



Universidade de Brasília
Instituto de Química
Química Tecnológica

Linara Tarusa Damascena Correa

**Investigação quanto-mecânica para síntese de Polímeros Molecularmente Impressos
visando a detecção de contaminantes emergentes**

Brasília

2024

Linara Tarusa Damascena Correa

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Instituto de Química da Universidade de Brasília como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Química Tecnológica.

Orientador(a): Prof. Dr. Daniel Francisco
Scalabrini Machado

Coorientador(a): Prof. Dr. Guilherme Duarte
Ramos Matos

Brasília
2024

CIP - Catalogação na Publicação

CC824i Correa, Linara Tarusa Damascena.
Investigação quanto-mecânica para síntese de Polímeros
Molecularmente Impressos visando a detecção de contaminantes
emergentes / Linara Tarusa Damascena Correa; orientador
Daniel Francisco Scalabrini Machado; co-orientador Guilherme
Duarte Ramos Matos. -- Brasília, 2024.
71 p.

Monografia (Graduação - Química Tecnológica) --
Universidade de Brasília, 2024.

1. Síntese Racional de Polímeros Molecularmente
Impressos. 2. Detecção de Fármacos . 3. Teoria Funcional da
Densidade (DFT). I. Machado, Daniel Francisco Scalabrini,
orient. II. Matos, Guilherme Duarte Ramos, co-orient. III.
Título.

Linara Tarusa Damascena Correa

**Investigação quanto-mecânica para síntese de Polímeros Molecularmente Impressos
visando a detecção de contaminantes emergentes**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Instituto de Química da Universidade de Brasília como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Química Tecnológica.

Data da aprovação: 20/09/2024

Daniel Francisco Scalabrini Machado
Doutor em Química
Professor do Instituto de Química (UnB)

Ana Cristi Basile Dias — Membro da Banca
Doutora em Química
Professora do Instituto de Química (UnB)

Ana Gabriela Coelho Oliveira — Membro da Banca
Doutora em Química

Dedico este trabalho a minha mãe, que sempre esteve ao meu lado me apoiando em meus estudos, muitas vezes abdicando de seus próprios sonhos para me ajudar a realizar os meus.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de começar agradecendo à minha família, especialmente à pessoa sem a qual eu não seria nada: minha mãe, que sempre batalhou muito para que eu concluísse o ensino médio, após termos perdido a bolsa, para que eu finalizasse o curso de idiomas e, agora, a graduação. Rainha, a senhora sustentou uma casa tirando o sustento de uma van escolar, dirigindo por anos no sol, na chuva, mesmo doente, porque não podia faltar. Tudo sempre foi muito corrido para nós, mas agora estamos a mais um passo de alcançar aquele futuro tão desejado. A todos os membros da minha família, um grande obrigada por me ajudarem, apoiarem e, principalmente, por me motivarem e acreditarem que eu conseguiria. Sem vocês como base, eu não seria nada.

Não poderia deixar de agradecer aos meus amigos que caminharam comigo nessa jornada que estamos concluindo juntos. Tiago, Guilber e Larissa, obrigada por todo o apoio e parceria nesses últimos 5 anos. Evoluímos, surtamos e, o mais importante, crescemos juntos e, em breve, poderemos gritar que somos QUÍMICOS! Em especial, gostaria de agradecer à Larissa, uma amizade que surgiu do nada, mas se tornou tudo. Confesso que, até hoje, não acredito que sejamos tão parecidas. Acredito que nosso encontro de almas foi tão genuíno que fez com que eu pegasse um pouco do seu espírito e você, do meu.

Aos meus amigos da escola, mesmo que a vida tenha nos distanciado, com cada um buscando seus sonhos, saibam que vocês foram e são muito importantes para a pessoa que sou hoje e para a futura profissional que vou me tornar.

À Rafaela, que entrou na minha vida transformando tudo para melhor: você é uma grande inspiração para mim. Sua paixão, vontade de ir além e energia positiva me ensinam e me inspiram. Confesso que, às vezes, sou uma pessoa pessimista, mas, aos poucos, estou mudando isso, porque você sempre faz questão de dizer que eu sou capaz e posso tudo.

Por último, gostaria de agradecer ao meu orientador Daniel. Desde o primeiro momento, o senhor me acolheu com carinho e paciência, lá na época da pandemia, quando tive meu primeiro contato com a pesquisa através da disciplina de TP. Desde então, o senhor me acompanhou em minha evolução acadêmica, orientando-me no PIBIC e, agora, no Trabalho de Conclusão de Curso. Obrigada por todo o aprendizado e tenha sempre em mente que o senhor é, além de professor, um grande formador de pessoas.

RESUMO

Neste trabalho, foi desenvolvido um estudo teórico sobre as energias de interação de complexos moleculares não-covalentes voltados para o desenvolvimento de polímeros molecularmente impressos (MIPs) moldados para contaminantes emergentes da classe de fármacos, sendo eles a carbamazepina, diclofenaco e trimetoprima. Tomando como base a Teoria do Funcional da Densidade, buscou-se selecionar os precursores da polimerização que possam guiar o design racional dos MIPs específicos para analito. Como candidatos a monômeros funcionais, foram escolhidos o ácido itacônico, o ácido metacrílico, a acrilamida e a vinilpiridina, e como agentes de ligação cruzada, o dimetacrilato de etilenoglicol, o tetracrilato de pentaeritritol e o triacrilato de trimetilpropano. Assim, foram avaliados a melhor razão monômero funcional-molécula *template* (T-MF), o impacto do agente de ligação cruzada nas interações, o efeito do solvente e a termodinâmica da complexação com o aumento da temperatura. Como resultado, o estudo mostrou que a polaridade do solvente influenciou a energia do sistema, com o THF proporcionando as melhores interações T-MF. Em relação ao monômero funcional, observou-se que o ácido itacônico apresentou a melhor interação devido aos seus vários sítios de ligação, enquanto a vinilpiridina foi a pior, com apenas um sítio de ligação. Além disso, complexos com maior quantidade de monômeros se mostraram mais espontâneos, contudo se tornam desfavoráveis com o aumento da temperatura. Dessa forma, este estudo teórico pode ser utilizado como referência para a fabricação e caracterização de novos MIPs para aplicações ambientais, com o intuito de guiar futuras sínteses laboratoriais de polímeros de impressão molecular.

Palavras-chave: DFT, MIP, Aplicações ambientais, Contaminantes Emergentes, Fármacos.

ABSTRACT

In this Thesis, a theoretical study was developed on the interaction energies of non-covalent molecular complexes aimed at the development of molecularly imprinted polymers (MIPs) tailored for emerging contaminants in the pharmaceutical class, namely carbamazepine, diclofenac, and trimethoprim. Based on Density Functional Theory, the goal was to select polymerization precursors that could guide the rational design of MIPs specific to analytes. Functional monomer candidates included itaconic acid, methacrylic acid, acrylamide, and vinylpyridine, with cross-linking agents such as ethylene glycol dimethacrylate, pentaerythritol tetraacrylate, and trimethylolpropane triacrylate. The study evaluated the optimal functional monomer-template molecule (T-MF) ratio, the impact of cross-linking agents on interactions, solvent effects, and the thermodynamics of complexation with increasing temperature. The results showed that solvent polarity influenced system energy, with THF providing the best T-MF interactions. Itaconic acid showed the best interaction due to its multiple binding sites, while vinylpyridine was the worst, with only one binding site. Furthermore, complexes with more monomers were found to be more spontaneous but became less favorable as temperature increased. Thus, this theoretical study can be used as a reference for the fabrication and characterization of new MIPs for environmental applications, aiming to guide future laboratory syntheses of molecularly imprinted polymers.

Keywords: DFT, MIP, Environmental Impact, Emerging Contaminants, Drugs.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura molecular do Diclofenaco.	18
Figura 2. Estrutura molecular da Carbamazepina.	19
Figura 3. Estrutura molecular da Trimetropina	20
Figura 4. Esquema da síntese de MIPs adaptado pela autora.	22
Figura 5. Esquema representativo da correção counterpoise, adaptado pela autora.	31
Figura 6. Estrutura molecular das espécies químicas estudadas neste trabalho sendo classificadas como moléculas molde (Template), monômeros funcionais, agentes de ligação cruzada e solvente.	33
Figura 7. Comportamento de um sistema harmônico ideal versus um sistema real.	35
Figura 8. Mapa potencial eletroestático das espécies químicas em estudo calculadas no vácuo, sendo elas (a) diclofenaco, (b) trimetropina, (c) carbamazepina, (d) vinilpiridina, (e) ácido metacrílico, (f) ácido itacônico, (g) acrilamida, (h) tetracrilado de pentaeritritol, (i) triacrilato de trimetilpropano e (j) dimetilmacrilato de etilenglicol.	37
Figura 9. Energia de interação referente a molécula do TMP com monômeros funcionais na proporção 1:1, 1:2 e 1:3.	39
Figura 10. Energia de interação referente a molécula do DCF com monômeros funcionais na proporção 1:1, 1:2 e 1:3.	41
Figura 11. Energia de interação referente a molécula do CBZ com monômeros funcionais na proporção 1:1, 1:2 e 1:3.	43
Figura 12. Sistemas T-MF da trimetropina, sendo (a) TMP + ACR, (b) TMP + 2ACR, (c) TMP + 3ACR, (d) TMP + IA, (e) TMP + 2IA, (f) TMP + 3IA, (g) TMP + MAA, (h) TMP + 2MAA, (i) TMP + 3MAA, (j) TMP + VP, (k) TMP + 2VP, (l) TMP + 3VP.	46
Figura 13. TMP com 3VP em THF e TMP com 3IA em THF.	47
Figura 14. Sistemas T-MF do diclofenaco, sendo (a) DCF + ACR, (b) DCF + 2ACR, (c) DCF + 3ACR, (d) DCF + IA, (e) DCF + 2IA, (f) DCF + 3IA, (g) DCF + MAA, (h) DCF + 2MAA, (i) DCF + 3MAA, (j) DCF + VP, (k) DCF + 2VP, e (l) DCF + 3VP.	49
Figura 15. DCF com 3VP em THF e DCF com 3IA em THF.	50
Figura 16. Sistemas T-MF da carbamazepina, sendo (a) CBZ + ACR, (b) CBZ + 2ACR, (c) CBZ + 3ACR, (d) CBZ + IA, (e) CBZ + 2IA, (f) CBZ + 3IA, (g) CBZ + MAA, (h) CBZ + 2MAA, (i) CBZ + 3MAA, (j) CBZ + VP, (k) CBZ + 2VP, e (l) CBZ + 3VP.	51
Figura 17. CBZ com 3VP em THF e CBZ com 3IA em THF.	52
Figura 18. Energia livre de Gibbs para TMP com ACR e IA na proporção 1:1, 1:2 e 1:3.	54
Figura 19. Energia livre de Gibbs para TMP com MAA e VP na proporção 1:1, 1:2 e 1:3.	55
Figura 20. Energia livre de Gibbs para DCF com ACR e IA na proporção 1:1, 1:2 e 1:3.	57
Figura 21. Energia livre de Gibbs para DCF com MAA e VP na proporção 1:1, 1:2 e 1:3.	58
Figura 22. Energia livre de Gibbs para CBZ com ACR e IA na proporção 1:1, 1:2 e 1:3.	60
Figura 23. Energia livre de Gibbs para CBZ com MAA e VP na proporção 1:1, 1:2 e 1:3.	61
Figura 24. Energia de interação referente aos templates TMP, DCF e CBZ com os agentes de ligação cruzada na proporção 1:1.	63

LISTA DE SIMBOLOS

Å	Angstrom
K	Temperatura em Kelvin
ng	Nanograma
pg	Picograma
pKa	Logaritmo negativo da constante de dissociação ácida de um composto
°C	Temperatura em graus Celsius
ΔE	Varição da energia de interação
ΔG	Varição da energia livre de Gibbs
ΔS	Varição da entropia

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DFT	Teoria Funcional da Densidade
MIPs	Polímeros Molecularmente Impressos
ACR	Acrilamida
ACN	Acetonitrila
AIC	Agente de ligação cruzada
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BSSE	Basis Set Superposition Error
CBZ	Carbamazepina
CE	Contaminante Emergente
DCF	Diclofenaco
DMF	Diclorometano
DMSO	Dimetilsulfoxido
EGDMA	Dimetilmetacrilato de etilenglicol
ETA	Estações de tratamento de água
ETE	Estações de tratamento de água esgoto
IA	Ácido itacônico
IUPAC	União Internacional de Química Pura e Aplicada
MAA	Ácido metacrílico
MF	Monômero funcional
PCM	Solvente contínuo polarizável
PETA	Tetracrilado de pentaeritritol
T	Template
THF	Tetraidrofurano
TMP	Trimetropina
TMPTA	Triacrilato de trimetilpropano
VP	Vinilpiridina

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. OBJETIVOS	16
2.1. Objetivo Geral	16
2.2. Objetivo específico	16
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	17
3.1. O Impacto de fármacos no meio ambiente	17
3.2. Diclofenaco	18
3.3. Carbamazepina	19
3.4. Trimetoprima	20
3.5. Polímeros Molecularmente Impressos	21
3.5.1. Caráter da ligação entre monômero funcional e molécula template	22
3.5.2. Fatores que influenciam a síntese de um MIP	24
3.6. A mecânica quântica e a teoria funcional da densidade aplicada no estudo de MIPs	26
3.7. Erro de superposição de base e correção <i>counterpoise</i>	30
3.8. Energia de ligação e energia de interação	31
4. METODOLOGIA	33
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	37
5.1. Mapa de potencial eletroestático	37
5.2. Energias de Interação	38
5.4. Termodinâmica da complexação	52
5.5. Interação com o agente de ligação cruzada	62
6. CONCLUSÃO	66
7. REFERÊNCIAS	68

1. INTRODUÇÃO

Os contaminantes emergentes (CE) tratam-se de uma variedade de compostos, presentes no solo, no ar e na água, que muitas são vezes oriundas de processos industriais ou do nosso dia a dia, como por exemplo fármacos, pesticidas, microplásticos, entre outros. A denominação "emergentes" se justifica pela constante aparição de novas substâncias, com estruturas químicas complexas e difíceis de detectar e quantificar nos métodos de análise convencionais. É importante ressaltar também que essas substâncias estão presentes em baixas concentrações, o que dificulta sua remoção do meio ambiente.¹

O presente trabalho tem como foco o estudo dos fármacos, em específico a carbamazepina, a trimetropina e o diclofenaco, que são compostos amplamente utilizados na medicina humana e veterinária. Atualmente, os fármacos incluem todas as drogas consumidas, com ou sem prescrição médica, além de suplementos alimentares. No Brasil, de acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e Segundo as definições oficiais que regulamentam a área de saúde, conforme a Portaria Ministerial nº 3.916/MS/GM do Ministério da Saúde,² um fármaco consiste na principal substância química da formulação de um medicamento, responsável pelo efeito terapêutico, ou seja, atua como o princípio ativo. E, por medicamento, entende-se o produto farmacêutico com finalidade profilática, curativa, paliativa ou diagnóstica, ou seja, o medicamento é o fármaco preparado em doses ou concentrações terapêuticas.²

Os fármacos são essências para a manutenção da vida, contudo também representam uma preocupação crescente devido aos impactos negativos na saúde humana e na biodiversidade, por isso as pautas ambientais com relação com relação essas substância estão se tornando cada vez mais recorrentes. Assim, quando introduzidos no ambiente, os produtos farmacêuticos criados para atingir vias metabólicas e moleculares específicas em humanos e animais, podem afetar as mesmas vias em outros seres que possuem órgãos, tecidos, células ou biomoléculas alvo idênticos ou semelhantes.³

Além disso, é importante ressaltar que eles não estão incluídos nos programas de monitoramento de rotina, ou seja, ainda não são legislados de modo que suas estruturas legais e diretrizes ambientais não estão totalmente definidas.^{4,5} Portanto, é essencial realizar estudos voltados a essa temática para o esclarecimento das novas formas de poluição devido ao estilo

de vida moderno, bem como trabalhos que busquem métodos para a extração desses poluentes a fim de minimizar o impacto negativo a saúde humana e ao meio ambiente.

Dessa forma, um dos métodos que pode ser utilizado para a extração de fármacos do meio ambiente são os Polímeros Molecularmente Impressos (MIPs) que são materiais sintéticos que se destacam pela capacidade de reconhecer moléculas de forma seletiva. Assim, durante a síntese de um MIP, um molde molecular do fármaco é usado para criar cavidades específicas que se ajustam ao tamanho e às propriedades químicas desse contaminante. Então os MIPs atuam na extração seletiva, permitindo uma maior concentração das substâncias, facilitando sua identificação e análise.

Contudo, a síntese de MIPs em laboratório é um trabalho muito custoso que envolve a combinação de um monômero funcional com uma molécula *template* (alvo), formando um complexo através de interações não covalentes ou covalentes. Em seguida, um agente de reticulação e um iniciador de polimerização são adicionados para induzir a formação de uma matriz polimérica ao redor do molde, por meio de técnicas como a polimerização em massa, por precipitação ou em suspensão. Após a polimerização, o molde é removido, geralmente por lavagem com solventes apropriados, deixando cavidades específicas no polímero que são complementares em forma, tamanho e propriedades químicas ao alvo, permitindo o reconhecimento seletivo de moléculas semelhantes ao molde original.^{6,7}

Neste contexto, a química computacional é uma ferramenta de extrema relevância que auxilia a síntese de MIPs a elucidar os processos químicos em nível molecular como também limita o número de testes necessários para selecionar o melhor monômero para um determinado analito. Assim, as abordagens computacionais têm sido reportadas na literatura visando o desenvolvimento racional de novos MIPs, como por exemplo, a dinâmica molecular clássica, cálculos quanto-mecânicos⁸ e ancoragem molecular.⁹

O cerne dos cálculos teóricos é baseado nas estruturas moleculares e distribuição eletrônica, levando a formação de dipolos bem como forças intermoleculares fracas de longo alcance de natureza dispersiva.¹⁰ Portanto, a identificação das interações mais fortes, caracterizadas por um ΔE mais negativo, indica a formação de um complexo supramolecular mais estável e com uma maior afinidade entre as moléculas envolvidas. Além disso, a energia livre de Gibbs desempenha um papel crucial na seleção do complexo mais estável, pois ela não apenas considera a estabilidade energética, mas também fatores termodinâmicos que podem

influenciar a espontaneidade do processo de formação do polímero. Dessa forma, a utilização da química computacional se mostra uma ferramenta valiosa na otimização do design de MIPs, permitindo a criação de materiais com propriedades altamente específicas e eficientes.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

O presente trabalho tem como objetivo geral demonstrar que a química computacional pode ser efetivamente aplicada no desenvolvimento de Polímeros Molecularmente Impressos (MIPs) através de cálculos aproximados das energias de interação e da energia livre de Gibbs, utilizando modelos teóricos para prever e avaliar a formação de complexos entre a molécula *template* e o monômero funcional.

