

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**ESTUDO CONFORMACIONAL DE ADUTOS DE BAYLIS-
HILLMAN COM ATIVIDADE BIOFARMACOLÓGICA**

Edílson Beserra de Alencar Filho

***João Pessoa – PB – Brasil
Fevereiro/2008***

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**ESTUDO CONFORMACIONAL DE ADUTOS DE BAYLIS-
HILLMAN COM ATIVIDADE BIOFARMACOLÓGICA**

Edílson Beserra de Alencar Filho

**Dissertação apresentada como
requisito para obtenção do título
de Mestre em Química pela
Universidade Federal da Paraíba**

**Orientador (a): Mário Luiz Araújo de Almeida Vasconcellos
2º Orientador (a): Elizete Ventura do Monte**

***João Pessoa – PB – Brasil
Fevereiro/2008***

Dissertação de Mestrado submetida ao corpo docente do Programa de Pós-graduação em Química do Departamento de Química do Centro de Ciências Exatas e da Natureza da Universidade Federal da Paraíba como parte dos requisitos para a obtenção do grau de Mestre em Química.

Aprovada pela banca examinadora:

Prof. Dr. Mário Luiz Araújo de Almeida Vasconcellos
Departamento de Química da UFPB
(Orientador)

Profa. Dra. Elizete Ventura do Monte
Departamento de Química da UFPB
(2º Orientador)

Prof. Dr. Boaz Galdino Oliveira
Departamento de Química Fundamental da UFPE
(Membro Titular Externo)

Profa. Dra. Regiane Cássia Maritan Ugulino de Araújo
Departamento de Química da UFPB
(Membro Titular Interno)

“Segue com olhar sereno de quem guarda a certeza de que a agitação faz parte do roteiro evolutivo da humanidade e que um dia também passará”. (Emmanuel/Chico Xavier)

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por me permitir uma existência consciente para a busca constante da prática do amor e da caridade universal;

Agradeço à minha Família, alicerce de onde construí o que hoje me tornei. Ao meu Pai Edilson, já falecido, pelo exemplo de honestidade e retidão que se fazem sempre presentes em minhas recordações, guiando-me pelos caminhos. À minha mãe Aureni, pelo incentivo e apoio em toda minha existência e na construção desta dissertação. Às minhas irmãs Edini, Gerusia e Jussara por todo carinho e torcida em importantes momentos da minha vida acadêmica. Ao meu irmão Iarley, pelos momentos de descontração e ensinamentos valiosos, vindos de seu grande espírito repleto de bondade. Aos meus amados sobrinhos Ugo, Belinha e Mariana, sempre me lembrando que na pureza das crianças está o caminho para um mundo melhor. Aos meus Cunhados: Antônio Cezar ("Pebinha") por todo apoio prestado, imprescindível na edificação de minha vida estudantil; Arnaldo pela amizade e por me ensinar o churrasco campeão de aprovação nas confraternizações.

Ao meu Orientador e grande amigo Mário Vasconcellos, "O Cara", com uns quilos a menos, pela amizade sincera, compreensão em vários momentos e conhecimentos repassados durante esta jornada do mestrado. Estendo este agradecimento aos colaboradores Professores Elizete, Silmar, Gerd pelas discussões e enriquecimento do trabalho.

Agradeço à minha amada companheira Bruna, pela força nos momentos difíceis, por compartilhar de minhas alegrias, pelo incentivo essencial na construção deste trabalho. À família Borba "mais chegada": Dona Áurea, dentre outras coisas por ter trazido sua filha ao mundo, Daniel, Rossana (e a pequena Maria Alice) pela amizade e consideração, bem como a Diego pela água no carnaval de Olinda.

Um agradecimento especial para a turma do laboratório, uns presentes, outros ausentes: Júnior (foguinho), Fábio (Caco), Rodrigo

(Professor), Ticiano (Mandíbula), Vinícius, Hermesson (MacroCéfalo), Kelly a dançarina, Horacimone, Suervy, Lucas (Pudim) pelas valiosas horas de descontração e exercício intelectual.

À minha turma de Graduação em Farmácia por toda amizade, todos os momentos preciosos para minha formação profissional e humana, registro sinceros agradecimentos e saudades.

À Professora Regiane Cássia, bem como toda turma do LQQC (Saudosos: Wernekão "mooço", Guilherme, Boaz, Chico WebCam 5D plus, Walkíria, Flavinha, Washington, Kelson, Alessandra), onde iniciei minhas atividades de pesquisa como Aluno de Iniciação Científica, lugar onde muito aprendi e conquistei grandes amigos.

Um agradecimento para as Miss Feosas (Buh, Taxi e Priscilla) pela amizade e carinho recíprocos.

Aos meus colegas de trabalho e amigos da AGEVISA, em especial aos da Gerência Técnica Regional III, minha Gerente Saula pelo apoio em vários momentos do mestrado, aos demais colegas de trabalho Sérgio, Desterro, Auzeni, Dr. Joab pelo companheirismo.

Aos grandes amigos de minha terra natal Pombal e de João Pessoa, Francicleber, Derim, Léo, Cris, Arthur, Elson Monga, Fábio, Flávio Edsthon, Zé Alves tantos outros que me perdoarão à ausência, pela torcida e desejo sincero de sucesso.

Registro agradecimentos aos Professores e Funcionários do Departamento de Pós-Graduação em Química, que em seu trabalho diário permitem um desenvolvimento acadêmico de excelência no nosso Estado da Paraíba.

Finalizando, agradeço a todos que contribuíram direta ou indiretamente para a confecção deste trabalho, cujas árduas horas dedicadas se deram na esperança de que esta pequena contribuição ao mundo científico possa crescer e gerar frutos, na labuta incessante daqueles que buscam a verdade universal. Vamos pelos caminhos!

Edílson Beserra de Alencar Filho, 12 de fevereiro de 2008.

RESUMO

Neste trabalho, apresentamos um estudo conformacional e espectroscópico dos adutos de Baylis-Hillman **1-4**, uma nova classe de moléculas biofarmacologicamente ativas. Os principais mínimos locais destas moléculas foram teoricamente obtidos a partir do estudo de "scan" relaxado na superfície de energia potencial (do inglês "Relaxed Potential Energy Surface Scan", RPES). Para isto, foi utilizado o método *ab-initio* Hartree-Fock (HF/6-31+G*) e a Teoria do Funcional da Densidade (DFT-B3LYP/6-31+G*). Estes mínimos obtidos foram subsequentemente re-otimizados e tiveram suas frequências vibracionais calculadas nos níveis HF/6-311++G** e DFT-B3LYP/6-311++G**. Cálculos utilizando a Teoria Átomos em Moléculas (AIM), nas conformações mais estáveis das moléculas **1** e **4**, caracterizaram Ligações de Hidrogênio Intramoleculares (do inglês "Intramolecular Hydrogen Bond", IHB), sendo observada a presença de um anel de seis membros na conformação **1a** e um anel de sete membros na conformação **4b**. Os dados obtidos a partir da espectroscopia na região do Infravermelho (IR) e da espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (¹H NMR) corroboraram a existência destas IHBs. Cálculos utilizando Orbitais Naturais de Ligação (do inglês "Natural Bond Orbitals", NBOs) nas conformações **3b** e **4b** foram efetuados visando correlacionar o valor das cargas atômicas com os valores de deslocamento químico do hidrogênio carbinólico no espectro de ¹H NMR. Estes estudos também mostraram a influência da IHB na distribuição das cargas da molécula **4b**. Algumas conformações selecionadas em meio gasoso foram re-otimizadas usando o Modelo Contínuo de Polarização (PCM), que simulou o ambiente aquoso. Estas re-otimizações demonstraram que as conformações mais estáveis em meio gasoso (**1a**, **2d**) são diferentes das conformações mais estáveis em meio aquoso (**1e**, **2b**) exceto a **4b** que se manteve como menor dos mínimos nos dois ambientes.

ABSTRACT

In this work, we presented a conformational and spectroscopic study of Baylis-Hillman adducts **1-4**, a new class of biopharmacologically active compounds. The main low energy conformations were theoretically obtained from Relaxed Potential Energy Surface Scan (RPESS) study. For this, was used the *ab-initio* Hartree-Fock method (HF/6-31+G*) and the Density Functional Theory (B3LYP/6-31+G*). This obtained minima were subsequently re-optimized and the vibrational frequencies were calculated at HF/6-311++G** and B3LYP/6-311++G** levels. Calculations using the Atoms and Molecules Theory (AIM), on the most stable conformations of **1** and **4**, showing Intramolecular Hydrogen Bonds (IHB), being observed the presence of a six members ring on **1a** and a seven members ring on **4b** conformation. Informations obtained from spectroscopy on Infrared (IV) region and Nuclear Magnetic Resonance of Hydrogen (¹HNMR) corroborated the existence of IHBs. Calculations using Natural Bond Orbitals (NBOs) in **3b** and **4b** conformations were made seeking to correlate the atomic charge values with the chemical shift values of carbinolic hydrogen in ¹HNMR spectrum. These studies also showed the IHB influence in charge distribution of **4b**. Some conformations, selected in gas phase were re-optimized using the Polarized Continuum model (PCM), which simulated the aqueous environment. These calculations showed that the most stable conformations in gas phase (**1a** and **2d**) are different from the most stable conformations in aqueous environment (**1e** and **2b**) except the **4b** that stayed like the most stable conformation in both environments.

SUMÁRIO

1 – INTRODUÇÃO	1
1.1 - ADUTOS DE BAYLIS-HILLMAN	2
1.2 - ANÁLISE CONFORMACIONAL E A RELAÇÃO QUANTITATIVA ESTRUTURA-ATIVIDADE (QSAR/QSAR-3D)	6
1.3 – MECÂNICA QUÂNTICA, MÉTODOS E METODOLOGIAS TEÓRICAS APLICADOS EM SISTEMAS ATÔMICO- MOLECULARES	9
1.3.1 – Mecânica Quântica e a Equação de Schrödinger	9
1.3.2 – A Função de Onda Multieletrônica e o Método Hartree-Fock	13
1.3.2.1 - Funções de Base	19
1.3.2.1 - Limitações do Método Hartree-Fock	21
1.3.3 - Teoria do Funcional da Densidade (DFT)	22
1.3.4 – Análise Conformacional envolvendo Cálculo de Curvas de Energia Potencial	26
1.3.5 – Teoria Átomos em Moléculas (AIM)	29
1.3.6 – Ligações de Hidrogênio	35
1.3.7 - Inclusão do Efeito Solvente através do uso de Modelos Contínuos de Polarização (“Polarized Continuum Model”, PCM)	39
1.3.8 – Análise dos Orbitais Naturais de Ligação (NBO)	46
2 – OBJETIVOS	50
3 - PROCEDIMENTO COMPUTACIONAL	52
4 – RESULTADOS E DISCUSSÕES	55
4.1 – RESULTADOS OBTIDOS COM O MÉTODO HARTREE-FOCK	56
4.1.1. Análise conformacional para o sistema molecular 1	56
4.1.2. Análise conformacional para o sistema molecular 2	60
4.2 RESULTADOS OBTIDOS COM O MÉTODO DFT-B3LYP	62
4.2.1 –Análise conformacional para o sistema molecular 1	63
4.2.2 – Análise conformacional para o sistema molecular 2	65
4.2.3 – Análise conformacional para o sistema molecular 3	68

4.2.4 – Análise conformacional para o sistema molecular 4	70
4.3 CARACTERIZAÇÃO DAS LIGAÇÕES DE HIDROGÊNIO INTRAMOLECULAR (IHBs) UTILIZANDO A TEORIA AIM	72
4.4 - COMPARAÇÕES COM DADOS ESPECTROSCÓPICOS EXPERIMENTAIS	74
4.5 – ANÁLISE DAS CARGAS USANDO NBO	75
4.6 – CÁLCULOS ENVOLVENDO EFEITO DO SOLVENTE	76
5 - CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	78
6 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	81
7 – ANEXO (Publicação decorrente do Trabalho)	87

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1 Histograma do número de publicações da reação de Baylis-Hillman (baseado nos dados obtidos da busca informatizada usando o programa SciFinder™ Scholar 2007)	3
Figura 1.2 Adutos de Baylis-Hillman ativos contra <i>Leishmania amazonensis</i>	4
Figura 1.3 Curva para energia potencial em função da distância internuclear (r). A distância r_0 representa a distância de equilíbrio	11
Figura 1.4 Representação da distância elétrons-núcleo (atração, r_1 e r_2) e elétron-elétron (repulsão)	12
Figura 1.5: Fluxograma do procedimento SCF com otimização de geometria	18
Figura 1.6 Entrada do cálculo de "Scan" Relaxado na Superfície de Energia Potencial para o etanol	28
Figura 1.7 (a) Visão tridimensional da densidade eletrônica e (b) linhas do mapa de contorno da densidade eletrônica para a molécula do eteno	30
Figura 1.8 (a) Mapa do campo de vetores gradiente da densidade eletrônica, onde cada linha representa $\nabla\rho(\mathbf{r})$. Os círculos com ponto no centro são bacias e seus núcleos; (b) mesmo mapa mostrando as linhas que limitam as superfícies entre os átomos e que originam as trajetórias de ligação, bem como os Pontos Críticos de Ligação (BCPs)	32
Figura 1.9 Representação tridimensional de um conjunto de trajetórias de $\nabla\rho(\mathbf{r})$ que terminam em um Ponto Crítico de Ligação definindo uma superfície interatômica. Um único par de trajetórias horizontais que se originam no BCP define a ligação entre os átomos	33
Figura 1.10 Mapa do $\nabla^2\rho(\mathbf{r})$ para a molécula do ClF_3 (a), mostrando os máximos locais e a geometria coincidente com o modelo VSEPR (b) e (c)	34
Figura 1.11 Bases nitrogenadas formadoras dos ácidos nucleicos com suas ligações de hidrogênio reforçadas pela RAHB, mantendo a estrutura do Ácido desoxirribonucleico (DNA)	36
Figura 1.12 Reconhecimento da molécula do edrofônio pela enzima acetilcolinesterase	38
Figura 1.13 Molécula do formaldeído solvatada por água	40
Figura 1.14 Cavidade do soluto envolvida pelo contínuo dielétrico	41
Figura 3.1 Graus de liberdade investigados para 1 e 2	53
Figura 3.2 Graus de liberdade investigados para 3 e 4	54
Figura 4.1 Estruturas iniciais otimizadas em HF/6-31+G*	56

Figura 4.2 Curvas de energia potencial para o sistema molecular 1 calculadas com o método HF/6-31+G*	57
Figura 4.3 Mínimos conformacionais selecionados e otimizados com o método HF/6-311++G** para molécula 1	57
Figura 4.4 Conformação 1a	58
Figura 4.5 (a) Conformação 1c _{HF} (hidrogênio participante da interação não clássica em azul); (b) Visão da interação não clássica hidrogênio-anel de 1c _{HF} (em verde. Distância entre H e carbono <i>ipso</i> 2,32 Å); (c) Conformação 1d _{HF} (hidrogênio participante da interação não clássica em azul); (d) Visão da distância entre o hidrogênio da hidroxila e o carbono <i>ipso</i> para 1d _{HF}	59
Figura 4.6 Curvas de energia potencial para o sistema molecular 2 calculadas com o método HF/6-31+G*	60
Figura 4.7 Mínimos conformacionais selecionados e otimizados com o método HF/6-311++G** para molécula 2	61
Figura 4.8 Conformação 2d _{HF} enfatizando o efeito de neutralização de dipolos bem como interação de hidrogênio não-clássica (em verde)	62
Figura 4.9 Curvas de energia potencial para o sistema molecular 1 calculadas com o método B3LYP/6-31+G*	63
Figura 4.10 Mínimos conformacionais selecionados e otimizados em DFT-B3LYP/6-311++G**, para a molécula 1	64
Figura 4.11 Conformação 1e _{DFT}	64
Figura 4.12 Curvas de energia potencial para o sistema molecular 2 calculadas com o método B3LYP/6-31+G*	66
Figura 4.13 Mínimos conformacionais selecionados e otimizados em B3LYP/6-311++G**, para a molécula 2	67
Figura 4.14 Curvas de energia potencial para o sistema molecular 3 calculadas com o método B3LYP/6-31+G*	68
Figura 4.15 Mínimos conformacionais selecionados e otimizados com o método B3LYP/6-311++G**, para a molécula 3	69
Figura 4.16 Curvas de energia potencial para o sistema molecular 4 calculadas com o método B3LYP/6-31+G*	70
Figura 4.17 Mínimos conformacionais selecionados e otimizados com o método B3LYP/6-311++G** para a molécula 4	71
Figura 4.18 (a) Trajetórias de ligação, BCP's e mapas em linha da densidade eletrônica para 1a ; (b) Trajetórias de ligação, BCP's e mapas em linha da densidade eletrônica para 4b	73
Figura 4.19 Cargas NBO calculadas para 3b e 4b em nível B3LYP/6-311++G** em fase gasosa	75

LISTA DE TABELAS

Tabela 4.1 Parâmetros Termoquímicos e Eletrônicos calculados com o método HF/6-311++G** (298,15, K 1 atm) para conformações de 1	57
Tabela 4.2 Parâmetros Termoquímicos e Eletrônicos calculados com o método HF/6-311++G** (298,15 K, 1 atm) para conformações de 2	61
Tabela 4.3 Parâmetros Termoquímicos e Eletrônicos calculados com o método DFT-B3LYP/6-311++G** (298,15 K, 1 atm) para as conformações de 1	65
Tabela 4.4 Parâmetros Termoquímicos e Eletrônicos calculados com o método DFT-B3LYP/6-311++G** (298,15 K, 1 atm) para as conformações de 2	67
Tabela 4.5 Parâmetros Termoquímicos e Eletrônicos calculados com o método DFT-B3LYP/6-311++G** (298,15 K, 1 atm) para as conformações de 3	69
Tabela 4.6 Parâmetros Termoquímicos e Eletrônicos calculados com o método DFT-B3LYP/6-311++G** (298,15 K, 1 atm) para as conformações de 4	71
Tabela 4.7 Parâmetros topológicos obtidos via cálculos AIM	73
Tabela 4.8 Valores de Energia Eletrônica obtidas em nível B3LYP/6-31+G* usando modelo de solvatação contínua (PCM)	77

LISTA DE NOMENCLATURAS, ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

Ab initio – Primeiros Princípios.

