

Estudos Teóricos Sobre a Glucosamina: Uma Revisão Sistemática

Camargo, L. T. F. M.;* Camargo, A. J.

Rev. Virtual Quim., 2019, 11 (6), 1835-1852. Data de publicação na Web: 2 de fevereiro de 2020

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

Theoretical Studies on the Glucosamine: A Systematic Review

Abstract: This systematic review aimed to identify and analyze theoretical studies on glucosamine. Data were searched in the databases containing the keyword glucosamine and at least one of the keywords: Density Functional Theory (DFT), Molecular Dynamics or Monte Carlo. The search was done in the databases Science Direct, Scopus, and Web of Science. A total of 250 publications from 2004 to 2018. From the 250 publications 19 were selected for detailed analysis using the inclusion and exclusion criterions. From the 19 selected articles, 18 employed the density functional theory, and only 1 used the Monte Carlo simulation. No article using molecular dynamics simulation was found. Given the importance of glucosamine in biological systems and industrial processes, the results of this review show the need for studies of glucosamine using *ab initio* molecular dynamics simulation for a better understanding of the mechanisms of interaction of glucosamine with solvents and/or metal ions.

Keywords: Chitosan Monomer; glucosamine; density functional theory; molecular dynamics; Monte Carlo simulation.

Resumo

O objetivo desta revisão sistemática foi identificar e analisar estudos teóricos sobre a glucosamina. Foram pesquisados nos bancos de dados trabalhos que continham a palavra-chave glucosamina e pelo menos uma das palavras-chaves: Mecânica Molecular Quântica (DFT), Dinâmica Molecular ou Monte Carlo. A busca foi feita nas bases de dados *Science Direct*, *Scopus* e *Web of Science*. Foram encontradas 250 publicações de 2004 a 2018. Destas 250 publicações apenas 19 foram selecionados para revisão após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão. Dos 19 artigos selecionados, 18 empregaram a Mecânica Molecular Quântica e apenas 1 usou a simulação de Monte Carlo. Nenhum artigo usando a simulação de dinâmica molecular foi encontrado. Tendo em vista a importância da glucosamina em sistemas biológicos e processos industriais, os resultados desta revisão mostra a necessidade de estudos da glucosamina usando a simulação de dinâmica molecular *ab initio* para uma melhor compreensão dos mecanismos de interação da glucosamina com solventes e/ou com íons metálicos.

Palavras-chave: Monômero da quitosana; glucosamina; mecânica molecular quântica; dinâmica molecular; simulação de Monte Carlo

* Universidade Estadual de Goiás, Campus de Ciências Exatas e Tecnológicas, Br 153 Quadra Área Km 99 Zona Rural, 459, CEP 75001-970, Anápolis-GO, Brasil.

* Instituto Federal de Goiás, Av. Pedro Ludovico, Residencial Reny Cury, CEP 75131-457, Anápolis-GO, Brasil.

✉ lilianthaty@yahoo.com.br

DOI: [10.21577/1984-6835.20190128](https://doi.org/10.21577/1984-6835.20190128)

Estudos Teóricos Sobre a Glucosamina: Uma Revisão Sistemática

Lilian T. F. M. Camargo,^{a,b,*} Ademir J. Camargo^a

^a Universidade Estadual de Goiás, Campus de Ciências Exatas e Tecnológicas, Br 153 Quadra Área Km 99 Zona Rural, 459, CEP 75001-970, Anápolis-GO, Brasil.

^b Instituto Federal de Goiás, Av. Pedro Ludovico, Residencial Reny Cury, CEP 75131-457, Anápolis-GO, Brasil.

lilianthaty@yahoo.com.br

Recebido em 28 de fevereiro de 2019. Aceito para publicação em 25 de outubro de 2019

1. Introdução

2. Metodologia

3. Resultados

4. Discussão

4.1. Mecânica molecular quântica

4.2. Simulação de Monte Carlo

4.3. Simulação de dinâmica molecular

5. Conclusões

1. Introdução

A Glucosamina, (3R,4R,5S,6R)-3-amino-6-(hidroximetil)oxano-2,4,5-triol, Figura 1, é um monossacarídeo precursor de glicosaminoglicanos, que por sua vez é o bloco de construção de proteoglicanos, constituinte fundamental da cartilagem.^{1,2} Está presente na matriz de tecidos conjuntivos e na membrana mucosa gastrointestinal,³ sendo produzida naturalmente pelo corpo ou comercialmente pela hidrólise ácida da quitina.⁴ Consumida no mundo inteiro, estima-se um gasto anual de 40.000 toneladas até 2022.⁴

O estudo da glucosamina é bastante explorado no campo farmacológico. Há vários estudos *in vitro* e pré-clínicos que mostram o efeito anti-inflamatório deste composto. Uma das maiores aplicações desta substância é no tratamento da osteoartrite, o tipo mais comum da artrite.^{2,5,6} Esta doença inflamatória ocorre principalmente com pessoas mais velhas, cuja produção de glucosamina pelo organismo é menor.⁷ Outra aplicação da glucosamina que já vem sendo investigada há décadas é sua ação anticancerígena. O primeiro trabalho a apontar estas evidências, data de 1953,⁸ mas estudos recentes reforçam este indicativo, sendo que o efeito da glucosamina pode variar dependendo do tipo de câncer.^{1,2}

Outras aplicações farmacológicas da glucosamina diz respeito a saúde do coração² e até mesmo na prevenção de doenças neurológicas degenerativas como o Alzheimer. Isto porque, além de anti-inflamatória, a glucosamina tem atividade antioxidante que pode causar atraso na progressão da doença.² Vários estudos tem sido feitos também sobre o benefício da glucosamina nas células da pele, não apenas como hidratante, mas seu efeito para redução de rugas, na hiperpigmentação e em processos inflamatórios da pele.^{2,9}

Além das propriedades farmacológicas da glucosamina, a mesma é a unidade

monomérica do biopolímero quitosana, obtido da desacetilação da quitina e que tem várias aplicações, tais como antimicrobianas,^{2,10,11} carreamento de fármacos,¹²⁻¹⁴ engenharia de tecidos¹⁵ e no tratamento de águas residuais,¹⁶⁻¹⁸ em que a quitosana é utilizada como adsorvente de metais pesados. Esta capacidade de remover metais pesado da água motiva o estudo teórico de complexação de metais pelo seu monômero glucosamina, a fim de elucidar o processo a nível microscópico. Outro interesse em estudar a complexação da glucosamina com metais é devido a capacidade antimicrobiano de alguns destes complexos.¹⁹

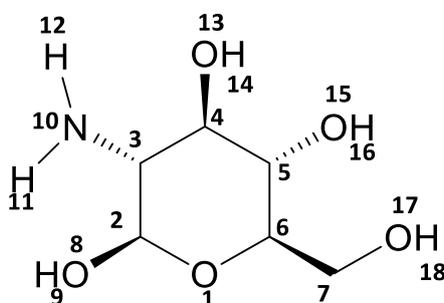


Figura 1. Estrutura química da glucosamina com a respectiva numeração atômica

Devido a peculiaridade da estrutura molecular da glucosamina que contém um grupo amino no carbono 3, quatro hidroxilas e um heteroátomo de oxigênio, a glucosamina é bastante reativa. A reatividade da glucosamina ocorre em condições suaves, sendo capaz de autocondensação, formando as pirazinas hidroxialquino, como, por exemplo, a fructosazina e desoxifruktosazina, que são substâncias investigadas para aplicação na prevenção de diabetes.²⁰ A glucosamina também é utilizada como ligante em sistemas catalíticos, como, por exemplo, em reações de acoplamento C-C²¹ e C-N.²²

Muitas das aplicações da quitosana devem se ao fato de ser um composto não tóxico, biodegradável e biocompatível^{23,24} de boa adesão e excelentes propriedades mecânicas. Assim, este biopolímero tornou-se atraente também na produção de novos materiais tecnológicos e medicinais.^{25,26} Como

exemplos, podemos citar as nano partículas magnéticas revestidas por quitosana para purificação de metais, a funcionalização de grafenos pela quitosana visando aplicações em dispositivos eletrônicos e medicinais etc.²⁵ As investigações estruturais e energéticas destes sistemas são realizadas pela química computacional, que em muitos casos utilizam a glucosamina como modelo de quitosana para o desenvolvimento das análises,²⁷⁻²⁹ devido ao alto custo computacional que o biopolímero ou oligômero acarretariam, especialmente em cálculos usando métodos de mecânica quântica molecular.

