopic titration studies involving the neutral or protonated forms of hexaphyrins 1-3	8
2.3	Molecular dynamic simulations methods:	10
2.3.1	Binding modes of 3 and AcO ⁻ in DMSO:.....	11
2.4	Colorimetric response	12
3	Anion-receptor interactions in aqueous medium	12
4	NMR spectra and mass spectrometric data for all compounds	17
	References	26

1 Experimental Section

1.1 General information

^1H , ^{13}C , and ^{19}F solution NMR spectra were recorded on a *Bruker Avance-300* spectrometer at 300.13, 75.47 and 282.38 MHz, respectively. Tetramethylsilane was used as internal reference. HRMS spectra were recorded on *VG AutoSpec-M* spectrometer; using chloroform and methanol as solvent, with 3-nitrobenzyl alcohol (NBA) as matrix. Absorption spectra were recorded in chloroform using a *Shimadzu UV-2501-PC*. Analytical TLC was carried out on precoated silica gel sheets (Merck, 60, 0.2 mm). Column chromatography was carried out over silica gel (Merck, 230–400 mesh).

1.2 Synthesis

***meso*-Hexakis(pentafluorophenyl)[26]hexaphyrin, (1):** This compound was prepared following a reported procedure.¹

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.74 (d, $J = 4.7$ Hz, 4H, β -H), 7.64 (d, $J = 4.7$ Hz, 4H, β -H), 4.39 (s, 2H, NH), 2.54 (s, 4H, β -H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 149.99, 147.92 – 147.45 (m), 147.07 – 146.45 (m), 145.47, 144.65 – 144.20 (m), 143.53 (d, $J = 3.6$ Hz), 140.45 – 139.04 (m), 136.54 – 135.72 (m), 135.28, 130.24, 129.21, 119.41, 113.27 – 112.05 (m), 100.08, 96.19, 30.30. ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ -160.91 (dd, $J = 24.2, 7.2$ Hz, 4F, *o*-F), -161.18 (d, $J = 15.4$ Hz, 8F, *o*-F), -174.38 (t, $J = 20.9$ Hz, 2F, *p*-F), -176.08 (t, $J = 20.8$ Hz, 4F, *p*-F), -183.35 – -183.85 (m, 4F, *m*-F), -184.46 – -185.01 (m, 8F, *m*-F).

General procedure for compounds 2 and 3: To a solution of **1** (100.0 mg, 0.068 mmol) in NMP (5 mL), were added *N*-tosylethylenediamine (30 equiv.) or *N*-isopropylethylenediamine (30 equiv.) and triethylamine (2 mL). The mixture was heated at 105 °C for 24 h and then the reaction mixture was cooled to r.t., quenched with a mixture of $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (5%) and washed successively with a saturated solution of citric acid (50 mL) and H_2O (3 x 100 mL). The organic phase was dried over Na_2SO_4 and concentrated. The residue was chromatographed on silica gel using $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (4%) (for **2**) or $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NEt}_3$ (7:2.8:0.2) (for **3**) as eluents. The blue bands were collected and crystallized from $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ to yield **2** (120 mg, 69%) or **3** (85 mg, 64%) as blue solids.

***meso*-Hexakis[2,3,5,6-tetrafluoro-4-(*N'*-tosylethylenediamino)phenyl][28]hexaphyrin, (2):**

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7.94 – 7.59 (m, 26 H, 4 NHTs, 8 β -H and 12 ArTs), 7.43 (d, $J = 8.1$ Hz, 4H, ArTs), 7.34 (d, $J = 8.1$ Hz, 8H, ArTs), 6.23 (s, 2H, ArNHCH_2), 6.11 (s, 4H,

ArNHCH₂), 4.52 (s, 4H, NH Inner), 3.62 – 3.47 (m, 4H, ArNHCH₂), 3.50 (signal overlapped in water, see Figure SI 29, 8H, ArNHCH₂) 3.12-3.05 (m, 4H, CH₂NHTs), 2.95-2.89 (m, 8H, CH₂NHTs), 2.36 (s, 6H, CH₃), 2.28 (s, 12 H, CH₃). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 149.70 (s), 148.49 – 146.71 (m), 145.50 – 143.28 (m), 142.73, 138.06 (ddd, *J* = 48.7, 27.3, 10.6 Hz), 134.96 (dd, *J* = 30.3, 17.9 Hz), 132.22 – 129.18 (m), 129.68, 128.35 (d, *J* = 12.7 Hz), 126.55, 117.18, 104.61, 96.23, 45.68 – 44.91 (m), 44.91 – 43.27 (m), 44.47 – 41.04 (m), 20.99 (d, *J* = 7.9 Hz). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -166.13 (d, *J* = 19.9 Hz, 4F, *o*-F), -166.94 (s, 8F, *o*-F), -183.45 (d, *J* = 19.7 Hz, 4F, *m*-F), -184.42 (d, *J* = 19.5 Hz, 8F, *m*-F).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.89 – 7.78 (m, 8H, β-H), 7.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 4H, ArTs), 7.70 (d, *J* = 8.2 Hz, 8H, ArTs), 7.34 (d, *J* = 8.2 Hz, 4H, ArTs), 7.18 (d, *J* = 8.2 Hz, 8H, ArTs), 6.81 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H, NHTs), 6.66 (t, *J* = 5.7 Hz, 4H, NHTs), 4.98 (s, 2H, ArNHCH₂), 4.87 (s, 4H, ArNHCH₂), 3.82-3.66 (m, 4H, ArNHCH₂), 3.50-3.45 (m, 8H, ArNHCH₂), 3.28-3.23 (m, 4H, CH₂NHTs), 3.12-3.10 (m, 8H, CH₂NHTs), 2.63 – 2.51 (m, 4H, β-H), 2.39 (s, 6H, CH₃), 2.22 (s, 12H, CH₃).

HRMS-ESI found: 2627.5335 ([M+H]⁺); calculated for C₁₂₀H₉₅F₂₄N₁₈O₁₂S₆ (2627.5312).

***meso*-Hexakis[2,3,5,6-tetrafluoro-4-(*N*'-isopropylethylenediamino)phenyl][28]hexaphyrin, (3):**

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 8H, β-H), 6.14 (s, 2H, ArNHCH₂), 6.04 (s, 4H, ArNHCH₂), 3.37 (signals overlapped in water, see Figure SI 34, 2 and 4 H, ArNHCH₂) 2.91-2.84 (m, 2H, -CH₂NHC(CH₃)₂), 2.76 – 2.73 (m, 4H, -CH₂NHC(CH₃)₂), 1.27-1.18 (m, 4H, β-H), 1.06 (d, *J* = 6.2 Hz, 12H, -C(CH₃)₂), 0.98 (d, *J* = 6.2 Hz, 24H, -C(CH₃)₂). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 178.34, 148.24 – 145.38 (m), 145.83 – 142.56 (m), 138.98 – 136.23 (m), 135.09 (dd, *J* = 32.5, 13.6 Hz), 130.24 – 127.08 (m), 117.35, 103.78 (dd, *J* = 69.8, 61.2 Hz), 63.05 – 61.75 (m), 52.01, 48.03 (d, *J* = 5.7 Hz), 46.64, 44.71, 22.56. ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆): δ -166.19 (d, *J* = 19.7 Hz, 4F, *o*-F), -166.94 (s, 8F, *o*-F), -183.73 (d, *J* = 21.5 Hz, 4F, *m*-F), -184.72 (d, *J* = 20.3 Hz, 4F, *m*-F).

HRMS-ESI found: 1955.7584 ([M+H]⁺); calculated for C₉₆H₉₅F₂₄N₁₈ (1955.7598).

2 Anion binding interaction in organic medium

2.1 UV-Vis spectroscopic titration of chemosensors 1-3 with anions in CHCl₃ and DMSO

The anion binding tests in CHCl₃ and DMSO were carried out at 22 °C and were followed by UV-Vis spectroscopy. Several anions, such as fluoride, chloride, bromide, acetate, dihydrogen

phosphate, nitrate and nitrite (all in the form of tetrabutylammonium salts), were used. Equations (1) and (2) were used for the determination of the affinity constants.²

Non-linear regression for the 1:1 (hexaphyrin: anion) complex (K units are M^{-1})

$$\frac{A}{l} = \frac{[sensor].K.\Delta\epsilon.[Anion]}{1 + K.[Anion]} \quad (1)$$

Non-linear regression for the 1:2 (hexaphyrin: anion) complex (K units are M^{-2})

$$\frac{A}{l} = \frac{[sensor].K11.\Delta\epsilon11.[Anion] + K11.K12.\Delta\epsilon12.[Anion]^2}{1 + K.[Anion] + K11.K12.[Anion]^2} \quad (2)$$

Where A is the absorbance, l the path length, K the affinity constant, $\Delta\epsilon$ is the molar absorptivity coefficient, $[sensor]$ and $[anion]$ are the concentrations of the sensor and anion, respectively.

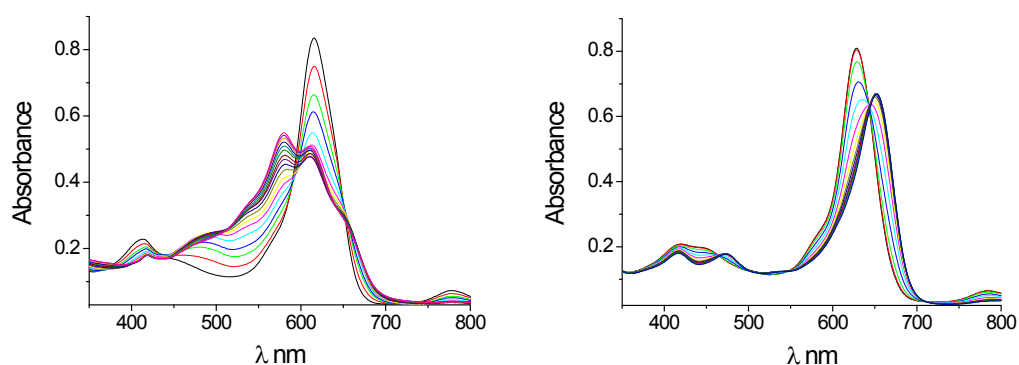


Figure SI 1: Titration examples of **1** with: **left)** fluoride anion in $CHCl_3$; **right)** fluoride anion in DMSO.

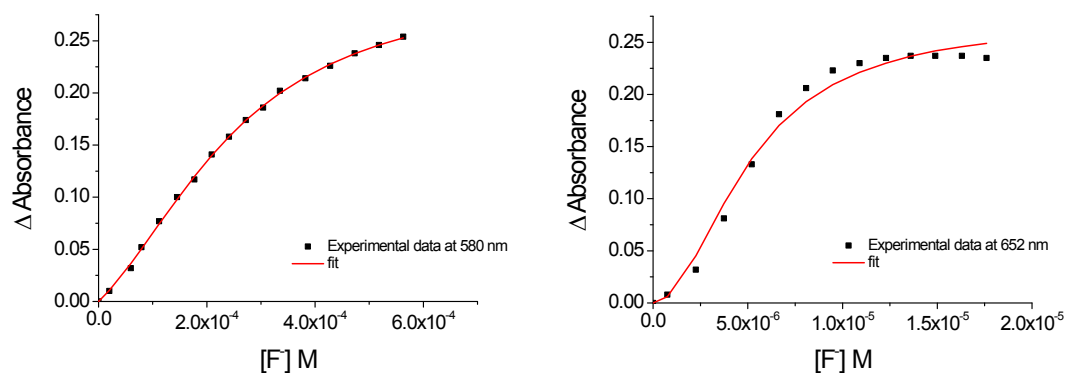


Figure SI 2: Experimental data and fit titration at of compound **1** with: **left)** fluoride anion in $CHCl_3$; **right)** fluoride anion in DMSO.

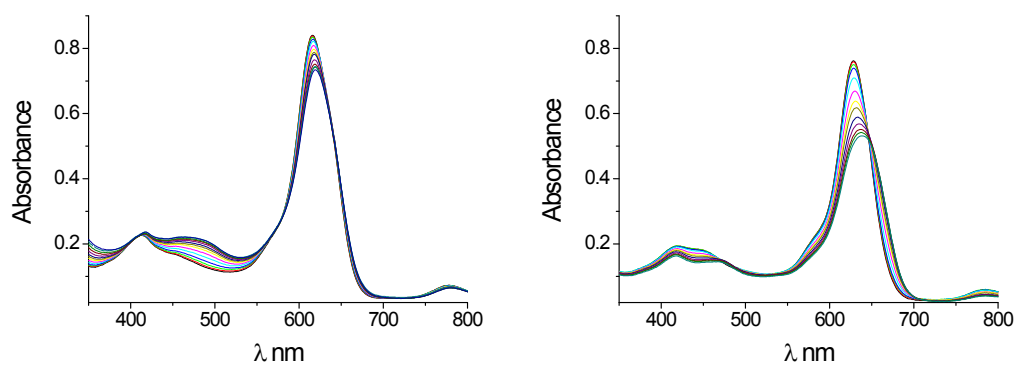


Figure SI 3: Titration examples of **1** with: **left**) acetate anion in CHCl_3 ; **right**) acetate anion in DMSO.

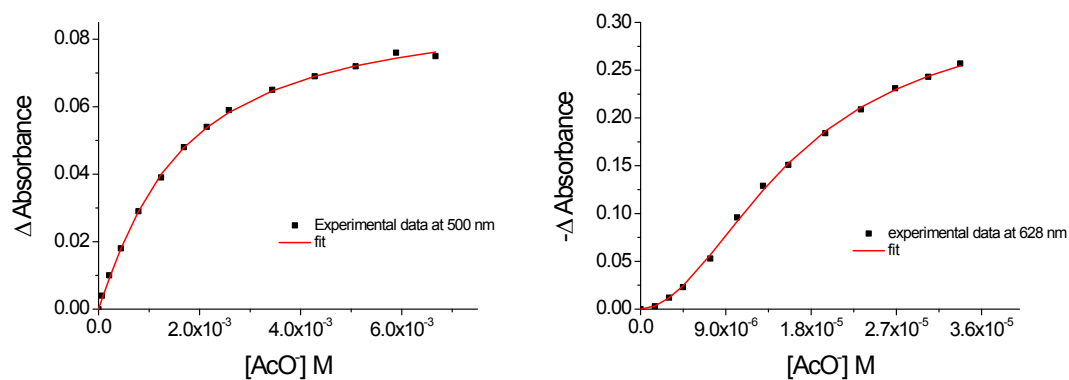


Figure SI 4: Experimental data and fit titration of compound **1** with: **left**) acetate anion in CHCl_3 ; **right**) acetate anion in DMSO.

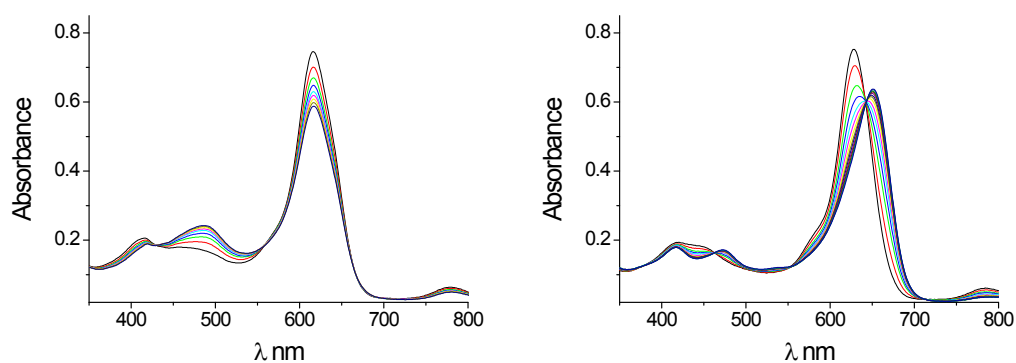


Figure SI 5: Titration examples of **1** with: **left**) dihydrogen phosphate anion in CHCl_3 ; **right**) dihydrogen phosphate in DMSO.

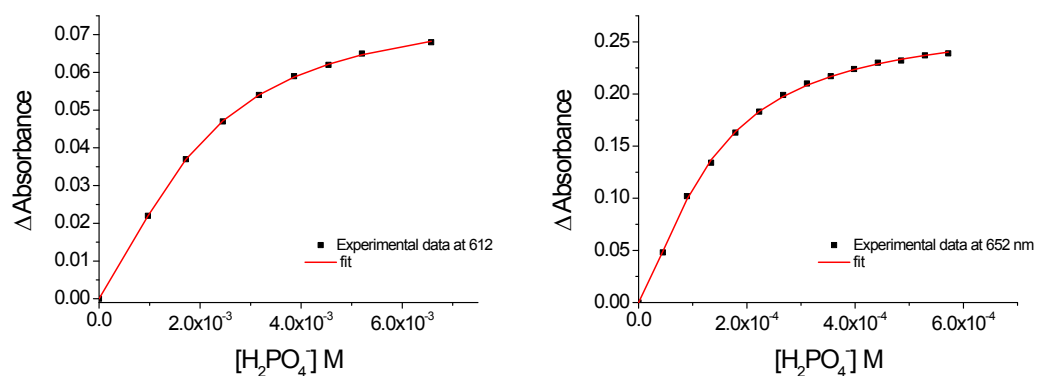


Figure SI 6: Experimental data and fit titration at of compound **1** with: **left)** dihydrogen phosphate anion in CHCl_3 ; **right)** dihydrogen phosphate anion in DMSO.

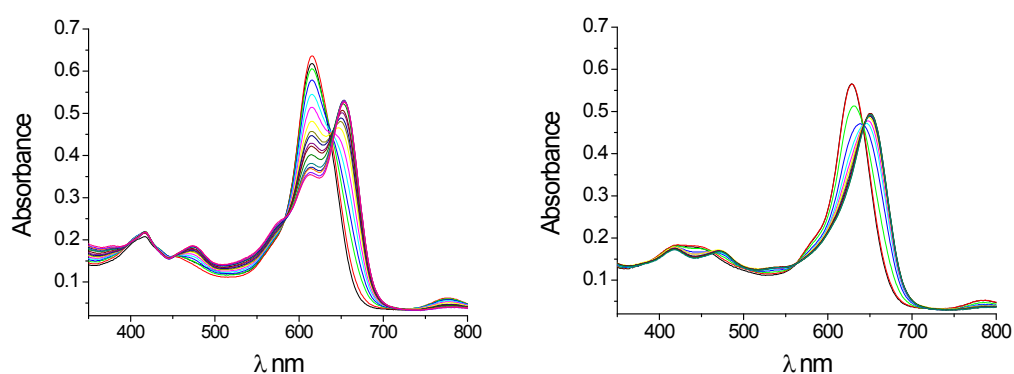


Figure SI 7: Titration examples of **2** with: **left)** fluoride anion in CHCl_3 ; **right)** fluoride anion in DMSO.

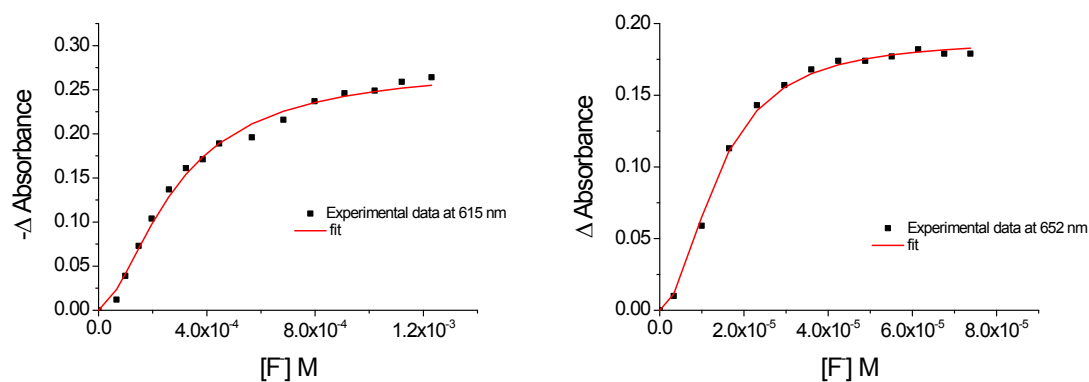


Figure SI 8: Experimental data and fit titration at of compound **2** with: **left)** fluoride anion in CHCl_3 ; **right)** fluoride anion in DMSO.

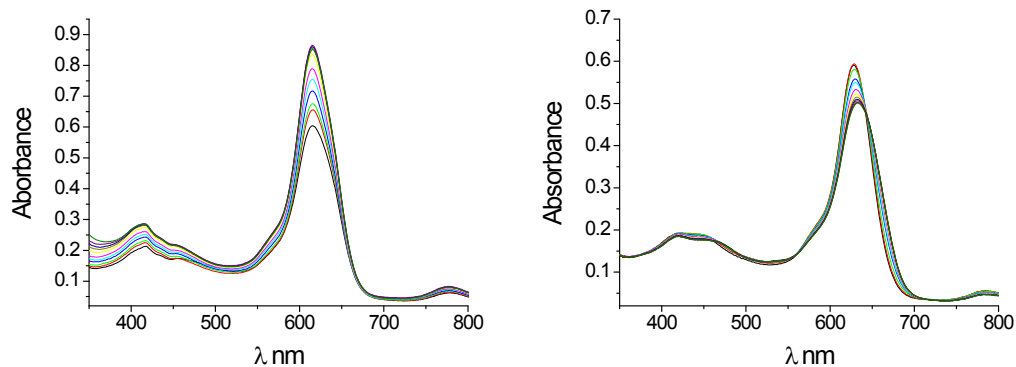


Figure SI 9: Titration examples of **2** with: **left**) acetate anion in CHCl_3 ; **right**) acetate anion in DMSO.

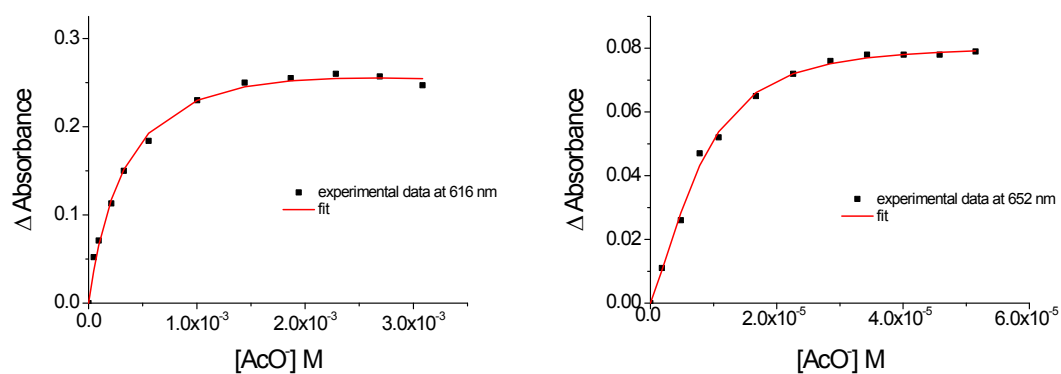


Figure SI 10: Experimental data and fit titration at of compound **2** with: **left**) acetate anion in CHCl_3 ; **right**) acetate anion in DMSO.

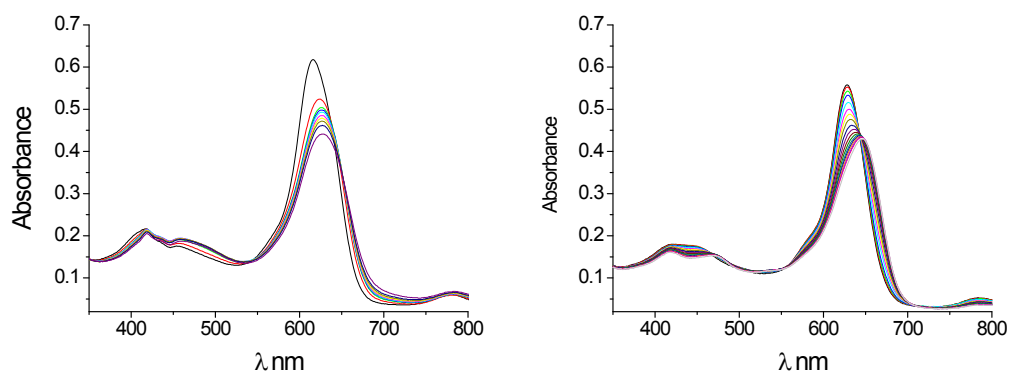


Figure SI 11: Titration examples of **2** with: **left**) dihydrogen phosphate anion in CHCl_3 ; **right**) dihydrogen phosphate in DMSO.

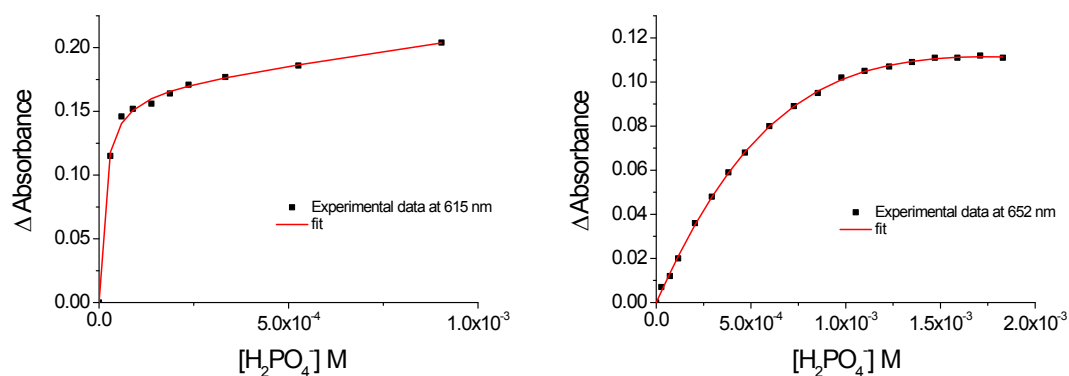


Figure SI 12: Experimental data and fit titration at of compound **2** with: **left**) dihydrogen phosphate anion in CHCl_3 ; **right**) dihydrogen phosphate anion in DMSO.

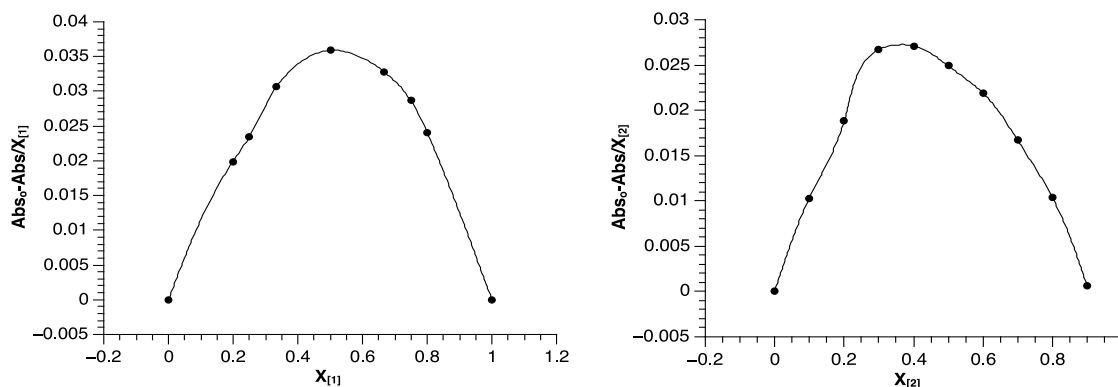


Figure SI 13: Job plot for compounds **1** (left) and **2** (right) with Fluoride anion in DMSO. The total concentration used for compounds **1** and **2** was 1×10^{-6} and the plots were achieved from variations in absorption at 630 and 650 nm, respectively.

2.2 ^1H NMR spectroscopic titration studies involving the neutral or protonated forms of hexaphyrins 1-3

The anion binding studies were carried out in CDCl_3 and DMSO-d_6 and using ^1H NMR spectroscopy. The titrations were performed using solutions (around 1 mM) of each hexaphyrin and then adding between 0.1 to 2.5 equivalents of the TBA salts of various test anions. The variation of the signals corresponding to the NH protons was used to infer the main interactions established between the hexaphyrin and the anion (e.g., hydrogen bonding vs. deprotonation).

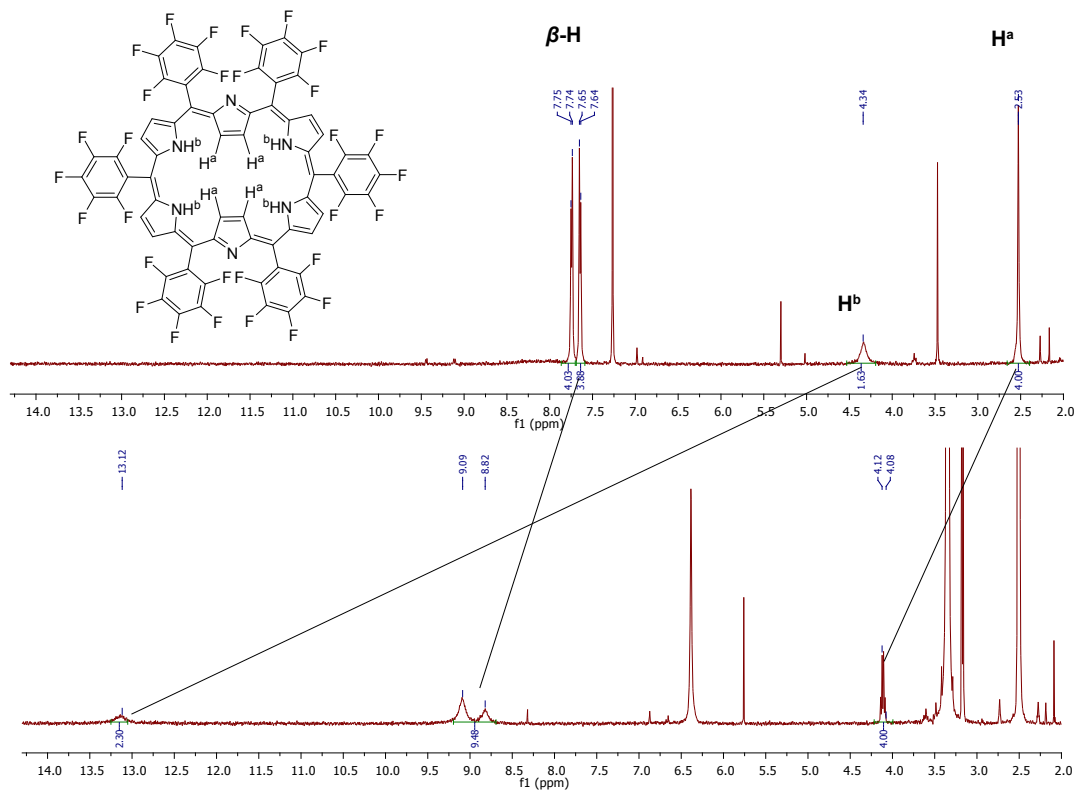


Figure SI 14: ^1H NMR spectra of **1** in CDCl_3 (up) and DMSO-d_6 (down).

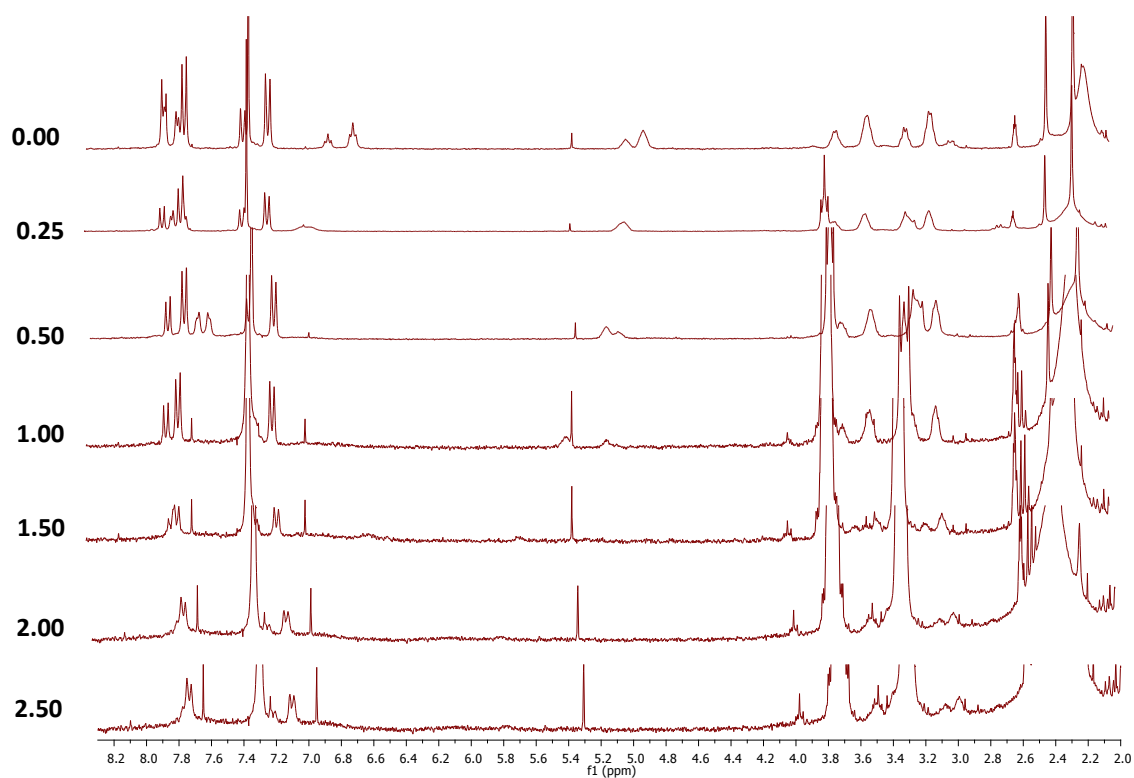


Figure SI 15: ^1H NMR spectra of compound **2** in CDCl_3 upon addition of fluoride.

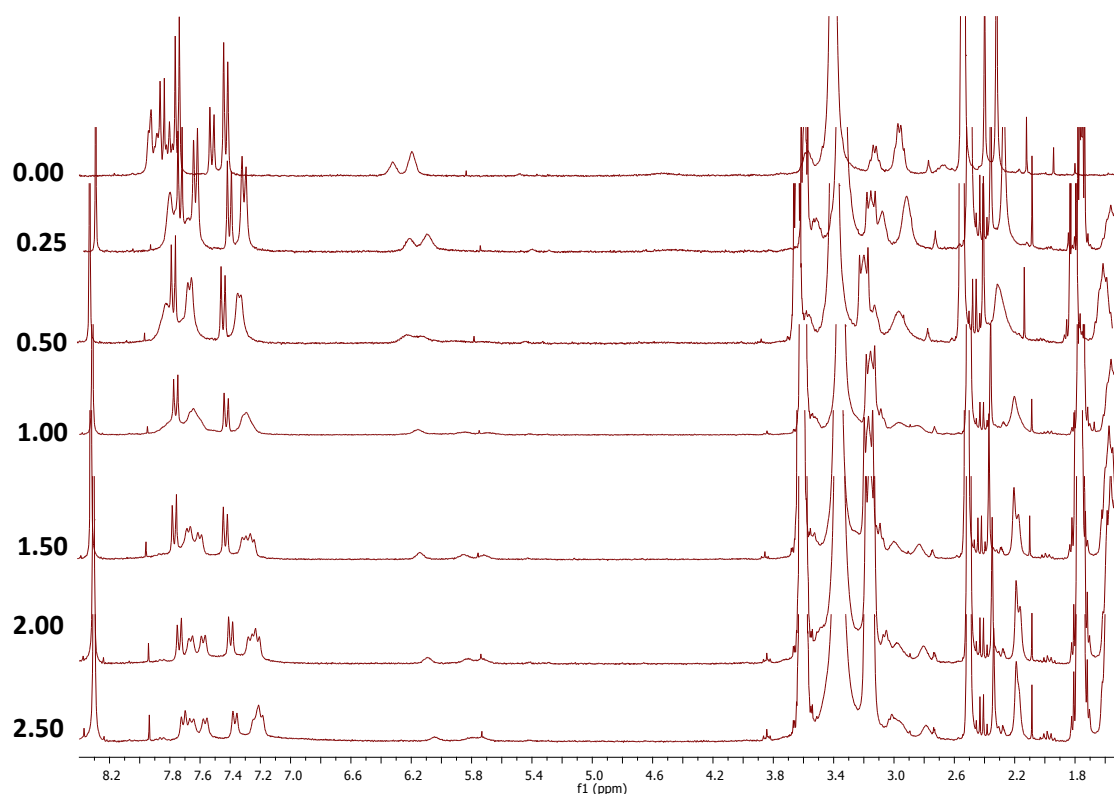


Figure SI 16: ^1H NMR spectra of compound **2** in DMSO upon addition of fluoride.

2.3 Molecular dynamic simulations methods:

Once all chemical compounds were properly parameterized, a cubic box was built around hexaphyrin molecules with a distance of 9 nm from its center. Following the 2:1 proportion used in experimental procedures, two molecules of anion were randomly inserted, so as tetrabutylammonium, to guarantee a proper neutral environment. Next, the boxes were filled with CHCl_3 or DMSO. The systems were then carefully minimized and restraint forces were applied to solute in a NVT ensemble, followed by a NPT ensemble in order to guarantee a proper thermodynamical behavior. The systems were simulated through 10 ns in the absence of restraints, allowing interactions between ions and hexaphyrin to be calculated throughout time. For all simulations, integration step of 2fs and LINCS algorithm was used along a cut-off radius of 1nm for all non-bonded interactions. Each system was simulated in triplicates using random position for ions insertion.

2.3.1 Binding modes of **3** and AcO^- in DMSO:

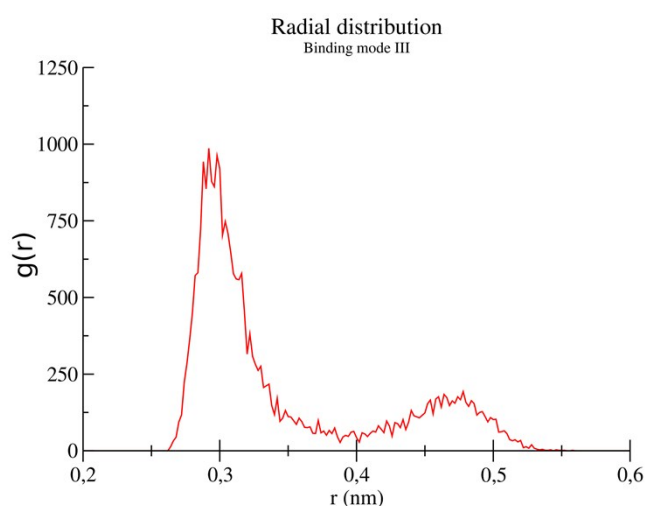
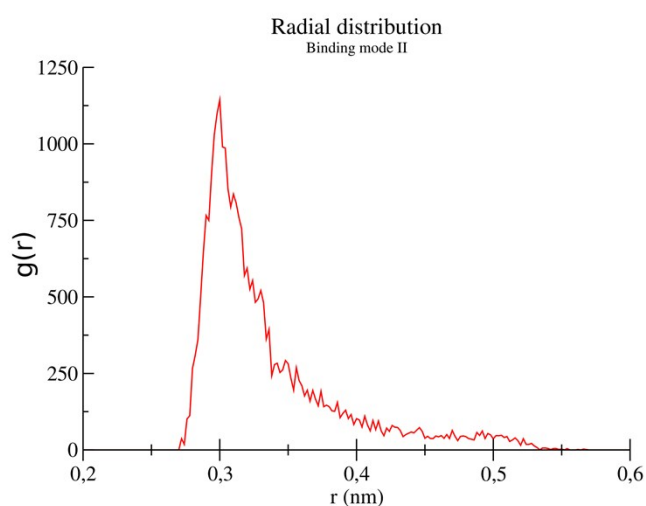
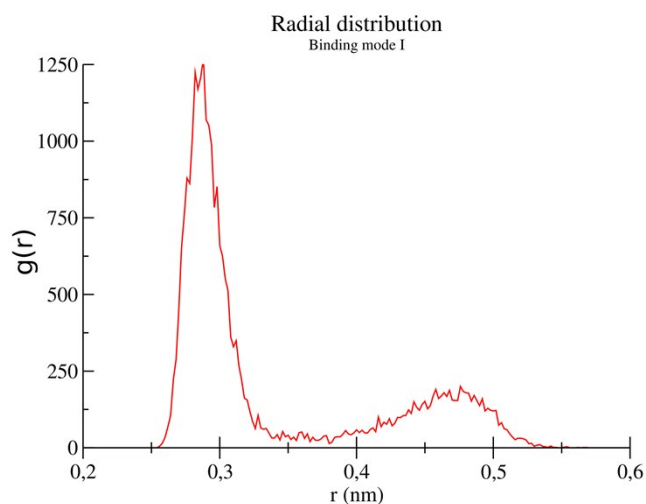


Figure SI 17: Binding mode I (upper), binding mode II (middle) and binding mode III (lower). Each binding mode was obtained from independent simulations and combined for a single illustration. Radial distribution function was calculated between hexaphyrin **3** N atoms and acetate oxygen atoms.

2.4 Colorimetric response

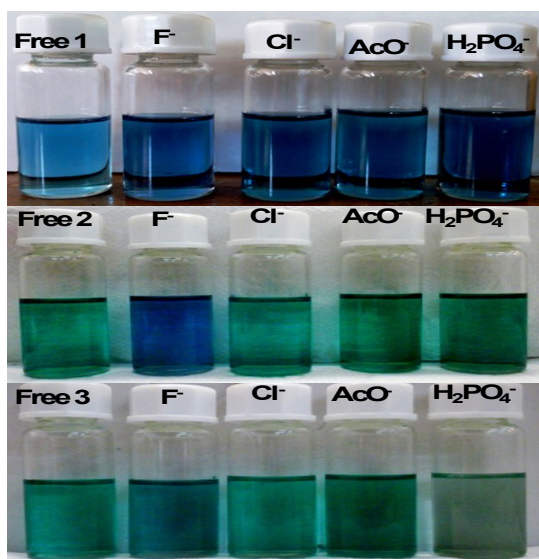


Figure SI 18: Changes in the color of DMSO solutions of hexaphyrins 1-3 ($\approx 5.7 \mu\text{M}$) upon addition of different anion solutions, as tetrabutylammonium salts ($60 \mu\text{M}$).

3 Anion-receptor interactions in aqueous medium

Apparatus: piezoelectric quartz crystals were 9 MHz AT-cut HC-6/U with gold electrodes deposited over a chromium layer (ICM-International Crystal Manufacturing Co, Inc). A spin coater (Süss Delta 10 BM) was used to coat the quartz crystals with a chloroform or tetrahydrofuran solution of the selected hexaphyrin. The quartz crystal was inserted on a Teflon cell coupled to a glass cup able to hold 10 mL of the liquid sample. The glass cell had an external jacket through which circulated water at the desired temperature. Figure SI16 shows the experimental layout used in the adsorption experiments. The crystal was connected to an oscillator (ICM-International Crystal Manufacturing Co, Inc) and the frequency was recorded on a PC connected by GPIB to a frequency counter (Leader LF827).

Procedure: After coating, the quartz crystal was left for two days drying at room temperature. The coating amount is related to the observed frequency decrease due to coating (F_{coating}). The coated quartz crystal was inserted in the Teflon cell (coated face up), and 10,00 mL of distilled water were added to the glass cup. The water circulating on the external jacket of the cell was at 22 °C. The frequency of the quartz crystal was recorded. Successive additions of precisely measured volumes of the desired anion standard solution were added in sequence to the water. For each addition, frequency was recorded after stabilization, and the difference between

this reading and the initial frequency, recorded when the crystal was in contact with distilled water, was computed (Δf).

Langmuir model, for the case of adsorption processes can be translated by the following expression:

$$\frac{1}{[Anion]_{ad}} = \frac{1}{K[Anion]_{\infty}} \times \frac{1}{[Anion]_{eq}} + \frac{1}{[Anion]_{\infty}}$$

Where $[Anion]_{ad}$ is the molar adsorption density of the Anion of molecular mass M_{Anion} on the coating, with molecular mass $M_{coating}$, $[Anion]_{\infty}$ is adsorbed anion at saturation, and $[Anion]_{eq}$ is the equilibrium concentration of the anion in solution.

The piezoelectric sensor allows us to obtain Δf , the observed frequency decrease on the coated crystal at equilibrium, and $\Delta f_{coating}$, which is the frequency decrease due to coating, which are proportional to the mass of the ion adsorbed on the surface of the quartz crystal, and to the amount of the hexaphyrin that coated the piezoelectric quartz crystal, respectively.

By plotting $\frac{\Delta f_{coating} \times M_{Anion}}{\Delta f \times M_{coating}}$ vs $\frac{1}{[Anion]_{eq}}$ the value of K can be found.

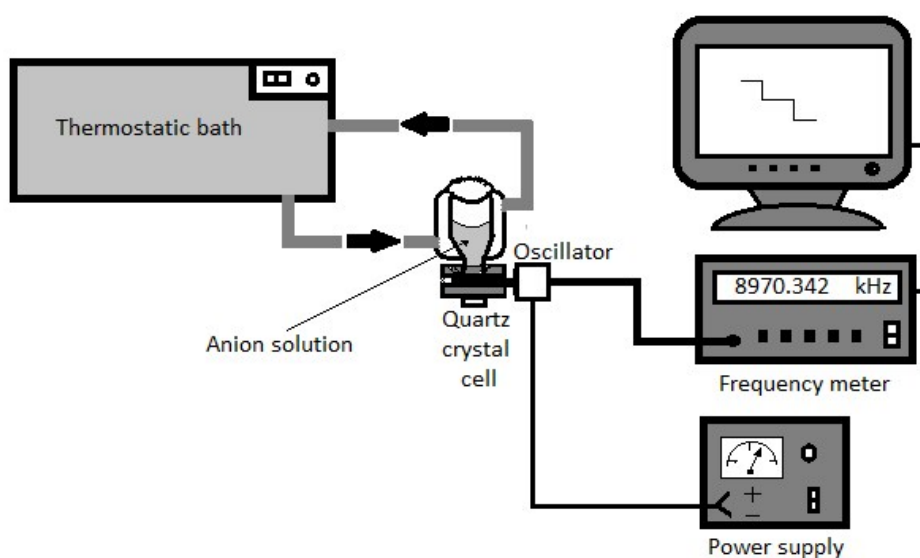


Figure SI 19: Experimental layout containing a piezoelectric quartz crystal coated with hexaphyrins 1, 2 or 3.

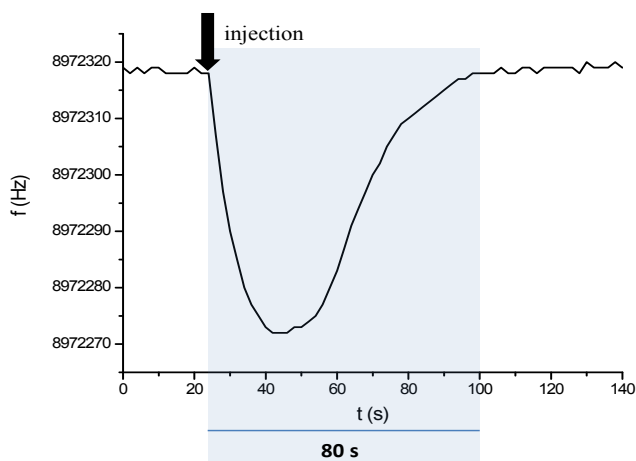


Figure SI 20: Frequency shift seen for a piezoelectric sensor made with **2**, before and after exposition to 0.5 mL of a 5.0×10^{-5} mol L⁻¹ aqueous fluoride solution

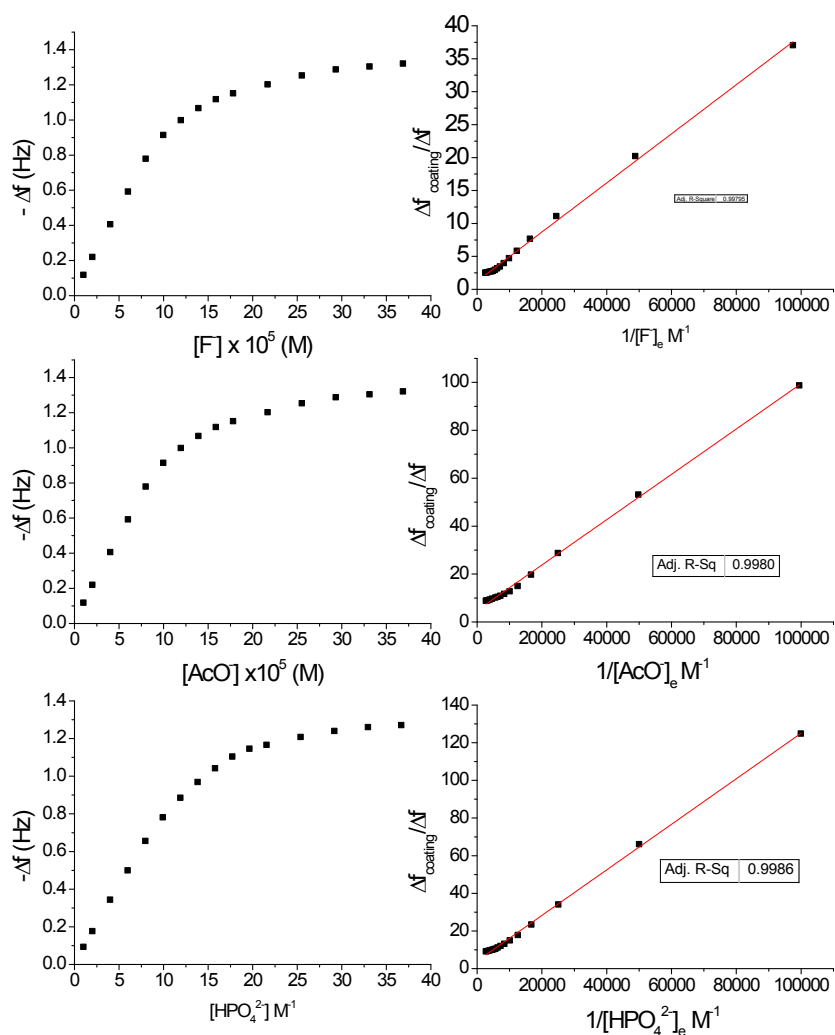


Figure SI 21: Adsorption isotherm ($T=22.0$ °C) for compound **1** deposited onto the electrode of the piezoelectric quartz crystal, which was in contact with an aqueous solution of the corresponding anion.