AIM – “Atoms in Molecules” (Átomos em Moléculas).

BCP – “Bond Critical Point” (Ponto Crítico de Ligação).

CI – “Configuration Interactions” (Interações de Configuração).

COSMO - “Conductor-Like Screening Model” (Modelo de Seleção Considerando Condutor Ideal)

CPCM - “Conductor-like Polarizable Continuum Model” (Modelo Contínuo de Polarização Considerando Condutor Ideal).

DABCO - 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano.

DFT – “Density Functional Theory” (Teoria do Funcional da Densidade).

DNA – “Desoxiribonucleic Acid” (Ácido Desoxirribonucléico)

GGA – “Generalized Gradient Approximation” (Aproximação do Gradiente Generalizado).

GRE – Grupo Retirador de Elétrons.

HF – Hartree-Fock.

IHB – “Intramolecular Hydrogen Bond” (Ligação de Hidrogênio Intramolecular).

LCAO – “Linear Combination of Atomic Orbitals” (Combinação Linear de Orbitais Atômicos).

LDA – “Local Density Approximation” (Aproximação da Densidade Local).

LYP – Lee-Yang-Parr.

MPn – Teoria da Perturbação de MØller e Plesset de ordem n.

NAO – “Natural Atomic Orbital” (Orbital Atômico Natural).

NBO – “Natural Bond Orbitals” (Orbitais Naturais de Ligação).

NHO - "Natural Hybrid Orbital" (Orbital Natural Híbrido).

NO - "Natural Orbital" (Orbital Natural).

\vec{P} - Vetor de Polarização.

PCM - "Polarized Continuum Model" (Modelo de Polarização Contínua)

PW91 - Perdew-Wang-91.

PNAO - "Pré-orthogonal Natural Atomic Orbital" (Orbital Atômico Natural Pré-ortogonal).

QSAR - "Quantitative Structure-Activity Relationship" (Relação Quantitativa Estrutura-Atividade).

RAHB - "Resonance Assisted Hydrogen Bond" (Ponte de Hidrogênio Assistida por Ressonância)

RNA - "Ribonucleic Acid" (Ácido Ribonucléico)

RPESS - "Relaxed Potential Energy Surface Scan" ("Scan" Relaxado na Superfície de Energia Potencial).

SCF - "Self Consistent Field" (Campo Auto-Consistente)

SCRf - "Self-Consistent Reaction Field" (Campo de Reação Auto-Consistente).

STO - "Slater Type Orbitals" (Orbitais do tipo Slater).

VSEPR - "Valence Shell Electron Pair Repulsion" (Repulsão dos Pares de Elétrons da Camada de Valência).

VWN - Vosko-Wilk-Nusair.

B - Funcional de Becke (B88).

ϵ - Auto-energia de um orbital.

F - Flúor.

G_P - Energia de Polarização.

H - Operador Hamiltoniano.

J – Termo Coulômbico.

K – Termo de Correlação e Troca.

N – Nitrogênio.

O – Oxigênio.

pka – Logaritmo da Constante de Ionização Ka.

S – Enxofre.

S_{ij} – Integral de “Overlap”.

T – Energia cinética da partícula.

V – Energia potencial da partícula.

X_i – Função de onda atômica de um elétron.

μ – Debye.

Γ – Operador Densidade.

Ψ – Função de Onda.

Φ_i – Orbital Molecular.

φ – Potencial Eletrostático.

ρ_(r) – Densidade Eletrônica.

∇ρ_(r) – Vetor Gradiente da Densidade Eletrônica.

∇²ρ_(r) – Laplaciano da Densidade Eletrônica.

r, θ, Φ – Coordenadas Polares.

x, y, z – Coordenadas Cartesianas.

CAPÍTULO 1



Introdução

1 - INTRODUÇÃO

1.1 - ADUTOS DE BAYLIS-HILLMAN

Os Adutos de Baylis-Hillman são uma classe de moléculas obtidas através de Reação de Baylis-Hillman (BAYLIS, 1972), que na sua forma geral, consiste na adição de aldeídos, cetonas ou iminas à alcenos contendo um Grupo Retirador de Elétrons (GRE), usando aminas terciárias como catalisadores nucleofílicos, sendo o 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), mais freqüentemente empregado. Estes adutos são extensamente empregados como intermediários em síntese de diversos compostos (BASAVIAH, 2003).

A reação de Baylis-Hillman possui algumas características importantes, como o fato de apresentar total economia dos átomos após a formação do produto (todos os átomos dos reagentes estão presentes no produto), assim não há formação de co-produtos, o que elimina possíveis etapas posteriores de separação. Além disso, a reação pode ser realizada na presença de água ou outros solventes não tóxicos, o que torna esta reação um dos exemplos de Química Verde (LENARDÃO, 2003).

Os primeiros relatos da reação de Baylis-Hillman datam de 1972 (BAYLIS, 1972) e, até o momento, já foram publicados cerca de 1347 (busca informatizada usando programa SciFinderTM Scholar 2007) artigos envolvendo esta classe de reações. A Figura 1.1 apresenta um histograma com a evolução temporal das publicações envolvendo este tipo de reação.

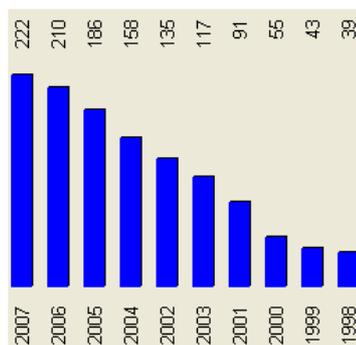


Figura 1.1: Histograma do número de publicações envolvendo a reação de Baylis-Hillman (baseado em busca informatizada usando o programa SciFinderTM Scholar 2007).

Desde década de 1980, vários estudos vêm sendo publicados no sentido de melhorar as condições experimentais, rendimento e, principalmente, a velocidade da reação de Baylis-Hillman. No que diz respeito ao aumento na velocidade da reação, diversas técnicas de aceleração têm sido empregadas, tais como o uso de microondas (VASCONCELLOS, 2003), ultrassom (COELHO, 2002), adição de sal e metais (UEHIRA, 1999), alta pressão (HILL, 1988), aceleração pelo uso de água como solvente (CAI, 2002), líquidos iônicos (DE SOUZA, 2006) entre outras técnicas de ativação (BASAVIAH, 2003). Além disso, a descoberta de novos catalisadores nucleofílicos mais baratos vêm recebendo destaque neste tema (DE SOUZA, 2004). Outro ponto importante a destacar é o aumento no número de artigos com propostas mecanísticas para a reação de Baylis-Hillman (ROBIETTE, 2007).

O trabalho pioneiro de Kundu e colaboradores (KUNDU, 1999), mostrou outra vertente importante para os adutos de Baylis-Hillman no que diz respeito a atividade biofarmacológica. Os adutos estudados neste trabalho apresentaram significantes atividades anti-malariais, em *P. falciparum*. Neste contexto, o grupo de pesquisas do Laboratório de Química Medicinal e Síntese Orgânica da UFPB conseguiu recentemente determinar a atividade de uma série de adutos de Baylis-Hillman, contra a *Biomphalaria Glabrata* (Say), hospedeiro intermediário no ciclo da esquistossomose (VASCONCELLOS, 2006). Estes adutos também

apresentaram atividade leishmanicida *in vitro* contra as formas amastigotas e promastigotas da *Leishmania Amazonensis*, causadora da Leishmaniose (DE SOUZA, 2007), analisada em relação a porcentagem de inibição destas formas de vida do parasito. A forma promastigota é encontrada durante o seu estágio de desenvolvimento no interior do sistema digestivo do mosquito transmissor (gênero Flebotomídeo), enquanto a forma amastigota é encontrada após a invasão do parasito no ser humano. Ambas representam estágios de desenvolvimento durante o ciclo da Leishmaniose.

Comparações dos resultados *in vitro* para a *Leishmania Amazonensis* (DE SOUZA, 2007), envolvendo os adutos de Baylis-Hillman e o fármaco comercial Pentostan® (estibogluconato de sódio, medicamento atualmente utilizado no tratamento da leishmaniose), mostram que os adutos estudados apresentam uma atividade bastante significativa, com diferenças dependentes das posições dos grupos substituintes de cada molécula. Estes grupos podem ser classificados, no geral, em duas classes principais: uma cujas moléculas contêm o grupo nitrila (azul), outra na qual as moléculas possuem o grupo metil éster (vermelho) (Figura 1.2).

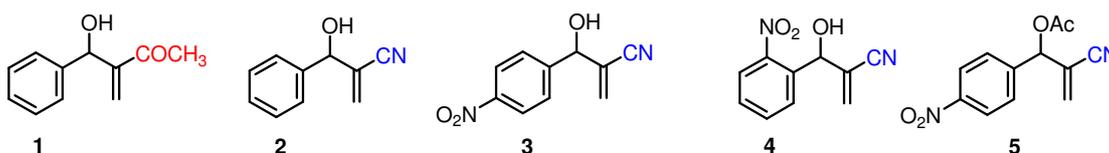


Figura 1.2: Adutos de Baylis-Hillman ativos contra *Leishmania amazonensis*.

Comparando-se as porcentagens de inibição das formas amastigotas/promastigotas da *Leishmania Amazonensis*, nos adutos **1** e **2** (DE SOUZA, 2007), que são respectivamente 14,4%/37,6% e 48,1%/42,2%, percebemos que a presença da nitrila é responsável por aumento significativo da atividade do aduto, em comparação ao seu análogo com o grupo metil éster. A molécula **3** apresentou valores de atividade contra formas amastigota/promastigota de 93,9%/47,0%. O

grupo nitro em posição *para* favorece um incremento na porcentagem de inibição em comparação à **2**. A molécula **4** não foi apresentada no referido artigo, sendo estudada neste trabalho para fins de comparação com seu análogo **3**. A molécula **5** apresenta valores de atividade contra formas amastigota/promastigota de 21,5%/59,3%. Deste modo, com base na estrutura dos adutos presentes naquele trabalho, foi aventada a hipótese de que a ocorrência de uma Ligação de Hidrogênio Intramolecular (“Intramolecular Hydrogen Bond”) envolvendo a hidroxila e a carbonila presente no grupo metil éster, poderia controlar a conformação destas moléculas, contribuindo para os menores valores de atividade biológica apresentados. Possivelmente, a hidroxila teria papel fundamental na interação entre o aduto de Baylis-Hillman e o receptor biológico do parasito, sendo este receptor e o mecanismo exato desta interação atualmente desconhecidos. Esta hipótese é reforçada se observarmos as moléculas **3** e **5**, onde a única diferença entre elas é que, em **5** existe um grupo acetila em substituição à hidroxila, o que torna sua atividade cerca de 4 vezes menor. É importante ainda esclarecer que, em virtude de os testes terem sido realizados diretamente no parasito (DE SOUZA, 2007), outras questões referentes aos processos de administração da substância no organismo humano como sua absorção, distribuição, metabolismo, inerentes a qualquer fármaco e que podem interferir na atividade farmacológica, não precisam ser considerados neste momento. Isto que reduz em grande parte o número de variáveis concorrentes no entendimento dos valores de atividade apresentados.

Deste modo, um estudo conformacional sistemático, considerando os graus de liberdade relevantes destas moléculas, bem como uma análise das características das superfícies de energia potencial, e das energias relativas dos mínimos conformacionais, poderiam esclarecer e confirmar as hipóteses levantadas no parágrafo anterior. Além disto, estudos relativos à estabilidade das moléculas em ambiente aquoso, simulando meio biológico rico em água, poderiam fornecer uma descrição ainda mais realística do comportamento destes sistemas. Em adição, cálculos de

propriedades termodinâmicas, dados espectroscópicos experimentais e estudos envolvendo análise populacional (AIM, NBOs) poderiam elucidar outras questões específicas, como a confirmação de interações intramoleculares e distribuição de cargas atômicas. Estas informações poderiam ajudar em estudos futuros, como os de Relação Quantitativa Estrutura-Atividade (QSAR, "Quantitative Structure-Activity Relationship").

1.2 - ANÁLISE CONFORMACIONAL E A RELAÇÃO QUANTITATIVA ESTRUTURA-ATIVIDADE (QSAR/QSAR-3D):

A busca racional por novos compostos candidatos a fármacos tem sido bastante enfocada nos últimos anos, principalmente devido a incorporação de ferramentas computacionais para otimização de geometrias, obtenção de parâmetros físico-químicos e topologias moleculares que possam ser correlacionados com atividades características de determinados compostos. Inserido neste processo, encontra-se o chamado estudo de "Relação Quantitativa Estrutura-Atividade", ou do inglês "QSAR" (Quantitative Structure-Activity Relationship) (HANSCH e FUJITA, 1964) que pode ser aplicado aos mais variados tipos de atividades apresentados por um conjunto amostral de compostos, incluindo as biológicas ou biofarmacológicas. Neste estudo, busca-se, por exemplo, correlacionar os valores de atividade biofarmacológicas de uma série de moléculas análogas com certas características estruturais (análise de Free Wilson) ou propriedades moleculares e/ou atômicas, como lipofilicidade, polarizabilidade, propriedades eletrônicas, etc. Diversas modificações têm sido feitas no procedimento adotado pelas diversas metodologias de QSAR, com a finalidade de obter modelos cada vez mais realísticos, como é o caso do QSAR 3D (KUBINYI, 1999) e 4D (ALBUQUERQUE e outros, 1997). Nestes procedimentos são realizados cálculos que examinam campos estéricos e eletrostáticos em toda molécula, utilizando potenciais calculados, como o

de Lennard-Jones, ao invés de constantes experimentais. Deste modo, há o mapeamento de regiões, dentro da topologia molecular, onde possa ser favorecida ou desfavorecida a atividade estudada, pela adição de grupos que confirmam características polares ou apolares, mais ou menos volumosos. Estas propriedades são fundamentais visto que nas interações intermoleculares forças eletrostáticas e interações hidrofóbicas, bem como o volume adequado para o perfeito "encaixe" ou interação fármaco-receptor são determinantes no reconhecimento de um fármaco pelo seu sítio ativo, seja ele uma proteína de membrana, canal iônico ou receptor específico (CRAIG, 1996). A determinação destas regiões, pelo procedimento QSAR-3D/4D utilizado, baseia-se no alinhamento (do inglês, "alignment") entre as estruturas tridimensionais de todas as moléculas amostradas, comparando-se os valores de atividade previamente fornecidos. Com base nos maiores e menores valores de atividade apresentados e na estrutura das respectivas moléculas, diz-se ao final onde adicionar ou retirar grupos hidrofílicos ou hidrofóbicos, volumosos ou pequenos.

A principal limitação do procedimento envolvendo QSAR-3D/4D diz respeito aos métodos computacionais utilizados nos cálculos. Os métodos são baseados em mecânica molecular, que não descreve satisfatoriamente os elétrons presentes nas moléculas. Além disso, temos o fato de que as conformações iniciais são arbitrárias.