Uma vez que o monômero da quitosana se apresenta como um composto promissor para aplicações farmacológicas e tecnológicas, é importante entender o mecanismo microscópico da estrutura de solvatação e complexação da glucosamina com íons metálicos. Neste sentido, a química

computacional tem se apresentado como uma ferramenta poderosa para estas investigações.³⁰

Na Química Computacional existem métodos clássicos que utilizam as equações de Newton e métodos quânticos que resolvem a equação de Schrödinger para obtenção das propriedades geométricas e eletrônicas de sistemas moleculares. Sendo que os métodos quânticos são mais acurados, conseguindo descrever ligações químicas, interações, dentre outras propriedades que não poderiam serem descritas pelas equações de Newton.

Entre os vários métodos existentes para o cálculo de estrutura eletrônica molecular, destaca-se, atualmente, a Mecânica Molecular Quântica (DFT).³¹ A DFT substitui a complicada função de onda, que depende de 3N coordenadas espaciais, onde N representa o número de átomos, pela densidade eletrônica $\rho(x, y, z)$ que só depende das coordenadas x, y e z , ou seja, a energia é um funcional da densidade: $E = E[\rho(x, y, z)]$. Embora, a existência do funcional da energia tenha sido demonstrada por Hohenberg e Khon em 1964³² ainda não se conhece a expressão matemática exata que permite calcular a energia do sistema usando diretamente a densidade eletrônica. Na prática, usa-se a formulação de Kohn-Sham³³ como aproximação à DFT. Nesta formulação o funcional da energia, $E[\rho(\mathbf{r})]$, é particionado, ou seja,

$$E[\rho] = T_S[\rho] + J[\rho] + E_{xc}[\rho] + E_v[\rho],$$

onde $T_S[\rho]$ representa a energia cinética do sistema não interagente; $J[\rho]$ representa a energia de Coulomb; $E_v[\rho]$ representa a energia de interação dos elétrons com os núcleos e $E_{xc}[\rho]$ representa o termo da energia de troca e correlação. Todos estes termos podem ser calculados de modo exato, exceto a energia de troca e correlação $E_{xc}[\rho]$. Ainda não se conhece a expressão matemática correta para este termo, o qual deve ser aproximado nos cálculos. A energia de troca e correlação é supostamente pequena, mas é fundamental para a descrição dos processos químicos. Existem, atualmente, boas

aproximações para este funcional, tais como B3LYP,³⁴ CAM-B3LYP,³⁵ M062X,³⁶ PBE³⁷ etc. A DFT, na formulação de Kohn-Sham, tem sido bastante usada nos cálculos de estruturas eletrônica de sistemas moleculares grandes, como a glucosamina, devido a sua acuracidade e razoável custo computacional.^{30,38}

A evolução temporal de um sistema molecular pode ser estudada usando métodos de dinâmica molecular. A dinâmica molecular nos ajuda a entender mecanismos subjacentes aos complexos processos químicos, interpretações de resultados experimentais e predições de novos resultados ainda não verificados experimentalmente.

A Dinâmica Molecular pode ser classificada em duas modalidades: Dinâmica Molecular Clássica (DMC) e Dinâmica Molecular *Ab Initio* (DMAI).

Na DMC, as partículas (átomos, íons, moléculas etc.) são simuladas explicitamente usando as equações de movimento de Newton. Os potenciais de interação entre as partículas são obtidos via funções analíticas simples, com parâmetros ajustados experimentalmente ou obtidos via cálculos *ab initio* de estrutura eletrônica. Em geral, os parâmetros são fixados durante a simulação, o que permite simular sistemas com até 1.000.000 partículas, dependendo do modelo usado, e com tempo de simulação na escala de microssegundos. A DMC é bastante usada para simular sistemas biomoleculares como biopolímeros e enzimas, em escalas de nanosegundos.³⁹ Contudo, a DMC não descreve fenômenos de interesse químico como, por exemplo, a quebra e formação de ligações.

Por outro lado, a DMAI, como a Dinâmica Molecular de Born-Oppenheimer (DMBO)⁴⁰ e a Dinâmica Molecular de Car-Parrinello (DMCP),⁴¹ a energia potencial de interação entre as partículas são calculadas resolvendo diretamente a equação de Schrödinger para o subsistema eletrônico. Como na DMC, a propagação dos núcleos é feita usando a segunda lei de Newton. Este procedimento aumenta consideravelmente o custo

computacional, mas, por outro lado, consegue descrever a quebra e formação de ligações, bem como, as interações de natureza quântica que ocorre entre os átomos.

Outro tipo de simulação bastante usado é a simulação de Monte Carlo que tem por objetivo gerar um conjunto de configurações aleatórias que sejam representativas de um sistema de partículas sob condições termodinâmicas específicas. Para que o espaço amostral seja representativo, é necessário que haja muitas configurações, em que as configurações sejam energeticamente viáveis e prováveis. Diferentemente da DM, na simulação de Monte Carlo não existe a ideia de evolução temporal. Os observáveis termodinâmicos, como energia livre, são calculados a partir do conjunto de configurações representativo do ensemble. A simulação de Monte Carlo tem sido aplicada em várias áreas, como, por exemplo, medicina, química e economia. Isto se deve a simplicidade dos seus algoritmos e sua eficiência.⁴²

Tendo em vista a bioatividade e o potencial tecnológico da glucosamina, a presente revisão sistemática teve como objetivo identificar e analisar artigos científicos publicados até 2019 sobre cálculos teóricos da glucosamina. O restante deste artigo está organizado como segue. Na seção 2, apresentamos o procedimento metodológico de pesquisa nos bancos de dados *Scopus*, *Science Direct* e *Web of Science*, bem como os critérios usados para inclusão e exclusão dos artigos. Na seção 3, apresentamos os resultados da busca nos bancos de dados e a seleção dos artigos após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão. Na seção 4, apresentamos a discussão dos resultados das análises dos artigos selecionados. Na seção 5, apresentamos a conclusão geral da revisão sistemática.

2. Metodologia

A pesquisa foi realizada nas bases de dados Scopus, Science Direct e Web of Science. As palavras-chaves utilizadas na busca foram: (glucosamine OR chitosan monomer) AND ("ab initio" OR "density functional" OR "molecular dynamic*" OR " Car-Parrinello" OR " Monte Carlo") e seus correspondentes na língua portuguesa. Os alvos da pesquisa foram publicações do tipo artigos, dissertações, teses, livros e capítulos de livro que estivessem em inglês ou em português, com acesso ao texto completo. Não houve limitação quanto a data de publicação. Todos os artigos encontrados estão situados entre 2004-2018.

Inicialmente foram lidos os títulos e resumos de todos artigos encontrados, fazendo assim uma primeira seleção, eliminado todos que não estavam de acordo com o propósito da revisão. Os trabalhos que resultaram desta etapa foram lidos na íntegra e classificados como incluídos ou excluídos de acordo com os critérios de inclusão, descritos na Tabela 1. Não foram avaliados trabalhos que investigaram apenas oligômeros ou polímeros que tenha a glucosamina como monômero, mas que não faça nenhuma investigação sobre o monômero.

As referências bibliográficas dos trabalhos aceitos foram analisadas com o propósito de identificar artigos que estivessem dentro do objetivo desta revisão e não tivessem sido identificados nas buscas.

Dos artigos que foram incluídos na revisão foram extraídas as seguintes informações: a metodologia usada no trabalho, principais resultados e conclusões.

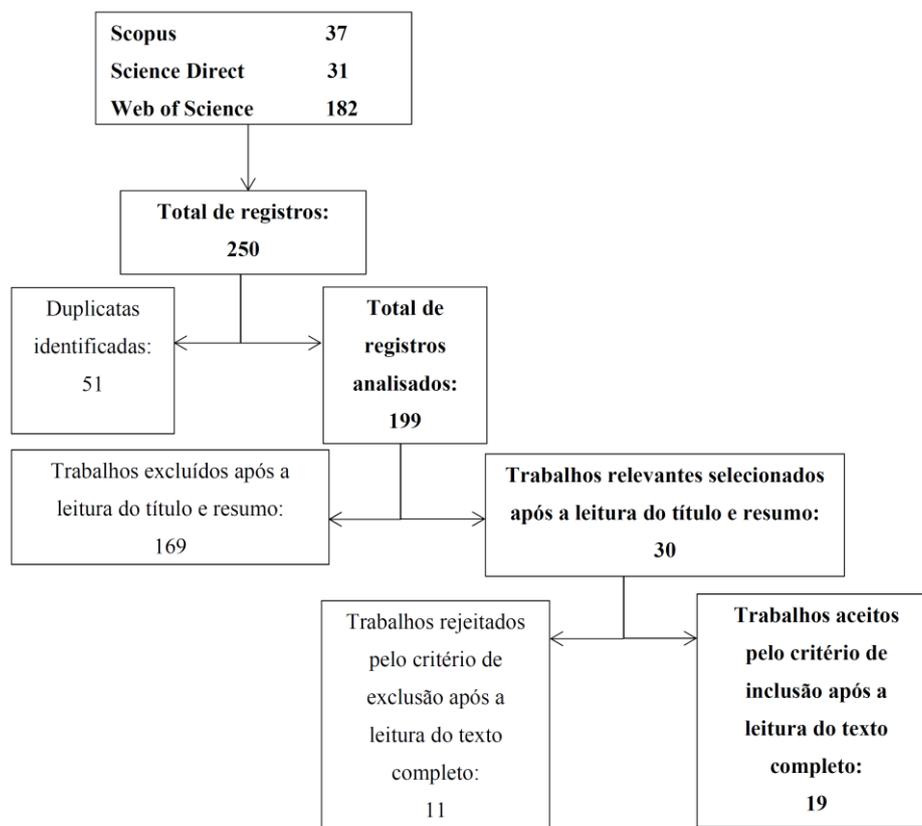
Tabela 1. Critérios de inclusão (CI) e exclusão (CE) dos artigos.