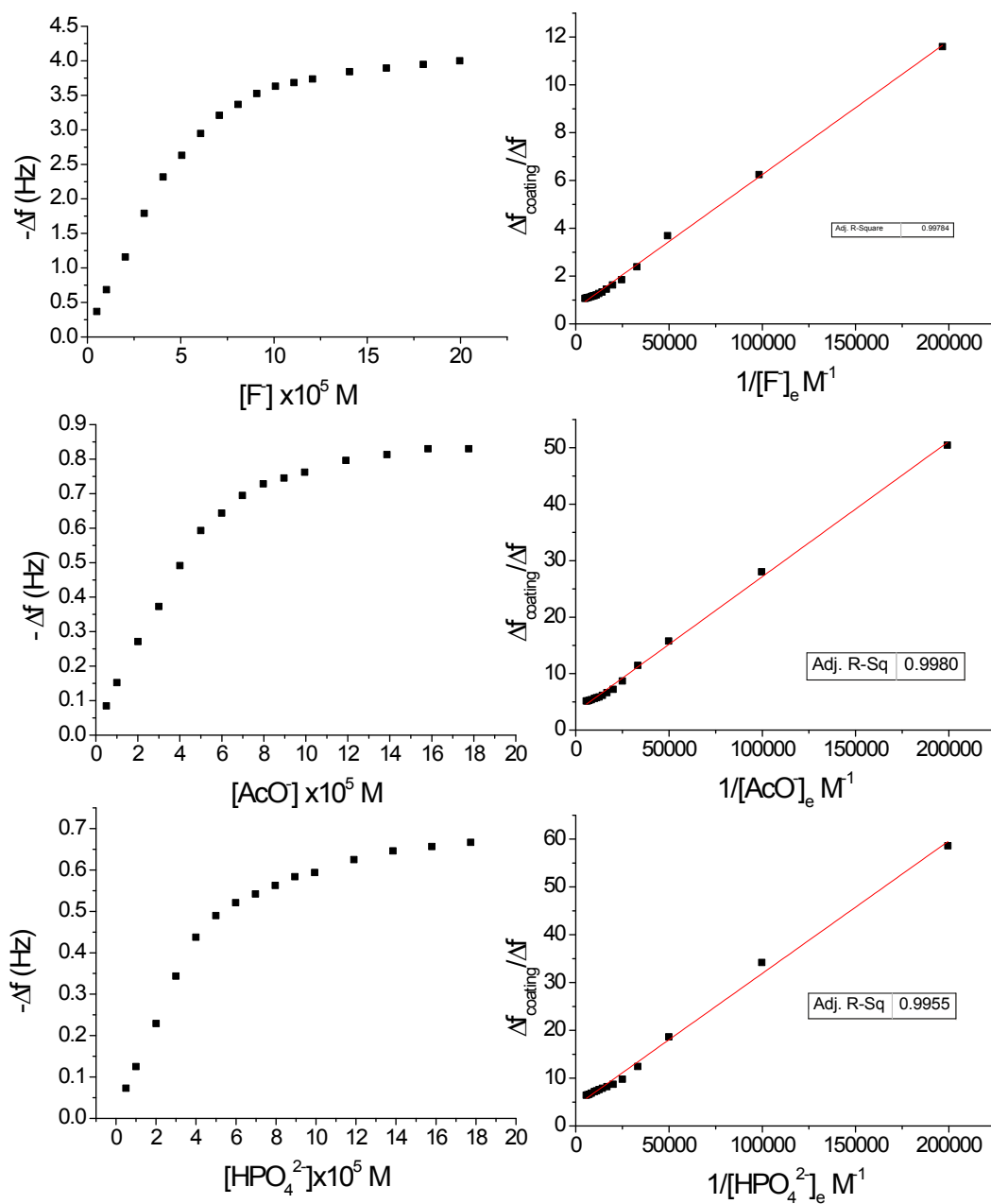


Figure SI 22: Adsorption isotherm ($T=22.0$ °C) for compound **2** deposited onto the electrode of the piezoelectric quartz crystal, which was in contact with an aqueous solution of the corresponding anion.

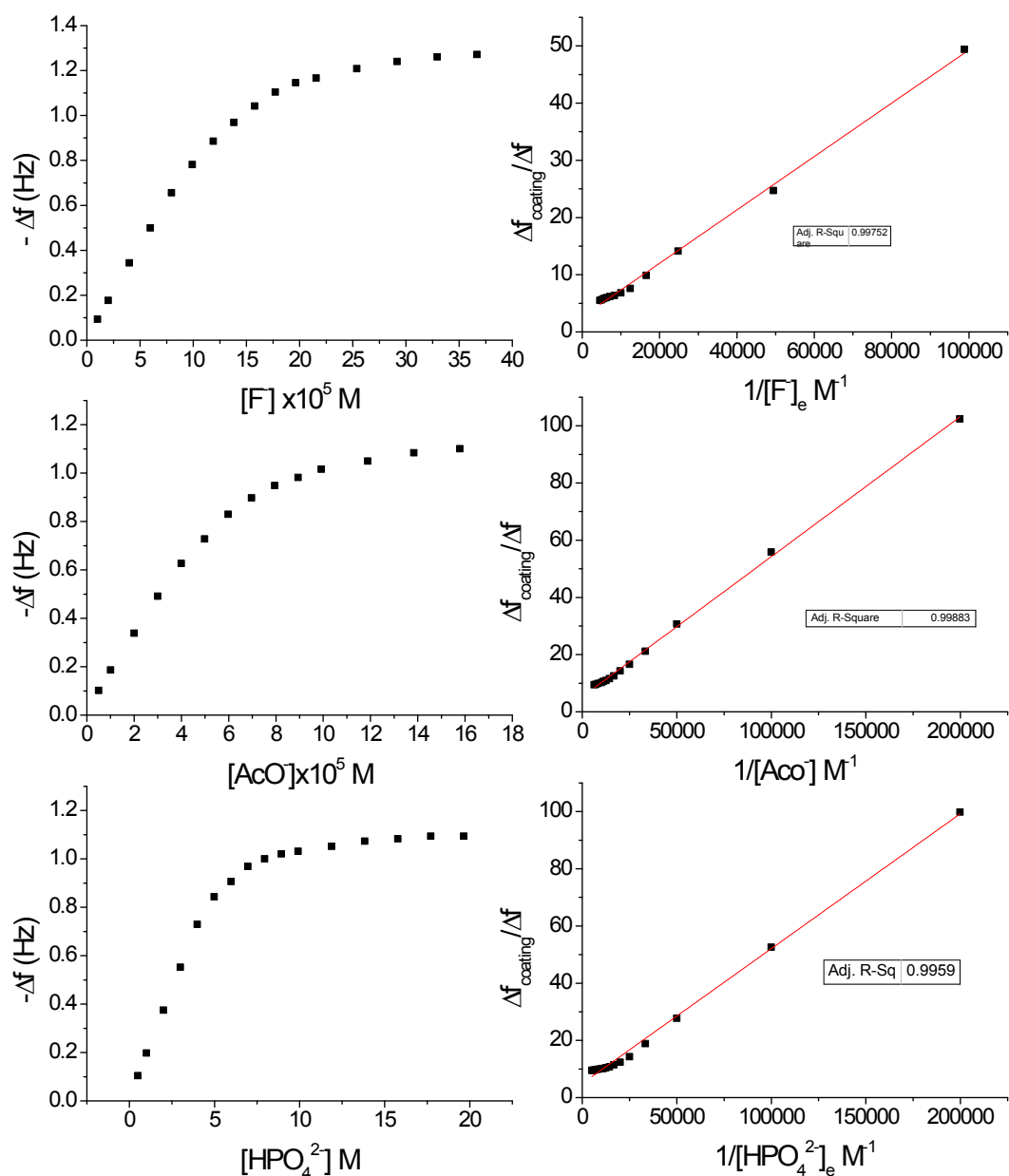


Figure SI 23: Adsorption isotherm ($T = 22.0\text{ }^{\circ}\text{C}$) of compound **3** deposited onto the electrode of the piezoelectric quartz crystal, which was in contact with an aqueous solution of the corresponding anion.

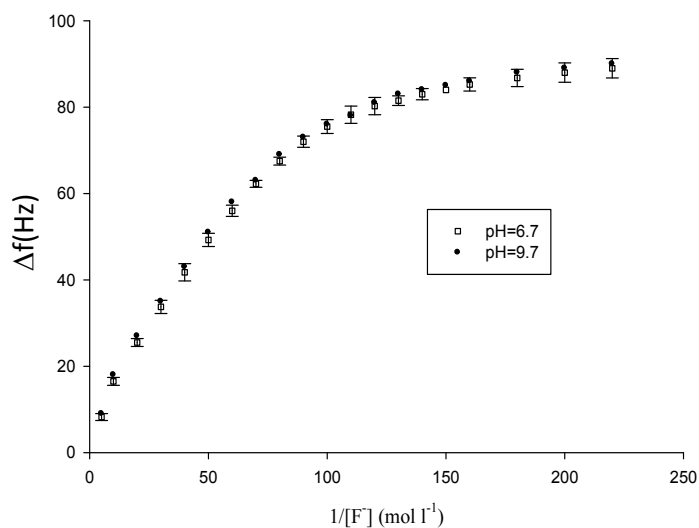


Figure SI 24: Adsorption isotherm ($T = 22.0\text{ }^{\circ}\text{C}$) of compound **2** deposited onto the electrode of the piezoelectric quartz crystal, which was in contact with an aqueous solution of sodium fluoride, at pH 6.7 and 9.7.

4 NMR spectra and mass spectrometric data for all compounds

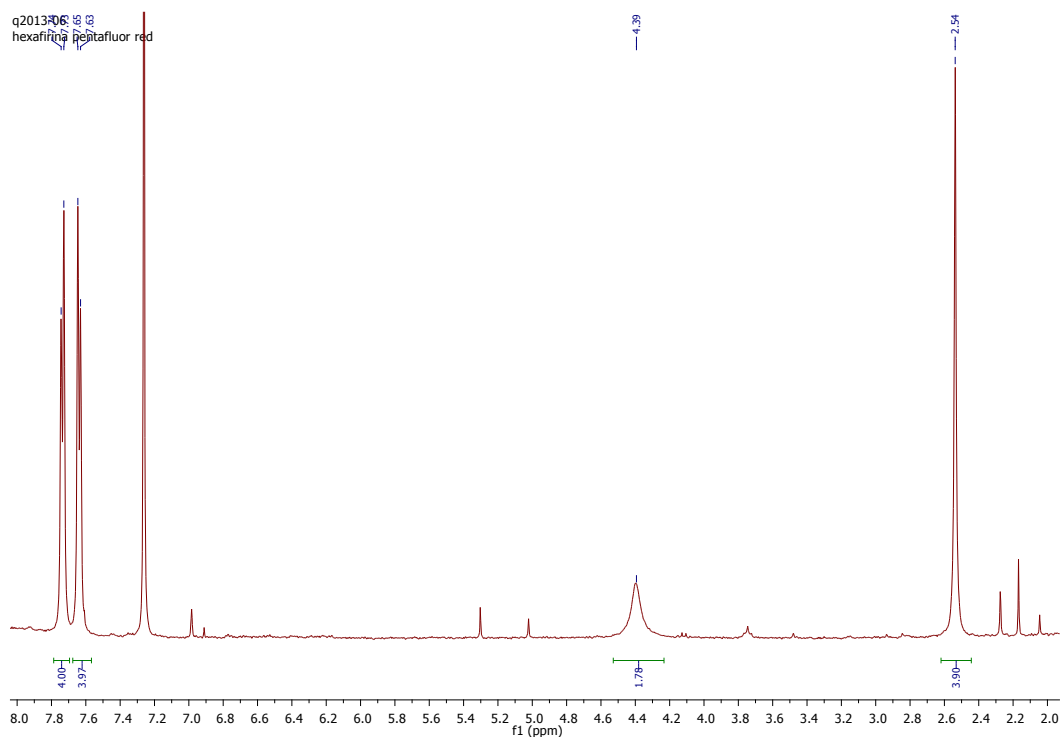


Figure SI 25: ^1H NMR spectrum of compound **1** in CDCl_3

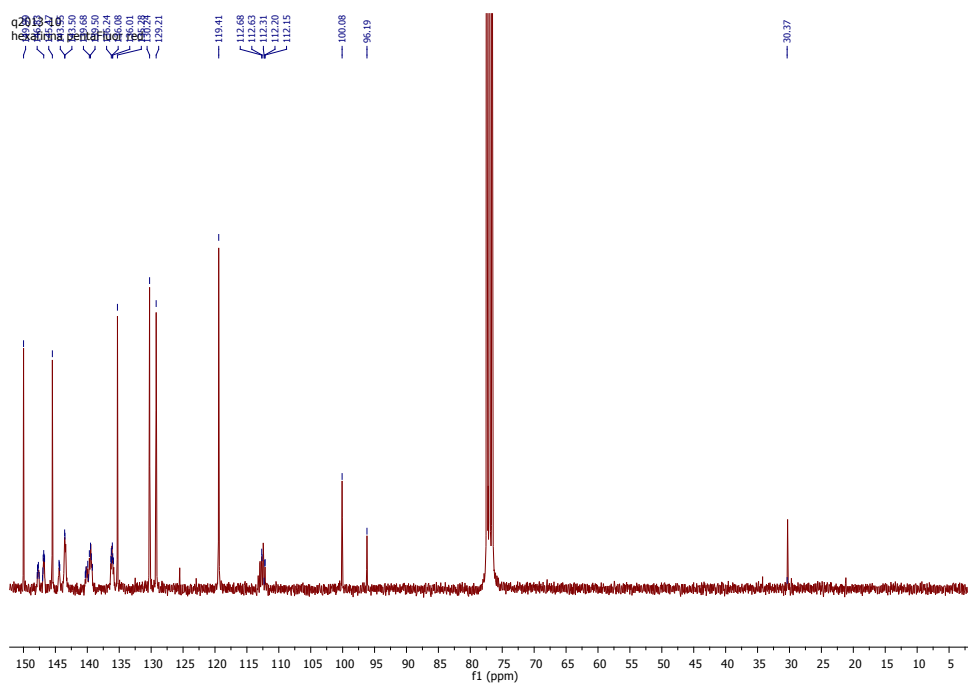


Figure SI 26: ^{13}C NMR spectrum of compound **1** in CDCl_3

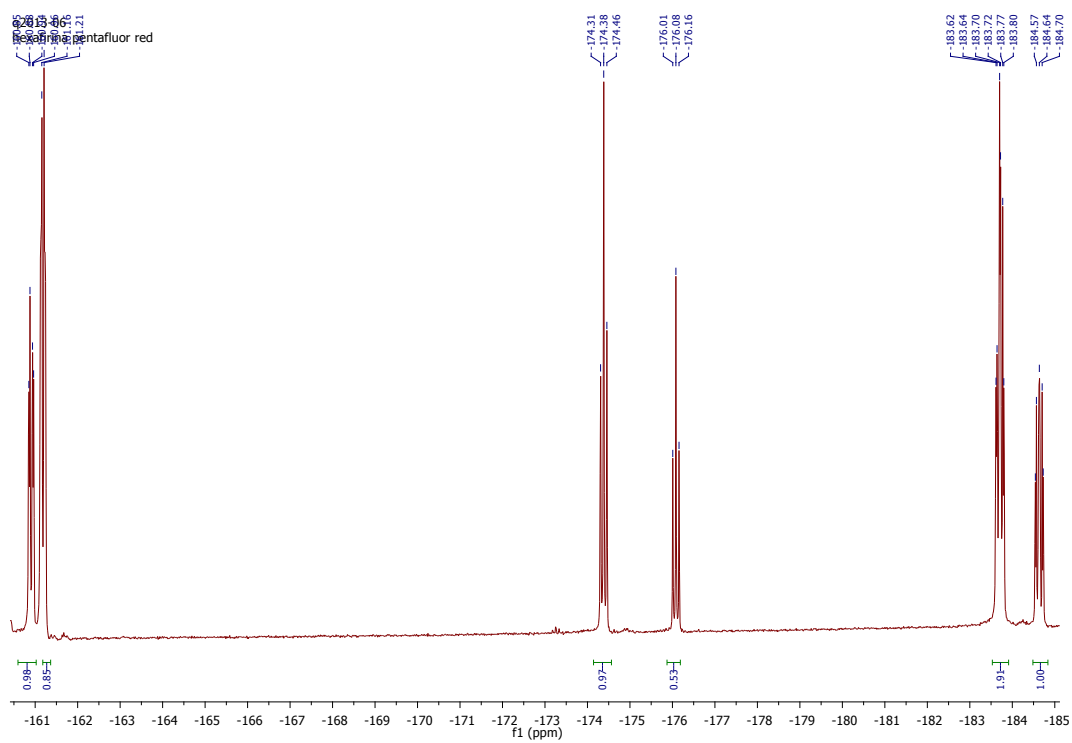


Figure SI 27: ^{19}F NMR spectrum of compound **1** in CDCl_3

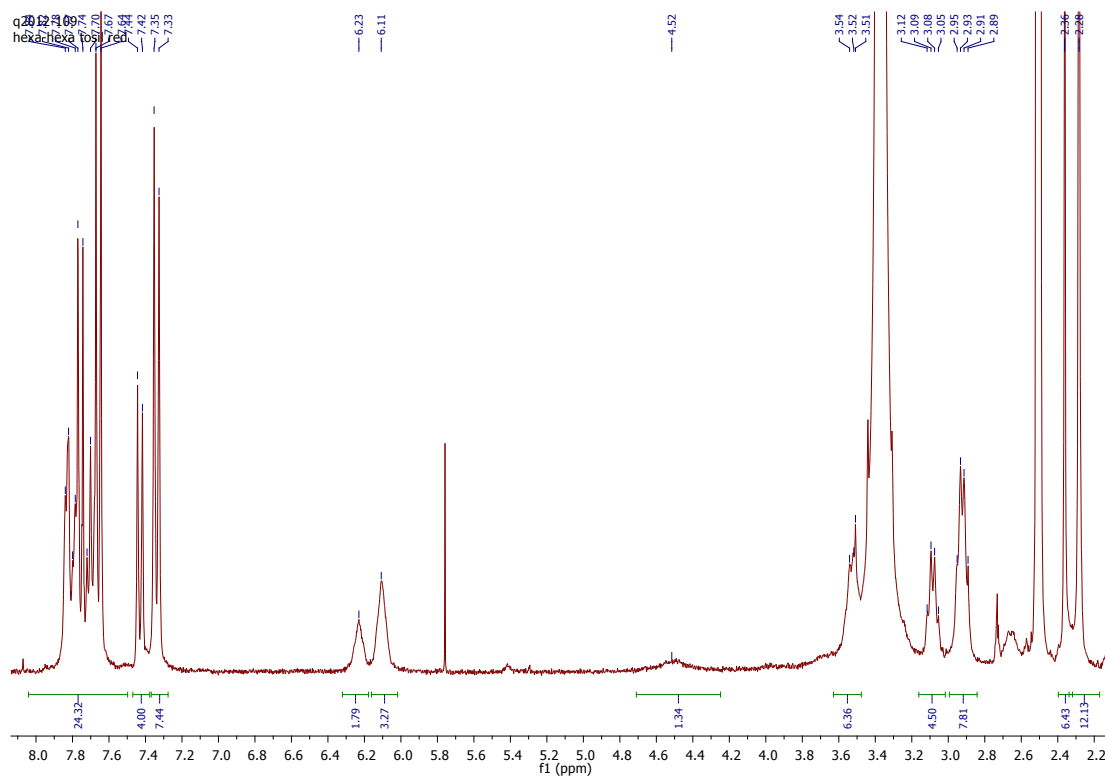


Figure SI 28: ^1H NMR spectrum of compound **2** in $\text{DMSO-}d_6$

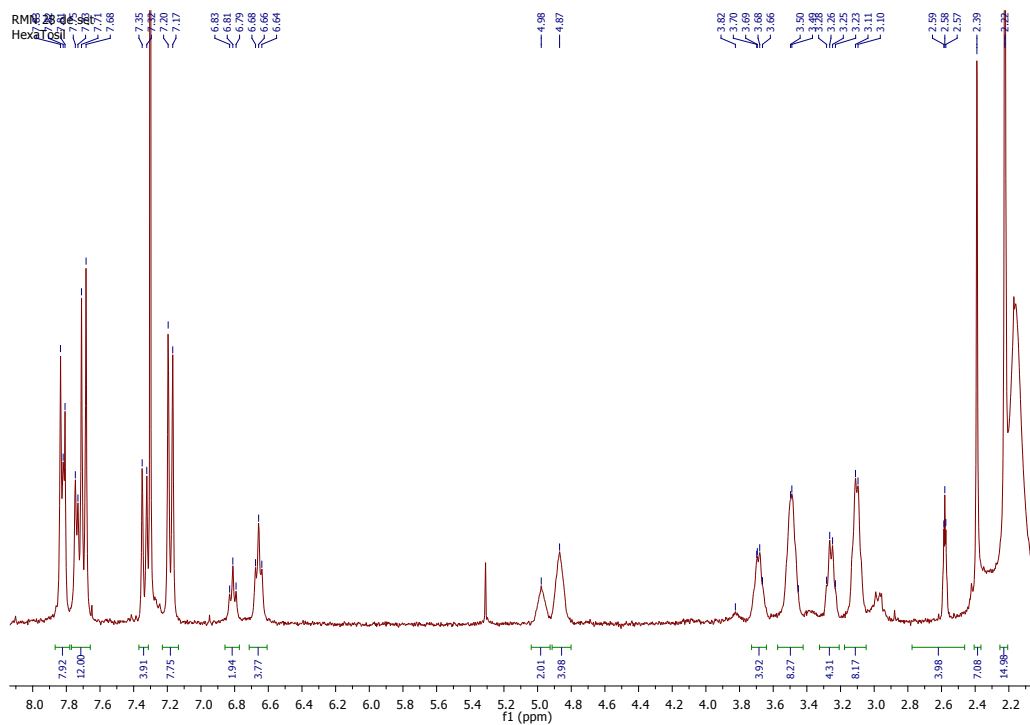


Figure SI 29: ^1H NMR spectrum of compound **2** in CDCl_3

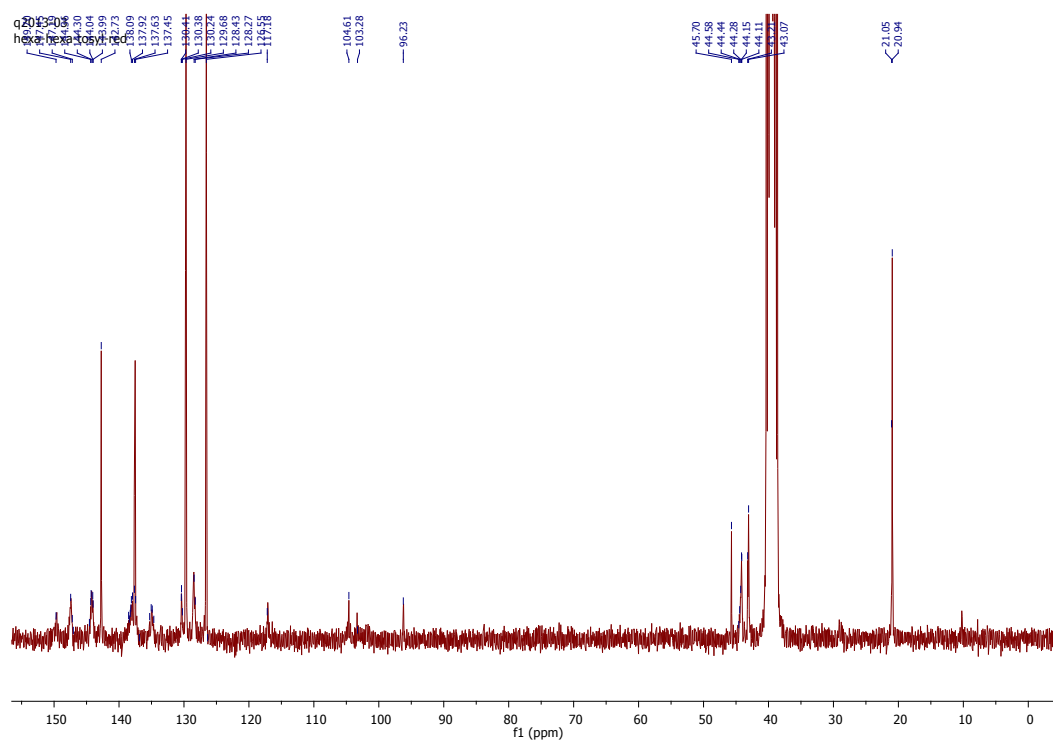


Figure SI 30: ^{13}C NMR spectrum of compound **2** in $\text{DMSO-}d_6$

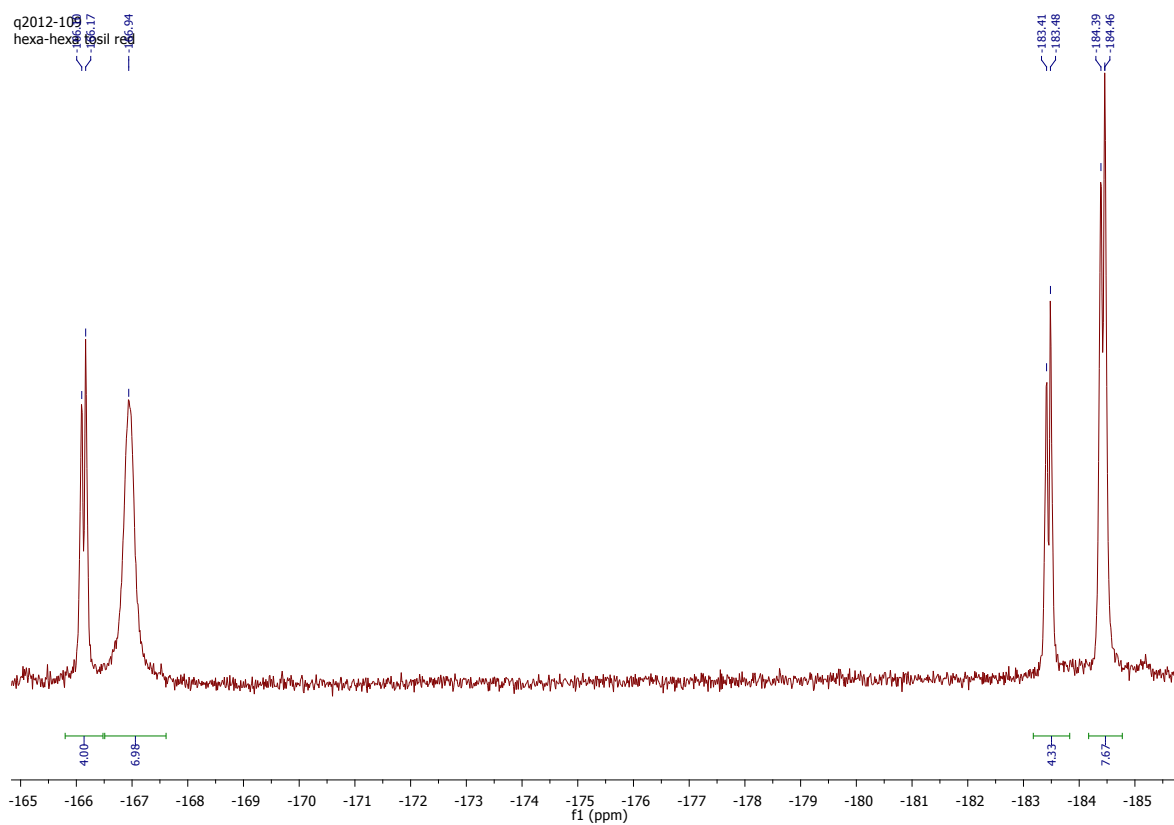


Figure SI 31: ^{19}F NMR spectrum of compound **2** in $\text{DMSO-}d_6$

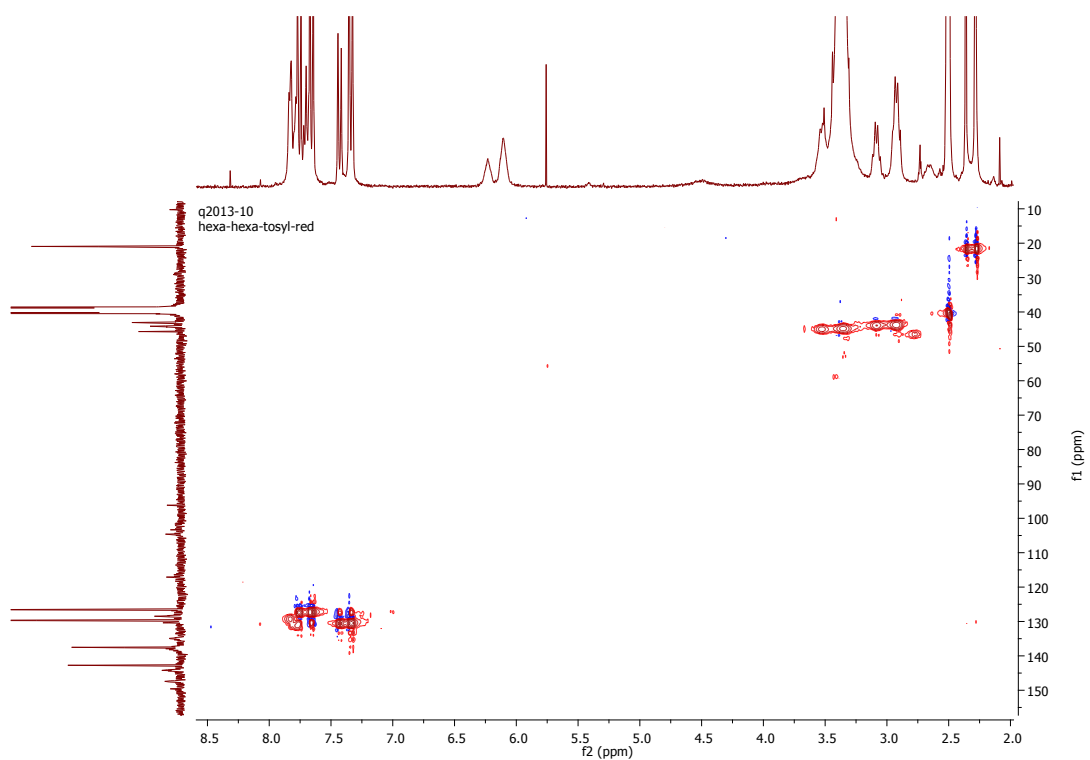


Figure SI 32: HSQC spectrum of compound **2** in DMSO- d_6

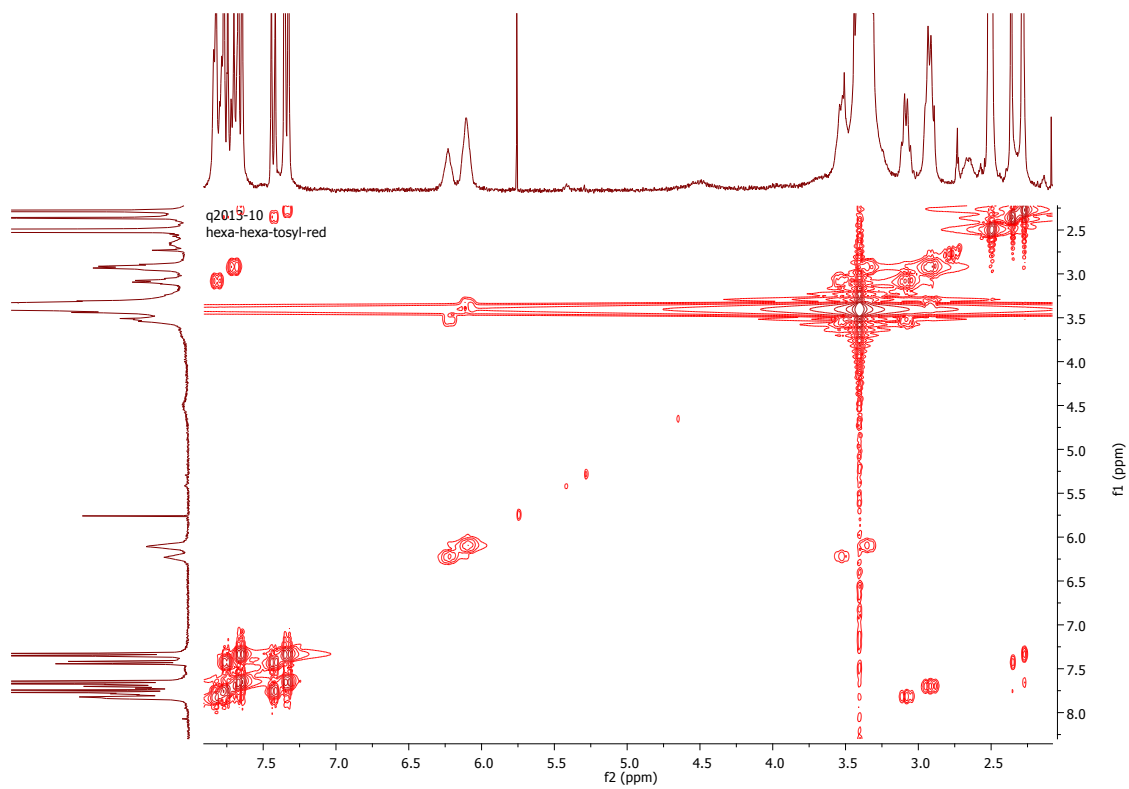


Figure SI 33: COSY spectrum of compound **2** in DMSO- d_6

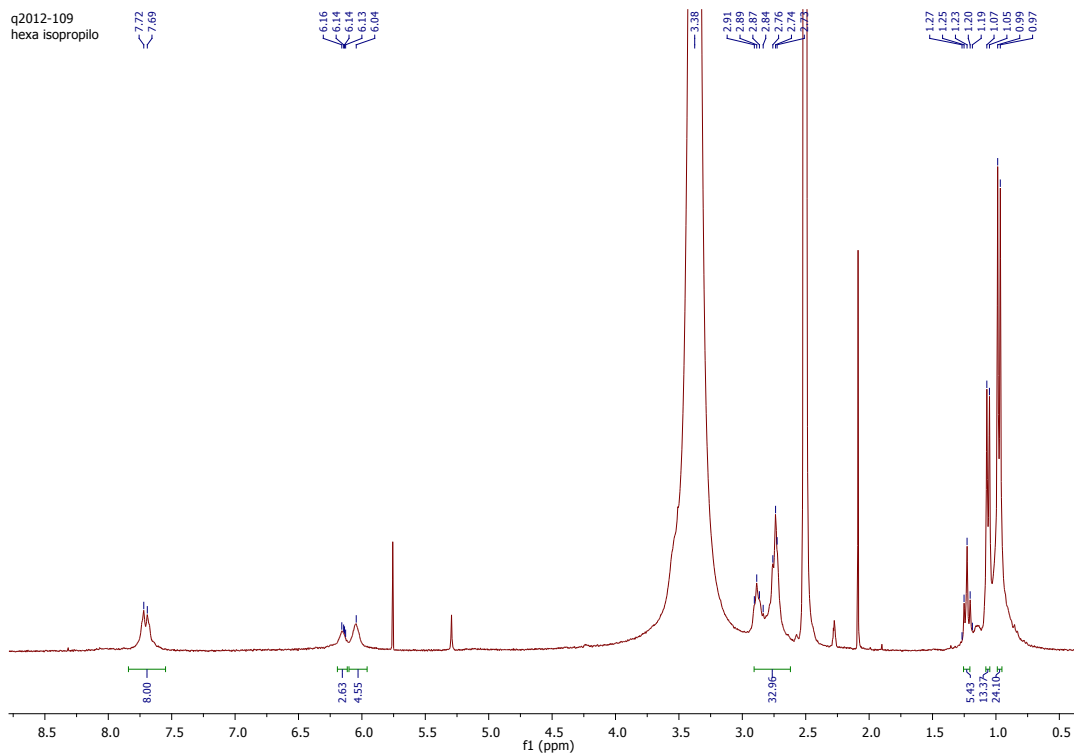


Figure SI 34: ^1H NMR spectrum of compound **3** in $\text{DMSO-}d_6$

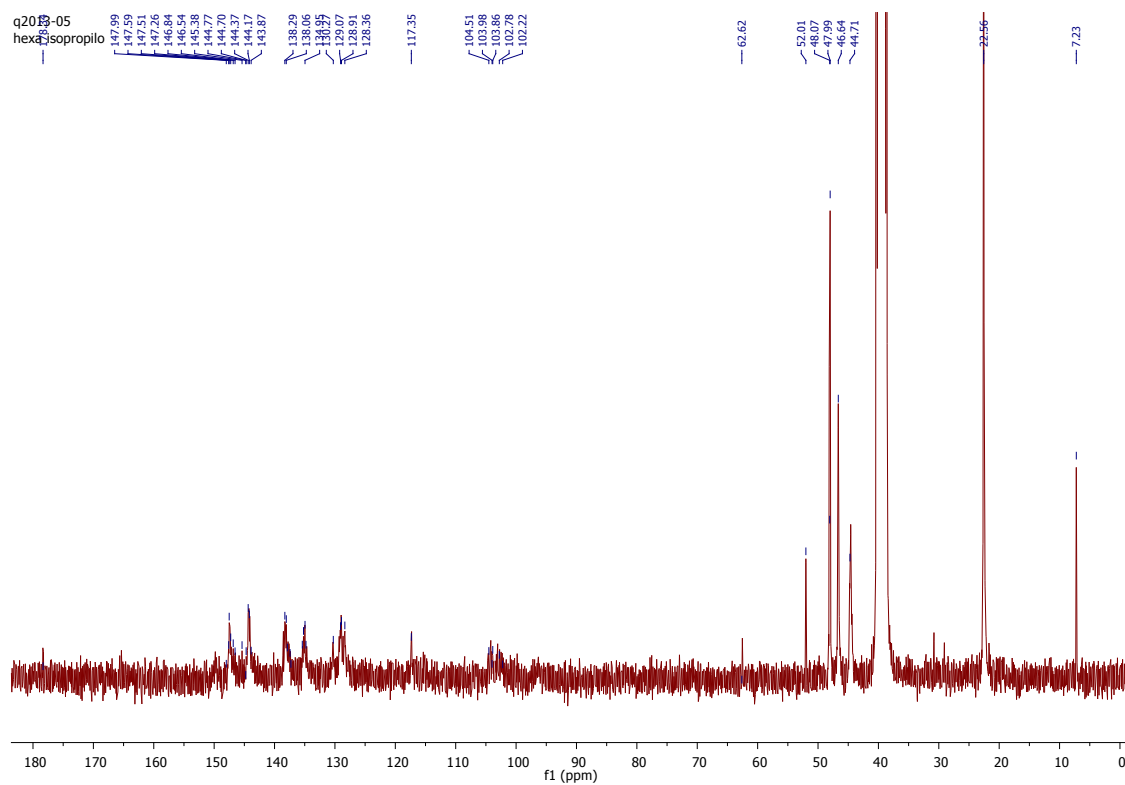


Figure SI 35: ^{13}C NMR spectrum of compound **3** in $\text{DMSO-}d_6$

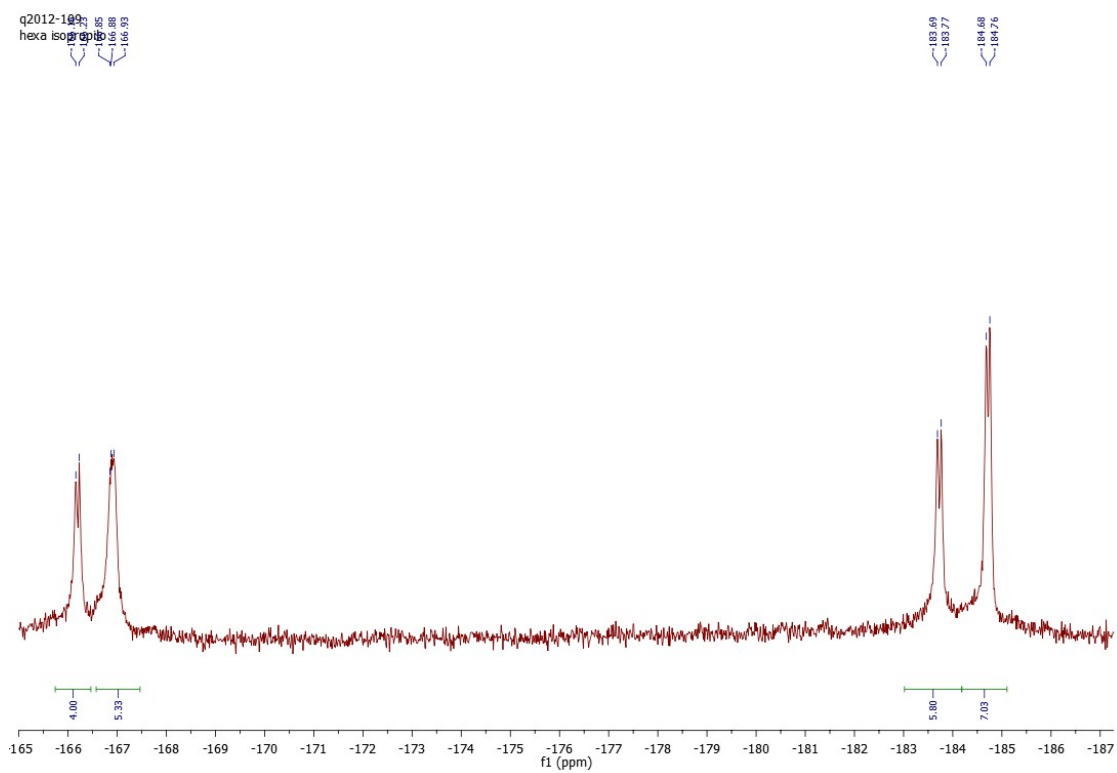


Figure SI 36: ^{19}F NMR spectrum of compound **3** in $\text{DMSO-}d_6$

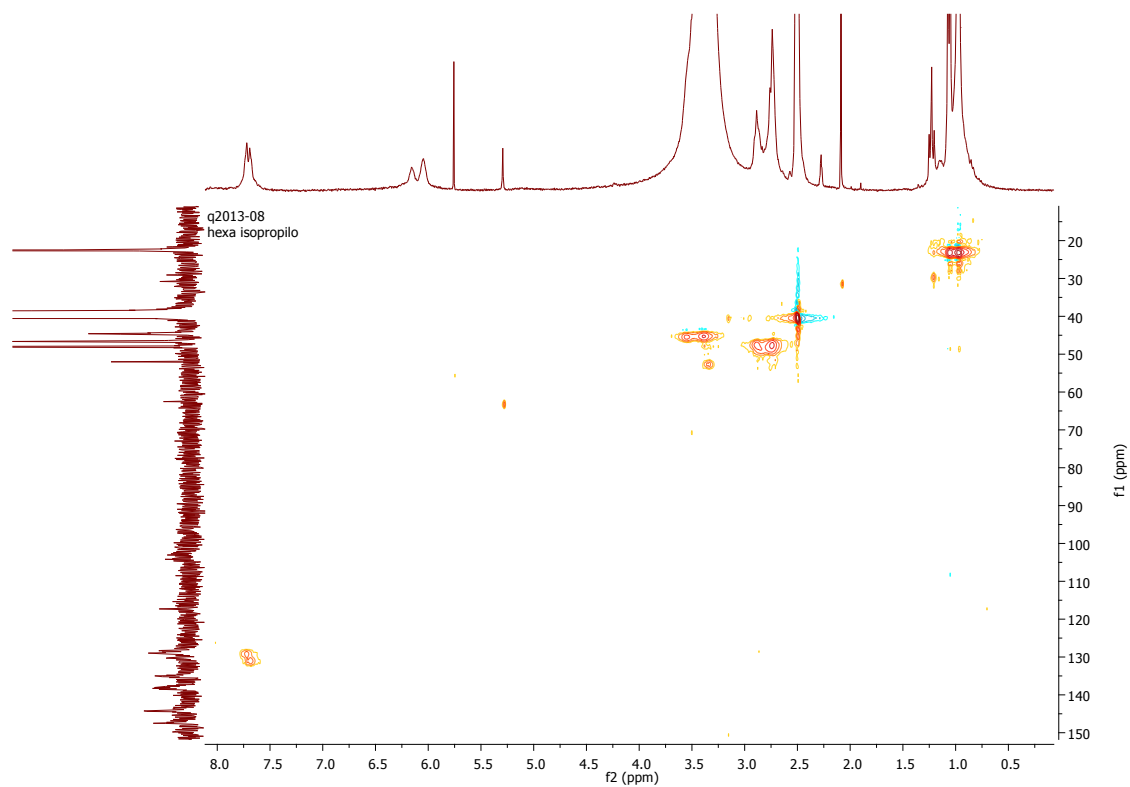


Figure SI 37: HSQC spectrum of compound **3** in $\text{DMSO-}d_6$

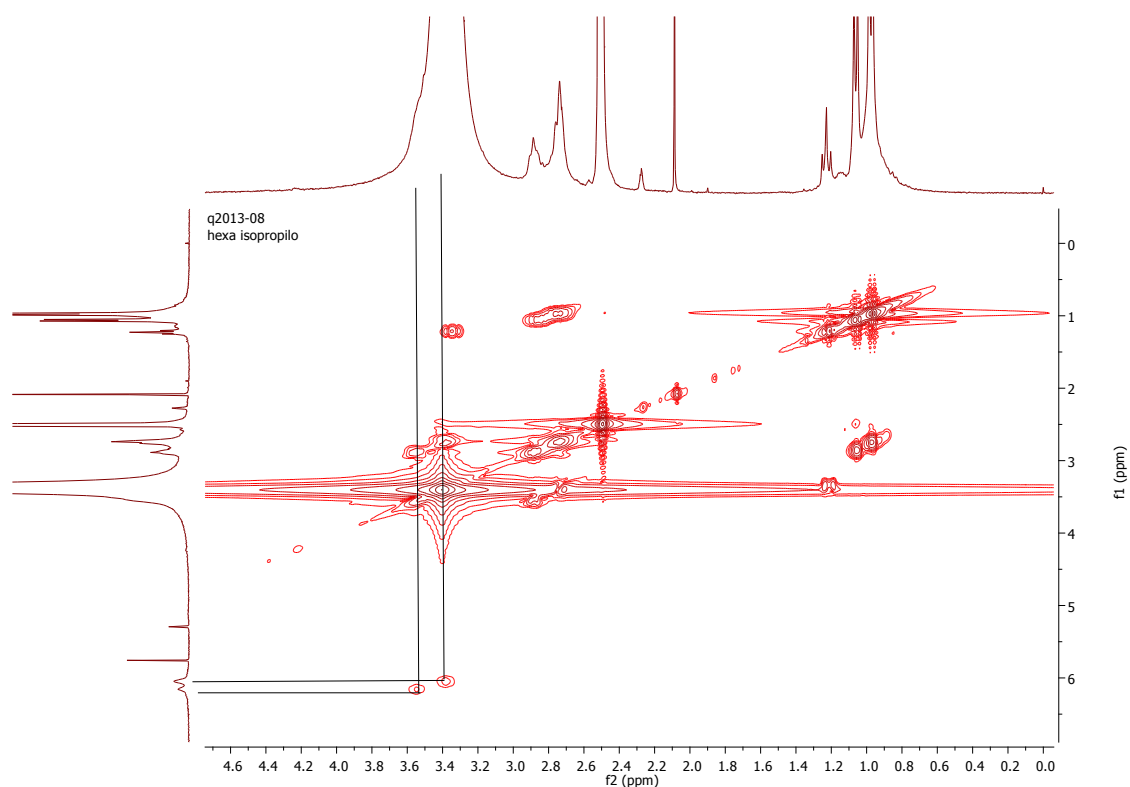


Figure SI 38: COSY spectrum of compound 3 in DMSO- d_6 .

Mass Spectrum Molecular Formula Report

Meas. m/z	#	Formula	Score	m/z	err [mDa]	err [ppm]	mSigma	rdb	e ⁻ Conf	N-Rule
2625.52241	1	C 121 H 95 F 24 N 17 O 12 S 6	100.00	2625.52816	5.75	2.19	304.0	71.0	odd	ok
	2	C 120 H 93 F 24 N 18 O 12 S 6	12.44	2625.51559	-6.82	-2.60	306.0	71.5	even	ok
2627.53352	1	C 120 H 95 F 24 N 18 O 12 S 6	100.00	2627.53124	-2.28	-0.87	282.1	70.5	even	ok
	2	C 120 H 94 F 24 N 18 O 12 S 6	0.00	2626.52341	-7.15	-2.72	555.6	71.0	odd	ok
	3	C 121 H 93 F 24 N 18 O 11 S 6	0.00	2621.52067	-7.50	-2.85	557.1	72.5	even	ok
	4	C 121 H 94 F 24 N 18 O 11 S 6	0.00	2622.52850	0.12	0.05	557.1	72.0	odd	ok
	5	C 121 H 95 F 24 N 18 O 11 S 6	0.00	2623.53632	7.67	2.92	557.1	71.5	even	ok
	6	C 121 H 94 F 24 N 17 O 12 S 6	0.00	2624.52034	-8.67	-3.30	557.2	71.5	even	ok
	7	C 121 H 95 F 24 N 17 O 12 S 6	0.00	2625.52816	-1.53	-0.58	557.3	71.0	odd	ok
	8	C 121 H 96 F 24 N 17 O 12 S 6	0.00	2626.53599	5.44	2.07	557.3	70.5	even	ok
	9	C 121 H 95 F 23 N 18 O 12 S 6	0.00	2620.53283	4.90	1.86	558.0	72.0	odd	ok
	10	C 121 H 96 F 23 N 18 O 12 S 6	0.00	2621.54066	12.54	4.77	558.0	71.5	even	ok

Figure SI 39: Mass spectrum molecular formula report of compound 2.

Mass Spectrum Molecular Formula Report

Meas. m/z	#	Formula	Score	m/z	err [mDa]	err [ppm]	mSigma	rdb	e ⁻ Conf	N-Rule
1953.74614	1	C 98 H 93 F 22 N 19	58.41	1953.75046	4.31	2.21	481.4	51.0	odd	ok
	2	C 96 H 93 F 24 N 18	100.00	1953.74419	-1.96	-1.00	490.6	47.5	even	ok
1955.75844	1	C 96 H 95 F 24 N 18	100.00	1955.75984	1.40	0.72	130.0	46.5	even	ok
	2	C 98 H 95 F 22 N 19	0.02	1955.76611	7.67	3.92	137.8	50.0	odd	ok

Figure SI 40: Mass spectrum molecular formula report of compound 3.

Mass Spectrum Molecular Formula Report

Analysis Info

Analysis Name D:\Data\AUAVEIRO\AS12299331_000002.d
Sample Name FF03
Comment

Electrospray (ESI)

Acquisition Date 12/3/2012 1:01:27 PM
Instrument apex-Qe

Acquisition Parameter

Capillary Exit 300.0 V
Skimmer 1 120.0 V

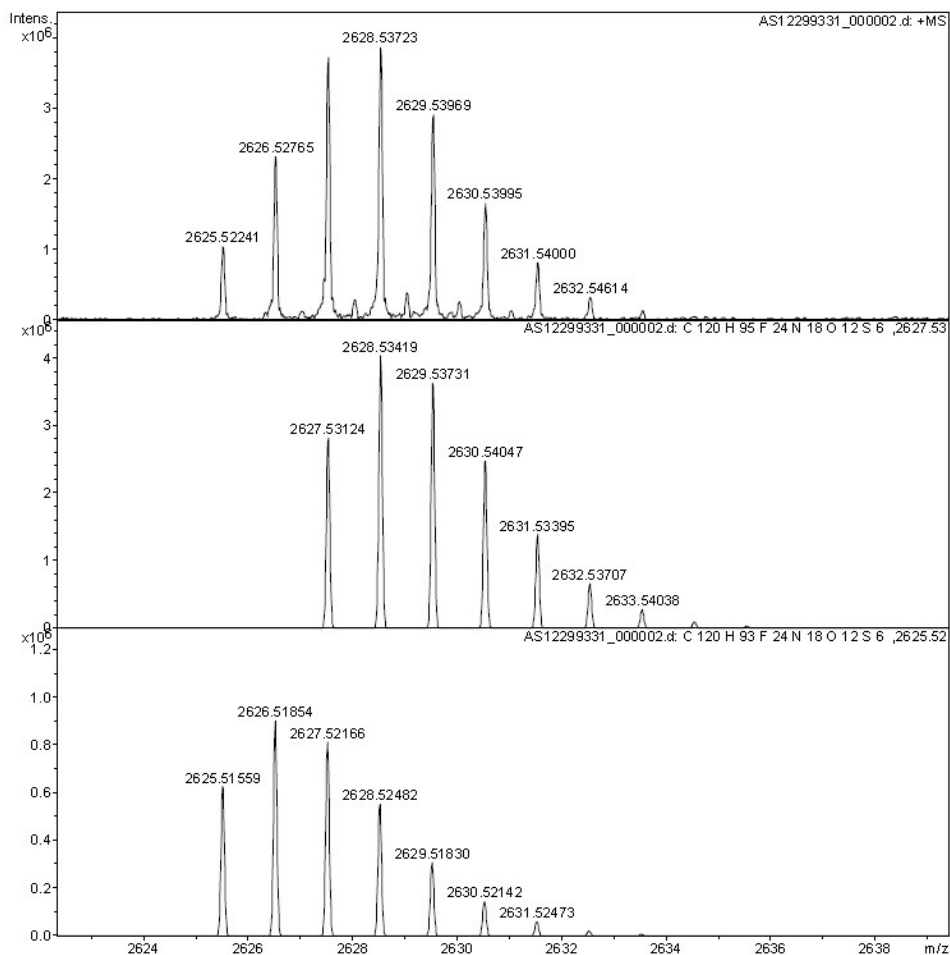


Figure SI 41: Compound 2 molecular envelop compared with their calculated isotopic patterns.