2.2. Objetivo específico

- Investigar as interações moleculares entre os fármacos diclofenaco (DCF), carbamazepina (CBZ) e trimetoprima (TMP), e diversos monômeros funcionais, incluindo acrilamida (ACR), ácido metacrílico (MAA), ácido itacônico (IA) e vinilpiridina (VP).
- Determinar qual dos monômeros investigados apresenta a maior afinidade e estabilidade na formação de complexos, visando à criação de polímeros molecularmente impressos (MIPs) altamente seletivos.
- Avaliar a influência de agentes de ligação cruzada, sendo eles o dimetilmetacrilato de etilenglicol (EGDMA), tetracrilato de pentaeritritol (PETA) e triacrilato de trimetilpropano (TMPTA), sobre a formação e estabilidade dos polímeros.
- Examinar a influência de solventes e variações de temperatura nos complexos de pré-polimerização.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. O Impacto de fármacos no meio ambiente

A presença de fármacos no meio ambiente é uma questão crescente de preocupação devido aos impactos potenciais na saúde humana e na biodiversidade, visto que esses contaminantes emergentes podem causar efeitos adversos em organismos. Dessa forma, tem sido observadas alterações no comportamento e na fisiologia dos organismos, tanto em ambientes aquáticos quanto em terrestre, devido a exposição recorrente a esse poluentes, como por exemplo, distúrbios endócrinos e câncer.^{11,12} É importante ressaltar que muitos dos efeitos nocivos devido a exposição crônica são causados por baixíssimas concentrações de CE, na ordem de nanograma (ng/L) a picograma por litro (pg/L), o que justifica ainda mais atenção para esses poluentes.¹³

Com relação aos impactos ambientais, pode-se citar que essas substâncias permanecem no meio ambiente por longos períodos.¹⁴ Isso pode desencadear o processo de bioacumulação, ou seja, o acúmulo de substâncias tóxicas em um organismo, onde a taxa de absorção de uma substância tóxica é maior do que a capacidade de eliminação pelo organismo. Assim, a bioacumulação pode ocorrer em qualquer nível trófico, desde seres produtores, como plantas, até os consumidores primários como pequenos animais e os consumidores secundários, ou seja, os predadores.³

Também existe a possibilidade de migração desse contaminantes ao longo da cadeia alimentar. Esse fenômeno, conhecido como biomagnificação, consiste na concentração progressiva de substâncias tóxicas em níveis tróficos superiores. Inicialmente, organismos situados em níveis tróficos inferiores absorvem essas toxinas, e ao serem consumidos por predadores, acumulam gradualmente as substâncias nocivas.^{15,16}

O que agrava a situação é que esses compostos podem entrar no ecossistema através de diversas vias, sendo que os sistemas de esgoto representam uma das principais rotas. Após o uso de medicamentos, os resíduos de princípios ativos que não foram metabolizados pelo corpo humano são excretados e acabam nos esgotos.¹⁶ Nesse caso, eles não são removidos completamente nas estações de tratamento de água (ETAs) e esgoto (ETEs). Isso porque o Brasil segue uma linha tradicional de saneamento básico, no qual inclui etapas de eliminação de sólidos grosseiros, adsorção, sedimentação ou coagulação, biodegradação aeróbica e anaeróbica, degradação química e desinfecção. Esse tipo de tratamento é mais focado na

remoção de contaminantes microbiológicos, Desta forma, os produtos farmacêuticos chegam aos corpos hídricos e à água potável.¹³

Outro problema significativo é o descarte inadequado de medicamentos não utilizados, seja pelo prazo de validade expirado ou por interrupção do tratamento. Grandes quantidades de resíduos farmacêuticos também provêm de indústrias e hospitais que carecem de sistemas apropriados de tratamento de águas, sobrecarregando as estações de tratamento de esgoto.¹⁷ Assim, fármacos como o diclofenaco, a carbamazepina e a trimetoprima são comumente detectados no meio ambiente, principalmente em corpos d'água, devido ao descarte inadequado e à excreção humana.^{18,19,20}

3.2. Diclofenaco

O diclofenaco, apresentado na Figura 1, é um anti-inflamatório não esteroide (AINE) com efeitos analgésicos, anti-inflamatórios e antipiréticos. Ele é um derivado do ácido fenilacético, ou seguindo a nomenclatura da União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC) também pode ser chamado de ácido 2-[2,6-dicloranilino]fenilacético). Atualmente é comercializado em formulações orais nas formas de sódio ou potássio, e devido à sua eficácia comprovada no alívio de dores agudas e crônicas, bem como no tratamento de condições inflamatórias, é frequentemente é prescrito. No cenário global, o diclofenaco é um dos AINEs mais comumente utilizados, e desde sua introdução no mercado americano nos anos 1990, várias versões do medicamento foram lançadas comercialmente ou estão em estudos clínicos.^{21,22}

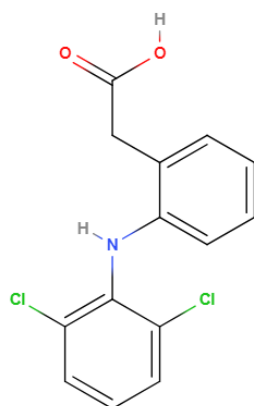


Figura 1. Estrutura molecular do Diclofenaco.

A liberação contínua no meio ambiente é atrelada a indústrias farmacêuticas, hospitais e esgotos domésticos. Assim, esse medicamento, seja em sua forma original ou em suas formas metabólicas, pode causar poluição ambiental significativa. Devido à sua característica hidrofílica e estabilidade, o diclofenaco tende a persistir no ambiente aquático, aumentando o risco de contaminação da água potável.

Além disso, como qualquer contaminante emergente, a sua presença pode se estender por diferentes níveis tróficos da cadeia alimentar, sendo que em estudos recentes foi observado a sua acumulação em frutas e vegetais comestíveis, o que pode afetar diretamente a saúde humana. Estima-se que aproximadamente 75% do diclofenaco utilizado acabe contaminando a água e o solo. Nesse tipo de contaminação, a ineficácia das estações de tratamento de águas residuais (ETEs), tem contribuído para o aumento das concentrações desse composto no ciclo da água.¹⁸

3.3. Carbamazepina

A carbamazepina, como apresentado na Figura 2, é amplamente prescrita para o controle de crises epiléticas, além de ser eficaz no tratamento da neuralgia do trigêmeo e da depressão. Ela é metabolizada principalmente no fígado, sendo convertida em epóxido e outros derivados, com apenas 2-3% da dose sendo excretada sem alterações. Contudo, mesmo a taxa de metabolização sendo elevada e apenas uma pequena parte chegar ao meio ambiente, ela é extremamente persistente sendo frequentemente encontrada em esgotos municipais e águas superficiais.

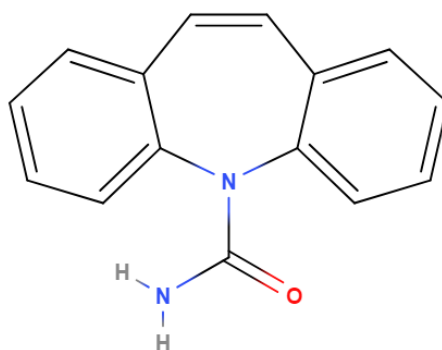


Figura 2. Estrutura molecular da Carbamazepina.

Desta forma, Sua resistência aos processos de degradação e adsorção faz com que ela permaneça quase intacta durante o tratamento de águas residuais, com uma remoção de menos de 10%. Como consequência, foram detectadas concentrações de até 1.075 ng/L em águas

superficiais de Berlim e até 30 ng/L em água potável^{23,24}. Na Espanha, há estudos apontando que ela é comumente encontrada em efluentes nas estações de tratamento de esgoto e foi encontrada em fontes aquáticas em concentrações na faixa de 2 a 3090 ng/L.²⁵ Assim, essas propriedades fazem da carbamazepina um indicador importante de poluição em ambientes aquáticos e ressaltam os desafios que ela impõe às estações de tratamento de águas residuais.

3.4. Trimetoprima

A trimetoprima, como mostrado na Figura 3, é um antibiótico sintético da classe das diaminopirimidinas, conhecido por ser bacteriostático. Ao contrário dos antibióticos naturais como as penicilinas, a trimetoprima inibe o crescimento de várias bactérias aeróbicas, incluindo patógenos Gram-positivos e Gram-negativos. Introduzida na década de 1960, é utilizada principalmente para tratar infecções do trato urinário, tanto sozinha quanto em combinação com sulfametoxazol, ampliando seu espectro de ação contra infecções bacterianas. Deste modo, a sua eficácia se dá pela interrupção da síntese de DNA em bactérias suscetíveis, ao suprimir a produção de purinas e pirimidinas, bloqueando assim a proliferação microbiana.²⁶

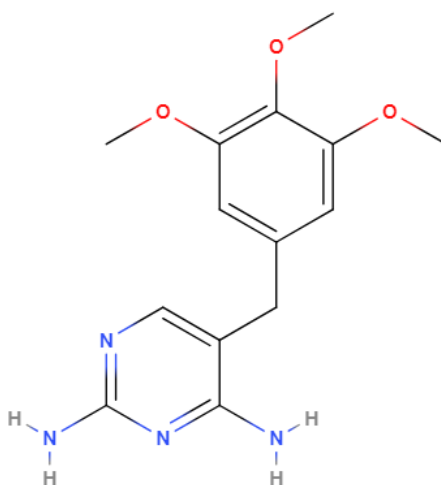


Figura 3. Estrutura molecular da Trimetoprima

Ela é amplamente prescrita na medicina humana e veterinária para tratar não apenas infecções urinárias, mas também doenças respiratórias e gastrointestinais. Reconhecida como um medicamento essencial pela Organização Mundial da Saúde. Além disso, uma pesquisa global de consumo entre 2000 e 2010 mostrou que a trimetoprima está entre os cinco antibióticos mais utilizados no mundo. No entanto, ela representa uma ameaça ambiental significativa, sendo detectada em concentrações variando de ng/L a µg/L no ambiente. Por conseguinte são encontradas em águas residuais municipais não tratadas 0,17 µg/L a 8,8 µg/L,

em efluentes hospitalares até 11,3 µg/L e em águas superficiais contaminadas por descargas de indústrias farmacêuticas até 28 µg/L.^{27,9}

Nesse contexto, os polímeros molecularmente impressos atuam na extração seletiva de fármacos presentes no meio ambiente, visto que durante o processo de síntese, os MIPs são projetados para criar cavidades que correspondem à estrutura molecular do fármaco específico. Essas cavidades permitem que os MIPs reconheçam e se liguem seletivamente a moléculas do fármaco alvo, mesmo em concentrações muito baixas. Assim, eles podem ser usados para concentrar os fármacos facilitando sua remoção ou análise.

3.5. Polímeros Molecularmente Impressos

O primeiro MIP sintetizado é datado de 1931, quando o grupo de Polyakov, em Kiev, na Ucrânia, observou propriedades de adsorção incomuns em partículas de sílica a partir de um novo método de síntese. Nesse processo, o silicato de sódio foi polimerizado em água utilizando $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ como agente gelificante. Após duas semanas, foram adicionados certos aditivos, sendo eles o benzeno, tolueno ou xileno. A sílica foi então deixada secar por 20 a 30 dias, e posteriormente, o aditivo foi removido através de uma lavagem extensa com água quente.

Estudos subsequentes de adsorção revelaram que a sílica apresentava uma maior afinidade pelo aditivo utilizado durante a síntese, em comparação com ligantes estruturalmente semelhantes, sugerindo que a sílica havia "memorizado" o aditivo, pelo menos nos casos do benzeno e do tolueno. Embora esse não tenha sido o primeiro uso de aditivos na síntese de polímeros de sílica, foi a primeira vez que se observaram e explicaram efeitos de seletividade em termos de um efeito de molde.²⁸

Atualmente os Polímeros Molecularmente Impressos são materiais muito utilizados na indústria, principalmente na separação e quantificação de substâncias devido à sua alta seletividade decorrente da capacidade de reconhecimento molecular. Essa identificação pode ser explicada pela habilidade dos MIPs de ligar-se a outra molécula, conhecida como *template*, que possui uma forma complementar a sua.

Assim, as tecnologias de moldagem molecular permitem a criação de sistemas poliméricos altamente eficientes, capazes de identificar moléculas específicas, como medicamentos, proteínas e outras biomoléculas. Vale ressaltar que os sistemas poliméricos são decorrentes da ação de polimerização, que consiste em uma reação química em que pequenas

unidades chamadas monômeros ligam-se mutuamente para formar macromoléculas, criando uma cadeia longa e estruturalmente complexa.

O processo de impressão molecular pode ser resumido pelo esquema mostrado na Figura 4, em que é ilustrado a molécula *template* interagindo de forma reversível com o MIP. Em seguida, ocorre uma polimerização na presença dos agentes de ligação cruzada formando uma matriz insolúvel. Esta matriz, contribui para o reconhecimento molecular preservando os sítios de ligação do polímero com a molécula *template*. Após a polimerização, o MIP é removido por meio da interrupção das interações T-MF. A molécula *template* pode então se religar seletivamente aos sítios desocupados, ou "impressões", deixados no polímero.²⁹

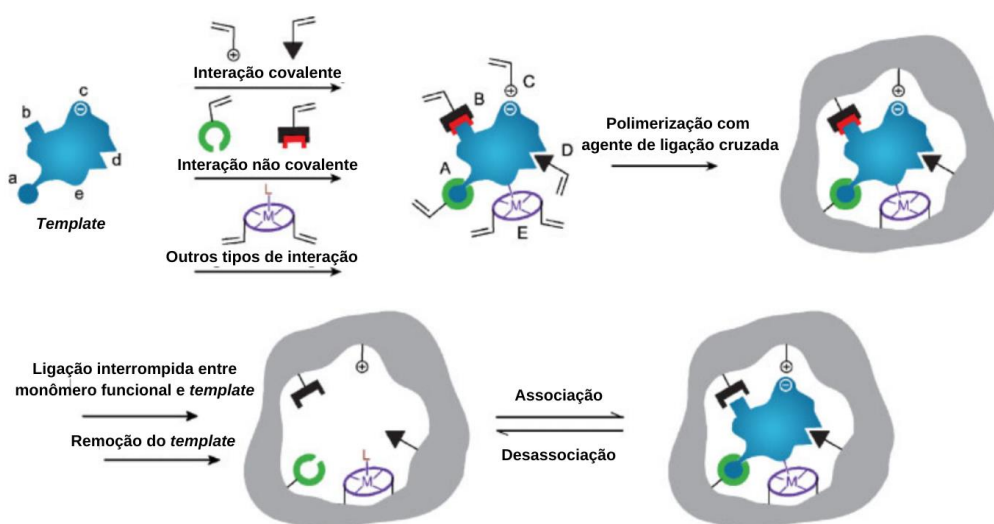


Figura 4. Esquema da síntese de MIPs adaptado pela autora.²⁸

Como pode ser observado na Figura 2, os MIPs funcionam com base em interações específicas entre o monômero funcional e a molécula *template*. Assim, o primeiro passo para a síntese é compreender as diferentes formas de interações para garantir que o MIP tenha seletivas, visto que elas atuam no reconhecimento das substância-alvo.

3.5.1. Caráter da ligação entre monômero funcional e molécula *template*

Atualmente, a criação de MIPs está bem consolidada em termos de pesquisa. Assim, na elaboração e síntese dos MIPs diversas abordagens de ligação podem ser empregadas, sendo a mais comum e utilizada nessa investigação teórica, a impressão não-covalente devido à sua simplicidade. Após a polimerização, a molécula *template* é clivada do molde polimérico, contudo a funcionalidade deixada no sítio de ligação do polímero é capaz de se ligar à molécula

template novamente através do restabelecimento da ligação. É importante ressaltar que nesse método, as interações entre o monômero funcional e o *template* são idênticas às interações T-MF na etapa de religação. Essas interações se baseiam em forças não-covalentes, como ligações de hidrogênio, emparelhamento iônico e interações dipolo-dipolo. De acordo com literaturas de revisão, esse método foi proposto pela primeira vez em 1981 pelo grupo de Mosbach enquanto estudavam polímeros orgânicos.²⁸

No referido trabalho, os autores nomeiam a estratégia de síntese de “*host-guest polymerization*”, que é baseada em interações complementares. Segundo essa abordagem, o molde polimérico é formado a partir da polimerização de monômeros com uma alta proporção de agentes de ligação cruzada, na presença da molécula de interesse de reconhecimento molecular. Os monômeros são selecionados de modo a possuírem capacidades de ligação não-covalente (como iônica, ligação de hidrogênio, hidrofóbica, transferência de carga, etc.) que sejam complementares as da molécula de interesse. Devido à complementaridade das interações de ligação, forma-se uma relação hospedeiro-hóspede durante a polimerização, criando uma impressão da molécula dentro da matriz polimérica. Após a polimerização, ela é removida por meio de um simples procedimento de lavagem, enquanto as unidades de reticulação mantêm os centros de ligação intactos em suas posições, formando uma cópia tridimensional complementar.³⁰

Outra forma de abordagem de ligação é a covalente, em que a molécula *template* está ligada de maneira covalente a um ou mais grupos polimerizáveis. A vantagem desse método é que os grupos funcionais presentes nas unidades poliméricas estão associados somente ao sítio de ligação do *template*. Contudo, apenas um número limitado de compostos podem ser impressos, como por exemplo álcoois, mais especificamente dióis, aldeídos, cetonas, aminas e ácidos carboxílicos. Pode-se citar também a impressão semi-covalente que tem o objetivo de combinar as vantagens da abordagem covalente e não covalente. Assim, nesse método, a molécula *template* é covalentemente ligada a um grupo polimerizável, e da mesma forma como na ligação covalente, a funcionalidade recuperada após a clivagem é encontrada apenas no sítio de ligação, sendo que a diferença está na forma de religação, que ocorre por meio de interações não-covalentes.²⁸

Contudo, analisar apenas o caráter das ligações entre o monômero funcional e a molécula *template* não é suficiente para garantir a eficácia na síntese de MIPs. Existem outros

fatores importantes que influenciam diretamente a formação dos complexos, na estabilidade e a seletividade do polímero final.

3.5.2. Fatores que influenciam a síntese de um MIP

O processo de síntese de MIP é complexo visto que existem um número grande de variáveis experimentais associadas. Assim, os principais parâmetros que determinam as propriedades dos MIPs são: a natureza molecular do monômero funcional (MF) que interage com a molécula alvo (*template*), a relação de concentração T-MF, o agente de ligação cruzada e as condições de polimerização como temperatura e solvente.

No que tange a molécula *template*, tem-se que ela desempenha um papel crucial no processo de moldagem molecular, pois define a organização espacial dos grupos funcionais dos monômeros. O monômero funcional é o responsável pelas interações nos locais de reconhecimento, assim para que a complexação aconteça é necessário que o monômero funcional e a molécula *template* sejam complementares um ao outro. Nesse quesito, é muito citado na literatura a questão da acidez e da basicidade. Geralmente, utiliza-se um monômero funcional que doa prótons, ou seja que atua como ácido, enquanto a molécula *template* aceita prótons, atuando como base, sendo que o inverso também pode acontecer.^{31,32,29}

Com relação a natureza do monômero funcional, observa-se que nem todos são adequados para o processo, tendo em vista que devem ser quimicamente inertes, e instáveis nas condições de polimerização, como temperatura mais elevadas acima de 60°C. Além disso, o processo de polimerização costuma ser exotérmico, o que justifica ainda mais a importância da estabilidade térmica do monômero-funcional. Com relação a sua estrutura química, é importante que apresentem grupos polimerizáveis, sem grupos retardadores da polimerização, como tiol ou hidroquinona.^{28,31,29}

O segundo fator, mais especificamente no caso dos protocolos de moldagem molecular não-covalente, explicita a necessidade de ser usado um excesso de monômeros funcionais em relação ao número moléculas *template* a fim de favorecer a polimerização auxiliando na formação de um maior número de sítios específicos. Em geral, são escolhidas razões T-MF de ordem de 1:3 e superiores.

O terceiro fator influencia na estabilização dos locais de ligação com capacidade de reconhecimento molecular. Portanto, agentes de ligação cruzada, ou também conhecidos como

agentes de reticulação, possibilitam a formação de mais ligações lineares resultando em polímeros com alta massa molar. É importante citar também que ele controla a estrutura da matriz polimérica, assim para estudos experimentais, ele define se o polímero será um gel, um polímero macroporoso ou um microgel em pó. Por fim, confere à matriz polimérica a resistência mecânica necessária, além de garantir que o material seja permanentemente poroso.^{31,29}

O papel fundamental do solvente é dissolver os reagentes durante a síntese. Entretanto, sua escolha não deve ser feita de maneira arbitrária; é crucial selecionar um solvente que não interfira na formação do complexo T-MF. A escolha de um solvente inadequado pode levar à formação de sítios de ligação com baixa seletividade e em menor quantidade. Assim, a literatura sugere que o solvente ideal deve ser apolar, aprótico e apresentar uma constante dielétrica baixa devido à sua capacidade para estabilizar pontes de hidrogênio.^{33,34,35}

Os solventes podem ser classificados em duas categorias principais, polares ou apolares com base na polaridade. Essa propriedade física é determinada pelo momento dipolar das moléculas, ou seja, se as moléculas do solvente possuem um momento dipolar significativo, o solvente é considerado polar. Por outro lado, se as moléculas têm um momento dipolar nulo ou muito próximo de zero o solvente é considerado apolar. Com base nisso, a avaliação da polaridade é mensurada pela constante dielétrica (ou também conhecida como permitividade elétrica relativa).³⁶

Além disso, os solventes polares podem ser subdivididos em duas categorias: próticos e apróticos em função da sua capacidade de efetuar ligação de hidrogênio. Dessa forma, o primeiro grupo tende a efetuar ligação de hidrogênio mais facilmente devido a capacidade de estabilizar íons por meio da doação de um próton. Já o segundo grupo em geral não apresenta átomos de hidrogênio com ligações químicas suficientemente fracas para formar ligações de hidrogênio. Contudo, devido ao seu elevado momento dipolar, há uma separação interna de cargas positivas e negativas em cada molécula, o que gera o caráter polar da molécula, permitindo a estabilização de íons em solução.³⁶

Por fim, tem-se que os monômeros funcionais mais amplamente utilizados no conjunto dos ácidos são o ácido metacrílico, o ácido 4-vinilbenzóico, ácido acrílico, ácido 2-acrilamido-2-metil-1-propanossulfônico (AMPSA), ácido (2-trifluorometil)acrílico, ácido itacônico e 2-(metacriloloxi)etil fosfato. Entre os monômeros básicos, o mais utilizado é a 4-vinilpiridina,

N,N-dietilaminoetil metacrilato, aminostireno e vinilimidazol. Quanto aos monômeros neutros destacam-se a vinilpirrolidona e 2-hidroxietil metacrilato.²⁸

Como pode ser observados pelos trechos acima, a síntese de MIPs requer a observação de vários fatores para gerar um polímero seletivo. Assim, estudo teóricos fornecem diretrizes para o desenvolvimento desse materiais, oferecendo uma abordagem custo-efetiva para otimizar a sua preparação em laboratório. É importante ressaltar também que essas descobertas podem acelerar o desenvolvimento de MIPs ao reduzir a necessidade de experimentação direta, fornecendo um modelo útil para a seleção de monômeros e solventes para a síntese.