Recentemente, o *docking* molecular foi incorporado aos estudos envolvendo QSAR como uma ferramenta complementar, particularmente para o QSAR-4D. No *docking* molecular, as conformações a serem utilizadas no procedimento QSAR são geradas a partir de cálculos de Dinâmica Molecular, considerando interações hidrofóbicas e hidrofílicas. Para cada molécula é obtida uma conformação que melhor se encaixe no sítio de ligação. No caso do QSAR-4D, a quarta dimensão corresponde à amostragem conformacional em função do tempo do cálculo de Dinâmica Molecular. Mas, mesmo nestes estudos, pode existir uma grande limitação, que é o fato de o estudo de *docking* molecular só ser possível

quando se conhece o alvo biológico para os candidatos a fármaco estudados. Além disso, o *docking* possui o inconveniente de ser realizado utilizando cálculos não quânticos (campos de força) para estruturas atômicas. Outro agravante desta técnica diz respeito à estrutura do receptor biológico que, nas técnicas mais convencionais, é mantida rígida. Assim, as estruturas das proteínas, ácido nucléico (DNA, RNA), etc. utilizadas são mantidas conforme sua forma cristalográfica, sem considerar os ajustes conformacionais que sabidamente ocorrem na estrutura tridimensional do sítio ativo, juntamente com o ligante, para uma interação máxima entre ambos no organismo vivo. É importante salientar, contudo, que recentemente estão sendo apresentados softwares para *docking* que tratam a enzima ou o sítio ativo como conformacionalmente flexível, proporcionando maior segurança na interpretação dos resultados. (TOTROV, 2008)

Assim sendo, para que haja uma correlação com maior grau de confiabilidade entre a estrutura das moléculas e os valores de atividades apresentados, bem como para que se possam realizar os procedimentos de QSAR (quando não se conhece o receptor específico), ou modelagem por homologia (cujos resultados são usados em estudos de *docking*), é imperativo partir de moléculas cuja conformação tridimensional esteja o mais próximo possível da realidade no meio onde está inserida, esgotando toda informação possível sobre conformações em cada grau de liberdade, particularmente os rotacionais, interações intramoleculares possivelmente existentes, e efeitos externos como a presença de solvente. Para estes estudos, é necessário utilizar métodos quânticos que representem satisfatoriamente as propriedades eletrônicas e estruturais do sistema considerado. Deste modo, poderemos garantir, pelo processo, um conjunto de moléculas estruturalmente confiáveis, que possam contribuir na futura elucidação de fármacos inovadores e promissores.

1.3 MECÂNICA QUÂNTICA, MÉTODOS E METODOLOGIAS TEÓRICAS APLICADOS EM SISTEMAS ATÔMICO-MOLECULARES:

1.3.1 Mecânica Quântica e a Equação de Schrödinger:

Em meados do século XIX, com a evolução dos conceitos e o desenvolvimento acelerado da ciência, novos e espantosos fatos começaram a surgir, intrigando os cientistas que eram apresentados às novas descobertas daquela época. Durante este século, o cientista Louis Pasteur inventa um método de destruir microorganismos dos alimentos, a Pasteurização, conservando-os melhor e por mais tempo. O cientista Thomas Edison traz a primeira lâmpada elétrica ao mundo, farol que indica o surgimento de uma nova era. Em meio a este caldeirão de novidades, o mundo subatômico começa também a dar sinais mais fortes de seu comportamento peculiar, incitando os homens a investigá-lo. Temos então, dentro do processo histórico deste novo campo, o surgimento seqüencial de vários fatos interessantes e misteriosos para a época, como a observação da quantização de uma radiação emitida por um corpo negro, cujo modelo matemático foi proposto por Planck, a observação do efeito fotoelétrico por Einstein, as considerações sobre o comportamento onda-partícula, o desenvolvimento de um modelo atômico por Bohr e De Broglie, e outras questões que estavam sendo extrapoladas dos Postulados da Mecânica Clássica e dos conhecimentos até então acumulados sobre o que seriam as leis do universo. A Física Newtoniana começa a ser questionada.

Deste modo, uma nova Teoria estava prestes a eclodir, sendo a primeira formulação matemática proposta pelo físico austríaco Erwin Schrödinger, em 1926 (SCHRÖDINGER, 1926). De acordo com Schrödinger, devido à dualidade onda-partícula da matéria, mesmo que uma partícula se mova em uma trajetória definida ela estará distribuída em todo o espaço, como uma onda. Neste sentido, uma onda-partícula nesta nova mecânica, chamada Mecânica Quântica, equivaleria ao

conceito de trajetória na mecânica clássica e seria representada por uma função denominada função de onda, Ψ (psi). Nesta época, Schrödinger propôs uma equação diferencial para descrever os estados desta onda-partícula, que ficou conhecida como Equação de Schrödinger, resumida na seguinte expressão (Equação (1)):

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \quad (1)$$

onde \hat{H} representa o operador energia total (soma da energia cinética e potencial do sistema) que atua em uma função matemática, no caso a função de onda Ψ e E representa a energia do sistema.

A função Ψ é função das coordenadas do sistema considerado. Assim, devido à natureza essencialmente esférica dos átomos, coordenadas polares (r , θ e Φ) são geralmente empregadas nas equações ao invés das coordenadas cartesianas (x , y e z). A escolha adequada do sistema de coordenadas é de fundamental importância na obtenção das soluções. Conhecendo-se a função de onda para um estado particular de um sistema, qualquer observável física pode ser determinada usando a equação (Equação (2)):

$$Observável = \frac{\int \Psi^* [operador] \Psi d\tau}{\int \Psi^* \Psi d\tau} \quad (2)$$

onde, pode-se entender como observável qualquer variável dinâmica (propriedade do sistema investigado) que possa ser medida. Existe um operador apropriado para cada tipo de observável, sendo o operador Hamiltoniano \hat{H} utilizado para determinar energia, assim como existem operadores para momento dipolo, densidade de carga, etc.

O operador Hamiltoniano representa a soma das energias cinética e potencial (Equação (3)) e que compõem a energia total do sistema,

$$\hat{H} = \hat{T}_N + \hat{T}_e + \hat{V}_{Ne} + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{NN} \quad (3)$$

onde \hat{T} e \hat{V} representam as energias cinética e potencial, respectivamente, e os índices **N** e **e** referem-se aos elétrons e núcleos, nesta ordem.

Uma das formas de resolver a equação de Schrödinger para uma função de onda monoelétrica (átomo de hidrogênio) ou para uma função de onda de muitos elétrons é separar o movimento eletrônico do movimento nuclear. Esta aproximação é chamada de Aproximação de Born-Oppenheimer. Nela, a equação de Schrödinger é resolvida para o movimento eletrônico, sendo chamada de equação de Schrödinger eletrônica, sendo cada posição nuclear considerada fixa. Assim, temos o conceito de geometria molecular e de superfície de energia potencial (Figura 1.3).

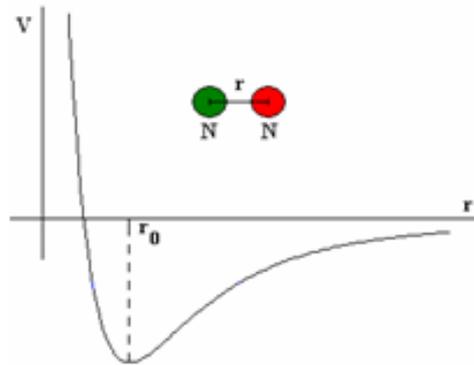


Figura 1.3: Curva para energia potencial em função da distância internuclear (r). A distância r_0 representa a distância de equilíbrio.

Para sistemas multieletrônicos, a equação de Schrödinger não pode ser resolvida analiticamente, mesmo utilizando-se a aproximação de Born-Oppenheimer. Um procedimento adotado para simplificar o problema é separar o sistema de N -elétrons em N sistemas monoelétrônicos, cujas soluções analíticas são conhecidas. Contudo, existe um grave problema que é o aparecimento do termo *potencial de repulsão intereletrônica* (\hat{V}_{ee}

da Equação (3)) que impede que seja feita a separação nas variáveis, devido ao termo r_{12} (Figura 2.2).

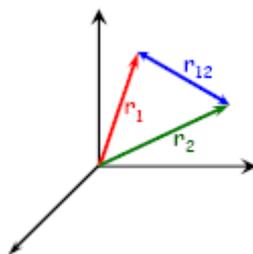


Figura 1.4: Representação da distância elétrons-núcleo (atração, r_1 e r_2) e elétron-elétron (repulsão)

Deste modo, algumas aproximações foram aventadas na tentativa de superar este problema. A primeira delas consistiria em simplesmente desprezar as interações intereletrônicas, sendo a função de onda aproximada representada pelo produto das funções de onda individuais de cada elétron. Este modelo foi proposto por Hückel para o cálculo de energias de ligações π em sistemas conjugados (Hückel, 1931). O Hamiltoniano, deste modo, é dado pela soma de Hamiltonianos de um elétron. Uma segunda aproximação consiste em tratar a interação entre os elétrons por um potencial médio efetivo, através da aproximação de Hartree-Fock (Hartree, 1928). Os métodos baseados na aproximação Hartree-Fock são ditos não-correlacionados por não incluírem explicitamente a interação entre os elétrons. Outros métodos incluem a correlação eletrônica em seus cálculos, por exemplo, através de excitações eletrônicas entre os orbitais ocupados e virtuais. Nas próximas seções apresentaremos algumas características dos métodos utilizados neste trabalho.

1.3.2 A função de Onda Multieletrônica e o Método Hartree-Fock:

As funções de onda que satisfazem a Equação de Schrödinger, para a resolução do átomo de hidrogênio, são chamadas de *orbitais*. Neste caso, a equação de Schrödinger é resolvida exatamente. Este "orbital hidrogenóide" é apenas uma função matemática tridimensional da qual se pode calcular energia ou outras propriedades de um sistema monoelétrônico, sendo o termo *hidrogenóide* utilizado sempre que estivermos tratando independentemente de orbitais com um elétron. A função de onda para sistemas multieletrônicos é construída a partir da *combinação de orbitais*, que envolve o tratamento de cada elétron separadamente, como vários orbitais hidrogenóides, cada um com sua função de onda eletrônica ou orbital. Esta aproximação matemática é a base para a conhecida representação de configurações eletrônicas, onde os elétrons são associados com a forma dos *orbitais atômicos* que ocupam (1s, 2s, 2p, etc.). Assim, um orbital é o sinônimo para a função de onda de um elétron. Utilizando uma notação formal, a função de onda total para um sistema multieletrônico Ψ pode ser escrita como o produto de funções de onda atômicas de um elétron (χ_i), uma para cada elétron (Equação (4)):

$$\Psi = \chi_1 \chi_2 \chi_3 \dots \chi_N \quad (4)$$

Para a função de onda orbital, além das coordenadas dos elétrons, é necessário incluir outra coordenada relacionada ao *spin* dos elétrons. Esta coordenada representa o momento angular intrínseco destes. Experimentalmente, tem-se que esta variável apresenta dois possíveis valores, $\alpha(\xi)$ e $\beta(\xi)$, com valores específicos de +1/2 e -1/2 respectivamente. Desta forma, incluindo os *spins* nos orbitais, que passam a ser chamadas de *spin-orbitais*, temos, para o átomo de hélio, com dois elétrons (Equação (5)):

$$\Psi_{He} = \chi_{1s}^{\alpha}(1)\chi_{1s}^{\beta}(2) \quad (5)$$

Outra característica que deve ser incluída na função de onda é o fato de que os elétrons são férmions (partículas com spin semi-inteiro), assim esta deve trocar de sinal toda vez que forem efetuadas trocas nas coordenadas de dois elétrons quaisquer, ou seja:

$$\Psi(1,2,\dots,i,j,\dots,2N) = -\Psi(1,2,\dots,j,i,\dots,2N) \quad (6)$$

Esta propriedade da função de onda é chamada *anti-simetria*. Além deste requisito, a função de onda também deve conter o princípio da indistinguibilidade dos elétrons, bem como atender ao *Princípio da Exclusão de Pauli*. Uma solução matemática simples para atender a todos estes requisitos foi desenvolvida por Slater, a partir do uso de determinantes (SLATER, 1929) para representar as funções de onda (Equação (7)):

$$\Psi = \frac{1}{\sqrt{2}} \begin{vmatrix} \chi_{1s}^{\alpha}(1) & \chi_{1s}^{\alpha}(2) \\ \chi_{1s}^{\beta}(1) & \chi_{1s}^{\beta}(2) \end{vmatrix} \quad (7)$$

ou

$$\Psi = \frac{1}{\sqrt{2}} (\chi_{1s}^{\alpha}(1)\chi_{1s}^{\beta}(2) - \chi_{1s}^{\beta}(1)\chi_{1s}^{\alpha}(2)) \quad (8)$$

O termo à esquerda da matriz representa a *constante de normalização*. De um modo geral, para simplificar a leitura, podemos continuar a escrever na notação $\Psi = \chi_1\chi_2\chi_3 \cdots \chi_N$, entendendo que cada função orbital é descrita pelas coordenadas espaciais (r , θ e Φ) e de *spin* (α e β). A função

individual χ_i representa a função analítica hidrogenóide, com diferentes expoentes apropriados para um átomo particular, ou expressa alternativamente como uma função numérica para cada ponto, definido por três coordenadas. Hartree produziu algumas funções atômicas do tipo numérico, que foram mais tarde adaptadas para a forma analítica por Slater, sendo chamadas de *Funções de Slater*.

A qualidade da função de onda pode ser testada usando-se a mesma para calcular a energia do sistema, valendo-se do princípio variacional, que garante que o autovalor para função de onda aproximada é sempre maior que o autovalor para a função de onda exata.

Uma propriedade imprescindível das funções de onda ou funções orbitais é a sua condição de ortonormalidade. O requisito de normalização da função de onda é resultado do caráter probabilístico da mesma, na qual a probabilidade de se encontrar as partículas do sistema deve ser máxima, 100% ou 1, compreendidas no limite de $+\infty$ à $-\infty$, conforme Equação(9):

$$\int \Psi^* \Psi d\tau = 1 \quad (9)$$

Por outro lado, duas funções diferentes, Ψ_i e Ψ_j são ditas ortogonais se a condição descrita na Equação(10) for satisfeita:

$$\int \Psi_i^* \Psi_j d\tau = 0 \quad (10)$$

Assim, quando as funções de onda são normalizadas e não ortogonais, temos o surgimento da *integral de overlap* S_{ij} (Equação(11)):

$$\int \Psi_i^* \Psi_j d\tau = S_{ij} \quad (11)$$

A função de onda molecular, ϕ_i , é obtida a partir da combinação linear de orbitais atômicos, do inglês LCAO ("Linear Combination of Atomic Orbitals"). Nesta aproximação a função de onda molecular é descrita como:

$$\phi_i = \sum c_{ik} \chi_k \quad (12)$$

onde o i representa o orbital molecular particular (ligante ou anti-ligante) gerado pelo respectivo orbital atômico χ cuja contribuição, neste processo, é dada por c , e k representa cada orbital atômico usado na combinação. Cada orbital atômico participará com determinada contribuição c_i na construção dos orbitais moleculares. Deste modo, tomando como exemplo a molécula Li_2 (Equação(13)) teríamos:

$$\phi_i = c_{i1} \chi_{1s(\text{Li})} + c_{i2} \chi_{2s(\text{Li})} + c_{i3} \chi_{2p(\text{Li})} \quad (13)$$

A aproximação LCAO foi a contribuição dada por Roothan (ROOTHAN, 1951) ao método Hartree-Fock. Nesta contribuição, os Orbitais Moleculares passaram a ser representados por *Conjuntos de Base* ou *Funções de Base*, descritos com maiores detalhes na sub-seção seguinte. Para obter os coeficientes utilizados na expansão dos orbitais moleculares é necessário resolver um conjunto de i equações para cada elétron. Um procedimento adotado neste caso é escrever as equações na forma de equações seculares, Equação (14):

$$c_{ik} (H_{ik} - \epsilon S_{ik}) = 0 \quad (14)$$

onde $H_{ik} = \int \chi_i H \chi_k d\tau$. A resolução destas equações é obtida a partir do determinante secular: $\det |H_{ik} - \epsilon S_{ik}| = 0$. Os termos ϵ na matriz representam as *energias dos orbitais*. S_{ij} representa a já conhecida