Mass Spectrum Molecular Formula Report

Analysis Info

Analysis Name D:\Data\AUAVEIRO\AS12299347_000001.d
Sample Name FF18
Comment

Electrospray (ESI)

Acquisition Date 12/3/2012 4:18:50 PM
Instrument apex-Qe

Acquisition Parameter

Capillary Exit 300.0 V
Skimmer 1 50.0 V

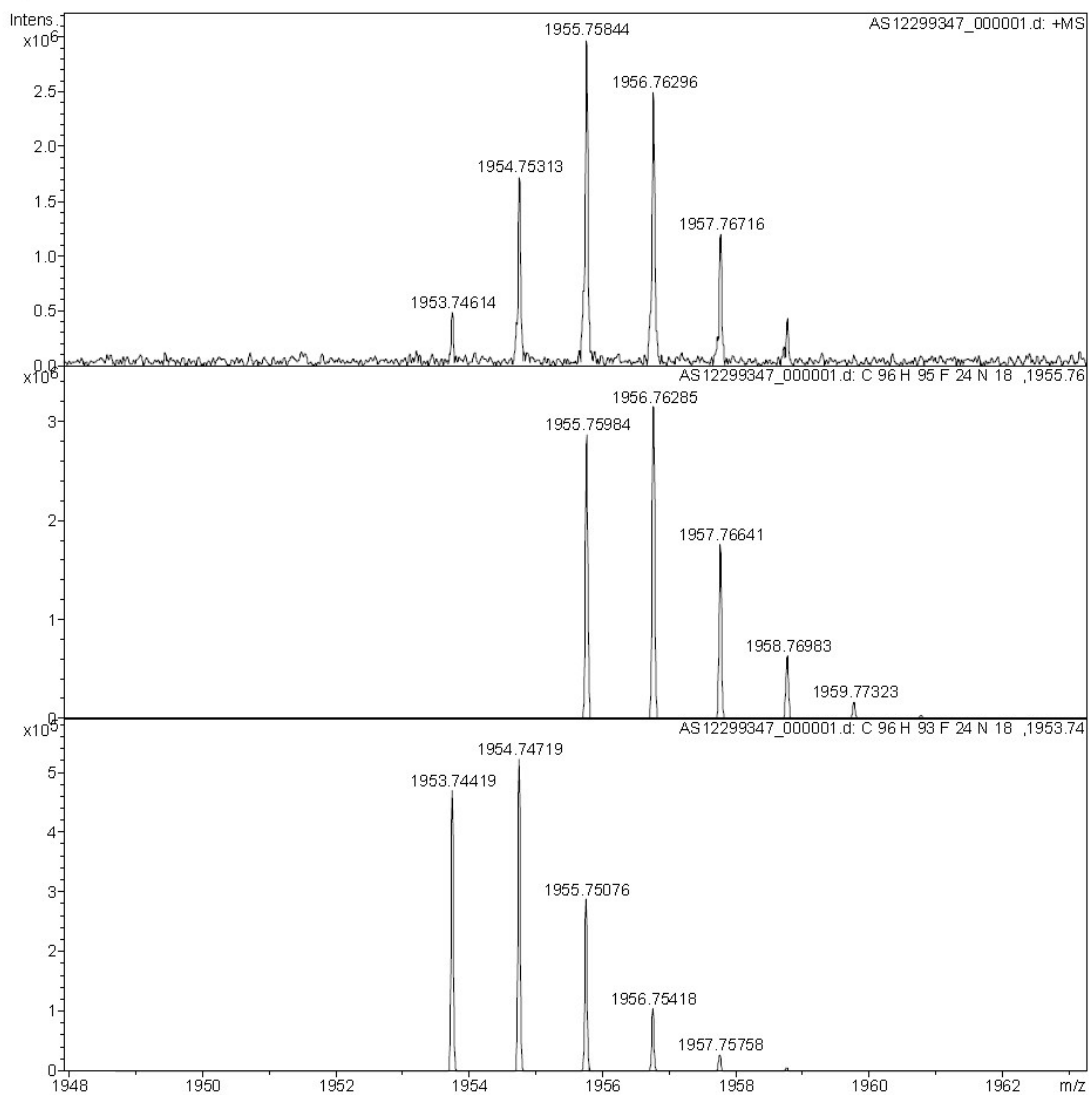


Figure SI 42: Compound 2 molecular envelop compared with their calculated isotopic patterns.

References

- ¹ Shin, J. Y.; Furuta, H.; Yoza, K.; Igarashi, S.; Osuka, A., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123 (29), 7190-7191.
- ² Connors, K. A. *Binding Constants, The Measurement of Molecular Complex Stability*; Wiley & Sons: New York, NY, 1987.

5.6 ESI-MS/MS de porfirinas expandidas: um olhar em sua estrutura e aromaticidade

O trabalho de Figueira et al. [78] abriu portas para outros estudos sobre as conformações de porfirinas expandidas e aromaticidade.

Este trabalho descreve o uso da ESI-MS/MS para investigar propriedades de protonação em porfirinas expandidas em fase gasosa e correlacioná-las com sua estrutura e conformação. Contudo, perfis conformacionais inéditos obtidos sugeriam o impacto da protonação na flexibilidade dos compostos. Assim, métodos empíricos utilizando o halmiltoniano PM6-DH2X foram empregados na caracterização estrutural das hexafirinas **3** (meso-C₆F₅-N0FHex-26) e **4** (meso-C₆F₅-N0FHex-28) para avaliar o efeito da protonação em suas estruturas.

As estruturas dos compostos **3** e **4** em diferentes estados de protonação foram comparadas entre si, o que permitiu a identificação de conformações do tipo aromáticas distorcidas Möbius e antiaromáticas Hückel, como descrito em estudos anteriores. Essas informações estruturais permitiram inferir sobre estabilidade conformacional de cada composto a partir do espectro obtido por ESI-MS/MS.

ESI-MS/MS of expanded porphyrins: a look into their structure and aromaticity

Catarina IV Ramos,^{a*} Flávio Figueira,^b Marcelo D Polêto,^c Francisco ML Amado,^a Hugo Verli,^c João PC Tomé^{b,d} and M Graça PMS Neves^b



Electrospray mass spectrometry/mass spectrometry was used to investigate the gas-phase properties of protonated expanded porphyrins, in order to correlate those with their structure and conformation. We have selected five expanded meso-pentafluorophenyl porphyrins, respectively, a pair of oxidized/reduced fused pentaphyrins (22 and 24 π electrons), a pair of oxidized/reduced regular hexaphyrins (26 and 28 π electrons) and a regular doubly *N*-fused hexaphyrin (28 π electrons).

The gas-phase behavior of the protonated species of oxidized and reduced expanded porphyrins is different. The oxidized species (aromatic Hückel systems) fragment more extensively, mainly by the loss of two HF molecules. The reduced species (Möbius aromatic or Möbius-like aromatic systems) fragment less than their oxidized counterparts because of their increased flexibility. The protonated regular doubly fused hexaphyrin (non-aromatic Hückel system) shows the least fragmentation even at higher collision energies.

In general, cyclization through losses of HF molecules decreases from the aromatic Hückel systems to Möbius aromatic or Möbius-like aromatic systems to non-aromatic Hückel systems and is related to an increase in conformational distortion. Copyright © 2016 John Wiley & Sons, Ltd.

Additional supporting information may be found in the online version of this article at the publisher's website

Keywords: protonated expanded porphyrins; electrospray mass spectrometry; gas-phase; structure/aromaticity; Hückel systems; Möbius systems

Introduction

In the last two decades the interest in the compounds known as expanded porphyrins increased significantly, as can be surmised from the growing amount of related publications, including several reviews,^[1–7] highlights^[8,9] and feature articles.^[10–12] One of the triggers of this increase was the discovery of new and easier routes for the syntheses of these compounds.^[13–17]

The label expanded porphyrins can encompass macrocycles containing furan and thiophene units, besides the well-known pyrrole rings. However the interest in all-pyrrole-based expanded porphyrins, such as pentaphyrins, hexaphyrins, heptaphyrins and others, has significantly and rapidly grown in the recent past.

Expanded porphyrins can be obtained as stable oxidized and reduced forms, such as hexaphyrin **3**, with 26 π electrons, and their reduced counterpart hexaphyrin **4**, with 28 π electrons. The molecular skeletons of expanded porphyrins are much more flexible than those of tetrapyrrolic porphyrins, and this feature allows the occurrence of a variety of conformations and of Möbius aromaticity.^[18] Aromatic Möbius compounds are $[4n]$ π electron closed-shell systems with twisted topologies, whereas aromatic Hückel compounds are planar macrocycles with $[4n + 2]$ π electrons. All the molecular conformers of **[26]-hexaphyrins** commonly show Hückel aromaticity, whereas for **[28]-hexaphyrins** the different conformers may show Hückel anti-aromaticity, Möbius aromaticity or even non-aromaticity.^[19–22]

The accessibility, the structural diversity and conformational flexibility,^[1,4,5] the aromaticity, antiaromaticity or non-aromaticity (Hückel and Möbius)^[2,3,5,18,21,22] and the ability to coordinate

cations and anions^[19,20,23–25] among other interesting physical and chemical properties of expanded porphyrins, singled them out as very attractive research targets. Moreover their applications, namely in medicine, as photosensitizers for photodynamic therapy (PDT)^[26,27] and contrasting agents in magnetic resonance imaging (MRI)^[28] and in nonlinear optics (NLO)^[29,30] are added incentives to their scientific analysis.

Although mass spectrometry was used to characterize every newly synthesized expanded porphyrin, a correlation of the gas-phase behavior of protonated expanded porphyrins with their structure, conformation and aromaticity was not performed until now. We have selected a group of pyrrole-based expanded porphyrins, regular and *N*-fused, with five and six pyrrolic subunits and used electrospray ionization mass spectrometry

* Correspondence author: Catarina IV Ramos, QOPNA—Mass Spectrometry Laboratory, Department of Chemistry, University of Aveiro, Campus de Santiago, 3810-193 Aveiro, Portugal. E-mail: c.ramos@ua.pt

a QOPNA—Mass Spectrometry Laboratory, Department of Chemistry, University of Aveiro, Campus de Santiago, 3810-193, Aveiro, Portugal

b QOPNA—Organic Chemistry Laboratory, Department of Chemistry, University of Aveiro, Campus de Santiago, 3810-193, Aveiro, Portugal

c Centro de Biotecnologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Av. Bento Gonçalves 9500, CP 15005, Porto Alegre 91500-970, RS, Brazil

d Centro de Química Estrutural, Instituto Superior Técnico, Universidade de Lisboa, Av. Rovisco Pais, 1049-001, Lisboa, Portugal

(ESIMS) and tandem mass spectrometry (ESIMS/MS) in order to carry out this task.

Results and discussion

For the present study, five expanded *meso*-pentafluorophenyl porphyrins **1–5** (Scheme 1) were selected. Compounds **1** (*meso*-**C₆F₅-N1FPent-22**) and **2** (*meso*-**C₆F₅-N1FPent-24**) are two pentaphyrins (22 and 24 π electrons, respectively) with a fused tripentacyclic ring formed by the fusion of two pyrrolic units through a linkage between the nitrogen atom of a normal pyrrole (with an inward pointing nitrogen atom) and one of the β -pyrrolic positions of an inverted pyrrole ring with an outward pointing nitrogen. Compounds **3** (*meso*-**C₆F₅-N0FHex-26**) and **4** (*meso*-**C₆F₅-N0FHex-28**) are two regular hexaphyrins (26 and 28 π electrons, respectively). Another hexaphyrin with a 28 π electron conjugated system has been also chosen: the regular doubly *N*-fused hexaphyrin, *meso*-**C₆F₅-N2FHex-28**, compound **5**, where two of the pyrrole rings are fused with two *meso* substituents.

The abbreviations used to indicate the compounds were an adaptation of the proposals of Toganoh and Furuta.^[21,22] In the present case, N0F denotes a regular expanded porphyrin, and N1F and N2F denote a fused and a doubly fused expanded porphyrin, respectively. The final digits indicate the number of π electrons.

The structures, monoisotopic masses and elemental compositions of the selected expanded porphyrins are presented in Scheme 1.

Mass spectra

In the mass spectra of all the expanded porphyrins, the protonated $[M+H]^+$ ions were identified, as expected. The di-protonated $[M+2H]^{2+}$ ions were also observed, for all the compounds except for compound **2**, *meso*-**C₆F₅-N1FPent-24**. Double protonation with formation of the $[M+2H]^{2+}$ occurs for the compounds containing at least two imines which is not the case of compound **2**.

Product-ion spectra

Monoprotonated compounds

The product-ion spectra of all the $[M+H]^+$ ions were acquired at the same cone voltages and at a range of collision energies, from 35 and 80 eV.

Pentaphyrins (compounds 1 and 2)

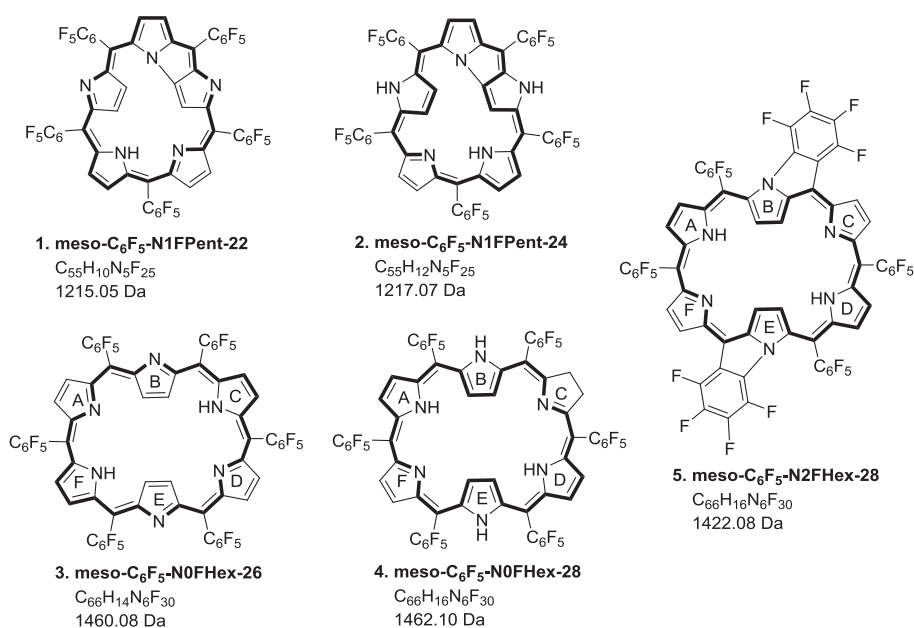
The data from the product-ion spectra of the protonated pentaphyrins are presented in Figs. 1 and 2. The center of mass energies for the pentaphyrin pair are approximately the same, as the molecular masses of each pair only differ by 2 Da; however, the fragmentation trends of the two compounds are very different. The changes in these trends, with the increase in collision energy, are especially apparent in the case of compound **1**, *meso*-**C₆F₅-N1FPent-22**.

In Fig. 1 the plots, for compounds **1** and **2**, *meso*-**C₆F₅-N1FPent-24**, of the precursor and product ion abundances as a function of collision energy in the range from 35 to 80 eV are shown.

The relative abundance of the $[M+H]^+$ precursor ion of the reduced species, *meso*-**C₆F₅-N1FPent-24**, compound **2**, does not change significantly for a range of collision energies, and this ion corresponds to the base peak for the entire tested range. In the case of the *meso*-**C₆F₅-N1FPent-22**, compound **1**, the relative abundance of the precursor ion decreases significantly at lower collision energy.

The relative abundances of the product ions, in the case of compound **2**, do not change significantly with the collision energies, whereas the relative abundances of the product ions $[M+H-HF]^+$ and $[M+H-2HF]^+$, in the case of compound **1**, are much higher at a higher collision energies, as it can be clearly observed in Fig. 1.

The reported behavior is also apparent in Fig. 2 where the product-ion spectra of the $[M+H]^+$ ions, acquired at a collision energy of 75 eV, for compounds **1** and **2**, are shown. The base peak for *meso*-**C₆F₅-N1FPent-24**, compound **2**, corresponds to the precursor $[M+H]^+$ ion, whereas for *meso*-**C₆F₅-N1FPent-22**, compound **1**, the base peak corresponds to the ion formed by loss of



Scheme 1. Expanded porphyrins with five and six pyrrolic subunits. The conjugation pathway is depicted by bold bonds.

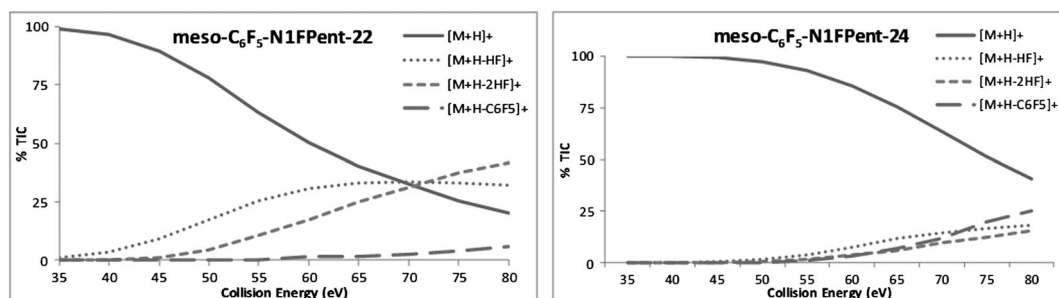


Figure 1. Plots of the relative abundances of compounds *meso*-C₆F₅-N1FPent-22, compound **1**, and *meso*-C₆F₅-N1FPent-24, compound **2**, versus collision energies in the range from 35 to 80 eV.

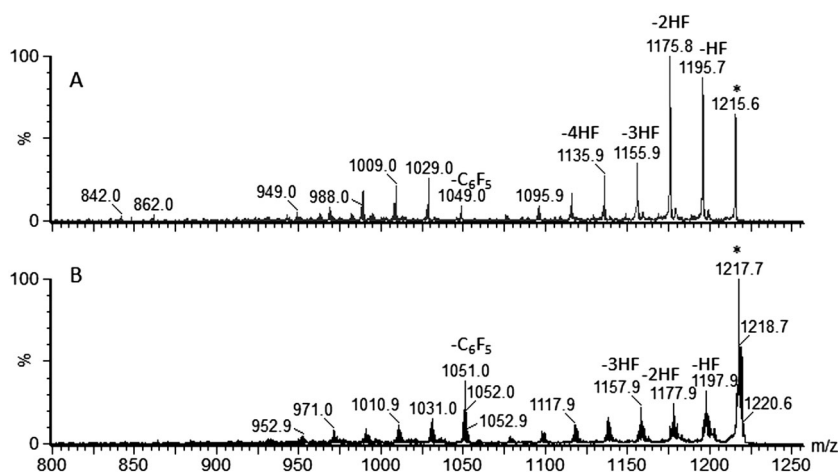


Figure 2. Product-ion spectra of the $[M+H]^+$ ions of A—*meso*-C₆F₅-N1FPent-22, compound **1**; B—*meso*-C₆F₅-N1FPent-24, compound **2**, acquired at a collision energy of 75 eV; *—precursor ion.

two HF molecules, $[M+H-2HF]^+$. In the case of compound **2**, another different feature is the higher abundance of the fragment ion, m/z 1051, resulting from the loss of one *meso*-pentafluorophenyl substituent, C₆F₅.

meso-C₆F₅-N1FPent-22 and *meso*-C₆F₅-N1FPent-24, compounds **1** and **2**, possess a fused tripentacyclic ring with two pyrrole nitrogens, one pointing inward and the other pointing outward. The most distorted dihedral angles from planarity along the conjugation pathway were reported for compound **2**, indicating a topology closer to a Möbius ring, achieved by twisting the conjugated *p*-orbitals, this being reflected in its antiaromatic properties.^[31–33] Compound **1** shows aromatic behavior according to the Hückel rule and is predominantly planar. Moreover, for compound **1**, the *meso* pentafluorophenyl substituents adjacent to the tilted pyrrole D are in a *cis* position, whereas for compound **2** they are in a *trans* position.^[33]

The gas-phase behavior of the pentaphyrin pair can be related with the different conformations of these compounds. In the same time frame, losses of HF molecules are more likely to occur for compound **1**, which has a nearly planar structure, than for compound **2** with a distorted conformation. Even at a higher energy collision the precursor $[M+H]^+$ ion is still more abundant in the case of compound **2** (see Figs. 1 and 2).

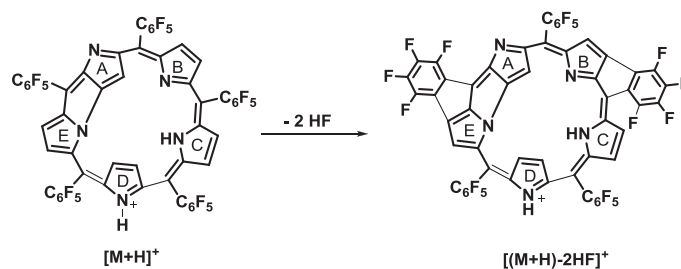
The observed fragmentation patterns of HF losses are not unexpected. Losses of HF molecules with formation of five-membered rings fused to the main structure have been reported for porphyrins, corroles and related macrocycles with pentafluorophenyl *meso* substituents.^[34–37]

In the case of compound **1**, the two HF losses are the predominant fragmentation pathway. A proposed structure for the $[M+H-2HF]^+$ ion is shown in Scheme 2, based on reported data from DFT calculations.^[33] It is more probable that the loss of the first HF occurs by fusion of pentafluorophenyl substituents of the tricyclic fused segment, leading to an extended fused system. The second HF loss can occur by fusion of the pentafluorophenyl substituent, positioned between rings B and C, with ring B. Other fusion sites can be proposed. Fusion of one of the two pentafluorophenyl substituents adjacent to the pyrrole ring D is less probable because of the tilted position of the later.

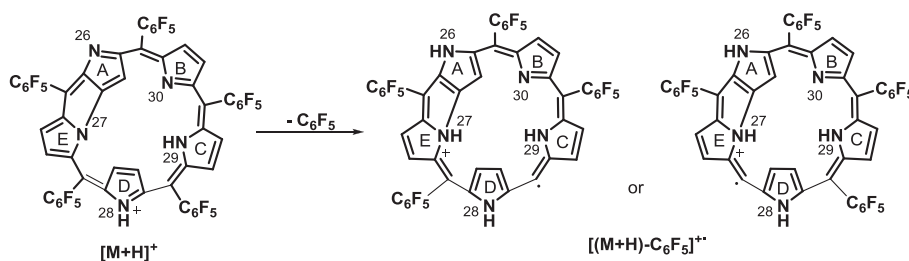
In the case of compound **2**, the tilting position of pyrrole D can explain the loss of one of the *meso* substituents adjacent to it (formation of the fragment ion $[M+H-C_6F_5]^+$) caused by the steric hindrance. This pyrrole is the most distorted turning point, as it connects the relatively planar *N*-fused segment consisting of pyrroles A and E and the dipyrromethene segment consisting of pyrroles B and C. A proposed structure is presented in Scheme 3.

Protonation-triggered conformational changes have been observed for expanded porphyrins with six, seven, eight and nine pyrrolic rings.^[38–40] We did not find any information relative to conformational and topologic changes because of protonation for the two studied pentaphyrins, although for other pentapyrrolic macrocycles such as saphyrins, 180° flipping of pyrrole rings has been observed upon protonation of the adjacent nitrogens.^[41]

Based on the present data, we can assume that the conformations of the neutral and monoprotonated *meso*-C₆F₅-N1FPent-22



Scheme 2. Proposed structure for the ions formed by 2HF losses for compound 1



Scheme 3. Proposed structures for the ions formed by loss of one meso substituent for compound 1

are similar and the same hypothesis can be applied for the neutral and monoprotonated *meso*-C₆F₅-N1Fpent-24.

As mentioned above, formation of the double protonated species, [M + 2H]²⁺, was not observed for *meso*-C₆F₅-N1Fpent-24, thus a comparative study of the gas-phase fragmentations for these two pentaphyrin species was not possible.

Hexaphyrins (compounds 3, 4 and 5)

The oxidized/reduced pair of hexaphyrins, *meso*-C₆F₅-N0FHex-26 (compound 3) and *meso*-C₆F₅-N0FHex-28 (compound 4) show a similar behavior to the one described before for the oxidized/reduced pair of pentaphyrins 1 and 2. As in the case of the pentaphyrin pair, the center of mass energies for hexaphyrins 3 and 4 are approximately the same (the molecular masses only

differ by 2 Da), and again the fragmentation trends of the two compounds are very different.

In Fig. 3 the plots, for compounds 3 and 4, of the precursor and product ion abundances as a function of collision energy, in the range from 35 to 80 eV, are shown. It is apparent, in the relative abundances of the precursor [M + H]⁺ ions, that the differences in the behavior of the pair of hexaphyrins are much more significant than the corresponding differences for the pair of pentaphyrins, as it can be easily concluded when the data from Figs. 1 and 3 are compared.

The most important structural difference between the regular and the doubly fused 28-hexaphyrins, compounds 4 (*meso*-C₆F₅-N0FHex-28) and 5 (*meso*-C₆F₅-N2FHex-28), respectively, is the fact that, in the later, the nitrogens of two pyrrole rings are directly

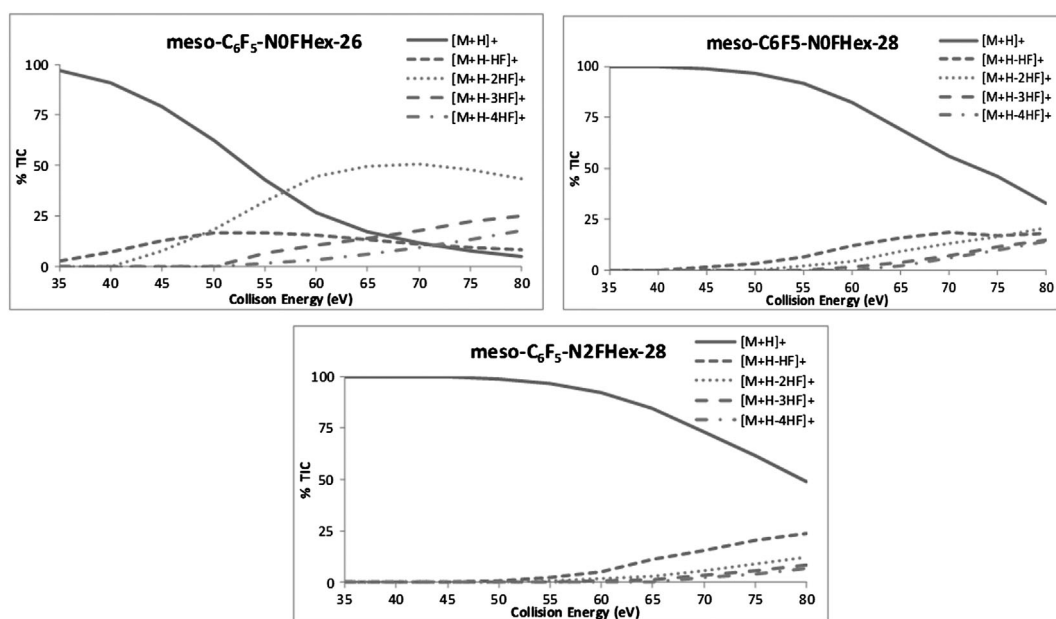


Figure 3. Relative abundance of the precursor ions and of the main fragment ions for compounds 3, 4 and 5 at collision energies between 35 and 80 eV.

linked to two *meso*-substituents. The behavior of compounds **4** and **5** is similar, as can be seen above in Fig. 3, although the relative abundance of the precursor $[M+H]^+$ ion for compound **5** remains higher with increasing collision energies.

The described behavior is also apparent in Fig. 4 where the product-ion spectra of the $[M+H]^+$ ions, acquired at a collision energy of 75 eV, for compounds **3**, **4** and **5**, are shown. In the $[M+H]^+$ product ion spectrum of compound **3**, *meso*-**C₆F₅-NOFHex-26**, the base peak corresponds to the $[M+H-2HF]^+$ ion whereas for compound **4**, *meso*-**C₆F₅-NOFHex-28**, the base peak corresponds to the $[M+H]^+$ ion itself, as it can be seen in Fig. 4A and 4B. The formation of $[M+H-C_6F_5]^+$ ion for compound **4** is not observed even at higher energy.

The product-ion spectra of the $[M+H]^+$ ions for compounds **4** and **5** are similar (Fig. 4B and 4C), with the $[M+H]^+$ ion corresponding to the base peak for both compounds, although less fragmentation is observed for compound **5**. Also, in the case of this compound, the product ions are less abundant.

Compound **3** was described as a nearly planar rectangular macrocycle that can be regarded as a representative porphyrin homologue in terms of its spectroscopic properties and strong aromaticity,^[13,15,18,42] whereas compound **4** has been reported as existing in different conformations in equilibrium: distorted aromatic Möbius twisted conformations and a planar rectangular conformation (with slightly higher energy) having antiaromatic Hückel character.^[18] Reported temperature-dependent spectroscopic studies of compounds **3** and **4** have indicated that the behavior of compound **3** is nearly temperature independent, which points strongly to a planar conformation, while compound **4** showed conformational interconversion from the planar Hückel antiaromatic structure to distorted Möbius aromatic ones with decreasing temperature.^[43]

The presence of two tricyclic systems in *meso*-**C₆F₅-N2FHex-28**, compound **5**, causes an amount of local conformational rigidity that prevents the molecular twists, which can occur for *meso*-**C₆F₅-NOFHex-28**, compound **4**, thus blocking the change to a Möbius aromatic conformation. Compound **5** is a 28 π -electron non-aromatic system with a symmetric saddle-like distorted conformation.^[44,45]

Reported conformational changes because of protonation for *meso*-**C₆F₅-NOFHex-28** hexaphyrin, compound **4**, indicated that the dynamic conformational mixture of distorted aromatic Möbius and rectangular antiaromatic Hückel structures was shifted towards

a distribution dominated by a monoprotonated Möbius aromatic species.^[38]

Semiempirical calculations carried out by us, for neutral hexaphyrins **3** and **4**, using multiple start conformations to cover more conformational space, corroborate the reported data for these compounds.^[18] For neutral compound **3**, all minimizations converged to the same nearly planar and rectangular conformation, while for compound **4**, two conformations are possible, a nearly rectangular and planar (Hückel) one and another distorted and twisted (Möbius). In Fig. 5, the obtained conformations for *meso*-**C₆F₅-NOFHex-28**, compound **4**, can be observed.

Similar calculations were performed for the protonated compounds **3** and **4** and indicated structural differences between compounds **3** and **4**. The $[M+H]^+$ of compound **3** shows a higher conformational change from the neutral form, than compound **4** which remains mostly unaltered, as indicated by their root-mean-square deviations (RMSD), respectively 1.197 Å for compound **3** and 0.214 Å for compound **4**. These trends can be observed in Fig. 6, which shows the minimum energy conformations for neutral and protonated compounds **3** and **4**.

Notwithstanding the increase in conformational distortion of the protonated compound **3**, when compared to its neutral counterpart, the loss of two HF molecules is still dominant as it probably occurs in the less distorted part of the protonated species, opposite to the protonation site. The observed distortion in the planarity of the molecule is more predominant in the region closer to the protonated pyrrole, as can be seen in Fig. 6. A proposed structure for the $[M+H-2HF]^+$ ion is presented in Scheme 4.

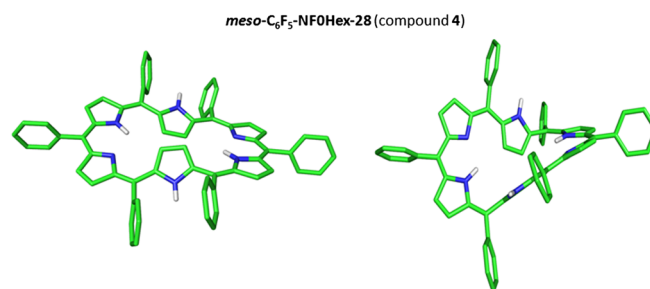


Figure 5. Conformations obtained for the neutral *meso*-**C₆F₅-NOFHex-28** (compound **4**). Fluorines and non-polar hydrogen atoms are omitted.

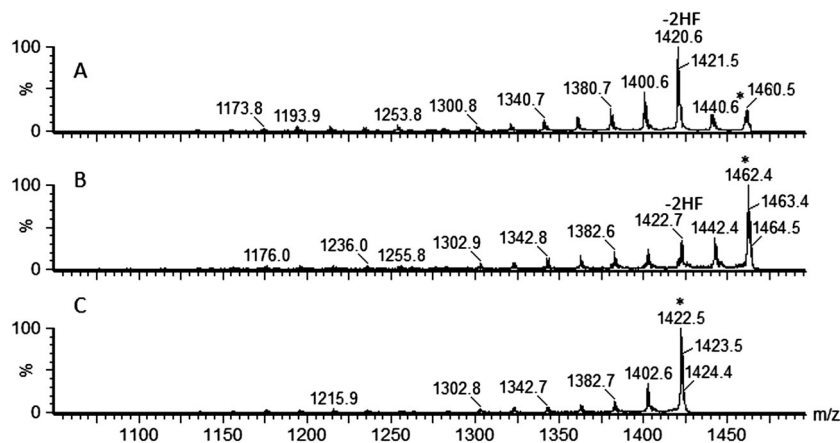


Figure 4. Product-ion spectra of the $[M+H]^+$ ions for A—*meso*-**C₆F₅-NOFHex-26**, compound **3**; B—*meso*-**C₆F₅-NOFHex-28**, compound **4**; C—*meso*-**C₆F₅-N2FHex-28**, compound **5**, acquired at a collision energy of 75 eV; *—precursor ion.

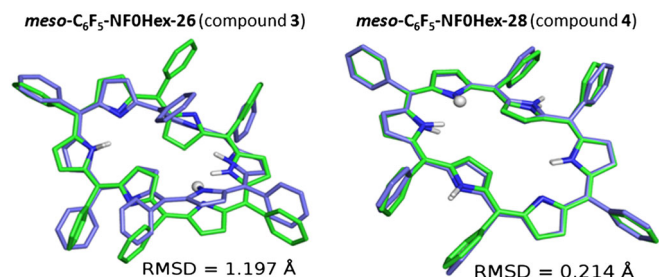


Figure 6. Minimum energy conformations for neutral (green) and protonated (blue) compounds *meso*-C₆F₅-NF0Hex-26 (compound 3) and *meso*-C₆F₅-NF0Hex-28 (compound 4). Fluorines and non-polar hydrogen atoms are omitted. Protons are shown as white spheres. RMSD was calculated based on hexaphyrins' scaffold.

For compound 4, the conformational changes because of protonation are not significant, and it can be assumed that the conformation of the protonated species is predominantly a distorted aromatic Möbius structure.

Di-protonated compounds

As described before, peaks corresponding to the $[M+2H]^{2+}$ ions are also present in the mass spectra of all the compounds, with exception of *meso*-C₆F₅-N1FPent-24.

The product-ion spectra of the $[M+2H]^{2+}$ ions of the three hexaphyrins reflect the same fragmentation trends of the spectra of the corresponding $[M+H]^+$ ions for the same compounds. The product-ion spectra of $[M+2H]^{2+}$ ions obtained for compounds 3, 4 and 5, at a collision energy of 35 eV, are presented in Fig. 7. The base peaks correspond to the ions formed by 2HF losses in the case of compound 3 and, in the case of the other two, correspond to the $[M+2H]^{2+}$ ion.

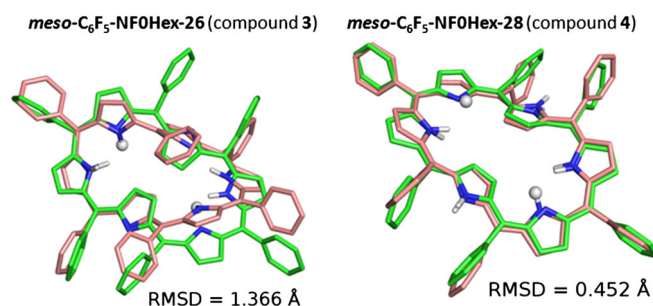
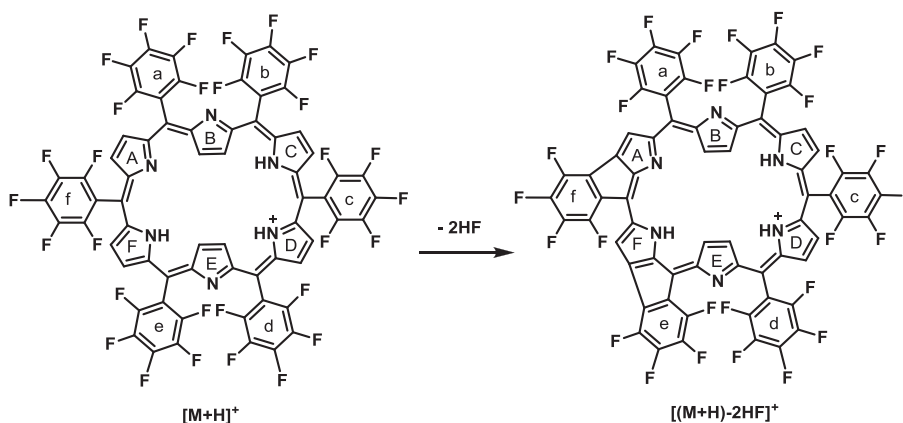


Figure 8. Minimum energy conformations for neutral (green) and doubly protonated (salmon) compounds *meso*-C₆F₅-NF0Hex-26 (compound 3) and *meso*-C₆F₅-NF0Hex-28 (compound 4). Fluorines and non-polar hydrogen atoms are omitted. Protons are shown as white spheres. RMSD was calculated based on hexaphyrins' scaffold.



Scheme 4. Proposed structure for the ions formed by 2HF losses for compound 3

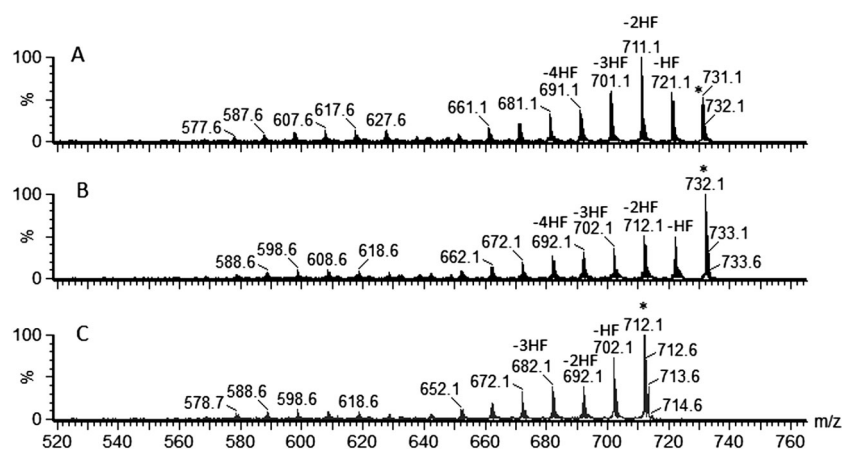


Figure 7. Product-ion spectra of $[M+2H]^{2+}$ ions for A—*meso*-C₆F₅-NF0Hex-26, compound 3; B—*meso*-C₆F₅-NF0Hex-28, compound 4; C—*meso*-C₆F₅-N2FHex-28, compound 5; acquired at a collision energy of 35 eV; *—precursor ion.

Semiempirical calculations were also performed for the doubly protonated compounds **3** and **4**. For compound **3**, a higher conformational change from the neutral to the doubly protonated species is observed (RMSD=1.366 Å), when compared with the same species in the case of compound **4** (RMSD=0.452 Å). These trends can be observed in Fig. 8, which shows the minimum energy conformations for neutral and doubly protonated compounds **3** and **4**.

Conclusions

When comparing the gas-phase behavior of the protonated species of oxidized and reduced expanded porphyrins it is apparent that the loss of HF molecules, by cyclization, is predominant for the oxidized species. The distorted conformations assumed by the reduced expanded porphyrins, because of their increased conformational flexibility, do not allow a facile HF loss by cyclization.

For the 28 π electron hexaphyrins, *meso*-C₆F₅-NOFHex-**28** and *meso*-C₆F₅-N2FHex-**28**, compounds **4** and **5**, respectively, the symmetric saddle-like distorted conformation of compound **5**, notwithstanding some localized conformational rigidity, is less favorable for the occurrence of HF losses than the distorted aromatic Möbius conformation of compound **4**.

In summary, cyclization through losses of HF molecules is predominant for the protonated oxidized expanded porphyrins because of their nearly planar structures whereas the distorted conformations of their protonated reduced counterparts render these losses more difficult. It can be expected that these findings can be applied to other similar expanded macrocycles.

ESI-MS/MS has shown to be a useful tool to relate conformations and conformations flexibility of the studied expanded porphyrins.

Experimental

Mass spectrometry

Electrospray ionization mass spectra were acquired with a Micromass Q-ToF 2 (Micromass, Manchester, UK), operating in the positive ion mode, equipped with a Z-spray source, an electrospray probe and a syringe pump. Source and desolvation temperatures were 80 °C and 150 °C, respectively. Capillary voltage was 3000 V. The spectra were acquired at a nominal resolution of 9000 and a cone voltage of 50 V. Nebulization and collision gases were N₂ and Ar, respectively. Hexaphyrin solutions of approximately 10⁻⁵ M in methanol and in methanol-formic acid 0.1 % were introduced at a 10 μ l min⁻¹ flow rate. The MS/MS spectra presented were acquired by selecting the ion of interest with the quadrupole and using the hexapole as collision cell with energies from 35 to 80 eV.

Synthesis

The synthesis of compounds **1–5** was performed according to a modified Lindsey methodology (see SI).^[13,14,43] The ¹H, ¹³C and ¹⁹F NMR spectra of these compounds are in accordance with the proposed structures and consistent with the literature.

Semiempirical calculations

Semiempirical calculations were carried out using a PM6 Hamiltonian with corrections for dispersions and hydrogen and halogen bonding (PM6-DH2X),^[46] at the SCF-MO level in gas phase, using

MOPAC 2012^[47] for hexaphyrins **3** and **4**. The use of Hamiltonians as the PM6 series leads to fast geometry optimization and high resolution structures, frequently in agreement with experimental data.^[48–50] The neutral minimized structures were protonated and used for [M+H]⁺ calculations, and the following structure used for [M+2H]²⁺ calculations. Hessian matrix analyses were employed to characterize the obtained geometries as true minima potential energy surfaces.^[51]

Acknowledgements

The authors wish to express their appreciation to Doctor M. Graça Santana-Marques for all the helpful and valuable discussions. Thanks are because of FCT/MEC for the financial support to the QOPNA (FCT UID/QUI/00062/2013) and CQE (FCT UID/QUI/0100/2013) research units, through national funds and where applicable co-financed by the FEDER (Fundo Europeu de Desenvolvimento Regional), within the PT2020 Partnership Agreement, and also to the Portuguese NMR Network. Thanks are also because of the Brazilian CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior), CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) and FAPERGS (Fundação de Amparo à Pesquisa do Rio Grande do Sul) funding agencies. Catarina I. V. Ramos and Flávio Figueira thank FCT (Fundação para a Ciência e Tecnologia) for their scholarships SFRH/BPD/85902/2012 and SFRH/BD/46788/2008, respectively.

References

- [1] R. Misra, T. Chandrashekar. Structural diversity in expanded porphyrins. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 265. DOI:10.1021/ar700091k.
- [2] Z. S. Yoon, A. Osuka, D. Kim. Möbius aromaticity and antiaromaticity in expanded porphyrins. *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 113. DOI:10.1038/nchem.172.
- [3] J.-Y. Shin, K. S. Kim, M.-C. Yoon, J. M. Lim, Z. S. Yoon, A. Osuka, D. Kim. Aromaticity and photophysical properties of various topology-controlled expanded porphyrins. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 2751. DOI:10.1039/b925417j.
- [4] S. Saito, A. Osuka. Expanded porphyrins: intriguing structures, electronic properties and reactivities. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4342. DOI:10.1002/anie.201003909.
- [5] M. Stepien, N. Sprutta, L. Latos-Grazynski. Figure eights, Möbius bands, and more: conformation and aromaticity of porphyrinoids. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4288. DOI:10.1002/anie.201003353.
- [6] V. V. Roznyatovskiy, C.-H. Lee, J. L. Sessler. π -Extended isomeric and expanded porphyrins. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 1921. DOI:10.1039/c2cs35418g.
- [7] M. Pawlicki, L. Latos-Grazynski. Aromaticity switching in porphyrinoids. *Chem. Asian J.* **2015**, *10*, 1438. DOI:10.1002/asia.201500170.
- [8] A. Osuka, S. Saito. Expanded porphyrins and aromaticity. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 4330. DOI:10.1039/c1cc10534e.
- [9] M. Bröring. How should aromaticity be described in porphyrinoids? *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2436. DOI:10.1002/anie.201007442.
- [10] M. Toghiani, H. Furuta. Blooming of confused porphyrinoids—fusion, expansion, contraction, and more confusion. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 937. DOI:10.1039/c1cc14633e.
- [11] G. R. Schaller, R. Herges. Möbius molecules with twists and writhes. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 1254. DOI:10.1039/c2cc34763f.
- [12] F. Figueira, A. S. Farinha, P. V. Muteto, M. D. Poletto, H. Verli, M. T. Gomes, A. C. Tome, J. A. Cavaleiro, J. P. Tome. [28]Hexaphyrin derivatives for anion recognition in organic and aqueous media. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 2181. DOI:10.1039/C5CC08128A.
- [13] M. G. P. M. S. Neves, R. M. Martins, A. C. Tomé, A. J. D. Silvestre, A. M. S. Silva, V. Felix, M. G. B. Drew, J. A. S. Cavaleiro. *meso*-Substituted expanded porphyrins: new and stable hexaphyrins. *Chem. Commun.* **1999**, 385. DOI:10.1039/A808952C.
- [14] J.-Y. Shin, H. Furuta, A. Osuka. *N*-fused pentaphyrin. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 619. DOI: 10.1002/1521-3757(20010202)40:3 < 619: AID-ANIE619 > 3.0.CO;2-X

- [15] J.-Y. Shin, H. Furuta, K. Yoza, S. Igarashi, A. Osuka. meso-Aryl substituted expanded porphyrins. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7190. DOI:10.1021/ja019662a.
- [16] S. Shimizu, J.-Y. Shin, H. Furuta, R. Ismael, A. Osuka. Perfluorinated meso-aryl-substituted expanded porphyrins. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2003**, *42*, 78. DOI: 10.1002/anie.200390058
- [17] A. Krivokapic, H. L. Anderson. Synthesis and crystal structure of meso-trialkynyl-[28]hexaphyrin. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3639. DOI:10.1039/B306725B.
- [18] J. Sankar, S. Mori, S. Saito, H. Rath, M. Suzuki, Y. Inokuma, H. Shinokubo, K. S. Kim, Z. S. Yoon, J.-Y. Shin, J. M. Lim, Y. Matsuzaki, O. Matsushita, A. Muranaka, N. Kobayashi, D. Kim, A. Osuka. Unambiguous identification of Möbius aromaticity for meso-aryl-substituted[28]hexaphyrins (1.1.1.1.1.1). *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13568. DOI:10.1021/ja801983d.
- [19] S. Shimizu, V. G. Anand, R. Taniguchi, K. Furukawa, T. Kato, T. Yokoyama, A. Osuka. Biscopper complexes of meso-aryl-substituted hexaphyrin: gable structures and varying antiferromagnetic coupling. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12280. DOI:10.1021/ja046102x.
- [20] S. Mori, S. Shimizu, J.-Y. Shin, A. Osuka. Group 12 metal complexes of [26]hexaphyrin(1.1.1.1.1.1). *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 4374. DOI:10.1021/ic7004216.
- [21] M. Toganoh, H. Furuta. Theoretical study on conformation and electronic state of Hückel-aromatic multiply *N*-confused[26]Hexaphyrins. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8213. DOI:10.1021/jo101856h.
- [22] M. Toganoh, H. Furuta. Theoretical study on conformation and aromaticity of regular and singly *N*-confused[28]Hexaphyrins. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*(18), 9317. DOI:10.1021/jo401531w.
- [23] J. L. Sessler, J. M. Davis. Sapphyrins: versatile anion binding agents. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 989. DOI:10.1021/ar980117g.
- [24] S. Shimizu, A. Osuka. Metallation chemistry of meso-aryl-substituted expanded porphyrins. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, *7*, 1319. DOI:10.1002/ejic.200501097.
- [25] J. L. Sessler, E. Tomat. Transition-metal complexes of expanded porphyrins. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 371. DOI:10.1021/ar600006n.
- [26] S. K. Pushpan, S. Venkatraman, V. G. Anand, J. Sankar, D. Parmeswaran, J. Ganesan, T. K. Chandrashekar. Porphyrins in photodynamic therapy—a search for ideal photosensitizers. *Curr. Med. Chem.-Anti Cancer Agents* **2002**, *2*, 187. DOI:10.2174/1568011023354137.
- [27] J. L. Sessler, R. A. Miller. Texaphyrins: new drugs with diverse clinical applications in radiation and photodynamic therapy. *Biochem. Pharmacol.* **2000**, *59*, 733. DOI:10.1016/S0006-2952(99)00314-7.
- [28] Y. Ni. Metalloporphyrins and functional analogues as MRI contrast agents. *Curr. Med. Imaging Rev.* **2008**, *4*, -96. DOI:10.2174/157340508784356789.
- [29] D. Koszelewski, A. Nowak-Król, M. Drobizhev, C. J. Wilson, J. E. Haley, T. M. Cooper, J. Romiszewski, E. Górecka, H. L. Anderson, A. Rebane, D. T. Gryko. Synthesis and linear and nonlinear optical properties of low-melting π -extended porphyrins. *J. Mater. Chem. C.* **2013**, *1*, 2044. DOI:10.1039/C3TC00594A.
- [30] Z. S. Yoon, J. H. Kwon, M.-C. Yoon, M. K. Koh, S. B. Noh, J. L. Sessler, J. T. Lee, D. Seidel, A. Aguilar, S. Shimizu, M. Suzuki, A. Osuka, D. Kim. Nonlinear optical properties and excited-state dynamics of highly symmetric expanded porphyrins. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14128. DOI:10.1021/ja064773k.
- [31] M. Alonso, P. Geerlings, F. De Proft. Conformational control in [22]- and [24]pentaphyrins(1.1.1.1.1) by meso substituents and their *N*fusion reaction. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4419. DOI:10.1021/jo4003823.
- [32] J. K. Park, Z. S. Yoon, M.-C. Yoon, K. S. Kim, S. Mori, J.-Y. Shin, A. Osuka, D. Kim. Möbius aromaticity in *N*-fused [24]pentaphyrin upon Rh(II) metalation. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1824. DOI:10.1021/ja7100483.
- [33] M. Alonso, P. Geerlings, F. De Proft. Exploring the structure–aromaticity relationship in Hückel and Möbius *N*-fused pentaphyrins using DFT. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2014**, *16*, 14396. DOI:10.1039/C3CP55509G.
- [34] R. A. Izquierdo, C. M. F. Barros, M. G. O. Santana-Marques, A. J. Ferrer-Correia, A. M. G. Silva, A. C. Tomé, A. Silva, M. G. P. M. S. Neves, J. A. S. Cavaleiro. Cycloreversion and other gas-phase reactions of neutral and cationic pyrrolidine-fused chlorins and isobacteriochlorins under ion bombardment and electrospray. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **2004**, *18*, 2601. DOI:10.1002/rcm.1663.
- [35] K. S. F. Lau, M. Sadilek, M. Gouterman, G. E. Khalil, C. Bruckner. Electrospray ionization (ESI) tandem mass spectrometric analysis of mesotetrakis(heptafluoropropyl)porphyrin. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **2005**, *16*, 1915. DOI:10.1016/j.jasms.2005.08.001.
- [36] K. S. F. Lau, M. Sadilek, M. Gouterman, G. E. Khalil, C. Bruckner. Observation of phenyl-fused porphyrinoids during the ESI mass spectrometric analysis of meso-pentafluorophenyl-substituted porphyrin and corrole. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **2006**, *17*, 1306. DOI:10.1016/j.jasms.2006.06.004.
- [37] C. I. V. Ramos, M. G. O. Santana-Marques, A. J. F. Correia, J. F. B. Barata, A. C. Tomé, M. G. P. M. S. Neves, J. A. S. Cavaleiro, P. E. Abreu, M. M. Pereira, A. A. C. C. Pais. Differentiation of aminomethyl corrole isomers by mass spectrometry. *J. Mass Spectrom.* **2012**, *47*, 516. DOI:10.1002/jms.2973.
- [38] S.-i. Ishida, T. Higashino, S. Mori, H. Mori, N. Aratani, T. Tanaka, J. M. Lim, D. Kim, A. Osuka. Diprotonated [28]hexaphyrins(1.1.1.1.1.1): triangular antiaromatic macrocycles. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3427. DOI:10.1002/anie.201400301.
- [39] J. M. Lim, J.-Y. Shin, Y. Tanaka, S. Saito, A. Osuka, D. Kim. Protonated [4n] π and [4n + 2] π octaphyrins choose their Möbius/Hückel aromatic topology. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3105. DOI:10.1021/ja909744z.
- [40] J.-Y. Shin, J. M. Lim, Z. S. Yoon, K. S. Kim, M.-C. Yoon, S. Hiroto, H. Shinokubo, S. Shimizu, A. Osuka, D. Kim. Conformational changes of meso-aryl substituted expanded porphyrins upon protonation: effects on photophysical properties and aromaticity. *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 5794. DOI:10.1021/jp8101699.
- [41] P. J. Chmielewski, L. Latos-Grażyński, K. Rachlewicz. 5,10,15,20-Tetraphenylsapphyrin—identification of a pentapyrrolic expanded porphyrin in the rothemund synthesis. *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 68. DOI:10.1002/chem.19950010111.
- [42] T. K. Ahn, J. H. Kwon, D. Y. Kim, D. W. Cho, D. H. Jeong, S. K. Kim, M. Suzuki, S. Shimizu, A. Osuka, D. Kim. Comparative photophysics of [26]- and [28]hexaphyrins(1.1.1.1.1.1): large two-photon absorption cross section of aromatic [26]hexaphyrins(1.1.1.1.1.1). *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12856. DOI:10.1021/ja050895l.
- [43] K. S. Kim, Z. S. Yoon, A. B. Ricks, J.-Y. Shin, S. Mori, J. Sankar, S. Saito, Y. M. Jung, M. R. Wasielewski, A. Osuka, D. Kim. Temperature-dependent conformational change of meso-hexakis(pentafluorophenyl) [28]hexaphyrins(1.1.1.1.1.1) into Möbius structures. *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113*, 4498. DOI:10.1021/jp8111205.
- [44] M. Suzuki, R. Taniguchi, A. Osuka. Doubly *N*-fused meso-aryl substituted hexaphyrins(1.1.1.1.1.1). *Chem. Commun.* **2004**, *23*, 2682. DOI:10.1039/B410011E.
- [45] J. M. Lim, M. Inoue, Y. M. Sung, M. Suzuki, T. Higashino, A. Osuka, D. Kim. Conformation dynamics of non-, singly- and doubly-*N*-fused [28] hexaphyrins revealed by photophysical studies. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 3960. DOI:10.1039/C0CC05822J.
- [46] J. Rezáč, P. Hobza. A halogen-bonding correction to the semiempirical PM6 method. *Chem. Phys. Lett.* **2011**, *506*, 286. DOI:10.1016/j.cplett.2011.03.009.
- [47] J. J. P. Stewart. MOPAC2012, Stewart Computational Chemistry, Colorado Springs, CO, USA, HTTP://OpenMOPAC.net, **2012**. accessed in 2015/11/10
- [48] C. L. Cardoso, D. H. S. Silva, D. M. Tomazela, H. Verli, M. C. M. Young, M. Furlan, M. Eberlin, V. S. Bolzani. Turbinatine, a potential key intermediate in the biosynthesis of corynanthean-type indole alkaloids. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1017. DOI:10.1021/np020547m.
- [49] O. Flausino Jr., L. A. Santos, H. Verli, A. M. Pereira, V. S. Bolzani, R. L. Nunes-de-Souza. Anxiolytic effects of erythrinian alkaloids from *Erythrina mulungu*. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 48. DOI:10.1021/np060254j.
- [50] V. A. Kerber, C. S. Passos, H. Verli, A. G. Fett-Neto, J. P. Quirion, A. T. Henriques. Psychollatine, a glucosidic monoterpene indole alkaloid from *Psychotria umbellata*. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 697. DOI:10.1021/np0703951.
- [51] E. P. Peçanha, H. Verli, C. R. Rodrigues, E. J. Barreiro, C. A. M. Fraga. Highly diastereoselective mercury-mediated synthesis of functionalized 2-azabicyclo[3.3.0]octane derivatives. *Tetrahedr. Lett.* **2002**, *43*, 1607. DOI:10.1016/S0040-4039(02)00074-6.