3.6. A mecânica quântica e a teoria funcional da densidade aplicada no estudo de MIPs

No início do século XX, a mecânica clássica começa a apresentar falhas significativa na explicação de alguns fenômenos, o que levou a necessidade de desenvolver teorias baseadas na mecânica quântica. Um dos maiores exemplos a ser citado foi proposta feita por Louis De Broglie, postulando em sua tese de doutorado as ondas de matérias, ou seja, o caráter ondulatório das partículas. Para formular sua teoria sobre a dualidade da matéria, ele se baseou na explicação do efeito fotoelétrico apresentada por Albert Einstein, que havia recentemente proposto a natureza corpuscular da luz, então o cientista propôs que o inverso também era verdadeiro, ou seja, uma partícula material poderia exibir características de onda.³⁷

É importante ressaltar que a hipótese de De Broglie aplica-se a toda a matéria, mas para objetos macroscópicos, o comprimento de onda é tão pequeno devido à grande massa que suas propriedades ondulatórias são imperceptíveis. O cientista ganhou o Prêmio Nobel de Física em 1929 por sua descoberta, sendo a primeira pessoa a receber o Nobel por uma tese de doutorado. Dessa forma, Erwin Schrödinger propôs um função que descreva este comportamento, que mais tarde ficou conhecida como a função de onda da matéria, que deveria, no caso independente do tempo, satisfazer a Equação 1.³⁷

$$\hat{H}\Psi(\vec{r}, \vec{R}) = E\Psi(\vec{r}, \vec{R}) \quad (1)$$

em que, \hat{H} é o operador Hamiltoniano molecular, dado por

$$\begin{aligned}
H = & -\frac{\hbar^2}{2m} \sum_i \nabla_i^2 - \sum_{i,A} \frac{Z_I e^2}{|r_i - R_A|} + \frac{1}{2} \sum_{i \neq j} \frac{e^2}{|r_i - r_j|} - \sum_I \frac{\hbar^2}{2M_I} \nabla_I^2 \\
& + \frac{1}{2} \sum_{A \neq B} \frac{Z_i Z_j e^2}{|R_A - R_B|},
\end{aligned} \tag{2}$$

A função de onda $\Psi(\vec{r}, \vec{R})$ depende das coordenadas eletrônicas \vec{r} e nucleares \vec{R} e E é o autovalor (energia) do auto-estado $\Psi(\vec{r}, \vec{R})$. Desta forma, a equação acima descreve o estado quântico de um conjunto de partículas em um sistema isolado.³⁷ No operador Hamiltoniano, Eq. (2), o termo $-\frac{\hbar^2}{2m} \sum_i \nabla_i^2$ consiste no operador energia cinética dos elétrons, $-\sum_{i,I} \frac{Z_I e^2}{|r_i - R_I|}$ consiste na atração Coulombiana entre elétrons e núcleos, o termo $+\frac{1}{2} \sum_{i \neq j} \frac{e^2}{|r_i - r_j|}$ consiste na interação de Coulomb entre elétrons, $-\sum_I \frac{\hbar^2}{2M_I} \nabla_I^2$ é o operador energia cinética dos núcleos. Por fim, $+\frac{1}{2} \sum_{i \neq j} \frac{Z_i Z_j e^2}{|R_i - R_j|}$ representa a interação Coulombiana entre núcleos.³⁸

A parte mais complexa da equação proposta por Schrödinger, e de grande interesse da mecânica quântica, é a energia do estado fundamental de um conjunto de partículas, ou seja, o estado mais estável do sistema em estudo. Contudo, a equação de Schrödinger só pode ser solucionada analiticamente para sistemas hidrogenóides.³⁹

Considerando um caso simples como uma molécula de CO₂, que possui 22 elétrons sendo que cada elétron é descrito pelas três coordenadas espaciais x,y,z, a resolução da equação de Schrödinger consiste em um problema de 66 dimensões, apenas para os termos eletrônicos. Portanto, nota-se que no caso de sistemas polieletrônicos, a equação toma proporções muito elevadas, portanto fez-se necessário o uso de recursos computacionais e soluções aproximadas. Existem diversos métodos e *softwares* disponíveis que podem ser utilizados, sendo a escolha determinada pelo custo computacional, ou seja, a duração do cálculo, e o nível acurácia para retratar com fidelidade as condições experimentais. Dessa forma, a Teoria Funcional da Densidade (DFT), método da mecânica quântica propõe uma forma de resolver aproximadamente a equação de Schrödinger.

A Teoria DFT faz o uso da aproximação de Born-Oppenheimer que considera na investigação quântica que os núcleos estão fixos. Isso simplifica muito a equação de Schrödinger ao assumir que os movimentos eletrônicos e nucleares podem ser desacoplados.

Assim, o termo que diz respeito a energia cinética dos núcleos e a interação Coulombiana internuclear podem ser desconsiderados, visto que a massa de um núcleo é muito superior a de um elétron, assim o núcleo é muito mais lento que um elétron. Nessa perspectiva, os elétrons experimentam um potencial externo com núcleos estáticos. Assim, o Hamiltoniano do problema pode ser reescrito apenas em função da energia cinética dos elétrons e dos potenciais Coulombianos da interação elétron-núcleo e elétron-elétron.^{38,40}

Mesmo com a aproximação supracitada, resolver a equação de Schrödinger continua muito complexa e custosa. Portanto a DFT faz o uso da observável densidade eletrônica, descrita nas três dimensões espaciais, para resolver a equação. Nesse caso, os elétrons são considerados como uma carga pontual em um espaço cercado por outros elétrons, portanto a função de onda pode ser calculada para cada elétron de forma individual, sendo necessário conhecer todas as funções de cada partícula simultaneamente. Assim, a densidade eletrônica total é redefinida em termos das funções de ondas pontuais de todos os elétrons que estão no sistema em estudo.^{38,40}

Hohenberg and Kohn provaram que para qualquer sistema de partículas que estejam sob influência de um potencial externo U , a energia E do estado fundamental pode ser determinada conhecendo a densidade eletrônica $N(r)$ do sistema. Portanto a energia do sistema é um funcional da densidade eletrônica, daí o nome da teoria, DFT.^{38,40}

$$E = E[N(r)] \quad (3)$$

Os pesquisadores também afirmaram que a densidade eletrônica que minimiza o funcional é a verdadeira densidade eletrônica que corresponde ao estado fundamental do conjunto de partículas. Portanto, a função que representa o funcional de densidade é constituída por duas partes, a primeira conhecida proveniente das interações eletrostáticas e da energia cinética, e a segunda desconhecida chamada de “*exchange correlation functional*” ou potencial de troca-correlação que corresponde às interações quanto-mecânica entre os elétrons. A segunda parte não pode ser determinada com exatidão, por isso utiliza-se uma gama de aproximações que são escolhidas de acordo com o objetivo do estudo. Isso simplifica muito o processo visto que para a análise sob uma perspectiva energética existem inúmeras variáveis a depender da quantidade de átomos do sistema. Contudo, sob a perspectiva da densidade eletrônica, sempre irão existir apenas 3 variáveis, visto que é descrita sob as três coordenadas.^{38,40}

O grande trunfo da DFT reside na sua relação custo-benefício superior em comparação com outros métodos. Assim, ela permite que sistemas moleculares maiores e mais complexos sejam analisados com precisão suficiente e em tempo hábil mapeando sistematicamente o problema de muitos corpos para um único corpo em função da densidade eletrônica. Por esse motivo, a teoria se tornou, disparadamente, o método mais popular em estudos de estrutura eletrônica atualmente. A importância da DFT na física e na química é tão grande que Walter Kohn, um dos principais desenvolvedores da teoria, recebeu o Prêmio Nobel.

Em cálculos teóricos, além da função de densidade é necessário escolher o conjunto de bases. Assim, um conjunto de bases refere-se a um grupo de funções utilizadas para descrever a função de onda eletrônica, em essência a base descreve os orbitais atômicos que então são combinados para formar os orbitais moleculares, as famosas combinações lineares de orbitais atômicos. Essas funções permitem a conversão das equações diferenciais parciais em equações algébricas, facilitando sua implementação e em computadores.^{38,40}

Como retratado por Shendi Suryana e colaboradores, até o ano de 2016, o funcional de troca-correlação B3LYP, foi um dos funcionais mais utilizados para calcular energias de ligação e auxiliar no *design* de polímeros de impressão molecular. Assim, os estudos apontavam o funcional combinado com diferentes conjuntos de bases como 6-31G(d), 6-31G(d,p), e 6-31G+(d,p). No entanto, a partir de 2016, a popularidade desse método começou a diminuir, sendo substituído por outros funcionais que ofereciam uma melhor descrição das interações de dispersão, essencial no estudo das interações não-covalentes. Funcionais como o M062X emergiram como alternativa mais adequada, pois descrevem melhor essas interações.⁴¹

Khan e colaboradores testaram diversos métodos DFT, incluindo B3LYP, e o M062X, combinados ao conjuntos de bases 6-31G(d,p) e 6-31++G(d,p), para otimizar a estrutura de moléculas *templates* e compará-los com os resultados com dados experimentais disponíveis. O método M062X/6-31G(d,p) destacou-se por produzir uma estrutura mais fiel aos dados experimentais e por sua rapidez em comparação com os outros métodos.⁴²

Outros pesquisadores também podem ser citados com relação à química computacional aplicada na síntese de MIPs. Dessa forma, no artigo de Ying Liu *et al.* teve como foco desenvolver MIPs a molécula *template* paracetamol. Assim, os autores adotaram um modelo simplificado o para investigar as propriedades dos MIPs em nível molecular utilizando o campo de força MMFF94. O estudo calculou as energias de interação (ΔE) entre os monômeros e a

molécula *template* ou seus análogos, identificando as conformações mais prováveis de interação na proporção molar de 1:4. Os resultados mostraram também que maiores ΔE s indicavam mais sítios de atividade nas cavidades do MIP, resultando em alta afinidade e seletividade, gerando um fator de impressão elevado. Portanto, a 2,6-bisacrilamida piridina foi identificada como o monômero ideal para a síntese do MIP de paracetamol, usado para quantificação de medicamentos, com base nos ΔE s e nos sítios de atividade.⁴³

Victoria T. Adeleke e colaboradores descreveram o uso de abordagens computacionais para projetar polímeros impressos molecularmente para a molécula *template* epinefrina, visando otimizar a seleção de monômeros funcionais e solventes utilizando teoria funcional da densidade e simulações de dinâmica molecular. Dessa forma, foram testados seis funcionais DFT (incluindo B3LYP, CAM-B3LYP, e LSDA) e três conjuntos de base, sendo que a LSDA apresentou o melhor desempenho. Além disso, o estudo também avaliou a estabilidade das interações EPI-AA em diferentes temperaturas e solventes (acetonitrila, metanol, clorofórmio, água e tolueno), encontrando que acetonitrila e metanol proporcionaram as interações mais estáveis. Por fim, os autores identificaram o ácido acrílico como o monômero mais adequado para formar complexos estáveis com a epinefrina, em uma razão molar de 1:4.⁴⁴

Wungu *et al.* investigaram a interação entre MAA e D-glicose usando o método DFT com o funcional B3LYP/6-311+G(d), empregando o software Gaussian 09 para calcular propriedades eletrônicas. Inicialmente, a distância entre os átomos O2 do MAA e C4 da D-glicose era de 6,62 Å, reduzindo para 2,81 Å após otimização, sugerindo interações não covalentes, como ligações de hidrogênio.⁴⁵

3.7. Erro de superposição de base e correção *counterpoise*

No momento da simulação computacional pode ocorrer o erro de superposição de base, ou do inglês *Basis Set Superposition Error* (BSSE). Esse erro é decorrente de tratamentos quânticos distintos nas estruturas antes de ligação e depois da ligação. Antes da ligação química, cada um dos reagentes envolvidos possui funções de base que descrevem seus orbitais. À medida que as moléculas se aproximam para efetuar as interações intermoleculares, a função de base de uma pode interferir na função de base da outra, fazendo com que a descrição do produto seja mais refinada do que as moléculas isoladas. Uma abordagem para corrigir o erro observado é utilizar conjuntos de bases cada vez mais sofisticados a fim de compensar o erro de superposição, melhorando a descrição dos orbitais das moléculas separadas. No entanto, na

prática nem sempre é possível usar um conjunto de bases maior, pois é caro termos de custo computacionais.

Como alternativa, S. F. Boys and F. Bernardi propuseram em 1970, a correção *counterpoise*. Considerando um sistema simples, onde duas moléculas estão reagindo para gerar um produto, como mostra a figura abaixo:

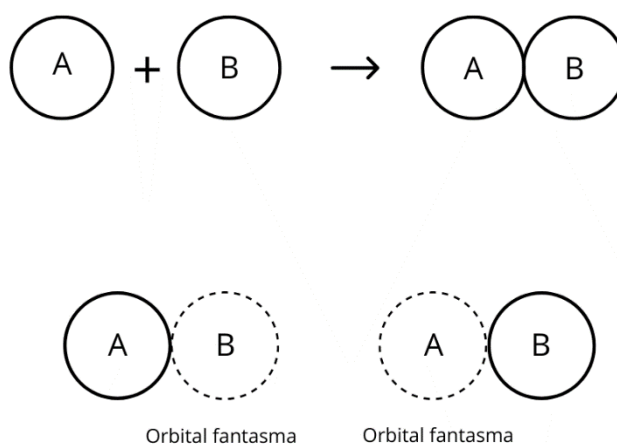


Figura 5. Esquema representativo da correção *counterpoise*, adaptado pela autora.⁴⁶

O primeiro passo no método *counterpoise* é calcular a energia das moléculas separadamente, porém utilizando o conjunto de bases completo do produto formado, ou seja, calcular a energia da molécula “A” como se estivesse na presença da molécula “B” e vice-versa. Esse processo ficou conhecido como orbital fantasma, visto que a molécula não está de fato presente, apenas o conjunto de base do produto formado. Boys e Bernardi perceberam então que ao comparar essa energia com a energia das moléculas juntas seria possível ajustar a energia de interação para remover o efeito do BSSE, resultando em uma estimativa mais precisa da energia de interação entre as moléculas.^{46,47}

3.8. Energia de ligação e energia de interação

Na química computacional, existe uma diferença entre os termos "energia de ligação" e "energia de interação", embora ambos sejam muito utilizados para descrever aspectos das forças e energias envolvidas em sistemas moleculares interagentes. O primeiro termo refere-se à energia associada às interações não-covalentes entre duas ou mais moléculas levando em conta a reorganização geométrica devido às forças intermoleculares. Neste caso, tem-se que essa energia é decorrente de várias forças, como interações de van der Waals, interações

eletrostáticas, ligações de hidrogênio e forças de dispersão, otimizando as estruturas na forma dimérica ($A - B$) e monomérica ($A + B$) separadamente. Essa energia é mensurada tomando a diferença entre a energia do sistema quando as moléculas interagentes estão em proximidade e a soma das energias das moléculas individuais quando estão distantes (estado não-interagente), permitindo assim quantificar a força e a natureza das interações entre moléculas incluindo a reorganização geométrica.

A energia de interação está associada a dissociação um complexo em seus componentes individuais, porém com a mesma geometria da forma dimérica. Dessa forma, ela é aplicada para compreender a estabilidade de complexos moleculares, visto que ela pode ser traduzida na energia necessária para separar completamente os componentes ligados ignorando a reorganização geométrica.⁴⁷

4. METODOLOGIA

Os desenhos individuais de cada espécie química em estudo, como mostrado na Figura 6, foram construídos utilizando o programa GaussView 6.0,⁴⁸ juntamente com a primeira otimização das moléculas visando a minimização energética do sistema para a conformação mais estável utilizando o método semi-empírico PM6.⁴⁹

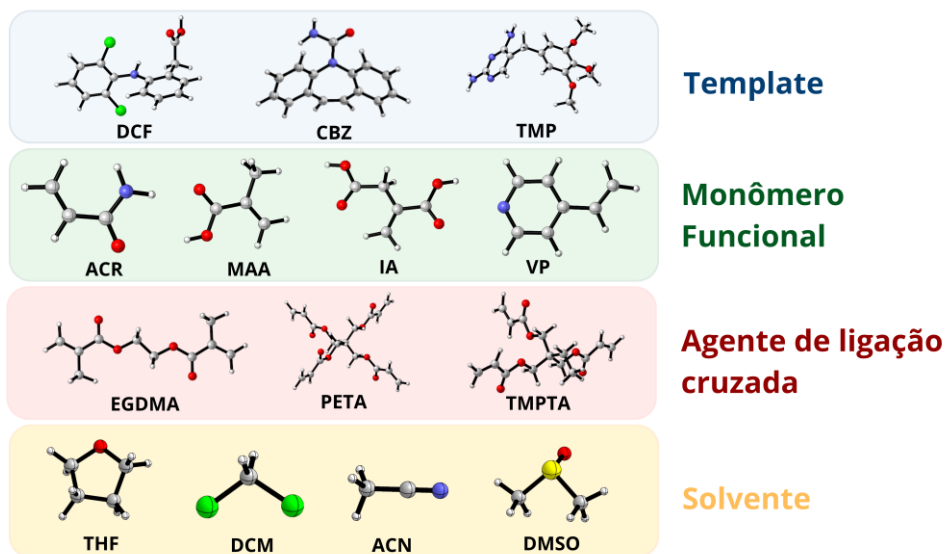


Figura 6. Estrutura molecular das espécies químicas estudadas neste trabalho sendo classificadas como moléculas molde (*Template*), monômeros funcionais, agentes de ligação cruzada e solvente.

Assim, estes cálculos iniciais foram conduzidos como um tratamento prévio das moléculas para depois aplicar cálculos quânticos afim de elucidar as propriedades dos MIPs em nível molecular, modelando os complexos T+MF.

Em nível quântico, a Teoria do Funcional da Densidade (DFT) foi o método adotado para obter as energias eletrônicas e propriedades estruturais com o funcional de troca e correlação M062X. O funcional M062X foi escolhido devido a sua boa descrição das interações de dispersão de London cruciais para a formação de complexos não-covalentes.³⁹ O conjunto de funções de base aplicado foi o 6-31G(d,p) para representação dos orbitais atômicos que formarão os orbitais moleculares. O modelo M062X/6-31G(d,p) será adotado devido ao seu sucesso no estudo de outros MIPs relatados na literatura com um bom compromisso entre acurácia/custo computacional.⁴² Os cálculos de otimização foram feitos para as moléculas individualmente e depois para as suas interações afim de atestar que todas as estruturas

correspondem a um mínimo local na superfície de energia potencial, assim utilizou-se o pacote de química computacional Gaussian16.⁵⁰

Para simular a interação não-covalente e realizar os cálculos energéticos e vibracionais, as moléculas foram colocadas sob o mesmo plano, utilizando o programa GaussView 6.0. É importante ressaltar que o posicionamento delas depende exclusivamente do usuário do programa, sendo necessário ter em mente alguns aspectos químicos para favorecer a interação de interesse. Dessa forma, considerando que a ligação de hidrogênio (H) consiste em uma interação intermolecular, onde o hidrogênio está ligado a um outro átomo com caráter bastante negativo, o objetivo era criar ligação entre o H e os possíveis átomos do grupo FON. Entretanto, esse tipo de ligação não está restrita apenas a esses elementos, pois outros grupos que apresentam eletronegatividade elevada também podem atrair o hidrogênio. Portanto, o posicionamento foi feito para favorecer a ligação H-FON e com o Mapa de Potencial Eletrostático (MEP), que atuou como um guia para o posicionamento inicial dos complexos.

