

ESTUDO TEÓRICO DA INTERAÇÃO DA GLUCOSAMINA COM UMA SUPERFÍCIE DE PRATA: UM ESTUDO DFT



Revista
Desafios

Artigo Original
Original Article
Artículo Original

Theoretical study of the interaction of glucosamine with a silver surface: a DFT study

Estudio teórico de la interacción del glucosamina con una superficie de plata: un estudio DFT

André Rodrigues Pinheiro², Anna Karla dos Santos Pereira², Sílvio Quintino de Aguiar Filho¹, Lucas Samuel Soares dos Santos¹, Douglas Henrique Pereira^{*1}

¹Colegiado de Química, Universidade Federal do Tocantins, Campus Gurupi, Gurupi, Brasil.

²Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, Brasil.

*Correspondência: Colegiado de Química, Universidade Federal do Tocantins, Campus Gurupi, Chácara 69-72 Rua Badejos, Lote 7 s/n - Jardim Sevilha, Gurupi, Tocantins, Brasil. CEP:77.402-970. e-mail doug@uft.edu.br

Artigo recebido em 22/11/2019 aprovado em 12/03/2020 publicado em 31/03/2020.

RESUMO

Os materiais que combinam estruturas de prata e o biopolímero de quitosana têm sido extensivamente estudados na literatura devido suas inúmeras aplicabilidades como na de liberação de fármacos, sensores, no controle biológico e até no tratamento contra o câncer. Nesta perspectiva, o presente artigo realizou o estudo teórico em nível de teoria do funcional de densidade da interação de um monômero de quitosana neutro a glucosamina (Glu) e o mesmo protonado (GluP) com uma superfície de prata (S). As análises dos índices de reatividade, Mapa de Potencial Eletrostático e Orbitais Moleculares de Fronteira mostraram que é possível haver interação entre superfície de prata e a glucosamina. As interações das espécies não protonadas com a superfície ocorreram por interação do monômero com a parte central da superfície e também entre a densidade eletrônica sobre o átomo de nitrogênio com os átomos de prata. Para as espécies protonadas todas as interações convergiram para o mesmo sítio que foi sobre a superfície de prata. Comparando os sistemas protonados e não protonados, é possível inferir que as espécies protonadas interagem mais efetivamente com a superfície da prata através de efeitos eletrostáticos.

Palavras-chave: Glucosamina. Superfície de Prata. DFT.

ABSTRACT

Materials that combine silver structures and chitosan biopolymer have been extensively studied in the literature due to their numerous applicability such as drug release, sensors, biological control and for cancer treatment. In this perspective, the present paper carried out the theoretical study using the density functional theory for the interaction of a neutral chitosan monomer the glucosamine (Glu) and the same protonate (GluP) with a silver surface (S). The reactivity indices, Molecular Electrostatic Potential and Frontier Molecular Orbital analysis showed that it is possible to exist interaction between silver surface and glucosamine. Interactions of the unprotonated species with the surface occurred by interaction of the polymer with the central part of the surface and also between the nitrogen electron pair and the silver atoms. For protonated species all interactions converged to the same place that was on the silver surface. Comparing the protonated and non-protonated systems, it is possible to infer that protonated species interact more effectively with the silver surface through electrostatic effects.

Keywords: Glucosamine. Surface of Silver. DFT.

RESUMEN

Los materiales que combinan estructuras de plata y biopolímero de quitosano se han estudiado ampliamente en la literatura debido a su gran aplicabilidad, como la liberación de fármacos, sensores, control biológico e incluso el

tratamiento del cáncer. En esta perspectiva, el presente trabajo llevó a cabo el estudio teórico sobre la teoría de la densidad funcional de la interacción de un monómero de quitosano neutro a glucosamina (Glu) y el mismo protonado (GluP) con una superficie de plata (S). Los análisis de los índices de reactividad, Mapa de Potencial Electrostático y Orbitales Moleculares de Frontera mostraron que es posible tener interacción entre la superficie de plata y la glucosamina. Las interacciones de las especies no protonadas con la superficie se produjeron por interacción del monómero con la parte central de la superficie y también entre la densidad electrónica del átomo de nitrógeno con los átomos de plata. Para las especies protonadas, todas las interacciones convergieron al mismo lugar que estaba en la superficie plateada. Comparando los sistemas protonados y no protonados, es posible inferir que las especies protonadas interactúan más efectivamente con la superficie plateada a través de efectos electrostáticos.

Descriptor: Glucosamina. Superficie de Plata. DFT.

INTRODUÇÃO

O biopolímero quitosana é um dos compostos orgânicos mais abundantes na natureza, especificamente, é o terceiro maior em concentração, ficando atrás apenas da quitina e da celulose (SILVA, 2006; JUÁREZ, 2013; LEBEDEVA, 2019). Pode ser obtido por meio de um processo de desacetilação do seu principal precursor, a quitina, e é constituído basicamente por unidades monoméricas de *N*-acetil-d-glucosamina e d-glucosamina (LEBEDEVA, 2019, CAMARGO, 2019, ZAHEDIPOUR, 2017) Devido sua estrutura química, a quitosana é considerada como uma alternativa promissora em diferentes campos de pesquisa, podendo levar a resultados tão significativos quanto os que são apresentados pela aplicação da celulose e seus derivados (RAVI KUMAR, 2000; KANNAMBA, 2010; LEBEDEVA, 2019; REIS, 2019,).