Supporting Information

Additional supporting information may be found in the online version of this article at the publisher's web site.

Supporting Information

ESI-MS/MS of expanded porphyrins: a look into their structure and aromaticity

Catarina IV Ramos,^{a,*} Flávio Figueira,^b Marcelo D. Polêto,^c Francisco M. L. Amado,^a Hugo Verli,^c João PC Tomé,^b M. Graça PMS Neves^b

^aQOPNA - Mass Spectrometry Laboratory, Department of Chemistry, University of Aveiro, Campus de Santiago, 3810-193 Aveiro Portugal

^bQOPNA - Organic Chemistry Laboratory, Department of Chemistry, University of Aveiro, Campus de Santiago, 3810-193 Aveiro Portugal

^cCentro de Biotecnologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Av. Bento Gonçalves 9500, CP 15005, Porto Alegre 91500-970, RS, Brazil

^dCentro de Química Estrutural, Instituto Superior Técnico, Universidade de Lisboa, Av. Rovisco Pais, 1049-001 Lisboa, Portugal

* Corresponding author: Catarina IV Ramos; E-mail: c.ramos@ua.pt

Table of Contents

1. Experimental	1
1.1 Mass spectrometry	1
1.2 Methodologies used in the synthesis of compounds 1-5	2
2. NMR characterization of compounds 1-5	5
3. UV-Vis Characterization of compounds 1-5.	20

1. Experimental

1.1 Mass spectrometry

Electrospray ionization mass spectra were acquired with a Micromass Q-ToF 2 (Micromass, Manchester, UK), operating in the positive ion mode, equipped with a Z-spray source, an electrospray probe and a syringe pump. Source and desolvation temperatures were 80 °C and 150 °C, respectively. Capillary voltage was 3000 V. The spectra were acquired at a nominal resolution of 9000 and a cone voltage of 50 V. Nebulisation and collision gases were N₂ and Ar respectively. Hexaphyrin solutions of approximately 10⁻⁵ M in methanol and in methanol-formic acid 0.1% were introduced at a 10 µL.min⁻¹ flow rate. The MS/MS spectra presented were acquired by selecting the ion of

interest with the quadrupole and using the hexapole as collision cell with energies from 35 to 70 eV.

1.2 Methodologies used in the synthesis of compounds 1-5

Synthesis of compounds 1 and 3

The synthesis of compounds **1** and **3** were performed according to a modified Lindsey methodology.^{1,2} A solution of BF₃·OEt₂ in CH₂Cl₂ (0.5 mL, 2.5 M) was added to a solution of pentafluorobenzaldehyde (1.0 g, 0.015 mmol) and pyrrole (2.9 g, 0.015 mol) in CH₂Cl₂ (250 mL), and the resulting solution was stirred for 2 h under nitrogen. After adding DDQ (8.46 g, 0.037 mol), the solution was stirred for 3 h, and then passed through a short alumina column to remove the tar. The reaction mixture was then separated by column chromatography on silica gel with a mixture of ethyl acetate/*n*-hexane (1:9) with increasing polarity until (2:8). The purple and red fractions were collected being the first compound **3** and the second compound **1**, respectively. The solution of **1** and **3** were evaporated, and the residues recrystallized from pure hexane to give pure **1** (582 mg, 16 %) and **3** (346 mg, 13 %).

Compound **1** (*meso*-C₆F₅-N1FPent-22)

¹H-NMR (300 MHz; CDCl₃): δ 9.19 (s, 2H, external β-pyrrolic), 8.64 (dd, *J* = 4.7, 1.9 Hz, 1H, external β-pyrrolic), 8.43 (dd, *J* = 7.0, 4.9 Hz, 2H, external β-pyrrolic), 8.38 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, external β-pyrrolic), 2.21 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H, internal β-pyrrolic), 1.72 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H, internal β-pyrrolic), 1.24 (s broad, 1H, NH), -2.25 (s, 1H, internal CH). ¹³C-NMR (75 MHz; CDCl₃): δ 161.1, 161.0, 160.5, 159.8, 153.5, 152.2, 1501.0, 148.2, 147.8, 147.0, 147.3, 147.1, 146.8, 144.5, 144.4, 144.0, 143.9, 143.7, 140.7, 140.5, 140.1, 139.9, 137.3, 136.9, 136.7, 136.6, 136.1, 136.0, 135.9, 133.9 (external β-pyrrolic), 133.3 (internal β-pyrrolic), 132.8, 132.4, 132.4, 131.5 (external β-pyrrolic), 131.3, 129.4 (external β-pyrrolic), 129.3, 123.3, 123.3, 123.2 (external β-pyrrolic), 122.4, 120.5, 118.6, 118.3, 118.1, 115.2, 115.1, 114.0, 113.7, 113.6, 113.2, 112.9, 109.7, 107.9, 100.8, 100.9, 99.2 (internal CH). ¹⁹F-NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -157.66 - -158.19 (m, *meta*-F), -158.92 (dd, *J* = 21.4, 9.0 Hz, *meta*-F), -159.57 (dt, *J* = 23.3, 6.3 Hz, *meta*-F), -160.08 (dt, *J* = 22.8, 7.4 Hz, *meta*-F),

-160.27 - -160.67 (m, *meta*-F), -161.19 (dd, $J = 24.2, 7.6$ Hz, *meta*-F), -161.61 (dd, $J = 23.9, 7.5$ Hz, *meta*-F), -162.74 (dd, $J = 23.2, 6.8$ Hz, *meta*-F), -163.42 (dt, $J = 23.7, 6.8$ Hz, *meta*-F), -172.20 (t, $J = 20.9$ Hz, *para*-F), -173.30 (dt, $J = 81.4, 21.0$ Hz, *para*-F), -174.20 (t, $J = 21.1$ Hz, *para*-F), -176.94 (t, $J = 21.0$ Hz, *para*-F), -183.13 - -183.88 (m, *orto*-F), -184.47 (td, $J = 22.2, 8.0$ Hz, *orto*-F), -185.31 (dd, $J = 89.9, 8.0$ Hz, *orto*-F), -186.13 (dt, $J = 23.4, 11.3$ Hz, *orto*-F).

Compound **3** (*meso*-C₆F₅-NOFHex-26)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.46 (d, $J = 4.7$ Hz, 4H, external β -pyrrolic), 9.13 (d, $J = 4.7$ Hz, 4H, external β -pyrrolic), -2.02 (s, 2H, NH), -2.43 (s, 4H, internal β -pyrrolic). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 156.2, 149.8, 149.6, 147.6, 147.2, 145.5, 145.2, 143.8, 143.4, 141.8, 141.3, 141.3, 138.9, 138.9, 138.8, 138.7, 137.0, 136.8, 136.6, 135.1 (external β -pyrrolic), 132.6 (external β -pyrrolic), 122.9, 117.7, 117.4, 114.4, 106.3. ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -159.18 - -159.67 (m, *meta*-F), -160.00 (dd, $J = 21.2, 5.9$ Hz, *meta*-F), -172.88 (t, $J = 20.9$ Hz, *para*-F), -175.74 (t, $J = 20.3$ Hz, *para*-F), -183.41 (td, $J = 21.6, 6.9$ Hz, *ortho*-F), -185.58 - -187.04 (m, *ortho*-F).

Synthesis of compounds **2** and **4**^{1,2}

To a solution of **1** or **3** (50.0 mg, 0.040 mmol) in THF (10 mL), NaBH₄ (22.7 mg, 0.610 mmol, 15 eq.) was added and the solution was stirred for 20 min under nitrogen. After removing the solvent, the residues were dissolved in CH₂Cl₂, and chromatographed in an alumina column. After evaporation, the residue was recrystallized from hexane to give **2** and **4**, quantitatively.

Compound **2** (*meso*-C₆F₅-N1FPent-24)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 13.77 (s, 1H, broad s, 1H, NH), 8.16 (dd, $J = 23.5, 3.9$ Hz, 2H, β -pyrrolic), 7.89 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, internal CH), 6.75 (s, 1H, broad s, NH), 6.59 (s, 1H, broad s, NH), 6.22 - 6.10 (m, 2H, β -pyrrolic), 6.10 - 5.96 (m, 2H, β -pyrrolic), 5.84 (dt, $J = 5.0, 1.1$ Hz, 1H, β -pyrrolic), 5.57 (dt, $J = 5.9, 1.2$ Hz, 1H, β -pyrrolic). ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 166.4, 165.1, 154.2, 151.7, 151.6, 150.8, 150.4, 150.3, 146.5, 145.9, 144.5, 143.9, 143.6, 142.3,

139.5, 138.8, 138.6, 137.1, 137.0, 136.3, 133.7 (β -pyrrolic), 133.5, 133.3, 129.6, 129.5 (β -pyrrolic), 129.0, 128.4 (β -pyrrolic), 127.4, 127.0 (β -pyrrolic), 126.6, 126.0 (β -pyrrolic), 125.0 (β -pyrrolic), 125.0, 124.9, 116.0, 114.9, 112.9, 112.0, 110.6 (β -pyrrolic), 108.5 (β -pyrrolic), 106.9, 105.0 (internal CH), 103.2, 102.1, 102.1, 101.5, 93.9. ^{19}F -NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -159.94 - -161.66 (m, *meta*-F), -162.30 (s, *meta*-), -163.40 (dd, $J = 69.1, 22.6$ Hz, *meta*-F), -174.00 (t, $J = 20.9$ Hz, *para*-F), -174.82 (t, $J = 20.9$ Hz, *para*-F), -175.82 (t, $J = 21.0$ Hz, *para*-F), -176.91 (t, $J = 20.9$ Hz, *para*-F), -178.89 (q, $J = 20.5, 20.0$ Hz, *para*-F), -182.71 (m, *ortho*-F), -183.40 - -185.12 (m, *ortho*-F).

Compound 4 (*meso*- C_6F_5 -*NOFHex*-28)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.74 (d, $J = 4.8$ Hz, 4H, external β -pyrrolic), 7.64 (d, $J = 4.8$ Hz, 4H, external β -pyrrolic), 4.40 (s, 4H, NH), 2.54 (s, 4H, internal β -pyrrolic). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 149.9, 147.7, 146.8, 145.5, 144.4, 143.5, 139.5, 136.1, 135.3, 130.2 (external β -pyrrolic), 129.2 (external β -pyrrolic), 119.4 (internal β -pyrrolic), 112.7, 112.4, 100.1, 96.2. ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -160.51 (dd, $J = 24.2, 8.4$ Hz, *meta*-F), -160.78 (dd, $J = 23.5, 8.2$ Hz, *meta*-F), -174.03 (t, $J = 21.1$ Hz, *para*-F), -175.72 (t, $J = 21.1$ Hz, *para*-F), -183.34 (td, $J = 22.7, 7.8$ Hz, *ortho*-F), -184.26 (dd, $J = 23.8, 20.1$ Hz, *ortho*-F).

Synthesis of compound 5 (*meso*- C_6F_5 -*N2FHex*-28)

The synthetic procedure for this compound is published elsewhere,³ however while pursuing other synthetic aspects of these porphyrinoid compounds we were able to synthesize this compound in 48% yield using 100 mg of **3** (0.068 mmol) with an excess amount of NEt_3 and NMP (1,5:3,5) as solvents at 110 $^\circ\text{C}$ for 6 h (the time of reaction and yield is highly dependent of the mixture concentrations and its decrease leads to longer reaction times and higher degradation rates). Quench with a saturated citric solution and extraction with chloroform (3x), further wash of the organics with water gives **5** (46.0 mg, 48%) after flash chromatography and crystallization with CH_2Cl_2 :Hexane (2:1).

^1H NMR (300 MHz, Acetone- d_6): δ 20.12 (s, 1H, NH), 6.26 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H, internal β -pyrrolic), 5.51 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H, internal β -pyrrolic), 5.44 (d, $J = 4.6$ Hz, 2H, external β -pyrrolic), 5.09 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H, external β -pyrrolic),

5.03 (d, $J = 4.6$ Hz, 2H, external β -pyrrolic), 4.60 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H, external β -pyrrolic). ^{19}F NMR (282 MHz, Acetone- d_6): δ -160.88 - -161.45 (m, *meta*-F), -162.72 (dd, $J = 21.5, 13.0$ Hz, *meta*-F), -164.22 (dd, $J = 20.9, 12.9$ Hz, *meta*-F), -165.35 (dd, $J = 22.6, 10.9$ Hz, *meta*-F), -165.78 - -166.68 (m, *meta*-F), -178.82 (t, $J = 20.5$ Hz, *para*-F), -179.37 (t, $J = 20.6$ Hz, *para*-F), -183.53 (td, $J = 20.2, 11.5$ Hz, *ortho*-F), -185.95 - -187.19 (m, *ortho*-F), -188.29 - -189.23 (m, *ortho*-F).

2. NMR characterization of compounds 1-5

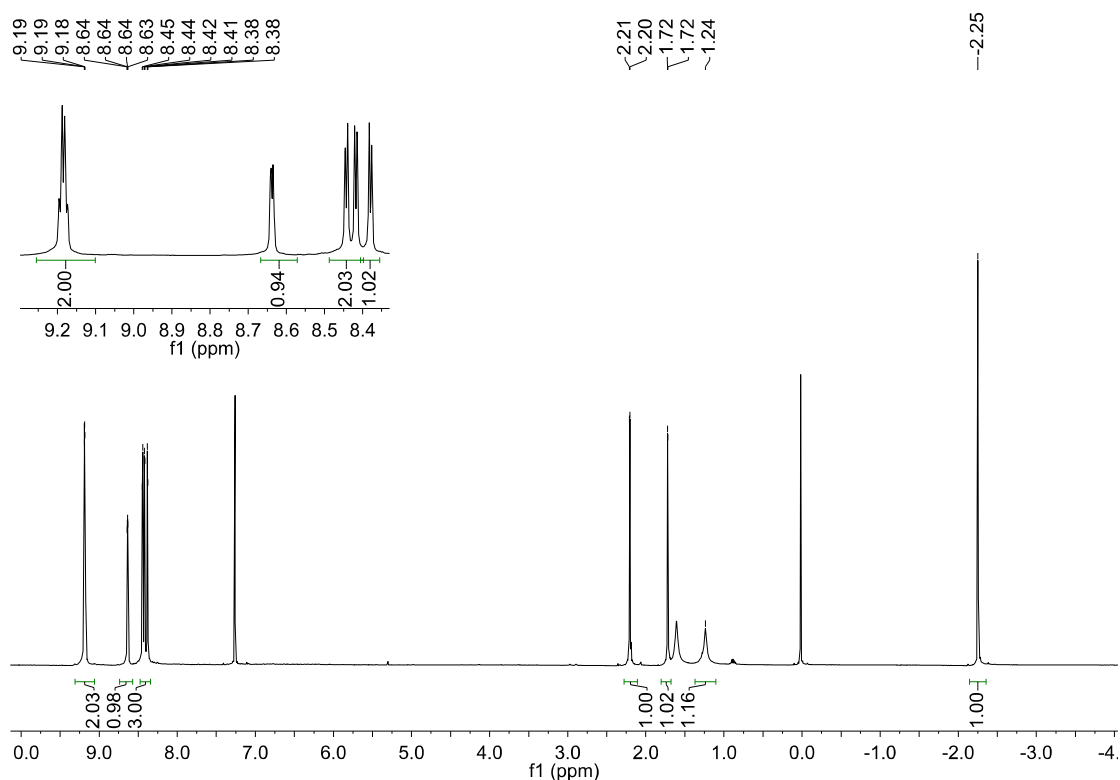


Figure SI1: ^1H -NMR spectrum of compound **1**.

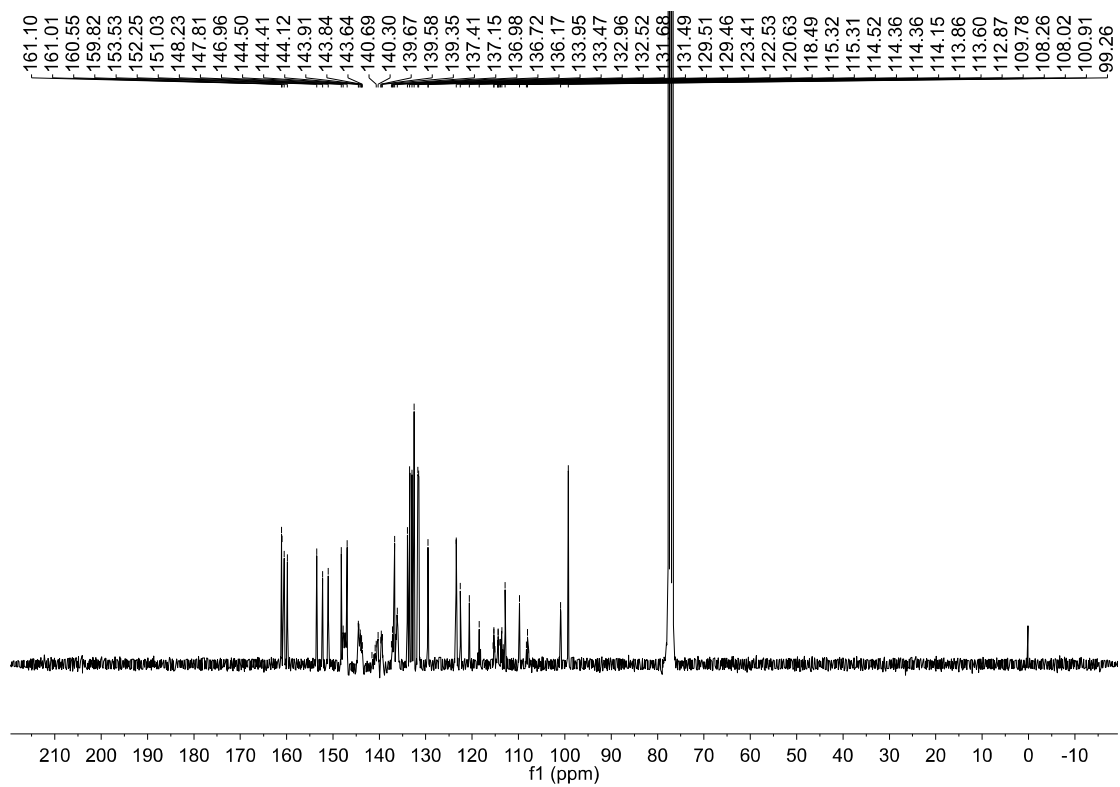


Figure SI2: ^{13}C -NMR spectrum of compound **1**.

Figure SI3: ^{19}F -NMR spectrum of compound **1**.

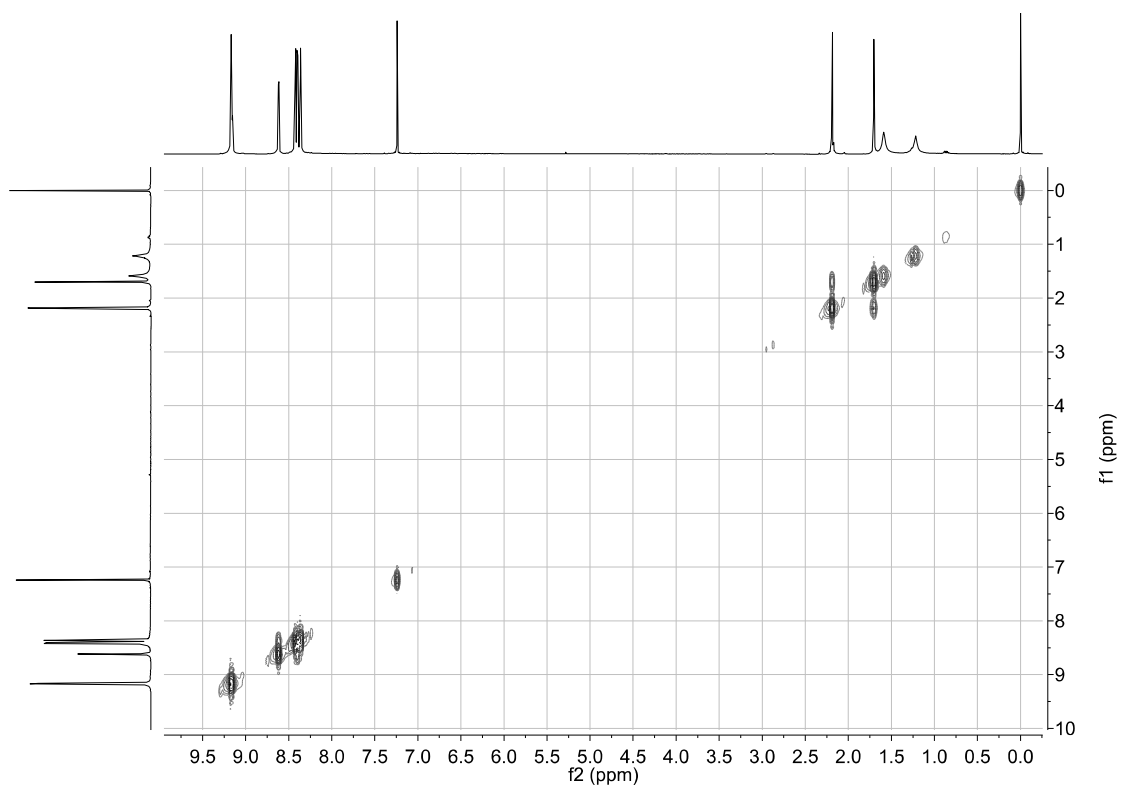


Figure SI4: COSY spectrum of compound **1**.

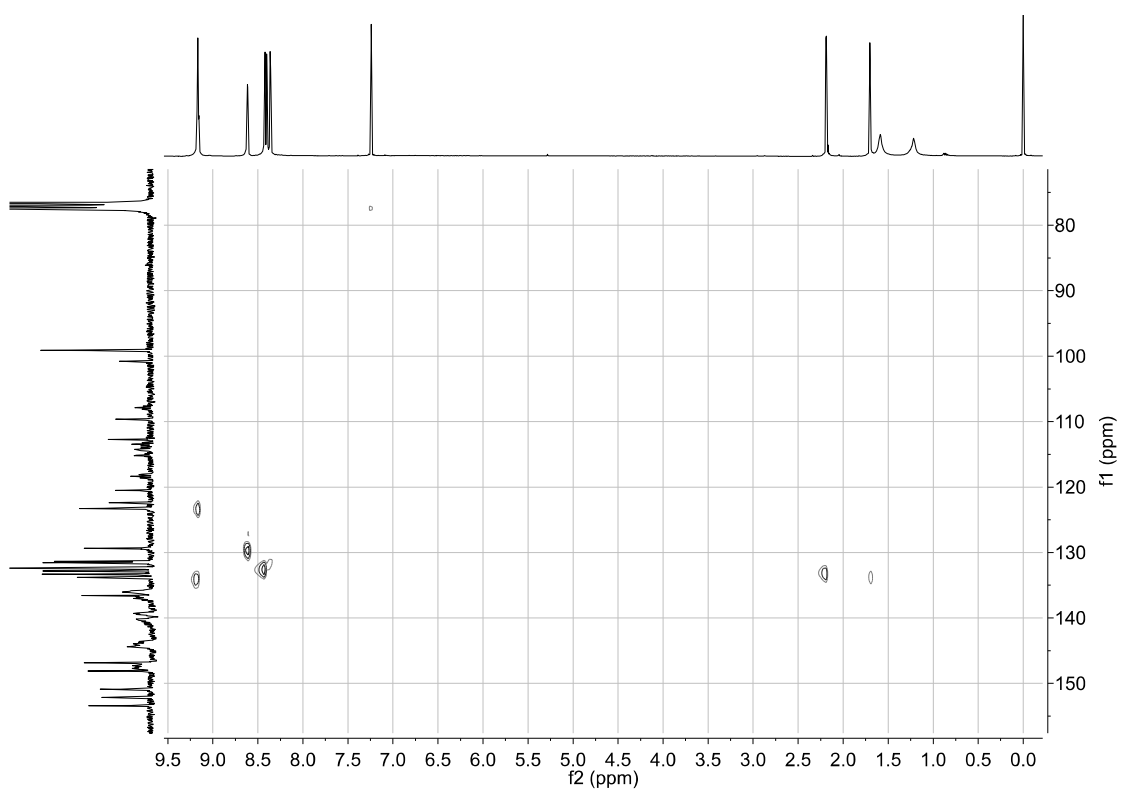


Figure SI5: HSQC spectrum of compound **1**.

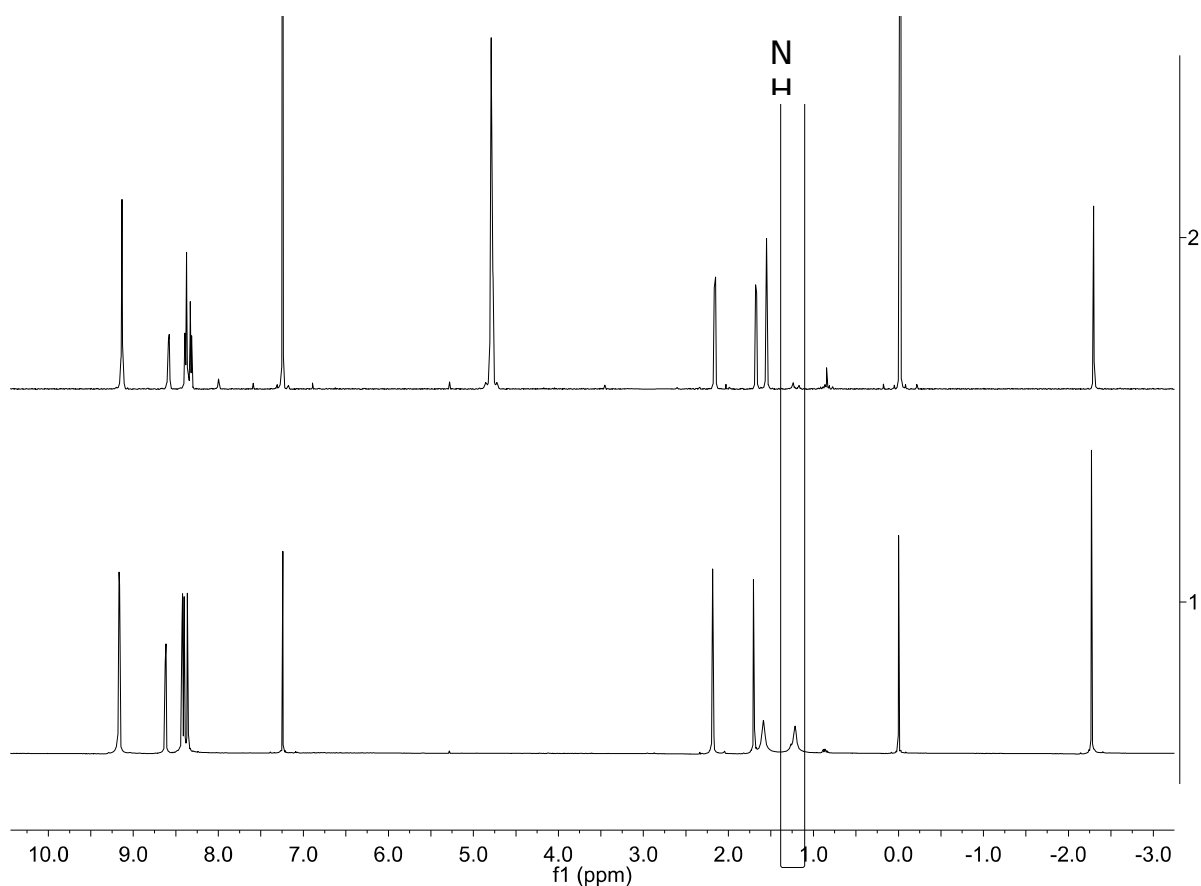


Figure SI6: Hydrogen-deuterium exchange experiments using a few drops of D_2O in $CDCl_3$. **1)** 1H -NMR spectrum of compound **1** in $CDCl_3$. **2)** 1H -NMR spectrum of compound **1** with D_2O in $CDCl_3$.

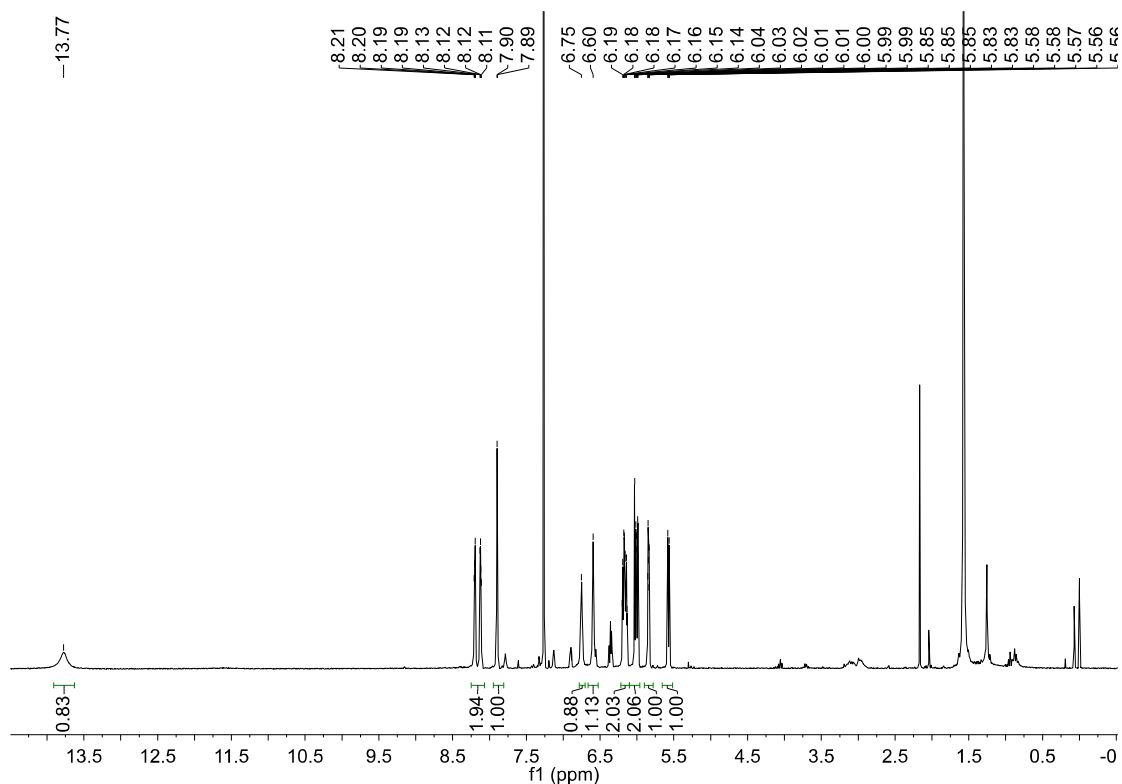


Figure SI7: 1H -NMR spectrum of compound **2**.

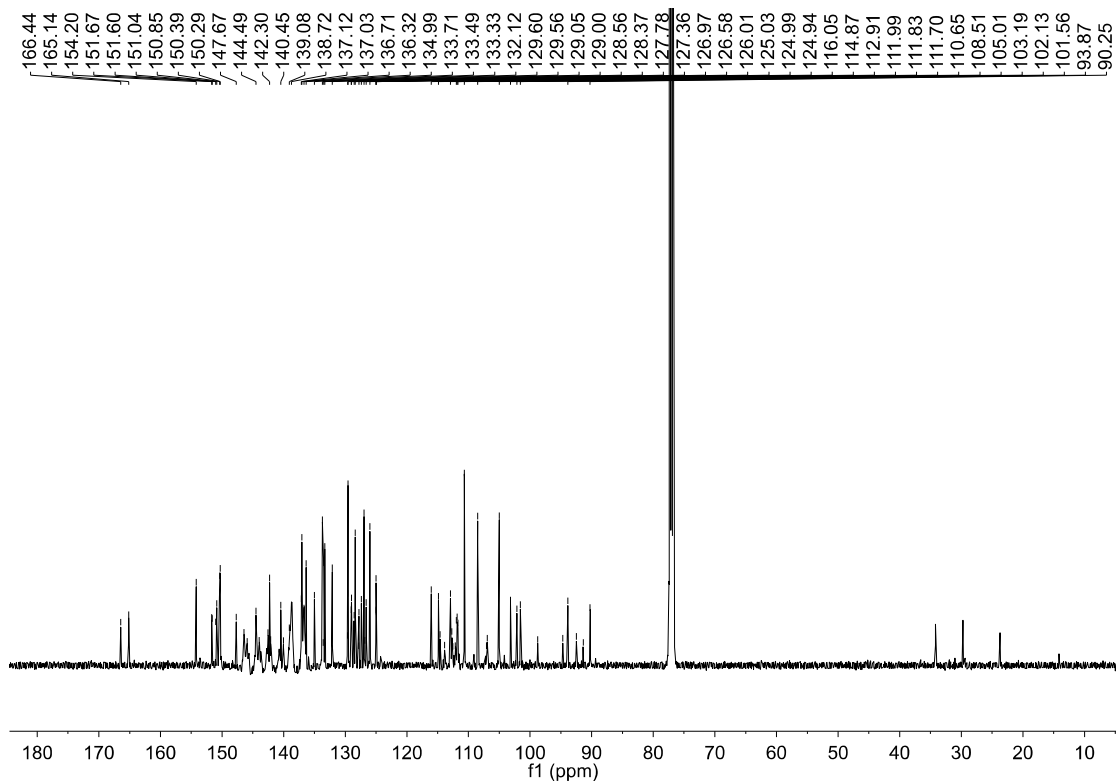


Figure SI8: ^{13}C -NMR spectrum of compound **2**.

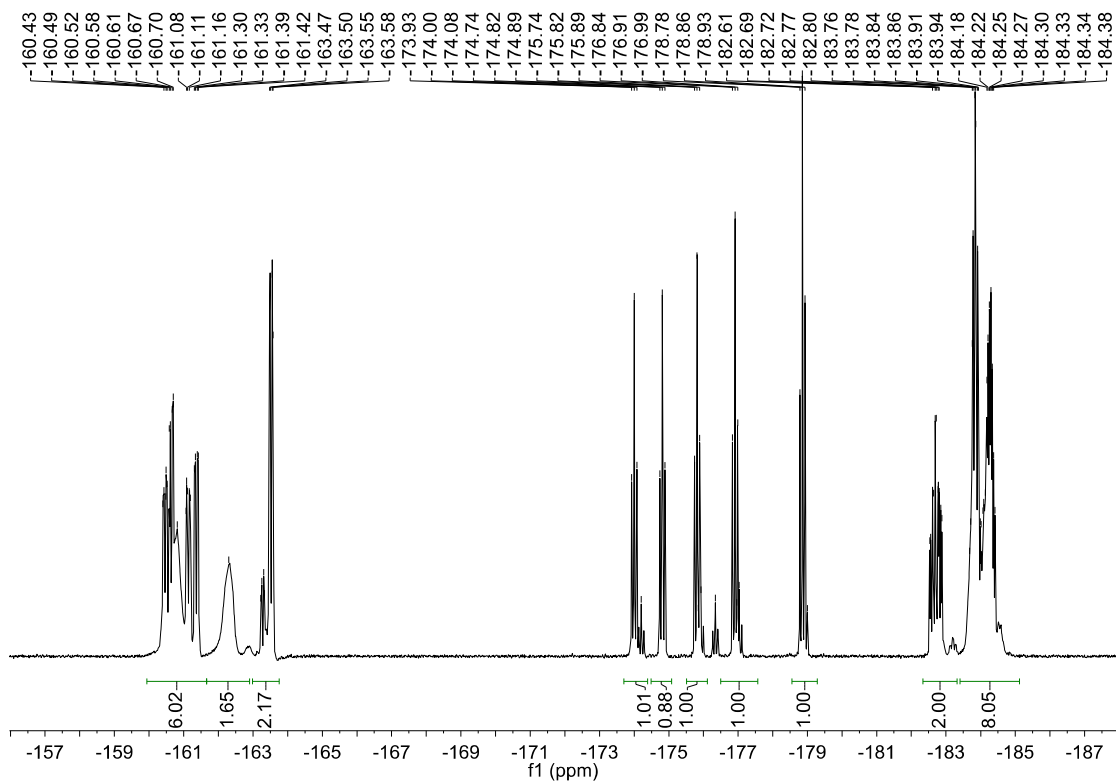


Figure SI9: ^{19}F -NMR spectrum of compound **2**.

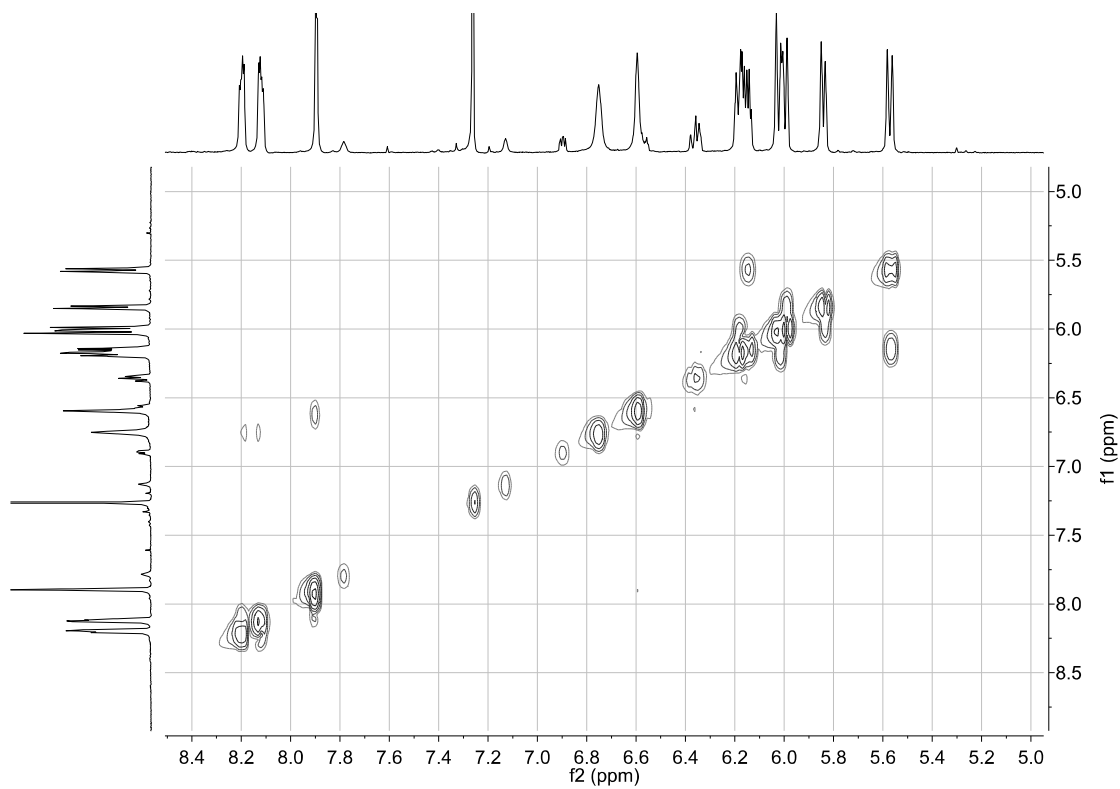


Figure SI10: COSY spectrum of compound **2**.

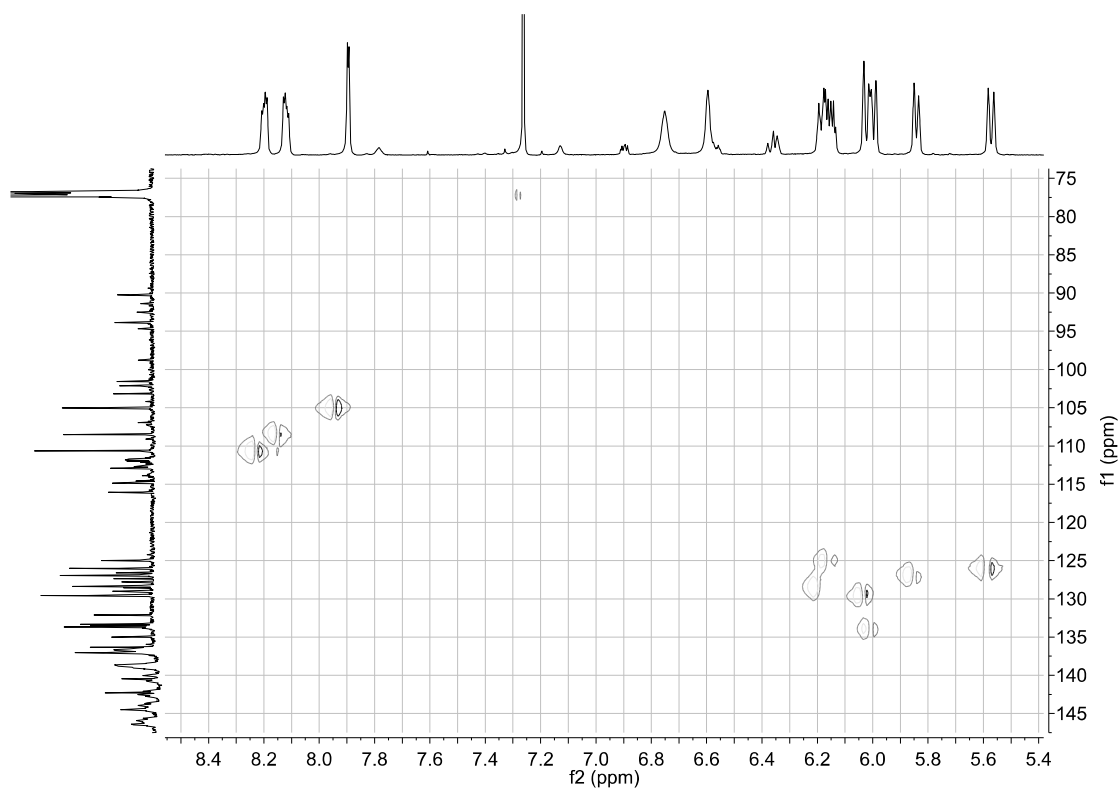


Figure SI11: HSQC spectrum of compound **2**.

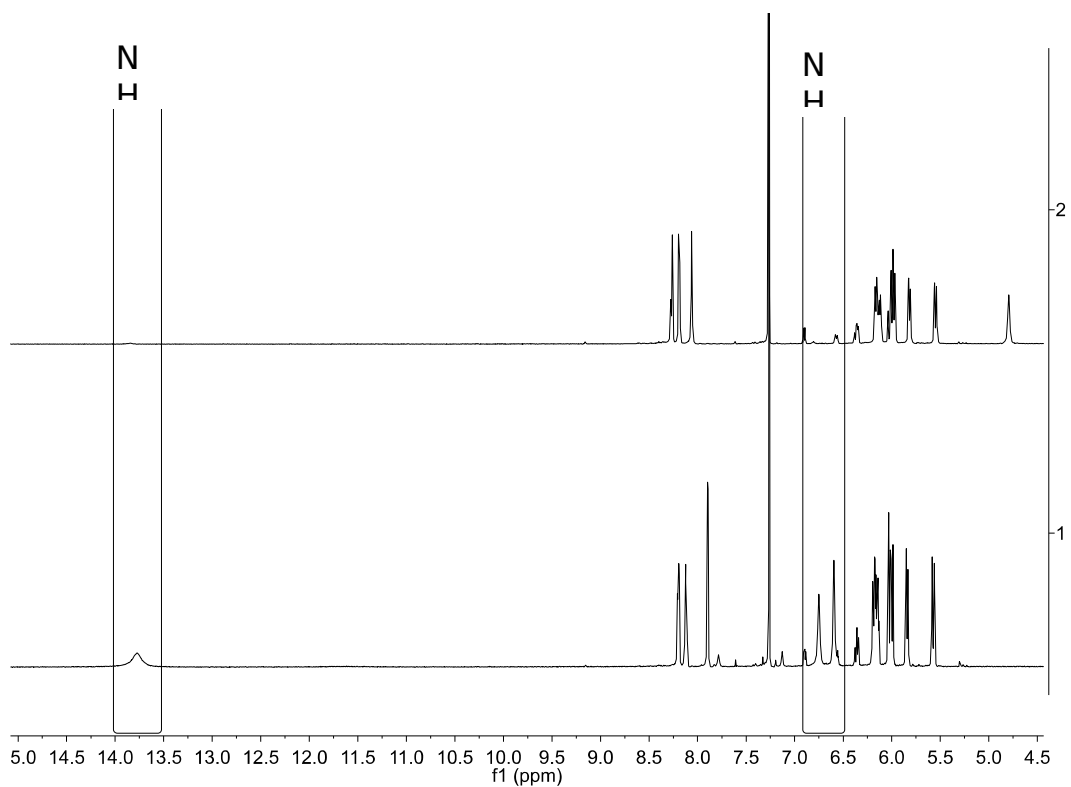


Figure S112: Hydrogen-deuterium exchange experiments using a few drops of D_2O in $CDCl_3$. **1)** 1H -NMR spectrum of compound **2** in $CDCl_3$. **2)** 1H -NMR spectrum of compound **2** with D_2O in $CDCl_3$.