Para tornar o processo de criação da estrutura inicial dos potenciais complexos T+MF, foi realizada uma simulação clássica através do programa PcModel 10.0 empregando o campo de força MMFF94. Assim, a partir do posicionamento arbitrário (guiado pelos MPEs), a orientação e geometria mais refinadas são calculadas visando a formação de um sistema estável. O complexo mais estável obtido nesta triagem de simulação clássica, foi então otimizada com o método DFT em nível M062X/6-31G(d,p).

Para avaliar a energia de interação, os cálculos foram conduzidos de modo a avaliar a melhor razão T:MF, utilizando a seguinte expressão para a energia do complexo:

$$\Delta E = E_{T-nMF} - (E_T + nE_{MF}) \quad (4)$$

em que $n = 1, 2, 3$ é a quantidade de MFs incluídos no cálculo, E_{T-nMF} é energia do complexo pré-polimerização otimizado e E_T e E_{MF} , são as energias do *template* e do monômero funcional, respectivamente, quando infinitamente separados, na geometria do complexo. A energia de interação ΔE_1 entre os complexos pré-polimerização e o agente de ligação cruzada (ALC) será calculada através da Equação 5:

$$\Delta E_1 = E_{T-nMF-AGL} - (E_{T-nMF} + E_{ALC}) \quad (5)$$

O processo de impressão molecular se dá geralmente em um solvente, precisando ser incluído (pelo menos de maneira aproximada) para contabilizar o efeito da energia de solvatação. O modelo de solvente contínuo polarizável (*Polarizable Continuum Model*), especificamente o IEFPCM, que é o modelo padrão dentro do programa Gaussian16. A energia de interação em solução ΔE_{solv} empregando quatro solventes diferentes (acetonitrila, diclorometano, dimetilsulfóxido e tetrahidrofurano) foi calculada através da Equação 6:

$$\Delta E_2 = \Delta E - \Delta E_{solv} \quad (6)$$

Todos os cálculos descritos foram corrigidos pelo erro de superposição de base (*Basis Set Superposition Error BSSE*) pelo método *CounterPoise*. Por fim, para a extração das propriedades termodinâmicas será utilizado o programa *GoodVibes*,⁵¹ que realiza correções quase-harmônica da entropia e entalpia do sistema. Visto que os cálculos realizados tratam as vibrações moleculares como um sistema massa-mola, uma aproximação limitada para modos vibracionais de baixa frequência.

Segundo Atkins e Friedman,⁵² na mecânica quântica as vibrações moleculares são tratadas utilizando a aproximação harmônica, na qual os movimentos dos átomos de uma molécula são modelados como oscilações periódicas em torno de suas posições de equilíbrio. Esta é a aproximação convencional adotada no pacote Gaussian16, programa utilizado para os cálculos que considerara as vibrações das moléculas como se fosse um sistema massa-mola. No entanto, essa forma de análise é uma simplificação que assume que o potencial de energia é perfeitamente parabólico, o que não é sempre o caso, como mostrado na Figura 7 que representa um esboço do comportamento de um oscilador harmônico através de um gráfico da energia versus o deslocamento.

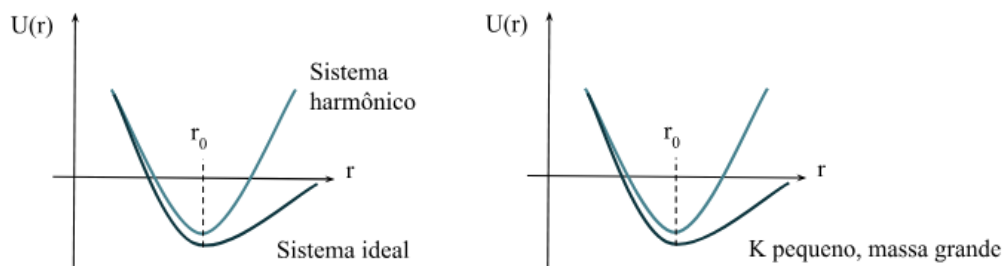


Figura 7. Comportamento de um sistema harmônico ideal versus um sistema real.

Visto que $U(r) = \frac{1}{2} K (r - r_0)^2$, quanto maior a constante de mola K , mais forte é a energia de interação e quanto menor, mais fraca ela será. Além disso, analisando também a frequência vibracional tem-se que $f = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{K}{M}}$, ou seja, quanto maior a massa do sistema, menor a frequência e vice-versa. Essa análise é importante visto a maioria das espécies químicas em estudo são volumosas, além de que a ligação de hidrogênio não é tão forte, em comparação por exemplo, a uma ligação covalente e iônica. Portanto, a interação entre as moléculas tende a divergir do comportamento massa-mola e por consequência, as frequências experimentais tendem a ser muito diferentes das frequências reais. A correção quase-harmônica é uma modificação para a abordagem padrão do Gaussian16 para incluir efeitos da não-linearidade e desvios do comportamento estritamente harmônico.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. Mapa de potencial eletroestático

O mapa de potencial eletroestático consiste em uma representação visual da distribuição do potencial eletroestático ao redor de uma molécula. Ele é utilizado para entender como a carga está distribuída em uma molécula e assim prever a interação dessa molécula com outras. Dessa forma, o primeiro passo do trabalho foi gerar o MEP das espécies químicas em estudo a fim de guiar o posicionamento inicial dos sistemas T-MF visando as ligações hidrogênio, conforme apresentado na Figura 8. O segundo passo, foi orientar e aproximar os monômeros de modo a maximizar os possíveis contatos estabilizadores, guiados pelos MEPs. O posicionamento das moléculas foi apenas arbitrário no início, após as otimizações, as moléculas assumiram a conformação mais estável com relação a interação estabelecida.

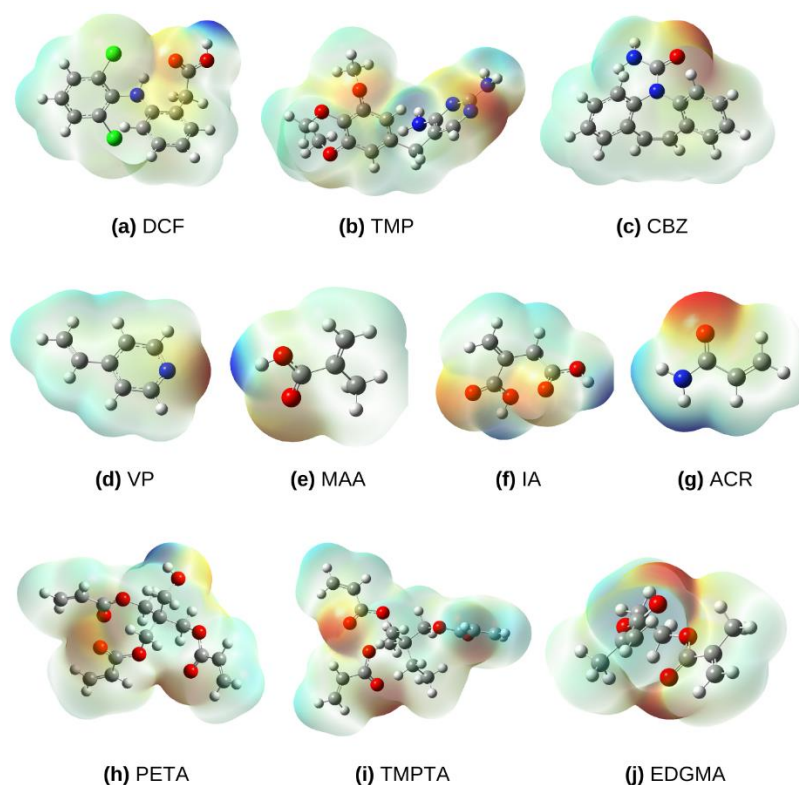


Figura 8. Mapa potencial eletroestático das espécies químicas em estudo calculadas no vácuo, sendo elas (a) diclofenaco, (b) trimetropina, (c) carbamazepina, (d) vinilpiridina, (e) ácido metacrílico, (f) ácido itacônico, (g) acrilamida, (h) tetracrilado de pentaeritritol, (i) triacrilato de trimetilpropano e (j) dimetilmetacrilato de etilenglicol.

O MEP é codificado por cores que representam diferentes valores de potencial eletrostático. Dessa forma, a cor vermelha indica regiões de alta densidade de carga negativa (potencial negativo), enquanto o azul representa regiões de alta densidade de carga positiva (potencial positivo).

Assim, pode-se observar que o oxigênio atrai fortemente os elétrons para si devido à sua alta eletronegatividade, o que gera uma concentração de carga negativa ao redor dele. Isso faz com que a região ao redor do oxigênio apareça em vermelho no MEP. Por outro lado, o átomo de hidrogênio é menos eletronegativo e, em geral perde densidade eletrônica para o átomo ao qual está ligado (como o oxigênio). Isso faz com que a região ao redor dele tenha uma menor densidade eletrônica, representada pela cor azul.

5.2. Energias de Interação

O impacto da polaridade do solvente e da proporção T-MF na energia de interação dos complexos pré-polimerização. Isso foi realizado para cada molécula molde de maneira separada para melhor exposição dos resultados. O reconhecimento molecular baseou-se na interação intermolecular estabelecida entre a molécula *template* e o monômero funcional. Nesse contexto, o estudo teórico permitiu realizar análises sobre a pré-polimerização da acrilamida (ACR), do ácido itacônico (IA), do ácido metacrílico (MAA) e da vinilpiridina (VP) ao formarem um sistema T-MF com os fármacos selecionados.

Começando com a trimetoprima (TMP), com base nos gráficos de energia de interação para TMP mostrados na Figura 9, corrigidos com o *counterpoise*, observa-se que o solvente exerceu influência sobre os sistemas estudados. Em todas as proporções, notamos que o complexo mais estável com a TMP ocorre com o monômero IA. E também para todas as proporções, o solvente mais estabilizador foi o THF. Interessante notar na Fig. 9, que o segundo complexo mais estável com a TMP foi com o MF MAA.

Com relação à proporção MF empregado, vemos que o complexo se estabiliza com o aumento na concentração de MF. Entretanto, é notável que a energia de estabilização não é aditiva, isto é, a energia de interação na proporção 1:3 não é o triplo de 1:1 e a proporção 1:2 não é dobro da proporção de 1:1.

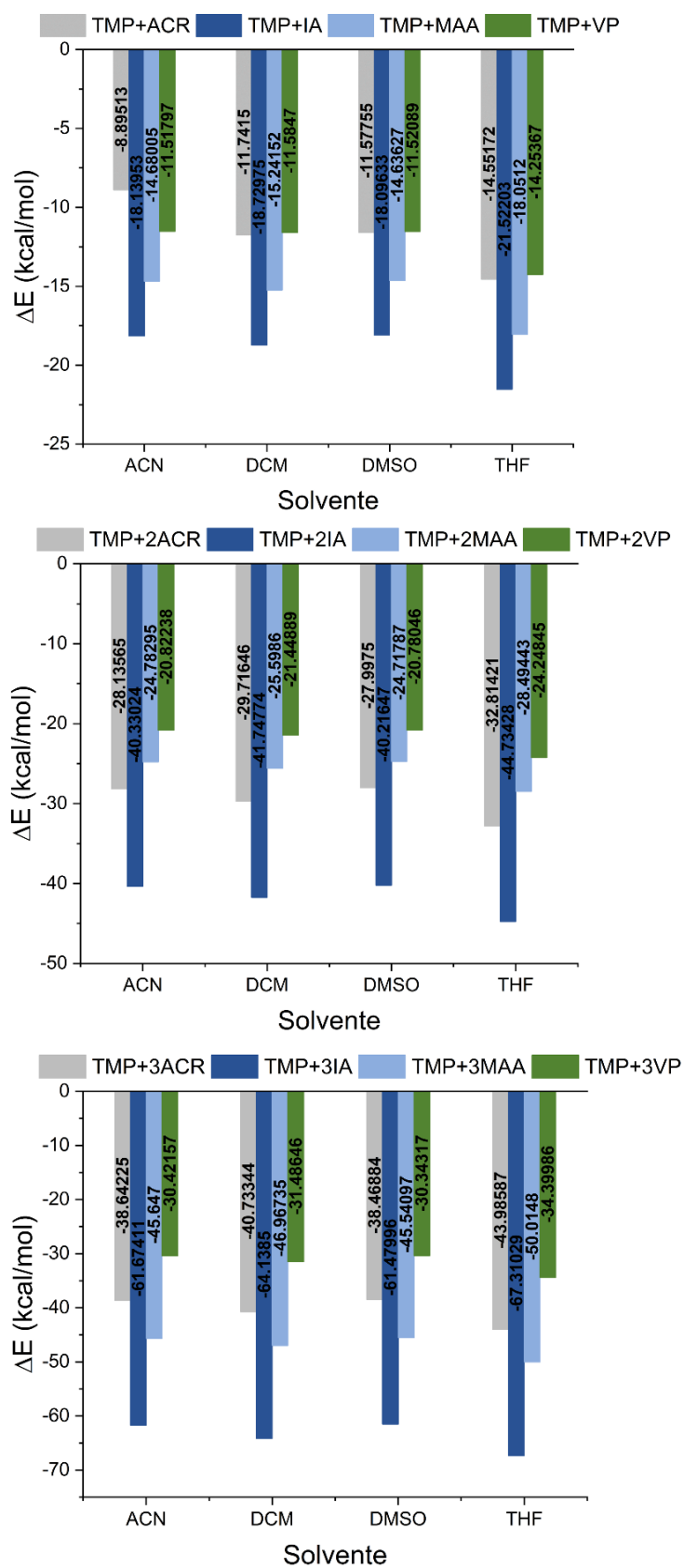


Figura 9. Energia de interação referente a molécula do TMP com monômeros funcionais na proporção 1:1, 1:2 e 1:3.

Para formar MIPs não-covalentes específicos para TMP, o solvente THF foi identificado como o mais favorável à formação dos complexos de pré-polimerização, evidenciado pela formação de um complexo significativamente estável, com base no ΔE mais negativo. Em contraste, na proporção 1:1, o solvente ACN mostrou-se, na maioria das vezes, o menos favorável à formação dos complexos, com exceção do sistema TMP + MAA, onde o solvente DMSO teve a maior influência na energia de ligação. Nos sistemas 1:2 e 1:3, o DMSO revelou-se o menos propício para a formação de complexos de pré-polimerização. Os cálculos revelam que a proporção 1:3 é a mais indicada por dar grande estabilidade ao complexo permitindo a formação de poros mais seletivos ao MIP resultante.

Os resultados obtidos com o *template* DCF, mostram que em baixas proporções todos os MFs são aproximadamente equivalentes na formação dos complexos. Porém, com o aumento da proporção, o MF IA, mais uma vez, destaca-se como o mais adequado para moldar este fármaco. Nesse caso, os sistemas demonstraram variações significativas de sensibilidade em função das mudanças de solvente, especialmente à medida que o número de monômeros funcionais aumentou (ver Figura 10). Dessa forma, na proporção 1:1, o sistema mais sensível foi o DCF + IA. Na proporção 1:2, o sistema DCF + 2ACR apresentou maior sensibilidade, enquanto na proporção 1:3, foi o DCF + 3MAA que se mostrou mais suscetível às variações de solvente.

Adicionalmente, confirmou-se que o solvente THF continua sendo o mais favorável à formação de complexos de pré-polimerização do estudo, desempenhando um papel crucial na eficiência da síntese dos MIPs. Por outro lado, o DMSO reafirmou-se como o menos adequado para esse caso de síntese de polímeros direcionados à detecção de contaminantes emergentes. Essa observação reforça a importância da escolha do solvente na otimização dos MIPs para aplicações específicas.

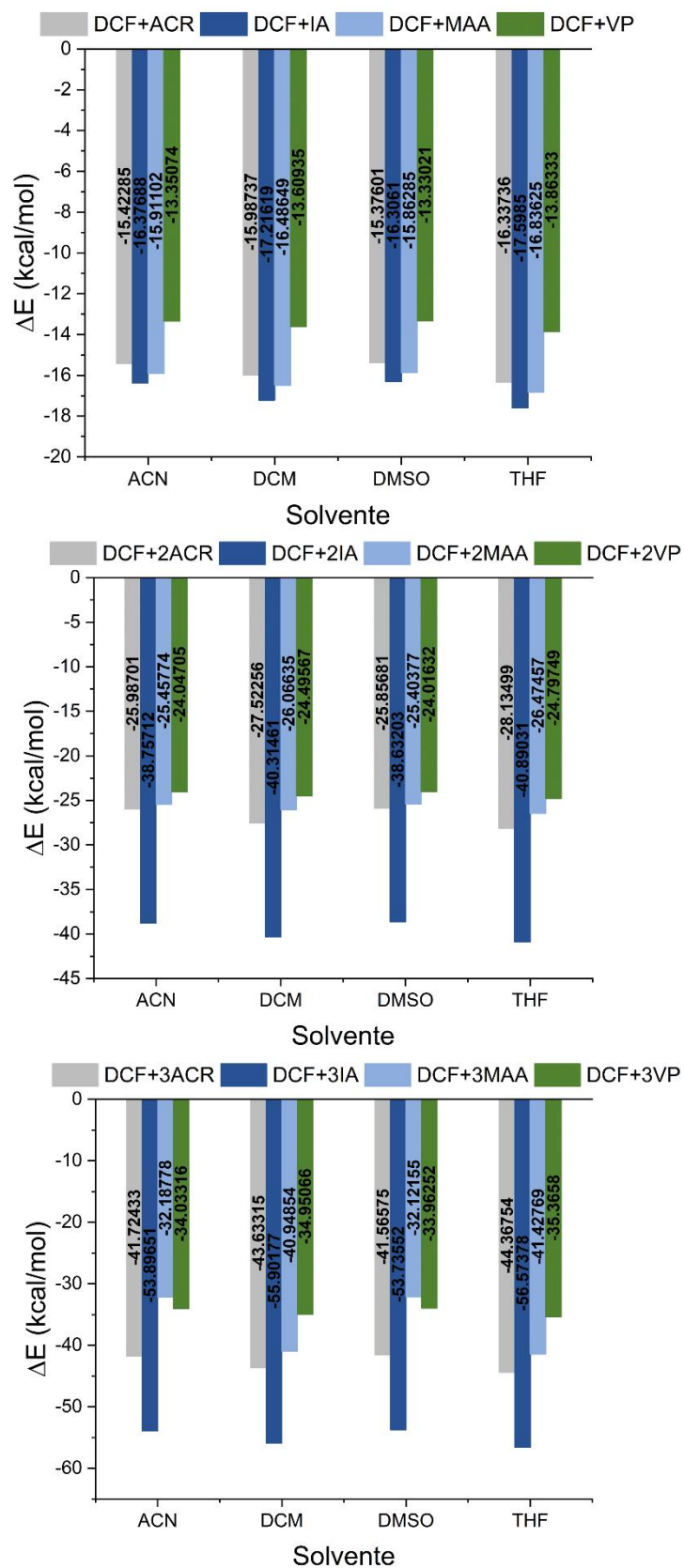


Figura 10. Energia de interação referente a molécula do DCF com monômeros funcionais na proporção 1:1, 1:2 e 1:3.

Por fim, com relação CBZ, verificou-se que os sistemas demonstraram variações significativas de sensibilidade em função das mudanças de solvente, especialmente à medida que o número de monômeros funcionais aumentou (ver Figura 11). Dessa forma, na proporção 1:1, o sistema mais sensível foi o CBZ + IA. Além disso, as energias de interação entre CBZ + IA e CBZ + MAA foram bem próximas entre si. Já na proporção 1:2, o sistema CBZ + 2ACR apresentou maior sensibilidade, enquanto na proporção 1:3, foi o CBZ + 3MAA que se mostrou mais suscetível às variações de solvente.