Diferentemente de seu precursor, quitina, que apresenta um baixo espectro de aplicabilidade, a quitosana tem sido estudada como alternativa para o tratamento de água e efluentes, no qual a remoção de metais pesados de efluentes industriais é eficiente devido sua capacidade de interação com os íons metálicos (LU, 2008; WAN NGAH, 2011; WANG, 2012; HASAN, 2015).

Além disso, a quitosana também apresenta aplicabilidade na catálise em síntese orgânica (ZENG, 2012; LEBEDEVA, 2019), valor biológico, devido a sua biocompatibilidade e biodegradabilidade, com aplicações promissoras nas áreas médica

(TOWHEED, 2009) como na imobilização de células e biosubstratos para regeneração de tecidos (LEBEDEVA, 2019, ZAHEDIPOUR, 2017), e aplicações ecológica e bioquímica, como a formação de hidrogéis e produção de biossensores (RAVI KUMAR, 2000; YADOLLAHI, 2015; LEBEDEVA, 2019).

Os fatores positivos do uso da quitosana podem ser atribuídos pela presença de grupos amina (-NH₂) em sua estrutura, o que torna o polímero solúvel e protonável em pH < 7 (KUBOTA, 2000; DUTTA, 2004). A característica de protonar sua estrutura ou atuar de forma molecular em determinadas faixas de pH permite diferentes processos de interação da quitosana com outros materiais. (LIN, 2009; JIANG, 2012). Uma classe importante que pode ser combinada com biopolímeros são as nanopartículas (LIN, 2009; JIANG, 2012).

O interesse pelas nanopartículas se dá pelo fato desses materiais apresentarem diferentes propriedades quando comparados com materiais não nanométricos (CHEN, 2016). A relação superfície-volume e energia superficial são alteradas na escala nanométrica e as propriedades mecânicas, térmicas, elétricas, magnéticas e ópticas se tornam exclusivas nessa escala, contribuindo para o desenvolvimento de produtos, como dispositivos elétricos, compósitos, catalisadores e revestimentos bacterianos (KUHLBUSCH, 2011). Muitas pesquisas têm focado na bioatividade de nanopartículas metálicas, especialmente as nanopartículas de prata como uma

classe especial de agentes biocidas devido sua forte atividade antimicrobiana (MORONES, 2015; LOK, 2007).

Neste contexto é importante destacar que nanocompósitos de nanopartículas de prata e quitosana têm sido utilizados em diferentes sistemas como na de liberação de fármacos (YADOLLAHI, 2015), sensores (KUBOTA, 2000; DUTTA, 2004), no controle biológico (VIMALA, 2010; WANG, 2014), e tratamento contra o câncer (BOCA, 2011).

Outro ponto é a limitação de se estudar teoricamente sistemas poliméricos e entender como ocorre a formação dos nanocompósitos. O problema ocorre, porque métodos mais acurados são aplicados para sistemas menores devido ao alto custo computacional, enquanto que, para moléculas grandes os métodos mais acurados não são aplicáveis. Neste sentido, é importante compreender a interação entre a superfície metálica da prata e o monômero da quitosana. Assim o objetivo do trabalho foi estudar como ocorre e quais os efeitos da interação da glucosamina (Glu) com uma superfície simples de prata visando uma possível aplicabilidade para este biopolímero. O trabalho se encontra dividido em duas partes na qual a parte inicial serão demonstrados os resultados das análises dos mapas de potencial eletrostático, orbitais moleculares de fronteira e índices de reatividade. Com base nessas análises é possível identificar os prováveis sítios de interação com a superfície. Na segunda estão representados os resultados para as interações ótimas, com suas respectivas distâncias de interação, sítios e também a energia de interação eletrônica.

MATERIAIS E MÉTODOS

Os monômeros de glucosamina desprotonado, protonado e a superfície de prata foram otimizados até o mínimo de energia com o funcional híbrido de 03 parâmetros com troca de Becke e correlação de Lee-

Yang-Parr (B3LYP) (BECKE, 1988; LEE, 1988). O conjunto de bases 6-31+G(d,p) (DITCHFIELD, 1971; HEHRE, 1972; HARIHARAN, 1973) foi usado para a glucosamina desprotonada e protonada enquanto o conjunto de funções base de potencial efetivo LANL2DZ (HAY, 1985) foi usado para os átomos de prata. O efeito do solvente (água) foi incluído pelo modelo SMD (MARENICH, 2009). A contribuição de dispersão no funcional B3LYP foi incluída pelo modelo empírico D3 (GRIMME, 2010). Os mapas de potencial eletrostático (MURRAY, 1996) do adsorvente e do adsorvato foram obtidos a partir dos resultados das estruturas otimizadas.

As energias dos orbitais moleculares HOMO (HOMO – *High Occupied Molecular Orbital*) e LUMO (LUMO – *Lowest Unoccupied Molecular Orbital*) foram empregados na obtenção da dureza química, moleza química, eletronegatividade e eletrofilicidade. Pela teoria do funcional de densidade a dureza química pode ser calculada por (PARR, 1978):

$$\eta = \left(\frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right)_{v(r)} \approx \frac{1}{2} (IE - EA) \approx \frac{1}{2} (E_{HOMO} - E_{LUMO}) \quad (1)$$

Em que: *IE* (*ionization energy*) é referente a energia de ionização a qual é aproximadamente descrita como sendo a E_{HOMO} e *EA* (*electron affinity*) é a afinidade eletrônica, podendo ser expressada como E_{LUMO} . A equação 1 pode ser usada levando em consideração o teorema de Koopmans (KOOPMANS, 1934).