Critérios de Inclusão	Critérios de Exclusão
CI(1) - Estudos teóricos de DFT, com alguma investigação sobre a glucosamina;	CE(1) - Trabalhos sobre estudos teóricos de DFT, que não tivesse investigação sobre a glucosamina;
CI(2) – Estudos de Dinâmica Molecular com alguma investigação sobre a glucosamina;	CE(2) - Trabalhos sobre estudos teóricos de Dinâmica Molecular, que não tivesse investigação sobre a glucosamina;
CI(3) - Estudos teóricos de Monte Carlo, com alguma investigação sobre a glucosamina.	CE(3) - Trabalhos sobre estudos teóricos de Monte Carlo, que não tivesse investigação sobre a glucosamina.

3. Resultados

Nas buscas realizadas nas bases supracitadas foram encontrados 249 artigos e 1 capítulo de livro, totalizando 250 itens para análise, todos em inglês. Nenhuma dissertação ou tese foram identificadas. Também não foram identificados artigos relevantes na referência dos trabalhos

selecionados que não tivessem sido encontrados nas bases de busca. Inicialmente, foram removidos 51 trabalhos em duplicata. Após a leitura do título e resumo de cada trabalho, 169 foram eliminados por não estarem de acordo com a proposta da revisão. Assim, 30 artigos foram lidos por completos e, então, aplicados os critérios de inclusão e exclusão, resultando em 19 artigos aceitos, conforme fluxograma da Figura 2.

**Figura 2.** Seleção das publicações relevantes

Dos 30 artigos selecionados, 19 foram incluídos, sendo 18 através do critério de inclusão CI (1) e 1 devido ao critério de inclusão CI (3). Dos 11 artigos excluídos, 4 foram devido ao critério de exclusão CE (1), outros 4 devido ao CE (2), 1 devido CE (3) e 2 devido ao CE (4).

A Figura 3 mostra a quantidade de artigos de estudos teóricos da glucosamina que foram publicados por período. Antes de 2004 não consta nenhum artigo publicado, o que é esperado, uma vez que as pesquisas na química computacional estava se estabelecendo. Percebe-se que no intervalo 2004-2006 e em

2008 apenas um artigo foi publicado por ano, já em 2007 e 2009 nenhum artigo publicado. De 2010 a 2018 há pelo menos um artigo desta temática, com exceção 2012 que não consta publicações. Observa-se um aumento nas publicações entre 2016 - 2018 até a data da busca, em que três artigos foram publicados.

O jornal *Applied Surface Science* foi o que mais publicou artigos de estudos teóricos sobre a glucosamina, sendo 3 dos 19 artigos analisados. Seguido do *International Journal of Biological Macromolecules* que publicou 2 artigos de um mesmo autor.

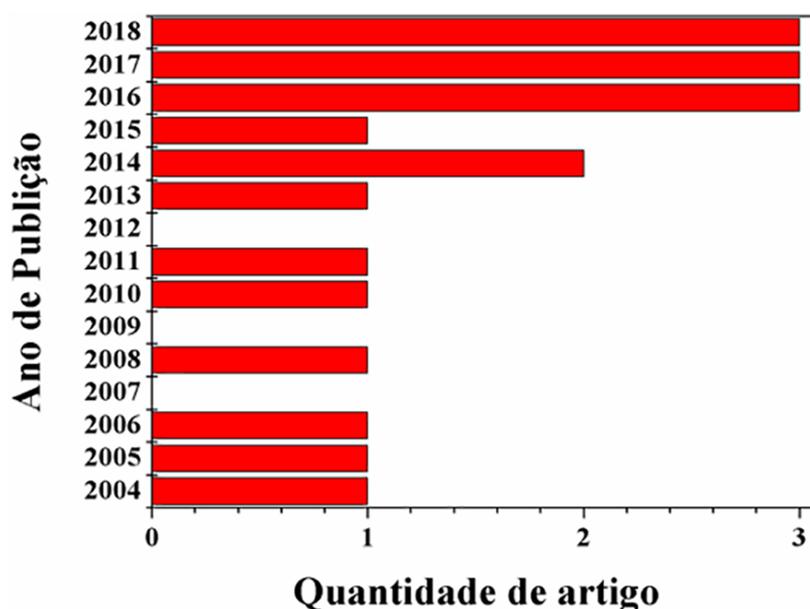


Figura 3. Distribuição dos artigos publicados por ano de publicação

4. Discussão

A fim de auxiliar nas discussões dos trabalhos sobre a DFT, Simulações de Dinâmica Molecular e Simulação de Monte Carlo, a Figura 1 mostra a numeração atômica adotada para a estrutura química da glucosamina.

4.1. Mecânica molecular quântica

Dos 19 artigos analisados, 18 usaram a DFT para o estudo teórico da glucosamina. Desses trabalhos, 1 estudou as conformações da glucosamina, o artigo de Xue e colaboradores.

Estes autores usaram em seus estudos os níveis de teoria HF/6-311+g(d,p) e B3LYP/6-311+G(d,p) para descrever as conformações gauche-gauche (gg), trans-gauche (tg) e gauche-trans (gt). Eles chegaram à conclusão de que as 3 conformações são energeticamente estáveis. A ordem decrescente de estabilidade proposta foi: gg > gt > tg.⁴³ Os outros 17 artigos de DFT estão listados nas tabelas 1, 2 e 3, os quais podem ser divididos em três categorias: análise da complexação com metais(7), estudo de mecanismos de reação(3) e estudo de adsorção por superfície(7). Cada uma destas categorias será abordada a seguir.

Estudo da complexação da glucosamina com metais

Sete trabalhos referiam-se a complexação da glucosamina com metais. A Tabela 2 mostra os metais que já foram estudados, o nível de cálculo usado e o sítio de complexação encontrado pelos autores. A Figura 4 mostra os íons metálicos posicionadas nos sítios de complexação da glucosamina. A cor do íon está correlacionada com a cor da esfera no esquema de complexação. Íons que estão representados por duas cores são aqueles que foram

investigados em mais de um trabalho e que apresentaram resultados discordantes. O íon férrico foi investigado, mas não foi descrito no artigo o melhor sítio de complexação.

O artigo mais antigo desta categoria data de 2005, em que Bhatia, Cardelino e Ravi registraram estudos teóricos da complexação da glucosamina com o Fe^{2+} e Fe^{3+} . Eles concluíram que o complexo deve ser no mínimo tetradentado, mas que pode apresentar até 6 ligantes.⁴⁴

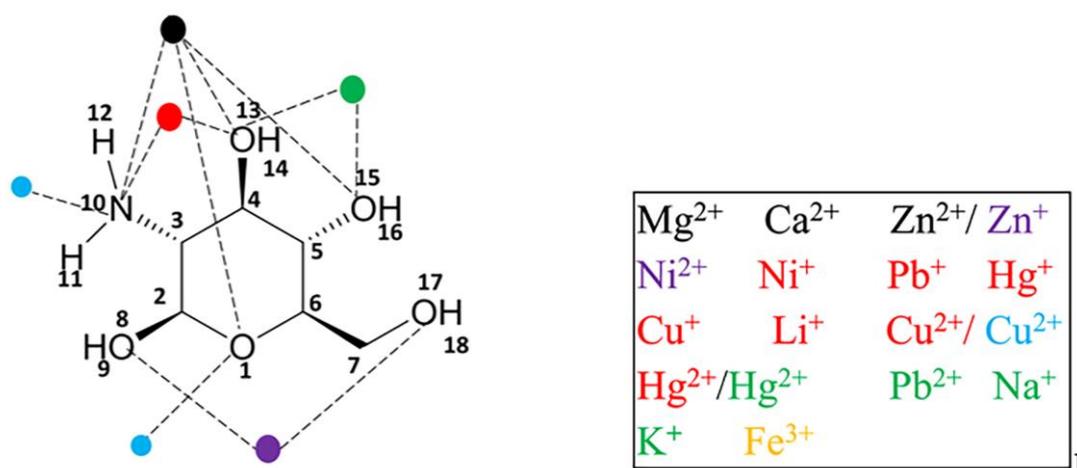


Figura 4. Esquema da complexação de íons metálicos com a glucosamina mostrando os sítios preferenciais de complexação. As cores dos íons estão correlacionadas com as cores das esferas da Figura