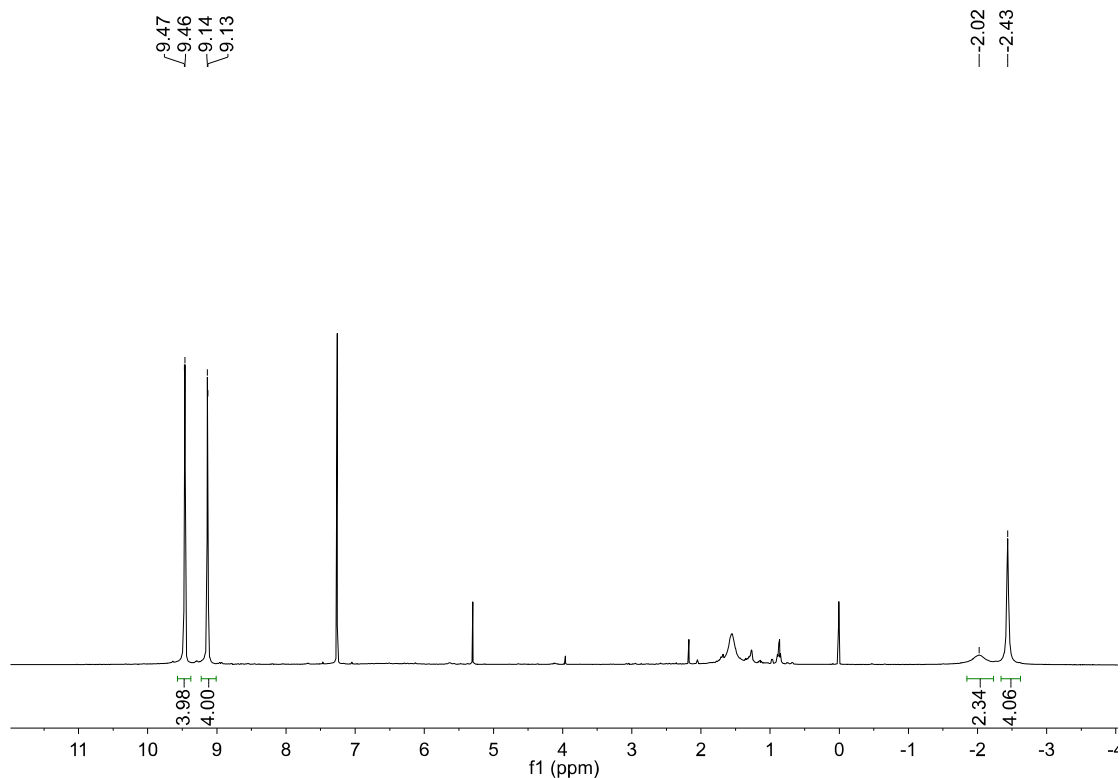


Figure 13: 1H -NMR spectrum of compound **3**.

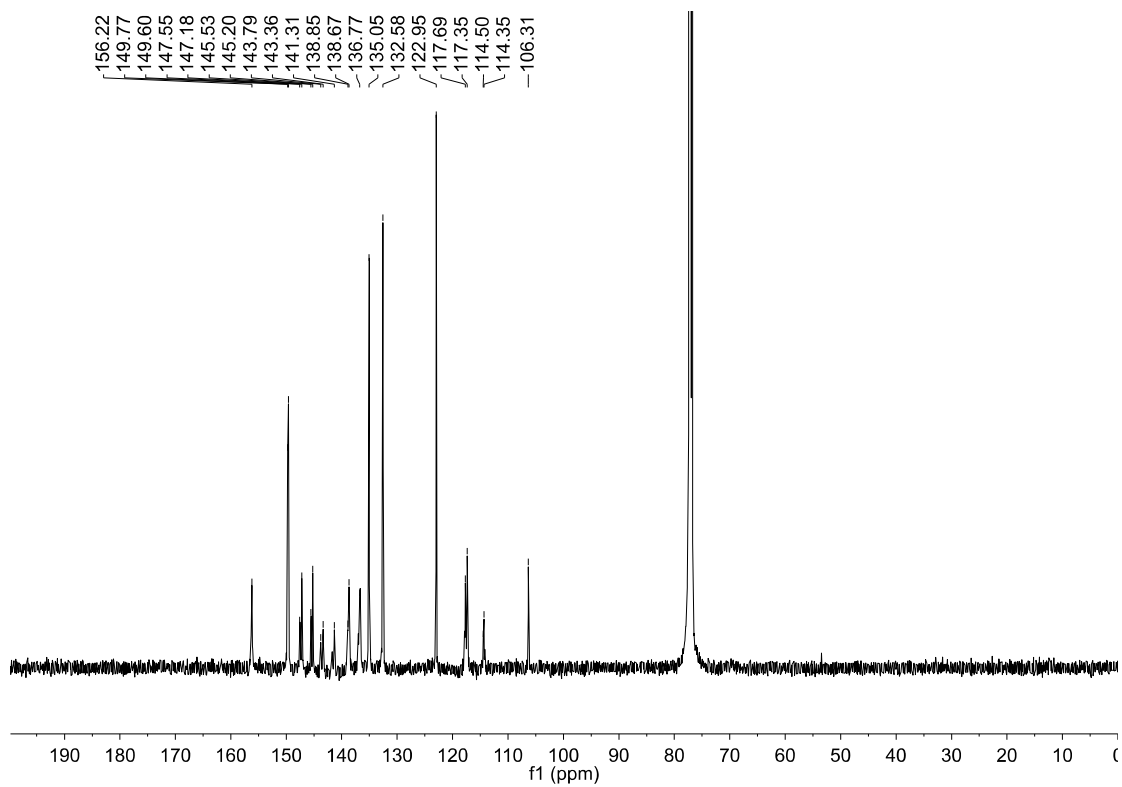


Figure SI14: ^{13}C -NMR spectrum of compound **3**.

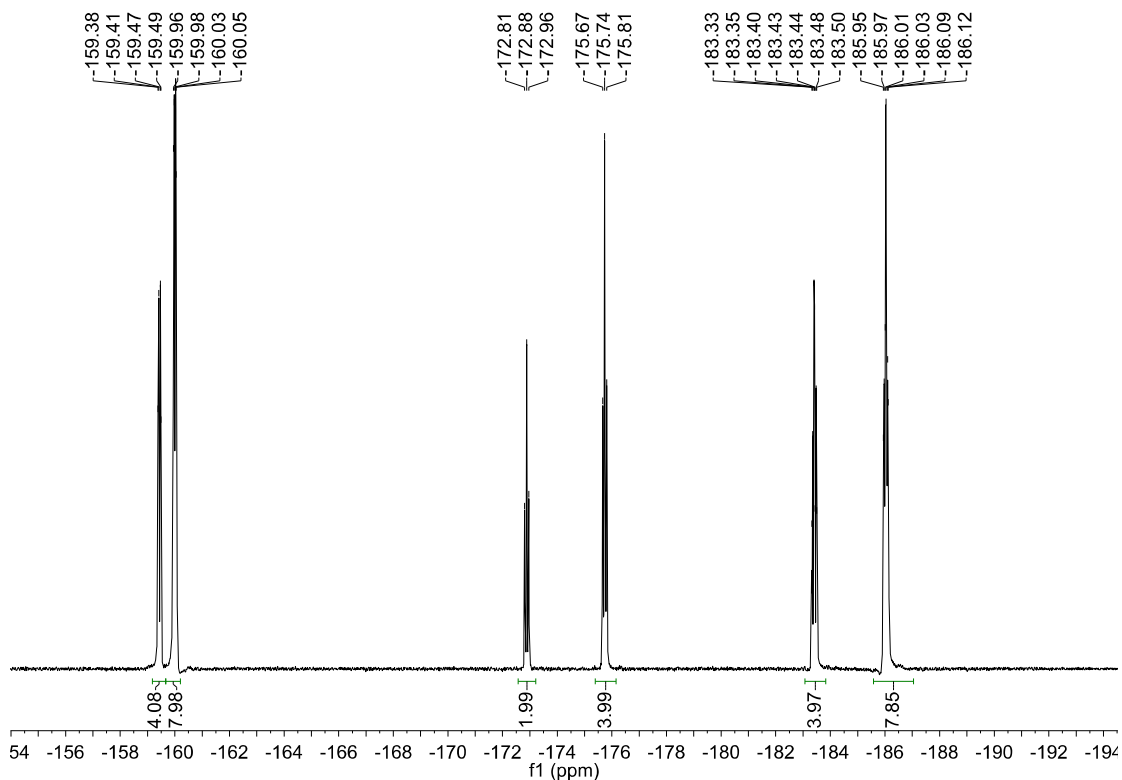


Figure SI15: ^{19}F -NMR spectrum of compound **3**.

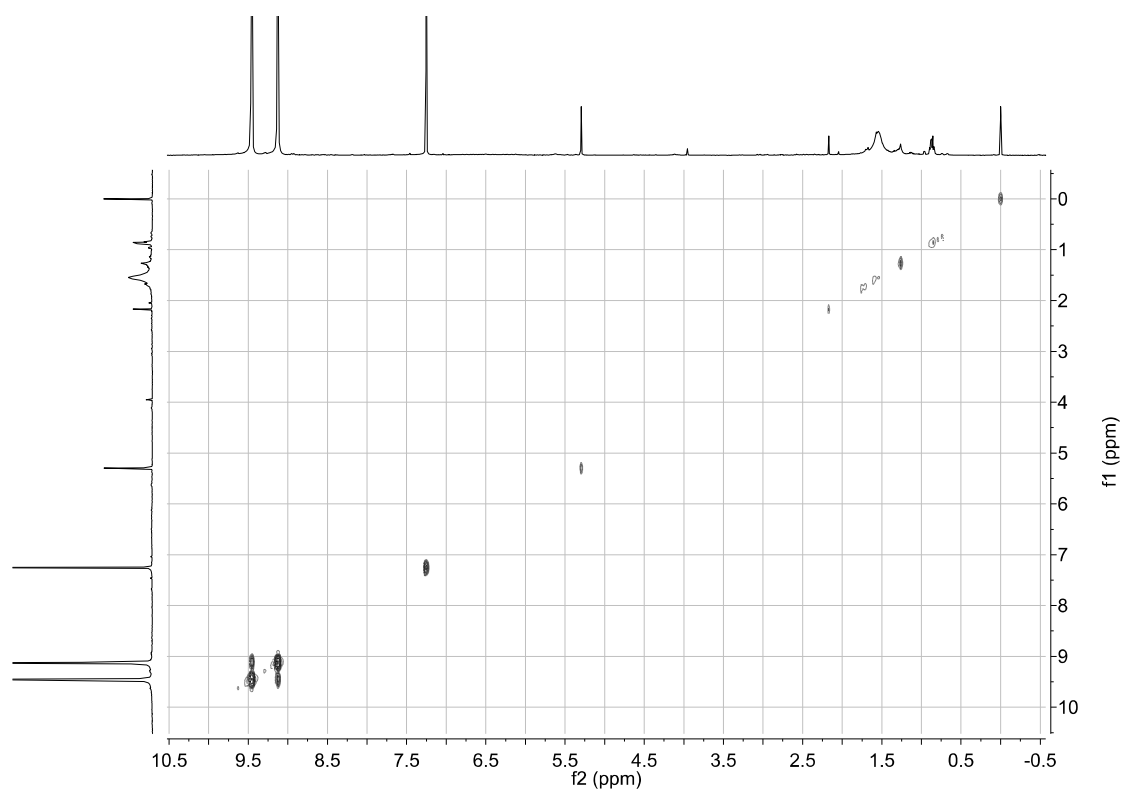


Figure SI16: COSY spectrum of compound **3**.

Figure SI17: HSQC spectrum of compound **3**.

H
N

Figure SI18: Hydrogen-deuterium exchange experiments using a few drops of D₂O in CDCl₃. 1) ¹H-NMR spectrum of compound **3** in CDCl₃. 2) ¹H-NMR spectrum of compound **3** with D₂O in CDCl₃.

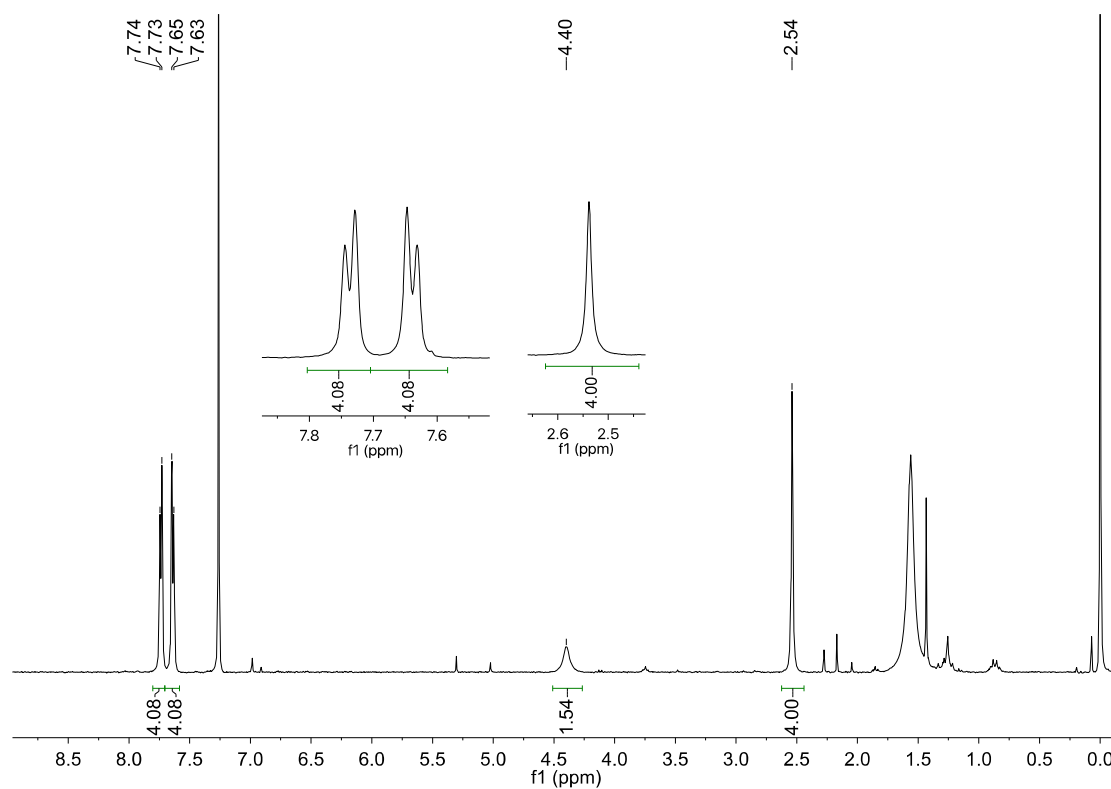


Figure SI19: ¹H-NMR spectrum of compound **4**.

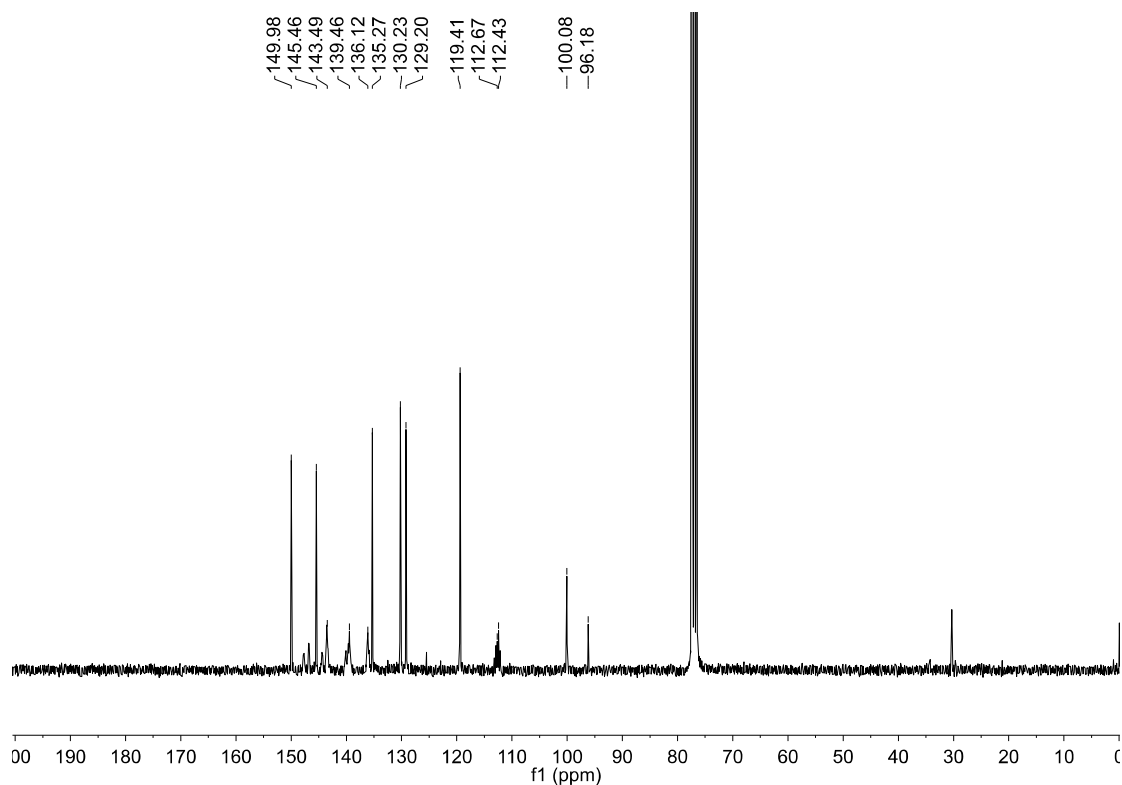


Figure SI20: ^{13}C -NMR spectrum of compound **4**.

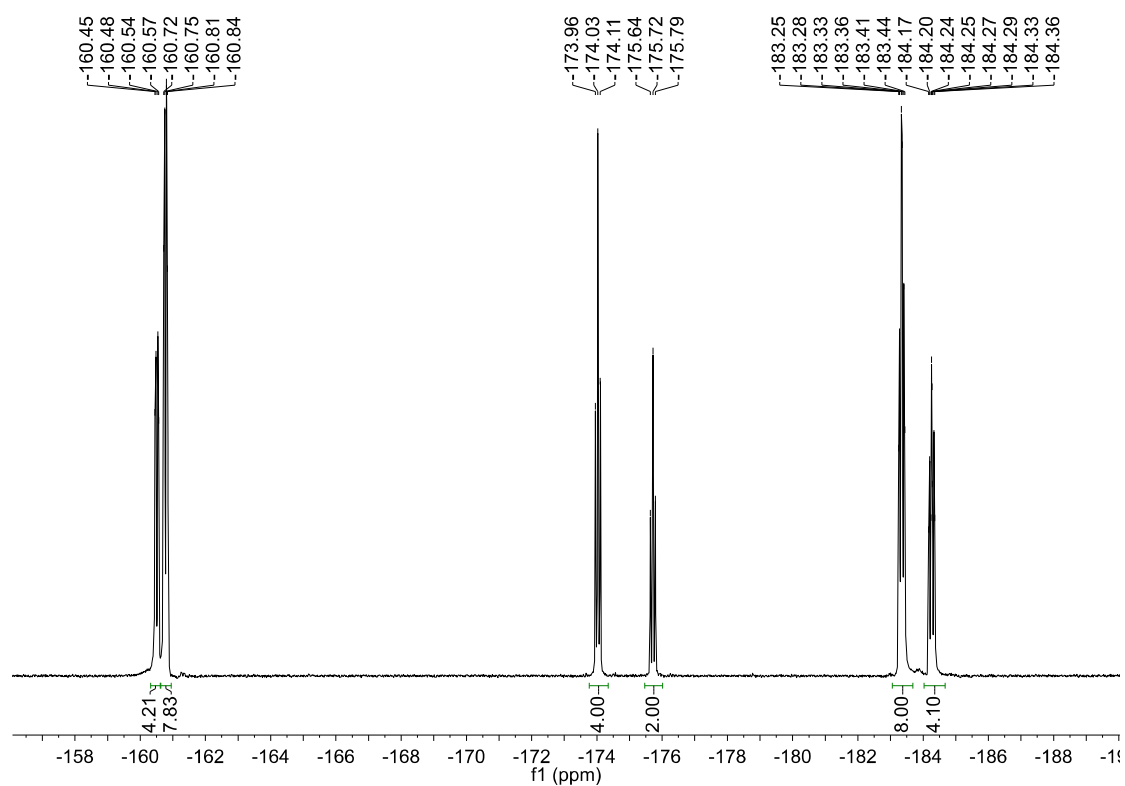


Figure SI21: ^{19}F -NMR spectrum of compound **4**.

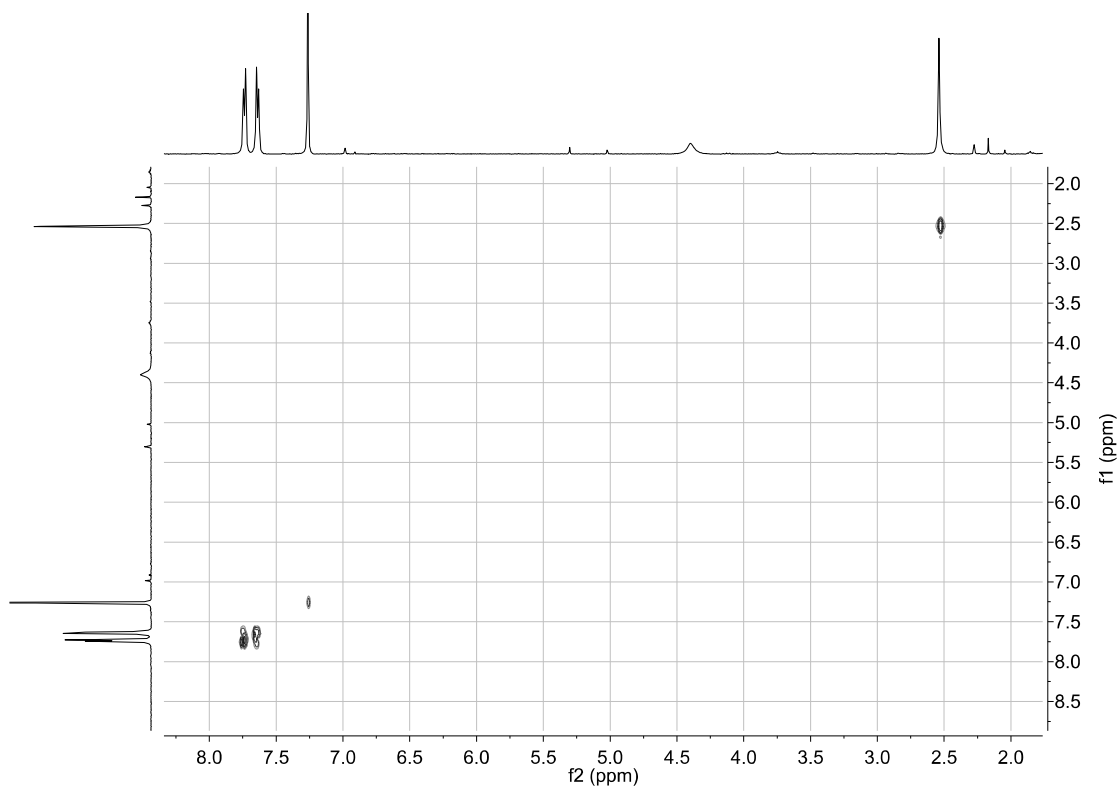


Figure SI22: COSY spectrum of compound **4**.

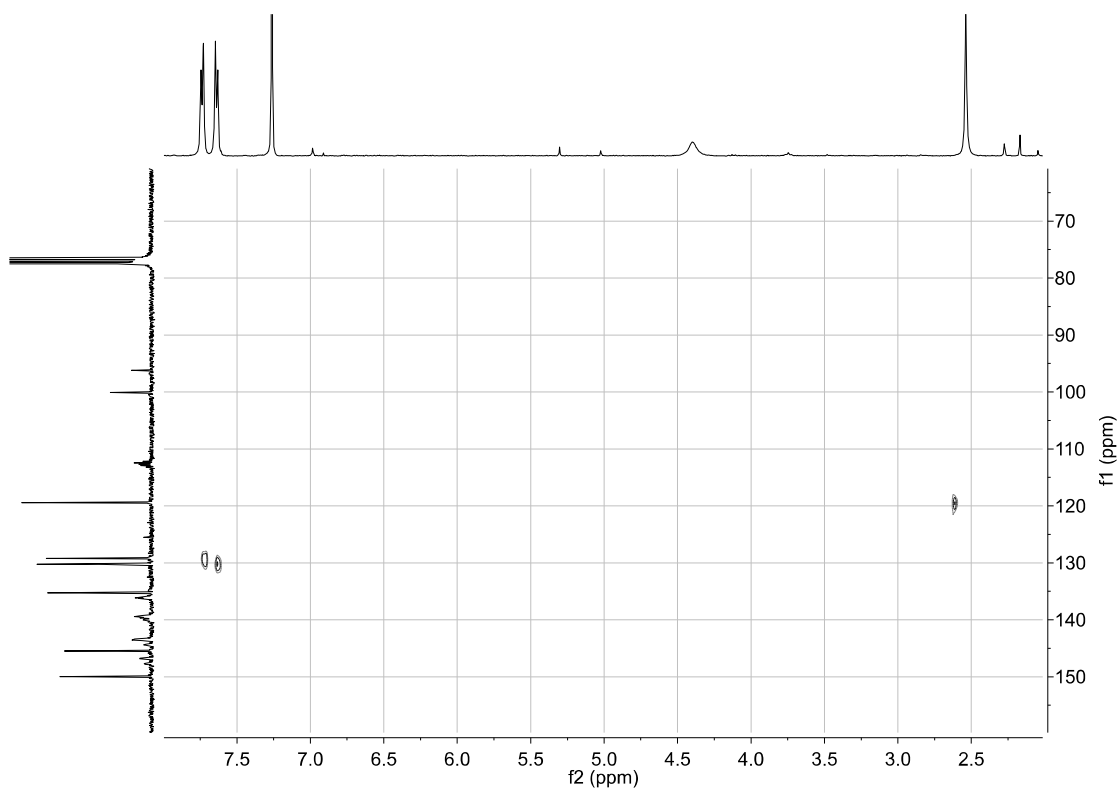


Figure SI23: HSQC spectrum of compound **4**.

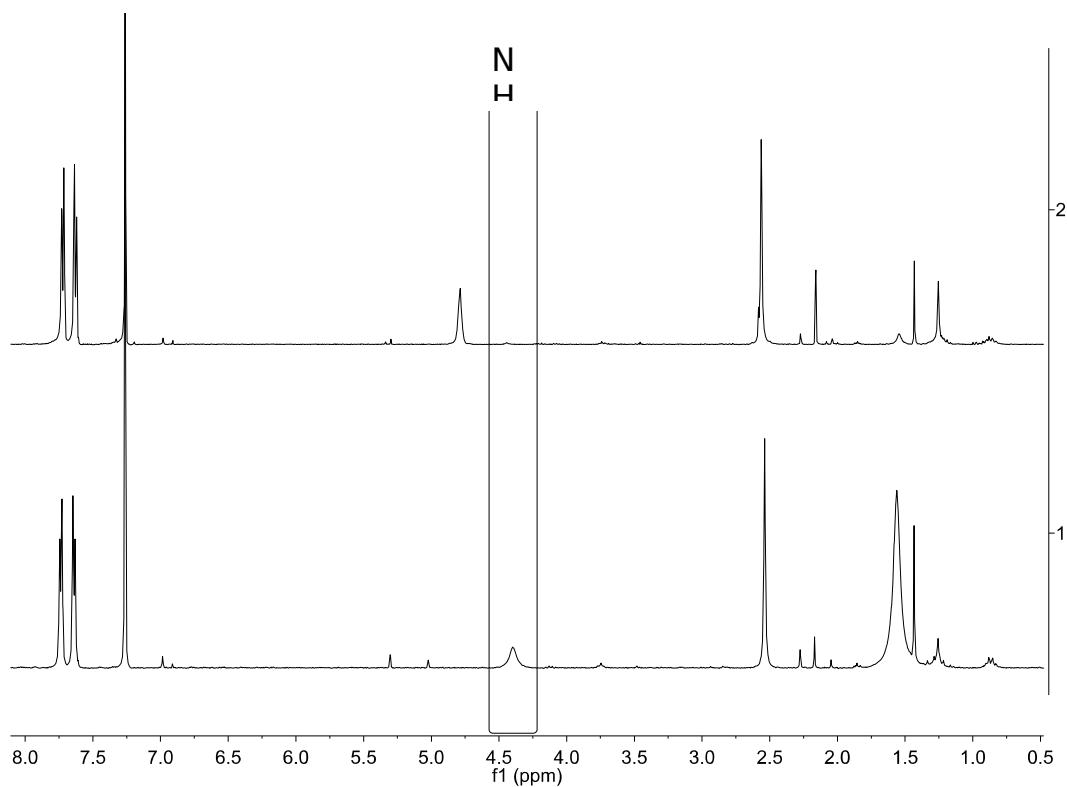


Figure SI24: Hydrogen-deuterium exchange experiments using a few drops of D_2O in $CDCl_3$. 1) 1H -NMR spectrum of compound **4** in $CDCl_3$. 2) 1H -NMR spectrum of compound **4** with D_2O in $CDCl_3$.

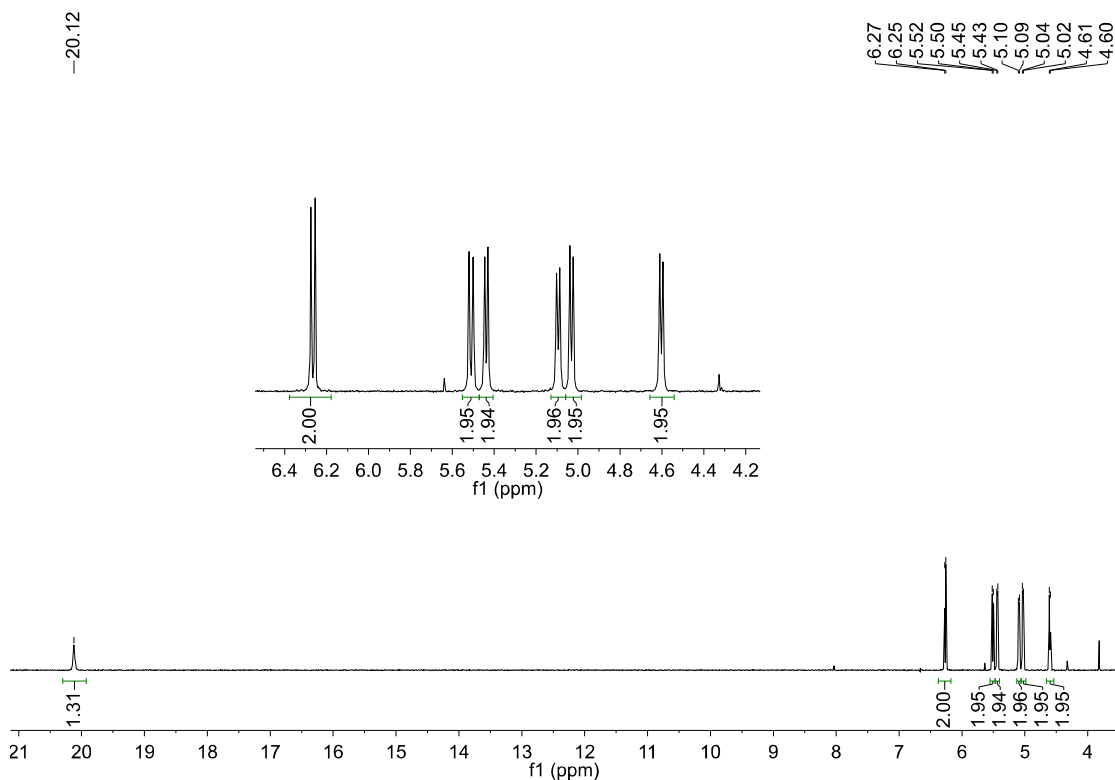


Figure SI25: 1H -NMR spectrum of compound **5**.

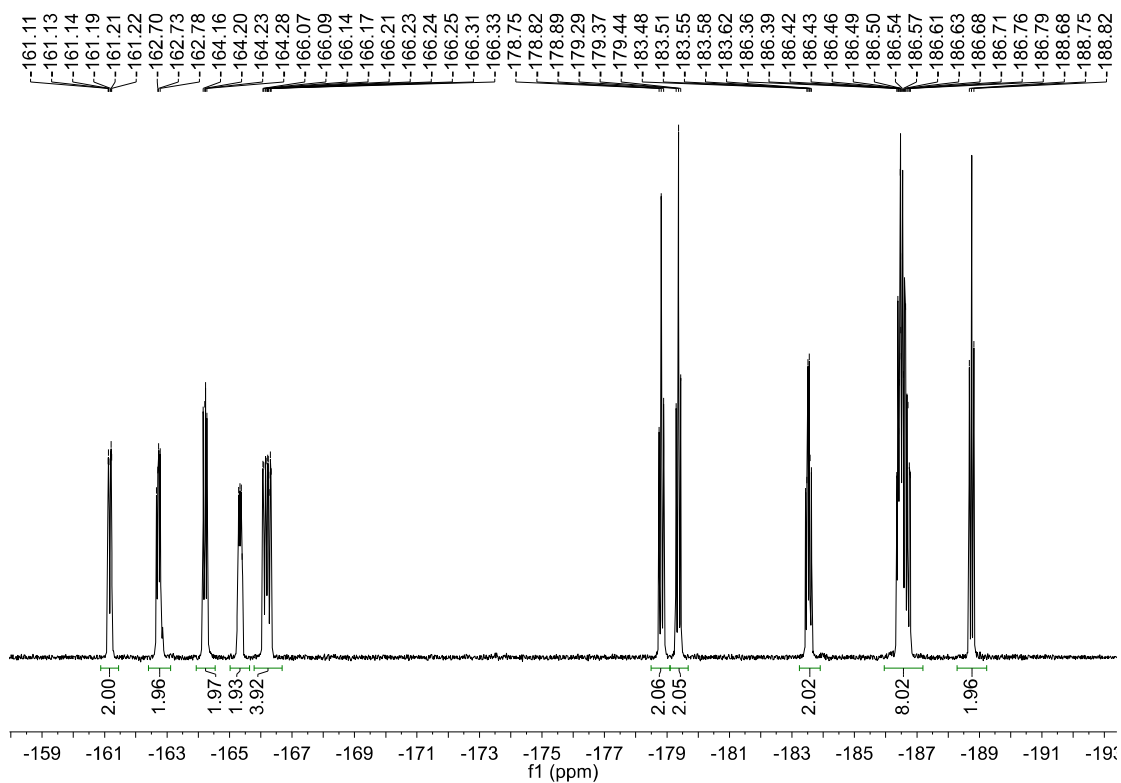


Figure SI266: ^{19}F -NMR spectrum of compound **5**.

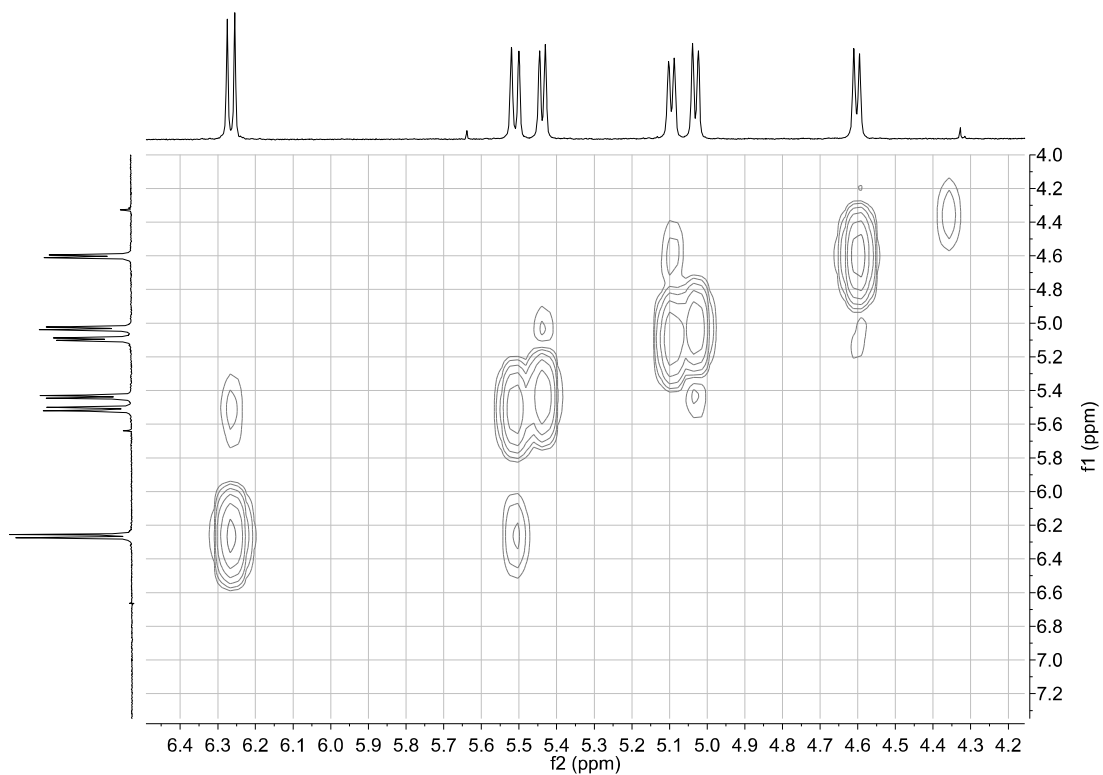


Figure SI27: COSY spectrum of compound **5**.

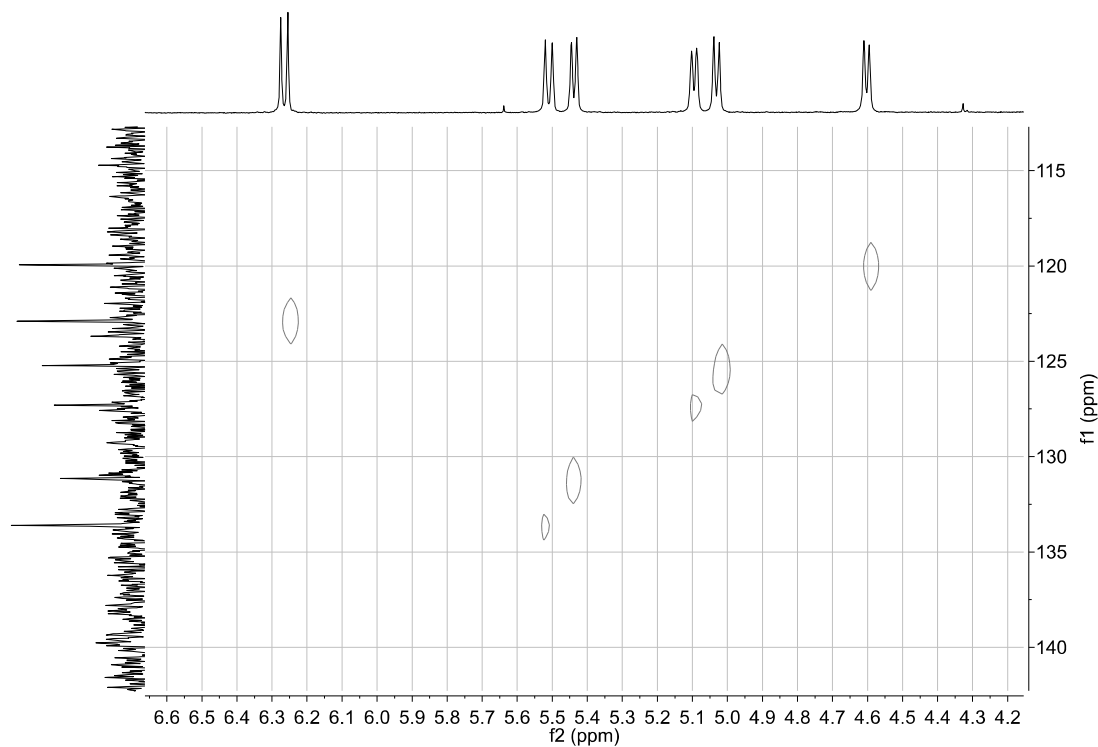


Figure SI28: COSY spectrum of compound **5**.

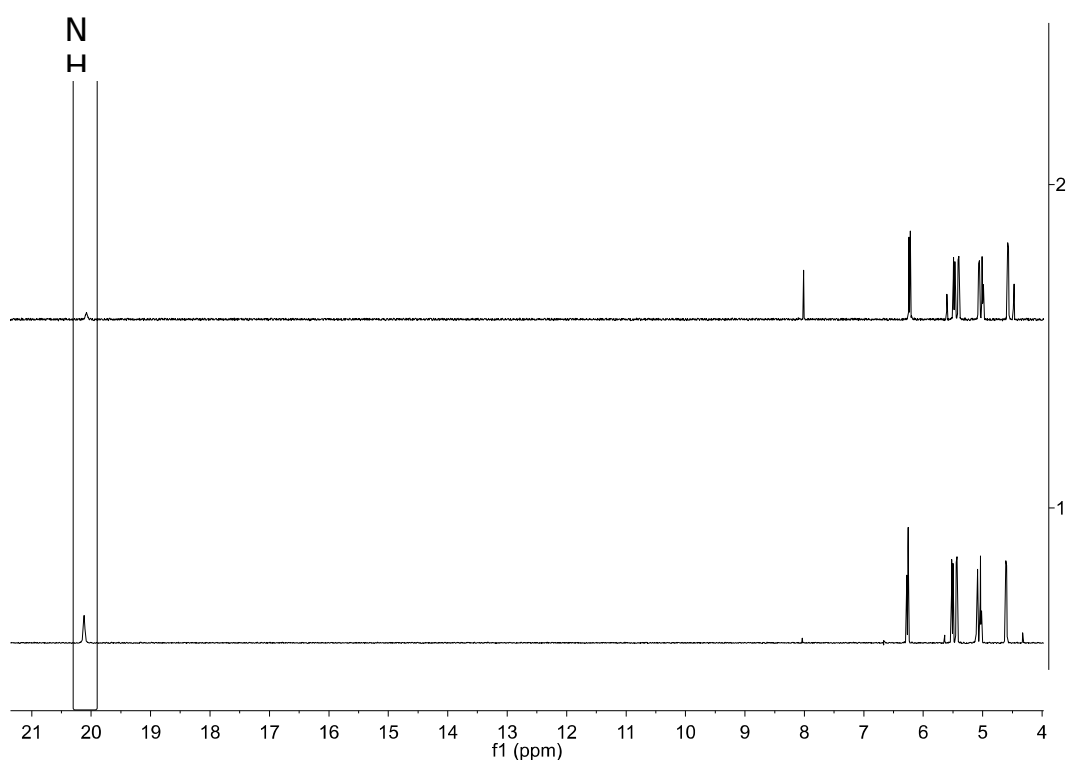


Figure SI29: Hydrogen–deuterium exchange experiments using a few drops of D₂O in Acetone D₆. **1)** ¹H-NMR spectrum of compound **5** in Acetone D₆. **2)** ¹H-NMR spectrum of compound **5** with D₂O in Acetone D₆.

3. UV-Vis Characterization of compounds 1-5.

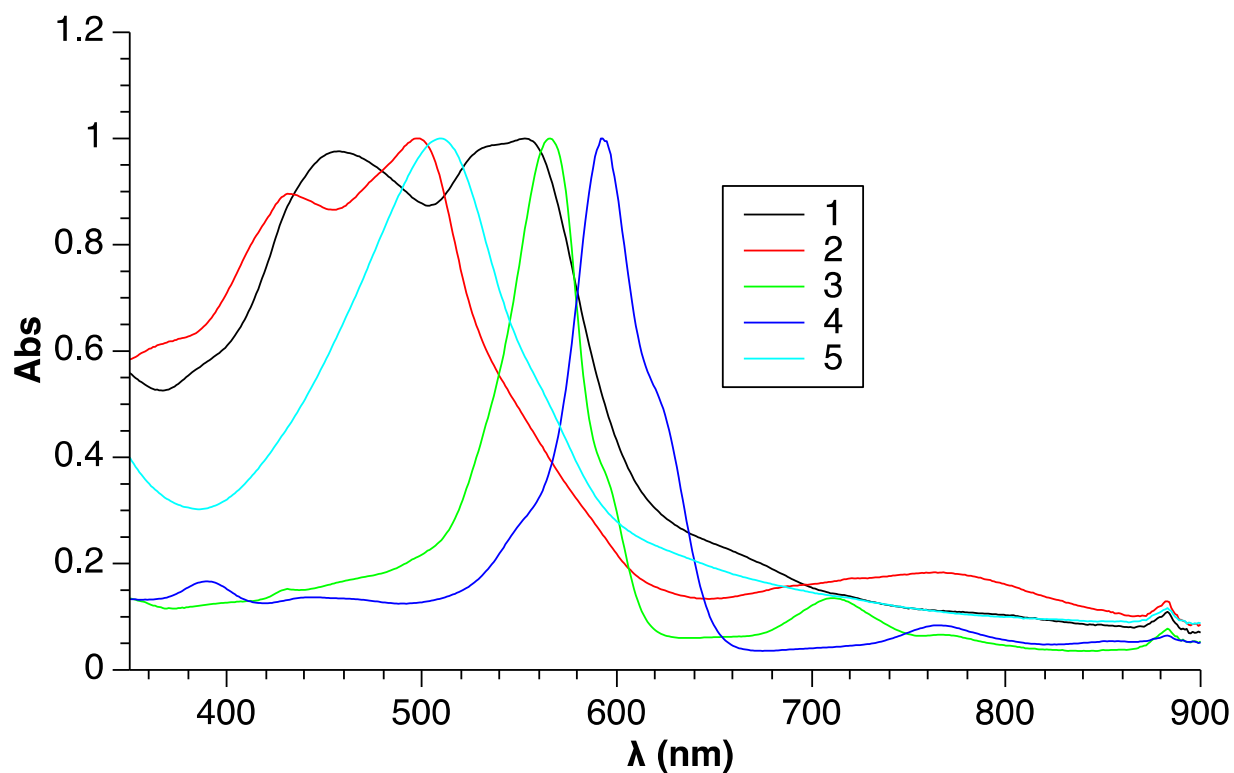


Figure SI30: UV-Vis spectra of compounds **1-5** in CH₂Cl₂ (Normalized values).

6 Discussão geral

Segundo Caleman et al. [57], o desenvolvimento de qualquer campo de força é altamente dependente da disponibilidade de dados experimentais de boa qualidade. Todos os campos de força, sejam eles empíricos, puramente derivados de mecânica-quântica, ou uma junção dos dois, deverão enfrentar, em algum momento, testes de predição de propriedades. Existem inúmeros trabalhos testando diferentes campos de força para proteínas e peptídeos [79–81], ácidos nucleicos [82, 83] ou carboidratos [84], mas relativamente poucos no desenvolvimento e teste de modelos de simulação de pequenas moléculas.

Nesse trabalho, novos parâmetros compatíveis com GROMOS53a6 foram calculados para a descrição conformacional e energética de 41 anéis aromáticos. Esses compostos foram selecionados a partir da interseção das moléculas encontradas no levantamento feito por Taylor, MacCoss e Lawson [62] dos anéis aromáticos mais comumente utilizados pela química medicinal no desenvolvimento de fármacos, e também estudadas por Caleman et al. [57] para fins de comparação entre o desempenho de diferentes campos de força.

A qualidade dos parâmetros foi avaliada através do estudo de correlação entre valores experimentais e calculados de propriedades físico-químicas dos compostos orgânicos. De nosso conhecimento, trabalhos nesse contexto - e utilizando como base a filosofia GROMOS - foram apenas conduzidos de forma sistemática recentemente por Horta et al. [85], no qual os autores parametrizam 66 moléculas orgânicas. Contudo, apenas 6 anéis aromáticos foram estudados no referido trabalho. Em contrapartida, a escolha das moléculas a serem parametrizadas no arGROMOS foi fundamentada nos grupos orgânicos mais comumente utilizados no desenvolvimento de fármacos e na química medicinal, atendendo mais objetivamente esses campos de pesquisa e suprimindo demandas da indústria farmacêutica.

Para esse fim, o *design* do arGROMOS foi baseado no conceito de modularidade dos grupos funcionais e transferibilidade dos grupos de carga. Dessa forma, optamos por restringir os novos grupos de carga a átomos que abrangem até, no máximo, a posição *orto* do anel aromático. Essa escolha permite a migração e utilização dos descritores topológicos para descrever grupos funcionais e moléculas maiores. Em casos mais complexos, nos quais grupos funcionais se localizam em *meta* do anel, pequenos ajustes nos átomos que são sobrepostos entre grupos de carga são necessários para a correta orientação da direção e sentido do momento de dipolo. Para os casos em que os

grupos funcionais se localizam em *para*, nenhum ajuste é necessário, uma vez que os grupos funcionais não se sobrepõem.

Para a descrição conformacional correta dos compostos orgânicos estudados nesse trabalho, novos parâmetros de descrição diedral foram calculados a partir do ajuste feito pelo servidor *RotProf* [67] utilizando perfis calculados por métodos quânticos como referência. Devido a complexidade de alguns perfis torsionais inseridos, o servidor *RotProf* retornou mais de um parâmetro de mecânica molecular para reger um mesmo diedro (Tabela 2). A combinação de todos os parâmetros que regem o mesmo diedro permite a reprodução mais próxima do perfil torsional obtido por métodos quânticos, como demonstrado na figura 6.

Em grande parte dos dados, os perfis torsionais preditos para a mecânica quântica reproduzem o perfil quântico muito próximo de sua totalidade. Por exemplo, os compostos 1-feniletanona, metil-2-hidroxibenzoato, benzaldeído, etilbenzeno, metilbenzoato, metoxibenzeno, (1-metiletil)-benzeno, nitrobenzeno, fenoxibenzeno, trifluorometilbenzeno, fenol e anilina descrevem tanto os máximos e mínimos energéticos quanto a amplitude das barreiras de energias torsionais. Um dos casos mais discrepantes é o benzenotiol, no qual os máximos e mínimos estão representados com precisão, porém, a amplitude da onda é menor. Nesse caso, a diferença energética entre as funções é de, no máximo, $0,2 \text{ kJ/mol}$. Um outro caso discrepante é o perfil torsional previsto para mecânica molecular do fenilmetanol, que não possui máximos energéticos em 120° , 180° e 270° como previsto pela mecânica quântica. Uma possível razão para esse comportamento é de que a forma funcional da equação que rege os termos torsionais na mecânica molecular (Equação 1.2) não descreve bem os perfis energéticos que possuem máximos de amplitudes diferentes devido a sua limitação matemática. Contudo, a diferença energética entre QM e MM nesses ângulos é de, no máximo, $0,8 \text{ kJ/mol}$. Assim, em ambos os casos, é possível considerar que a energia necessária para sobrepor essas barreiras energéticas é tão pequena que se torna possível inferir que as abundâncias conformacionais relativas a cada ângulo não se alteram durante a dinâmica molecular.

Os modelos gerados foram testados em sua capacidade de reproduzir propriedades físico-químicas, como densidade, entalpia de vaporização, capacidade térmica isobárica, coeficiente de expansão térmica, compressibilidade isotérmica e constante dielétrica. Em nosso trabalho, o alto índice de correlação entre dados experimentais e simulados das propriedades densidade ρ ($R^2 = 0,941$), entalpia de vaporização ΔH_{vap} ($R^2 = 0,858$) e C_p ($R^2 = 0,762$) sugerem a satisfatória qualidade dos parâmetros utilizados. Vale ressaltar que o trabalho original de parametrização do GROMOS53a5 [39] reporta um índice de correlação $R^2 = 0,83$ para densidade e $R^2 = 0,97$ para entalpia de

vaporização e equações de regressão linear $y = 0,7506x + 0,2046$ e $y = 0,9576 + 2,4399$, respectivamente. Porém, para a construção do conjunto GROMOS53a6, as cargas atômicas parciais dos líquidos simulados foram ajustadas para a reprodução da energia livre de solvatação, gerando uma leve superestimação para os valores de ΔH_{vap} [39, 85].

A comparação das propriedades físico-químicas densidade ρ , entalpia de vaporização (ΔH_{vap}) e capacidade térmica isobárica (C_p) obtidas utilizando o arGROMOS e as mesmas propriedades obtidas utilizando GAFF e OPLS/AA no trabalho de Caleman et al. [57] permitiu a avaliação da qualidade dos parâmetros desenvolvidos nesse estudo. Em relação à densidade, todos os 3 campos de força se mostraram altamente eficientes na descrição dos valores experimentais, produzindo erros absolutos médios abaixo de 2,5%, com destaque para o OPLS/AA, com 1,58%. Em relação à ΔH_{vap} , todos os 3 campos de força foram capazes de reproduzir erros absolutos médios muito próximos e abaixo de 9% (arGROMOS = 8,41%; GAFF = 8,37%; OPLS/AA = 8,83%). Já em relação à capacidade térmica isobárica, os erros absolutos médios de arGROMOS e GAFF foram muito próximos (9,11% e 8,53%), enquanto os mesmos erros obtidos por OPLS/AA (6,73%) se mostraram levemente menores, e, portanto, referentes a valores calculados mais próximos aos experimentais. Dessa forma, e baseando-se também no desempenho de outros campos de força na área, pode-se verificar que as propriedades ρ , ΔH_{vap} e C_p que possuem alta correlação predita pela regressão linear também produzem baixos erros absolutos médios.