Da mesma forma é possível empregar os orbitais para encontrar o potencial química (μ):

$$\chi = -\mu = \left(\frac{\partial E}{\partial N} \right)_{v(r)} \approx \frac{1}{2} (IE + EA) \approx -\frac{1}{2} (E_{HOMO} + E_{LUMO}) \quad (2)$$

A moleza global foi calculada pela expressão:

$$S = \frac{1}{\eta} \quad (3)$$

E o índice de eletrofilicidade calculado pela equação 4:

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (4)$$

O processo de interação foi avaliado no mesmo nível de teoria. As energias de interação dos complexos formados foram quantificadas pela equação 5:

$$E_{ads} = E_{complexo} - [E_{adsorvente} + E_{superfície\ metálica}] \quad (5)$$

As energias de Gibbs foram determinadas seguindo a equação 6:

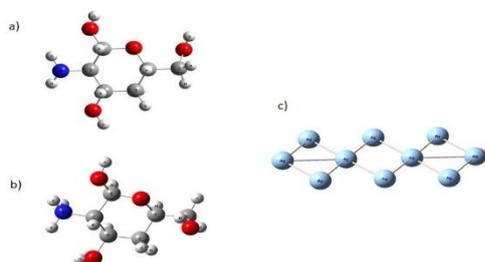
$$\Delta G = \sum G_P - \sum G_R \quad (6)$$

Todos os cálculos foram realizados utilizando o programa Gaussian 09 (FRISCH, 2009) e as estruturas desenhadas a partir do programa GaussView 5.0 (DENNINGTON, 2009).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O estudo da interação da quitosana com a superfície de prata foi efetuado utilizando uma unidade monomérica do biopolímero. No estudo fez-se um corte da estrutura e as extremidades da molécula foi completada com átomos de hidrogênio. A unidade monomérica da quitosana usada foi a glucosamina (Glu) e tanto a espécie neutra quanto a protonada, (GluP – glucosamina protonada), foram avaliadas no trabalho. A espécie protonada tem por finalidade representar o efeito da protonação que ocorre no grupo amina em pHs < 7 ($-\text{NH}_3^+$). A superfície de prata (S) construída foi similar à do trabalho de Castillo *et al.* 2015 para reduzir o custo computacional. Todas as estruturas moleculares utilizadas estão representadas na Figura 1.

Figura 1. Representações estruturais dos monômeros: a) glucosamina (Glu), b) glucosamina protonada (GluP) e c) superfície de prata (S).



Parte a) Estudo dos possíveis sítios de interação.

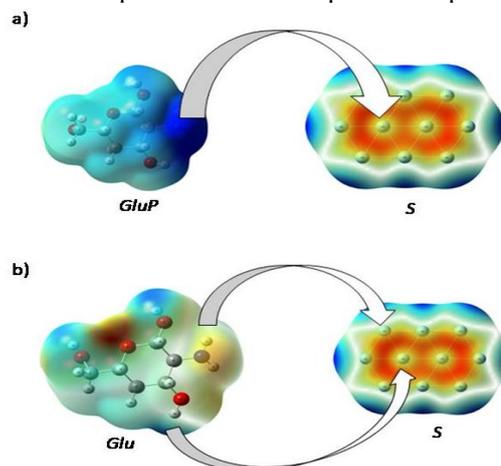
Mapa de potencial eletrostático

Os mapas de potencial eletrostático (*Molecular Electrostatic Potential* – MEP) fornecem informações a respeito da reatividade local das moléculas em estudo e tem sido utilizados com sucesso para entender e elucidar possíveis sítios de interação (LU, 2008; REIS, 2019; RIBEIRO, 2019).

Os MEPs foram calculados para os monômeros de glucosamina protonado, desprotonado e para a superfície de prata. A Figura 2 evidencia os mapas de potencial eletrostático e as algumas possíveis interações. Todos os mapas foram gerados com densidade 0,001 ua e os pontos de maior reatividade da molécula podem ser observados através do MEP, nas regiões de cores mais intensas. Coloração azul indica uma região parcialmente positiva e as cores mais alaranjadas ou em tons de vermelho são regiões parcialmente negativas.

Como destacado na Figura 2 é possível inferir que o monômero GluP irá possivelmente interagir sobre a superfície de prata, pois apresenta uma região fortemente positiva (em azul), devido a protonação do grupo amina. Em contraponto a Glu poderá interagir em diferentes sítios na superfície de prata, Figura 2.

Figura 2. Mapas de potencial eletrostático das hipóteses de interação, a) interação entre a glucosamina protonada com a superfície de prata, b) processo de interação entre a glucosamina desprotonada com a superfície de prata.