Terreux e colaboradores estudaram a coordenação do Cu^{2+} com a glucosamina. Os resultados mostraram que, em um ambiente fracamente alcalino, a função amina livre da glucosamina é o local mais favorável para a coordenação monodentada com o íon cobre II.⁴⁵ O átomo de oxigênio heterocíclico do monômero é outro local possível para a coordenação com Cu^{2+} , mas o complexo assim formado é menos estável. Segundo estes autores, todos os outros oxigênios das hidroxilas não podem estar envolvidos em coordenação monodentada com o íon Cu^{2+} . Os complexos bidentados, apresentaram fraca energia de interação, não podendo ser formados.⁴⁵

A complexação do íon Cu^{2+} com

glucosamina foi investigada também pelos pesquisadores Gomes, Jorge e Gomes. Eles mostraram que a interação entre glucosamina e o íon Cu^{2+} ocorre preferencialmente na posição N10-O13,²⁸ contrariando os resultados de Terraxus. Entretanto, os dois grupos de pesquisadores usaram diferentes níveis de teoria de cálculo (veja Tabela 2). Os resultados de Gomes, Jorge e Gomes concordam com o resultado experimental de Rogina e colaboradores,⁴⁶ que mostra a complexação bidentada do cobre II no sítio N10 e O15 da glucosamina. E divergiram dos resultados teóricos realizado por Terraxus. Portanto, o trabalho de Gomes, Jorge e Gomes mostra maior acuracidade. A razão desta maior acurácia está associada ao uso de funções de

base difusas e polarizadas que permitem melhor descrição de sistemas coordenados. Gomes, Jorge e Gomes estudaram ainda a complexação da glucosamina com os íons Cu^+ , Ni^+ , Ni^{2+} e o Zn^{2+} . Eles mostraram que há formação de complexos tridentados entre os íons Ni^{2+} e Zn^{2+} e o sítio formado pelos átomos O1, O17 e O8. Foi realizado ainda estudo da complexação dos metais divalentes com glucosamina adicionando uma, duas ou três moléculas de água. Perceberam que ao adicionar duas ou até três moléculas de água, o sítio N10-O13 torna preferencial para os íons Ni^{2+} , Cu^{2+} e Zn^{2+} . O mesmo procedimento da adição de moléculas de água ao sistema, foi realizado com os íons monovalentes Cu^+ e Ni^+ , com a adição de moléculas de água, a posição mais favorável à complexação foi entre N10 e O13, formando complexos bidentados²⁸ (Tabela 2).

Fattahi e colaboradores realizaram cálculos teóricos da glucosamina coordenando com íons monovalentes Li^+ , Na^+ , K^+ e com os íons bivalentes Mg^{2+} , Ca^{2+} e Zn^{2+} . Os resultados mostraram que os íons monovalentes fazem coordenação bidentada nas posições mostradas na Tabela 2. Já os cátions bivalentes formam complexos tetridentados²⁹ (Tabela 2). Eles perceberam que os íons menores complexam mais facilmente, ou seja, em ordem decrescente, temos que $\text{Li}^+ > \text{Na}^+ > \text{K}^+$. Eles concluíram ainda que o grupo hidroxila O8 - H14 é o mais ácido. Várias interações intramoleculares foram observadas: O13-H16--O17; O8- H14 -- O1; N10-H₁₁--O8 e N10-H12--O15.

Hassan, Muraleedharan e Abdul (2015) fizeram análise conformacional da glucosamina, concluindo que o confômero com todos os hidrogênios na posição equatorial era o mais estável. Investigaram também a complexação da glucosamina com o íon Pb^{2+} , onde foram analisados sete sítios diferentes.⁴⁷ Os resultados mostraram que o íon Pb^{2+} forma complexo mais estável quando coordenado com os sítios O13 e O15 da glucosamina. A interação forma um anel

pentagonal com a molécula. Além do monômero da glucosamina, eles estudaram a complexação do íon Pb^{2+} com quatro outros derivados: citralideno, salicileno, derivados de quitosana N-reduzida de 2-piridinocarbaldeído e ácido glioxílico. Eles concluíram que os derivados aromáticos da glucosamina (salicileno e quitosana N-reduzida de 2-piridinocarbaldeído) são mais reativos que o monômero da quitosana e formam complexos mais estáveis.⁴⁷ Outro artigo de Hassan e colaboradores (2017) mostraram a formação do complexo de Hg^{2+} no sítio do nitrogênio e seu oxigênio vizinho, formando também anel pentagonal.⁴⁸ (Tabela 2).

Jeremić e colaboradores (2018) também estudaram a complexação da glucosamina com mercúrio e chumbo para os estados de oxidação monovalente e bivalente. Eles concluíram que o complexo com íons Pb^+ é mais favorável do que com Hg^+ . Inversamente, Hg^{2+} complexa mais favoravelmente do que Pb^{2+} . Eles notaram ainda que quanto mais moléculas de água são adicionadas, mais estável é o complexo, não interferindo na tendência de complexação. Os sítios de preferência de Hg^+ , Hg^{2+} , Pb^+ e Pb^{2+} são mostrados na Tabela 2. Todos complexos bidentados formam anéis pentagonais.²⁷ O sítio de complexação do Pb^{2+} coincidiu nos dois estudos mencionados (Jeremić e Hassan), embora tenham usado funcionais diferentes e bases diferentes. Jeremić (2018) utilizou a pseudopotencial LanL2dz e Hassan (2015) utilizou o conjunto de funções de base 6-31G. Seria interessante cálculos usando funcionais de troca e correlação que contivesse dispersão e incluir funções de bases difusas e polarizadas. No caso do mercúrio, parece haver uma competição entre os sítios N10 e O13 encontrado por Hassan e coautores (2017), e os sítios O13 e O15 encontrados por Jeremić e coautores. Contudo, vale lembrar que os autores utilizaram a pseudopotencial LanL2Z, mas com diferentes funcionais, o que pode levar a resultados diferentes.

Tabela 2. Relação dos íons metálicos estudados, programas computacionais usados, níveis de teoria computacional empregadas e sítios de complexações preferenciais

Metais	Nível de teoria	Programa	Sítio de complexação	Artigos
Fe ³⁺	B3LYP/6311G(3df,3dp) B3LYP/3-21G	Gaussian03	Tetradentado (não especificou sítios)	44
Cu ²⁺	PBE/double - zeta	ADF	N10 (monodentado) e O1 (monodentado)	45
	B3LYP/6-31+G**	Gaussian09	N10 e O13 (bidentado)	28
Cu ⁺	B3LYP/6-31+G**	Gaussian09	N10 e O13 (bidentado)	28
Li ⁺	B3LYP/6-31+G**	Spartan 06	N10 e O13 (bidentado)	29
Na ⁺	B3LYP/6-31+G**	Spartan 06	O13 e O15 (bidentado)	29
K ⁺	B3LYP/6-31+G**	Spartan 06	O13 e O15 (bidentado)	29
Mg ²⁺	B3LYP/6-31+G**	Spartan 06	N10, O1, O8 e O15 (tetradentado)	29
Ca ²⁺	B3LYP/6-31+G**	Spartan 06	N10, O1, O8 e O15 (tetradentado)	29
Zn ²⁺	B3LYP/6-31++G**	Spartan 06	N10, O1, O8 e O15 (tetradentado)	29
	B3LYP/6-31+G**	Gaussian09	O1, O17 e O8. (tridentado)	28
Ni ⁺	B3LYP/6-31+G**	Gaussian09	N10 e O13 (bidentado)	28
Ni ²⁺	B3LYP/6-31+G**	Gaussian09	O1, O17 e O8 (tridentado)	28
Hg ²⁺	B3LYP/LanL2dz	Gaussian09	N10 e O13 (bidentado)	48
	M06-2X/LanL2DZ	Gaussian09	O13 e O15 (bidentado)	27
Hg ⁺	M06-2X/LanL2DZ	Gaussian09	N10 e O13 (bidentado)	27
Pb ⁺	M06-2X/LanL2DZ	Gaussian09	N10 e O13 (bidentado)	27
Pb ²⁺	M06-2X/LanL2DZ	Gaussian09	O13 e O15 (bidentado)	27
	B3LYP/6-31G	Gaussian03	O13 e O15 (bidentado)	47