Integral de Overlap. O H_{ik} , também escrito como f_{ik} , representa o *Operador de Fock* (Equação (15)):

$$f_i = -\frac{1}{2}\nabla_i^2 - \sum_k^{\text{nuclei}} \frac{Z_k}{r_{ik}} + V_i^{\text{HF}}\{j\} \quad (15)$$

cujo último termo representa o Potencial HF, definido por $2J_i - K_i$, onde J_i representa a integral Coulômbica e K_i a integral de Troca e Correlação. A equação (15) representando elemento da Matriz de Fock pode ser visualizada da seguinte forma (Equação (16)):

$$F_{\mu\nu} = \left\langle \mu \left| -\frac{1}{2}\nabla^2 \right| \nu \right\rangle - \sum_k^{\text{nuclei}} Z_k \left\langle \mu \left| \frac{1}{r_k} \right| \nu \right\rangle + \sum_{\lambda\sigma} P_{\lambda\sigma} \left[(\mu\nu|\lambda\sigma) - \frac{1}{2}(\mu\lambda|\nu\sigma) \right] \quad (16)$$

Os primeiros dois termos representam os respectivos Operadores (Laplaciano e distância entre os núcleos) atuando em uma função de base, sendo então chamados *Integrais de um elétron*. As integrais de troca $(\mu\lambda|\nu\sigma)$ (segundo termo entre colchetes) são multiplicadas por $\frac{1}{2}$ pois elas são limitadas para elétrons de mesmo *spin*, enquanto as interações Coulômbicas (primeiro termo entre colchetes) aparecem em quaisquer combinação de *spins*. P representa a *Matriz Densidade* que, em linhas gerais, descreve o grau de contribuição de cada função de base para a função de onda multieletrônica (equação (17)).

$$P_{\lambda\sigma} = 2 \sum_i^{\text{occupied}} a_{\lambda i} a_{\sigma i} \quad (17)$$

Onde o coeficiente $a_{\lambda i}$ especifica a contribuição da função de base. Deste modo, para resolver as equações dos elementos da Matriz de Fock, precisamos conhecer os coeficientes dos orbitais que formam a Matriz Densidade. Contudo, o objetivo das equações seculares é fornecer os valores dos coeficientes. A solução para este dilema é resolver as

equações de Hartree-Fock-Roothan utilizando o método iterativo denominado *Campo Auto-Consistente* (do inglês "Self Consistent Field", SCF). Este consiste em fornecer inicialmente os valores dos coeficientes, alimentando um processo cíclico que caminha até a convergência. O Fluxograma a seguir ilustra este procedimento:

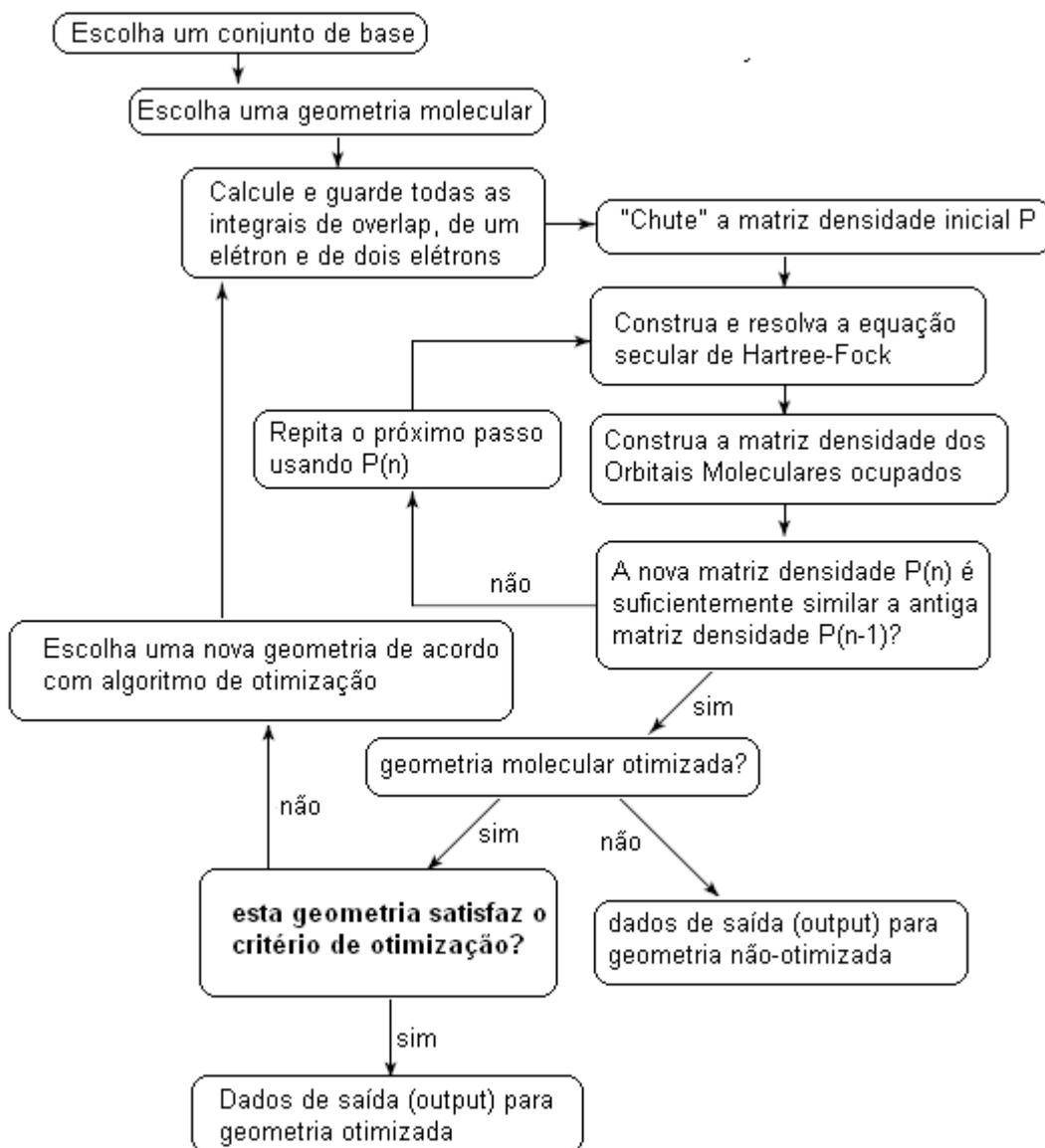


Figura 1.5: Fluxograma do procedimento SCF com otimização de geometria.

1.3.2.1 Funções de Base:

As funções de onda hidrogenóides ou orbitais atômicos, utilizadas no procedimento LCAO para construção dos orbitais moleculares, são conhecidas como *Funções de Base*. A combinação destas, também chamada *Conjunto de Base* descreve o conjunto dos elétrons de um átomo e/ou molécula. Para a construção dos orbitais moleculares é necessário um conjunto de base mínimo, que contemple todos os elétrons presentes nos diferentes átomos, para uma representação confiável deste sistema.

Matematicamente, as funções que descrevem os orbitais atômicos podem ser do tipo Slater ou do tipo Gaussiana. A Base tipo Gaussiana é mais viável computacionalmente, com integrais de resolução mais fácil. Contudo, fornece uma descrição incorreta da densidade eletrônica próxima do núcleo. A base do tipo Slater possui integrais de difícil resolução, sendo inviável seu uso do ponto de vista computacional. Contudo, fornece uma descrição correta da densidade eletrônica próxima do núcleo. Para resolver estes problemas, usualmente combinam-se (ou contraem-se) funções do tipo Gaussiana de modo a produzir um orbital do tipo Slater. Neste sentido, Hehre, Stewart e Pople (POPLE, 1969) foram pioneiros que determinaram a forma da combinação de funções Gaussianas para um vasto número de átomos da tabela periódica. Eles construíram uma série de conjuntos de base de fórmula genérica STO-MG com diferentes valores de M, que representa a quantidade de funções gaussianas utilizadas (CRAMER, 2004). Em particular, consideraram que M poderia assumir valores de 2 à 6. Contudo, descobriram que a combinação ótima de velocidade e precisão para um cálculo se dava quando $M = 3$.

O conjunto de base STO-3G é conhecido como único- ζ (do inglês, "single- ζ ") ou mais comumente como conjunto de base mínimo. Esta nomenclatura significa que existe apenas uma função de base para cada tipo de orbital, do caroço (do inglês, "core") até a valência. Uma maneira

de flexibilizar o conjunto de base é descontraí-lo, ou seja, ao invés de usar três funções gaussianas para construir cada único conjunto de base, podemos construir dois conjuntos de base para descrever um orbital atômico, sendo o primeiro a contração das duas primeiras funções gaussianas e o segundo seria simplesmente a terceira gaussiana normalizada. Isto não aumentaria o custo de cálculo destes conjuntos de base, pois permanece o mesmo número de integrais presentes inicialmente. Um conjunto de base com duas funções para cada Orbital Atômico é chamado duplo- ζ (do inglês, "double- ζ "), Sucessivamente, temos conjunto triplo- ζ (do inglês, "triple- ζ ") e adicionando mais funções temos os múltiplos- ζ .

Os orbitais de valência podem variar significativamente em função das ligações químicas que participem. Átomos que se liguem a outros mais eletronegativos ficam com carga parcial positiva, proveniente do afastamento dos elétrons de valência. O contrário ocorre se a ligação ocorrer com elementos mais eletropositivos (CRAMER,2004). Isto não acontece com os orbitais de caroço, que não participam das ligações. Então, do ponto de vista químico, é mais proveitoso haver flexibilidade nas funções de base de valência do que nas de caroço, o que levou a criação do conjunto de base "split-valence" ou valência múltiplo- ζ (do inglês, "valence-multiple- ζ "). Aqui, os orbitais de caroço continuam representados por função de base simples- ζ , enquanto os orbitais de valência são descritos com várias funções arbitrárias. Os conjuntos de base de valência múltiplo- ζ mais usados são os criados por Pople *et al.*, os quais representados por: 3-21G, 6-21G, 4-31G, 6-31G, 6-311G. O primeiro número de cada um destes conjuntos de base indica o número de primitivas (gaussianas) usadas nas funções de caroço contraídas. Os números após o hífen indicam os números de primitivas usadas nas funções de valência.

As *Funções de Polarização* podem ser adicionadas ao conjunto de base escolhido para melhorar a descrição dos orbitais. As funções de polarização mais usadas são os Orbitais Tipo Gaussiana "d" (do inglês

"Gaussian Type Orbital", d GTOs) e para o hidrogênio os "p" GTOs. Pople e colaboradores introduziram um esquema de nomenclatura simples para indicar o uso destas funções, o "*" ou estrela (do inglês "star"). Assim, 6-31G* implica um conjunto de funções "d" adicionadas para polarizar as funções "p" em 6-31G. Uma segunda estrela implica funções "p" para Hidrogênio e Hélio, por exemplo, 6-311G** (KRISHNAN, FRISCH e POPLE, 1980).

Ainda existem as *Funções Difusas*, utilizadas quando o conjunto de base não possui flexibilidade suficiente para descrever orbitais moleculares mais difusos. São particularmente importantes, portanto, para orbitais moleculares de ânions, estados eletrônicos excitados, bem como interações intra e intermoleculares, como as ligações de hidrogênio. Na família dos conjuntos de base de Pople, as funções difusas são representadas por um "+" adicionado ao nome da função de base (ex: 6-31+G).

1.3.2.2 Limitações do Método Hartree-Fock (HF):

A solução da equação de Hartree-Fock (HF) com um conjunto de base infinito é definido como Limite Hartree-Fock. Na prática não se consegue chegar a este limite. Entretanto em alguns casos pode-se realizar extrapolação para o limite HF com certo grau de confiança.

Os limites do método Hartree-Fock se dão na medida em que este assume que os elétrons "enxergam" todos os outros como um campo médio, o que permite colocar em prática cálculos de Orbitais Moleculares. Contudo, a falta da Correlação Eletrônica traz consigo profundas conseqüências quando queremos determinar funções de onda precisas e propriedades delas derivadas.

Se o limite HF fosse encontrado, o erro de energia associado com o método HF para um dado sistema, também chamado Energia de Correlação Eletrônica, E_{corr} , pode ser determinado por:

$$E_{corr} = E - E_{HF} \quad (18)$$

Onde E representa a energia total verdadeira do sistema e E_{HF} é a energia do sistema no limite HF.

Este problema no Método Hartree-Fock leva aos erros que observamos na curva de dissociação de uma molécula diatômica, onde a energia em cada ponto é sempre maior que a real, erros na estimativa de potenciais de ionização ou valores de pKa calculados, dentre outros.

1.3.3 Teoria do Funcional da Densidade (DFT):

A Teoria do Funcional da Densidade (DFT) surgiu em meados dos anos 60, sendo atribuída ao cientista austríaco, ganhador do Prêmio Nobel da Química em 1998, Walter Kohn (KOHN, 1964). Esta teoria representa um avanço espetacular nos cálculos de química quântica ao juntar a sua relativa simplicidade com a excelente precisão nos resultados obtidos.

O eixo central desta Teoria está no fato de que a Mecânica Quântica deixa de ser baseada em funções de onda, sendo utilizada a densidade eletrônica $\rho(r)$ na descrição dos estados eletrônicos e na obtenção das propriedades do sistema.

Vimos que, na Mecânica Quântica, a resolução da equação de Schrödinger não-relativística e independente do tempo, permite descrever os sistemas moleculares utilizando o Hamiltoniano eletrônico H_e e as funções de onda orbitais ψ_j . Para a obtenção das funções de onda, necessitam-se das $4N$ coordenadas de todos os N elétrons do sistema (três para as coordenadas espaciais e uma para o spin). Já a densidade eletrônica (Equação(19)), que pode ser obtida a partir do quadrado da função de onda integrada sobre $(n-1)$ coordenadas eletrônicas, trás consigo a vantagem de ser obtida na dependência de apenas três

coordenadas de espaço, independente do número de elétrons em questão. Esta é uma grande vantagem dos métodos DFT em relação aos *ab-initio*.

$$\rho(r_1) = \int |\Psi(r_1, r_2, \dots, r_N)|^2 dr_1 dr_2 \dots dr_N \quad (19)$$

A teoria DFT começou a ter maior divulgação e impulso a partir de trabalhos pioneiros de Kohn e seu aluno, o francês Hohenberg, que através de teoremas demonstraram que a energia total E_0 de um sistema, bem como todas as propriedades do estado fundamental, são univocamente determinadas pela densidade eletrônica do estado fundamental. A energia é então um *funcional universal* da densidade eletrônica $E_0 = E_0(\rho)$. Assim, o valor exato da energia só será obtido quando ρ for exato, do contrário a energia será sempre maior que o valor exato, semelhante ao que ocorre com o método variacional usando na teoria dos orbitais moleculares. O principal problema consiste em obter uma expressão analítica para o funcional (PARR, 1989).

Kohn e Shan introduziram funções, semelhantes às utilizadas no método Hartree-Fock, para exprimir a densidade. Os orbitais obtidos a partir destas funções são chamados de orbitais de Kohn-Shan e não possuem o mesmo sentido físico dos orbitais moleculares, sendo usados apenas para construir a densidade eletrônica total. Deste modo, temos as *equações de Kohn-Shan* (Equação (20)), que podem ser resolvidas por método iterativo semelhante às HF (KOHN, 1965).

$$f^{KS} \chi_a = \epsilon_a \chi_a \quad (20)$$

onde, f^{KS} é o operador de Kohn-Shan definido pela soma da energia cinética, $T = -\frac{1}{2} \nabla^2$, e a energia potencial descrito por um potencial

médico efetivo, chamado de *potencial de Kohn-Shan* V_{KS} . Assim, temos (equação (21)):

$$f^{KS} = T + V_{KS}(r) \quad (21)$$

sendo,

$$V_{KS}[\rho(r)] = V_{ext}(r) + V_{Hartree}[\rho(r)] + V_{XC}[\rho(r)] \quad (22)$$

Os termos $V_{ext}(r)$, $V_{Hartree}[\rho(r)]$ e $V_{XC}[\rho(r)]$ correspondem ao potencial externo (que exprime o potencial de atração núcleo-elétron), potencial de Hartree (campo médio sentido por cada elétron, devido a interação de Coulomb de cada um com todos os outros) e o potencial troca e correlação (que contém a energia de troca e correlação, E_{XC} , relacionada a energia de troca, E_x , imposto pelo princípio da antissimetria, e a energia de correlação, E_c , necessária para descrever a correlação dinâmica dos movimentos individuais dos elétrons), respectivamente. Estes termos são descritos nas equações abaixo (equações (23), (24) e (25)):

$$V_{ext}(r) = V_{ne}(r) = -\sum_A \frac{Z_A}{|r - R_A|} \quad (23)$$

$$V_{Hartree} = \int dr' \frac{\rho(r')}{|r - r'|} \quad (24)$$

$$V_{XC} = \frac{\delta E_{XC}}{\delta \rho} \quad (25)$$

O termo de troca e correlação representa o principal problema das equações DFT, existindo na literatura diversos funcionais aproximados que podem ser utilizados para resolvê-lo, sendo este o ponto que diferencia as várias metodologias baseadas na teoria DFT. Uma das aproximações mais simples é a *Aproximação da Densidade Local*, LDA (do inglês *Local Density Approximation*) (GUNNARSON; LUNDQVIST, 1976) na qual o termo E_{xc} representa a energia por unidade de volume do modelo de um gás de elétrons, homogêneo, com densidade constante. Assim a energia pode ser calculada para um determinado ponto espacial conhecendo-se apenas a densidade eletrônica, sem levar em consideração o gradiente. Este modelo, logicamente, traz sérios problemas quando aplicado a sistemas reais, pois não considera de forma precisa as correlações reais entre as partículas. Deste modo, vários funcionais têm sido desenvolvidos (PERDEW, 1982), (PERDEW, 1992), (BECKE, 1992) para contornar este inconveniente, como os funcionais de correlação de Vosko, Wilk e Nusar "VWN" (VOSKO et al., 1980), as Aproximações de Gradiente Generalizados "GGA" (PERDEW; WANG, 1986) e os Métodos Híbridos.