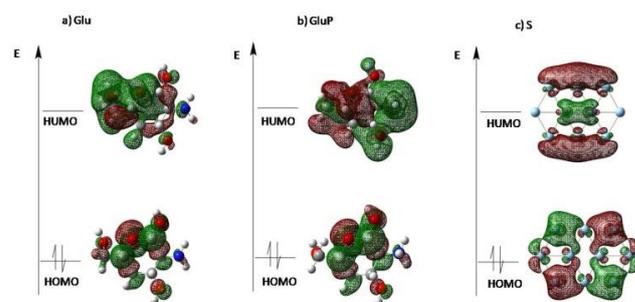
Orbitais moleculares de fronteira e índices de reatividade

Os orbitais moleculares de fronteira (*Frontier Molecular Orbital* – FMO) são de grande importância, pois a partir do seu posicionamento pode-se fazer uma análise qualitativa e quantitativa da possibilidade de uma reação ocorrer (PEREIRA, 2016). Diversas teorias surgem usando o conceito dos orbitais moleculares de fronteira e com diferentes aplicabilidades (FUJIMOTO, 1986, 1987; HIRAO, 2003; VIANELLO, 2006; DA SILVA, 2006; PEREIRA, 2009).

A Figura 3 apresenta os orbitais de fronteira HOMO e LUMO para os sistemas estudados. Pela Figura 3a e 3b foi possível identificar que o HOMO se localiza sobre os carbonos do anel e em algumas hidroxilas, e o mesmo ocorre para o LUMO da Glu (Figura 3a) já o LUMO da GluP localiza-se parcialmente sobre o grupo $-\text{NH}_3^+$. A superfície de prata, Figura 3c, mostrou que o HOMO localiza sua densidade nos átomos das extremidades e também em menor parte nos elementos de centro, já o LUMO tem uma maior densidade nas pratas da extremidade.

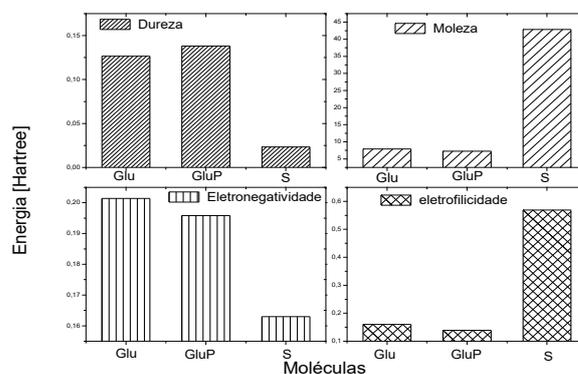
Assim para que uma interação ocorra é necessário que os orbitais HOMO se sobreponham com o orbital LUMO de outra espécie. De forma generalizada, a localização dos orbitais de fronteira HOMO e LUMO das espécies GluP, Glu e S permite inferir que a interação irá ocorrer.

Figura 3. Orbitais Moleculares de Fronteira HOMO e LUMO para as espécies: a) Glu, b) GluP e c) S.



Com os valores de energia dos orbitais moleculares HOMO e LUMO foram calculados os índices de reatividade: dureza (η), moleza (s), eletronegatividade (χ) e eletrofilicidade (ω), Figura 4. O orbital HOMO pode ser relacionado com capacidade da molécula de doar elétrons e o orbital LUMO de receber elétrons. Pela Figura 4 é possível inferir que a superfície de prata apresenta o valor mais baixo para a eletronegatividade, quando comparado com as espécies Glu e GluP, logo terá maior valor para a eletrofilicidade, indicando que a superfície de prata tem maior capacidade em receber elétrons e os monômeros (Glu e GluP) maior capacidade em doar elétrons. As espécies Glu e GluP apresentaram maior valor de moleza que a superfície de prata e assim são espécies mais duras. Assim, com os resultados dos índices é possível indicar que a Glu e a GluP podem interagir com a superfície de prata.

Figura 4. Índices de reatividade para as espécies estudadas: a) dureza (η), moleza (s), eletronegatividade (χ) e eletrofilicidade (ω). Energia em Hartree.



Possíveis sítios de interação

Com os resultados MPEs, FMOs e índices de reatividade, diferentes interações foram estudadas e as hipóteses estão representadas nas Figuras 5 e 6. Os complexos foram obtidos fazendo-se à varredura da metade da superfície de prata, uma vez que a estrutura de prata utilizada no trabalho é simétrica. Para as interações da Glu e da GluP com a superfície de prata três estruturas foram propostas sendo elas denominadas Glu-Sn (n = 1 a 3) e GluP-Sn (n = 1 a 3), Figura 5 e 6, respectivamente.

Figure 5. Complexos de glucosamina - superfície de prata.