Os dados da Tabela 2 mostram que há formação de complexos da glucosamina com diferentes íons metálicos. A maioria das complexações ocorreram no grupo amino e nas hidroxilas, sendo o grupo amino o sítio preferencial, o que está em concordância com os dados experimentais.^{19,46,49} Nas complexações analisadas, os metais funcionam como ácido de Lewis e os sítios da glucosamina, onde ocorrem as complexações, funcionam como bases de Lewis. Existem

propriedades que podem explicar a estabilidade da complexação, como, por exemplo, o raio iônico, segundo potencial de ionização, dureza e moleza dos metais. No caso dos complexos formados entre os metais e a glucosamina, infere-se que estas propriedades podem estar influenciando à complexação destes metais.^{50,51}

O funcional de troca e correlação mais usado foi o B3LYP. Outros funcionais usados foram o PBE e M062X. Contudo, seria

interessante usar funcionais com dispersão, uma vez que contém metais no sistema e estes funcionais são de longo alcance, como, por exemplo, o Wb97xd.⁵² O conjunto de bases 6-311++G** utiliza bases polarizadas e difusas para todos os átomos incluindo os hidrogênios, sendo, portanto, mais adequado do que 6-311+G*, que não inclui os hidrogênios e 6-31G que não possui bases difusas nem polarizadas.

Análise de mecanismos envolvendo a glucosamina

Dos trabalhos elegíveis, 3 referiam-se ao mecanismo de reações envolvendo a glucosamina. A Tabela 3 mostra os níveis de cálculo, os programas computacionais usados e os sítios mais ativos da glucosamina em cada reação.

A reação do tipo Ullmann de acoplamento do C-N foi estudada teoricamente por Ge e colaboradores. Quatro catalisadores foram projetados com a complexação bidentada (glucosamina e cobre I) em 4 locais diferentes da molécula: catalisador A (O17-O15), catalisador B (O13-O15), catalisador C (N10-O8) e catalisador D (N10-O13). Os autores não conseguiram convergir a energia para catalisadores C e D, mas concluíram que a glucosamina tem efeitos consideráveis para promover acoplamento e que as reações promovidas pelos catalisadores A

e B ocorrem pelo mesmo caminho.²²

O mecanismo da reação entre o monômero da quitosana e o 3-epoxipropil-trimetil na presença de cloreto de 1-alil-3-metilimidazólio foi estudado teoricamente por Mu e colaboradores. Os resultados dos cálculos mostraram que NH₂ da glucosamina é mais reativo do que OH. A reação não é beneficiada pela adição de água. Os resultados mostraram também que a reação ocorre via ataque nucleofílico do N10 da glucosamina no grupo epóxiopropil do 3-epoxipropiltrimetil. Interações do tipo ligação de hidrogênio formadas entre o monômero da quitosana e o cloreto de 1-alil-3-metilimidazólio e 3-epoxipropiltrimetil estabilizam o intermediário.⁵³

Jia e colaboradores investigaram a conversão seletiva da glucosamina em desoxi-frutosazina e frutosazina. Os resultados dos cálculos mostraram que a alfa-glucosamina pode ser convertida na forma de cadeia aberta. Isto ocorre através da migração intramolecular de prótons entre O8 e O1, enquanto quebra a ligação C2 e O1 formando dupla C2 e O8. Eles ainda estudaram o mecanismo com moléculas de água. Perceberam que a molécula de água participa da transferência de hidrogênio, liberando um próton para O1 e recebendo o próton H14 da glucosamina, criando glucosamina acíclica com um funcional aldeído substituindo o funcional álcool.⁵⁴

Tabela 3. Reações estudadas, programas, níveis de cálculos usados em cada trabalho e os sítios preferenciais para as reações

Reações	Nível de teoria	Programa	Sítios ativos	Autores
Ullmann, com complexo glucosamina-cobre I como catalisador	B971/def2-TZVP	Gaussian09	Complexação (O17 – O15) e (O13 – O15)	22
Glucosamina 3-3-epoxiipropil-trimetil e alil-3-metilimidazólio	B3LYP/631G(d)	Gaussian09	N10 mais reativo que OH.	53
Alfa -Glucosamina em desoxi-frutosazina efrutosazina	B3LYP/6311G(d,p)	Gaussian09	Sítios onde ocorre a reação: O1, O8 e C2	54

Adsorção/interação da glucosamina com superfícies

Os trabalhos que serão discutidos nesta subseção referem-se à adsorção/interação da glucosamina com superfície de nanotubos, grafenos, hexanos e *clusters*. Todos foram analisados usando a Mecânica Molecular Quântica. A Tabela 4 mostra os programas e os funcionais de correlação e troca usados e os sítios mais favoráveis para a adsorção.

A adsorção de *clusters* de cobalto (aglomerados de 2 a 19 átomos de cobalto) com a glucosamina foi estudado por Tereshchuk. O autor observou que a interação (glucosamina – cobalto) é mais forte via nitrogênio do que via oxigênio. Porém, os valores da energia de interação são bem próximos, o que sugere que há uma competição de interação por parte dos grupos NH_2 e OH da glucosamina com o cobalto.⁵⁵

A adsorção da glucosamina em nanotubos de nitreto de boro foi investigado teoricamente por Juárez (2013). O autor concluiu que a melhor adsorção se dava na forma perpendicular, sendo entre o nitrogênio da glucosamina e o boro da estrutura de nanotubos (ver Tabela 4), devido à transferência de carga parcial do nitrogênio do grupo amino da glucosamina para orbitais vazios do boro nos nanotubos.⁵⁶

Chigo, Torres e Cocolletzi analisaram teoricamente a adsorção da glucosamina pelo grafeno e pelo grafeno-boro-glucosamina. Os resultados indicaram que a energia mínima ocorre quando a estrutura da glucosamina está na posição perpendicular ao hexágono central da malha. Isto tanto no grafeno quanto no boro-grafeno de carbono (Tabela 4). Concluíram ainda que a folha de nano grafeno funcionalizada com boro-glucosamina é um

biossensor melhor do que grafeno-glucosamina.⁵⁷

Outro estudo envolvendo grafenos e glucosamina foi realizado por Darwish e colaboradores. Neste trabalho, foi feito o estudo teórico da energia de adsorção da glucosamina pela nano folha de nitreto de boro dopado com alumínio e gálio. Eles mostraram que a adsorção da glucosamina pode ser significativamente aumentada através da dopagem das folhas com Al e Ga, e que a adsorção da glucosamina com Al é mais forte do que com o Ga e corre via N10.⁵⁸

Díaz e colaboradores estudaram duas estruturas de nanotubos de carbono com parede única, sendo uma de caráter condutor e outro semicondutor. Os resultados mostraram que a glucosamina é a molécula funcionalizante que confere a maior solubilidade a ambas as estruturas em água. A ligação entre a glucosamina e o nanotubo se deu via N10.⁵⁹

O cálculo teórico da interação da glucosamina com duas folhas hexagonais de grafeno e nitreto de boro hexagonal (h-BN) foi realizado por Ebrahimi, Ahangari e Jahanshahi (2018). Os resultados obtidos mostraram que a interações entre os sistemas considerados é governada principalmente por interações de dispersão, especialmente para a monocamada de grafeno.⁶⁰ Para o sistema hexagonal de nitreto de boro, as interações eletrostáticas também desempenham papel muito importante. Eles concluíram que o sistema é mais estável quando o monômero da quitosana apresenta orientação em paralelo em relação às superfícies planares de h-BN e grafeno (Tabela 4). Eles ainda concluíram que a molécula de glucosamina se posiciona mais próxima da superfície de h-BN do que da folha de grafeno.⁶⁰

Tabela 4. Superfícies analisadas, programas e níveis de cálculo usados em cada trabalho e o tipo de adsorção