A deficiência da aproximação LDA ocorre na medida em que não há uma uniformidade espacial na densidade eletrônica local real. Desta forma, os funcionais GGA incluem o gradiente da densidade eletrônica de forma a corrigir este problema. Basicamente, os funcionais de troca e correlação são construídos adicionando ao funcional LDA um termo de correção dependente do gradiente. Como funcionais de troca obtidos desta forma temos o funcional de Becke "B" ou "B88" (BECKE, 1988). Para os funcionais de correlação, temos o de Lee, Yang e Parr "LYP" (LEE, 1988). Uma observação sobre este último é que ele não corrige o funcional LDA, mas determina a energia de correlação total, contendo quatro parâmetros empíricos ajustados ao átomo de hélio e o funcional "PW91" de Perdew e Wang (PERDEW; WANG, 1991), que não contém parâmetros empíricos.

Para um sistema sem correlação eletrônica, o determinante de Slater dos orbitais de Kohn-Shan corresponde à função de onda exata do

operador Hamiltoniano. Neste sistema onde a energia de correlação, E_c , é igual a zero, temos apenas o termo de troca E_x . Este E_x pode ser determinado pelo método Hartree-Fock, usando orbitais do tipo KS, já que o método HF inclui nas suas equações o termo de troca. Assim, E_{xc} pode ser decomposto em uma parte DFT "pura" e numa parte HF. Isto é o que chamamos de Funcional Híbrido:

$$E_{xc}(\text{híbrido}) = (1 - a)E_{xc}(\text{DFT}) + aE_x(\text{HF}) \quad (26)$$

onde "a" é um parâmetro ajustável.

Deste modo, temos vários métodos híbridos. Um deles é o B3PW91, que inclui três parâmetros empíricos que ajustam a contribuição dos termos de troca de HF e troca de DFT (LDA e B88) e dois termos de correlação de DFT (VWN e PW91), compondo assim a energia total de troca e correlação E_{xc} . Outro funcional híbrido, bastante utilizado nos dias de hoje devido aos bons resultados obtidos em diversas aplicações, bem como ao relativo baixo custo computacional, quando comparado aos métodos perturbativos (MP2), é o B3LYP. Este consiste numa modificação do método anterior, onde o funcional de correlação PW91 é substituído por LYP.

$$E_{xc}(\text{B3LYP}) = (1 - a)E_x(\text{LDA}) + aE_x(\text{HF}) + b\Delta E_x(\text{B88}) + (1 - c)E_c(\text{VWN3}) + cE_c(\text{LYP}) \quad (27)$$

1.3.4 Análise Conformacional envolvendo Cálculo de Curvas de Energia Potencial:

As moléculas de interesse na área farmacêutica geralmente apresentam uma estrutura conformacional complexa que envolve anéis

aromáticos e vários tipos grupos funcionais. O tamanho destas moléculas e, particularmente, o grande número de ligações covalentes simples (ligações sigma, σ), representam agravantes adicionais para o estudo teórico/computacional das atividades farmacológicas destes sistemas devido ao grande número de possibilidades conformacionais. Estas características são determinantes na atividade apresentada por cada classe de moléculas, dentro dos conceitos de interação espacial entre fármaco e bioreceptor. Deste modo, qualquer estudo que busque relacionar a estrutura de uma molécula com sua atividade específica deve levar em consideração que, dependendo do número de ligações σ , poderemos ter várias conformações possíveis dentro da superfície de energia potencial.

O procedimento de "Scan" Relaxado na Superfície de Energia Potencial (do inglês Relaxed Potential Energy Surface Scan, RPESS) busca fornecer um conjunto de conformações de máximo e mínimo, através da rotação em 360° em um determinado ângulo diedral selecionado, onde este ângulo é congelado em diversos pontos durante a rotação, cujo número de pontos dependerá da variação em graus que for determinada. Em termos práticos, escolhe-se um determinado ângulo diedral cujo eixo é representado por uma ligação sigma entre o segundo e o terceiro átomos do diedro. Em seguida, determina-se de quantos graus será a variação dos cálculos (ex: de 10 em 10 graus, totalizando 36 pontos) onde a cada variação, o ângulo selecionado permanece fixo e é feito um procedimento de otimização de geometria nas porções restantes da molécula. Esta metodologia está implementada no programa Gaussian 98W(FRISCH et al., 2001), onde o input contendo as palavras chave para realização destes cálculos pode ser visualizado na Figura 1.6:

```
# scan hf/3-21g nosymm geom=modredundant opt=z-matrix
```

```
Scan Relaxado Etanol
```

```
0 1
C
H      1      B1
H      1      B2  2      A1
H      1      B3  3      A2  2      D1
C      1      B4  4      A3  3      D2
H      5      B5  1      A4  4      D3
H      5      B6  1      A5  4      D4
O      5      B7  1      A6  4      D5
H      8      B8  5      A7  1      D6
```

```
B1      1.07000000
B2      1.07000000
B3      1.07000000
B4      1.54000000
B5      1.07000000
B6      1.07000000
B7      1.43000000
B8      0.96000000
A1      109.47120255
A2      109.47121829
A3      109.47121829
A4      109.47120255
A5      109.47123134
A6      109.47120255
A7      109.49738277
D1      -120.00000060
D2      120.00003407
D3      -60.01108461
D4      59.98890799
D5      179.98890060
D6      179.89189616
```

```
D 9 8 5 1 S 36 10.000000
```

Figura 1.6: Entrada do cálculo de “Scan” Relaxado na Superfície de Energia Potencial para o etanol.

Como se pode perceber, o *input* deve ser gerado em matriz-z, para que se possa especificar ao final o diedro que se pretende variar. O método e nível de cálculo podem ser escolhidos arbitrariamente. É importante não fixar a simetria da molécula, pois a mesma é perdida durante as variações. A palavra chave *geom=modredundant* garante a

variação em graus em um dado número de pontos, no caso, 36 para uma varredura de 360°.

O output fornece um gráfico bidimensional relacionando a energia eletrônica de cada ponto fixo otimizado com o respectivo ângulo diedral correspondente. Este gráfico, bem como as conformações de máximo e mínimo obtidas, podem ser visualizadas através do programa GaussView 3.0, desenvolvido pela *Gaussian Inc.*

1.3.5 - Teoria Átomos em Moléculas (AIM):

A química experimental do século XIX consolidou os conceitos de estrutura molecular baseados em um modelo que considera os átomos como coleção de esferas, ligados entre si por meio de linhas, as ligações químicas. Nos dias de hoje, este modelo continua sendo utilizado para descrever, ordenar e classificar quaisquer observações químicas de maneira ilustrativa e didática. Contudo, bem sabemos, o questionamento deste modelo se dá na medida em que ele não está diretamente relacionado com a Mecânica Quântica, disciplina da física que governa o universo das partículas sub-atômicas como núcleos e elétrons, que são as partículas fundamentais na formação dos átomos e moléculas.

Neste contexto, Bader (BADER, 1990) demonstrou que esta nova formulação poderia ser aplicada à uma idéia de topologia da distribuição da carga eletrônica no espaço, cuja distribuição tridimensional forneceria um conjunto de **regiões delimitadas**. A forma e propriedades destas regiões, fielmente definidas, recuperariam as características atribuídas aos átomos e grupos funcionais da química. Dessa associação, o modelo de estrutura molecular visual que conhecemos se liberta de suas limitações, e todo poder preditivo da mecânica quântica pode ser incorporado a esse modelo molecular empírico, resultando na *Teoria Átomos em Moléculas*.

Na teoria AIM os átomos são conseqüências da maneira com a qual os elétrons se distribuem através do espaço, em um campo atrativo exercido pelos núcleos. O núcleo atua como um ponto de atração imerso numa nuvem de densidade eletrônica $\rho(r)$ (onde r representa um determinado ponto no espaço tridimensional de densidade ρ). Assim, é a densidade eletrônica que determina a aparência e forma da matéria. A densidade eletrônica é máxima na região dos núcleos e decai na medida em que nos afastamos destes. Numa visão tridimensional, em geral, máximos locais para a densidade eletrônica são observados na posição dos núcleos ou *centros de atração*, sendo esta uma propriedade topológica característica de $\rho(r)$. Pode-se exemplificar esta idéia através da molécula do eteno, com dois carbonos e quatro hidrogênios. (Figura 1.7)

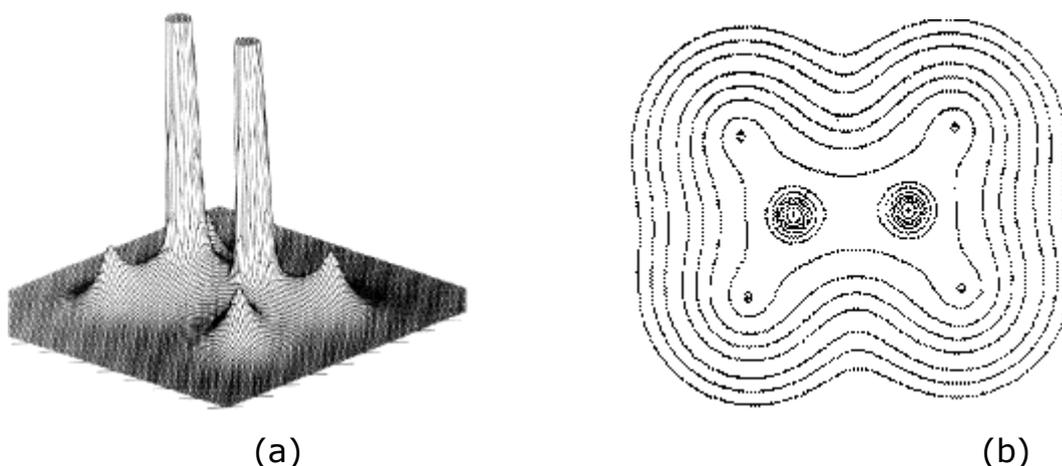


Figura 1.7: (a) Visão tridimensional da densidade eletrônica e (b) linhas do mapa de contorno da densidade eletrônica para a molécula do eteno.

É importante salientar que na posição exata dos núcleos a densidade eletrônica é zero, sendo máxima, contudo, na região em volta deste, como demonstrado anteriormente.

Fisicamente, a distribuição tridimensional da densidade eletrônica pode ser entendida como um campo, obtido através das trajetórias traçadas pelos *vetores gradiente* da densidade $\nabla\rho(r)$, partindo de qualquer

ponto no espaço ocupado pela densidade eletrônica. Estes vetores sempre apontam na direção do aumento máximo na densidade eletrônica. Isto é feito através de etapas infinitesimais nesta direção, seguidas de novo cálculo do gradiente para determinar uma nova direção. Continuando este processo repetidamente, traçamos as trajetórias dos vetores gradientes e conseqüentemente o campo é visualizado. Como o máximo da densidade eletrônica se concentra nos núcleos, o conjunto de trajetórias fatalmente tendem a terminar nos núcleos. Deste modo, os núcleos são centros de atração do campo de vetores gradiente da densidade eletrônica. Por causa desta propriedade, o espaço molecular tridimensional acaba sendo particionado em *poços*, sendo estas regiões do espaço circundadas por trajetórias que terminam num dado núcleo ou centro de atração. O átomo então é definido como sendo a união do centro de atração com seu respectivo poço: é o próprio "Átomo na Molécula" (Figura 1.8).

Neste sentido, inserido dentro do campo de vetores gradiente, surgem os *Pontos Críticos* que seria um extremo na densidade eletrônica $\rho(\mathbf{r})$ onde $\nabla\rho(\mathbf{r})=0$. Nesta vacância, onde o campo dos vetores gradiente é zero, existe um conjunto de trajetórias que começam no infinito e terminam em cada ponto crítico, onde somente duas destas trajetórias aparecem no plano da Figura 1.8(b). Estas trajetórias se cruzam exatamente no ponto crítico, uma delas definindo a *superfície interatômica*, que separa os poços de átomos vizinhos (Figura 1.9). A outra é composta de dois vetores partindo do ponto crítico em sentidos opostos, unindo um determinado ponto crítico a seus dois átomos vizinhos, definindo uma *trajetória de ligação*, ao longo da qual a densidade eletrônica é um máximo. Assim, o ponto crítico de onde se originam as duas trajetórias que ligam dois átomos é chamado *Ponto Crítico de Ligação*, onde a densidade eletrônica é um mínimo ao longo da trajetória de ligação supracitada e um máximo em todo espaço perpendicular a esta. (Figura 1.8(b)).

Estes conceitos de linhas unindo dois átomos, onde a densidade eletrônica é um máximo, concorda com os conceitos químicos de ligação e estrutura molecular geralmente utilizados ilustrativamente.

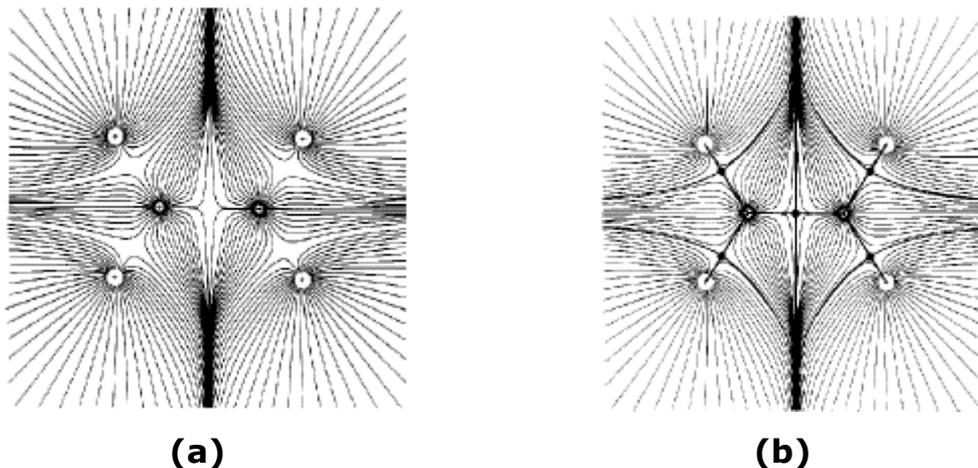


Figura 1.8: (a) Mapa do campo de vetores gradiente da densidade eletrônica, onde cada linha representa $\nabla\rho(\mathbf{r})$. Os círculos com ponto no centro são bacias e seus núcleos; (b) mesmo mapa mostrando as linhas que limitam as superfícies entre os átomos e que originam as trajetórias de ligação, bem como os Pontos Críticos de Ligação (BCPs).

Na teoria AIM, os átomos são individualizados nas regiões onde os vetores gradiente da densidade eletrônica são iguais a zero, que formam as superfícies interatômicas ou fronteiras dos átomos, que passam pelos pontos críticos de ligação, onde $\nabla\rho(\mathbf{r})=0$.

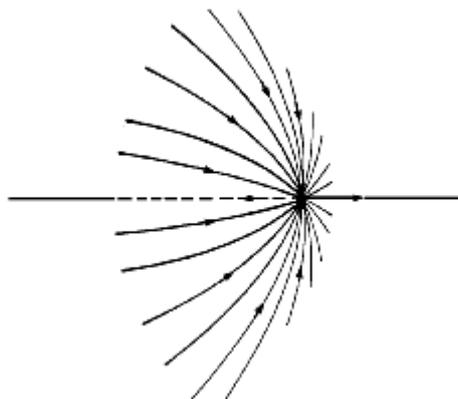


Figura 1.9: Representação tridimensional de um conjunto de trajetórias de $\nabla \rho(\mathbf{r})$ que terminam em um Ponto Crítico de Ligação definindo uma superfície interatômica. Um único par de trajetórias horizontais que se originam no BCP define a ligação entre os átomos.