Adicionalmente, confirmou-se que o sistema CBZ + IA sendo o mais interativo e o solvente THF continua sendo o mais favorável à formação de complexos de pré-polimerização nesse estudo, desempenhando um papel crucial na eficiência da síntese dos MIPs. Assim observou-se que o uso de um solvente polar médio (THF) formou uma interação ideal entre um *template* e um monômero e desenvolveu um local de impressão uniforme no MIP. Por outro lado, o DMSO reafirmou-se como o menos adequado para essa síntese de polímeros direcionados à detecção de contaminantes emergentes.

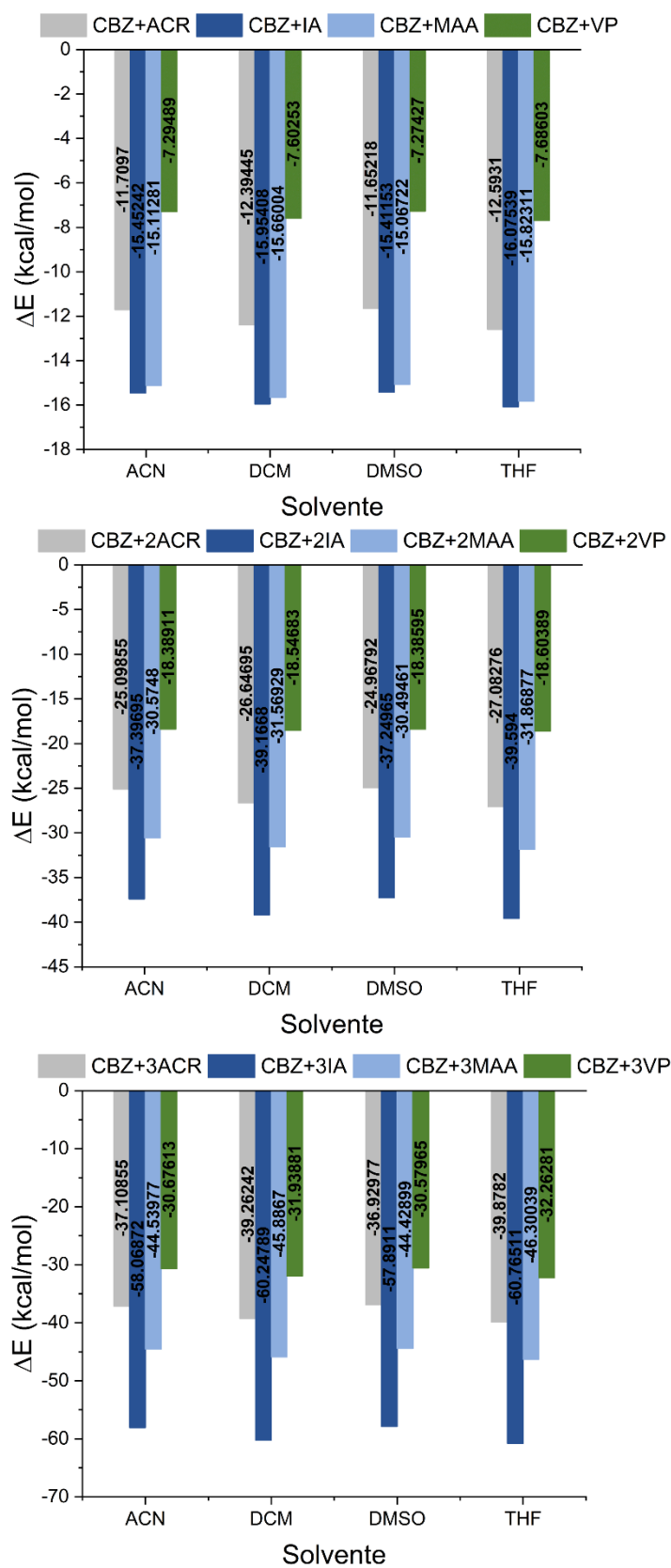


Figura 11. Energia de interação referente a molécula do CBZ com monômeros funcionais na proporção 1:1, 1:2 e 1:3.

Foram exploradas as polaridades dos solventes. Assim, todos os solventes utilizados são classificados como polares próticos e suas respectivas constantes dielétricas são apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1. Constante dielétrica dos solventes em estudo.⁵³

Solvente	Constante dielétrica (ϵ)
Dimetilsulfoxido	48,9
Acetonitrila	36,7
Diclorometano	8,9
Tretaidrofurano	7,6

A partir da análise da variação de energia em função do solvente, comprovou-se que a polaridade desempenhou um papel crucial ao fornecer o ambiente adequado para a formação de MIP, como previsto em literatura.^{54,55,56} Além disso, essa análise é essencial também para demonstrar a competição entre solvente e sistema T-MF com relação as ligações de hidrogênio, tendo em vista que a interação entre solvente e molécula *template* favorecida afeta diretamente a eficiência da impressão molecular. Se o solvente interferir demais, as interações específicas que são necessárias para o reconhecimento seletivo das moléculas molde podem ser enfraquecidas ou desfeitas, afetando diretamente a seletividade e a eficiência dos MIPs. Assim, observou-se que quanto maior a polaridade do solvente, maior a sua capacidade de solvatar as moléculas (observar a Tabela 1), diminuindo a disponibilidade de sítios de interação para a formação de complexos entre o polímero e a molécula *template*.

Outra consequência em relação à polaridade do solvente é a questão da blindagem das interações. Um solvente com alta constante dielétrica cria um campo elétrico oposto ao campo gerado pelas cargas das moléculas, reduzindo a força de atração entre elas. Considerando o cenário do estudo de MIPs, os solventes mais polares protegem o local de interação molecular e enfraquece a forte interação entre o monômero e o *template*, fazendo com que a capacidade de reconhecimento molecular do MIP diminua.^{29,57}

Assim, a literatura aponta que solventes menos polares favorecem a formação dos complexos e isso pode ser observado neste trabalho, concluindo que os solventes menos polares THF e DCM favoreceram mais a pré-polimerização tendo em vista o aumento energético para valores mais negativos. Para os solventes mais polares ACN e DMSO, a energia observada foi

menor, o que indica uma competição no meio reacional entre o próprio solvente e o monômero funcional para efetuar as interações de van der Waals com a molécula *template*.

5.3. Estabilidade do complexo de pré-polimerização

No efeito do aumento das proporções T-MF (rever Figuras 9, 10 e 11), observa-se que mais sítios de interação estão disponíveis para interagir com a molécula *template*. Isso resulta em uma maior energia de interação, e percebe-se que as novas interações são majoritariamente atrativas, isto é, a energia aumenta no sentido negativo. Vale ressaltar que a adição de mais monômeros funcionais tende a estabilizar o complexo formado, uma vez que o aumento no número de interações favoráveis gera um sistema mais energeticamente estável. Essa maior estabilização reflete em uma energia de ligação mais alta, pois o sistema se encontra em um estado mais favorável energeticamente, devido à presença de múltiplas interações que contribuem para a manutenção do complexo.^{58,59}

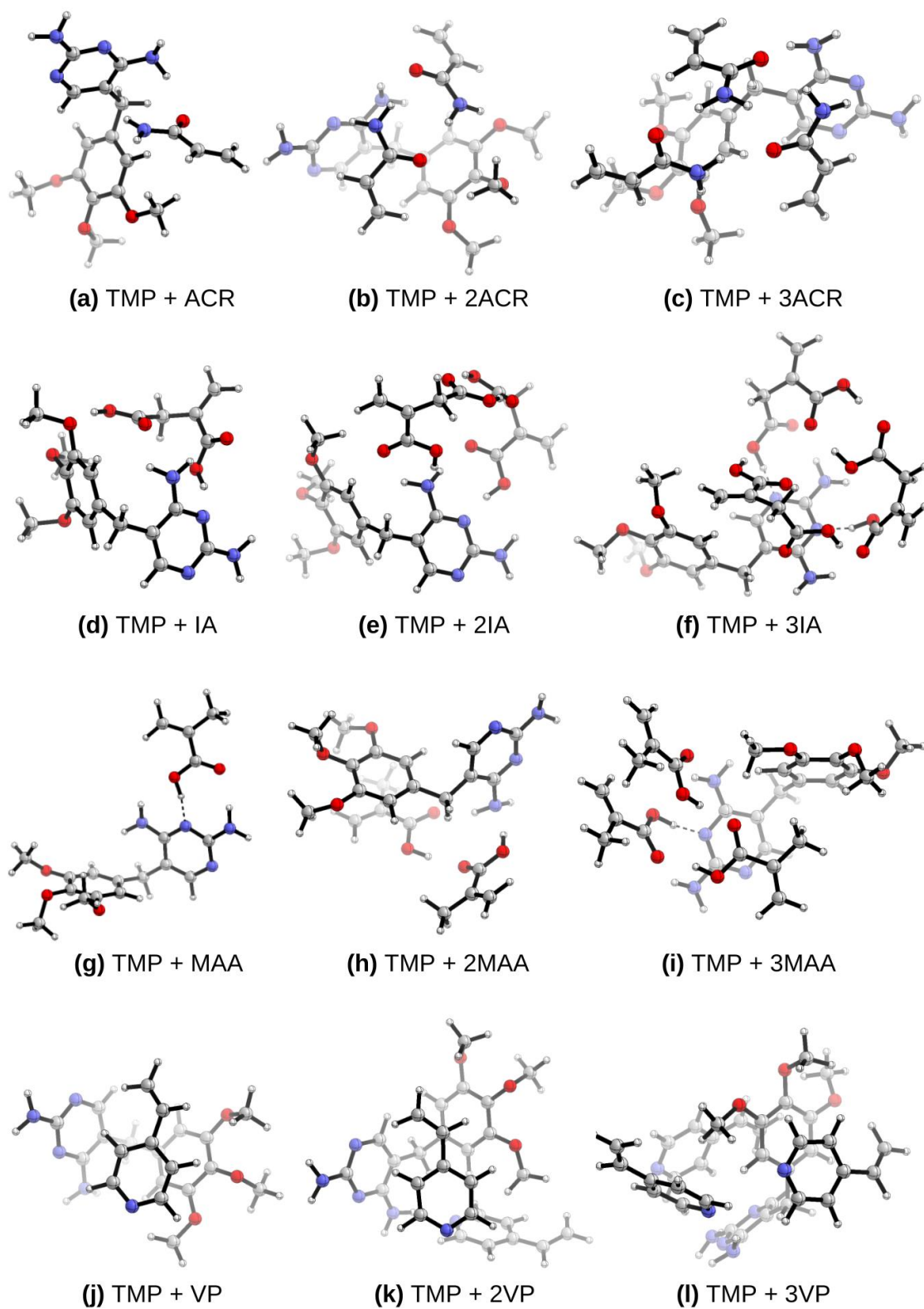


Figura 12. Sistemas T-MF da trimetropina, sendo (a) TMP + ACR, (b) TMP + 2ACR, (c) TMP + 3ACR, (d) TMP + IA, (e) TMP + 2IA, (f) TMP + 3IA, (g) TMP + MAA, (h) TMP + 2MAA, (i) TMP + 3MAA, (j) TMP + VP, (k) TMP + 2VP, (l) TMP + 3VP.

Analisando os casos da TMP apresentados na Figura 12, observa-se que com o aumento de monômeros funcionais, ocorre uma mudança na geometria nos sistemas a fim favorecer as interações e diminuir as repulsões, de modo que as moléculas se posicionam de maneira a maximizar a distância entre si, resultando em uma configuração de menor energia. Um exemplo é o sistema entre TMP-IA, no qual a adição de mais uma molécula de ácido itacônico (Figura 12.h) faz com o grupo mais volumoso da trimetropina se distorça. Outro exemplo que pode ser citado é no caso dos sistemas com VP, assim observa-se o empilhamento π entre o anel presente na estrutura da vinilpiridina e o que compõe a trimetropina (Figura 12 de j até l), sendo esse tipo de conformação intramolecular ocorre comumente entre compostos aromáticos e sistemas conjugados de elétrons π .⁶⁰

Por fim, analisando a interação *template*-monômero (rever Figura 9), observa-se que a VP apresentou a pior interação com a TMP e o IA a melhor. Isso pode ser justificado olhando para estruturas das moléculas envolvidas. A vinilpiridina possui apenas um sítio de ligação, dificultando o estabelecimento de múltiplas ligações da mesma forma que o ácido itacônico. Na Figura 13 é possível perceber que o sítio de interação mais importante da vinilpiridina se encontra no anel aromático piridínico, atuando como um acceptor de ligação de hidrogênio. No caso do ácido itacônico, ele é diprótico acceptor insaturado, que deriva suas propriedades químicas únicas da conjugação de um de seus dois átomos grupos de ácido carboxílico com seu grupo metileno, assim os dois grupos carboxila (-COOH) são os principais sítios de ligação de hidrogênio. O oxigênio carbonílico (-C=O) pode atuar como um acceptor de ligações de hidrogênio, aceitando um próton (H^+) de um doador de hidrogênio, enquanto o hidrogênio do grupo hidroxila (-OH) pode formar ligações de hidrogênio com outros átomos eletronegativos, como oxigênio ou nitrogênio de outras moléculas.

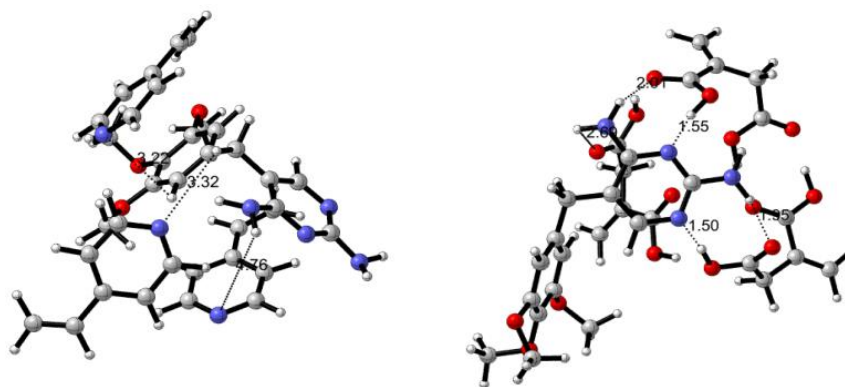


Figura 13. TMP com 3VP em THF e TMP com 3IA em THF.

A trimetropina é uma substância básica (pKa 7,12)⁶¹ tendo vista o que ela contém grupos funcionais amina (NH₂), que são capazes de aceitar prótons (H⁺). Além disso, o vinilpirina também é básica (pKa 5,62)⁶² tendo em consideração que o anel piridínico contém um átomo de nitrogênio, que possui um par de elétrons livres, logo o monômero funcional também é capaz de aceitar prótons (H⁺) e com o Desta forma, o caráter ácido-básico também pode justificar a pior interação com VP e a melhor interação com o ácido itacônico. Os grupos carboxila (-COOH) são responsáveis pelas propriedades ácidas, assim em solução aquosa, esses grupos podem liberar prótons (H⁺).

A segunda melhor interação foi com o MAA, ou seja, o ácido metacrílico que possui um sítio de ligação de hidrogênio que também é o grupo carboxila que permite duas ligações de hidrogênio além de tecer o caráter ácido da estrutura. A acrilamida foi o segundo pior monômero funcional, sendo que está também é levemente básica devido à presença do grupo amida, que contém um átomo de nitrogênio com um par de elétrons livres, capaz de aceitar prótons, embora essa basicidade seja fraca devido à ressonância com o grupo carbonila.

Nesse caso, a ACR possui a mesma quantidade sítios de ligação de hidrogênio que o MAA, sendo eles o grupo amida (-CONH₂). Assim, o oxigênio da carbonila pode atuar como um aceptor de ligação de hidrogênio, aceitando prótons de doadores de hidrogênio, como grupos -OH ou -NH. Por outro lado, os hidrogênios do grupo amida podem atuar como doadores de ligação de hidrogênio. Contudo, por ser levemente básica, a sua interação com a TMP é mais desfavorecida, justificando assim ser o terceiro monômero funcional no quesito energia de interação.

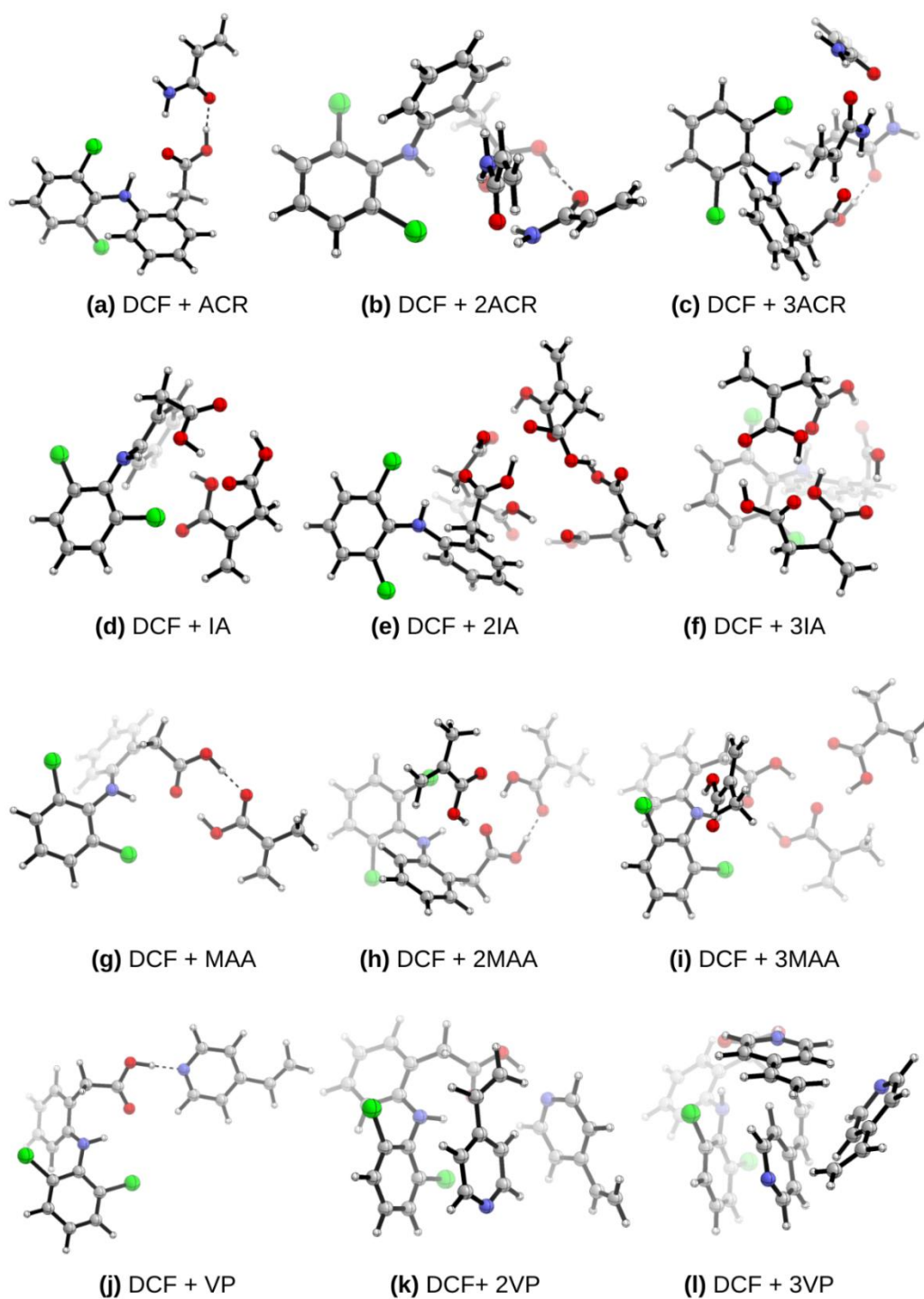


Figura 14. Sistemas T-MF do diclofenaco, sendo (a) DCF + ACR, (b) DCF + 2ACR, (c) DCF + 3ACR, (d) DCF + IA, (e) DCF + 2IA, (f) DCF + 3IA, (g) DCF + MAA, (h) DCF + 2MAA, (i) DCF + 3MAA, (j) DCF + VP, (k) DCF + 2VP, e (l) DCF + 3VP.