Estruturas	Nível de Cálculo	Programa	Tipo de adsorção	Autor
Clusters de cobalto	DFT -LDA	OpenMXA	Competição entre N10 e OH da glucosamina	55
Nanotubos de nitreto de boro	DFT-PW	DMol	Adsorção em N10 posição perpendicular	56
Grafeno e Grafeno – Boro	DFT- HCTH	DMol	Adsorção em N10 posição perpendicular	57
Nanotubos de Nitreto de Boro dopado com Al e Ga	DFT-PBE	Quantum Espresso (Q.E)	Adsorção via N10	58
Nanotubos condutores e semicondutores	DFT-PBE/6311G(d,p)	Gaussian09	Adsorção em N10	59
Grafeno hexagonal; Hexágono de nitreto de boro	DFT-PBE/def2-SVP	ORCA	Adsorção paralela	60
Nanotubos de parede única (SWCNTs)	DFT-PBE/6-311G**	Gaussian09	Adsorção em C7	26

Por fim, Díaz, Robles e Aguilera investigam nano vetores como portadores de drogas para evitar efeitos colaterais, como no caso de tratamento de cancer. Estudaram, teoricamente (Tabela 4), três nanotubos de parede única funcionalizado com as três principais drogas utilizada no tratamento de câncer de ovário (altretamina, melfalano e ciclofosfamida). Adicionaram uma molécula de glucosamina nos três nanotubos funcionalizados, com o objetivo de tornar o sistema mais solúvel em água. A molécula da glucosamina foi posicionada verticalmente, com adsorção através do carbono C7. Eles concluíram que a adição da glucosamina e das drogas como funcionalizantes não alterou significativamente a geometria do nano tubo de parede única. Com a funcionalização, houve diminuição no gap de energia, aumento da eletrofilicidade e aumento da solubilidade da droga quando comparada com a mesma sozinha, o que contribui para menor toxicidade, maior biocompatibilidades e melhor excreção.²⁶

Nos 18 artigos de DFT, o funcional de correlação e troca B3LYP foi o mais usado (7 artigos),^{28,29,44,47,48,53,54} seguido do PBE (5

artigos),^{26,45,58-60} como mostra a Figura 5a. Em relação ao uso de programas, o Gaussian foi o mais usado, citado em 10 artigos (Figura 5b). Apenas o artigo de Xue e colaboradores não indicaram o programa usado nos cálculos, por isso no gráfico da Figura 5b só consta 17 artigos.

4.2. Simulação de Monte Carlo

Dos artigos analisados nesta revisão apenas um foi realizada simulação da estrutura de solvatação aquosa da glucosamina. O estudo foi feito por Siraleartmukul e colaboradores, que usaram a Simulação de Monte Carlo.⁶¹ Eles construíram uma caixa cúbica de 18 Å contendo a glucosamina e 201 moléculas de água. O potencial *ab initio* desenvolvido por Matsuoka-Clementi & Yoshimine (MCY)⁶² foi usado para descrever as interações água-água e água-glucosamina. Segundo os autores, 34 milhões de configurações foram usadas na fase de equilíbrio, 16 milhões de configurações foram usadas para coleta de dados, sendo que a cada 500 configurações uma amostra era salva. Foi feita análise da função radial de distribuição de pares nos sítios da glucosamina que contém O e N. Eles concluíram que a primeira camada de

hidratação, com raio 4,6 Å, continha 7 moléculas de água coordenadas com a glucosamina. Observaram ainda a formação de fortes ligações de hidrogênio. Como a

glucosamina tem aplicações farmacológicas, é de grande relevância estudos como estes, que simulam a solvatação aquosa e identificam formações de ligação de hidrogênio.

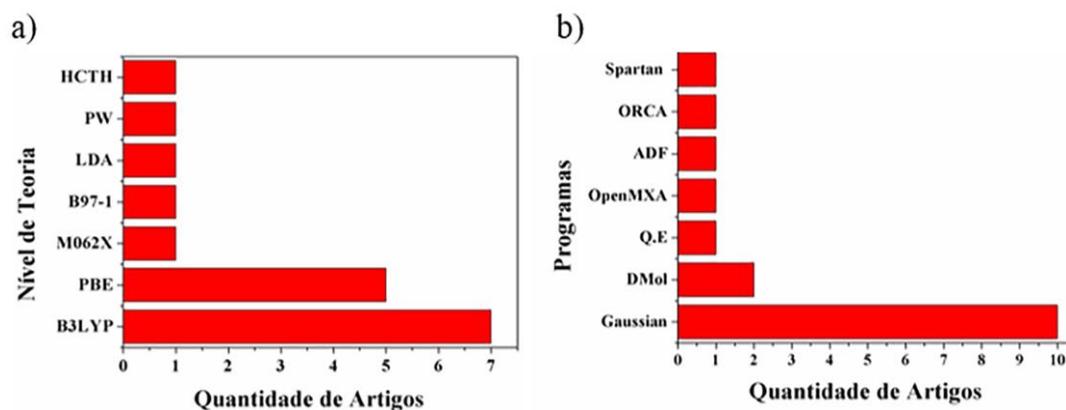


Figura 5. a) Funcionais de troca e correlação usados nos trabalhos b) Programas computacionais usados nos trabalhos

4.3. Simulação de dinâmica molecular

Não foi encontrado nenhum artigo sobre Simulação de Dinâmica Molecular da glucosamina nesta revisão sistemática. Existem apenas trabalhos sobre Dinâmica Molecular clássica de macromoléculas cuja unidade monomérica é a glucosamina, não sendo objeto deste estudo.⁶³ É compreensível que muitos dos estudos de Dinâmica Molecular clássica sejam de macromoléculas, uma vez que o custo computacional deste tipo de dinâmica permite o estudo de tais sistemas, sendo, portanto, uma ferramenta importante para explorar, por exemplo, biopolímeros.

Estudo de Dinâmica Molecular *ab initio* é mais acurado, não depende de parâmetros empíricos. Contudo, devido ao custo computacional, só se aplica a sistemas menores, como monômeros. Apenas Dinâmica Molecular de derivados da glucosamina foram encontrados a exemplo do acetil-glucosamina.⁶⁴ Zhong, Bauer e Patel (2013) usaram Dinâmica Molecular clássica para estudar a solvatação do monômero N-acetil-glucosamina, bem como de oligômeros que tinham N-acetil-glucosamina como monômero. Estes pesquisadores investigaram

propriedades conformacionais, eletrônicas e dinâmicas, além de estudar as ligações de hidrogênio intra e intermoleculares através da análise de distribuição de pares usando parâmetros empíricos. Entre os principais resultados obtidos, observa-se que as formações de ligações de hidrogênio entre o solvente e o soluto estabiliza a estrutura, e que as ligações de hidrogênios intramoleculares definem a geometria de ligações glicosídicas da N-cetil-glucosamina.

Foi encontrado apenas um trabalho de Dinâmica Molecular *ab initio* de uma molécula mais próxima da glucosamina, um derivado N-propil-D-glucosamina⁶⁵, cuja investigação foi sobre a solvatação deste composto em três solventes diferentes: água, metanol e dimetilsulfóxido. Os resultados mostraram a formação de aglomerações solvente-N-propil-D-glucosamina, quando simulada com água e metanol. O mesmo não acontece com o dimetilsulfóxido, devido a formação das ligações de hidrogênio que ocorrem entre o composto e os solventes água e metanol e que não ocorrem com o solvente dimetilsulfóxido.

Os derivados da glucosamina não foram contabilizados nos artigos aceitos devido aos critérios de inclusão. Portanto, conclui-se que

a maioria dos trabalhos teóricos sobre a glucosamina foram realizados usando a Mecânica Molecular Quântica, a qual mostrou concordância com os resultados experimentais. Apenas um trabalho apresentou estudos deste monossacarídeo usando a simulação de Monte Carlo.

5. Conclusão

Os resultados das análises dos vários artigos sobre estudos teóricos da glucosamina usando a Mecânica Molecular Quântica mostram que a glucosamina é capaz de formar complexos estáveis com vários íons metálicos. O sítio preferencial para a complexação com os íons metálicos é o nitrogênio do grupo amino. Os outros sítios de complexações descritos são os oxigênios dos grupos hidroxilas. A concordância destes resultados com os dados experimentais mostra que a Mecânica Molecular Quântica consegue descrever bem complexos metálicos da glucosamina. A maior parte dos artigos trata-se da complexação da glucosamina com metais pesados ou adsorção por estruturas hexagonal e nanotubos. Existem também alguns estudos que versa sobre mecanismos de reações envolvendo glucosamina. Em todos os casos, percebe-se que o grupo hidroxila e, principalmente, o grupo amino são responsáveis pelas interações ou reações. São escassos os trabalhos de simulação com a molécula de glucosamina. Foi encontrado apenas um artigo, usando simulação de Monte Carlo. Dinâmica molecular clássica é, em geral, usada para estudar macromoléculas. Foram encontrados estudos de simulações de quitosana, mas não do seu monômero em específico.

Agradecimentos

A Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Goiás (FAPEG).