Um modelo bastante usado no entendimento de ligações químicas, geometria e reatividade das moléculas é a teoria da Repulsão dos Pares Elétrons da Camada de Valência (VSEPR), a partir do modelo atômico de Lewis. Neste, os elétrons da camada de valência de um dado átomo se orientam no espaço de forma a minimizar a repulsão entre si, gerando geometrias e conectividades características de cada átomo. Neste sentido, temos que a análise da topologia da densidade eletrônica $\rho(\mathbf{r})$ pura, não é capaz de fornecer dados substanciais relativos à este modelo. Contudo, a análise da topologia do *Laplaciano da densidade eletrônica*, $\nabla^2 \rho(\mathbf{r})$, nos aproxima da teoria VSEPR e do modelo proposto por Lewis. Esse é uma função derivada escalar do campo do vetor gradiente da densidade eletrônica, utilizado para indicar onde a carga eletrônica está localmente concentrada, quando $\nabla^2 \rho(\mathbf{r}) < 0$, ou localmente deficiente, $\nabla^2 \rho(\mathbf{r}) > 0$. Desta forma, os locais onde a carga eletrônica está concentrada fornecem um mapeamento dos pares de elétrons propostos por Lewis e pelo modelo VSEPR. O número de máximos locais em $\nabla^2 \rho(\mathbf{r})$ na camada de valência, a concentração das cargas de valência locais, suas posições e magnitudes

relativas, coincidem com o número e propriedades dos pares de elétrons localizados, como proposto pelo modelo VSEPR (Figura 1.10).

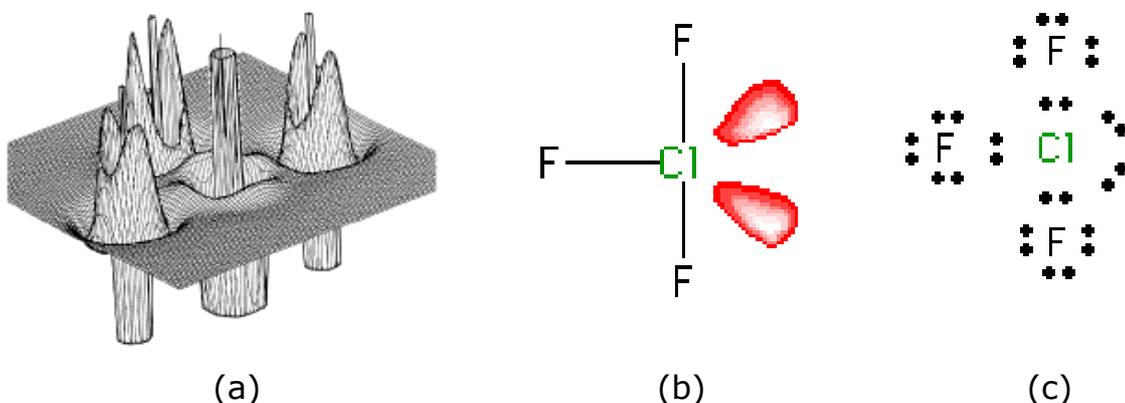


Figura 1.10: Mapa do $\nabla^2 \rho(r)$ para a molécula do ClF_3 (a), mostrando os máximos locais e a geometria coincidente com o modelo VSEPR (b) e (c).

Na Figura 1.10 (a) pode-se observar pequenos máximos do $\nabla^2 \rho(r)$ entre os átomos, que correspondem aos Pontos Críticos de Ligação, lembrando que ao longo da trajetória da ligação, onde a densidade eletrônica é um máximo, eles representam um mínimo. Contudo, representam um máximo nas direções perpendiculares a trajetória da ligação.

Utilizando o teorema de Virial (BADER, 1990), podemos calcular o Laplaciano da Densidade Eletrônica como função da densidade de energia cinética (G), sempre positiva, e da densidade de energia potencial (V), sempre negativa em um dado $r(x, y, z)$ (equação (23)).

$$\nabla^2 \rho(r) = 2G(r) + V(r) \tag{23}$$

Os valores negativos do laplaciano denotam maior densidade de energia potencial, significando que as cargas eletrônicas estariam concentradas. De forma inversa, valores positivos do laplaciano indicam sobreposição da

densidade de energia cinética, assim ocorreria deficiência de cargas eletrônicas negativas no espaço considerado.

1.3.5 Ligações de Hidrogênio:

As Ligações de Hidrogênio são entendidas como ligações mais fracas que uma ligação química comum e podem ser encontradas em fase sólida, líquida ou gasosa. São comumente representadas por X-H...Y, onde X e Y são espécies com eletronegatividade maior que o hidrogênio ou, no caso de Y, pode representar uma região de concentração de carga eletrônica (F, O, N, S, elétrons pi, etc.) (GRABOWSKI, 2006). O grupo X-H é chamado "doador de próton" ou "receptor de elétrons", enquanto Y é chamado "doador de elétrons" ou "receptor de próton". O átomo de eletronegativo X atrai elétrons da nuvem eletrônica do átomo de hidrogênio, que fica com carga parcialmente positiva, atraindo o par de elétrons do átomo Y (GRABOWSKI, 2006).

As Ligações de Hidrogênio podem ser caracterizadas em um intervalo de energia, sendo que as ligações de hidrogênio fracas, apresentam um valor inferior a 1 kcal/mol (energia de estabilização da ligação), tendo como contribuições as interações do tipo: eletrostáticas e transferência de cargas, enquanto que as ligações de hidrogênio fortes apresentam um maior caráter covalente (MAŁECKA, 2007). Nestas interações fortes, geralmente estão relacionados outros efeitos cooperativos que são responsáveis por essa característica. Estas cooperações podem ocorrer devido à formação de anéis estáveis ou devido à presença de ligações π conjugadas à ligação de hidrogênio. Este último fenômeno é conhecido como *Ligação de Hidrogênio Assistida por Ressonância* (RAHB), extensamente estudado por Gilli e colaboradores (GILLI et al., 1989), onde as ligações podem ser intra ou intermoleculares. Estes sistemas são relatados na literatura geralmente como anéis compostos por ligações covalentes típicas e uma ligação de hidrogênio, onde podemos encontrar exemplos nos dímeros de ácidos

carboxílicos, de formamidas, nas próprias bases do DNA, e outros (Figura 1.11)

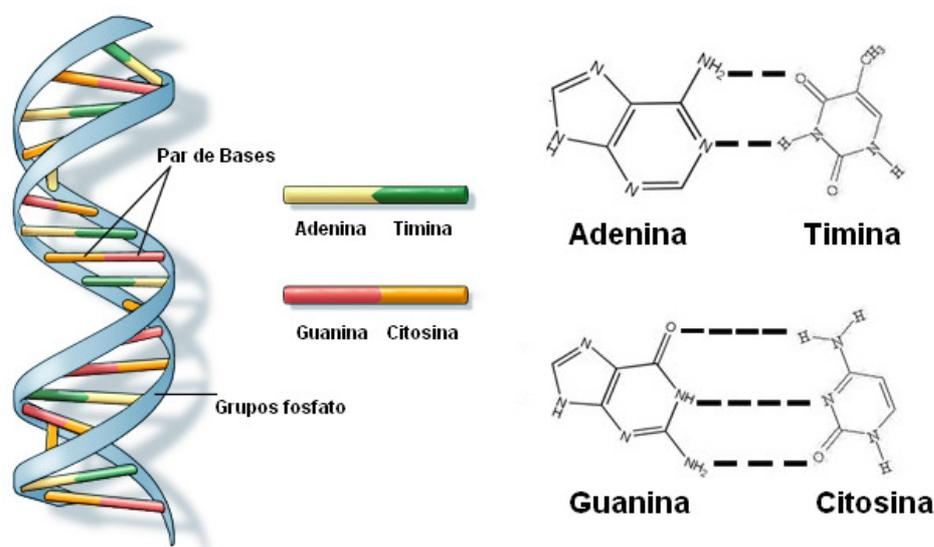


Figura 1.11: Bases nitrogenadas formadoras dos ácidos nucléicos com suas ligações de hidrogênio reforçadas pela RAHB, mantendo a estrutura do Ácido desoxiribonucléico (DNA).

As Ligações de Hidrogênio envolvendo átomos de uma mesma molécula são chamadas Ligações de Hidrogênio Intramoleculares, tendo papel fundamental na estabilização das mesmas e na manutenção de estruturas tridimensionais que lhes conferem características peculiares, como no caso das proteínas, cuja manutenção de sua estrutura terciária e quaternária, importantes para suas ações fisiológicas, depende decisivamente destas ligações.

Além das Ligações de hidrogênio clássicas, usualmente reconhecidas, nos últimos anos tem-se observado interações entre o átomo de hidrogênio ligado ao carbono com átomos ou grupos contendo alta densidade eletrônica (oxigênio, nitrogênio, anéis aromáticos, etc.). Segundo relatos da literatura (TSUZUKI, 2000), (TAKAHASHI, 2003a) e (TAKAHASHI, 2003b) estas *interações não-clássicas* (são citadas nos artigos supra-reverenciados com este nome, mas hoje estão no rol das Ligações de Hidrogênio consideradas *clássicas*. Neste trabalho, este tipo de interação será considerada “não-clássica” para melhor entendimento) podem influenciar na estabilização molecular intrínseca, dependendo do

posicionamento e da distância do hidrogênio à região de alta densidade eletrônica.

No processo de reconhecimento de um sítio de ligação (situado em um receptor biológico qualquer) por um fármaco, várias formas de interação intermolecular concorrem para esta finalidade, proporcionando o melhor encaixe de forma a minimizar a energia livre total do sistema ligante-receptor, o que culmina em alguma mudança na atividade normal da biomolécula, seja por promover mudança conformacional nesta, seja por impedir a interação com algum ligante endógeno, que gera, macroscopicamente, a ação farmacológica desejada (baixar a febre, promover movimento normal dos músculos, etc.) Neste sentido as Ligações de Hidrogênio, aliadas a outros fatores, desempenham papel fundamental no reconhecimento molécula-alvo. Como exemplo clássico, temos a farmacodinâmica do edrofônio, fármaco utilizado como medicamento para tratar pacientes com Miastenia Gravis, doença caracterizada pela perda da atividade muscular normal devido a mecanismo autoimune de destruição dos receptores nicotínicos nos músculos esqueléticos, reduzindo seu número. Sem estes receptores em número suficiente, a acetilcolina produzida pelo organismo e liberada por impulsos nervosos não encontra substrato para se ligar e produzir a contração muscular, gerando movimentos. Uma alternativa a este quadro seria aumentar o número de moléculas de acetilcolina disponíveis, o que pode ser feito inibindo a acetilcolinesterase, enzima presente no espaço entre o músculo e o nervo que degrada espontaneamente a acetilcolina em colina e acetato. É neste ponto que o edrofônio atua, ligando-se a acetilcolinesterase e impedindo que esta atue destruindo a acetilcolina. Esta ligação se dá através de dois mecanismos: uma interação eletrostática com um sítio aniônico e uma ligação de hidrogênio em outra porção da acetilcolinesterase (CRAIG, 1996) (Figura 1.12).

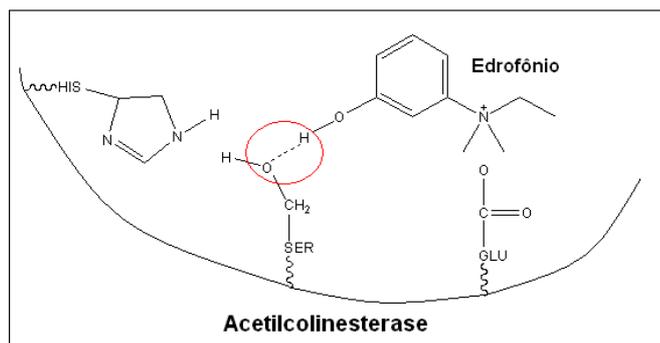


Figura 1.12: Reconhecimento da molécula do edrofônio pela enzima acetilcolinesterase.

Uma das maneiras de se determinar a presença de uma Ligação de Hidrogênio, bastante utilizada em cristalografia, é através da determinação da distância entre as espécies participantes desta interação. Se este valor for menor que a soma dos raios de van der Waals dos átomos interagentes, existirá uma ligação de hidrogênio. Deste modo, segundo valores propostos por Pauling (PAULING, 1960), ocorre uma ligação de hidrogênio do tipo OH---OC quando a distância entre estas espécies é menor que 2,6 Å. Em adição, a teoria AIM anteriormente discutida demonstra que, quando existe ligação de hidrogênio intra ou intermolecular significativa para a manutenção de determinada geometria de equilíbrio em uma molécula, temos o aparecimento de um ponto crítico de ligação entre as espécies participantes dessa interação, o qual está situado em uma trajetória de ligação entre os átomos envolvidos, existindo ainda um máximo na topologia da densidade eletrônica, no espaço tridimensional perpendicular a esta trajetória. Dentro deste contexto, o valor do laplaciano da densidade eletrônica permite inferir sobre a magnitude da interação de hidrogênio, incluindo a determinação do nível de concentração de carga eletrônica entre as espécies, trazendo informações sobre a transferência de carga eletrônica envolvida durante o processo de estabilização das espécies carregadas (F, O, N, S, centros pi) e deficientes (H) de densidade eletrônica.

1.3.6. Inclusão do Efeito Solvente através do uso de Modelos Contínuos de Polarização (“Polarized Continuum Model”, PCM):

Grande parte das reações químicas, principalmente aquelas que ocorrem em meio biológico, se dá na presença de água. O efeito do solvente pode ser responsável por alterações drásticas em várias propriedades do sistema investigado, incluindo alterações em geometrias moleculares, velocidades de reações químicas e até mudança nos produtos estacionários de um caminho de reação (REICHARDT, 1988). Deste modo, qualquer estudo teórico que envolva moléculas de interesse bioquímico ou farmacológico deve considerar os efeitos do solvente, particularmente o aquoso, de forma a fornecer uma representação mais realística das propriedades investigadas.

Existem diversas metodologias disponíveis, com diferentes aproximações, para tratar o efeito do solvente em cálculos de química computacional. Um desses métodos é baseado em um modelo onde o solvente é representado como um contínuo dielétrico envolvendo o soluto, chamado de Modelo de Solvatação Contínua. Trata-se de um método bastante popular em química quântica computacional devido à sua facilidade de utilização, disponibilidade e seu relativo sucesso, mesmo possuindo algumas limitações. Estas se dão basicamente pelo fato de estes métodos não incluírem explicitamente as interações entre o solvente e os grupos funcionais do sistema molecular de interesse. Contudo, os métodos contínuos podem representar uma poderosa ferramenta no entendimento do comportamento molecular sujeito às influências do solvente, cuja contribuição eletrostática é usualmente a mais importante destas influências (PLIEGO, 2006).

O contínuo dielétrico para um solvente pode ser representado substituindo as moléculas do solvente por dipolos pontuais ao redor da molécula de interesse. Podemos visualizar isto através do exemplo mostrado na Figura 1.13. Cada molécula do solvente possui um momento dipolo associado, e a contribuição eletrostática para a energia de

solvatação, parâmetro utilizado para medir a interação soluto-solvente, (BEN-NAIM e MARCUS, 1984) surge da interação do dipolo do solvente com a distribuição de carga do soluto. Assim, a molécula estaria solvatada por vários dipolos.

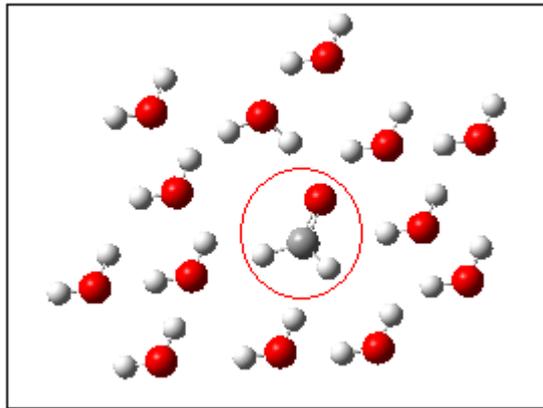


Figura 1.13: Molécula do formaldeído solvatada por água.

Considerando uma pequena região de volume ΔV , contendo n moléculas do solvente, pode-se definir um vetor \vec{P} denominado vetor de polarização pela relação (Equação 24):

$$\vec{P} = \frac{1}{\Delta V} \sum_{i=1}^n \langle \vec{\mu}_i \rangle \quad (24)$$

onde $\vec{\mu}_i$ corresponde ao momento dipolo da molécula i do solvente e $\langle \rangle$ representa uma média térmica. Em outras palavras, o vetor \vec{P} é um dipolo médio por unidade de volume. Definindo-se o vetor \vec{P} , substituem-se os dipolos discretos por um campo vetorial contínuo. Para determinar este vetor \vec{P} , na presença de um campo elétrico \vec{E} , pode-se utilizar da seguinte relação (Equação (25)):

$$\vec{P} = \chi \vec{E} \quad (25)$$

onde χ representa a susceptibilidade elétrica do meio, dada pela sua constante dielétrica, que irá depender do solvente utilizado. O vetor \vec{E} é gerado pelas cargas do soluto e pelos dipolos do solvente, que são representados por \vec{P} .