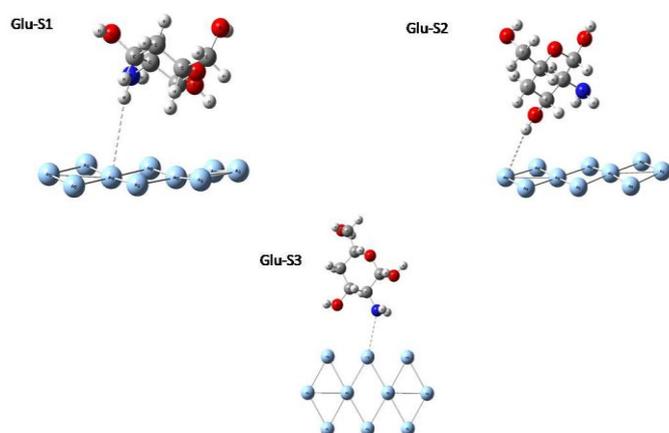
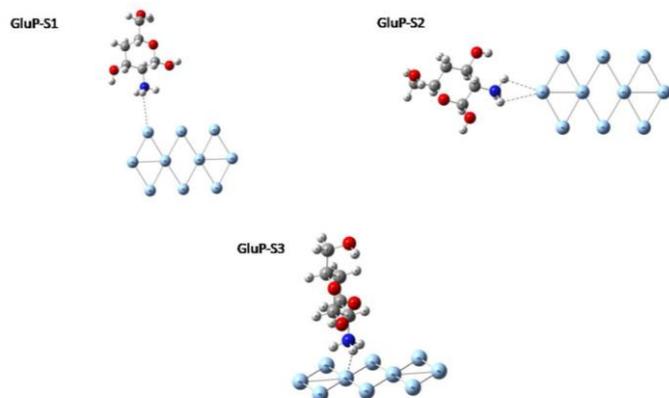


Figura 6. Complexos de glucosamina protonadas - superfície de prata.



Parte b) Estudo das interações da quitosana com a superfície de prata

Todas as otimizações dos possíveis sítios de interação foram realizadas. Para os compostos não protonados Glu-S1 e Glu-S2 após as otimizações as estruturas interagiram sobre a parte central da

superfície de prata. A interação ocorreu entre os hidrogênios do monômero com parte central da superfície de prata. As distâncias entre os hidrogênios do monômero com superfícies variaram de 2,77 a 3,2 Å. Para o composto Glu-S3 a interação ocorreu entre o átomo de nitrogênio do grupo -NH₂ com um átomo de prata, e a distância de interação encontrada foi de 2,41 Å. Este resultado permite inferir que o átomo de nitrogênio pode interagir com os átomos de prata devido à densidade eletrônica adicional presente neste átomo. Para os compostos protonados, GluP-S1, GluP-S2 e GluP-S3 após as otimizações todas as estruturas interagiram sobre a parte central da superfície de prata, independentemente da orientação inicial. A interação ocorreu entre os hidrogênios do grupo amônio (-NH₃⁺) com a parte central da superfície. As distâncias entre os hidrogênios do monômero com a superfície variaram de 2,6 a 3,3 Å. Os resultados da interação do GluP com S ratificam a importância das análises FMOs, MEPs e índice de reatividade e comprovam a sua eficiência.

Energia de interação eletrônica e magnitude das correções DKH e D3

Para avaliar a magnitude da interação foi calculado a energia de interação eletrônica e a energia de Gibbs do processo, Tabela 1. As energias de interação eletrônicas foram avaliadas sem nenhuma correção, com a correção de dispersão D3, com correção DKH e com correção DKH conjunta com a D3.

Pelos resultados é possível observar que com a inclusão da correção DKH há pouca alteração entre as energias eletrônicas de interação quando se compara a energia de interação eletrônica com e sem DKH. Com a inclusão da correção D3 há uma alteração significativa nos valores de energia de interação eletrônicas, em que os valores passam a ser negativos e acima de 20 kcal mol⁻¹. É importante destacar que

ambas as correções são importantes para os sistemas e assim o melhor resultado encontrado está representado na 5ª coluna da Tabela 1. Neste contexto os valores de interação eletrônica ΔE_{aq} com correção D3 e DHK

indicaram que os sistemas interagem efetivamente com a superfície de prata e, dentre os sistemas estudados, os protonados foram os que interagiram melhor.

Tabela 1. Energias de interação eletrônica (ΔE) a 0 K e energia de Gibbs (ΔG) a 298 K para os complexos estudados. Os valores foram obtidos em fase aquosa com o nível de teoria B3LYP/6-31+G(d,p)/LANL2DZ. Dados em kcal mol⁻¹.

Complexo	ΔE_{aq}	ΔE_{aq} com DKH	ΔE_{aq} com D3	ΔE_{aq} com DKH e D3	ΔG_{aq} com DKH e D3
Glu-S1	5,920	4,918	-21,061	-22,102	-5,332
Glu-S2	6,478	5,474	-21,095	-21,889	-6,116
Glu-S3	6,183	5,186	-20,537	-21,534	-4,022
GluP-S1	4,542	3,538	-26,392	-23,767	-7,450
GluP-S2	2,327	1,338	-25,779	-22,156	-6,673
GluP-S3	2,396	1,406	-23,989	-22,078	-4,667

CONCLUSÃO

Os cálculos teóricos de DFT no nível B3LYP/6-31+G(d,p)/LANL2DZ evidenciaram que ocorre interação entre a glucosamina e a superfície de prata, o que pode potencializar o uso desses nanocompósitos. As análises de MEPs, FMOs e índices de reatividade forneceram informações importantes para facilitar encontrar o sítio de interação das espécies em estudo e os resultados encontrados ratificam as análises. As interações das espécies protonadas com a superfície de prata convergiram para mesmo sítio de interação independentemente da posição inicial. As interações das espécies não protonadas com a superfície ocorreram por interação do monômero com a parte central da superfície e também entre os elétrons do nitrogênio com os átomos de prata. Comparando os sistemas também é possível inferir que as espécies protonadas interagem mais efetivamente com a superfície de prata e tanto a correção D3 do funcional quando a correção DKH são importantes para o sistema estudado.