Referências Bibliográficas

- ¹ Zahedipour, F.; Dalirfardouei, R.; Karimi, G.; Jamialahmadi, K. Molecular mechanisms of anticancer effects of Glucosamine. *Biomedicine & Pharmacotherapy* **2017**, *95*, 105. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ² Dalirfardouei, R., Karimi, G.; Jamialahmadi, K. Molecular mechanisms and biomedical applications of glucosamine as a potential multifunctional therapeutic agent. *Life Science* **2016**, *21*, 152. [[CrossRef](#)]
- ³ Hathcock, J. N.; Shao, A. Risk assessment for glucosamine and chondroitin sulfate. *Regulatory Toxicology Pharmacology* **2007**, *47*, 78. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴ Zhang, J.; Yan, N. Production of Glucosamine from Chitin by Co-solvent Promoted Hydrolysis and Deacetylation. *ChemCatChem* **2017**, *2790*, 9. [[CrossRef](#)]
- ⁵ Towheed, T.; Maxwell L.; Anastassiades, T.P.; Shea, B.; Houpt, J.B.; Welch V.; Hochberg M, Wells, G.A. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis (Review). *Cochrane Database Systematic Reviews Glucosamine* **2009**, *4*, 7. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁶ Lopes Júnior, O; Inácio, A. M. Uso de glucosamina e condroitina no tratamento da osteoartrose: uma revisão da literatura. *Revista Brasileira de Ortopedia* **2013**, *48*, 300. [[CrossRef](#)]
- ⁷ Santhosh, S.; Mathew, P. T. Preparation and properties of glucosamine and carboxymethylchitin from shrimp shell. *Journal of Applied Polymer Science* **2008**, *280*, 107. [[CrossRef](#)]
- ⁸ Quastel, J. H; Cantero, A. Inhibition of Tumour Growth by D-Glucosamine. *Nature International Journal of science* **1953**, *171*, 252. [[PubMed](#)]
- ⁹ Bissett, D. L. Glucosamine: an ingredient with skin and other benefits. *Journal of Cosmetic Dermatology* **2006**, *5*, 309. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
- ¹⁰ Gonçalves, R. C.; da Silva, D. P.; Signini, R.; Naves, P. L. F. Inhibition of bacterial biofilms by carboxymethyl chitosan combined with silver, zinc and copper salts. *International Journal of Biological Macromolecules* **2017**, *105*, 385. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹¹ Friedman, A. J.; Phan, J.; Schairer, D. O.; Champer, J.; Qin, M., Pirouz, A.; Blecher, K.;

- Oren, A.; Liu, P.; Modlin, R. L.; Kim, J. Antimicrobial and Anti-Inflammatory Activity of Chitosan–Alginate Nanoparticles: A Targeted Therapy for Cutaneous Pathogens. *Journal of Investigative Dermatology* **2013**, *1231*, 133. [CrossRef] [PubMed]
- ¹² Ahsan, S. M. M. Thomas; K. K. Reddy; S. G. Sooraparaju; A. Asthana; I. Bhatnagar. Chitosan as biomaterial in drug delivery and tissue engineering. *International Journal Biological Macromolecules* **2018**, *110*, 97. [CrossRef] [PubMed]
- ¹³ Ali, A.; Ahmed, S. A review on chitosan and its nanocomposites in drug delivery. *International Journal Biological Macromolecules* **2018**, *109*, 273. [CrossRef] [PubMed]
- ¹⁴ Chen, M.-X.; Li, B.-K.; Yin, D.-K.; Li, J.L.S-S; Peng D.-Y. Layer-by-layer assembly of chitosan stabilized multilayered liposomes for paclitaxel delivery. *Carbohydrate Polymers* **2014**, *111*, 298. [CrossRef] [PubMed]
- ¹⁵ Levengood, S. K. L.; Zhang, M. Chitosan-based scaffolds for bone tissue engineering. *Journal of Materials Chemistry* **2014**, *B2*, 3161. [CrossRef] [PubMed]
- ¹⁶ Shajahan, A.; Shan K.S.; Narayan K.S.; Narayanan V.; Kaviyaran V.; Ignacimuthus S. Comparative studies of chitosan and its nanoparticles for the adsorption efficiency of various dyes. *International Journal of Biological Macromolecules* **2017**, *104*, 1449. [CrossRef] [PubMed]
- ¹⁷ Anitha, T.; Senthil Kumar; P., Sathish Kumar K.; Ramkumar, B. Ramalingam, S. Adsorptive removal of Pb(II) ions from polluted water by newly synthesized chitosan-polyacrylonitrile blend: Equilibrium, kinetic, mechanism and thermodynamic approach. *Process Safety Environmental Protection-Journal*. **2015**, *98*, 187. [CrossRef]
- ¹⁸ Ihsanullah, A. A.; Al-Amer, A. M.; Laoui, T.; Al-Marri, A. M.; Nasser M. S.; Khraisheh, M.; Atieh, M. A. Heavy metal removal from aqueous solution by advanced carbon nanotubes: Critical review of adsorption applications. *Separation and Purification Technology*. **2016**, *157*, 141. [CrossRef]
- ¹⁹ Wu, S.; Dai, X.; Shilong, F.; Zhu, M.; Shen, X.; Zhang, K.; Li, S. Antimicrobial and antioxidant capacity of glucosamine-zinc(II) complex via non-enzymatic browning reaction. *Food Science Biotechnology* **2018**, *1*, 27. [CrossRef] [PubMed]
- ²⁰ Hong, P. K.; Betti, M. Non-enzymatic browning reaction of glucosamine at mild conditions: Relationship between colour formation, radical scavenging activity and α -dicarbonyl compounds production. *Food Chemistry* **2016**, *234*, 212. [CrossRef] [PubMed]
- ²¹ Sova, M.; Frlan, R.; Gobec, S.; Stavber, G.; Časar, Z. D-Glucosamine in iron-catalysed cross-coupling reactions of Grignards with allylic and vinylic bromides: Application to the synthesis of a key sitagliptin precursor. *Applied Organometallic Chemistry* **2015**, *528*, 29. [CrossRef]
- ²² Ge, X.; Chen, X.; Qian, C.; Zhou, S. Combined experimental/theoretical study of D-glucosamine promoted Ullmann-type C-N coupling catalyzed by copper(I): Does amino really count? *RSC Advances journal* **2016**, *6*, 29638. [CrossRef]
- ²³ Kaur, S.; Dhillon, G. S. The versatile biopolymer chitosan: potential sources, evaluation of extraction methods and applications. *Critical Reviews in Microbiology* **2014**, *40*, 155. [CrossRef] [PubMed]
- ²⁴ Younes, I.; Rinaudo, M. Chitin and Chitosan Preparation from Marine Sources. Structure, Properties and Applications. *Marine Drugs Journal* **2015**, *13*, 1133. [CrossRef] [PubMed]
- ²⁵ Juárez, A. R.; Anota, E. C.; Cocolletzi, H. H.; Riveros, A. F. Adsorption of chitosan on BN nanotubes: A DFT investigation. *Applied Surface Science* **2013**, *268*, 259. [CrossRef]
- ²⁶ Díaz-Cervantes, E., Robles, J.; Aguilera-Granja, F. Understanding the structure, electronic properties, solubility in water, and protein interactions of three novel nano-devices against ovarian cancer: a computational study. *Journal Nanoparticle Research* **2018**, *1*, 20. [CrossRef]
- ²⁷ Jeremić, S.; Tran, T. H., Marković, Z.; Ngo, T. C.; Dao, D. Q. Insight into interaction properties between mercury and lead cations with chitosan and chitin: Density functional theory studies. *Computational and Theoretical Chemistry* **2018**, *99*, 1138. [CrossRef]