Contudo, não foi possível observar a mesma alta correlação entre dados experimentais e simulados na descrição da compressibilidade isotérmica κ_T e coeficiente de expansão térmica α_p . Ainda, para κ_T , o cálculo da regressão linear revelou um coeficiente angular negativo ($y = -0,3164x + 1,2495$), indicando a completa não-correlação entre dados calculados e experimentais. Já a equação resultante da regressão linear $y = 0,6718x + 0,2411$ que descreve a distribuição de α_p demonstra a subestimação dos valores calculados. De fato, propriedades físico-químicas denominadas flutuantes, como κ_T e α_p , têm sido demonstradas como difíceis de serem calculadas através de médias por blocos [85]. Isso se dá devido à função intrínseca do barostato e termostato, que é de controlar virtualmente as flutuações de pressão e temperatura ao longo da simulação, inserindo ou removendo essas energias quando necessário. Essa intervenção dificulta a acurácia do cálculo das propriedades mencionadas, uma vez que tanto κ_T quanto α_p são dependentes das variações de pressão e temperatura. É provável que uma abordagem diferente seja necessária para a correta descrição dessas propriedades, como a utilizada por Oostenbrink et al. [39] e Horta et al. [85].

Como mencionado anteriormente, todo campo de força é submetido a testes de

reprodução de dados físicos, químicos ou biológicos. Além da validação físico-química de nossos parâmetros, alguns deles foram selecionados para a composição topológica das duas [28]Hexafirinas, estudadas no trabalho de Figueira et al. [78]. Nele, foi possível observar eventos de interação entre regiões específicas das [28]Hexafirinas e íons AcO^- tanto em DMSO quanto CHCl_3 . Foi possível ainda caracterizar três diferentes modos de ligação com probabilidades associadas entre íon e molécula-alvo. A descrição desses eventos observados experimentalmente fornecem forte embasamento da qualidade dos parâmetros utilizados para a modelagem do comportamento dinâmico de pequenas moléculas em solução.

7 Conclusões

A presente dissertação teve como objetivo desenvolver parâmetro de campos de força compatíveis com a filosofia GROMOS para a descrição conformacional e energética em fase condensada de unidades constituintes de pequenas moléculas frequentemente empregadas pela química medicinal no desenvolvimento de fármacos. A partir dos resultados expostos, pode-se concluir que:

1. A filosofia empregada na geração de grupos de carga para os anéis aromáticos avaliados nesse estudo atendem às premissas de modularidade e transferibilidade usualmente aplicadas no desenvolvimento de campos de força;
2. A geração de novos perfis torsionais baseados em dados quânticos permitiu a construção de modelos topológicos acurados para descrição conformacional das moléculas orgânicas;
3. A validação dos modelos construídos através de simulações de suas propriedades físico-químicas em solução permitiu consolidar os modelos topológicos, termos coulômbicos e torsionais gerados nesse trabalho;
4. A comparação dos dados obtidos pelo arGROMOS com aqueles obtidos pelo GAFF e OPLS/AA permitiu corroborar a qualidade dos parâmetros desenvolvidos nesse estudo.

8 Perspectivas

O desenvolvimento do presente trabalho abre inúmeras perspectivas dentro do campo de parametrização de pequenas moléculas e da química medicinal e desenvolvimento de fármacos, tais como:

- Expandir o número de moléculas parametrizadas dentro da filosofia GROMOS;
- Implementar de metodologias que permitam a avaliação de propriedades físico-químicas não avaliadas nesse estudo;
- Estudar a dinâmica conformacional de pequenos ligantes em solução;
- Descrever de forma mais acurada o perfil conformacional de complexos receptores-ligantes em solução.

Referências

- 1 SOLLANO, J. et al. The Economics of Drug Discovery and the Ultimate Valuation of Pharmacotherapies in the Marketplace. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, v. 84, n. 2, p. 263–266, aug 2008. ISSN 0009-9236. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1038/clpt.2008.117>>. Citado na página 15,
- 2 MORGAN, S. et al. The cost of drug development: A systematic review. *Health Policy*, v. 100, n. 1, p. 4–17, 2011. ISSN 01688510. Citado na página 15,
- 3 BOWES, J. et al. Reducing safety-related drug attrition: the use of in vitro pharmacological profiling. *Nature Reviews Drug Discovery*, v. 11, 2012. Citado na página 15,
- 4 WISE, L. et al. New approaches to drug safety: a pharmacovigilance tool kit. *Nature Reviews Drug Discovery*, Nature Publishing Group, v. 8, n. 10, p. 779, sep 2009. ISSN 1474-1776. Disponível em: <<http://www.nature.com/doifinder/10.1038/nrd3002>>. Citado na página 15,
- 5 LOUNNAS, V. et al. CURRENT PROGRESS IN STRUCTURE-BASED RATIONAL DRUG DESIGN MARKS A NEW MINDSET IN DRUG DISCOVERY. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, v. 5, n. 6, p. 1–14, feb 2013. ISSN 20010370. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2001037014600398>>. Citado na página 15,
- 6 ANDERSON, A. C. The Process of Structure-Based Drug Design. *Chemistry & Biology*, Elsevier, v. 10, n. 9, p. 787–797, sep 2003. ISSN 10745521. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1074552103001947>>. Citado na página 15,
- 7 PHARMA. *Clinical Trials*. Disponível em: <<http://www.phrma.org/innovation/clinical-trials>>. Citado na página 16,
- 8 BLEICHER, K. H. et al. Hit and lead generation: beyond high-throughput screening. *Nature reviews. Drug discovery*, v. 2, n. 5, p. 369–78, may 2003. ISSN 1474-1776. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12750740>>. Citado 2 vezes nas páginas 15 e 16,
- 9 PAMMOLLI, F.; MAGAZZINI, L.; RICCABONI, M. The productivity crisis in pharmaceutical R&D. *Nature Reviews Drug Discovery*, Nature Publishing Group, v. 10, n. 6, p. 428–438, jun 2011. ISSN 1474-1776. Disponível em: <<http://www.nature.com/doifinder/10.1038/nrd3405>>. Citado na página 15,
- 10 SCANNELL, J. W. et al. Diagnosing the decline in pharmaceutical R&D efficiency. *Nature Reviews Drug Discovery*, Nature Publishing Group, v. 11, n. 3, p. 191–200, mar 2012. ISSN 1474-1776. Disponível em: <<http://www.nature.com/doifinder/10.1038/nrd3681>>. Citado na página 15,

- 11 RANKOVIC, Z.; MORPHY, R. (Ed.). *Lead Generation Approaches in Drug Discovery*. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2010. ISBN 9780470584170. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/9780470584170>>. Citado 2 vezes nas páginas 15 e 17,
- 12 Akshat Rathi. *Economical evolution of drug design*. Disponível em: <<https://theconversation.com/why-there-may-be-fewer-truly-new-drugs-hitting-the-market-22315>>. Citado na página 16,
- 13 LIONTA, E. et al. Structure-based virtual screening for drug discovery: principles, applications and recent advances. *Current topics in medicinal chemistry*, Bentham Science Publishers, v. 14, n. 16, p. 1923–38, 2014. ISSN 1873-4294. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25262799http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4443793>>. Citado na página 16,
- 14 KLEBE, G. Virtual ligand screening: strategies, perspectives and limitations. *Drug discovery today*, v. 11, n. 13-14, p. 580–94, jul 2006. ISSN 1359-6446. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16793526>>. Citado na página 16,
- 15 KESERÜ, G. M.; MAKARA, G. M. The influence of lead discovery strategies on the properties of drug candidates. *Nature Reviews Drug Discovery*, Nature Publishing Group, v. 8, n. 3, p. 203–212, mar 2009. ISSN 1474-1776. Disponível em: <<http://www.nature.com/doi/10.1038/nrd2796>>. Citado na página 17,
- 16 WERMUTH, C. G. et al. *The practice of medicinal chemistry*. [S.l.: s.n.]. ISBN 9780124172050. Citado na página 17,
- 17 Russo Krauss, I. et al. An Overview of Biological Macromolecule Crystallization. *International Journal of Molecular Sciences*, Multidisciplinary Digital Publishing Institute, v. 14, n. 6, p. 11643–11691, may 2013. ISSN 1422-0067. Disponível em: <<http://www.mdpi.com/1422-0067/14/6/11643/>>. Citado na página 17,
- 18 WLODAWER, A. et al. Protein crystallography for non-crystallographers, or how to get the best (but not more) from published macromolecular structures. *The FEBS journal*, NIH Public Access, v. 275, n. 1, p. 1–21, jan 2008. ISSN 1742-464X. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18034855http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4465431>>. Citado na página 17,
- 19 MALUF, F. V. et al. Cristalografia. In: *Bioinformática: da Biologia à Flexibilidade Moleculares*. 1ª. ed. [S.l.: s.n.], 2014. cap. 13, p. 282. ISBN 978-85-69288-00-8. Citado 2 vezes nas páginas 17 e 18,
- 20 WLODAWER, A. et al. Protein crystallography for aspiring crystallographers or how to avoid pitfalls and traps in macromolecular structure determination. *The FEBS journal*, NIH Public Access, v. 280, n. 22, p. 5705–36, nov 2013. ISSN 1742-4658. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24034303http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4465431>>. Citado na página 17,

- [//www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4080831](http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4080831)>. Citado na página 17,
- 21 SERVALLI, M. et al. Anthraphane: An Anthracene-Based, Propeller-Shaped *D*_{3h}-Symmetric Hydrocarbon Cyclophane and Its Layered Single Crystal Structures. *The Journal of Organic Chemistry*, American Chemical Society, v. 81, n. 6, p. 2572–2580, mar 2016. ISSN 0022-3263. Disponível em: <<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.joc.6b00209>>. Citado na página 18,
- 22 WÖRLE, M. et al. Conformation of peroxyxynitrite: determination by crystallographic analysis. *Chemical research in toxicology*, v. 12, n. 4, p. 305–7, apr 1999. ISSN 0893-228X. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10207117>>. Citado na página 18,
- 23 COOPER, D. R. et al. X-ray crystallography: Assessment and validation of protein-small molecule complexes for drug discovery. *Expert opinion on drug discovery*, NIH Public Access, v. 6, n. 8, p. 771–782, aug 2011. ISSN 1746-045X. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21779303><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3138648>>. Citado na página 18,
- 24 DROR, R. O. et al. Biomolecular simulation: a computational microscope for molecular biology. *Annual review of biophysics*, v. 41, p. 429–52, 2012. ISSN 1936-1238. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22577825>>. Citado 2 vezes nas páginas 18 e 19,
- 25 ALMEIDA, M. d. S. Ressonância Magnética Nuclear. In: *Bioinformática: da Biologia à Flexibilidade Moleculares*. 1ª. ed. [S.l.: s.n.], 2014. cap. 12, p. 282. ISBN 978-85-69288-00-8. Citado na página 18,
- 26 KWAN, E. E.; HUANG, S. G. Structural Elucidation with NMR Spectroscopy: Practical Strategies for Organic Chemists. *European Journal of Organic Chemistry*, v. 2008, n. 16, p. 2671–2688, jun 2008. ISSN 1434193X. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/ejoc.200700966>>. Citado na página 18,
- 27 FIAUX, J. et al. NMR analysis of a 900K GroEL–GroES complex. *Nature*, Nature Publishing Group, v. 418, n. 6894, p. 207–211, jul 2002. ISSN 0028-0836. Disponível em: <<http://www.nature.com/doi/10.1038/nature00860>>. Citado na página 18,
- 28 CRAIK, D. J. et al. NMR and Drug Discovery. In: *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2003. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/0471266949.bmc011>>. Citado na página 19,
- 29 KOVACS, H.; MOSKAU, D.; SPRAUL, M. Cryogenically cooled probes—a leap in NMR technology. Citado na página 19,
- 30 KOVACS, H.; MOSKAU, D. Cryogenic NMR Probes. In: *Encyclopedia of Biophysics*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2013. p. 392–396. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-16712-6>>. Citado na página 19,

- 31 TOZZINI, V. Multiscale Modeling of Proteins. *Accounts of Chemical Research*, American Chemical Society, v. 43, n. 2, p. 220–230, feb 2010. ISSN 0001-4842. Disponível em: <<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ar9001476>>. Citado na página 20,
- 32 LEACH, A. R. *Molecular modelling : principles and applications*. [S.l.]: Longman, 1996. 595 p. ISBN 9780582239333. Citado 4 vezes nas páginas 20, 21, 27 e 34,
- 33 Froese Fischer, C. General Hartree-Fock program. *Computer Physics Communications*, North-Holland, v. 43, n. 3, p. 355–365, feb 1987. ISSN 00104655. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0010465587900531>>. Citado na página 20,
- 34 HEAD-GORDON, M.; POPLE, J. A.; FRISCH, M. J. MP2 energy evaluation by direct methods. *Chemical Physics Letters*, North-Holland, v. 153, n. 6, p. 503–506, dec 1988. ISSN 00092614. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0009261488852503>>. Citado 3 vezes nas páginas 20, 21 e 28,
- 35 GUNSTEREN, W. F. van et al. Biomolecular modeling: Goals, problems, perspectives. *Angewandte Chemie (International ed. in English)*, v. 45, n. 25, p. 4064–92, jun 2006. ISSN 1433-7851. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16761306>>. Citado na página 21,
- 36 CORNELL, W. D. et al. A Second Generation Force Field for the Simulation of Proteins, Nucleic Acids, and Organic Molecules. *Journal of the American Chemical Society*, American Chemical Society, v. 117, n. 19, p. 5179–5197, may 1995. ISSN 0002-7863. Disponível em: <<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja00124a002>>. Citado na página 22,
- 37 MACKERELL, A. D. et al. All-Atom Empirical Potential for Molecular Modeling and Dynamics Studies of Proteins. *The Journal of Physical Chemistry B*, American Chemical Society, v. 102, n. 18, p. 3586–3616, apr 1998. ISSN 1520-6106. Disponível em: <<http://pubs.acs.org/doi/10.1021/jp973084f>>. Citado 2 vezes nas páginas 22 e 23,
- 38 JORGENSEN, W. L.; MAXWELL, D. S.; TIRADO-RIVES, J. Development and Testing of the OPLS All-Atom Force Field on Conformational Energetics and Properties of Organic Liquids. *Journal of the American Chemical Society*, American Chemical Society, v. 118, n. 45, p. 11225–11236, jan 1996. ISSN 0002-7863. Disponível em: <<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja9621760>>. Citado na página 22,
- 39 OOSTENBRINK, C. et al. A biomolecular force field based on the free enthalpy of hydration and solvation: the GROMOS force-field parameter sets 53A5 and 53A6. *Journal of computational chemistry*, v. 25, n. 13, p. 1656–76, oct 2004. ISSN 0192-8651. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15264259>>. Citado 6 vezes nas páginas 22, 23, 28, 34, 102 e 103,
- 40 SERDYUK, I. N.; ZACCAI, N. R.; ZACCAI, J. *Methods in Molecular Biophysics - Structure, Dynamics, Function*. [S.l.: s.n.], 2007. ISBN 9780511276118. Citado na página 24,

- 41 CORNELL, W. D. et al. Application of RESP charges to calculate conformational energies, hydrogen bond energies, and free energies of solvation. *Journal of the American Chemical Society*, American Chemical Society, v. 115, n. 21, p. 9620–9631, oct 1993. ISSN 0002-7863. Disponível em: <<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja00074a030>>. Citado na página 22,
- 42 BAYLY, C. I. et al. A well-behaved electrostatic potential based method using charge restraints for deriving atomic charges: the RESP model. *The Journal of Physical Chemistry*, American Chemical Society, v. 97, n. 40, p. 10269–10280, oct 1993. ISSN 0022-3654. Disponível em: <<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/j100142a004>>. Citado na página 22,
- 43 CIEPLAK, P. et al. Application of the multimolecule and multiconformational RESP methodology to biopolymers: Charge derivation for DNA, RNA, and proteins. *Journal of Computational Chemistry*, John Wiley & Sons, Inc., v. 16, n. 11, p. 1357–1377, nov 1995. ISSN 0192-8651. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/jcc.540161106>>. Citado na página 22,
- 44 REIHER, W. E. *Theoretical studies of hydrogen bonding*. Tese (Ph.D thesis) — Harvard University, 1985. Citado na página 23,
- 45 NERIA, E.; FISCHER, S.; KARPLUS, M. Simulation of activation free energies in molecular systems. *The Journal of Chemical Physics*, AIP Publishing, v. 105, n. 5, p. 1902, 1996. ISSN 00219606. Disponível em: <<http://scitation.aip.org/content/aip/journal/jcp/105/5/10.1063/1.472061>>. Citado na página 23,
- 46 OOSTENBRINK, C. et al. Validation of the 53A6 GROMOS force field. *European Biophysics Journal*, Springer-Verlag, v. 34, n. 4, p. 273–284, jun 2005. ISSN 0175-7571. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s00249-004-0448-6>>. Citado 2 vezes nas páginas 23 e 34,
- 47 KONY, D. et al. An improved OPLS-AA force field for carbohydrates. *Journal of Computational Chemistry*, Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company, v. 23, n. 15, p. 1416–1429, nov 2002. ISSN 0192-8651. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/jcc.10139>>. Citado na página 23,
- 48 POL-FACHIN, L. et al. GROMOS 53A6 GLYC , an Improved GROMOS Force Field for Hexopyranose-Based Carbohydrates. *Journal of Chemical Theory and Computation*, American Chemical Society, v. 8, n. 11, p. 4681–4690, nov 2012. ISSN 1549-9618. Disponível em: <<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ct300479h>>. Citado na página 23,
- 49 HANSEN, H. S.; HÜNENBERGER, P. H. A reoptimized GROMOS force field for hexopyranose-based carbohydrates accounting for the relative free energies of ring conformers, anomers, epimers, hydroxymethyl rotamers, and glycosidic linkage conformers. *Journal of Computational Chemistry*, Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company, v. 32, n. 6, p. 998–1032, apr 2011. ISSN 01928651. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/jcc.21675>>. Citado na página 23,

- 50 LINDORFF-LARSEN, K. et al. Improved side-chain torsion potentials for the Amber ff99SB protein force field. *Proteins*, Wiley-Blackwell, v. 78, n. 8, p. 1950–8, jun 2010. ISSN 1097-0134. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20408171><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC2970904>>. Citado na página 23,
- 51 HORTA, B. A. C. et al. New Interaction Parameters for Oxygen Compounds in the GROMOS Force Field: Improved Pure-Liquid and Solvation Properties for Alcohols, Ethers, Aldehydes, Ketones, Carboxylic Acids, and Esters. *Journal of Chemical Theory and Computation*, American Chemical Society, v. 7, n. 4, p. 1016–1031, apr 2011. ISSN 1549-9618. Disponível em: <<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ct1006407>>. Citado na página 23,
- 52 W. F. van Gunsteren; BERENDSEN, H. J. C. Groningen Molecular Simulation (GROMOS) Library Manual. *Biomos, Groningen, The Netherlands*, p. 1–221, 1987. Citado na página 23,
- 53 GUNSTEREN, W. F. van et al. Biomolecular Simulation: The GROMOS96 Manual and User Guide. *Vdf Hochschulverlag AG an der ETH*, p. 1–1042, 1996. Citado na página 23,
- 54 SOARES, T. A. et al. An improved nucleic acid parameter set for the GROMOS force field. *Journal of Computational Chemistry*, Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company, v. 26, n. 7, p. 725–737, may 2005. ISSN 01928651. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/jcc.20193>>. Citado na página 23,
- 55 SCHMID, N. et al. Definition and testing of the GROMOS force-field versions 54A7 and 54B7. *European biophysics journal : EBJ*, v. 40, n. 7, p. 843–56, jul 2011. ISSN 1432-1017. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21533652>>. Citado na página 23,
- 56 POL-FACHIN, L.; VERLI, H.; LINS, R. D. Extension and validation of the GROMOS 53A6(GLYC) parameter set for glycoproteins. *Journal of computational chemistry*, v. 35, n. 29, p. 2087–95, nov 2014. ISSN 1096-987X. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25196137>>. Citado na página 23,
- 57 CALEMAN, C. et al. Force Field Benchmark of Organic Liquids: Density, Enthalpy of Vaporization, Heat Capacities, Surface Tension, Isothermal Compressibility, Volumetric Expansion Coefficient, and Dielectric Constant. *Journal of chemical theory and computation*, v. 8, n. 1, p. 61–74, jan 2012. ISSN 1549-9626. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22241968><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3254193>>. Citado 9 vezes nas páginas 26, 27, 28, 29, 31, 33, 39, 101 e 103,
- 58 MOUNTAIN, R. D. Ergodic Convergence Times for Molecular Liquids. *International Journal of Thermophysics*, Springer US, v. 31, n. 4-5, p. 766–773, may 2010. ISSN 0195-928X. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s10765-009-0698-8>>. Citado 2 vezes nas páginas 27 e 31,

- 59 FENNELL, C. J.; LI, L.; DILL, K. A. Simple liquid models with corrected dielectric constants. *The journal of physical chemistry. B*, NIH Public Access, v. 116, n. 23, p. 6936–44, jun 2012. ISSN 1520-5207. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22397577><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3729351>>. Citado na página 27,
- 60 LIN, S.-T.; BLANCO, M.; GODDARD, W. A. The two-phase model for calculating thermodynamic properties of liquids from molecular dynamics: Validation for the phase diagram of Lennard-Jones fluids. *The Journal of Chemical Physics*, AIP Publishing, v. 119, n. 22, p. 11792, 2003. ISSN 00219606. Disponível em: <<http://scitation.aip.org/content/aip/journal/jcp/119/22/10.1063/1.1624057>>. Citado na página 27,
- 61 LAI, P.-K.; HSIEH, C.-M.; LIN, S.-T. Rapid determination of entropy and free energy of mixtures from molecular dynamics simulations with the two-phase thermodynamic model. *Physical Chemistry Chemical Physics*, Royal Society of Chemistry, v. 14, n. 43, p. 15206, 2012. ISSN 1463-9076. Disponível em: <<http://xlink.rsc.org/?DOI=c2cp42011b>>. Citado na página 27,
- 62 TAYLOR, R. D.; MACCOSS, M.; LAWSON, A. D. G. Rings in drugs. *Journal of medicinal chemistry*, v. 57, n. 14, p. 5845–59, jul 2014. ISSN 1520-4804. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24471928>>. Citado 3 vezes nas páginas 28, 33 e 101,
- 63 HANWELL, M. D. et al. Avogadro: an advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform. *Journal of Cheminformatics*, Springer International Publishing, v. 4, n. 1, p. 17, 2012. ISSN 1758-2946. Disponível em: <<http://jcheminf.springeropen.com/articles/10.1186/1758-2946-4-17>>. Citado 2 vezes nas páginas 28 e 29,
- 64 MENNUCCI, B.; TOMASI, J. Continuum solvation models: A new approach to the problem of solute's charge distribution and cavity boundaries. *The Journal of Chemical Physics*, AIP Publishing, v. 106, n. 12, p. 5151, 1997. ISSN 00219606. Disponível em: <<http://scitation.aip.org/content/aip/journal/jcp/106/12/10.1063/1.473558>>. Citado na página 28,
- 65 FEENSTRA, K. A.; HESS, B.; BERENDSEN, H. J. C. Improving efficiency of large time-scale molecular dynamics simulations of hydrogen-rich systems. *Journal of Computational Chemistry*, John Wiley & Sons, Inc., v. 20, n. 8, p. 786–798, jun 1999. ISSN 0192-8651. Citado na página 28,
- 66 FRISCH, M. J. et al. *Gaussian 09 Revision E.01*. Citado na página 29,
- 67 LINS, R. D. *Biomat - Rotational Profiler*. Disponível em: <<http://dqfnet.ufpe.br/biomat/rotprof/>>. Citado 5 vezes nas páginas 29, 34, 35, 36 e 102,
- 68 ABRAHAM, M. J. et al. GROMACS: High performance molecular simulations through multi-level parallelism from laptops to supercomputers. *SoftwareX*, v. 1, p. 19–25, 2015. ISSN 23527110. Citado na página 29,

- 69 BERENDSEN, H. J. C. et al. Molecular dynamics with coupling to an external bath. *The Journal of Chemical Physics*, AIP Publishing, v. 81, n. 8, p. 3684, 1984. ISSN 00219606. Disponível em: <<http://scitation.aip.org/content/aip/journal/jcp/81/8/10.1063/1.448118>>. Citado na página 29,
- 70 GUNSTEREN, W. F. van; BERENDSEN, H. J. C. Computer Simulation of Molecular Dynamics: Methodology, Applications, and Perspectives in Chemistry. *Angewandte Chemie International Edition in English*, Hüthig & Wepf Verlag, v. 29, n. 9, p. 992–1023, sep 1990. ISSN 0570-0833. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/anie.199009921>>. Citado na página 29,
- 71 ESSMANN, U. et al. A smooth particle mesh Ewald method. *The Journal of Chemical Physics*, AIP Publishing, v. 103, n. 19, p. 8577, 1995. ISSN 00219606. Disponível em: <<http://scitation.aip.org/content/aip/journal/jcp/103/19/10.1063/1.470117>>. Citado na página 29,
- 72 FISCHER, N. M. et al. Properties of Organic Liquids when Simulated with Long-Range Lennard-Jones Interactions. *Journal of Chemical Theory and Computation*, American Chemical Society, v. 11, n. 7, p. 2938–2944, jul 2015. ISSN 1549-9618. Disponível em: <<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.jctc.5b00190>>. Citado na página 29,
- 73 NOSÉ, S. A molecular dynamics method for simulations in the canonical ensemble. *Molecular Physics*, Taylor & Francis Group, v. 52, n. 2, p. 255–268, jun 1984. ISSN 0026-8976. Disponível em: <<http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00268978400101201>>. Citado na página 30,
- 74 HOOVER, W. G. Canonical dynamics: Equilibrium phase-space distributions. *Physical Review A*, American Physical Society, v. 31, n. 3, p. 1695–1697, mar 1985. ISSN 0556-2791. Disponível em: <<http://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevA.31.1695>>. Citado na página 30,
- 75 HOLIAN, B. L.; VOTER, A. F.; RAVELO, R. Thermostatted molecular dynamics: How to avoid the Toda demon hidden in Nosé-Hoover dynamics. *Physical Review E*, American Physical Society, v. 52, n. 3, p. 2338–2347, sep 1995. ISSN 1063-651X. Disponível em: <<http://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevE.52.2338>>. Citado na página 30,
- 76 HESS, B. et al. LINCS: A linear constraint solver for molecular simulations. *Journal of Computational Chemistry*, John Wiley & Sons, Inc., v. 18, n. 12, p. 1463–1472, sep 1997. ISSN 0192-8651. Citado na página 31,
- 77 HESS, B. P-LINCS: A Parallel Linear Constraint Solver for Molecular Simulation. *Journal of Chemical Theory and Computation*, American Chemical Society, v. 4, n. 1, p. 116–122, jan 2008. ISSN 1549-9618. Disponível em: <<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ct700200b>>. Citado na página 31,
- 78 FIGUEIRA, F. et al. [28]Hexaphyrin derivatives for anion recognition in organic and aqueous media. *Chem. Commun.*, The Royal Society of

- Chemistry, v. 52, n. 10, p. 2181–2184, 2016. ISSN 1359-7345. Disponível em: <<http://xlink.rsc.org/?DOI=C5CC08128A>>. Citado 2 vezes nas páginas 72 e 104,
- 79 LANGE, O. F.; SPOEL, D. van der; GROOT, B. L. de. Scrutinizing Molecular Mechanics Force Fields on the Submicrosecond Timescale with NMR Data. *Biophysical Journal*, Elsevier, v. 99, n. 2, p. 647–655, jul 2010. ISSN 00063495. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006349510005606>>. Citado na página 101,
- 80 SPOEL, D. van der; LINDAHL, E. Brute-Force Molecular Dynamics Simulations of Villin Headpiece: Comparison with NMR Parameters. *The Journal of Physical Chemistry B*, American Chemical Society, v. 107, n. 40, p. 11178–11187, oct 2003. ISSN 1520-6106. Disponível em: <<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jp034108n>>. Citado na página 101,
- 81 LWIN, T. Z.; LUO, R. Force field influences in beta-hairpin folding simulations. *Protein science : a publication of the Protein Society*, Wiley-Blackwell, v. 15, n. 11, p. 2642–55, nov 2006. ISSN 0961-8368. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17075138><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC2242415>>. Citado na página 101,
- 82 JHA, S.; COVENEY, P. V.; LAUGHTON, C. A. Force field validation for nucleic acid simulations: comparing energies and dynamics of a DNA dodecamer. *Journal of computational chemistry*, v. 26, n. 15, p. 1617–27, nov 2005. ISSN 0192-8651. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16170796>>. Citado na página 101,
- 83 JUREČKA, P. et al. Benchmark database of accurate (MP2 and CCSD(T) complete basis set limit) interaction energies of small model complexes, DNA base pairs, and amino acid pairs. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, The Royal Society of Chemistry, v. 8, n. 17, p. 1985–1993, 2006. ISSN 1463-9076. Disponível em: <<http://xlink.rsc.org/?DOI=B600027D>>. Citado na página 101,
- 84 HEMMINGSEN, L. et al. Evaluation of carbohydrate molecular mechanical force fields by quantum mechanical calculations. *Carbohydrate research*, v. 339, n. 5, p. 937–48, apr 2004. ISSN 0008-6215. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15010301>>. Citado na página 101,
- 85 HORTA, B. A. C. et al. A GROMOS-Compatible Force Field for Small Organic Molecules in the Condensed Phase: The 2016H66 Parameter Set. *Journal of Chemical Theory and Computation*, American Chemical Society, v. 12, n. 8, p. 3825–3850, aug 2016. ISSN 1549-9618. Disponível em: <<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.jctc.6b00187>>. Citado 2 vezes nas páginas 101 e 103,

Anexos

ANEXO A – Topologias

```

; Fluorobenzeno
[ 1FB ]
[ atoms ]
  CG      C      0.17000    1
  F1      F     -0.17000    1
  CD1     C     -0.12000    2
  HD1     HC      0.12000    2
  CD2     C     -0.12000    3
  HD2     HC      0.12000    3
  CE1     C     -0.12000    4
  HE1     HC      0.12000    4
  CE2     C     -0.12000    5
  HE2     HC      0.12000    5
  CZ      C     -0.12000    6
  HZ      HC      0.12000    6

[ bonds ]
  CG F1      gb_13
  CG CD1     gb_16
  CG CD2     gb_16
  CD1 CE1    gb_16
  CD1 HD1    gb_3
  CE1 CZ     gb_16
  CE1 HE1    gb_3
  CZ HZ     gb_3
  CZ CE2    gb_16
  CE2 HE2    gb_3
  CE2 CD2    gb_16
  CD2 HD2    gb_3

[ exclusions ]
; ai      aj
; i,      i+3
  CG HE1
  CG HE2
  CG CZ
  CD1 HD2
  CD1 CE2
  CD1 HZ
  HD1 CD2
  HD1 HE1
  HD1 CZ
  CD2 CE1
  CD2 HZ
  HD2 HE2
  HD2 CZ
  CE1 HE2
  HE1 CE2
  HE1 HZ
  HE2 HZ

[ angles ]
; ai      aj      ak      gromos type
  F1 CG CD1      ga_25
  F1 CG CD2      ga_25
  CD1 CG CD2      ga_27
  CG CD1 HD1      ga_25
  CG CD1 CE1      ga_27
  HD1 CD1 CE1      ga_25
  CD1 CE1 HE1      ga_25
  CD1 CE1 CZ       ga_27
  HE1 CE1 CZ       ga_25
  CE1 CZ HZ        ga_25
  CE1 CZ CE2      ga_27
  HZ CZ CE2       ga_25

  CZ CE2 HE2      ga_25
  CZ CE2 CD2      ga_27
  HE2 CE2 CD2      ga_25
  HD2 CD2 CE2     ga_25
  HD2 CD2 CG      ga_25

[ impropers ]
; ai      aj      ak      al      gromos type
  CG CD1 CD2      F1      gi_1
  CG CD1 CE1      CZ      gi_1
  CG CD2 CE2      CZ      gi_1
  CD1 CG CE1      HD1     gi_1
  CD1 CG CD2      CE2     gi_1
  CD1 CE1 CZ       CE2     gi_1
  CE1 CD1 CZ       HE1     gi_1
  CE1 CD1 CG       CD2     gi_1
  CE1 CZ CE2      CD2     gi_1
  CZ CE1 CE2      HZ      gi_1
  CE2 CZ CD2      HE2     gi_1
  CD2 CE2 CG       HD2     gi_1
  CD1 CE1 CZ       CE2     gi_1

; 1-feniletanona
[ 1PE ]
[ atoms ]
  CG      C      0.04000    1
  CO      C      0.46000    1
  O       O     -0.50000    1
  CH3     CH3     0.00000    1
  CD1     C     -0.12000    2
  HD1     HC      0.12000    2
  CD2     C     -0.12000    3
  HD2     HC      0.12000    3
  CE1     C     -0.12000    4
  HE1     HC      0.12000    4
  CE2     C     -0.12000    5
  HE2     HC      0.12000    5
  CZ      C     -0.12000    6
  HZ      HC      0.12000    6

[ bonds ]
  CO O          gb_5
  CG CO         gb_27
  CO CH3        gb_27
  CG CD1        gb_16
  CG CD2        gb_16
  CD1 CE1       gb_16
  CD1 HD1       gb_3
  CE1 CZ        gb_16
  CE1 HE1       gb_3
  CZ HZ        gb_3
  CZ CE2       gb_16
  CE2 HE2      gb_3
  CE2 CD2      gb_16
  CD2 HD2      gb_3

[ exclusions ]
; ai      aj
; i,      i+3
  CG HE1
  CG HE2
  CG CZ
  CD1 HD2
  CD1 CE2
  CD1 HZ
  HD1 CD2
  HD1 HE1
  HD1 CZ
  CD2 CE1
  CD2 HZ
  HD2 HE2
  HD2 CZ
  CE1 HE2
  HE1 CE2
  HE1 HZ
  HE2 HZ

```

```

CD1  HZ
HD1  CD2
HD1  HE1
HD1  CZ
CD2  CE1
CD2  HZ
HD2  HE2
HD2  CZ
CE1  HE2
HE1  CE2
HE1  HZ
HE2  HZ
CE1  CO
CE2  CO
CO  HD1
CO  HD2
O  CD1
O  CD2
CH3  CD1
CH3  CD2

[ angles ]
; ai aj ak gromos type
CO CG CD1 ga_25
CO CG CD2 ga_25
CD1 CG CD2 ga_27
CG CD1 HD1 ga_25
CG CD1 CE1 ga_27
HD1 CD1 CE1 ga_25
CD1 CE1 HE1 ga_25
CD1 CE1 CZ ga_27
HE1 CE1 CZ ga_25
CE1 CZ HZ ga_25
CE1 CZ CE2 ga_27
HZ CZ CE2 ga_25
CZ CE2 HE2 ga_25
CZ CE2 CD2 ga_27
HE2 CE2 CD2 ga_25
CE2 CD2 CG ga_27
HD2 CD2 CE2 ga_25
HD2 CD2 CG ga_25
O CO CG ga_30
CH3 CO CG ga_30
CH3 CO O ga_30

[ dihedrals ]
; ai aj ak al gromos type
CD1 CG CO O gd_50
CD1 CG CO O gd_51

[ impropers ]
; ai aj ak al gromos type
CG CD1 CD2 CO gi_1
CG CD1 CE1 CZ gi_1
CG CD2 CE2 CZ gi_1
CD1 CG CE1 HD1 gi_1
CD1 CG CD2 CE2 gi_1
CD1 CE1 CZ CE2 gi_1
CE1 CD1 CZ HE1 gi_1
CE1 CD1 CG CD2 gi_1
CE1 CZ CE2 CD2 gi_1
CZ CE1 CE2 HZ gi_1
CE2 CZ CD2 HE2 gi_1
CD2 CE2 CG HD2 gi_1
CD1 CE1 CZ CE2 gi_1
CO O CH3 CG gi_3

; 2-cloroanilina
[ 2CA ]
[ atoms ]
CG C 0.30000 1
NG NZ -0.74000 1
H1 H 0.31000 1

H2 H 0.31000 1
CD1 C -0.26000 2
HD1 HC 0.16000 2
CD2 C -0.05000 3
CL CL -0.15000 3
CE1 C -0.12000 4
HE1 HC 0.12000 4
CE2 C -0.12000 5
HE2 HC 0.12000 5
CZ C -0.12000 6
HZ HC 0.12000 6

[ bonds ]
CG NG gb_21
NG H1 gb_2
NG H2 gb_2
CG CD1 gb_16
CG CD2 gb_16
CD1 CE1 gb_16
CD1 HD1 gb_3
CE1 CZ gb_16
CE1 HE1 gb_3
CZ HZ gb_3
CZ CE2 gb_16
CE2 HE2 gb_3
CE2 CD2 gb_16
CD2 CL gb_40

[ exclusions ]
; ai aj
; i, i+3
CG HE1
CG HE2
CG CZ
CD1 CL
CD1 CE2
HD1 CD2
HD1 HE1
HD1 CZ
CD2 CE1
CD2 HZ
CL HE2
CL CZ
CE1 HE2
HE1 CE2
HE1 HZ
HE2 HZ
CE1 NG
CE2 NG
NG HD1
NG CL
H1 CD2
H1 CD1
H2 CD2
H2 CD1

[ angles ]
; ai aj ak gromos type
NG CG CD1 ga_25
NG CG CD2 ga_25
CD1 CG CD2 ga_27
CG CD1 HD1 ga_25
CG CD1 CE1 ga_27
HD1 CD1 CE1 ga_25
CD1 CE1 HE1 ga_25
CD1 CE1 CZ ga_27
HE1 CE1 CZ ga_25
CE1 CZ HZ ga_25
CE1 CZ CE2 ga_27
HZ CZ CE2 ga_25
CZ CE2 HE2 ga_25
CZ CE2 CD2 ga_27
HE2 CE2 CD2 ga_25
CE2 CD2 CG ga_27
HD2 CD2 CE2 ga_25
HD2 CD2 CG ga_25
O CO CG ga_30
CH3 CO CG ga_30
CH3 CO O ga_30

```

```

HE2  CE2  CD2      ga_25
CE2  CD2  CG      ga_27
CL   CD2  CE2      ga_25
CL   CD2  CG      ga_25
H1   NG   CG      ga_23
H2   NG   CG      ga_23
H1   NG   H2      ga_24

[ dihedrals ]
; ai  aj  ak  al  gromos type
CD1  CG  NG  H1  gd_52
CD1  CG  NG  H1  gd_53

[ impropers ]
; ai  aj  ak  al  gromos type
CG  CD1  CD2  NG  gi_3
CG  CD1  CE1  CZ  gi_1
CG  CD2  CE2  CZ  gi_1
CD1  CG  CE1  HD1  gi_1
CD1  CG  CD2  CE2  gi_1
CD1  CE1  CZ  CE2  gi_1
CE1  CD1  CZ  HE1  gi_1
CE1  CD1  CG  CD2  gi_1
CE1  CZ  CE2  CD2  gi_1
CZ  CE1  CE2  HZ  gi_1
CE2  CZ  CD2  HE2  gi_1
CD2  CE2  CG  CL  gi_3
CD1  CE1  CZ  CE2  gi_1

; 1,2-difluorobenzeno
[ 2FB ]N
[ atoms ]
CG  C  0.15000  1
F1  F  -0.15000  1
CD1  C  0.15000  2
F2  F  -0.15000  2
CD2  C  -0.12000  3
HD2  HC  0.12000  3
CE1  C  -0.12000  4
HE1  HC  0.12000  4
CE2  C  -0.12000  5
HE2  HC  0.12000  5
CZ  C  -0.12000  6
HZ  HC  0.12000  6

[ bonds ]
CG  F1  gb_13
CG  CD1  gb_16
CG  CD2  gb_16
CD1  CE1  gb_16
CD1  F2  gb_13
CE1  CZ  gb_16
CE1  HE1  gb_3
CZ  HZ  gb_3
CZ  CE2  gb_16
CE2  HE2  gb_3
CE2  CD2  gb_16
CD2  HD2  gb_3

[ exclusions ]
; ai  aj
; i,  i+3
CG  HE1
CG  HE2
CG  CZ
CD1  HD2
CD1  CE2
CD1  HZ
F2  CD2
F2  HE1
F2  CZ
CD2  CE1
CD2  HZ

HD2  HE2
HD2  CZ
CE1  HE2
HE1  HZ
HE2  HZ

[ angles ]
; ai  aj  ak  gromos type
F1  CG  CD1  ga_25
F1  CG  CD2  ga_25
CD1  CG  CD2  ga_27
CG  CD1  F2  ga_25
CG  CD1  CE1  ga_27
F2  CD1  CE1  ga_25
CD1  CE1  HE1  ga_25
CD1  CE1  CZ  ga_27
HE1  CE1  CZ  ga_25
CE1  CZ  HZ  ga_25
CE1  CZ  CE2  ga_27
HZ  CZ  CE2  ga_25
CZ  CE2  HE2  ga_25
CZ  CE2  CD2  ga_27
HE2  CE2  CD2  ga_25
CE2  CD2  CG  ga_27
HD2  CD2  CE2  ga_25
HD2  CD2  CG  ga_25

[ impropers ]
; ai  aj  ak  al  gromos type
CG  CD1  CD2  F1  gi_1
CG  CD1  CE1  CZ  gi_1
CG  CD2  CE2  CZ  gi_1
CD1  CG  CE1  F2  gi_1
CD1  CG  CD2  CE2  gi_1
CD1  CE1  CZ  CE2  gi_1
CE1  CD1  CZ  HE1  gi_1
CE1  CD1  CG  CD2  gi_1
CE1  CZ  CE2  CD2  gi_1
CZ  CE1  CE2  HZ  gi_1
CE2  CZ  CD2  HE2  gi_1
CD2  CE2  CG  HD2  gi_1
CD1  CE1  CZ  CE2  gi_1

; 2-Metilpiridina
[ 2MP ]
[ atoms ]
N1  N  -0.24000  1
CD1  C  0.23000  1
CH3  CH3  0.00000  1
CD2  C  -0.23000  1
HD2  HC  0.18000  1
CE1  C  -0.12000  2
HE1  HC  0.18000  2
CE2  C  -0.12000  3
HE2  HC  0.12000  3
CZ  C  -0.12000  4
HZ  HC  0.12000  4

[ bonds ]
N1  CD1  gb_12
N1  CD2  gb_12
CD1  CE1  gb_12
CD1  CH3  gb_27
CE1  CZ  gb_16
CE1  HE1  gb_3
CZ  HZ  gb_3
CZ  CE2  gb_16
CE2  HE2  gb_3
CE2  CD2  gb_16
CD2  HD2  gb_3

[ exclusions ]

```

```

; ai      aj      OG      HO      gb_1
; i,      i+3     CG      CD1     gb_16
  N1      HE1     CG      CD2     gb_16
  N1      HE2     CD1     CE1     gb_16
  N1      CZ      CD1     CH3     gb_27
CD1      HD2     CE1     CZ      gb_16
CD1      CE2     CE1     HE1     gb_3
CD1      HZ      CZ      HZ      gb_3
CH3      CD2     CZ      CE2     gb_16
CH3      HE1     CE2     HE2     gb_3
CH3      CZ      CE2     CD2     gb_16
CD2      CE1     CD2     HD2     gb_3
CD2      HZ
HD2      HE2
HD2      CZ
CE1      HE2
HE1      CE2
HE1      HZ
HE2      HZ

[ angles ]
; ai      aj      ak      gromos type
CD1      N1      CD2     ga_27
  N1      CD1      CH3     ga_25
  N1      CD1      CE1     ga_27
CH3      CD1      CE1     ga_25
CD1      CE1      HE1     ga_25
CD1      CE1      CZ      ga_27
HE1      CE1      CZ      ga_25
CE1      CZ      HZ      ga_25
CE1      CZ      CE2     ga_27
  HZ      CZ      CE2     ga_25
  CZ      CE2     HE2     ga_25
  CZ      CE2     CD2     ga_27
HE2      CE2     CD2     ga_25
CE2      CD2     N1      ga_27
HD2      CD2     CE2     ga_25
HD2      CD2     N1      ga_25

[ impropers ]
; ai      aj      ak      al      gromos type
  N1      CD1      CE1      CZ      gi_1
  N1      CD2      CE2      CZ      gi_1
CD1      N1      CE1      CH3     gi_1
CD1      N1      CD2      CE2     gi_1
CD1      CE1      CZ      CE2     gi_1
CE1      CD1      CZ      HE1     gi_1
CE1      CD1      N1      CD2     gi_1
CE1      CZ      CE2      CD2     gi_1
  CZ      CE1      CE2      HZ      gi_1
CE2      CZ      CD2      HE2     gi_1
CD2      CE2      N1      HD2     gi_1
CD1      CE1      CZ      CE2     gi_1

; 2-Metilfenol
[ 2PH ]
[ atoms ]
  CG      C      0.22000    1
  OG      OA     -0.54000    1
  HO      H      0.39000    1
CD1      C      0.10000    2
CH3      CH3     0.00000    2
CD2      C      -0.22000    3
HD2      HC      0.15000    3
CE1      C      -0.12000    3
HE1      HC      0.12000    3
CE2      C      -0.12000    4
HE2      HC      0.12000    4
  CZ      C      -0.22000    4
  HZ      HC      0.12000    4

[ bonds ]
  CG      OG      gb_13

[ exclusions ]
; ai      aj
; i,      i+3
  CG      HE1
  CG      HE2
  CG      CZ
CD1      HD2
CD1      CE2
CD1      HZ
CH3      CD2
CH3      HE1
CD2      CE1
CD2      HZ
HD2      HE2
CE1      HE2
HE1      HZ
HE2      HZ
CE1      HE2
HE1      CE2
HE1      HZ
HE2      HZ
CE1      OG
CE2      OG
OG      CH3
OG      HD2
HO      CD2
HO      CD1

[ angles ]
; ai      aj      ak      gromos type
  OG      CG      CD1     ga_25
  OG      CG      CD2     ga_25
CD1      CG      CD2     ga_27
  CG      CD1      CH3     ga_25
  CG      CD1      CE1     ga_27
CH3      CD1      CE1     ga_25
CD1      CE1      HE1     ga_25
CD1      CE1      CZ      ga_27
HE1      CE1      CZ      ga_25
CE1      CZ      HZ      ga_25
CE1      CZ      CE2     ga_27
  HZ      CZ      CE2     ga_25
  CZ      CE2     HE2     ga_25
  CZ      CE2     CD2     ga_27
HE2      CE2     CD2     ga_25
CE2      CD2     CG      ga_27
HD2      CD2     CE2     ga_25
HD2      CD2     CG      ga_25
  HO      OG      CG      ga_12

[ dihedrals ]
; ai      aj      ak      al      gromos type
CD1      CG      OG      HO      gd_50
CD1      CG      OG      HO      gd_51

[ impropers ]
; ai      aj      ak      al      gromos type
  CG      CD1      CD2     OG      gi_1
  CG      CD1      CE1     CZ      gi_1
  CG      CD2      CE2     CZ      gi_1
CD1      CG      CE1     CH3     gi_1

```

```

CD1   CG   CD2   CE2   gi_1           CE1   CZ   CE2   ga_27
CD1   CE1   CZ   CE2   gi_1           HZ   CZ   CE2   ga_25
CE1   CD1   CZ   HE1   gi_1           CZ   CE2   HE2   ga_25
CE1   CD1   CG   CD2   gi_1           CZ   CE2   CD2   ga_27
CE1   CZ   CE2   CD2   gi_1           HE2   CE2   CD2   ga_25
CZ   CE1   CE2   HZ   gi_1           CE2   CD2   CG   ga_27
CE2   CZ   CD2   HE2   gi_1           HD2   CD2   CE2   ga_25
CD2   CE2   CG   HD2   gi_1           HD2   CD2   CG   ga_25
CD1   CE1   CZ   CE2   gi_1

; 1,3-difluorobenzeno
[ 3FB ]
[ atoms ]
  CG   C   0.17000   1
  F1   F  -0.17000   1
  CD1  C  -0.12000   2
  HD1  HC  0.12000   2
  CD2  C  -0.12000   3
  HD2  HC  0.12000   3
  CE1  C   0.17000   4
  F3   F  -0.17000   4
  CE2  C  -0.12000   5
  HE2  HC  0.12000   5
  CZ   C  -0.12000   6
  HZ   HC  0.12000   6

[ bonds ]
  CG   F1   gb_13
  CG   CD1  gb_16
  CG   CD2  gb_16
  CD1  CE1  gb_16
  CD1  HD1  gb_3
  CE1  CZ   gb_16
  CE1  F3   gb_13
  CZ   HZ   gb_3
  CZ   CE2  gb_16
  CE2  HE2  gb_3
  CE2  CD2  gb_16
  CD2  HD2  gb_3

[ exclusions ]
; ai   aj
; i,   i+3
  CG   F3
  CG   HE2
  CG   CZ
  CD1  HD2
  CD1  CE2
  CD1  HZ
  HD1  CD2
  HD1  F3
  HD1  CZ
  CD2  CE1
  CD2  HZ
  HD2  HE2
  HD2  CZ
  CE1  HE2
  F3   CE2
  F3   HZ
  HE2  HZ

[ angles ]
; ai   aj   ak   gromos type
  F1   CG   CD1   ga_25
  F1   CG   CD2   ga_25
  CD1  CG   CD2   ga_27
  CG   CD1  HD1   ga_25
  CG   CD1  CE1   ga_27
  HD1  CD1  CE1   ga_25
  CD1  CE1  F3   ga_25
  CD1  CE1  CZ   ga_27
  F3   CE1  CZ   ga_25
  CE1  CZ   HZ   ga_25

[ impropers ]
; ai   aj   ak   al   gromos type
  CG   CD1  CD2   F1   gi_1
  CG   CD1  CE1   CZ   gi_1
  CG   CD2  CE2   CZ   gi_1
  CD1  CG   CE1   HD1  gi_1
  CD1  CG   CD2   CE2  gi_1
  CD1  CE1  CZ   CE2  gi_1
  CE1  CD1  CZ   F3   gi_1
  CE1  CD1  CG   CD2  gi_1
  CE1  CZ   CE2   CD2  gi_1
  CZ   CE1  CE2   HZ   gi_1
  CE2  CZ   CD2   HE2  gi_1
  CD2  CE2  CG   HD2  gi_1
  CD1  CE1  CZ   CE2  gi_1

; 3-Metilpiridina
[ 3MP ]
[ atoms ]
  N1   N   -0.24000   1
  CD1  C   -0.06000   1
  HD1  HC   0.18000   1
  CD2  C   -0.16000   1
  HD2  HC   0.17000   1
  CE1  C   0.22000   2
  CH3  CH3  0.00000   2
  CE2  C   -0.12000   3
  HE2  HC   0.12000   3
  CZ   C   -0.23000   2
  HZ   HC   0.12000   2

[ bonds ]
  N1   CD1   gb_12
  N1   CD2   gb_12
  CD1  CE1   gb_16
  CD1  HD1   gb_3
  CE1  CZ   gb_16
  CE1  CH3   gb_27
  CZ   HZ   gb_3
  CZ   CE2   gb_16
  CE2  HE2   gb_3
  CE2  CD2   gb_16
  CD2  HD2   gb_3

[ exclusions ]
; ai   aj
; i,   i+3
  N1   CH3
  N1   HE2
  N1   CZ
  CD1  HD2
  CD1  CE2
  CD1  HZ
  HD1  CD2
  HD1  CH3
  HD1  CZ
  CD2  CE1
  CD2  HZ
  HD2  HE2
  HD2  CZ
  CE1  HE2
  CH3  CE2
  CH3  HZ
  HZ   HE2