AGRADECIMENTO

Os autores agradecem ao Centro Nacional de Processamento de Alto Desempenho (CENAPAD), em São Paulo, UNICAMP (Universidade Estadual de Campinas) e à FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo - Centro de Engenharia e Ciências da Computação, Grant 2013/08293-7 e Grant 2017/11485-6) pelos recursos computacionais. Os autores também agradecem o financiamento da CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil), Código de Financiamento 001 CAPES.

Todos os autores declararam não haver qualquer potencial conflito de interesses referente a este artigo.

REFERÊNCIAS

BOCA, S.C.; POTARA, M.; GABUDEAN, A.-M.; JHUEM, A.; BALDECK, P.L.; ASTILEAN, S. Chitosan-Coated Triangular Silver Nanoparticles as a Novel Class of Biocompatible, Highly Effective Photothermal Transducers for in Vitro Cancer Cell Therapy. **Cancer Lett.**, v. 311, n.2, p.131–140. 2011.

BECKE, A.D. Density-Functional Exchange-Energy Approximation with Correct Asymptotic Behavior. **Phys.Rev.A**, v.38, n.6, p.3098–3100. 1988.

CAMARGO, L.T.F.M; CAMARGO, A. J. Estudos Teóricos Sobre a Glucosamina: Uma Revisão

Revista Desafios – v. 7, n. 2, 2020

Sistemática. Revista Virtual de Química. v.11, p.1835-1852. 2019.

CASTILLO, J.J.RINDZEVICIUS, T.; WU, K.; ROZO, C.E.; SCHMIDT, M.S.; BOISEN, A. Silver-Capped Silicon Nanopillar Platforms for Adsorption Studies of Folic Acid Using Surface Enhanced Raman Spectroscopy and Density Functional Theory. **Journal of Raman Spectroscopy**, v.46, n.11, p.1087–1094. 2015.

CHEN, G.ROY, I.; YANG, C.; PRASAD, P.N. Nanochemistry and Nanomedicine for Nanoparticle-Based Diagnostics and Therapy. **Chem. Rev.**, v.116, n.5, p.2826–2885. 2016.

DA SILVA, R.R.; RAMALHO, T.C.; SANTOS, J.M.; FIGUEROA-VILLAR, J.D. On the Limits of Highest-Occupied Molecular Orbital Driven Reactions: The Frontier Effective-for-Reaction Molecular Orbital Concept. **J. Phys. Chem. A**, v.110, n.3, p.1031–1040. 2006.

DENNINGTON, R.; KEITH, T.; MILLAM, J. Gauss view, version 5. Semichem Inc., ShawneeMission, 2009.

DITCHFIELD, R.; HEHERE, W.J.; POPLE, J.A. Self-Consistent Molecular-Orbital Methods. IX. An Extended Gaussian-Type Basis for Molecular-Orbital Studies of Organic Molecules. **J. Chem. Phys.**, v.54, n.2, p.724–728. 1971.

DUTTA, P.K.; DUTTA, J.; TRIPATHI, V.S. Chitin and Chitosan: Chemistry, Properties and Applications. 2004.

FUJIMOTO, H. Paired Interacting Orbitals: A Way of Looking at Chemical Interactions. **Acc. Chem. Res.**, v.20, n.12, p.448–453. 1987.

FUJIMOTO, H.; MIZUTANI, Y.; IWASE, K. An Aspect of Substituents and Peripheral Structures in Chemical Reactivities of Molecules. **J. Phys. Chem.**, v.90 n.12, p.2768–2772. 1986.

FRISCH, M.J.; TRUCKS, G.W.; SCHLEGEL, H.B.; SCUSERIA, G.E.; ROBB, M.A.; CHEESEMAN, J.R.; SCALMANI, G.; BARONE, V.; MENNUCCI, B.; PETERSSON, G.A.; NAKATSUJI, H.; CARICATO, M.; LI, X.; HRATCHIAN, H.P.; IZMAYLOV, A.F.; BLOINO, J.; ZHENG, G.; SONNENBERG, J.L.; HADA, M.; EHARA, M.; TOYOTA, K.; FUKUDA, R.; HASEGAWA, J.; ISHIDA, M.; NAKAJIMA, T.; HONDA, Y.; KITAO, O.; NAKAI, H.; VREVEN, T.; MONTGOMERY, JR., J.A.; PERALTA, J.E.; OGLIARO, F.; BEARPARK, M.; HEYD, J.J.; BROTHERS, E.; KUDIN, K.N.;

STAROVEROV, V.N.; KOBAYASHI, R.; NORMAND, J.; RAGHAVACHARI, K.; RENDELL, A.; BURANT, J.C.; IYENGAR, S.S.; TOMASI, J.; COSSI, M.; REGA, N.; MILLAM, J.M.; KLENE, M.; KNOX, J.E.; CROSS, J.B.; BAKKEN, V.; ADAMO, C.; JARAMILLO, J.; GOMPERS, R.; STRATMANN, R.E.; YAZYEV, O.; AUSTIN, A.J.; CAMMI, R.; POMELLI, C.; OCHTERSKI, J.W.; MARTIN, R.L.; MOROKUMA, K.; ZAKRZEWSKI, V.G.; VOTH, G.A.; SALVADOR, P.; DANNENBERG, J.J.; DAPPRICH, S.; DANIELS, A.D.; FARKAS, Ö.; FORESMAN, J.B.; ORTIZ, J.V.; CIOŚŁOWSKI, J.; FOX, D.J. Gaussian09, Revision D.01, Gaussian, Inc.: Wallingford CT, 2009.