Nos modelos discretos de representação do solvente, temos cada molécula do solvente individualizada, dispostas ao redor do soluto. Para o modelo contínuo, é definida uma cavidade onde o soluto permanece envolvido pelo contínuo dielétrico. (Figura 1.14)

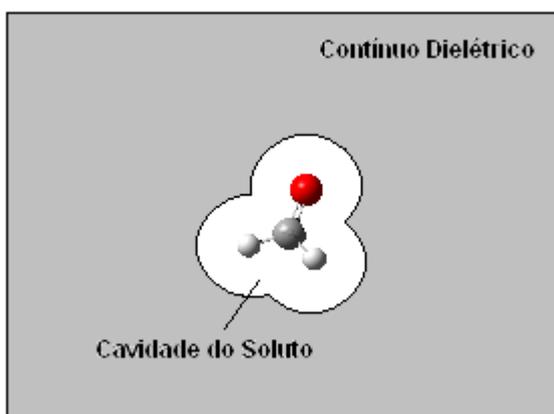


Figura 1.14: Cavidade do soluto envolvida pelo contínuo dielétrico.

Como anteriormente descrito, o campo elétrico contínuo representa a média estatística de todos os graus de liberdade do solvente no equilíbrio térmico. Nas regiões do espaço ocupadas pelo soluto, o campo elétrico é chamado *campo de reação* ("Reaction Field"). O campo elétrico em um dado ponto do espaço é representado pelo gradiente do Potencial Eletrostático ϕ neste ponto. A distribuição de carga do soluto pode ser alterada dependendo do campo elétrico ao qual está submetido, gerado pelas distribuições de carga do solvente. O trabalho requerido para criar uma distribuição de carga pode ser determinado a partir da interação da densidade de carga do soluto ρ com o potencial eletrostático (equação (26)):

$$G = -\frac{1}{2} \int \rho(r)\phi(r)dr \quad (26)$$

A densidade de carga do soluto pode ser expressa como uma função contínua de \mathbf{r} ou como cargas pontuais discretas, dependendo do modelo teórico utilizado para representar o soluto. Assim, temos que a Energia de Polarização, G_P , é a diferença entre os trabalhos para criar uma distribuição de carga na fase gasosa e em solução. Deste modo, para determinar a Energia Livre de Polarização, ou Energia Livre de Solvatação, é necessário conhecer o Potencial Eletrostático em fase gasosa e em solução.

Na construção de todos os modelos contínuos de solvatação é utilizada *equação de Poisson* (equação (27)) para expressar o potencial eletrostático como função da densidade de carga e da constante dielétrica (CRAMER, 2004).

$$\nabla^2 \phi(r) = -\frac{4\pi\rho(r)}{\epsilon} \quad (27)$$

onde ϵ representa a constante dielétrica do meio. Na medida em que os métodos de solvatação contínua representam o solvente implicitamente e o soluto explicitamente, temos na realidade duas regiões, uma fora e uma dentro da cavidade onde está inserido o soluto. Deste modo, pode-se escrever a equação de Poisson de forma mais apropriada (equação (28)):

$$\nabla^2 \epsilon(r) \cdot \nabla \phi(r) = -4\pi\rho(r) \quad (28)$$

Esta equação é válida quando temos força iônica igual a zero. Se considerarmos eletrólitos em solução, deve ser utilizada a equação de Poisson-Boltzmann (PB) (equação (29)):

$$\nabla^2 \varepsilon(r) \cdot \nabla \phi(r) - \varepsilon(r) \lambda(r) \kappa^2 \frac{k_B T}{q} \sinh \left[\frac{q \phi(r)}{k_B T} \right] = -4\pi \rho(r) \quad (29)$$

onde q representa a carga dos íons eletrólitos, λ é uma função de comutação que é zero em regiões não acessíveis aos eletrólitos e um nas outras regiões, e κ^2 é um parâmetro de Debye-Huckel dado por:

$$\kappa^2 = \frac{8\pi q^2 I}{\varepsilon k_B T} \quad (30)$$

onde I é a força iônica da solução eletrolítica. Das equações de Poisson e Poisson-Boltzmann acima, utiliza-se frequentemente uma forma truncada, não tão simples quanto à primeira nem tão difícil de resolver quanto à segunda (CRAMER, 2004), mas que inclui todos os termos (equação 31):

$$\nabla^2 \varepsilon(r) \cdot \nabla \phi(r) - \varepsilon(r) \lambda(r) \kappa^2 \phi(r) = -4\pi \rho(r) \quad (31)$$

Ela é chamada de *Equação Poisson-Boltzmann (PB) linearizada*.

Quando consideramos cavidades ideais, na forma de esferas, onde o soluto é incluído, as equações PB possuem simples resoluções analíticas. Contudo, estas cavidades ideais não são adequadas se considerarmos os diferentes tipos de moléculas e a disposição dos seus átomos e grupos funcionais, gerando superfícies com contorno diferenciado. Deste modo, os modelos construídos considerando *Cavidades Arbitrárias* possuem maior afinidade com a intuição química de representação de moléculas, por considerar o contorno da cavidade formado pela sobreposição de

esferas centradas nos núcleos dos átomos, com raios de van der Waals apropriados. Para estes modelos, resoluções analíticas das equações PB não são possíveis. Desta forma, o campo de reação é determinado de forma numérica. A abordagem adotada pela maioria dos *softwares* que realizam os cálculos PB respeita o seguinte protocolo (CRAMER, 2004):

- 1- Divide-se o espaço em uma grade tridimensional;
- 2- Define-se a cavidade molecular e atribui-se a constante dielétrica para os pontos da grade;
- 3- Torna-se a distribuição de carga do soluto discreta no interior dos pontos da grade usando algum algoritmo;
- 4- Determina-se o Potencial Eletrostático em cada ponto da grade através de resolução numérica da equação PB, num processo tipicamente iterativo;
- 5- Com o potencial disponível, determina-se a Energia Livre de Solvatação acima descrita.

Ao invés de resolver as equações PB utilizando o modelo de uma grade tridimensional, as equações podem ser reformuladas, representando-se o potencial através da densidade de carga espalhada sobre a superfície molecular. Isto é conseguido dividindo a superfície molecular em triângulos esféricos, formando um mosaico, onde a densidade de carga de cada elemento é concentrada no centro do triângulo. Assim, a integral carga-potencial é substituída pela soma de interações entre as cargas. Como temos uma solução que envolve integrais de superfície ao invés de integrais de volume, este procedimento é menos sensível ao ruído do cálculo numérico.

Para a abordagem quântica dos modelos contínuos, no sentido mais geral, temos a equação de Schrödinger não-linear escrita a seguir (equação (32)):

$$\left(\hat{H} - \frac{1}{2} \hat{V} \right) \Psi = E \Psi \quad (32)$$

onde \hat{V} é o campo de reação dentro da cavidade que depende de Ψ . Quando Ψ é expresso como determinante de Slater, os orbitais podem ser determinados a partir de (equação (33)):

$$\left(\hat{F}_i - \hat{V} \right) \psi_i = e_i \psi_i \quad (33)$$

sendo F_i o operador de Fock. A diferença em relação às equações clássicas descritas está na distribuição contínua da carga eletrônica, bem como no fato de que as equações não-lineares introduzem o componente iterativo do procedimento SCRF ("Self-Consistent Reaction Field"). Para implementar a equação de Poisson no SCRF, um dos esquemas mais utilizados é o chamado Modelo de Polarização Contínua ("Polarized Continuum Model", PCM), desenvolvido por Tomasi et al. (TOMASI et al., 1981). Alguns autores se referem à sigla PCM para classificar qualquer esquema SCRF.

Desde seu surgimento, um número considerável de variações do modelo PCM apareceu na literatura, sendo algumas de natureza essencialmente técnica, no sentido de melhorar o desempenho computacional dos cálculos. Um destes melhoramentos é o chamado CPCM ("Conductor-like Polarizable Continuum Model", CPCM), que representa a aplicação da aproximação COSMO ("Conductor-Like Screening Model") no modelo PCM (CRAMER, 2004). Esta aproximação considera uma constante dielétrica infinita na superfície que envolve o soluto, ou seja, o potencial eletrostático na superfície desaparece e esta passa a se comportar como um condutor ideal. Este método apresenta grande precisão quando tratamos de solventes com alta constante dielétrica (ou permissividade), como a água ($\epsilon=78,5$), pois este alto valor permite considera-los como condutores ideais.

1.3.7 Análise dos Orbitais Naturais de Ligação (NBO):

O conceito de *orbitais naturais* ("Natural Orbitals", NOs) foi primeiro descrito por Löwdin, (LÖWDIN, 1955) para caracterizar um conjunto de funções ortonormais de 1 elétron obtidos a partir da função de onda molecular com N elétrons. Matematicamente, os Orbitais Naturais Θ_i de uma função de onda Ψ podem ser definidos como os auto-orbitais gerados ao aplicar operador densidade Γ (equação(34)):

$$\Gamma \Theta_k = \rho_k \Theta_k \quad (34)$$

onde $k=1,2,\dots$. Nesta equação, o autovalor observável ρ_k representa a *população* ou ocupação da autofunção Θ_k para o operador densidade eletrônica molecular Γ de Ψ . Este operador densidade é uma projeção referente á um elétron a partir da distribuição de probabilidade de N elétrons total, sendo utilizado para resolver questões de subsistemas de um elétron inseridos na função de onda total Ψ . Deste modo, Ψ é apenas uma quantidade que entra na definição dos NOs, que são por verdadeiramente orbitais próprios de Ψ , intrínsecos, naturais, que servem para descrever a densidade eletrônica bem como outras propriedades de um elétron de Ψ .

Os *Orbitais Atômicos Naturais* ("Natural Atomic Orbitals", NAOs) são orbitais de um centro localizados que podem ser descritos, por exemplo, como "orbitais naturais do átomo A" ($\Theta_j^{(A)}$) no ambiente molecular. Representam a localização nos átomos dos orbitais naturais. Os NAOs possuem efeitos físicos importantes que os distinguem dos NOs estritos bem como dos orbitais de base (conjuntos de base das funções gaussianas, Slater, etc.). Primeiro, a distribuição espacial dos NAOs é otimizada pela carga atômica efetiva no ambiente molecular (ou seja, mais contraída se A é um cátion e mais difusa se A é um ânion). Segundo, NAOs incorporam as características nodais, importantes devido ao confinamento estérico no ambiente molecular. Conseqüentemente os

NAOs de valência do átomo A incorporam corretamente os nós ou nodos internos que mantém a ortogonalidade dos seus orbitais atômicos de “caroço” bem como os nodos dos orbitais externos, preservando a ortogonalidade em relação aos orbitais preenchidos em outro átomo B vizinho (Equação (35)).

$$\left\langle \Theta_j^{(A)} \parallel \Theta_k^{(B)} \right\rangle = \delta_{j,k} \delta_{A,B} \quad (35)$$

Os algoritmos numéricos no cálculo de NAOs, permitem remover a ortogonalidade interatômica, fornecendo os chamados NAOs pré-ortogonais (“Pré-Orthogonals NAOs”, PNAOs). Os PNAOs (${}^P\Theta_j^{(A)}$) preservam as características nodais radial e angular necessárias para que a condição de ortogonalidade permaneça no interior de cada átomo, mas eles permitem o “overlap” ou sobreposição com PNAOs de outros átomos (equações (36) e (37)).

$$\left\langle {}^P\Theta_j^{(A)} \parallel {}^P\Theta_k^{(A)} \right\rangle = \delta_{j,k} \quad (36)$$

$$\left\langle {}^P\Theta_j^{(A)} \parallel {}^P\Theta_k^{(A)} \right\rangle \neq 0; \quad (A \neq B) \quad (37)$$

Os PNAOs exibem uma simetria esférica ideal em cada átomo isolado. Além disso, exibem o overlap interatômico que contempla os conceitos qualitativos da ligação química, sendo a sua representação dada através de interface gráfica uma das preferidas em livros didáticos de química.

Os chamados Orbitais Naturais de Ligação (“Natural Bond Orbitals”, NBOs) são orbitais de poucos centros localizados, que descrevem as ligações em íntima associação com o modelo de pares eletrônicos de Lewis (CRAMER, 2004). Mais precisamente, NBOs são um conjunto ortonormal de orbitais localizados de máxima ocupação com N/2 membros (onde N

representa o número de elétrons). Eles representam um modelo que mais aproxima a densidade total de N elétrons da descrição eletrônica proposta por Lewis. Como no caso dos NAOs, a única entrada utilizada nos algoritmos do cálculo de NBOs é a função de onda molecular Ψ (através do operador densidade Γ).

Os NBOs, são compostos por Orbitais Naturais Híbridos (“Natural Hybrid Orbitals”, NHOs), h_A , sendo cada um destes uma combinação linear de NAOs em um dado centro (CRAMER, 2004) (equação (38)).

$$h_A = \sum_k a_k \Theta_k^{(A)} \quad (38)$$

Os NHOs formam um conjunto ortonormal completo que se distribui em todo espaço delimitado pela base. Os NBOs de caroço praticamente possuem as mesmas características de NAOs. Os NBOs que representam pares de elétrons não ligados de 1 centro, n_A são compostos por um simples NHO normalizado (equação (39)):

$$n_A = h_A \quad (39)$$

Os NBOs que representam ligações, Ω_{AB} , de dois centros, são obtidos através de combinações lineares normalizadas de dois NHOs ligantes h_A e h_B , correspondendo à formulação clássica de orbital de ligação proposta por Mulliken e Lennard-Jones (equação (40)):

$$\Omega_{AB} = a_A h_A + a_B h_B \quad (40)$$

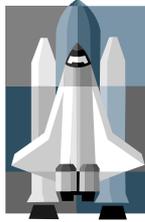
onde “a” representa o coeficiente de polarização, que corresponde a contribuição de cada orbital h para a formação da ligação. Quanto maior ou menor o seu valor em relação ao do átomo vizinho, maior o caráter

iônico da ligação. Se, no entanto, a_A e a_B são iguais, a ligação tem caráter covalente.

A carga atômica não é uma propriedade mensurável de uma molécula. No entanto, existem metodologias arbitrárias para se dividir a densidade eletrônica calculada entre dois átomos, determinando assim suas cargas elétricas. Uma delas é chamada Análise Populacional de Mulliken. Considerando orbitais moleculares, formados pela combinação linear de orbitais atômicos, determinam-se todos os elétrons envolvidos integrando-se os quadrados das funções de base atômicas (que fornecem a densidade eletrônica) em todo espaço. Deste modo, temos a integral referente à densidade para um átomo A, para um átomo B, e um terceiro termo que compreende o overlap entre átomos vizinhos A e B. Este último termo, representa a *população de overlap*, que no método de Mulliken é dividida igualmente entre os dois átomos vizinhos, num modelo estritamente arbitrário (CRAMER, 2004).

Na Análise de Cargas NBO, as cargas atômicas são calculadas pela soma das ocupações dos NAOs, sendo a principal diferença com relação a Análise de Mulliken, fornecendo resultados mais confiáveis por se tratar de uma metodologia não-arbitrária, baseando a carga do átomo com sua respectiva ocupação eletrônica.

CAPÍTULO 2



Objetivos

2. OBJETIVOS

O principal objetivo deste trabalho é a utilização de ferramentas da química quântica-computacional para determinação dos principais mínimos conformacionais de Adutos de Baylis-Hillman, uma nova classe de substâncias altamente bioativas, compreendendo ainda a análise dos principais fatores determinantes dos seus comportamentos a nível molecular, do ponto de vista geométrico e energético. Neste contexto, podemos destacar os seguintes objetivos específicos:

1. Investigar a presença de Ligações de Hidrogênio Intramoleculares nos adutos de Baylis-Hillman **1** e **4**, que representa um fator de considerável importância no reconhecimento fármaco-receptor;
2. Verificar se as principais conformações de mínimo obtidas em meio gasoso para **1-4** se alteram na presença do ambiente aquoso, uma vez que os sistemas biológicos são predominantemente formados por água;
3. Observar a influência do meio solvatado no equilíbrio conformacional das moléculas estudadas, comparando as energias eletrônicas das moléculas submetidas aos efeitos do solvente aquoso;
4. Comparar os resultados obtidos por dois métodos de cálculos quânticos (*ab-initio* Hartree-Fock e Teoria do Funcional da Densidade – DFT/B3LYP), no tocante aos mínimos apresentados por ambos, levando em conta o custo computacional;

CAPÍTULO 3



Procedimiento Computacional

3. PROCEDIMENTO COMPUTACIONAL:

Os cálculos para otimização de geometria, determinação de frequências vibracionais, curvas de energia potencial, análise de Orbitais Naturais de Ligação, simulação do efeito solvente via Modelo de Polarização contínua, foram realizados utilizando os pacotes implementados no programa *Gaussian 98W*[®] (FRISCH, 2001) em um Pentium 4-HT (3.2GHz) com 3Gb/RAM.