```

```

[ angles ]
; ai aj ak gromos type
CD1 N1 CD2 ga_27
N1 CD1 HD1 ga_25
N1 CD1 CE1 ga_27
HD1 CD1 CE1 ga_25
CD1 CE1 CH3 ga_25
CD1 CE1 CZ ga_27
CH3 CE1 CZ ga_25
CE1 CZ HZ ga_25
CE1 CZ CE2 ga_27
HZ CZ CE2 ga_25
CZ CE2 HE2 ga_25
CZ CE2 CD2 ga_27
HE2 CE2 CD2 ga_25
CE2 CD2 N1 ga_27
HD2 CD2 CE2 ga_25
HD2 CD2 N1 ga_25

CD1 HD2
CD1 CE2
CD1 HZ
HD1 CD2
HD1 CH3
HD1 CZ
CD2 CE1
CD2 HZ
HD2 HE2
HD2 CZ
CE1 HE2
CH3 CE2
CH3 HZ
HE2 HZ
CE1 OG
CE2 OG
OG HD1
OG HD2
HO CD2
HO CD1

[ impropers ]
; ai aj ak al gromos type
N1 CD1 CE1 CZ gi_1
N1 CD2 CE2 CZ gi_1
CD1 N1 CE1 HD1 gi_1
CD1 N1 CD2 CE2 gi_1
CD1 CE1 CZ CE2 gi_1
CE1 CD1 CZ CH3 gi_1
CE1 CD1 N1 CD2 gi_1
CE1 CZ CE2 CD2 gi_1
CZ CE1 CE2 HZ gi_1
CE2 CZ CD2 HE2 gi_1
CD2 CE2 N1 HD2 gi_1
CD1 CE1 CZ CE2 gi_1

[ angles ]
; ai aj ak gromos type
OG CG CD1 ga_25
OG CG CD2 ga_25
CD1 CG CD2 ga_27
CG CD1 HD1 ga_25
CG CD1 CE1 ga_27
HD1 CD1 CE1 ga_25
CD1 CE1 CH3 ga_25
CD1 CE1 CZ ga_27
CH3 CE1 CZ ga_25
CE1 CZ HZ ga_25
CE1 CZ CE2 ga_27
HZ CZ CE2 ga_25
CZ CE2 HE2 ga_25
CZ CE2 CD2 ga_27
HE2 CE2 CD2 ga_25
CE2 CD2 CG ga_27
HD2 CD2 CE2 ga_25
HD2 CD2 CG ga_25
HO OG CG ga_12

; 3-Metilfenol
[ 3PH ]
[ atoms ]
CG C 0.13000 1
OG OA -0.54000 1
HO H 0.39000 1
CD1 C -0.23000 1
HD1 HC 0.02000 1
CD2 C -0.20000 2
HD2 HC 0.15000 2
CE1 C 0.28000 2
CH3 CH3 0.00000 2
CE2 C -0.12000 3
HE2 HC 0.12000 3
CZ C -0.12000 3
HZ HC 0.12000 3

[ bonds ]
CG OG gb_13
OG HO gb_1
CG CD1 gb_16
CG CD2 gb_16
CD1 CE1 gb_16
CD1 HD1 gb_3
CE1 CZ gb_16
CE1 CH3 gb_27
CZ HZ gb_3
CZ CE2 gb_16
CE2 HE2 gb_3
CE2 CD2 gb_16
CD2 HD2 gb_3

[ dihedrals ]
; ai aj ak al gromos type
CD1 CG OG HO gd_50
CD1 CG OG HO gd_51

[ impropers ]
; ai aj ak al gromos type
CG CD1 CD2 OG gi_1
CG CD1 CE1 CZ gi_1
CG CD2 CE2 CZ gi_1
CD1 CG CE1 HD1 gi_1
CD1 CG CD2 CE2 gi_1
CD1 CE1 CZ CE2 gi_1
CE1 CD1 CZ CH3 gi_1
CE1 CD1 CG CD2 gi_1
CE1 CZ CE2 CD2 gi_1
CZ CE1 CE2 HZ gi_1
CE2 CZ CD2 HE2 gi_1
CD2 CE2 CG HD2 gi_1
CD1 CE1 CZ CE2 gi_1

[ exclusions ]
; ai aj
; i, i+3
CG CH3
CG HE2
CG CZ

; 1,2,3,4-tetrafluorobenzeno
[ 4FB ]
[ atoms ]
CG C 0.10000 1
F1 F -0.10000 1
CD1 C 0.08000 1
F2 F -0.08000 1
CD2 C -0.12000 2
HD2 HC 0.12000 2

```

```

CE1    C    0.08000    1
F3     F   -0.08000    1
CE2    C   -0.12000    2
HE2    HC    0.12000    2
CZ     C    0.10000    1
F4     F   -0.10000    1

[ bonds ]
CG     F1     gb_13
CG     CD1    gb_16
CG     CD2    gb_16
CD1    CE1    gb_16
CD1    F2     gb_13
CE1    CZ     gb_16
CE1    F3     gb_13
CZ     F4     gb_13
CZ     CE2    gb_16
CE2    HE2    gb_3
CE2    CD2    gb_16
CD2    HD2    gb_3

[ exclusions ]
; ai    aj
; i,    i+3
CG     F3
CG     HE2
CG     CZ
CD1    HD2
CD1    CE2
CD1    F4
F2     CD2
F2     F3
F2     CZ
CD2    CE1
CD2    F4
HD2    HE2
HD2    CZ
CE1    HE2
F3     CE2
F3     F4
HE2    F4

[ angles ]
; ai    aj    ak    gromos type
F1     CG    CD1    ga_25
F1     CG    CD2    ga_25
CD1    CG    CD2    ga_27
CG     CD1    F2     ga_25
CG     CD1    CE1    ga_27
F2     CD1    CE1    ga_25
CD1    CE1    F3     ga_25
CD1    CE1    CZ     ga_27
F3     CE1    CZ     ga_25
CE1    CZ     F4     ga_25
CE1    CZ     CE2    ga_27
F4     CZ     CE2    ga_25
CZ     CE2    HE2    ga_25
CZ     CE2    CD2    ga_27
HE2    CE2    CD2    ga_25
CE2    CD2    CG     ga_27
HD2    CD2    CE2    ga_25
HD2    CD2    CG     ga_25

[ impropers ]
; ai    aj    ak    al    gromos type
CG     CD1    CD2    F1     gi_1
CG     CD1    CE1    CZ     gi_1
CG     CD2    CE2    CZ     gi_1
CD1    CG     CE1    F2     gi_1
CD1    CG     CD2    CE2    gi_1
CD1    CE1    CZ     CE2    gi_1
CE1    CD1    CZ     F3     gi_1
CE1    CD1    CG     CD2    gi_1

CE1    CZ     CE2    CD2    gi_1
CZ     CE1    CE2    F4     gi_1
CE2    CZ     CD2    HE2    gi_1
CD2    CE2    CG     HD2    gi_1
CD1    CE1    CZ     CE2    gi_1

; 4-Metilpiridina
[ 4MP ]
[ atoms ]
N1     NR     -0.24000    1
CD1    C      -0.06000    1
HD1    HC     0.18000    1
CD2    C      -0.06000    1
HD2    HC     0.18000    1
CE1    C      -0.23000    2
HE1    HC     0.12000    2
CE2    C      -0.23000    3
HE2    HC     0.12000    3
CZ     C      0.22000    4
CH3    CH3    0.00000    4

[ bonds ]
N1     CD1    gb_12
N1     CD2    gb_12
CD1    CE1    gb_12
CD1    HD1    gb_3
CE1    CZ     gb_16
CE1    HE1    gb_3
CZ     CH3    gb_27
CZ     CE2    gb_16
CE2    HE2    gb_3
CE2    CD2    gb_16
CD2    HD2    gb_3

[ exclusions ]
; ai    aj
; i,    i+3
N1     HE1
N1     HE2
N1     CZ
CD1    HD2
CD1    CE2
CD1    CH3
HD1    CD2
HD1    HE1
HD1    CZ
CD2    CE1
CD2    CH3
HD2    HE2
HD2    CZ
CE1    HE2
HE1    CE2
HE1    CH3
HE2    CH3

[ angles ]
; ai    aj    ak    gromos type
CD1    N1    CD2    ga_27
N1     CD1    HD1    ga_25
N1     CD1    CE1    ga_27
HD1    CD1    CE1    ga_25
CD1    CE1    HE1    ga_25
CD1    CE1    CZ     ga_27
HE1    CE1    CZ     ga_25
CE1    CZ     CH3    ga_25
CE1    CZ     CE2    ga_27
CH3    CZ     CE2    ga_25
CZ     CE2    HE2    ga_25
CZ     CE2    CD2    ga_27
HE2    CE2    CD2    ga_25
CE2    CD2    N1     ga_27
HD2    CD2    CE2    ga_25
HD2    CD2    N1     ga_25

```



```

HH    CD1

[ impropers ]
; ai  aj  ak  al  gromos type
  N1  CD1 CE1  CZ   gi_1
  N1  CD2 CE2  CZ   gi_1
  CD1  N1  CE1  HD1  gi_1
  CD1  N1  CD2 CE2   gi_1
  CD1  CE1  CZ  CE2   gi_1
  CE1  CD1  CZ  HE1   gi_1
  CE1  CD1  N1  CD2   gi_1
  CE1  CZ  CE2  CD2   gi_1
  CZ  CE1  CE2  CH3   gi_1
  CE2  CZ  CD2  HE2   gi_1
  CD2  CE2  N1  HD2   gi_1
  CD1  CE1  CZ  CE2   gi_1

; 4-Metilfenol
[ 4PH ]
[ atoms ]
  CG  C  0.29000  1
  OH  OA -0.54000  1
  HH  H  0.39000  1
  CD1 C -0.22000  1
  HD1 HC  0.15000  1
  CD2 C -0.22000  1
  HD2 HC  0.15000  1
  CE1 C -0.23000  2
  HE1 HC  0.12000  2
  CE2 C -0.23000  2
  HE2 HC  0.12000  2
  CZ  C  0.22000  2
  CH3 CH3 0.00000  2

[ bonds ]
  CG  OH  gb_13
  OH  HH  gb_1
  CG  CD1 gb_16
  CG  CD2 gb_16
  CD1 CE1  gb_16
  CD1 HD1  gb_3
  CE1 CZ  gb_16
  CE1 HE1  gb_3
  CZ  CH3  gb_27
  CZ  CE2  gb_16
  CE2 HE2  gb_3
  CE2 CD2  gb_16
  CD2 HD2  gb_3

[ exclusions ]
; ai  aj
; i,  i+3
  CG  HE1
  CG  HE2
  CG  CZ
  CD1  HD2
  CD1  CE2
  CD1  CH3
  HD1  CD2
  HD1  HE1
  HD1  CZ
  CD2  CE1
  CD2  CH3
  HD2  HE2
  HD2  CZ
  CE1  HE2
  HE1  CE2
  HE1  CH3
  HE2  CH3
  CE1  OH
  CE2  OH
  OH  HD1
  OH  HD2
  HH  CD2

HH    CD1
[ angles ]
; ai  aj  ak  gromos type
  OH  CG  CD1  ga_25
  OH  CG  CD2  ga_25
  CD1  CG  CD2  ga_27
  CG  CD1  HD1  ga_25
  CG  CD1  CE1  ga_27
  HD1  CD1  CE1  ga_25
  CD1  CE1  HE1  ga_25
  CD1  CE1  CZ  ga_27
  HE1  CE1  CZ  ga_25
  CE1  CZ  CH3  ga_25
  CE1  CZ  CE2  ga_27
  CH3  CZ  CE2  ga_25
  CZ  CE2  HE2  ga_25
  CZ  CE2  CD2  ga_27
  HE2  CE2  CD2  ga_25
  CE2  CD2  CG  ga_27
  HD2  CD2  CE2  ga_25
  HD2  CD2  CG  ga_25
  HH  OH  CG  ga_12

[ dihedrals ]
; ai  aj  ak  al  gromos type
  CD1  CG  OH  HH  gd_50
  CD1  CG  OH  HH  gd_51

[ impropers ]
; ai  aj  ak  al  gromos type
  CG  CD1  CD2  OH  gi_1
  CG  CD1  CE1  CZ  gi_1
  CG  CD2  CE2  CZ  gi_1
  CD1  CG  CE1  HD1  gi_1
  CD1  CG  CD2  CE2  gi_1
  CD1  CE1  CZ  CE2  gi_1
  CE1  CD1  CZ  HE1  gi_1
  CE1  CD1  CG  CD2  gi_1
  CE1  CZ  CE2  CD2  gi_1
  CZ  CE1  CE2  CH3  gi_1
  CE2  CZ  CD2  HE2  gi_1
  CD2  CE2  CG  HD2  gi_1
  CD1  CE1  CZ  CE2  gi_1

; 1,2,3,5-tetrafluorobenzeno
[ 5FB ]
[ atoms ]
  CG  C  0.10000  1
  F1  F -0.10000  1
  CD1 C  0.15000  1
  F2  F -0.15000  1
  CD2 C -0.12000  2
  HD2 HC  0.12000  2
  CE1 C  0.10000  1
  F3  F -0.10000  1
  CE2 C  0.17000  3
  F5  F -0.17000  3
  CZ  C -0.12000  4
  HZ  HC  0.12000  4

[ bonds ]
  CG  F1  gb_13
  CG  CD1 gb_16
  CG  CD2 gb_16
  CD1 CE1  gb_16
  CD1 F2  gb_13
  CE1 CZ  gb_16
  CE1 F3  gb_13
  CZ  HZ  gb_3
  CZ  CE2 gb_16
  CE2 F5  gb_13

```

```

CE2  CD2  gb_16
CD2  HD2  gb_3

[ exclusions ]
; ai  aj
; i,  i+3
CG  F3
CG  F5
CG  CZ
CD1  HD2
CD1  CE2
CD1  HZ
F2  CD2
F2  F3
F2  CZ
CD2  CE1
CD2  HZ
HD2  F5
HD2  CZ
CE1  F5
F3  CE2
F3  HZ
F5  HZ

[ angles ]
; ai  aj  ak  gromos type
F1  CG  CD1  ga_25
F1  CG  CD2  ga_25
CD1  CG  CD2  ga_27
CG  CD1  F2  ga_25
CG  CD1  CE1  ga_27
F2  CD1  CE1  ga_25
CD1  CE1  F3  ga_25
CD1  CE1  CZ  ga_27
F3  CE1  CZ  ga_25
CE1  CZ  HZ  ga_25
CE1  CZ  CE2  ga_27
HZ  CZ  CE2  ga_25
CZ  CE2  F5  ga_25
CZ  CE2  CD2  ga_27
F5  CE2  CD2  ga_25
CE2  CD2  CG  ga_27
HD2  CD2  CE2  ga_25
HD2  CD2  CG  ga_25

[ impropers ]
; ai  aj  ak  al  gromos type
CG  CD1  CD2  F1  gi_1
CG  CD1  CE1  CZ  gi_1
CG  CD2  CE2  CZ  gi_1
CD1  CG  CE1  F2  gi_1
CD1  CG  CD2  CE2  gi_1
CD1  CE1  CZ  CE2  gi_1
CE1  CD1  CZ  F3  gi_1
CE1  CD1  CG  CD2  gi_1
CE1  CZ  CE2  CD2  gi_1
CZ  CE1  CE2  HZ  gi_1
CE2  CZ  CD2  F5  gi_1
CD2  CE2  CG  HD2  gi_1
CD1  CE1  CZ  CE2  gi_1

; Anilina
[ ANI ]
[ atoms ]
CG  C  0.74000  1
NG  NZ  -0.98000  1
H1  H  0.43000  1
H2  H  0.43000  1
CD1  C  -0.36000  1
HD1  HC  0.05000  1
CD2  C  -0.36000  1
HD2  HC  0.05000  1
CE1  C  -0.12000  1

HE1  HC  0.12000  1
CE2  C  -0.12000  1
HE2  HC  0.12000  1
CZ  C  -0.12000  1
HZ  HC  0.12000  1

[ bonds ]
CG  NG  gb_21
NG  H1  gb_2
NG  H2  gb_2
CG  CD1  gb_16
CG  CD2  gb_16
CD1  CE1  gb_16
CD1  HD1  gb_3
CE1  CZ  gb_16
CE1  HE1  gb_3
CZ  HZ  gb_3
CZ  CE2  gb_16
CE2  HE2  gb_3
CE2  CD2  gb_16
CD2  HD2  gb_3

[ exclusions ]
; ai  aj
; i,  i+3
CG  HE1
CG  HE2
CG  CZ
CD1  HD2
CD1  CE2
CD1  HZ
HD1  CD2
HD1  HE1
HD1  CZ
CD2  CE1
CD2  HZ
HD2  HE2
HD2  CZ
CE1  HE2
HE1  CE2
HE1  HZ
HE2  HZ
CE1  NG
CE2  NG
NG  HD1
NG  HD2
H1  CD2
H1  CD1
H2  CD2
H2  CD1

[ angles ]
; ai  aj  ak  gromos type
NG  CG  CD1  ga_25
NG  CG  CD2  ga_25
CD1  CG  CD2  ga_27
CG  CD1  HD1  ga_25
CG  CD1  CE1  ga_27
HD1  CD1  CE1  ga_25
CD1  CE1  HE1  ga_25
CD1  CE1  HZ  ga_25
HE1  CE1  CZ  ga_25
CE1  CZ  CE2  ga_25
HZ  CZ  CE2  ga_25
CZ  CE2  CD2  ga_27
CE2  CD2  CG  ga_27
HD2  CD2  CE2  ga_25
H1  NG  CG  ga_23
H2  NG  CG  ga_23

```

```

      H1      NG      H2      ga_24
[ dihedrals ]
; ai      aj      ak      al      gromos type
  CD1     CG      NG      H1      gd_54
  CD1     CG      NG      H1      gd_55

[ impropers ]
; ai      aj      ak      al      gromos type
  CG      CD1     CD2     NG      gi_3
  CG      CD1     CE1     CZ      gi_1
  CG      CD2     CE2     CZ      gi_1
  CD1     CG      CE1     HD1     gi_1
  CD1     CG      CD2     CE2     gi_1
  CD1     CE1     CZ      CE2     gi_1
  CE1     CD1     CZ      HE1     gi_1
  CE1     CD1     CG      CD2     gi_1
  CE1     CZ      CE2     CD2     gi_1
  CZ      CE1     CE2     HZ      gi_1
  CE2     CZ      CD2     HE2     gi_1
  CD2     CE2     CG      HD2     gi_1
  CD1     CE1     CZ      CE2     gi_1

; Benzeno
[ BEN ]
[ atoms ]
  CG      C      -0.12000    1
  HG      HC     0.12000    1
  CD1     C      -0.12000    1
  HD1     HC     0.12000    1
  CD2     C      -0.12000    2
  HD2     HC     0.12000    2
  CE1     C      -0.12000    2
  HE1     HC     0.12000    2
  CE2     C      -0.12000    3
  HE2     HC     0.12000    3
  CZ      C      -0.12000    3
  HZ      HC     0.12000    3

[ bonds ]
  CG      HG      gb_3
  CG      CD1     gb_16
  CG      CD2     gb_16
  CD1     CE1     gb_16
  CD1     HD1     gb_3
  CE1     CZ      gb_16
  CE1     HE1     gb_3
  CZ      HZ      gb_3
  CZ      CE2     gb_16
  CE2     HE2     gb_3
  CE2     CD2     gb_16
  CD2     HD2     gb_3

[ exclusions ]
; ai      aj
; i,      i+3
  CG      HE1
  CG      HE2
  CG      CZ
  CD1     HD2
  CD1     CE2
  CD1     HZ
  HD1     CD2
  HD1     HE1
  HD1     CZ
  CD2     CE1
  CD2     HZ
  HD2     HE2
  HD2     CZ
  CE1     HE2
  HE1     CE2
  HE1     HZ
  HE2     HZ

      CE1      HG
      CE2      HG
      HG      HD1
      HG      HD2

[ angles ]
; ai      aj      ak      gromos type
  HG      CG      CD1     ga_25
  HG      CG      CD2     ga_25
  CD1     CG      CD2     ga_27
  CG      CD1     HD1     ga_25
  CG      CD1     CE1     ga_27
  HD1     CD1     CE1     ga_25
  CD1     CE1     HE1     ga_25
  CD1     CE1     CZ      ga_27
  HE1     CE1     CZ      ga_25
  CE1     CZ      HZ      ga_25
  CE1     CZ      CE2     ga_27
  HZ      CZ      CE2     ga_25
  CZ      CE2     HE2     ga_25
  CZ      CE2     CD2     ga_27
  HE2     CE2     CD2     ga_25
  CE2     CD2     CG      ga_27
  HD2     CD2     CE2     ga_25
  HD2     CD2     CG      ga_25

[ impropers ]
; ai      aj      ak      al      gromos type
  CG      CD1     CD2     HG      gi_1
  CG      CD1     CE1     CZ      gi_1
  CG      CD2     CE2     CZ      gi_1
  CD1     CG      CE1     HD1     gi_1
  CD1     CG      CD2     CE2     gi_1
  CD1     CE1     CZ      CE2     gi_1
  CE1     CD1     CZ      HE1     gi_1
  CE1     CD1     CG      CD2     gi_1
  CE1     CZ      CE2     CD2     gi_1
  CZ      CE1     CE2     HZ      gi_1
  CE2     CZ      CD2     HE2     gi_1
  CD2     CE2     CG      HD2     gi_1
  CD1     CE1     CZ      CE2     gi_1

; Benzonitrila
[ BNT ]
[ atoms ]
  CG      C      0.14000    1
  CN      C      0.28000    1
  N       N      -0.42000    1
  CD1     C      -0.12000    2
  HD1     HC     0.12000    2
  CD2     C      -0.12000    3
  HD2     HC     0.12000    3
  CE1     C      -0.12000    4
  HE1     HC     0.12000    4
  CE2     C      -0.12000    5
  HE2     HC     0.12000    5
  CZ      C      -0.12000    6
  HZ      HC     0.12000    6
  DUM     DUM     0.00000    1

[ bonds ]
  CG      CN      gb_61
  CN      N       gb_60
  CG      CD1     gb_16
  CG      CD2     gb_16
  CD1     CE1     gb_16
  CD1     HD1     gb_3
  CE1     CZ      gb_16
  CE1     HE1     gb_3
  CZ      HZ      gb_3
  CZ      CE2     gb_16
  CE2     HE2     gb_3
  CE2     CD2     gb_16
  CD2     HD2     gb_3

```

```

[ exclusions ]
; ai      aj
; i,      i+3
  CG      HE1
  CG      HE2
  CG      CZ
  CD1     HD2
  CD1     CE2
  CD1     HZ
  HD1     CD2
  HD1     HE1
  HD1     CZ
  CD2     CE1
  CD2     HZ
  HD2     HE2
  HD2     CZ
  CE1     HE2
  HE1     CE2
  HE1     HZ
  HE2     HZ
  CE1     CN
  CE2     CN
  CN      HD1
  CN      HD2
  N       CD2
  N       CD1

[ angles ]
; ai      aj      ak      gromos type
  CN      CG      CD1      ga_25
  CN      CG      CD2      ga_25
  CD1     CG      CD2      ga_27
  CG      CD1     HD1      ga_25
  CG      CD1     CE1      ga_27
  HD1     CD1     CE1      ga_25
  CD1     CE1     HE1      ga_25
  CD1     CE1     CZ       ga_27
  HE1     CE1     CZ       ga_25
  CE1     CZ      HZ       ga_25
  CE1     CZ     CE2      ga_27
  HZ      CZ     CE2      ga_25
  CZ      CE2     HE2      ga_25
  CZ      CE2     CD2      ga_27
  HE2     CE2     CD2      ga_25
  CE2     CD2     CG       ga_27
  HD2     CD2     CE2      ga_25
  HD2     CD2     CG       ga_25_

[ impropers ]
; ai      aj      ak      al      gromos type
  CG      CD1     CD2     CN       gi_1
  CG      CD1     CE1     CZ       gi_1
  CG      CD2     CE2     CZ       gi_1
  CD1     CG      CE1     HD1      gi_1
  CD1     CG      CD2     CE2      gi_1
  CD1     CE1     CZ      CE2      gi_1
  CE1     CD1     CZ      HE1      gi_1
  CE1     CD1     CG      CD2      gi_1
  CE1     CZ      CE2     CD2      gi_1
  CZ      CE1     CE2     HZ       gi_1
  CE2     CZ      CD2     HE2      gi_1
  CD2     CE2     CG      HD2      gi_1
  CD1     CE1     CZ      CE2      gi_1

; Benzaldeido
[BNZ]
[ atoms ]
  C       C       0.30000    0
  H1      H       0.02000    0
  O       O       -0.32000   0
  CG      C       0.00000    0

  CD1     C       -0.12000    2
  HD1     HC      0.12000    2
  CD2     C       -0.12000    3
  HD2     HC      0.12000    3
  CE1     C       -0.12000    4
  HE1     HC      0.12000    4
  CE2     C       -0.12000    5
  HE2     HC      0.12000    5
  CZ      C       -0.12000    6
  HZ      HC      0.12000    6

[ bonds ]
  C       O       gb_5
  C       H1      gb_3
  CG      C       gb_27
  CG      CD1     gb_16
  CG      CD2     gb_16
  CD1     HD1     gb_3
  CD1     CE1     gb_16
  CD2     HD2     gb_3
  CD2     CE2     gb_16
  CE1     HE1     gb_3
  CE1     CZ      gb_16
  CE2     HE2     gb_3
  CE2     CZ      gb_16
  CZ      HZ      gb_3

[ exclusions ]
; ai      aj
  CD1     O
  CD2     O
  CD1     H1
  CD2     H1
  C       HD2
  C       HD1
  C       CE1
  C       CE2
  CG      HE1
  CG      HE2
  CG      CZ
  CD1     HD2
  CD1     CE2
  CD1     HZ
  HD1     CD2
  HD1     HE1
  HD1     CZ
  CD2     CE1
  CD2     HZ
  HD2     HE2
  HD2     CZ
  CE1     HE2
  HE1     CE2
  HE1     HZ
  HE2     HZ

[ angles ]
; ai      aj      ak      gromos type
  O       C       H1      ga_25
  O       C       CG      ga_33
  H1      C       CG      ga_21
  C       CG      CD1     ga_25
  C       CG      CD2     ga_25
  CD1     CG      CD2     ga_27
  CG      CD1     HD1     ga_25
  CG      CD1     CE1     ga_27
  HD1     CD1     CE1     ga_25
  CG      CD2     HD2     ga_25
  CG      CD2     CE2     ga_27
  HD2     CD2     CE2     ga_25
  CD1     CE1     HE1     ga_25
  CD1     CE1     CZ      ga_27
  HE1     CE1     CZ      ga_25
  CD2     CE2     HE2     ga_25

```

```

CD2 CE2 CZ ga_27
HE2 CE2 CZ ga_25
CE1 CZ CE2 ga_27
CE1 CZ HZ ga_25
CE2 CZ HZ ga_25

[ dihedrals ] refazeeer
; ai aj ak al gromos type
  O C CG CD2 gd_56
  O C CG CD2 gd_57

[ impropers ]
; ai aj ak al gromos type
  C O H1 CG gi_1
  CG CD1 CE1 CZ gi_1
  CG CD2 CE2 CZ gi_1
  CD1 CG CD2 CE2 gi_1
  CD1 CG CE1 HD1 gi_1
  CD1 CE1 CZ CE2 gi_1
  CD2 CG CD1 CE1 gi_1
  CD2 CG CE2 HD2 gi_1
  CD2 CE2 CZ CE1 gi_1
  HE1 CD1 CZ CE1 gi_1
  HE2 CD2 CZ CE2 gi_1
  CZ CE1 CE2 HZ gi_1

; Benzenotiol
[ BTH ]
[ atoms ]
SH S -0.37000 1
HH H 0.23000 1
CG C 0.10000 1
CD1 C -0.08000 1
HD1 HC 0.10000 1
CD2 C -0.08000 1
HD2 HC 0.10000 1
CE1 C -0.12000 2
HE1 HC 0.12000 2
CE2 C -0.12000 3
HE2 HC 0.12000 2
HZ HC 0.12000 4
CZ C -0.12000 4

[ bonds ]
CG SH gb_32
SH HH gb_8
CG CD1 gb_16
CG CD2 gb_16
CD1 CE1 gb_16
CD1 HD1 gb_3
CE1 CZ gb_16
CE1 HE1 gb_3
CZ HZ gb_3
CZ CE2 gb_16
CE2 HE2 gb_3
CE2 CD2 gb_16
CD2 HD2 gb_3

[ exclusions ]
; ai aj
; i, i+3
CG HE1
CG HE2
CG CZ
CD1 HD2
CD1 CE2
CD1 HZ
HD1 CD2
HD1 HE1
HD1 CZ
CD2 CE1
CD2 HZ
HD2 HE2

HD2 CZ
CE1 HE2
HE1 CE2
HE2 HZ
CE1 SH
CE2 SH
SH HD1
SH HD2
HH CD2
HH CD1

[ angles ]
; ai aj ak gromos type
SH CG CD1 ga_25
SH CG CD2 ga_25
CD1 CG CD2 ga_27
CG CD1 HD1 ga_25
CG CD1 CE1 ga_27
HD1 CD1 CE1 ga_25
CD1 CE1 HE1 ga_25
CD1 CE1 CZ ga_27
HE1 CE1 CZ ga_25
CE1 CZ HZ ga_25
CE1 CZ CE2 ga_27
HZ CZ CE2 ga_25
CZ CE2 HE2 ga_25
CZ CE2 CD2 ga_27
HE2 CE2 CD2 ga_25
CE2 CD2 CG ga_27
HD2 CD2 CE2 ga_25
HD2 CD2 CG ga_25
HH SH CG ga_12

[ dihedrals ]
; ai aj ak al gromos type
CD1 CG SH HH gd_58
CD1 CG SH HH gd_59

[ impropers ]
; ai aj ak al gromos type
CG CD1 CD2 SH gi_1
CG CD1 CE1 CZ gi_1
CG CD2 CE2 CZ gi_1
CD1 CG CE1 HD1 gi_1
CD1 CG CD2 CE2 gi_1
CD1 CE1 CZ CE2 gi_1
CE1 CD1 CZ HE1 gi_1
CE1 CD1 CG CD2 gi_1
CE1 CZ CE2 CD2 gi_1
CZ CE1 CE2 HZ gi_1
CE2 CZ CD2 HE2 gi_1
CD2 CE2 CG HD2 gi_1
CD1 CE1 CZ CE2 gi_1

; Etenilbenzeno
[ CHL5 ]
[ atoms ]
CA CR1 0.06000 0
CB CR1 -0.06000 0
CG C 0.22000 0
CD1 C -0.23000 0
HD1 HC 0.12000 0
CD2 C -0.23000 0
HD2 HC 0.12000 0
CE1 C -0.12000 1
HE1 HC 0.12000 1
CE2 C -0.12000 1
HE2 HC 0.12000 1
CZ C -0.12000 1
HZ HC 0.12000 1

[ bonds ]

```

```

CA    CB    gb_10
CB    CG    gb_27
CG    CD1   gb_16
CG    CD2   gb_16
CD1   HD1   gb_3
CD1   CE1   gb_16
CD2   HD2   gb_3
CD2   CE2   gb_16
CE1   HE1   gb_3
CE1   CZ    gb_16
CE2   HE2   gb_3
CE2   CZ    gb_16
CZ    HZ    gb_3

[ exclusions ]
; ai  aj
CA  CD2
CA  CD1
CB  CE1
CB  CE2
CB  HD1
CB  HD2
CG  HE1
CG  HE2
CG  CZ
CD1 HD2
CD1 CE2
CD1  HZ
HD1 CD2
HD1 HE1
HD1  CZ
CD2 CE1
CD2  HZ
HD2 HE2
HD2  CZ
CE1 HE2
HE1 CE2
HE1  HZ
HE2  HZ

[ angles ]
; ai  aj  ak  gromos type
CA  CB  CG  ga_27
CB  CG  CD1 ga_27
CB  CG  CD2 ga_27
CD1  CG  CD2 ga_27
CG  CD1  HD1 ga_25
CG  CD1  CE1 ga_27
HD1  CD1  CE1 ga_25
CG  CD2  HD2 ga_25
CG  CD2  CE2 ga_27
HD2  CD2  CE2 ga_25
CD1  CE1  HE1 ga_25
CD1  CE1  CZ  ga_27
HE1  CE1  CZ  ga_25
CD2  CE2  HE2 ga_25
CD2  CE2  CZ  ga_27
HE2  CE2  CZ  ga_25
CE1  CZ  CE2 ga_27
CE1  CZ  HZ  ga_25
CE2  CZ  HZ  ga_25

[ dihedrals ]
; ai  aj  ak  al  gromos type
CD2  CG  CB  CA  gd_60
CD2  CG  CB  CA  gd_61

[ impropers ]
; ai  aj  ak  al  gromos type
CG  CD1  CD2  CB  gi_1
CG  CD1  CE1  CZ  gi_1
CG  CD2  CE2  CZ  gi_1
CD1  CG  CD2  CE2  gi_1

CD1  CG  CE1  HD1  gi_1
CD1  CE1  CZ  CE2  gi_1
CD2  CG  CD1  CE1  gi_1
CD2  CG  CE2  HD2  gi_1
CD2  CE2  CZ  CE1  gi_1
HE1  CD1  CZ  CE1  gi_1
HE2  CD2  CZ  CE2  gi_1
CZ  CE1  CE2  HZ  gi_1

; Etilbenzeno
[ CHL6 ]
[ atoms ]
CA  CH3  0.00000  0
CB  CH2r 0.00000  0
CG  C    0.00000  0
CD1 C    -0.12000  1
HD1  HC  0.12000  1
CD2  C    -0.12000  2
HD2  HC  0.12000  2
CE1  C    -0.12000  3
HE1  HC  0.12000  3
CE2  C    -0.12000  4
HE2  HC  0.12000  4
CZ  C    -0.12000  5
HZ  HC  0.12000  5

[ bonds ]
CA  CB  gb_27
CB  CG  gb_27
CG  CD1 gb_16
CG  CD2 gb_16
CD1  HD1 gb_3
CD1  CE1 gb_16
CD2  HD2 gb_3
CD2  CE2 gb_16
CE1  HE1 gb_3
CE1  CZ  gb_16
CE2  HE2 gb_3
CE2  CZ  gb_16
CZ  HZ  gb_3

[ exclusions ]
; ai  aj
CA  CD1
CA  CD2
CB  CE1
CB  CE2
CB  HD1
CB  HD2
CG  HE1
CG  HE2
CG  CZ
CD1  HD2
CD1  CE2
CD1  HZ
HD1  CD2
HD1  HE1
HD1  CZ
CD2  CE1
CD2  HZ
HD2  HE2
HD2  CZ
CE1  HE2
HE1  CE2
HE1  HZ
HE2  HZ

[ angles ]
; ai  aj  ak  gromos type
CA  CB  CG  ga_15
CB  CG  CD1 ga_27
CB  CG  CD2 ga_27
CD1  CG  CD2 ga_27
CG  CD1  HD1 ga_25
CG  CD1  CE1 ga_27
HD1  CD1  CE1 ga_25
CG  CD2  HD2 ga_25
CG  CD2  CE2 ga_27
HD2  CD2  CE2 ga_25
CD1  CE1  HE1 ga_25
CD1  CE1  CZ  ga_27
HE1  CE1  CZ  ga_25
CD2  CE2  HE2 ga_25
CD2  CE2  CZ  ga_27
HE2  CE2  CZ  ga_25
CE1  CZ  CE2 ga_27
CE1  CZ  HZ  ga_25
CE2  CZ  HZ  ga_25

```

```

CG CD1 CE1 ga_27 C8 H8 gb_3
HD1 CD1 CE1 ga_25 C8 C9 gb_16
CG CD2 HD2 ga_25 C9 H9 gb_3
CG CD2 CE2 ga_27 C9 C10 gb_16
HD2 CD2 CE2 ga_25 C10 C1 gb_16
CD1 CE1 HE1 ga_25
CD1 CE1 CZ ga_27
HE1 CE1 CZ ga_25
CD2 CE2 HE2 ga_25
CD2 CE2 CZ ga_27
HE2 CE2 CZ ga_25
CE1 CZ CE2 ga_27
CE1 CZ HZ ga_25
CE2 CZ HZ ga_25

[ dihedrals ]
; ai aj ak al gromos type
CD2 CG CB CA gd_62
CD2 CG CB CA gd_63

[ impropers ]
; ai aj ak al gromos type
CG CD1 CD2 CB gi_1
CG CD1 CE1 CZ gi_1
CG CD2 CE2 CZ gi_1
CD1 CG CD2 CE2 gi_1
CD1 CG CE1 HD1 gi_1
CD1 CE1 CZ CE2 gi_1
CD2 CG CD1 CE1 gi_1
CD2 CG CE2 HD2 gi_1
CD2 CE2 CZ CE1 gi_1
HE1 CD1 CZ CE1 gi_1
HE2 CD2 CZ CE2 gi_1
CZ CE1 CE2 HZ gi_1

; Cloronaftaleno
[ CNA ] ; Obtained from BEN
[ atoms ]
C1 C 0.05000 1
CL CL -0.15000 1
C2 C -0.12000 1
H2 HC 0.12000 1
C3 C -0.12000 2
H3 HC 0.12000 2
C4 C -0.12000 2
H4 HC 0.12000 2
C5 C 0.20000 3
C6 C -0.12000 3
H6 HC 0.12000 3
C7 C -0.12000 4
H7 HC 0.12000 4
C8 C -0.12000 4
H8 HC 0.12000 4
C9 C -0.12000 5
H9 HC 0.12000 5
C10 C -0.10000 5

[ bonds ]
C1 CL gb_40
C1 C2 gb_16
C2 H2 gb_3
C2 C3 gb_16
C3 H3 gb_3
C3 C4 gb_16
C4 H4 gb_3
C4 C5 gb_16
C5 C6 gb_16
C5 C10 gb_16
C6 H6 gb_3
C6 C7 gb_16
C7 H7 gb_3
C7 C8 gb_16

[ exclusions ]
; ai aj
; i, i+3
CL H2
CL C3
CL C9
CL C5
C1 H3
C1 C4
C1 C8
C1 H9
C1 C6
C2 C9
C2 C5
C2 H4
C3 C6
C3 C10
C4 C9
C4 C7
C4 H6
C4 H2
C5 H3
C5 H7
C5 H9
C5 C8
C6 H8
C6 C9
C6 H4
C7 C10
C7 H9
C8 H6
C9 H7
C10 H8
C10 H2
C10 H4
C10 H6
H2 H3
H3 H4
H6 H7
H7 H8
H8 H9

[ angles ]
; ai aj ak gromos type
CL C1 C2 ga_25
CL C1 C10 ga_25
C2 C1 C10 ga_27
C1 C2 H2 ga_25
C1 C2 C3 ga_27
C1 C10 C5 ga_27
H2 C2 C3 ga_25
H2 C2 C1 ga_25
C2 C3 H3 ga_25
C2 C3 C4 ga_27
H3 C3 C4 ga_25
C3 C4 H4 ga_25
H4 C4 C5 ga_25
C3 C4 C5 ga_27
C4 C5 C10 ga_27
C5 C6 H6 ga_25
H6 C6 C7 ga_25
C5 C6 C7 ga_27
C6 C7 H7 ga_25
C6 C7 C8 ga_25
H7 C7 C8 ga_25
C7 C8 C9 ga_27
C7 C8 H8 ga_25

```

```

H8      C8      C9      ga_25
C8      C9      C10     ga_27
C8      C9      H9      ga_25
H9      C9      C10     ga_25
C9      C10     C5      ga_27
C10     C5      C6      ga_27
C4      C5      C6      ga_27
C9      C10     C1      ga_27

[ impropers ]
; ai      aj      ak      al      gromos type
  C1      C2      C10     CL      gi_1
  C1      C2      C3      C4      gi_1
  C1      C10     C5      C4      gi_1
  C2      C1      C3      H2      gi_1
  C2      C1      C10     C5      gi_1
  C2      C3      C4      C5      gi_1
  C3      C2      C4      H3      gi_1
  C3      C2      C1      C10     gi_1
  C3      C4      C5      C10     gi_1
  C4      C3      C5      H4      gi_1
  C5      C4      C10     C6      gi_1
  C10     C5      C1      C9      gi_1
  C2      C3      C4      C5      gi_1
  C9      C8      C10     H9      gi_1
  C9      C8      C7      C6      gi_1
  C9      C10     C5      C6      gi_1
  C8      C9      C7      H8      gi_1
  C8      C9      C10     C5      gi_1
  C8      C7      C6      C5      gi_1
  C7      C8      C6      H7      gi_1
  C7      C8      C9      C10     gi_1
  C7      C6      C5      C10     gi_1
  C6      C7      C5      H6      gi_1

; 1,2-dimetilbenzeno
[ DME ]
[ atoms ]
  CG      C      0.11000    1
  CCG     CH3     0.00000    1
  CD1     C      0.11000    2
  CCD     CH3     0.00000    2
  CD2     C      -0.23000    1
  HD2     HC     0.12000    1
  CE1     C      -0.23000    2
  HE1     HC     0.12000    2
  CE2     C      -0.12000    3
  HE2     HC     0.12000    3
  CZ      C      -0.12000    4
  HZ      HC     0.12000    4

[ bonds ]
  CG      CCG     gb_27
  CG      CD1     gb_16
  CG      CD2     gb_16
  CD1     CE1     gb_16
  CD1     CCD     gb_27
  CE1     CZ      gb_16
  CE1     HE1     gb_3
  CZ      HZ      gb_3
  CZ      CE2     gb_16
  CE2     HE2     gb_3
  CE2     CD2     gb_16
  CD2     HD2     gb_3

[ exclusions ]
; ai      aj
; i,      i+3
  CG      HE1
  CG      HE2
  CG      CZ
  CD1     HD2
  CD1     CE2

CD1     HZ
CCD     CD2
CCD     HE1
CCD     CZ
CD2     CE1
CD2     HZ
HD2     HE2
HD2     CZ
CE1     HE2
HE1     CE2
HE1     HZ
HE2     HZ
CE1     CCG
CE2     CCG
CCG     CCD
CCG     HD2

[ angles ]
; ai      aj      ak      gromos type
  CCG     CG      CD1     ga_25
  CCG     CG      CD2     ga_25
  CD1     CG      CD2     ga_27
  CG      CD1     CCD     ga_25
  CG      CD1     CE1     ga_27
  CCD     CD1     CE1     ga_25
  CD1     CE1     HE1     ga_25
  CD1     CE1     CZ      ga_27
  HE1     CE1     CZ      ga_25
  CE1     CZ      HZ      ga_25
  CE1     CZ      CE2     ga_27
  HZ      CZ      CE2     ga_25
  CZ      CE2     HE2     ga_25
  CZ      CE2     CD2     ga_27
  HE2     CE2     CD2     ga_25
  CE2     CD2     CG      ga_27
  HD2     CD2     CE2     ga_25
  HD2     CD2     CG      ga_25

[ impropers ]
; ai      aj      ak      al      gromos type
  CG      CD1     CD2     CCG     gi_1
  CG      CD1     CE1     CZ      gi_1
  CG      CD2     CE2     CZ      gi_1
  CD1     CG      CE1     CCD     gi_1
  CD1     CG      CD2     CE2     gi_1
  CD1     CE1     CZ      CE2     gi_1
  CE1     CD1     CZ      HE1     gi_1
  CE1     CD1     CG      CD2     gi_1
  CE1     CZ      CE2     CD2     gi_1
  CZ      CE1     CE2     HZ      gi_1
  CE2     CZ      CD2     HE2     gi_1
  CD2     CE2     CG      HD2     gi_1
  CD1     CE1     CZ      CE2     gi_1

; 1,2-dimetoxibenzeno
[ DMO ]
[ atoms ]
  CG      C      0.22000    1
  OG      OE     -0.35000    1
  CHG     CH3     0.25000    1
  CD1     C      0.22000    2
  OD1     OE     -0.35000    2
  CHD     CH3     0.25000    2
  CD2     C      -0.28000    3
  HD2     HC     0.16000    3
  CE1     C      -0.28000    3
  HE1     HC     0.16000    3
  CE2     C      -0.12000    4
  HE2     HC     0.12000    4
  CZ      C      -0.12000    4
  HZ      HC     0.12000    4

[ bonds ]

```



```

CG      OG      gb_13
OG      CHG     gb_13
CG      CD1     gb_16
CG      CD2     gb_16
CD1     CE1     gb_16
CD1     OD1     gb_13
OD1     CHD     gb_13
CE1     CZ      gb_16
CE1     HE1     gb_3
CZ      HZ      gb_3
CZ      CE2     gb_16
CE2     HE2     gb_3
CE2     CD2     gb_16
CD2     HD2     gb_3

[ exclusions ]
; ai      aj
; i,      i+3
CG      HE1
CG      HE2
CG      CZ
CD1     HD2
CD1     CE2
CD1     HZ
OD1     CD2
OD1     HE1
OD1     CZ
CD2     CE1
CD2     HZ
HD2     HE2
HD2     CZ
CE1     HE2
HE1     CE2
HE1     HZ
HE2     HZ
CE1     OG
CE2     OG
OG      OD1
OG      HD2
CHG     CD2
CHG     CD1
CHD     CG
CHD     CE1

[ angles ]
; ai      aj      ak      gromos type
OG      CG      CD1     ga_25
OG      CG      CD2     ga_25
CD1     CG      CD2     ga_27
CG      CD1     OD1     ga_25
OD1     CD1     CE1     ga_25
CG      CD1     CE1     ga_27
HD1     CD1     CE1     ga_25
CD1     CE1     HE1     ga_25
CD1     CE1     CZ      ga_27
HE1     CE1     CZ      ga_25
CE1     CZ      HZ      ga_25
CE1     CZ     CE2     ga_27
HZ      CZ     CE2     ga_25
CZ      CE2     HE2     ga_25
CZ      CE2     CD2     ga_27
HE2     CE2     CD2     ga_25
CE2     CD2     CG      ga_27
HD2     CD2     CE2     ga_25
HD2     CD2     CG      ga_25
CHG     OG      CG      ga_12
CHD     OD1     CD1     ga_12

[ dihedrals ]
; ai      aj      ak      al      gromos type
CD2     CG      OG      CHG     gd_64
CD2     CG      OG      CHG     gd_65
CE1     CD1     OD1     CHD     gd_64

CE1     CD1     OD1     CHD     gd_65

[ impropers ]
; ai      aj      ak      al      gromos type
CG      CD1     CD2     OG      gi_1
CG      CD1     CE1     CZ      gi_1
CG      CD2     CE2     CZ      gi_1
CD1     CG      CE1     OD1     gi_1
CD1     CG      CD2     CE2     gi_1
CD1     CE1     CZ      CE2     gi_1
CE1     CD1     CZ      HE1     gi_1
CE1     CD1     CG      CD2     gi_1
CE1     CZ     CE2     CD2     gi_1
CZ      CE1     CE2     HZ      gi_1
CE2     CZ     CD2     HE2     gi_1
CD2     CE2     CG      HD2     gi_1
CD1     CE1     CZ     CE2     gi_1

; Furano
[ FUR ]
[ atoms ]
O      OE      -0.12000    1
C1     C      -0.06000    1
H1     HC      0.12000     1
C2     C      -0.12000    2
H2     HC      0.12000     2
C3     C      -0.12000    3
H3     HC      0.12000     3
C4     C      -0.06000    1
H4     HC      0.12000     1

[ bonds ]
O      C1      gb_13
C1     H1      gb_3
C1     C2      gb_10
C2     H2      gb_3
C2     C3      gb_10
C3     H3      gb_3
C3     C4      gb_10
C4     H4      gb_3
O      C4      gb_13

[ exclusions ]
; ai      aj
; i,      i+3
O      H2
O      H3
O      C2
O      C3
C1     H3
C1     H4
C1     C3
C1     C4
H1     H2
H1     C3
H1     C4
C2     H4
C2     C4
H2     H3
H2     C4
H3     H4

[ angles ]
; ai      aj      ak      gromos type
O      C1     H1      ga_36
O      C4     H4      ga_36
O      C1     C2      ga_7
O      C4     C3      ga_7
C1     C2     H2      ga_36
C1     C2     C3      ga_7
C1     O      C4      ga_7
H1     C1     C2      ga_36
C2     C3     H3      ga_36

```

```

C2 C3 C4 ga_7
H2 C2 C3 ga_36
C3 C4 H4 ga_36
H3 C3 C4 ga_36

[ impropers ]
; ai aj ak al gromos type
  O C1 C2 C3 gi_1
  C1 C2 C3 C4 gi_1
  C2 C3 C4 0 gi_1
  C3 C4 0 C1 gi_1
  C4 0 C1 C2 gi_1
  C1 0 C2 H1 gi_1
  C2 C1 C3 H2 gi_1
  C3 C2 C4 H3 gi_1
  C4 0 C3 H4 gi_1

; Isoquinolina
[ IQU ]
[ atoms ]
  C1 C -0.06000 1
  H1 HC 0.18000 1
  N2 N -0.24000 1
  C3 C -0.06000 1
  H3 HC 0.18000 1
  C4 C -0.12000 2
  H4 HC 0.12000 2
  C5 C -0.08000 3
  C6 C -0.12000 3
  H6 HC 0.12000 3
  C7 C -0.12000 4
  H7 HC 0.12000 4
  C8 C -0.12000 4
  H8 HC 0.12000 4
  C9 C -0.12000 5
  H9 HC 0.12000 5
  C10 C 0.08000 5

[ bonds ]
  C1 H1 gb_3
  C1 N2 gb_16
  N2 C3 gb_16
  C3 H3 gb_3
  C3 C4 gb_16
  C4 H4 gb_3
  C4 C5 gb_16
  C5 C6 gb_16
  C5 C10 gb_16
  C6 H6 gb_3
  C6 C7 gb_16
  C7 H7 gb_3
  C7 C8 gb_16
  C8 H8 gb_3
  C8 C9 gb_16
  C9 H9 gb_3
  C9 C10 gb_16
  C10 C1 gb_16

[ exclusions ]
; ai aj
; i, i+3
  C1 H3
  C1 C4
  C1 C6
  C1 H9
  N2 H4
  N2 C9
  N2 C5
  C3 H1
  C3 C6
  C3 C10
  C4 C9
  C4 C7

C4 H6
C5 H3
C5 H1
C5 H7
C5 H9
C5 N2
C5 C8
C6 C1
C6 C9
C6 H4
C6 H8
C7 H9
C7 C10
C8 H6
C9 C6
C9 H7
C9 H1
C10 H8
C10 H4
C10 H6
C1 C8
H3 C1
H3 H4
H6 H7
H7 H8
H8 H9

[ angles ]
; ai aj ak gromos type
  H1 C1 N2 ga_25
  H1 C1 C10 ga_25
  N2 C1 C10 ga_27
  C1 N2 C3 ga_27
  C1 C10 C5 ga_27
  N2 C3 H3 ga_25
  N2 C3 C4 ga_27
  H3 C3 C4 ga_25
  C3 C4 H4 ga_25
  H4 C4 C5 ga_25
  C3 C4 C5 ga_27
  C4 C5 C10 ga_27
  C5 C6 H6 ga_25
  H6 C6 C7 ga_25
  C5 C6 C7 ga_27
  C6 C7 H7 ga_25
  C6 C7 C8 ga_27
  H7 C7 C8 ga_25
  C7 C8 C9 ga_27
  C7 C8 H8 ga_25
  H8 C8 C9 ga_25
  C8 C9 C10 ga_27
  C8 C9 H9 ga_25
  H9 C9 C10 ga_25
  C9 C10 C5 ga_27
  C10 C5 C6 ga_27
  C4 C5 C6 ga_27
  C9 C10 C1 ga_27

[ impropers ]
; ai aj ak al gromos type
  C1 N2 C10 H1 gi_1
  C1 N2 C3 C4 gi_1
  C1 C10 C5 C4 gi_1
  N2 C1 C10 C5 gi_1
  N2 C3 C4 C5 gi_1
  C3 N2 C4 H3 gi_1
  C3 N2 C1 C10 gi_1
  C3 C4 C5 C10 gi_1
  C4 C3 C5 H4 gi_1
  C5 C4 C10 C6 gi_1
  C10 C5 C1 C9 gi_1
  N2 C3 C4 C5 gi_1
  C9 C8 C10 H9 gi_1