Analisando os casos do DCF apresentados na Figura 14, observa-se novamente a mudança de conformação nos sistemas à medida que a quantidade de monômeros funcionais

umenta visando a maior estabilidade. Nesse caso, o exemplo que pode ser citado é a Figura 14.a até 14.c onde nota-se que a ligação entre o nitrogênio e ao anel aromático se distorce com a acréscimo de mais moléculas de acrilamida. O mesmo também pode ser observado com clareza no caso da vinilpirina (Figura 14.j até 14.l). Além disso, pode-se citar novamente o empilhamento pi que ocorre no anel aromático do cloro. Essa conformação não é a mais adequada para o estudo visto que buscou-se as energia de ligação entre ligações de hidrogênio, justamente por isso na conformação inicial arbitrária a vinilpiridina foi posicionada afastada do anel que contém o cloro, mas que após a otimização do sistema, o monômero se deslocou para formar um empilhamento pi com essa parte da molécula. Na Figura 14.l vemos que as moléculas de VP, na proporção 1:3, interagem entre si através de forças do tipo $C - H \cdots \pi$, um tipo de força intermolecular.^{63,64}

As geometrias observadas podem ser justificadas reconhecendo que o cloro é um substituinte eletronegativo que pode induzir uma polarização nos anéis aromáticos, criando regiões de densidade eletrônica, o que afeta a forma como o anel interage com outros sistemas aromáticos. No caso do diclofenaco, o cloro pode contribuir para a distribuição da densidade eletrônica, favorecendo interações π - π com outros anéis aromáticos ou sistemas π . Portanto, a presença do halogênio fez com o anel seja mais propenso a interagir em um empilhamento π devido às mudanças na densidade eletrônica e possíveis interações estéricas favoráveis.⁶⁰

Por fim, analisando a interação *template*-monômero (rever Figura 10), observa-se que a VP apresentou a pior interação com a TMP e o IA a melhor. Novamente pode ser justificado pela estrutura química das moléculas investigadas sob estudo conforme discutido no caso TMP.

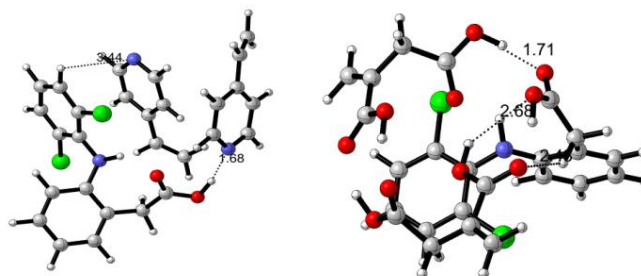


Figura 15. DCF com 3VP em THF e DCF com 3IA em THF.

Contudo, analisando o caráter ácido-básico percebe-se que o diclofenaco possui um ácido carboxílico (-COOH) em sua estrutura, o que confere acidez à molécula visto que este grupo pode doar H^+ . Dessa forma, o fármaco tendo caráter ácido interagiu melhor com um

monômero funcional também ácido, portanto nesse caso a acidez e basicidade não foi tão relevante, sendo o fator determinada mais importante pela disponibilidade de sítios de ligação de hidrogênio do ácido itacônico.

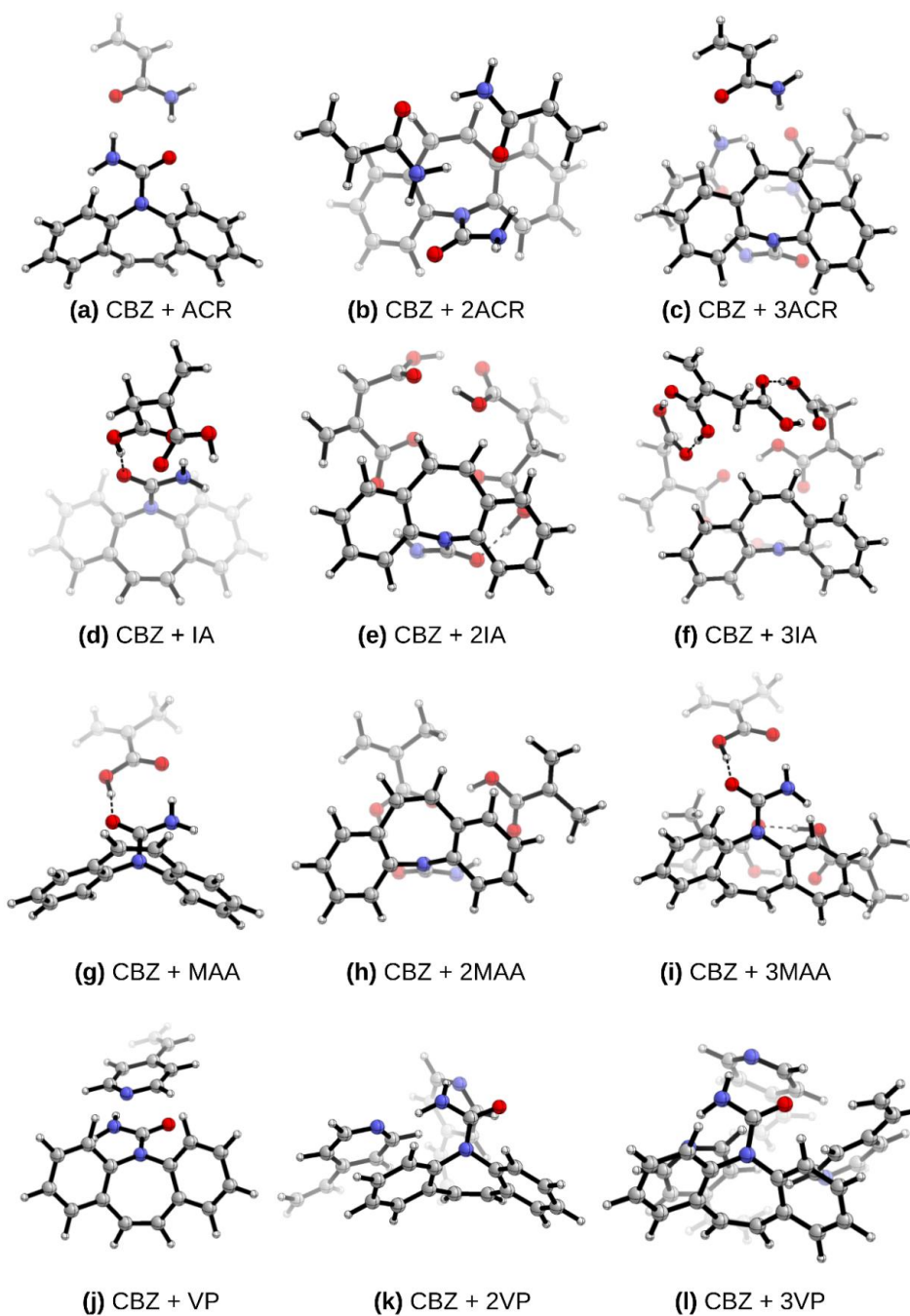


Figura 16. Sistemas T-MF da carbamazepina, sendo (a) CBZ + ACR, (b) CBZ + 2ACR, (c) CBZ + 3ACR, (d) CBZ + IA, (e) CBZ + 2IA, (f) CBZ + 3IA, (g) CBZ + MAA, (h) CBZ + 2MAA, (i) CBZ + 3MAA, (j) CBZ + VP, (k) CBZ + 2VP, e (l) CBZ + 3VP.

Analisando os casos da CBZ (ver Figura 16), observa-se que com o aumento de monômeros funcionais não afetou tanto a geometria nos sistemas visto que a carbamazepina é uma estrutura tricíclica rígida, composta por dois anéis benzênicos (aromáticos) fundidos a um anel de azepina, resultando um sistema conhecido como dibenzazepina. A rigidez é justificada devido à conjugação dos anéis aromáticos e à presença do átomo de nitrogênio no anel de azepina, impondo uma conformação fixa, sem tanta flexibilidade.⁶⁰ Portanto, as maiores variações de conformação proveram dos monômeros funcionais. Além disso, novamente nos sistemas com a vinilpiridina (Figura 16 de j até l) observa-se o empilhamento π entre os anéis aromáticos da VP e da CBZ.

Com relação a interação *template*-monômero (rever Figura 11), observa-se novamente que a VP apresentou a pior interação com a TMP e o IA a melhor. A discussão da disponibilidade de sítios de ligação dos monômeros funcionais supracitada também se aplicar a CBZ.

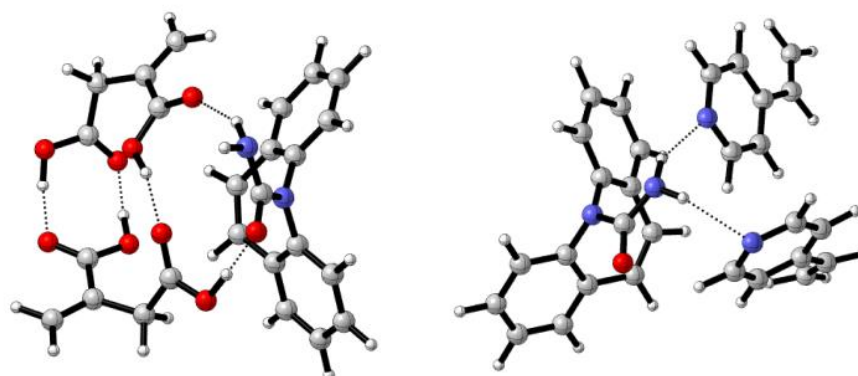


Figura 17. CBZ com 3VP em THF e CBZ com 3IA em THF.

E com relação ao caráter ácido-básico, carbamazepina possui caráter básico porque contém um grupo amida ($\text{C}=\text{O}-\text{NH}$) e um grupo imina ($-\text{C}=\text{N}-$), ambos no anel azepínico da estrutura tricíclica, assim o átomo de nitrogênio no anel imina pode aceitar um próton (H^+). Portanto espera-se também que ela interaja melhor com os monômeros ácidos e principalmente com o IA que possui mais sítios ligação e pior com os monômeros básicos, como a VP.

5.4. Termodinâmica da complexação

A análise termodinâmica é uma parte importante do estudo de MIPs. Mesmo que um certo monômero funcional demonstre uma grande afinidade para complexar com um *template*, os efeitos térmicos da condição de síntese podem afetar negativamente a formação dos

complexos de pré-polimerização, desta forma conduziu-se análises da termodinâmica da complexação para avaliar a espontaneidade do sistema com o aumento de temperatura, que incluem a correção quase harmônica (qH) da entropia e entalpia.

Para isso, fez-se o esboço dos gráficos de energia livre *versus* temperatura para os sistemas com CBZ, TMP e CBZ como todos os monômeros funcionais em suas diferentes proporções e solventes. Com base na Figura 18-23, observa-se um comportamento em comum para todos os sistemas: em temperaturas mais baixas e com uma quantidade menor de monômeros ligados ao *template*, mais espontâneo é a formação do complexo de pré-polimerização, visto que para essas situações a energia livre de Gibbs está mais negativa. Em situações diferentes desta, observa-se que a ligação entre o *template* e o monômero perde o caráter de espontaneidade.

Além disso, é importante lembrar que a equação fundamental que relaciona a energia livre de Gibbs (ΔG) a entalpia (ΔH) e a entropia (ΔS) é:

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

Derivando de ΔG em relação a ΔT , tem-se que: (7)

$$\frac{d\Delta G}{dT} = -\Delta S$$

Portanto, no gráfico ΔG x ΔT , a inclinação da reta indica a entropia (ΔS) do sistema. Se a inclinação for negativa, a entropia aumenta, e o sistema se torna mais desordenado. Se for positiva, a entropia diminui, o que significa maior ordem. Nos sistemas avaliados, ΔG aumenta com a temperatura, indicando que a complexação se torna menos espontânea em temperaturas mais altas. O resultado obtido também foi observado pelos autores Shen, F, Zhang, Q e Ren, X, e isto faz sentido visto que a síntese de MIPs em geral não ocorre em temperaturas elevadas, variando entre 40° C até 70° C,⁵³ produzindo polímeros com alta seletividade em comparação aqueles preparados em altas temperaturas.

Outra observação é que à medida que o número de espécies químicas nos sistemas aumenta, a entropia diminui, em módulo, consequência do aumento na complexidade das interações e nas possibilidades de arranjo dessas espécies. Isso pode ser observado ao analisar a inclinação das retas dos sistemas 1:1 para 1:3 como mostrado na Figura 18 e 19.

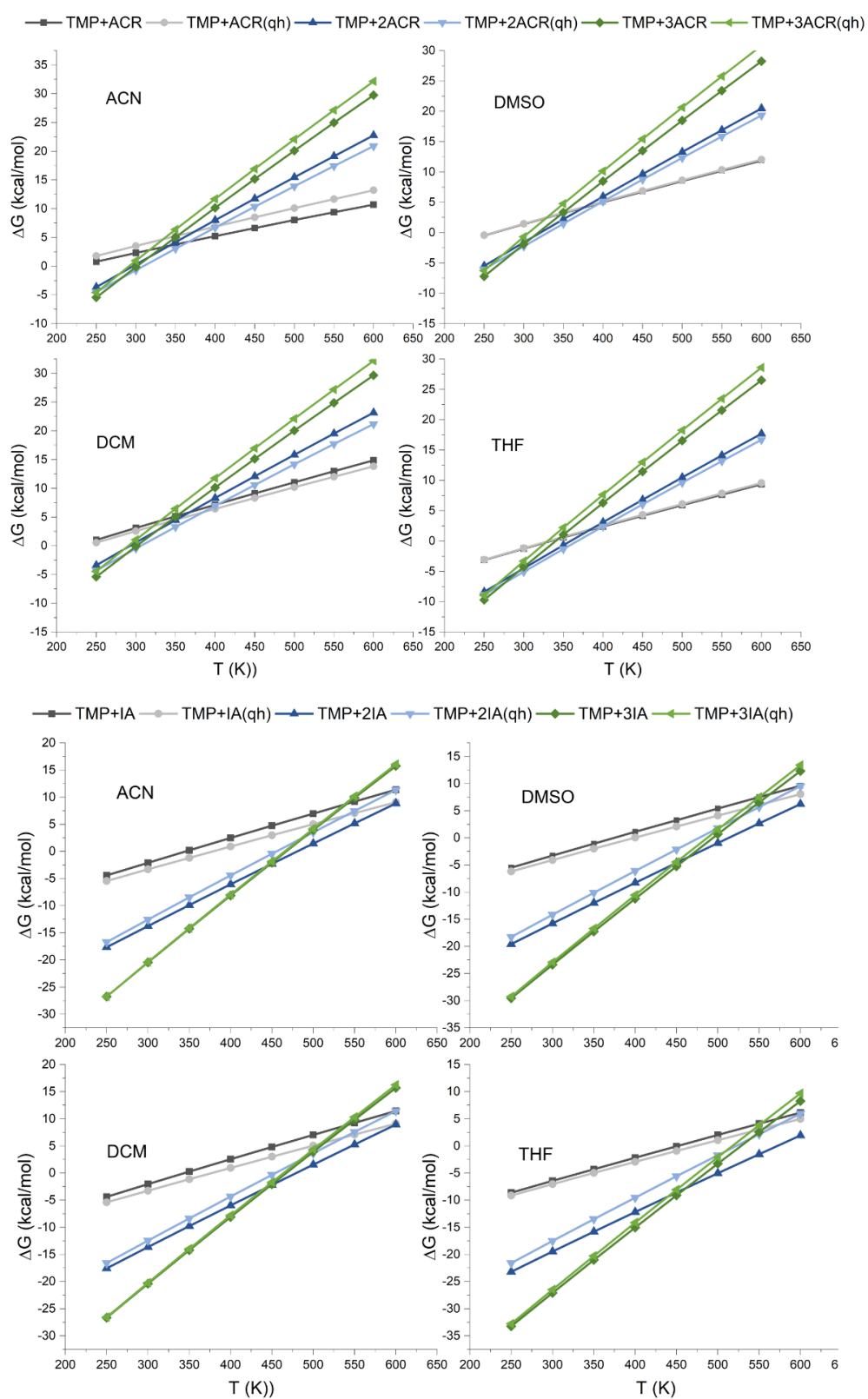


Figura 18. Energia livre de Gibbs para TMP com ACR e IA na proporção 1:1, 1:2 e 1:3.

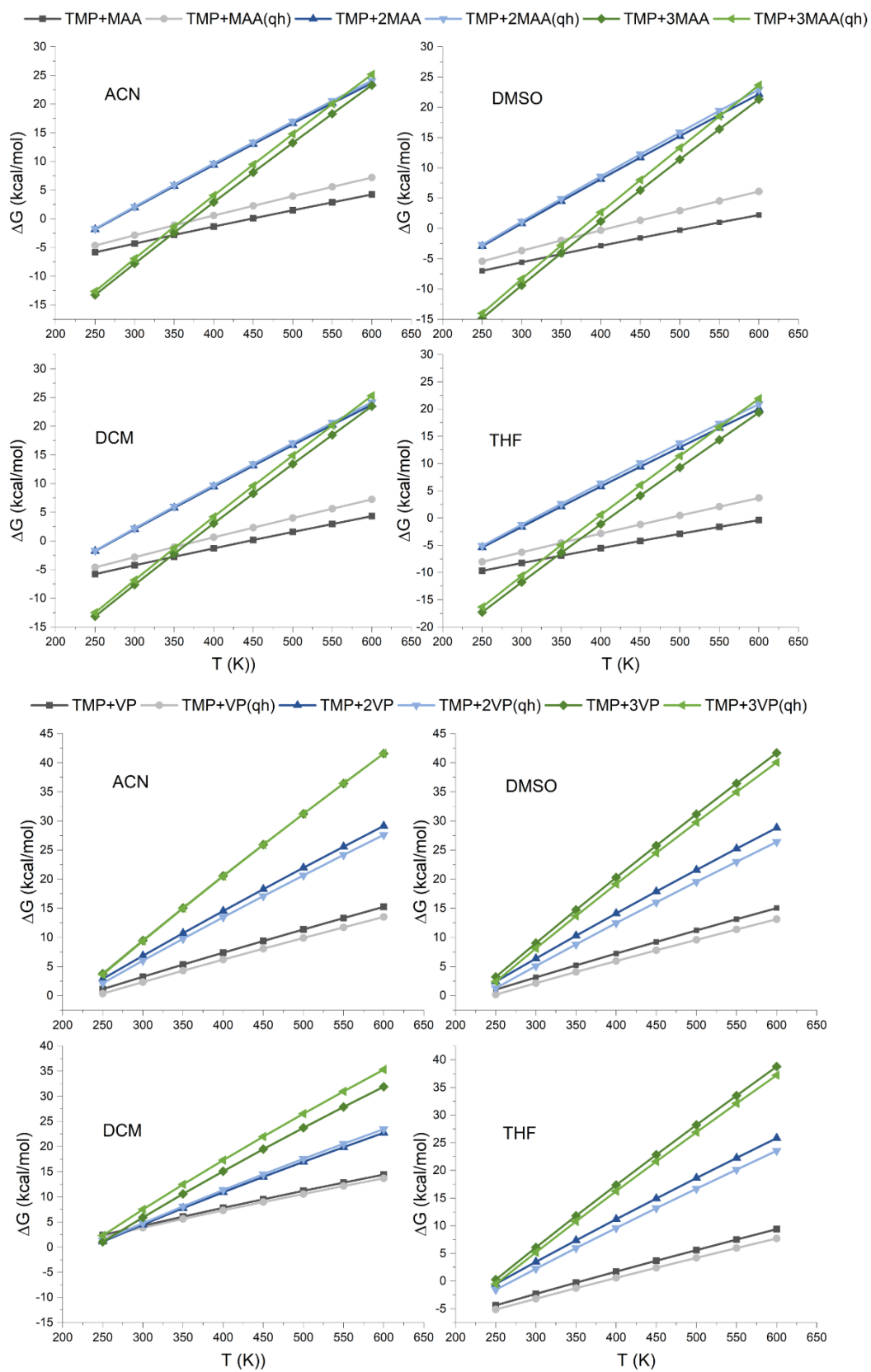


Figura 19. Energia livre de Gibbs para TMP com MAA e VP na proporção 1:1, 1:2 e 1:3.

Os gráficos de energia livre de Gibbs apresentam uma variação energética nas temperaturas de 273 K a 600 K. Ao analisar inicialmente os casos da TMP, observa-se que, quando a trimetoprima interage com apenas uma molécula de acrilamida, a correção quase-harmônica é praticamente nula nos solventes THF e DMSO. Em contrapartida, nos solventes DCM e ACN, essa correção se torna mais expressiva, com a acetonitrila apresentando a maior alteração. Com o aumento da proporção de monômero funcional para 1:2, os sistemas em DMSO e THF continuam a demonstrar correções quase-harmônicas pouco expressivas. No entanto, na proporção de 1:3, a correção foi significativa em todos os casos, o que era esperado, visto que, à medida que o número de moléculas no sistema aumenta, ocorre um aumento das interações intermoleculares, influenciando a dinâmica vibracional do sistema e desviando as vibrações do comportamento harmônico. No que diz respeito à espontaneidade do sistema, verifica-se que os sistemas em acetonitrila foram os únicos a iniciar com ΔG próximo de zero, enquanto todos os outros apresentaram valores iniciais negativos, sendo os sistemas em THF os mais espontâneos.