GRIMME, S.; ANTONY, J.; EHRLICH, S.; KRIEG, H. A Consistent and Accurate Ab Initio Parametrization of Density Functional Dispersion Correction (DFT-D) for the 94 Elements H-Pu. **J. Chem. Phys.**, v.132 n.15, p.154104. 2010.

HARIHARAN, P.C.; POPLE, J.A. The Influence of Polarization Functions on Molecular Orbital Hydrogenation Energies. **Theoret. Chim. Acta**, v.28n.3, p.213–222. 1973.

HASSAN, B.; MURALEEDHARAN, K.; ABDUL MUJEEB, V. M. Density Functional Theory Studies of Pb (II) Interaction with Chitosan and Its Derivatives. **International Journal of Biological Macromolecules**, v.74, p.483–488. 2015.

HAY, P.J.; WADT, W.R. Ab Initio Effective Core Potentials for Molecular Calculations. Potentials for the Transition Metal Atoms Sc to Hg. **J. Chem. Phys.** 1985, v.82 n.1, p.270–283. 1985.

HEHRE, W.J.; DITCHFIELD, R.; POPLE, J.A. Self-Consistent Molecular Orbital Methods. XII. Further Extensions of Gaussian-Type Basis Sets for Use in Molecular Orbital Studies of Organic Molecules. **J. Chem. Phys.**, v.56 n.5, p.2257–2261. 1972.

HIRAO, H.; OHWADA, T. Theoretical Study of Reactivities in Electrophilic Aromatic Substitution Reactions: Reactive Hybrid Orbital Analysis. **J. Phys. Chem. A**, v.107, n.16, p.2875–2881. 2003.

JIANG, H.; CHEN, Z.; CAO, H.; HUANG, Y. Peroxidase-like Activity of Chitosan Stabilized Silver Nanoparticles for Visual and Colorimetric Detection of Glucose. **Analyst**, v. 137, n.23, p.5560. 2012.

JUÁREZ, A.R.; ANOTA, E.C.; COCOLETZI, H.H.; RIVEROS, A.F. Adsorption of Chitosan on BN Nanotubes: A DFT Investigation. **Applied Surface Science**, v.268, p.259–264. 2013.