```

```

C9   C8   C7   C6   gi_1           O2   CD1
C9   C10  C5   C6   gi_1           CH3  CG
C8   C9   C7   H8   gi_1           CH3  O1
C8   C9   C10  C5   gi_1
C8   C7   C6   C5   gi_1
C7   C8   C6   H7   gi_1
C7   C8   C9   C10  gi_1
C7   C6   C5   C10  gi_1
C6   C7   C5   H6   gi_1

; Metilbenzoato
[ MBA ]
[ atoms ]
  CG   C   -0.06000   1
  CO   C   0.50000   1
  O1   OM  -0.36000   1
  O2   OE  -0.27000   1
  CH3  CH3  0.15000   1
  CD1   C  -0.12000   1
  HD1   HC  0.14000   1
  CD2   C  -0.12000   1
  HD2   HC  0.14000   1
  CE1   C  -0.12000   2
  HE1   HC  0.12000   2
  CE2   C  -0.12000   3
  HE2   HC  0.12000   3
  CZ   C  -0.12000   3
  HZ   HC  0.12000   3

[ bonds ]
  CG   CO   gb_27
  CO   O1   gb_6
  CO   O2   gb_6
  O2   CH3  gb_20
  CG   CD1  gb_16
  CG   CD2  gb_16
  CD1  CE1  gb_16
  CD1  HD1  gb_3
  CE1  CZ   gb_16
  CE1  HE1  gb_3
  CZ   HZ   gb_3
  CZ   CE2  gb_16
  CE2  HE2  gb_3
  CE2  CD2  gb_16
  CD2  HD2  gb_3

[ exclusions ]
; ai   aj
; i,   i+3
  CG   HE1
  CG   HE2
  CG   CZ
  CD1  HD2
  CD1  CE2
  CD1  HZ
  HD1  CD2
  HD1  HE1
  HD1  CZ
  CD2  CE1
  CD2  HZ
  HD2  HE2
  HD2  CZ
  CE1  HE2
  HE1  CE2
  HE1  HZ
  HE2  HZ
  CE1  CO
  CE2  CO
  CO   HD1
  CO   HD2
  O1   CD2
  O1   CD1
  O2   CD2

[ angles ]
; ai   aj   ak   gromos type
  CO   CG   CD1   ga_25
  CO   CG   CD2   ga_25
  CD1  CG   CD2   ga_27
  CG   CD1  HD1   ga_25
  CG   CD1  CE1   ga_27
  HD1  CD1  CE1   ga_25
  CD1  CE1  HE1   ga_25
  CD1  CE1  CZ   ga_27
  HE1  CE1  CZ   ga_25
  CE1  CZ   HZ   ga_25
  CE1  CZ   CE2  ga_27
  HZ   CZ   CE2  ga_25
  CZ   CE2  HE2  ga_25
  CZ   CE2  CD2  ga_27
  HE2  CE2  CD2  ga_25
  CE2  CD2  CG   ga_27
  HD2  CD2  CE2  ga_25
  HD2  CD2  CG   ga_25
  O1   CO   CG   ga_22
  O2   CO   CG   ga_22
  O1   CO   O2   ga_38
  CO   O2   CH3  ga_12

[ dihedrals ]
; ai   aj   ak   al   gromos type
  CD1  CG   CO   O1   gd_66
  CD1  CG   CO   O1   gd_67
  CG   CO   O2   CH3  gd_68
  CG   CO   O2   CH3  gd_69
  CG   CO   O2   CH3  gd_70

[ impropers ]
; ai   aj   ak   al   gromos type
  CG   CD1  CD2  CO   gi_3
  CG   CD1  CE1  CZ   gi_1
  CG   CD2  CE2  CZ   gi_1
  CD1  CG   CE1  HD1  gi_1
  CD1  CG   CD2  CE2  gi_1
  CD1  CE1  CZ   CE2  gi_1
  CE1  CD1  CZ   HE1  gi_1
  CE1  CD1  CG   CD2  gi_1
  CE1  CZ   CE2  CD2  gi_1
  CZ   CE1  CE2  HZ   gi_1
  CE2  CZ   CD2  HE2  gi_1
  CD2  CE2  CG   HD2  gi_1
  CD1  CE1  CZ   CE2  gi_1
  CO   O1  O2   CG   gi_1

; Metoxibenzeno
[ MBO ]
[ atoms ]
  CG   C   0.41000   1
  OG   OE  -0.35000   1
  CH3  CH3  0.18000   1
  CD1   C  -0.28000   1
  HD1   HC  0.16000   1
  CD2   C  -0.28000   1
  HD2   HC  0.16000   1
  CE1   C  -0.12000   2
  HE1   HC  0.12000   2
  CE2   C  -0.12000   3
  HE2   HC  0.12000   3
  CZ   C  -0.12000   4
  HZ   HC  0.12000   4

[ bonds ]
  CG   OG   gb_13

```

```

OG CH3 gb_13
CG CD1 gb_16
CG CD2 gb_16
CD1 CE1 gb_16
CD1 HD1 gb_3
CE1 CZ gb_16
CE1 HE1 gb_3
CZ HZ gb_3
CZ CE2 gb_16
CE2 HE2 gb_3
CE2 CD2 gb_16
CD2 HD2 gb_3

[ exclusions ]
; ai aj
; i, i+3
CG HE1
CG HE2
CG CZ
CD1 HD2
CD1 CE2
CD1 HZ
HD1 CD2
HD1 HE1
HD1 CZ
CD2 CE1
CD2 HZ
HD2 HE2
HD2 CZ
CE1 HE2
HE1 CE2
HE1 HZ
HE2 HZ
CE1 OG
CE2 OG
OG HD1
OG HD2
CH3 CD2
CH3 CD1

[ angles ]
; ai aj ak gromos type
OG CG CD1 ga_25
OG CG CD2 ga_25
CD1 CG CD2 ga_27
CG CD1 HD1 ga_25
CG CD1 CE1 ga_27
HD1 CD1 CE1 ga_25
CD1 CE1 HE1 ga_25
CD1 CE1 CZ ga_27
HE1 CE1 CZ ga_25
CE1 CZ HZ ga_25
CE1 CZ CE2 ga_27
HZ CZ CE2 ga_25
CZ CE2 HE2 ga_25
CZ CE2 CD2 ga_27
HE2 CE2 CD2 ga_25
CE2 CD2 CG ga_27
HD2 CD2 CE2 ga_25
HD2 CD2 CG ga_25
CH3 OG CG ga_12

[ dihedrals ]
; ai aj ak al gromos type
CD1 CG OG CH3 gd_64
CD1 CG OG CH3 gd_65

[ impropers ]
; ai aj ak al gromos type
CG CD1 CD2 OG gi_1
CG CD1 CE1 CZ gi_1
CG CD2 CE2 CZ gi_1
CD1 CG CE1 HD1 gi_1

CD1 CG CD2 CE2 gi_1
CD1 CE1 CZ CE2 gi_1
CE1 CD1 CZ HE1 gi_1
CE1 CZ CD2 HE2 gi_1
CD2 CE2 CG HD2 gi_1
CD1 CE1 CZ CE2 gi_1

; (1-Metiletil)-benzeno
[ MEB ]
[ atoms ]
CG C -0.12000 1
CH CH1 0.14000 1
CC1 CH3 -0.01000 1
CC2 CH3 -0.01000 1
CD1 C -0.12000 2
HD1 HC 0.12000 2
CD2 C -0.12000 3
HD2 HC 0.12000 3
CE1 C -0.12000 4
HE1 HC 0.12000 4
CE2 C -0.12000 5
HE2 HC 0.12000 5
CZ C -0.12000 6
HZ HC 0.12000 6

[ bonds ]
CG CH gb_27
CH CC1 gb_27
CH CC2 gb_27
CG CD1 gb_16
CG CD2 gb_16
CD1 CE1 gb_16
CD1 HD1 gb_3
CE1 CZ gb_16
CE1 HE1 gb_3
CZ HZ gb_3
CZ CE2 gb_16
CE2 HE2 gb_3
CE2 CD2 gb_16
CD2 HD2 gb_3

[ exclusions ]
; ai aj
; i, i+3
CG HE1
CG HE2
CG CZ
CD1 HD2
CD1 CE2
CD1 HZ
HD1 CD2
HD1 HE1
HD1 CZ
CD2 CE1
CD2 HZ
HD2 HE2
HD2 CZ
CE1 HE2
HE1 CE2
HE1 HZ
HE2 HZ
CE1 OG
CE2 OG
OG HD1
OG HD2
CH3 CD2
CH3 CD1

CH HD1
CG CD1
CE1 CD1
CE1 CZ
CE1 HE1
CZ HZ
CZ CE2
CE2 HE2
CE2 CD2
CD2 HD2

CC1 CD1
CC1 CD2
CC2 CD1
CC2 CD2

CH HD1
CH HD2
CC1 CD1
CC1 CD2
CC2 CD1
CC2 CD2

```

```

[ angles ]
; ai aj ak gromos type
CH CG CD1 ga_25
CH CG CD2 ga_25
CD1 CG CD2 ga_27
CG CD1 HD1 ga_25
CG CD1 CE1 ga_27
HD1 CD1 CE1 ga_25
CD1 CE1 HE1 ga_25
CD1 CE1 CZ ga_27
HE1 CE1 CZ ga_25
CE1 CZ HZ ga_25
CE1 CZ CE2 ga_27
HZ CZ CE2 ga_25
CZ CE2 HE2 ga_25
CZ CE2 CD2 ga_27
HE2 CE2 CD2 ga_25
CE2 CD2 CG ga_27
HD2 CD2 CE2 ga_25
HD2 CD2 CG ga_25
CG CH CC1 ga_15
CG CH CC2 ga_15
CC1 CH CC2 ga_15

[ dihedrals ]
; ai aj ak al gromos type
CD1 CG CH CC1 gd_71
CD1 CG CH CC1 gd_72

[ impropers ]
; ai aj ak al gromos type
CG CD1 CD2 CH gi_1
CG CD1 CE1 CZ gi_1
CG CD2 CE2 CZ gi_1
CD1 CG CE1 HD1 gi_1
CD1 CG CD2 CE2 gi_1
CD1 CE1 CZ CE2 gi_1
CE1 CD1 CZ HE1 gi_1
CE1 CD1 CG CD2 gi_1
CE1 CZ CE2 CD2 gi_1
CZ CE1 CE2 HZ gi_1
CE2 CZ CD2 HE2 gi_1
CD2 CE2 CG HD2 gi_1
CD1 CE1 CZ CE2 gi_1
CG CC1 CC2 CH gi_2 ;
tetrahedral

; Nitrobenzeno
[ NBE ]
[ atoms ]
CG C 0.14000 1
N N 0.58000 1
O1 OM -0.30000 1
O2 OM -0.30000 1
CD1 C -0.18000 2
HD1 HC 0.12000 2
CD2 C -0.18000 3
HD2 HC 0.12000 3
CE1 C -0.12000 4
HE1 HC 0.12000 4
CE2 C -0.12000 5
HE2 HC 0.12000 5
CZ C -0.12000 6
HZ HC 0.12000 6

[ bonds ]
CG N gb_21
N O1 gb_6
N O2 gb_6
CG CD1 gb_16
CG CD2 gb_16
CD1 CE1 gb_16
CD1 HD1 gb_3

CE1 CZ gb_16
CE1 HE1 gb_3
CZ HZ gb_3
CE2 HE2 gb_16
CE2 CD2 gb_3
CD2 HD2 gb_3

[ exclusions ]
; ai aj
; i, i+3
CG HE1
CG HE2
CG CZ
CD1 HD2
CD1 CE2
CD1 HZ
HD1 CD2
HD1 HE1
HD1 CZ
CD2 CE1
CD2 HZ
HD2 HE2
HD2 CZ
CE1 HE2
HE1 CE2
HE1 HZ
HE2 HZ
N HD1
N HD2
N CE1
N CE2
O1 CD1
O1 CD2
O2 CD1
O2 CD2

[ angles ]
; ai aj ak gromos type
N CG CD1 ga_25
N CG CD2 ga_25
CD1 CG CD2 ga_27
CG CD1 HD1 ga_25
CG CD1 CE1 ga_27
HD1 CD1 CE1 ga_25
CD1 CE1 HE1 ga_25
CD1 CE1 CZ ga_27
HE1 CE1 CZ ga_25
CE1 CZ HZ ga_25
CE1 CZ CE2 ga_27
HZ CZ CE2 ga_25
CZ CE2 CD2 ga_27
HE2 CE2 CD2 ga_25
CE2 CD2 CG ga_27
HD2 CD2 CE2 ga_25
HD2 CD2 CG ga_25
O1 N O2 ga_38
O1 N CG ga_22
O2 N CG ga_22

[ dihedrals ]
; ai aj ak al gromos type
O1 N CG CD1 gd_73
O1 N CG CD1 gd_74

[ impropers ]
; ai aj ak al gromos type
CG CD1 CD2 N gi_1
CG CD1 CE1 CZ gi_1
CG CD2 CE2 CZ gi_1
CD1 CG CE1 HD1 gi_1
CD1 CG CD2 CE2 gi_1

```

```

CD1  CE1  CZ  CE2      gi_1
CE1  CD1  CZ  HE1      gi_1
CE1  CD1  CG  CD2      gi_1
CE1  CZ  CE2  CD2      gi_1
CZ  CE1  CE2  HZ      gi_1
CE2  CZ  CD2  HE2      gi_1
CD2  CE2  CG  HD2      gi_1
CD1  CE1  CZ  CE2      gi_1
N    O1  O2  CG      gi_1

; Fenoxibenzeno
[ PBE ]
[ atoms ]
  CG  C      0.24000    1
  OG  OE     -0.24000    1
  CD1 C      -0.18000    1
  HD1 HC      0.12000    1
  CD2 C      -0.18000    1
  HD2 HC      0.12000    1
  CE1 C      -0.12000    2
  HE1 HC      0.12000    2
  CE2 C      -0.12000    3
  HE2 HC      0.12000    3
  CZ  C      -0.12000    4
  HZ  HC      0.12000    4
  C1  C      0.24000    1
  C2  C      -0.18000    1
  H2  HC      0.12000    1
  C6  C      -0.18000    1
  H6  HC      0.12000    1
  C3  C      -0.12000    5
  H3  HC      0.12000    5
  C5  C      -0.12000    6
  H5  HC      0.12000    6
  C4  C      -0.12000    7
  H4  HC      0.12000    7

[ bonds ]
  CG  OG      gb_13
  CG  CD1     gb_16
  CG  CD2     gb_16
  CD1 CE1     gb_16
  CD1 HD1     gb_3
  CE1 CZ      gb_16
  CE1 HE1     gb_3
  CZ  HZ      gb_3
  CZ  CE2     gb_16
  CE2 HE2     gb_3
  CE2 CD2     gb_16
  CD2 HD2     gb_3
  C1  OG      gb_13
  C1  C2      gb_16
  C1  C6      gb_16
  C2  C3      gb_16
  C2  H2      gb_3
  C3  C4      gb_16
  C3  H3      gb_3
  C4  H4      gb_3
  C4  C5      gb_16
  C5  H5      gb_3
  C5  C6      gb_16
  C6  H6      gb_3

[ angles ]
; ai  aj  ak  gromos type
  OG  CG  CD1  ga_25
  OG  CG  CD2  ga_25
  CD1  CG  CD2  ga_27
  CG  CD1  HD1  ga_25
  CG  CD1  CE1  ga_27
  HD1  CD1  CE1  ga_25
  CD1  CE1  HE1  ga_25
  CD1  CE1  CZ  ga_27
  HE1  CE1  CZ  ga_25
  CE1  CZ  HZ  ga_25
  CE1  CZ  CE2  ga_27
  HZ  CZ  CE2  ga_25
  CZ  CE2  HE2  ga_25
  CZ  CE2  CD2  ga_27
  HE2  CE2  CD2  ga_25
  CE2  CD2  CG  ga_27
  HD2  CD2  CE2  ga_25
  HD2  CD2  CG  ga_25
  OG  C1  C2  ga_25
  OG  C1  C6  ga_25
  C2  C1  C6  ga_27
  C1  C2  H2  ga_25
  C1  C2  C3  ga_27
  H2  C2  C3  ga_25
  C2  C3  H3  ga_25
  C2  C3  C4  ga_27
  H3  C3  C4  ga_25
  C3  C4  H4  ga_25
  C3  C4  C5  ga_27

[ exclusions ]
; ai  aj
; i,  i+3
  CG  HE1
  CG  HE2
  CG  CZ
  CD1  HD2
  CD1  CE2
  CD1  HZ

```

```

H4    C4    C5    ga_25
C4    C5    H5    ga_25
C4    C5    C6    ga_27
H5    C5    C6    ga_25
C5    C6    C1    ga_27
H6    C6    C5    ga_25
H6    C6    C1    ga_25
CG    OG    C1    ga_10

[ dihedrals ]
; ai  aj  ak  al  gromos type
CD1  CG  OG  C1  gd_75
C2   C1  OG  CG  gd_76

[ impropers ]
; ai  aj  ak  al  gromos type
CG  CD1  CD2  OG  gi_3
CG  CD1  CE1  CZ  gi_1
CG  CD2  CE2  CZ  gi_1
CD1  CG  CE1  HD1  gi_1
CD1  CG  CD2  CE2  gi_1
CD1  CE1  CZ  CE2  gi_1
CE1  CD1  CZ  HE1  gi_1
CE1  CD1  CG  CD2  gi_1
CE1  CZ  CE2  CD2  gi_1
CZ  CE1  CE2  HZ  gi_1
CE2  CZ  CD2  HE2  gi_1
CD2  CE2  CG  HD2  gi_1
CD1  CE1  CZ  CE2  gi_1
C1   C2  C6  OG  gi_3
C1   C2  C3  C4  gi_1
C1   C6  C5  C4  gi_1
C2   C1  C3  H2  gi_1
C2   C1  C6  C5  gi_1
C2   C3  C4  C5  gi_1
C3   C2  C4  H3  gi_1
C3   C2  C1  C6  gi_1
C3   C4  C5  C6  gi_1
C4   C3  C5  H4  gi_1
C5   C4  C6  H5  gi_1
C6   C5  C1  H6  gi_1
C2   C3  C4  C5  gi_1

; Fenilmetanol
[ PHM ]
[ atoms ]
CG    C    -0.05000    1
CO    CH2  0.30000    1
OH    OA   -0.60000    1
HO    H    0.35000    1
CD1   C    -0.12000    2
HD1   HC   0.12000    2
CD2   C    -0.12000    3
HD2   HC   0.12000    3
CE1   C    -0.12000    4
HE1   HC   0.12000    4
CE2   C    -0.12000    5
HE2   HC   0.12000    5
CZ    C    -0.12000    6
HZ    HC   0.12000    6

[ bonds ]
CO    OH    gb_18
CG    CO    gb_27
OH    HO    gb_1
CG    CD1   gb_16
CG    CD2   gb_16
CD1   CE1   gb_16
CD1   HD1   gb_3
CE1   CZ    gb_16
CE1   HE1   gb_3
CZ    HZ    gb_3

CZ    CE2    gb_16
CE2   HE2    gb_3
CE2   CD2    gb_16
CD2   HD2    gb_3

[ exclusions ]
; ai  aj
; i,  i+3
CG    HE1
CG    HE2
CG    CZ
CD1   HD2
CD1   CE2
CD1   HZ
HD1   CD2
HD1   HE1
HD1   CZ
CD2   CE1
CD2   HZ
HD2   HE2
HD2   CZ
CE1   HE2
HE1   CE2
HE1   HZ
HE2   HZ
CE1   CO
CE2   CO
CO    HD1
CO    HD2
CG    HO

[ angles ]
; ai  aj  ak  gromos type
CO    CG  CD1  ga_25
CO    CG  CD2  ga_25
CD1   CG  CD2  ga_27
CG    CD1  HD1  ga_25
CG    CD1  CE1  ga_27
HD1   CD1  CE1  ga_25
CD1   CE1  HE1  ga_25
CD1   CE1  CZ  ga_27
HE1   CE1  CZ  ga_25
CE1   CZ  HZ  ga_25
CE1   CZ  CE2  ga_27
HZ    CZ  CE2  ga_25
CZ    CE2  HE2  ga_25
CZ    CE2  CD2  ga_27
HE2   CE2  CD2  ga_25
HD2   CD2  CE2  ga_25
HD2   CD2  CG  ga_25
HO    OH  CO  ga_12
OH    CO  CG  ga_13

[ dihedrals ]
; ai  aj  ak  al  gromos type
CG    CO  OH  HO  gd_23
CD1   CG  CO  OH  gd_77
CD1   CG  CO  OH  gd_78

[ impropers ]
; ai  aj  ak  al  gromos type
CG    CD1  CD2  CO  gi_1
CG    CD1  CE1  CZ  gi_1
CG    CD2  CE2  CZ  gi_1
CD1   CG  CE1  HD1  gi_1
CD1   CG  CD2  CE2  gi_1
CD1   CE1  CZ  CE2  gi_1
CE1   CD1  CZ  HE1  gi_1
CE1   CD1  CG  CD2  gi_1
CE1   CZ  CE2  CD2  gi_1
CZ    CE1  CE2  HZ  gi_1
CE2   CZ  CD2  HE2  gi_1

```

```

    CD2  CE2  CG  HD2    gi_1
    CD1  CE1  CZ  CE2    gi_1
; Fenol
[ PHN ]
[ atoms ]
  OH  OA  -0.54000  1
  HH  H   0.39000  1
  CG  C   0.29000  1
  CD1 C  -0.22000  1
  HD1 HC   0.15000  1
  CD2 C  -0.22000  1
  HD2 HC   0.15000  1
  CE1 C  -0.12000  2
  HE1 HC   0.12000  2
  CE2 C  -0.12000  3
  HE2 HC   0.12000  2
  HZ  HC   0.12000  4
  CZ  C  -0.12000  4
[ bonds ]
  CG  OH    gb_13
  OH  HH    gb_1
  CG  CD1   gb_16
  CG  CD2   gb_16
  CD1 CE1   gb_16
  CD1 HD1   gb_3
  CE1  CZ   gb_16
  CE1 HE1   gb_3
  CZ  HZ   gb_3
  CZ  CE2   gb_16
  CE2 HE2   gb_3
  CE2 CD2   gb_16
  CD2 HD2   gb_3
[ exclusions ]
; ai  aj
; i,  i+3
  CG  HE1
  CG  HE2
  CG  CZ
  CD1 HD2
  CD1 CE2
  CD1 HZ
  HD1 CD2
  HD1 HE1
  HD1 CZ
  CD2 CE1
  CD2 HZ
  HD2 HE2
  HD2 CZ
  CE1 HE2
  HE1 CE2
  HE1 HZ
  HE2 HZ
  CE1 OH
  CE2 OH
  OH  HD1
  OH  HD2
  HH  CD2
  HH  CD1
[ angles ]
; ai  aj  ak  gromos type
  OH  CG  CD1  ga_25
  OH  CG  CD2  ga_25
  CD1  CG  CD2  ga_27
  CG  CD1  HD1  ga_25
  CG  CD1  CE1  ga_27
  HD1  CD1  CE1  ga_25
  CD1  CE1  HE1  ga_25
  CD1  CE1  CZ  ga_27
  HE1  CE1  CZ  ga_25
    CE1  CZ  HZ    ga_25
    CE1  CZ  CE2   ga_27
    HZ  CZ  CE2   ga_25
    CZ  CE2  HE2   ga_25
    CZ  CE2  CD2   ga_27
    HE2  CE2  CD2   ga_25
    CE2  CD2  CG    ga_25
    HD2  CD2  CE2   ga_25
    HD2  CD2  CG    ga_25
    HH  OH  CG     ga_12
[ dihedrals ]
; ai  aj  ak  al  gromos type
  CD1  CG  OH  HH  gd_79
  CD1  CG  OH  HH  gd_80
[ impropers ]
; ai  aj  ak  al  gromos type
  CG  CD1  CD2  OH  gi_1
  CG  CD1  CE1  CZ  gi_1
  CG  CD2  CE2  CZ  gi_1
  CD1  CG  CE1  HD1  gi_1
  CD1  CG  CD2  CE2  gi_1
  CD1  CE1  CZ  CE2  gi_1
  CE1  CD1  CZ  HE1  gi_1
  CE1  CD1  CG  CD2  gi_1
  CE1  CZ  CE2  CD2  gi_1
  CZ  CE1  CE2  HZ  gi_1
  CE2  CZ  CD2  HE2  gi_1
  CD2  CE2  CG  HD2  gi_1
  CD1  CE1  CZ  CE2  gi_1
; Piridina
[ PRD ]
[ atoms ]
  N1  N  -0.24000  1
  CD1 C  -0.06000  1
  HD1 HC  0.18000  1
  CD2  C  -0.06000  1
  HD2  HC  0.18000  1
  CE1  C  -0.12000  2
  HE1  HC  0.12000  2
  CE2  C  -0.12000  3
  HE2  HC  0.12000  3
  CZ  C  -0.12000  4
  HZ  HC  0.12000  4
[ bonds ]
  N1  CD1  gb_12
  N1  CD2  gb_12
  CD1  CE1  gb_12
  CD1  HD1  gb_3
  CE1  CZ  gb_16
  CE1  HE1  gb_3
  CZ  HZ  gb_3
  CZ  CE2  gb_16
  CE2  HE2  gb_3
  CE2  CD2  gb_16
  CD2  HD2  gb_3
[ exclusions ]
; ai  aj
; i,  i+3
  N1  HE1
  N1  HE2
  N1  CZ
  CD1  HD2
  CD1  CE2
  CD1  HZ
  HD1  CD2
  HD1  HE1
  HD1  CZ
  CD2  CE1

```



```

CD2  HZ
HD2  HE2
HD2  CZ
CE1  HE2
HE1  CE2
HE1  HZ
HE2  HZ

[ angles ]
; ai  aj  ak  gromos type
CD1  N1  CD2  ga_27
  N1  CD1  HD1  ga_25
  N1  CD1  CE1  ga_27
HD1  CD1  CE1  ga_25
CD1  CE1  HE1  ga_25
CD1  CE1  CZ  ga_27
HE1  CE1  CZ  ga_25
CE1  CZ  HZ  ga_25
CE1  CZ  CE2  ga_27
  HZ  CZ  CE2  ga_25
  CZ  CE2  HE2  ga_25
  CZ  CE2  CD2  ga_27
HE2  CE2  CD2  ga_25
CE2  CD2  N1  ga_27
HD2  CD2  CE2  ga_25
HD2  CD2  N1  ga_25

[ impropers ]
; ai  aj  ak  al  gromos type
  N1  CD1  CE1  CZ  gi_1
  N1  CD2  CE2  CZ  gi_1
CD1  N1  CE1  HD1  gi_1
CD1  N1  CD2  CE2  gi_1
CD1  CE1  CZ  CE2  gi_1
CE1  CD1  CZ  HE1  gi_1
CE1  CD1  N1  CD2  gi_1
CE1  CZ  CE2  CD2  gi_1
  CZ  CE1  CE2  HZ  gi_1
CE2  CZ  CD2  HE2  gi_1
CD2  CE2  N1  HD2  gi_1
CD1  CE1  CZ  CE2  gi_1

; Pirimidina
[ PRM ]
[ atoms ]
  N1  NR  -0.24000  1
  CD1  C  -0.06000  1
  HD1  HC  0.18000  1
  CD2  C  0.06000  1
  HD2  HC  0.18000  1
  N2  N  -0.24000  1
  CE2  C  -0.12000  2
  HE2  HC  0.12000  2
  CZ  C  -0.06000  1
  HZ  HC  0.18000  1

[ bonds ]
  N1  CD1  gb_12
  N1  CD2  gb_12
CD1  N2  gb_12
CD1  HD1  gb_3
  N2  CZ  gb_12
  CZ  HZ  gb_3
  CZ  CE2  gb_16
CE2  HE2  gb_3
CE2  CD2  gb_16
CD2  HD2  gb_3

[ exclusions ]
; ai  aj
; i, i+3
  N1  HE2
  N1  CZ

CD1  HD2
CD1  CE2
CD1  HZ
HD1  CD2
HD1  CZ
CD2  N2
CD2  HZ
HD2  HE2
HD2  CZ
  N2  HE2
HE2  HZ

[ angles ]
; ai  aj  ak  gromos type
CD1  N1  CD2  ga_27
  N1  CD1  HD1  ga_25
  N1  CD1  N2  ga_27
HD1  CD1  N2  ga_25
CD1  N2  CZ  ga_27
  N2  CZ  HZ  ga_25
  N2  CZ  CE2  ga_27
  HZ  CZ  CE2  ga_25
  CZ  CE2  HE2  ga_25
  CZ  CE2  CD2  ga_27
HE2  CE2  CD2  ga_25
CE2  CD2  N1  ga_27
HD2  CD2  CE2  ga_25
HD2  CD2  N1  ga_25

[ impropers ]
; ai  aj  ak  al  gromos type
  N1  CD1  N2  CZ  gi_1
  N1  CD2  CE2  CZ  gi_1
CD1  N1  N2  HD1  gi_1
CD1  N1  CD2  CE2  gi_1
CD1  N2  CZ  CE2  gi_1
  N2  CD1  N1  CD2  gi_1
  N2  CZ  CE2  CD2  gi_1
  CZ  N2  CE2  HZ  gi_1
CE2  CZ  CD2  HE2  gi_1
CD2  CE2  N1  HD2  gi_1
CD1  N2  CZ  CE2  gi_1

; Pirrol
[ PYR ]
[ atoms ]
  N  NR  -0.24000  1
  HN  H  0.32000  1
  C1  C  -0.18000  1
  H1  HC  0.14000  1
  C2  C  -0.12000  2
  H2  HC  0.12000  2
  C3  C  -0.12000  3
  H3  HC  0.12000  3
  C4  C  -0.18000  1
  H4  HC  0.14000  1

[ bonds ]
  N  HN  gb_2
  N  C1  gb_14
  C1  H1  gb_3
  C1  C2  gb_14
  C2  H2  gb_3
  C2  C3  gb_14
  C3  H3  gb_3
  C3  C4  gb_14
  C4  H4  gb_3
  N  C4  gb_10

[ exclusions ]
; ai  aj
; i, i+3
  HN  H1

```

```

HN      H4
HN      C2
HN      C3
N       H2
N       H3
N       C2
N       C3
C1      H3
C1      H4
C1      C3
C1      C4
H1      H2
H1      C3
H1      C4
C2      HN
C2      H4
C2      C4
H2      H3
H2      C4
H3      H4

[ bonds ]
N1      C2      gb_16
C2      H2      gb_3
C2      C3      gb_16
C3      H3      gb_3
C3      C4      gb_16
C4      H4      gb_3
C4      C5      gb_16
C5      C6      gb_16
C5      C10     gb_16
C6      H6      gb_3
C6      C7      gb_16
C7      H7      gb_3
C7      C8      gb_16
C8      H8      gb_3
C8      C9      gb_16
C9      H9      gb_3
C9      C10     gb_16
C10     N1      gb_16

[ angles ]
; ai    aj    ak    gromos type
HN      N     C1    ga_36
HN      N     C4    ga_36
N       C1    H1    ga_36
N       C4    H4    ga_36
N       C1    C2    ga_7
N       C4    C3    ga_7
C1      C2    H2    ga_36
C1      C2    C3    ga_7
C1      N     C4    ga_7
H1      C1    C2    ga_36
C2      C3    H3    ga_36
C2      C3    C4    ga_7
H2      C2    C3    ga_36
C3      C4    H4    ga_36
H3      C3    C4    ga_36

[ impropers ]
; ai    aj    ak    al    gromos type
N       C1    C2    C3    gi_1
C1      C2    C3    C4    gi_1
C2      C3    C4    N     gi_1
C3      C4    N     C1    gi_1
C4      N     C1    C2    gi_1
N       C4    C1    HN    gi_1
C1      N     C2    H1    gi_1
C2      C1    C3    H2    gi_1
C3      C2    C4    H3    gi_1
C4      N     C3    H4    gi_1

; Quinolina
[ QUI ]
[ atoms ]
N1      N     -0.24000    1
C2      C     -0.06000    1
H2      HC    0.18000    1
C3      C     -0.12000    2
H3      HC    0.12000    2
C4      C     -0.12000    2
H4      HC    0.12000    2
C5      C     0.12000    3
C6      C     -0.12000    3
H6      HC    0.12000    3
C7      C     -0.12000    4
H7      HC    0.12000    4
C8      C     -0.12000    4
H8      HC    0.12000    4
C9      C     -0.12000    5
H9      HC    0.12000    5
C10     C     0.00000    1

[ exclusions ]
; ai    aj
N1      H3
N1      C4
N1      C6
N1      H9
C2      H4
C2      C9
C2      C5
C3      C6
C3      C10
C4      H2
C4      C9
C4      C7
C4      H6
C5      H3
C5      H7
C5      H9
C5      C2
C5      C8
C6      N1
C6      C9
C6      H4
C6      H8
C7      H9
C7      C10
C8      H6
C9      C6
C9      H7
C10     H2
C10     H8
C10     H4
C10     H6
N1      C8
H2      H3
H3      H4
H6      H7
H7      H8
H8      H9

[ angles ]
; ai    aj    ak    gromos type
C2      N1    C10   ga_27
N1      C2    H2     ga_25
N1      C2    C3     ga_27
N1      C10   C5     ga_27
H2      C2    C3     ga_25
H2      C2    N1     ga_25
C2      C3    H3     ga_25
C2      C3    C4     ga_27
H3      C3    C4     ga_25

```

```

C3    C4    H4      ga_25
H4    C4    C5      ga_25
C3    C4    C5      ga_27
C4    C5    C10     ga_27
C5    C6    H6      ga_25
H6    C6    C7      ga_25
C5    C6    C7      ga_27
C6    C7    H7      ga_25
C6    C7    C8      ga_27
H7    C7    C8      ga_25
C7    C8    C9      ga_27
C7    C8    H8      ga_25
H8    C8    C9      ga_25
C8    C9    C10     ga_27
C8    C9    H9      ga_25
H9    C9    C10     ga_25
C9    C10   C5      ga_27
C10   C5    C6      ga_27
C4    C5    C6      ga_27
C9    C10   N1      ga_27

[ impropers ]
; ai  aj  ak  al  gromos type
  N1  C2  C3  C4    gi_1
  N1  C10 C5  C4    gi_1
  C2  N1  C3  H2    gi_1
  C2  N1  C10 C5    gi_1
  C2  C3  C4  C5    gi_1
  C3  C2  C4  H3    gi_1
  C3  C2  N1  C10   gi_1
  C3  C4  C5  C10   gi_1
  C4  C3  C5  H4    gi_1
  C5  C4  C10 C6    gi_1
  C10 C5  N1  C9    gi_1
  C2  C3  C4  C5    gi_1
  C9  C8  C10 H9    gi_1
  C9  C8  C7  C6    gi_1
  C9  C10 C5  C6    gi_1
  C8  C9  C7  H8    gi_1
  C8  C9  C10 C5    gi_1
  C8  C7  C6  C5    gi_1
  C7  C8  C6  H7    gi_1
  C7  C8  C9  C10   gi_1
  C7  C6  C5  C10   gi_1
  C6  C7  C5  H6    gi_1

; Trifluorometilbenzeno
[ TFM ]
[ atoms ]
  CG  C      0.10000  1
  CF  CTFE   0.20000  1
  F1  F     -0.10000  1
  F2  F     -0.10000  1
  F3  F     -0.10000  1
  CD1 C     -0.12000  2
  HD1 HC    0.12000  2
  CD2 C     -0.12000  3
  HD2 HC    0.12000  3
  CE1 C     -0.12000  4
  HE1 HC    0.12000  4
  CE2 C     -0.12000  5
  HE2 HC    0.12000  5
  CZ  C     -0.12000  6
  HZ  HC    0.12000  6

[ bonds ]
  CG  CF      gb_27
  CF  F1      gb_13
  CF  F2      gb_13
  CF  F3      gb_13
  CG  CD1     gb_16
  CG  CD2     gb_16
  CD1 CE1     gb_16

  CD1  HD1     gb_3
  CE1  CZ      gb_16
  CE1  HE1     gb_3
  CZ   HZ      gb_3
  CZ   CE2     gb_16
  CE2  HE2     gb_3
  CE2  CD2     gb_16
  CD2  HD2     gb_3

[ exclusions ]
; ai  aj
; i,  i+3
  CG  HE1
  CG  HE2
  CG  CZ
  CD1  HD2
  CD1  CE2
  CD1  HZ
  HD1  CD2
  HD1  HE1
  HD1  CZ
  CD2  CE1
  CD2  HZ
  HD2  HE2
  HD2  CZ
  CE1  HE2
  HE1  CE2
  HE1  HZ
  HE2  HZ
  CE1  CF
  CE2  CF
  CF   HD1
  CF   HD2
  F1  CD1
  F1  CD2
  F2  CD1
  F2  CD2
  F3  CD1
  F3  CD2

[ angles ]
; ai  aj  ak  gromos type
  CF  CG  CD1  ga_25
  CF  CG  CD2  ga_25
  CD1 CG  CD2  ga_27
  CG  CD1  HD1  ga_25
  CG  CD1  CE1  ga_27
  HD1 CD1  CE1  ga_25
  CD1 CE1  HE1  ga_25
  CD1 CE1  CZ  ga_27
  HE1 CE1  CZ  ga_25
  CE1 CZ  HZ  ga_25
  CE1 CZ  CE2  ga_27
  HZ  CZ  CE2  ga_25
  CZ  CE2  HE2  ga_25
  CZ  CE2  CD2  ga_27
  HE2 CE2  CD2  ga_25
  CE2 CD2  CG  ga_27
  HD2 CD2  CE2  ga_25
  HD2 CD2  CG  ga_25
  F1  CF  F2  ga_49
  F1  CF  F3  ga_49
  F2  CF  F3  ga_49
  CG  CF  F1  ga_52
  CG  CF  F2  ga_52
  CG  CF  F3  ga_52

[ dihedrals ]
; ai  aj  ak  al  gromos type
  CD1  CG  CF  F1  gd_81

[ impropers ]
; ai  aj  ak  al  gromos type

```

```

CG CD1 CD2 CF gi_1
CG CD1 CE1 CZ gi_1
CG CD2 CE2 CZ gi_1
CD1 CG CE1 HD1 gi_1
CD1 CG CD2 CE2 gi_1
CD1 CE1 CZ CE2 gi_1
CE1 CD1 CZ HE1 gi_1
CE1 CD1 CG CD2 gi_1
CE1 CZ CE2 CD2 gi_1
CZ CE1 CE2 HZ gi_1
CE2 CZ CD2 HE2 gi_1
CD2 CE2 CG HD2 gi_1
CD1 CE1 CZ CE2 gi_1

; Tiofeno
[ TIO ]
[ atoms ]
S S 0.02000 1
C1 C -0.16000 1
H1 HC 0.15000 1
C2 C -0.12000 2
H2 HC 0.12000 2
C3 C -0.12000 3
H3 HC 0.12000 3
C4 C -0.16000 1
H4 HC 0.15000 1

[ bonds ]
S C1 gb_32
C1 H1 gb_3
C1 C2 gb_10
C2 H2 gb_3
C2 C3 gb_10
C3 H3 gb_3
C3 C4 gb_10
C4 H4 gb_3
S C4 gb_32

[ exclusions ]
; ai aj
; i, i+3
S H2
S H3
S C2
S C3
C1 H3
C1 H4
C1 C3
C1 C4
H1 H2
H1 C3
H1 C4
C2 H4
C2 C4
H2 H3
H2 C4
H3 H4

[ angles ]
; ai aj ak gromos type
S C1 H1 ga_36
S C4 H4 ga_36
S C1 C2 ga_7
S C4 C3 ga_7
C1 C2 H2 ga_36
C1 C2 C3 ga_7
C1 S C4 ga_7
H1 C1 C2 ga_36
C2 C3 H3 ga_36
C2 C3 C4 ga_7
H2 C2 C3 ga_36
C3 C4 H4 ga_36
H3 C3 C4 ga_36

[ impropers ]
; ai aj ak al gromos type
S C1 C2 C3 gi_1
C1 C2 C3 C4 gi_1
C2 C3 C4 S gi_1
C3 C4 S C1 gi_1
C4 S C1 C2 gi_1
C1 S C2 H1 gi_1
C2 C1 C3 H2 gi_1
C3 C2 C4 H3 gi_1
C4 S C3 H4 gi_1

; Tolueno
[ TOL ]
[ atoms ]
CG C 0.22000 1
CH3 CH3 0.00000 1
CD1 C -0.23000 1
HD1 HC 0.12000 1
CD2 C -0.23000 2
HD2 HC 0.12000 2
CE1 C -0.12000 2
HE1 HC 0.12000 2
CE2 C -0.12000 3
HE2 HC 0.12000 3
CZ C -0.12000 3
HZ HC 0.12000 3

[ bonds ]
CG CH3 gb_27
CG CD1 gb_16
CG CD2 gb_16
CD1 CE1 gb_16
CD1 HD1 gb_3
CE1 CZ gb_16
CE1 HE1 gb_3
CZ HZ gb_3
CZ CE2 gb_16
CE2 HE2 gb_3
CE2 CD2 gb_16
CD2 HD2 gb_3

[ exclusions ]
; ai aj
; i, i+3
CG HE1
CG HE2
CG CZ
CD1 HD2
CD1 CE2
CD1 HZ
HD1 CD2
HD1 HE1
HD1 CZ
CD2 CE1
CD2 HZ
HD2 HE2
HD2 CZ
CE1 HE2
HE1 CE2
HE1 HZ
HE2 HZ
CE1 CH3
CE2 CH3
CH3 HD1
CH3 HD2

[ angles ]
; ai aj ak gromos type
CH3 CG CD1 ga_25
CH3 CG CD2 ga_25
CD1 CG CD2 ga_27

```

```

CG  CD1  HD1    ga_25
CG  CD1  CE1    ga_27
HD1  CD1  CE1    ga_25
CD1  CE1  HE1    ga_25
CD1  CE1  CZ    ga_27
HE1  CE1  CZ    ga_25
CE1  CZ  HZ    ga_25
CE1  CZ  CE2    ga_27
HZ  CZ  CE2    ga_25
CZ  CE2  HE2    ga_25
CZ  CE2  CD2    ga_27
HE2  CE2  CD2    ga_25
CE2  CD2  CG    ga_27
HD2  CD2  CE2    ga_25
HD2  CD2  CG    ga_25

[ impropers ]
; ai  aj  ak  al  gromos type
CG  CD1  CD2  CH3  gi_1
CG  CD1  CE1  CZ    gi_1
CG  CD2  CE2  CZ    gi_1
CD1  CG  CE1  HD1  gi_1
CD1  CG  CD2  CE2  gi_1
CD1  CE1  CZ  CE2  gi_1
CE1  CD1  CZ  HE1  gi_1
CE1  CD1  CG  CD2  gi_1
CE1  CZ  CE2  CD2  gi_1
CZ  CE1  CE2  HZ    gi_1
CE2  CZ  CD2  HE2  gi_1
CD2  CE2  CG  HD2  gi_1
CD1  CE1  CZ  CE2  gi_1

; 2,4,6-trimetilpiridina
[ TPR ]
[ atoms ]
N1  N  -0.72000  1
CD1  C  0.64000  1
CH1  CH3  0.00000  1
CD2  C  0.64000  1
CH2  CH3  0.00000  1
CE1  C  -0.68000  2
HE1  HC  0.12000  2
CE2  C  -0.68000  3
HE2  HC  0.12000  3
CZ  C  0.56000  4
CH3  CH3  0.00000  4

[ bonds ]
N1  CD1  gb_12
N1  CD2  gb_12
CD1  CE1  gb_12
CD1  CH1  gb_27
CE1  CZ  gb_16
CE1  HE1  gb_3
CZ  CH3  gb_27
CZ  CE2  gb_16
CE2  HE2  gb_3
CE2  CD2  gb_16

CD2  CH2  gb_27

[ exclusions ]
; ai  aj
; i,  i+3
N1  HE1
N1  HE2
N1  CZ
CD1  CH2
CD1  CE2
CD1  CH3
CH1  CD2
CH1  HE1
CH1  CZ
CD2  CE1
CD2  CH3
CH2  HE2
CH2  CZ
CE1  HE2
HE1  CE2
HE1  CH3
HE2  CH3

[ angles ]
; ai  aj  ak  gromos type
CD1  N1  CD2  ga_27
N1  CD1  CH1  ga_25
N1  CD1  CE1  ga_27
CH1  CD1  CE1  ga_25
CD1  CE1  HE1  ga_25
CD1  CE1  CZ  ga_27
HE1  CE1  CZ  ga_25
CE1  CZ  CH3  ga_25
CE1  CZ  CE2  ga_27
CH3  CZ  CE2  ga_25
CZ  CE2  HE2  ga_25
CZ  CE2  CD2  ga_27
HE2  CE2  CD2  ga_25
CE2  CD2  N1  ga_27
CH2  CD2  CE2  ga_25
CH2  CD2  N1  ga_25

[ impropers ]
; ai  aj  ak  al  gromos type
N1  CD1  CE1  CZ  gi_1
N1  CD2  CE2  CZ  gi_1
CD1  N1  CE1  CH1  gi_1
CD1  N1  CD2  CE2  gi_1
CD1  CE1  CZ  CE2  gi_1
CE1  CD1  CZ  HE1  gi_1
CE1  CD1  N1  CD2  gi_1
CE1  CZ  CE2  CD2  gi_1
CZ  CE1  CE2  CH3  gi_1
CE2  CZ  CD2  HE2  gi_1
CD2  CE2  N1  CH2  gi_1
CD1  CE1  CZ  CE2  gi_1

```

CURRICULUM VITÆ

Formação acadêmica:

- 2009–2015 **Bacharel em Bioquímica**, *Universidade Federal de Viçosa (UFV)*, Viçosa - MG.
- 2015–Atual **Mestrado em Biologia Celular e Molecular**, *Centro de Biotecnologia - UFRGS*, Porto Alegre.
Em andamento
- 2016–Atual **Doutorado em Biologia Celular e Molecular**, *Centro de Biotecnologia - UFRGS*, Porto Alegre.
Em andamento

Trabalhos científicos apresentados em congressos:

- **POLÊTO, M. D.**; VERLI, H. . *smGROMOS: a force field for drug design*. In: 45a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Bioquímica e Biologia Celular, 2016, Natal. Programa e Resumos da 45a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Bioquímica e Biologia Celular, 2016.
- **POLÊTO, M. D.**; VERLI, H. . *Potential use of GROMOS force field parameters for organic molecules*. In: Escola Gaúcha de Bioinformática, 2015, Porto Alegre. Escola Gaúcha de Bioinformática, 2015.
- **POLÊTO, M. D.**; TEIXEIRA, J. A. ; FIETTO, J.L.R. ; BRESSAN, G.C. ; JUNIOR, A.S. ; ALMEIDA, M.R. . *In silico analysis of Porcine circovirus 2 capsid protein: genetic diversity associated with cell adhesion and viral stability*. In: 23rd Congress of the International Union of Biochemistry and Molecular Biology, 2015, Foz do Iguaçu. 23rd Congress of the International Union of Biochemistry and Molecular Biology, 2015.

Publicações em periódicos especializados:

- FIGUEIRA, FLÁVIO ; FARINHA, ANDREIA S. F. ; MUTETO, PAULINO V. ; **POLÊTO, MARCELO D.** ; VERLI, HUGO ; GOMES, M. TERESA S. R. ; TOMÉ, AUGUSTO C. ; CAVALEIRO, JOSÉ A. S. ; TOMÉ, JOÃO P. C. . [28] *Hexaphyrin derivatives for anion recognition in organic and aqueous media*. *Chemical Communications (London. 1996. Print)*, v. 52, p. 2181-2184, 2016.
- AMOS, CATARINA IV ; FIGUEIRA, FLÁVIO ; **POLÊTO, MARCELO D.** ; AMADO, FRANCISCO ML ; VERLI, HUGO ; TOMÉ, JOÃO PC ; NEVES, M GRAÇA PMS . *ESI-MS/MS of expanded porphyrins: a look into their structure and aromaticity*. *Journal of Mass Spectrometry (Print)*, v. 51, p. 342-349, 2016.
- SIQUEIRA, RAONI PAIS ; BARBOSA, ÉVERTON DE ALMEIDA ALVES ; **POLÊTO, MARCELO DEPÓLO** ; RIGHETTO, GERMANN LIMA ; SERAPHIM, THIAGO VARGAS ; SALGADO, RAFAEL LOCATELLI ; FERREIRA, JOANA GASPERAZZO ; BARROS, MARCUS VINÍCIUS DE ANDRADE ; DE OLIVEIRA, LEANDRO LICURSI ; LARANJEIRA, ANGELO BRUNELLI ALBERTONI ; ALMEIDA, MÁRCIA ROGÉRIA ; JÚNIOR, ABELARDO SILVA ; FIETTO, JULIANA LOPES RANGEL ; KOBARG, JÖRG ; DE OLIVEIRA, EDUARDO BASÍLIO ; TEIXEIRA, ROBSON RICARDO ; BORGES, JÚLIO CÉSAR ; YUNES, JOSE ANDRÉS ; BRESSAN, GUSTAVO COSTA . *Potential Antileukemia Effect and Structural Analyses of SRPK Inhibition by N-(2-(Piperidin-1-yl)-5-(Trifluoromethyl)Phenyl)Isonicotinamide (SRPIN340)*. *Plos One*, v. 10, p. e0134882, 2015.
- SALGADO, RAFAEL LOCATELLI ; VIDIGAL, PEDRO MARCUS PEREIRA ; GONZAGA, NATALIA F. ; DE SOUZA, LUIZ F. L. ; **POLÊTO, MARCELO D.** ; ONOFRE, THIAGO SOUZA ; ELLER, MONIQUE R. ; PEREIRA, CARLOS EDUARDO REAL ; FIETTO, JULIANA L. R. ; BRESSAN, GUSTAVO C. ; GUEDES, ROBERTO M. C. ; ALMEIDA, MÁRCIA R. ; SILVA JÚNIOR, ABELARDO . *A porcine circovirus-2 mutant isolated in Brazil contains low-frequency substitutions in regions of immunoprotective epitopes in the capsid protein*. *Archives of Virology*, v. x, p. x-x, 2015.

Bolsas concedidas

- 2010–2011 **Bolsista FAPEMIG**, *Laboratório de Infectologia Molecular Animal - LIMA*, UFV.
Avaliação da diversidade genética do PCV-2 no Brasil e estudo da conservação de regiões imunogênicas para a produção de candidatos vacinais
- 2011–2012 **Bolsista FAPEMIG**, *Laboratório de Infectologia Molecular Animal - LIMA*, UFV.
Estudo da diversidade genética dos isolados de Infectious Bursal Disease Virus (IBDV) circulantes
- 2011–2012 **Bolsista FAPEMIG**, *Laboratório de Infectologia Molecular Animal - LIMA*, UFV.
Análise molecular da interação das variantes virais do Porcine Circovirus 2 com receptores glicosaminoglicanos e proposição de possíveis inibidores.