No caso da interação da TMP com o IA, a avaliação da energia de ligação indica que este foi o monômero funcional com o melhor desempenho, o que também é evidenciado na análise da energia livre de Gibbs, onde o ΔG inicial é o mais negativo em todos os casos (considerando proporções e solventes), sendo o THF novamente o melhor solvente. Além disso, foi observado que o sistema se mantém espontâneo por mais tempo com o aumento da temperatura, diferentemente dos casos com ACR e VP. Observa-se ainda que a correção quase-harmônica foi significativa nas proporções de 1:3, independentemente do solvente.

Na interação com o MAA, o segundo melhor monômero funcional, verifica-se que os gráficos também se iniciam com ΔG baixo, e que, neste caso, a correção quase-harmônica não influenciou a proporção de 1:2 em nenhum dos solventes. Por fim, na análise da interação entre TMP e VP, constata-se que a vinilpiridina foi o pior monômero funcional em termos de energia de interação, o que também se reflete na espontaneidade do sistema, onde a variação da energia livre de Gibbs se inicia em zero e aumenta expressivamente com o aumento da temperatura, atingindo os maiores valores de ΔG .

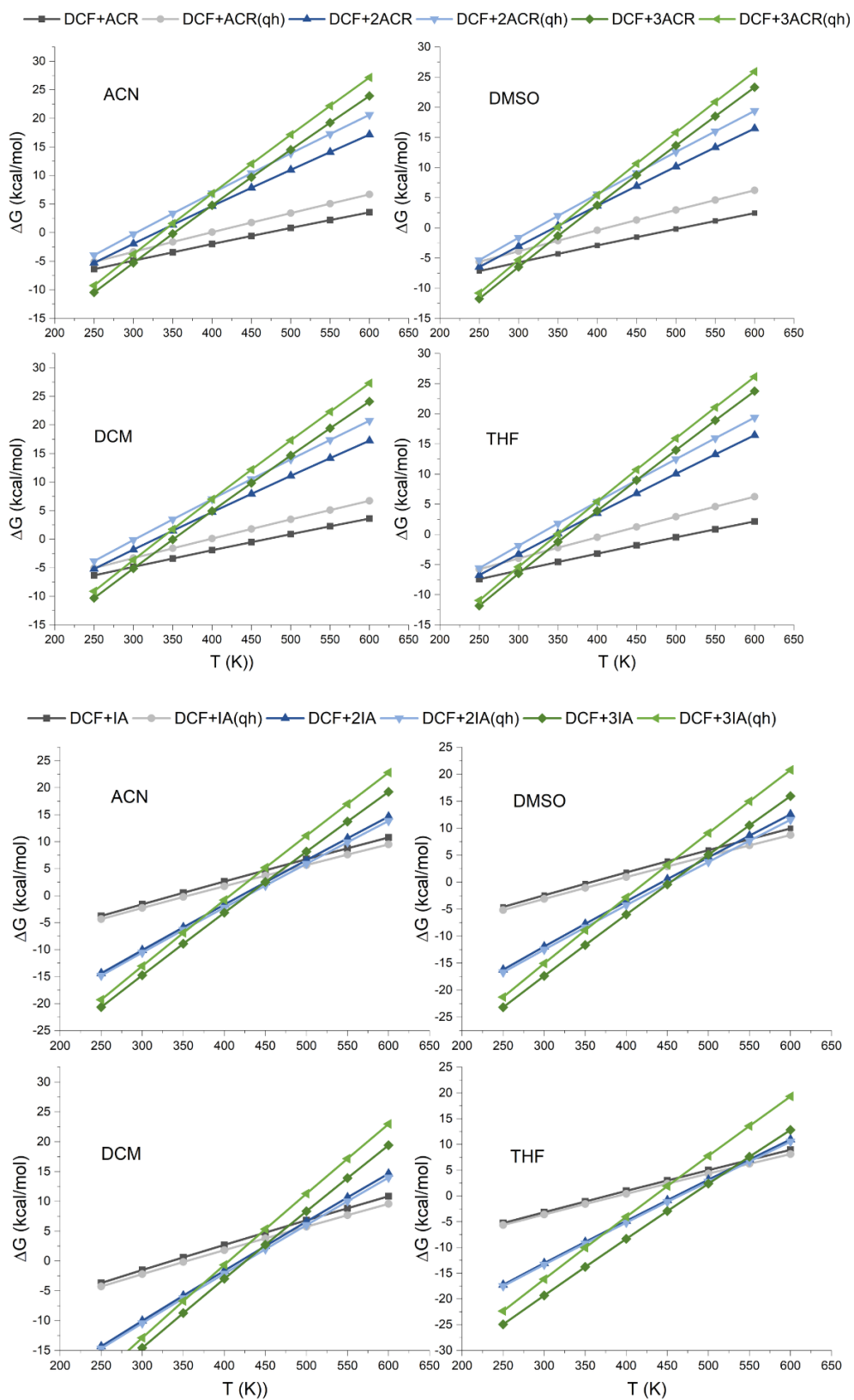


Figura 20. Energia livre de Gibbs para DCF com ACR e IA na proporção 1:1, 1:2 e 1:3.

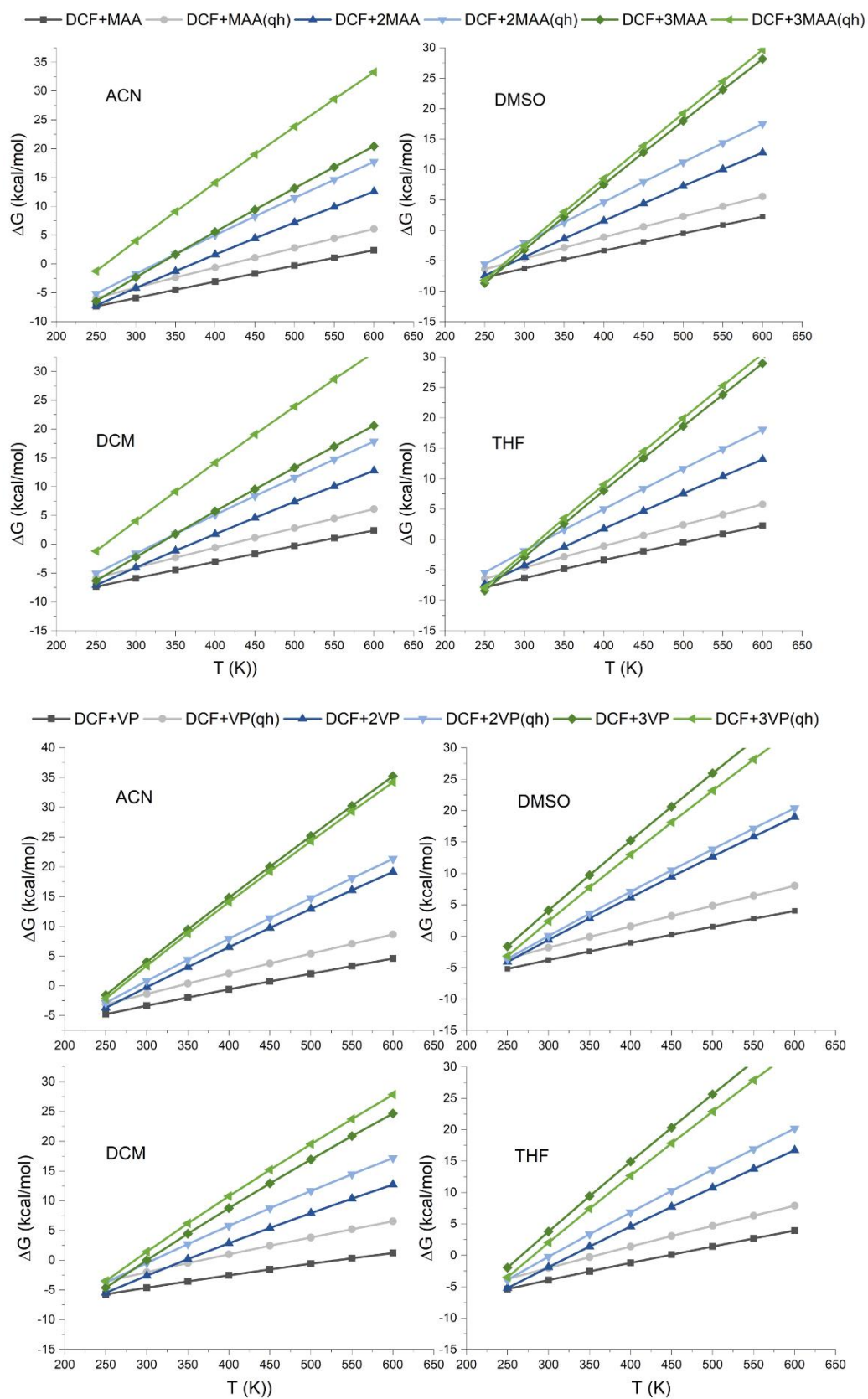


Figura 21. Energia livre de Gibbs para DCF com MAA e VP na proporção 1:1, 1:2 e 1:3.

No caso dos sistemas com DCF (Figuras 20 e 21), observa-se que nas interações do diclofenaco com a acrilamida, a correção quase-harmônica foi expressiva em todos os cenários, independentemente da proporção e do solvente utilizados. Além disso, os sistemas mais espontâneos foram aqueles com a proporção de 1:3, independentemente do solvente.

No que se refere à interação com o ácido itacônico, observam-se aspectos interessantes. Dado que ambas as moléculas interagentes possuem caráter ácido, diferentemente do observado com a TMP, a energia livre de Gibbs não apresentou valores tão negativos, corroborando com os resultados da energia de interação e indicando que a similaridade na natureza química entre as duas moléculas resulta em uma interação menos efetiva. Com relação às correções quase-harmônicas, estas também foram significativas em todos os sistemas analisados, considerando diferentes solventes. De maneira similar ao observado com a TMP, a proporção de 1:3 mostrou-se mais espontânea e favorável em comparação às proporções de 1:2 e 1:1.

Conforme mencionado na discussão de energia de interação, o MAA possui menos sítios de ligação em comparação ao ácido itacônico. Portanto, o gráfico de energia livre reflete que, neste caso, a interação também é menos espontânea devido à natureza ácido do monômero, e que o ΔG se inicia próximo de -5, refletindo o déficit de sítios de ligação quando comparado ao outro ácido. Comparando com a interação com a VP, observa-se que os gráficos também se iniciam próximos a -5, mesmo com a vinilpiridina apresentando uma estrutura volumosa com apenas um sítio de ligação no anel. Isso reforça a importância da natureza química sobre a espontaneidade da interação, visto de maneira geral ela foi o pior monômero funcional do estudo, contudo a natureza básica corrobora para uma espontaneidade parecida com o MAA, mesmo este tendo mais sítios de ligação.

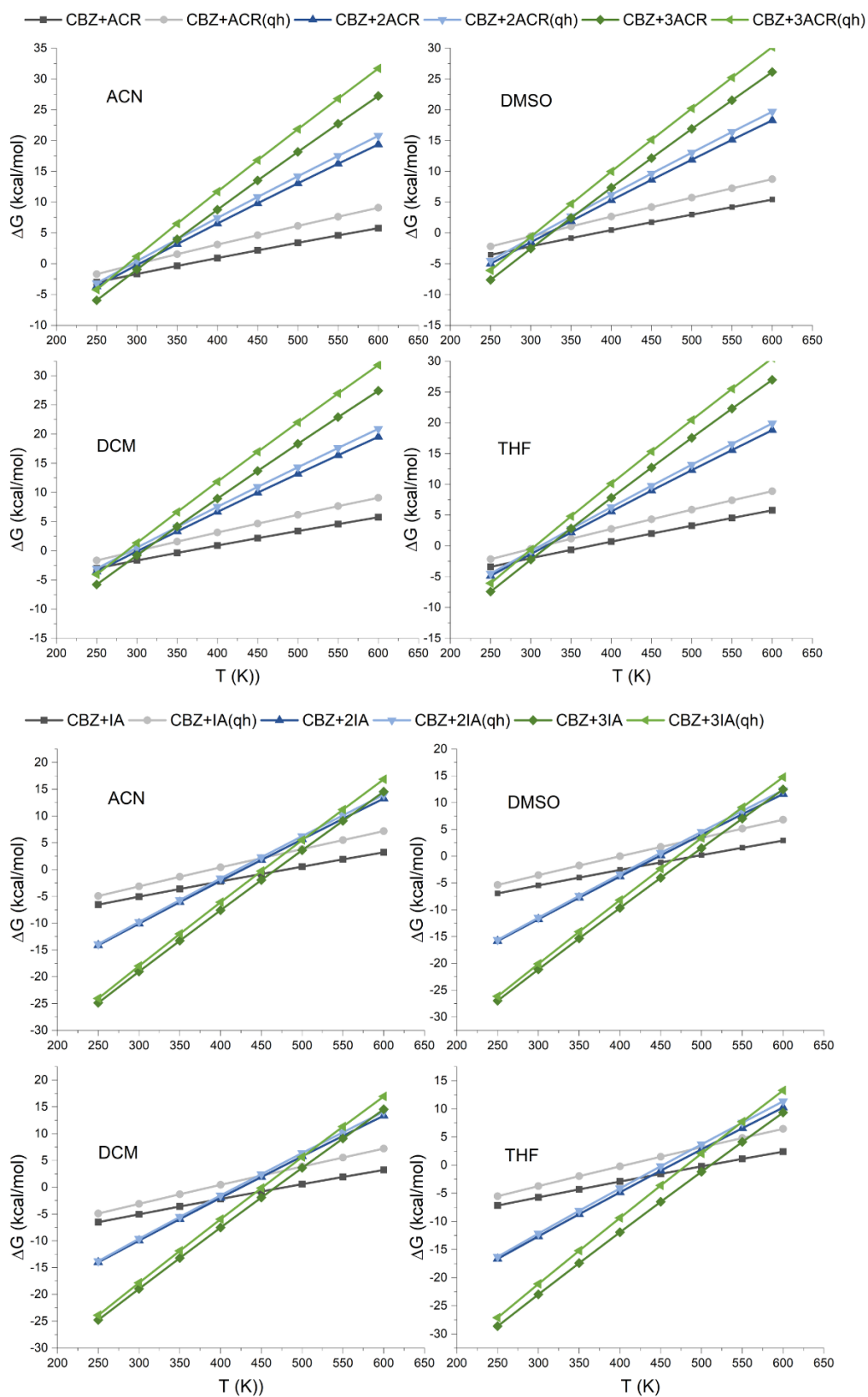


Figura 22. Energia livre de Gibbs para CBZ com ACR e IA na proporção 1:1, 1:2 e 1:3.

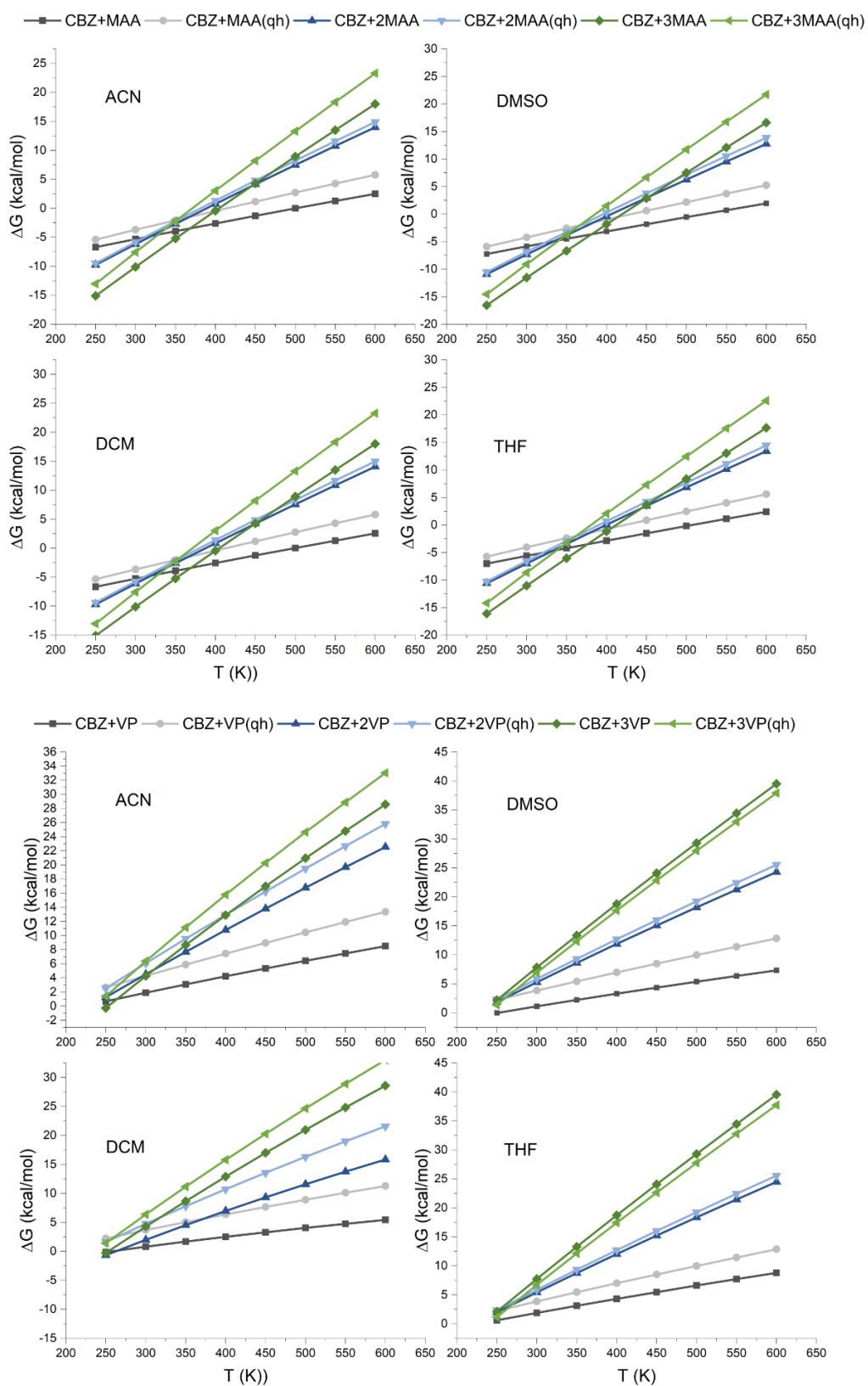


Figura 23. Energia livre de Gibbs para CBZ com MAA e VP na proporção 1:1, 1:2 e 1:3.

Ao analisar inicialmente os casos envolvendo a CBZ (Figuras 22 e 23), observa-se que, em todas as interações da carbamazepina com a acrilamida, a correção quase-harmônica é significativa. Além disso, os sistemas com proporção de 1:3 mostraram-se inicialmente mais espontâneos; no entanto, com o aumento da temperatura, a maior concentração de monômeros funcionais resultou em uma perda significativa de espontaneidade. É importante destacar que tanto a CBZ quanto a ACR possuem naturezas básicas, o que justifica o valor de ΔG próximo de zero, tendendo ao positivo, visto que a natureza da interação, por si só, não é espontânea.

Similarmente ao observado para a TMP, os sistemas de CBZ com ácido itacônico apresentaram-se altamente espontâneos, mesmo com o aumento da temperatura, mantendo ΔG em valores relativamente baixos em comparação a outros sistemas. Isso pode ser atribuído à interação favorável entre ácido e base e à maior disponibilidade de sítios de ligação do IA. O mesmo comportamento é observado nos sistemas com MAA, embora, devido à menor disponibilidade de sítios de ligação, o ΔG inicie em valores mais elevados; em ambos os casos, a correção quase-harmônica também foi significativa.

No caso da interação com a VP, que também possui natureza básica e baixa disponibilidade de sítios de ligação, o ΔG iniciou-se próximo de zero e, com o aumento da temperatura, tendeu a valores positivamente altos, indicando pouca espontaneidade no sistema. Ademais, as correções quase-harmônicas foram também expressivas. Por fim, pode-se concluir que com base na análise termodinâmica o sistema que seria mais favorecido foram aqueles com em o monômero funcional foi o ácido itacônico.