- KANNAMBA, B.; LAXMA REDDY, K.; APPARAO, B.V. Removal of Cu(II) from Aqueous Solutions Using Chemically Modified Chitosan. **Journal of Hazardous Materials**, v.175, n.1–3, p.939–948. 2010.
- KOOPMANS, T. Über Die Zuordnung von Wellenfunktionen Und Eigenwerten Zu Den Einzelnen Elektronen Eines Atoms. **Physica**, v.1, n.1, p.104–113. 1934.
- KUBOTA, N.; TATSUMOTO, N.; SANO, T.; TOYA, K.A Simple Preparation of Half N-Acetylated Chitosan Highly Soluble in Water and Aqueous Organic Solvents. **Carbohydrate Research**, v.324, n.4, p.268–274. 2000.
- KUHLBU, T.A.; ASBACH, C.; FISSAN, H.; GÖHLER, D.; STINTZ, M. Nanoparticle Exposure at Nanotechnology Workplaces: A Review. **Particle and Fibre Toxicology**, v.8, n.1, p.22. 2011.
- LEBEDEVA, N.S.; GUSEINOV, S.S.; YURINA, E.S.; GUBAREV, Y.A. Thermochemical Research of Chitosan Complexes with Sulfonated Metallophthalocyanines. **International Journal of Biological Macromolecules**, v.137, p.1153–1160. 2019.
- LEE, C.; YANG, W.; PARR, R.G. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. **Phys. Rev. B**, v.37, n.785, 1988.
- LIN, J.; HE, C.; ZHAO, Y.; ZHANG, S. One-Step Synthesis of Silver Nanoparticles/Carbon Nanotubes/Chitosan Film and Its Application in Glucose Biosensor. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 137, n.2, p.768–773. 2009.
- LOK, C.-N.; HO, C.-M.; CHEN, R.; HE, Q.-Y.; YU, W.-Y.; SUN, H.; TAM, P. K.-H.; CHIU, J.-F.; CHE, C.-M. Silver Nanoparticles: Partial Oxidation and Antibacterial Activities. **J Biol Inorg Chem**, v. 12, n.4, p.527–534. 2007.
- LÜ, R.; CAO, Z.; SHEN, G. Comparative Study on Interaction between Copper (II) and Chitin/Chitosan by Density Functional Calculation. **Journal of Molecular Structure: THEOCHEM**, v.860, n.1, p.80–85. 2008.
- MARENICH, A.V.; CRAMER, C.J.; TRUHLAR, D.G. Universal Solvation Model Based on Solute Electron Density and on a Continuum Model of the Solvent Defined by the Bulk Dielectric Constant and Atomic Surface Tensions. **The Journal of Physical Chemistry B**, v.113, n.18, p.6378–6396. 2009.
- MORONES, J.R.; ELECHIGUERRA, J.L.; CAMACHO, A.; HOLT, K.; KOURI, J. B.; RAMÍREZ, J.T.; YACAMAN, M.J. The Bactericidal Effect of Silver Nanoparticles. **Nanotechnology**, v.16, n.10, p.2346–2353. 2005.
- MURRAY, J.S.; SEN, K. **Molecular Electrostatic Potentials**. 10 ed. 3 v. Elsevier Science, 1996. 664 p.
- PARR, R.G.; DONNELLY, R.A.; LEVY, M.; PALKE, W.E. Electronegativity: The Density Functional Viewpoint. **J. Chem. Phys.**, v.68, n.8, p.3801–3807. 1978.
- PEREIRA, D.H.; PORTA, F.A.L.; SANTIGO, R.T.; GARCIA, D.R.; RAMALHO, T.C. New Perspectives on the Role of Frontier Molecular Orbitals in the Study of Chemical Reactivity: A Review. **Revista Virtual de Química**, v.8, n.2, p.425–453. 2016.
- RAMALHO, T.C.; PEREIRA, D.H. Understanding the Substituent Effect on the Acidity of Alcohols and Para-Substituted Phenols. **Molecular Simulation**, v.35, n.15, p.1269–1278. 2009.
- RAVI KUMAR, M.N.V. A Review of Chitin and Chitosan Applications. **Reactive and Functional Polymers**, v.46, n.1, p.1–27. 2000.
- REIS, D.T.; RIBEIRO, I.H.S.; PEREIRA, D.H. DFT Study of the Application of Polymers Cellulose and Cellulose Acetate for Adsorption of Metal Ions (Cd²⁺, Cu²⁺ and Cr³⁺) Potentially Toxic. **Polym. Bull.** 2019.
- RIBEIRO, I.H.S.; REIS, D.T.; PEREIRA, D.H. A DFT-Based Analysis of Adsorption of Cd²⁺, Cr³⁺, Cu²⁺, Hg²⁺, Pb²⁺, and Zn²⁺, on Vanillin Monomer: A Study of the Removal of Metal Ions from Effluents. **J Mol Model**, v.25, n.9, p.267. 2019.
- SILVA, H.S.R.C.; SANTOS, K.S.C.R.; FERREIRA, E.I. Quitosana: derivados hidrossolúveis, aplicações farmacêuticas e avanços. **Química Nova**, v.29, n.4, p.776–785. 2006.
- TOWHEED, T.; MAXWELL L.; ANASTASSIADES, T.P; SHEA, B; HOUPPT, J.B; WELCH V; HOCHBERG M, WELLS, G.A. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis (Review). **Cochrane Database Systematic Reviews Glucosamine**. v. 4. P.1-58. 2009.
- VIANELLO, R.; MAKSÍĆ, Z.B. Triadic Analysis of Substituent Effects—Gas-Phase Acidity of Para-

Substituted Phenols. **Tetrahedron**, v.62, n.14, p. 3402–3411. 2006.

VIMALA, K.; MOHAN, Y.M.; SIVUDU, K.S.; VARAPRASAD, K.; RAVINDRA, S.; REDDY, N.N.; PADMA, Y.; SREEDHAR, B.; MOHANARAJU, K. Fabrication of Porous Chitosan Films Impregnated with Silver Nanoparticles: A Facile Approach for Superior Antibacterial Application. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v.76, n.1, p.248–258. 2010.

WAN NGAH, W.S.; TEONG, L.C.; HANAFIAH, M. A.K.M. Adsorption of Dyes and Heavy Metal Ions by Chitosan Composites: A Review. **Carbohydrate Polymers**, v.83, n.4, p.1446–1456. 2011.

WANG, L.-S.; WANG, C.-Y.; YANG, C.-H.; HSIEH, C.-L.; CHEN, S.-Y.; SHEN, C.-Y.; WANG, J.-J.; HUANG, K.-S. Synthesis and anti-fungal effect of silver nanoparticles&chitosan composite particles.

WANG, S.; LI, H.; CHEN, X.; YANG, M.; QI, Y. Selective Adsorption of Silver Ions from Aqueous

Solution Using Polystyrene-Supported Trimercaptotriazine Resin. **Journal of Environmental Sciences**, v.24, n.12, p.2166–2172. 2012.

ZAHEDIPOUR, F.; DALIRFARDOUEI, R.; KARIMI, G; JAMIALAHMADI, K. Molecular mechanisms of anticancer effects of Glucosamine. **Biomedicine & Pharmacotherapy**. v. 95. p. 1051-1058. 2017.

ZENG, M.; ZHANG, X.; SHAO, L.; QI, C.; ZHANG, X.-M. Highly Porous Chitosan Microspheres Supported Palladium Catalyst for Coupling Reactions in Organic and Aqueous Solutions. **Journal of Organometallic Chemistry**, v.704, p.29–37. 2012.

YADOLLAHI, M.; FARHOUDIANF, S.; NAMAZI, H. One-Pot Synthesis of Antibacterial Chitosan/Silver Bio-Nanocomposite Hydrogel Beads as Drug Delivery Systems. **Int. J. Biol. Macromol.**, v. 79,p.37–43. 2015.