- ²⁸ Gomes, J. R. B.; Jorge, M.; Gomes, P. Interaction of chitosan and chitin with Ni, Cu and Zn ions: A computational study. *Journal Chemical Thermodynamics* **2014**, *73*, 121. [[CrossRef](#)]
- ²⁹ Fattahi, A.; Ghorat, M.; Pourjavadi, A.; Kurdtabar, M; Torabi, A. DFT / B3LYP Study of Thermochemistry of D-Glucosamine, a Representative Polyfunctional Bioorganic Compound. *Iranian Journal of Science and Technology* **2008**, *15*, 422. [[Link](#)]
- ³⁰ Shanches Neto, F. O.; Machado, H. G.; Vaz, E. C.; Silva, Y. S.; Carvalho, V. H. S. Teorias e Protocolos para Simulações Quânticas de Dinâmicas Moleculares de Car-Parrinello e Metadinâmica. *Processos Químicos* **2018**, *12*, 11. [[Link](#)]
- ³¹ Parr, R. G.; Yang, W.; *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules*, 1a ed., Wiley: Nova Iorque, 1989. [[CrossRef](#)]
- ³² Hohenberg, P.; Kohn, W. Inhomogeneous electron gas. *Physical Review* **1964**, *B864*, 136. [[CrossRef](#)]
- ³³ Kohn, W.; Sham, L. J. Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. *Physical Reviews Journal*. **1965**, *A113*, 140. [[CrossRef](#)]
- ³⁴ Becke, A. D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *Journal Chemistry Physics* **1993**, *5648*, 98. [[CrossRef](#)]
- ³⁵ Yanai, T., Tew, D. P.; Handy, N. C. A new hybrid exchange-correlation functional using the Coulomb-attenuating method (CAM-B3LYP). *Chemical Physics Letter* **2004**, *51*, 393. [[CrossRef](#)]
- ³⁶ Zhao, Y.; Truhlar, D. G. The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: Two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other function. *Theoretical Chemistry Accounts* **2008**, *215*, 120. [[CrossRef](#)]
- ³⁷ Perdew, J. P.; Burke, K.; Ernzerhof, M. Generalized Gradient Approximation Made Simple. *Physical Review Letter* **1996**, *3865*, 77. [[CrossRef](#)]
- ³⁸ Martins, G. R.; Napolitano, H. B.; Camargo, L. T. F. M.; Camargo, A. J. Structure-activity relationship study of rutaecarpine analogous active against central nervous system cancer. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2012**, *2183*, 23. [[CrossRef](#)]
- ³⁹ McCammon, J. A.; Gelin, B. R.; Karplus, M. McCammon; Gelin; Karplus. Dynamics of folded proteins (1). *Nature International Journal of science* **1977**, *267*, 585. [[PubMed](#)]
- ⁴⁰ Marx, D.; Hutter, J. *Ab Initio Molecular Dynamics: Basic Theory and Advanced Methods*, 1a. ed., Cambridge University Press: Nova Iorque, 2009. [[CrossRef](#)]
- ⁴¹ Car, R.; Parrinello, M. Unified Approach for Molecular Dynamics and Density-Functional Theory. *Physical Review Letters* **1985**, *55*, 2471. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴² Metropolis, N.; Rosenbluth, A. W.; Rosenbluth, M. N.; Teller, A. H.; Teller, E. Equation of state calculations by fast computing machines. *Journal of Chemical Physics* **1953**, *21*, 1087. [[CrossRef](#)]
- ⁴³ Xue, J.; Wen, D.; Yu, L.; Wang, Y.; Zhu, J. The Theoretical Research of Constitutive Property, Reactivity and FTIR of Chitosan. *Material Science Forum* **2010**, *658*, 177. [[CrossRef](#)]
- ⁴⁴ Bhatia, S. C.; Cardelino, B. H.; Ravi, N. A 57Fe Mössbauer characterization of Fe-biopolymer complexes and their relevance to biological molecules. *Hyperfine Interactions* **2005**, *165*, 339. [[CrossRef](#)]
- ⁴⁵ Terreux, R.; Domard, M.; Viton, C; Domard, A. Interactions study between the copper II ion and constitutive elements of chitosan structure by DFT calculation. *Biomacromolecules* **2006**, *7*, 31. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴⁶ Rogina, A.; Lončarević, A.; Antunović, M.; Marijanović, I.; Ivanković, M.; Ivanković, H.. Tuning physicochemical and biological properties of chitosan through complexation with transition metal ions. *International Journal of Biological Macromolecules* **2019**, *645*, 129. [[CrossRef](#)]
- ⁴⁷ Hassan, B.; Muraleedharan, K.; Abdul Mujeeb, V. M. Density functional theory studies of Pb (II) interaction with chitosan and its derivatives. *International Journal Biological Macromolecules* **2015**, *483*, 74. [[CrossRef](#)]
- ⁴⁸ Hassan, B.; Rajan, V. K.; Mujeeb, V. M. A. M. A., K., M; Muraleedharan, K. A DFT based analysis of adsorption of Hg²⁺ ion on chitosan monomer and its citralidene and salicylidene derivatives: Prior to the removal of Hg

- toxicity. *International Journal of Biological Macromolecules* **2017**, *99*, 549. [CrossRef]
- ⁴⁹ Micera, G.; Decock, P.; Dubois, B.; Kozzowski, H. Copper(II) complexation by D-glucosamine. Spectroscopic and potentiometric studies *Inorganica Chimica Acta*. **1985**, *45*, 7. [CrossRef]
- ⁵⁰ Pearson, R. G. Hard and Soft Acids and Bases. *Journal of the American Chemistry Society* **1963**, *3533*, 85. [CrossRef]
- ⁵¹ Xu, H.; Xu, D. C.; Wang, Y. Natural indices for the chemical hardness/softness of metal cations and ligands. *ACS Omega* **2017**, *7185*, 2. [CrossRef]
- ⁵² Chai, J. Da; Head-Gordon, M. Systematic optimization of long-range corrected hybrid density functionals. *Journal Chemistry Physics* **2008**, *128*, 99. [CrossRef]
- ⁵³ Mu, X.; Yang, X.; Zhang, D.; Liu, C. Theoretical study of the reaction of chitosan monomer with 2,3-epoxypropyl-trimethyl quaternary ammonium chloride catalyzed by an imidazolium-based ionic liquid. *Carbohydrate Polymers* **2016**, *46*, 146. [CrossRef]
- ⁵⁴ Jia, L. Mechanism of the self-condensation of GlcNH₂: insights from in situ NMR spectroscopy and DFT study. *Applied Catalysis B: Environmental* **2017**, *202*, 420. [CrossRef]
- ⁵⁵ Tereshchuk, P. L. Energetic and magnetic properties of chitosan with embedded Co clusters. *Computational Materials Science* **2011**, *50*, 991. [CrossRef]
- ⁵⁶ Juárez, A. R.; Anotá, E. C.; Cocolletzi, H. H.; Riveros, A. F. Adsorption of chitosan on BN nanotubes: A DFT investigation. *Applied Surface Science* **2013**, *268*, 259. [CrossRef]
- ⁵⁷ Chigo Anotá, E.; Torres Soto, A.; Cocolletzi, G. H. Studies of graphene–chitosan interactions and analysis of the bioadsorption of glucose and cholesterol. *Applied Nanoscience* **2014**, *4*, 911. [CrossRef]
- ⁵⁸ Darwish, A. A.; Fadlallah, M. M.; Badawi, A.; Maarouf, A. A. Adsorption of sugars on Al- and Ga-doped boron nitride surfaces: A computational study. *Applied Surface Science* **2016**, *377*, 9. [CrossRef]
- ⁵⁹ Díaz-Cervantes, E.; García-Revilla, M. A.; Robles, J.; Aguilera-Granja, F. Solubility of functionalized single-wall carbon nanotubes in water: a theoretical study. *Theoretical Chemistry Accounts* **2017**, *136*, 127. [CrossRef]
- ⁶⁰ Ebrahimi, J.; Ahangari, M. G.; Jahanshahi, M. Computational studies at the density functional theory (DFT) level about the surface functionalization of hexagonal monolayers by chitosan monomer. *Applied Surface Science* **2018**, *440*, 778. [CrossRef]
- ⁶¹ Siraleartmukul, K.; Siriwong, K.; Remsugner.; Muangsin, N.; Udomkichdech, W.; Hannongbua. Solvation structure of glucosamine in aqueous solution as studied by Monte Carlo simulation using ab initio fitted potential. *Chemical Physics Letters* **2004**, *395*, 233. [CrossRef]
- ⁶² Matsuoka, O.; Clementi, E.; Yoshimine, M. CI study of the water dimer potential surface. *Journal of Chemical Physics* **1976**, *64*, 135. [CrossRef]
- ⁶³ Tayyem, M. T.; Zughul, M. B.; Almatarneh, M. H. Molecular dynamics simulation of N-octyl-N-quaternized chitosan derivatives as a drug carrier. *Journal Theoretical Computational Chemistry* **2018**, *17*, 1. [CrossRef]
- ⁶⁴ Zhong, Y.; Bauer, B. A.; Patel, S. Solvation properties of N-acetyl-β-glucosamine: Molecular dynamics study incorporating electrostatic polarization. *Journal Computational Chemistry* **2011**, *32*, 3339. [CrossRef] [PubMed]
- ⁶⁵ Han, C.; Zhao, J.; Yang, F.; Wang, J. Structural Dynamics of N-Propionyl- d -glucosamine Probed by Infrared Spectroscopies and Ab Initio Computations. *Journal of Chemical Physics* **2013**, *A117*, 6105. [CrossRef]