5.5. Interação com o agente de ligação cruzada

No estudo dos agentes de ligação cruzada, ou também chamado de agente reticulante, observou-se que esta classe de compostos tem sido potencialmente utilizada porque melhora significativamente as propriedades do polímero, como por exemplo, a resistência mecânica, termoestabilidade, permeabilidade, rigidez e etc. Assim, a combinação MIPs e agente de ligação cruzada deve ser feita de forma a favorecer a formação de mais sítios de ligação ativos, visto que ele permite ligar quimicamente duas ou mais cadeias poliméricas.⁶⁵ Dessa forma, plotou-se os gráficos de energia de interação do monômero funcional com os agentes de ligação cruzada nos quatros solventes em estudo, conforme apresentado na Figura 24. É importante ressaltar que nesse caso o estudo só foi realizado na proporção 1:1, e não foi possível realizar a

análise para a interação entre AGL-MF, devido ao tempo reduzido de apenas um semestre letivo para desenvolver o Trabalho de Conclusão de Curso.

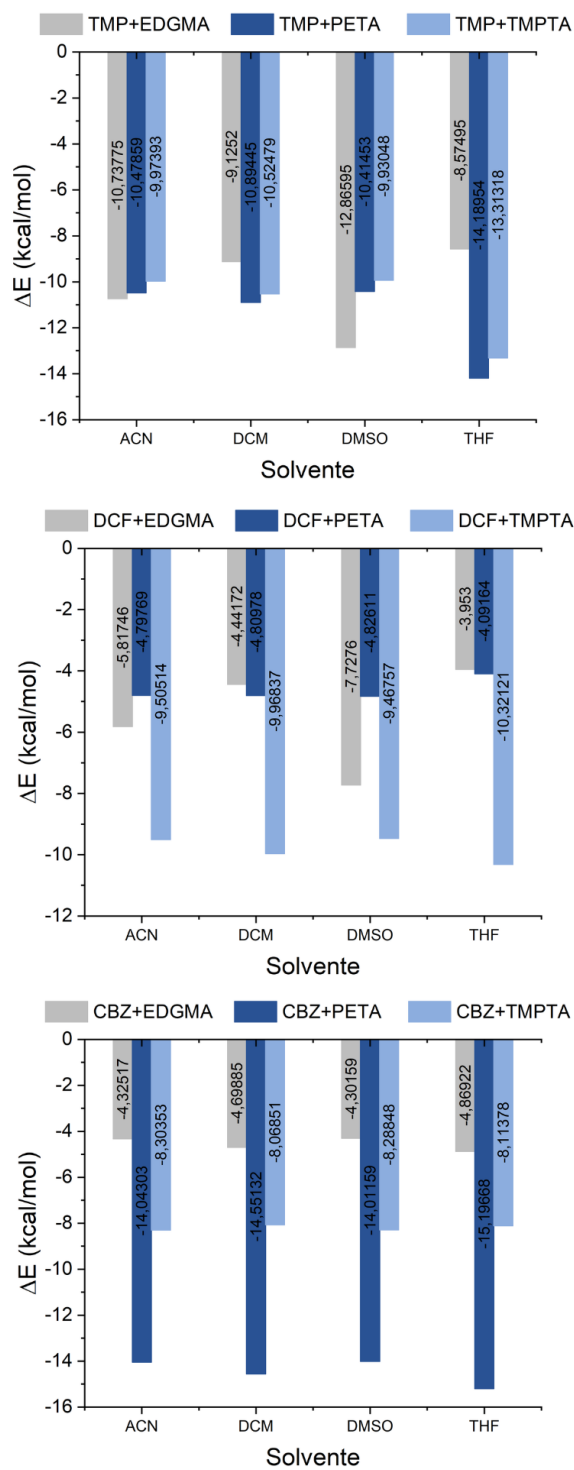


Figura 24. Energia de interação referente aos templates TMP, DCF e CBZ com os agentes de ligação cruzada na proporção 1:1.

No processo de síntese de MIPs, o agente de ligação cruzada é adicionado após a molécula *template* e o monômero funcional já estarem ligados, seja por ligações de hidrogênio, forças de van der Waals ou interações covalentes, o que resulta em uma estabilização parcial da estrutura. Então, o agente de ligação cruzada compete diretamente com a molécula *template*, uma vez que as interações entre o T-MF já estão formadas. No entanto, ele pode interferir de forma indireta na estrutura ao criar uma rede tridimensional em torno do complexo monômero-*template*.^{66,67}

O ALC pode influenciar as propriedades polimérica, e isso pode ser observado por um aumento na densidade ou rigidez da rede, causado por um excesso de ligações cruzadas ao redor do complexo monômero-*template*, reduzindo a flexibilidade ou limitando a difusão do T durante a etapa de remoção.^{66,67}

Assim, para uma análise completa seria necessário a interação ALC-MF, contudo os gráfico de energia de interação para os *templates*, observou-se que no caso da TMP, o EDGMA e a TMPTA tiveram a menor a interação a depender do solvente, no caso do DCF observou que o EDGMA e a PETA foram os agentes com menor interação, também a depender do solvente e no caso da CBZ foi o EDGMA em todos os casos.

A análise de interação ácido-base não se aplica visto que todos os três agentes são considerados neutros. No caso do EDGMA observa-se que, mesmo possuindo grupos éster nas cadeias laterais, eles são relativamente estáveis e não se ionizam facilmente. Além disso, há ausência de grupos ácidos ou básicos fortes como -OH (hidroxila) que poderia atuar como ácido, nem grupos amina (-NH₂) que poderiam atuar como bases, como foi visto na discussão supracitada. O mesmo pode ser observado na TMPTA e a PETA que também tem ésteres em sua estrutura. Dessa forma, o melhor agente de ligação cruzada para cada *template* esteve intimamente ligado com o solvente.

Discorrendo mais sobre a PETA, tem-se que ela é considerada um bom ALC visto que possui 4 grupos funcionais acrilatos na molécula. Assim, a quantidade de grupos funcionais e a sua natureza permitem com que a molécula faça mais ligações de hidrogênio, conferindo alta densidade de ligações cruzadas e energias mais negativas ao sistema. No caso da TMPTA, a diferença é que ela contém três grupos acrilatos.

Com relação ao EDGMA, tem-se que ele é um dos agentes de ligação cruzada mais empregado no processo de polimerização devido a formação de polímeros térmica e mecanicamente estáveis. Isso está atrelado a existência de dois grupos vinílicos polimerizáveis em cada extremidade da cadeia, que reagem muito bem com radicais livres, cátions ou ânions. Tal processo gera um novo centro ativo e a repetição sucessiva do mesmo permite a formação do polímero. Assim, o EDGMA atua como um monômero estrutural uma vez que ele cria uma estrutura polimérica tridimensional. Contudo, no estudo em questão, a prioridade é formação de ligação de hidrogênio, logo os grupos vinílicos não atuam bem, restando apenas os ésteres metacrilatos como sítios de ligação. Portanto, em comparação aos demais agente de ligação cruzada, este é o que menos apresenta sítios de ligação, o que justifica a menor energia de interação recorrente nos sistemas.⁶⁸

Assim, foi possível observar que o efeito do solvente foi um fator determinante em todos os sistemas, prevalecendo os solventes apolares nas interações mais fortes. Solvente apolares evitam a interferência de forças eletrostáticas concorrentes com a ligação de hidrogênio, pois possuem constante dielétrica baixa. Assim, a eficiência do agente de ligação cruzada também é influenciada pelo tipo de solvente.

6. CONCLUSÃO

Olhando o caráter meramente energético, pode-se observar que o solvente influenciou na energia do sistema, destacando-se o THF como aquele que proporcionou as melhores interações T-MF e T-A. Portanto, nota-se a partir do estudo que a interação entre o solvente e o *template* aumenta com o aumento da polaridade do solvente, diminuindo a interação com o monômero funcional.

Além disso, todos os *templates* interagem melhor com o monômero ácido itacônico, visto que esse tem vários sítios de ligação que permitem estabelecer ligações de hidrogênio. Esse fator foi observado mesmo considerando a pouca interação entre moléculas de uma mesma natureza, no caso ácidas. Em contrapartida, o pior monômero foi a vinilpiridina, pois esta apresenta apenas um sítio de ligação situado no átomo de nitrogênio do anel piridínico, o que dificulta ainda mais a ligação.

Não basta apenas verificar o caráter energético, é preciso também analisar a energia livre de Gibbs para entender a formação dos complexos. Desse modo, observou-se que complexos com 3 monômeros são mais espontâneos, contudo à medida que a temperatura aumenta, eles se tornam os menos favoráveis devido ao aumento da desordem do sistema. No que diz respeito às correções quase-harmônicas, elas se mostraram significativas em todos os sistemas estudados, independentemente do solvente utilizado.

Além disso, os dois melhores agentes de ligação cruzada foram a EDGMA e a TMPTA devido a sua estrutura molecular rica em sítios de ligação de hidrogênio permitindo assim uma melhor estabilização do MIP. Observou-se também a importância da correção quase harmônica para os sistemas e que a natureza das moléculas, ácidas ou básicas, interagindo entre si influenciou para menores ou maiores valores de ΔG , afetando diferentemente a espontaneidade do sistema.

Por fim, a Teoria do Funcional de Densidade (DFT) se mostrou um método quântico-mecânico rápido, confiável, preciso e eficiente em descrever as energias dos sistemas químicos em estudo. Este trabalho demonstra como a modelagem molecular pode auxiliar na otimização da síntese de MIPs. E como perspectivas futuras, espera-se que o trabalho dê continuidade

analisando sistemas como uma proporção molar tentando simular proporções reais de uma síntese de MIPs através da dinâmica molecular.

7. REFERÊNCIAS

1. Sauv e, S.; Desrosiers, M. ;*Chem. Cent. J.* **2014**, *8*, 15.
2. SERRA, J. *Portaria Ministerial não 3.916/MS/GM*; Ministério da Saúde: Brasília, 1998.
3. NETO, A.; OCCHIUTTO, A.; MARTINS, G.; CALVELLI, J.; CARVELLI, J.; SILVA, L.; PIMENTA, L.; MOREIRA, L.; SANTOS, L.; AZOLA, M.; NEHME, T.; DIAS, V. *Contaminantes emergentes: uma visão ecotoxicológica sobre o impacto dos fármacos no meio ambiente e na saúde pública*; 1st ed.; Atena Editora: Ponta Grossa - Paraná, 2023.
4. Branco, N. M. C.; Albert, A. L. M.; Rom o, C. M. C. P. A. ;*Res. Soc. Dev.* **2021**, *10*, e16910817083.
5. Gaffney, V.; Cardoso, V.; Benoliel, M. J.; Almeida, C. ;* guas e Resíduos* **2016**, *15*.
6. Smedes, F. ;*Chemosphere* **2019**, *223*, 748.
7. Belbruno, J. J. ;*Chem. Rev.* **2019**, *119*, 94.
8. Azimi, A.; Javanbakht, M. ;*Anal. Chim. Acta* **2014**, *812*, 184.
9. Boroznjak, R.; Reut, J.; Tretjakov, A.; Lomaka, A.;  pik, A.; Syritski, V. ;*J. Mol. Recognit.* **2017**, *30*, 1.
10. Salajegheh, M.; Kazemipour, M.; Foroghi, M. M.; Ansari, M. ;*Electroanalysis* **2019**, *31*, 468.
11. Quadra, G. R.; Silva, P. S. A.; Paranaíba, J. R.; Josu e, I. I. P.; Souza, H.; Costa, R.; Fernandez, M.; Vilas-Boas, J.; Roland, F. ;*Sci. Total Environ.* **2019**, *671*, 505.
12. Tambosi, J. L.; Yamanaka, L. Y.; Jos e, H. J.; De Fátima Peralta Muniz Moreira, R.; Schr der, H. F. ;*Quim. Nova* **2010**, *33*, 411.
13. Montagner, C. C.; Vidal, C.; Acayaba, R. D. ;*Quim. Nova* **2017**, *40*, 1094.
14. MENON, G.; MOHAPRATA, S.; PADHEY, L.; TATIPARTI, S.; MUKHERJI, S. In *Emerging Issues in the Water Environment during Anthropocene A South East Asian Perspective*; Springer Transactions in Civil and Environmental Engineering: Singapore, 2022; pp. 63–92.
15. Zenker, A.; Cicero, M. R.; Prestinaci, F.; Bottoni, P.; Carere, M. ;*J. Environ. Manage.* **2014**, *133*, 378.
16. Cebola, P. M. M. Bioacumula o de resíduos farmacêuticos presentes no meio ambiente, Universidade de Lisboa, 2021.
17. Ruhoy, I. S.; Daughton, C. G. ;*Environ. Int.* **2008**, *34*, 1157.
18. Sathishkumar, P.; Meena, R. A. A.; Palanisami, T.; Ashokkumar, V.; Palvannan, T.;

- Gu, F. L. ;*Sci. Total Environ.* **2020**, 698, 134057.
19. Androozzi, R.; Marotta, R.; Pinto, G.; Pollio, A. ;*Water Res.* **2002**, 36, 2869.
 20. Lavecchia, R.; Zuorro, A.; Baaloudj, O.; Brienza, M. ;*Water (Switzerland)* **2024**, 16.
 21. Leverett, D.; Merrington, G.; Crane, M.; Ryan, J.; Wilson, I. ;*Environ. Sci. Eur.* **2021**, 33, 1.
 22. Gan, T. J. ;*Curr. Med. Res. Opin.* **2010**, 26, 1715.
 23. Clara, M.; Strenn, B.; Kreuzinger, N. ;*Water Res.* **2004**, 38, 947.
 24. Stamatelatou, K.; Frouda, C.; Fountoulakis, M. S.; Drillia, P.; Kornaros, M.; Lyberatos, G. ;*Water Sci. Technol. Water Supply* **2003**, 3, 131.
 25. Ginebreda, A.; Muñoz, I.; de Alda, M. L.; Brix, R.; López-Doval, J.; Barceló, D. ;*Environ. Int.* **2010**, 36, 153.
 26. Kneis, D.; Lemay-St-Denis, C.; Cellier-Goetghebeur, S.; Elena, A. X.; Berendonk, T. U.; Pelletier, J. N.; Heß, S. ;*ISME J.* **2023**, 17, 1455.
 27. Kraupner, N.; Ebmeyer, S.; Hutinel, M.; Fick, J.; Flach, C. F.; Larsson, D. G. J. ;*Environ. Int.* **2020**, 144, 106083.
 28. Alexander, C.; Andersson, H. S.; Andersson, L. I.; Ansell, R. J.; Kirsch, N.; Nicholls, I. A.; O'Mahony, J.; Whitcombe, M. J. ;*J. Mol. Recognit.* **2006**, 19, 106.
 29. Hasanah, A. N.; Safitri, N.; Zulfa, A.; Neli, N.; Rahayu, D. ;*Molecules* **2021**, 26.
 30. Reza, A.; K., M. ;*Die Makromol. Chemie* **1981**, 692, 687.
 31. Sousa, M. D.; Barbosa, C. M. ;*Quim. Nova* **2009**, 32, 1609.
 32. Figueiredo, E. C.; Dias, A. C. B.; Arruda, M. A. Z. ;*Rev. Bras. Ciencias Farm. J. Pharm. Sci.* **2008**, 44, 361.
 33. Richard, A. J. *Characterization of the binding properties of molecularly imprinted polymers*; 2015; Vol. 150.
 34. Dong, W.; Yan, M.; Liu, Z.; Wu, G.; Li, Y. ;*Sep. Purif. Technol.* **2007**, 53, 183.
 35. Lamaoui, A.; Lahcen, A. A.; García-Guzmán, J. J.; Palacios-Santander, J. M.; Cubillana-Aguilera, L.; Amine, A. ;*Ultrason. Sonochem.* **2019**, 58, 104670.
 36. MCMURRY, J. *Química Orgânica*; 7th ed.; Cengage Learning: Boston, 2008.
 37. LEVINE, I. *Quantum Chemistry*; 7th ed.; Pearson: Londres, 2013.
 38. Rademaker, L. **2020**, 1.
 39. Zhao, Y.; Truhlar, D. G. ;*Theor. Chem. Acc.* **2008**, 120, 215.

40. Sholl, D. *Density Functional Theory: A Practical Introduction*; 1st ed.; Wiley-Interscience: Nova Jersey, 2009.
41. Suryana, S.; Mutakin; Rosandi, Y.; Hasanah, A. N. ;*Molecules* **2021**, *26*.
42. Khan, M. S.; Pal, S. ;*J. Mol. Recognit.* **2018**, *31*, 1.
43. Liu, Y.; Wang, F.; Tan, T.; Lei, M. ;*Appl. Biochem. Biotechnol.* **2010**, *160*, 328.
44. Adeleke, V. T.; Ebenezer, O.; Lasich, M.; Tuszynski, J.; Robertson, S.; Mugo, S. M. ;*Polymers (Basel)*. **2024**, *16*, 1.
45. Wungu, T. D. K.; Marsha, S. E.; Widayani; Suprijadi ;*IOP Conf. Ser. Mater. Sci. Eng.* **2017**, *214*.
46. JENSEN, F. *Introduction to Computational Chemistry*; 3rd ed.; Wiley-Interscience: Nova Jersey, 2017.
47. CRAMER, C. *Essentials of Computational Chemistry*; 2nd ed.; Wiley-Interscience: Nova Jersey, 2004.
48. GaussView **2016**.
49. BELLO, M. COMPLEXOS FORMADOS POR MONTMORILONITA SÓDICA/FÁRMACOS AMINADOS: ESTUDO DO ARRANJO MOLECULAR DE FÁRMACOS INTERCALADOS EM MATERIAL CARREADOR LAMELADO APLICANDO MODELAGEM E DINÂMICA MOLECULAR, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2014.
50. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Li, X.; Caricato, M.; Marenich, A. V; Bloino, J.; Janesko, B. G.; Gomperts, R.; Mennucci, B.; Hratch, D. J. Gaussian 16 **2016**.
51. Paton, R.; Alegre-requena, J.; Funes-ardoiz, I. ;*F1000Research* **2022**, *10*, 1.
52. ATKINS, P.; FRIEDMAN, R. *Molecular Quantum Mechanics*; 5th ed.; Oxford University: Oxford, 2010.
53. ODIAN, J. *Principles of Polymerization*; 1st ed.; Wiley-Interscience: Nova Jersey, 2004.
54. Song, X.; Wang, J.; Zhu, J. ;*Mater. Res.* **2009**, *12*, 299.
55. Marvel, C. S.; Shepherd, T. H. ;*J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 599.
56. Mohajeri, S. A.; Karimi, G.; Khansari, M. R. ;*Anal. Chim. Acta* **2010**, *683*, 143.
57. Shen, F.; Zhang, Q.; Ren, X. ;*Chem. Commun.* **2015**, *51*, 183.
58. Silva, C. F.; Borges, K. B.; Do Nascimento, C. S. ;*Analyst* **2018**, *143*, 141.

59. Silva, C. F.; Borges, K. B.; Nascimento, C. S. ;*J. Mol. Model.* **2019**, *25*, 1.
60. CLAYDEN, J. *Organic Chemistry*; 2nd ed.; Oxford University: Oxford, 2012.
61. PubChem Trimethoprim <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Trimethoprim> (accessed Oct 9, 2024).
62. PubChem Vinylpyridine <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4-Vinylpyridine> (accessed Oct 9, 2024).
63. Martinez, C. R.; Iverson, B. L. ;*Chem. Sci.* **2012**, *3*, 2191.
64. Waters, M. L. ;*Curr. Opin. Chem. Biol.* **2002**, *6*, 736.
65. Sales, T. A.; Ferreira, L. V. F.; Nogueira, A. G.; Ramalho, T. C. ;*J. Mol. Model.* **2023**, *29*, 1.
66. Wulff, G. ;*Angew. Chemie Int. Ed. English* **1995**, *34*, 1812.
67. CHANDAR, M. *Introduction to Polymer Science and Chemistry A Problem-Solving Approach*; 2nd ed.; CRC Press: Flórida, 2013.
68. SELLERGRÉN, B. *Molecularly Imprinted Polymers: Man-Made Mimics of Antibodies and Their Application in Analytical Chemistry*; 1st ed.; Elsevier Science, 2000.