A análise conformacional realizada através de cálculos de curvas de energia potencial considerando os graus de liberdade torsionais é mostrada na Figura 3.1 para as moléculas **1** e **2** e Figura 3.2 para as moléculas **3** e **4**. Neste procedimento o correspondente grau de liberdade é fixado em diversos valores e os demais graus de liberdade são otimizados. Os cálculos foram realizados em dois níveis distintos: HF/6-31+G* e DFT-B3LYP/6-31+G*. O procedimento adotado para os dois níveis de cálculos foi ligeiramente diferente. Para o método Hartree-Fock foi utilizado um intervalo de variação de 10°, totalizando 36 pontos na curva, enquanto que para o método B3LYP/6-31+G* adotou-se um intervalo maior, 30°, totalizando 12 pontos da curva de energia potencial.

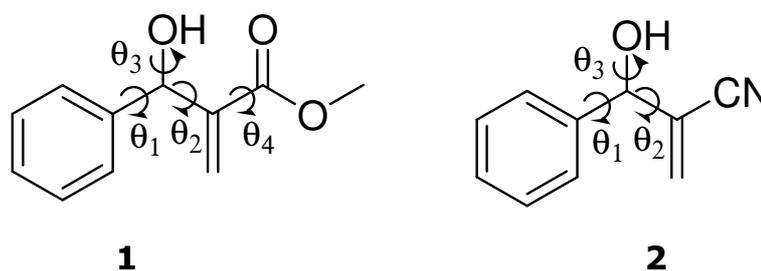


Figura 3.1: Graus de liberdade investigados para **1** e **2**.

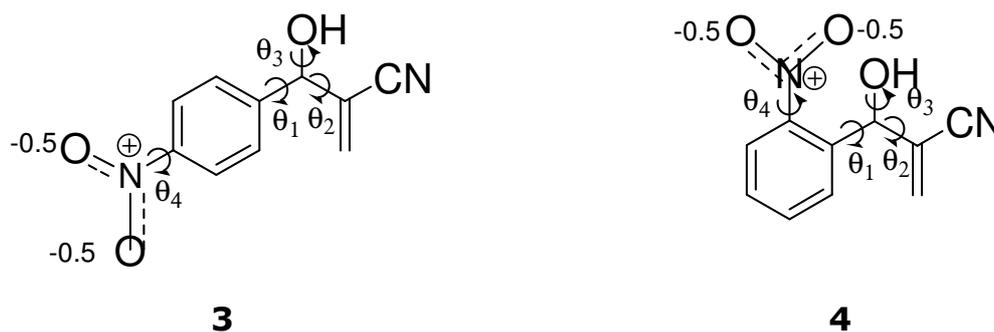
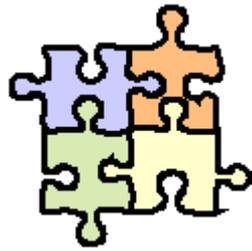


Figura 3.2: Graus de liberdade investigados para **3 e 4**.

As quatro moléculas tiveram suas estruturas iniciais construídas arbitrariamente e otimizadas nos respectivos métodos e níveis de cálculo utilizados para as curvas de energia potencial, antes de serem submetidas a estes cálculos. A partir dos gráficos obtidos para as curvas de energia potencial, foram selecionados os pontos que representavam mínimos locais conformacionais cuja energia relativa encontrava-se abaixo de um valor de corte de 2 Kcal/mol, em relação ao mínimo global na correspondente coordenada. Este valor foi estipulado com base na proporção de equilíbrio entre duas conformações, onde valores de energia livre relativa (ΔG°) acima deste representam uma proporção maior que 95% para a conformação mais estável. Em seguida, estas estruturas foram novamente otimizadas, melhorando o nível de cálculo para HF/6-311++G** e B3LYP/6-311++G**.

Os cálculos utilizando a Teoria Átomos em Moléculas, para visualização dos Pontos Críticos de Ligação ("Bond Critical Points", BCPs), valores de densidade eletrônica e laplaciano da densidade foram realizados com o auxílio do software AIM 2000 2.0 (BADER, 2002).

CAPÍTULO 4



Resultados e discussões

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.1. RESULTADOS OBTIDOS COM O MÉTODO HARTREE-FOCK:

As estruturas inicialmente otimizadas obtidas no com o HF/6-31+G* podem ser visualizadas a seguir (Figura 5.1):

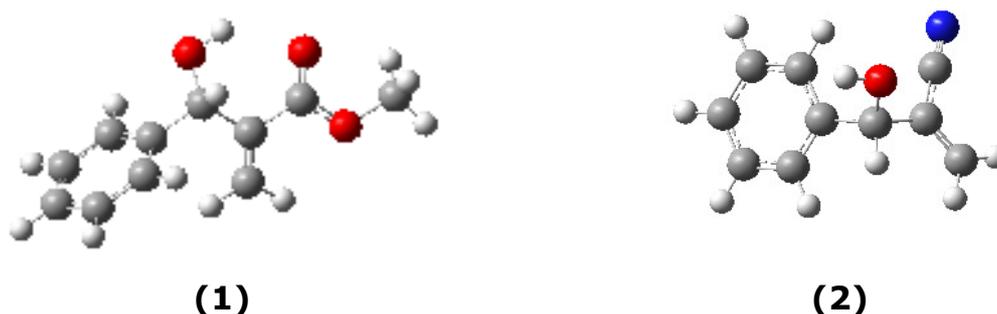
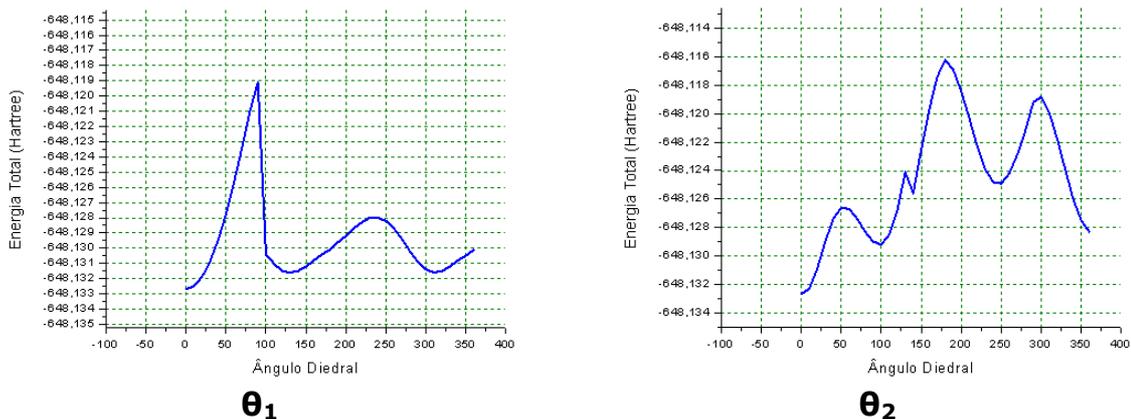


Figura 4.1: Estruturas iniciais otimizadas em HF/6-31+G*.

A partir destas estruturas iniciais, foram realizados os cálculos de energia potencial nas coordenadas descritas anteriormente. Os resultados obtidos para cada sistema molecular será discutido abaixo.

4.1.1 Análise conformacional para o sistema molecular 1:

A Figura 4.2 mostra as curvas de energia potencial para cada grau de liberdade considerado para o sistema molecular 1 calculado com o método HF/6-31+G*.



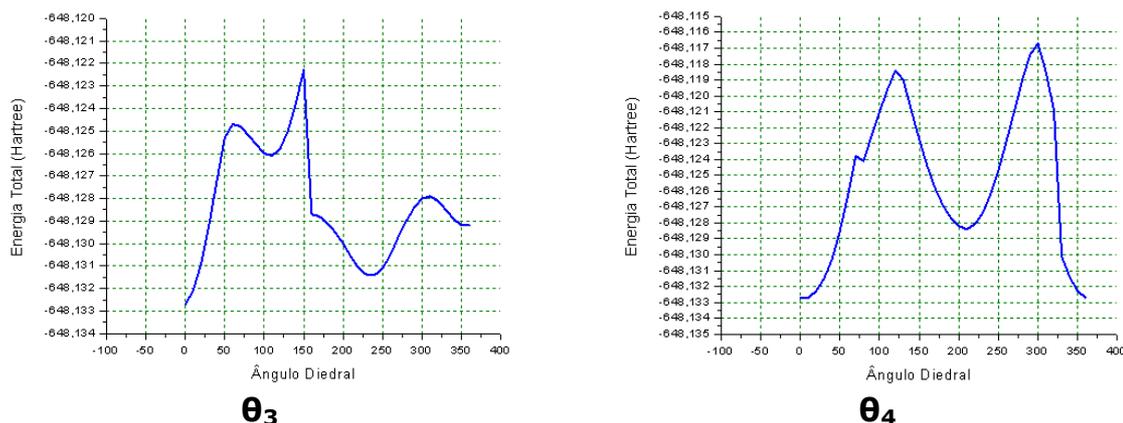


Figura 4.2: Curvas de energia potencial para o sistema molecular **1** calculadas com o método HF/6-31+G* .

Os mínimos conformacionais selecionados das curvas de energia potencial para **1** não apresentaram mudanças em sua geometria após a mudança do conjunto de base para HF/6-311++G**. Quatro mínimos conformacionais relevantes podem ser observados, $1a_{HF}$, $1b_{HF}$, $1c_{HF}$, $1d_{HF}$, (Figura 4.3) com suas respectivas propriedades termoquímicas (298,15 K, 1 atm) constantes na Tabela 4.1.

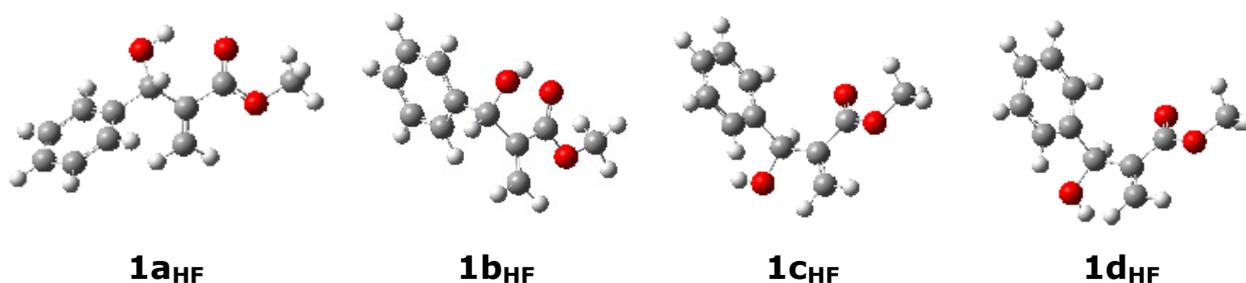


Figura 4.3: Mínimos conformacionais selecionados e otimizados com o método HF/6-311++G** para molécula **1**.

Tabela 4.1: Parâmetros Termoquímicos e Eletrônicos calculados com o método HF/6-311++G** (298,15 K, 1 atm) para as conformações de **1**.^a

Conf.	$\epsilon_0 + \text{ZPE}$ [a.u.]	$\epsilon_0 + G_{\text{corr}}$ [a.u.]	ΔG [kcal.mol ⁻¹]	μ [D]
1a_{HF}	-648,060278	-648,100510	-	3,2076
1b _{HF}	-648,058894	-648,099282	0,77	3,3404
1c _{HF}	-648,059661	-648,100254	0,16	1,0892
1d _{HF}	-648,057564	-648,098332	1,37	2,7300

^a 1a_{HF} é o mínimo referência para **1**.

A estabilidade da conformação 1a_{HF} dá-se devido a ocorrência de uma ligação de hidrogênio intramolecular entre os grupos hidroxila e carbonila, além de interações não-clássicas (TSUZUKI, 2000), (TAKAHASHI, 2003a) (TAKAHASHI, 2003b) entre um hidrogênio ligado ao metileno e o anel aromático, bem como entre o outro hidrogênio ligado ao metileno e o oxigênio eletronegativo do éster (Figura 4.4). Remetendo ao fenômeno da Ressonância, pode-se entender que estes hidrogênios encontram-se deficientes de densidade eletrônica ao visualizarmos as formas canônicas altamente contributivas para a distribuição eletrônica total da molécula, nas quais a ligação dupla C=C se descola em direção à carbonila, retiradora de elétrons.

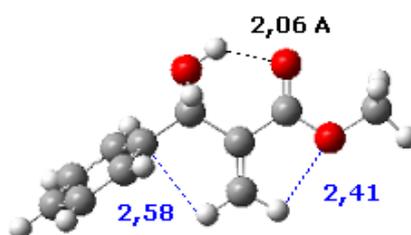


Figura 4.4: Conformação 1a

Pode-se notar que o mínimo 1c_{HF} apresenta grande semelhança com o 1d_{HF}, exceto pela posição da hidroxila, cujo hidrogênio encontra-se em sentido oposto. No entanto, o valor de energia relativa aumenta drasticamente de uma conformação em relação à outra. A conformação 1c_{HF} dispõe o anel aromático na posição *anti-clinal* em relação ao metileno (CH₂), assim como a 1d_{HF}. Temos que, tanto na conformação 1c_{HF} como 1d_{HF}, existe uma interação entre um hidrogênio do grupo metileno, com

densidade eletrônica menor (ver comentário no parágrafo anterior), com o oxigênio da hidroxila, dentro do contexto das interações de hidrogênio não clássicas (TAKAHASHI, 2003a). Contudo, na conformação $1c_{HF}$ o hidrogênio da hidroxila se encontra em uma posição que permite uma interação de hidrogênio não clássica entre este e o anel aromático (TAKAHASHI, 2003b), numa distância de $2,32 \text{ \AA}$ em relação ao carbono *ipso* (marcado em azul claro), que pode explicar a sua maior estabilidade em relação à $1d_{HF}$ onde não existe tal possibilidade (**Figura 4.5**).

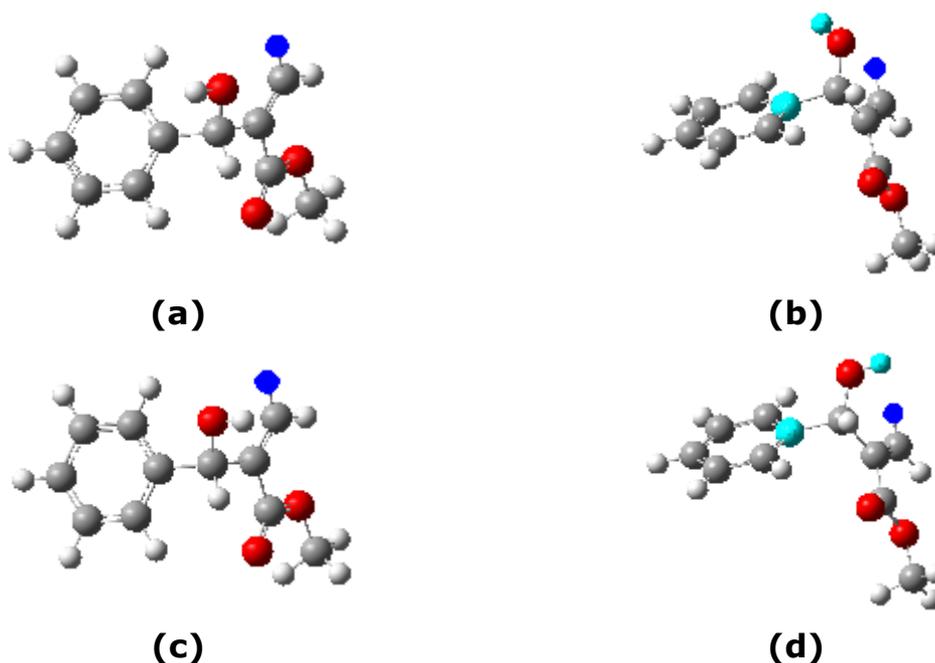


Figura 4.5: (a) Conformação $1c_{HF}$ (hidrogênio participante da interação não clássica em azul); (b) Visão da interação não clássica hidrogênio-anel de $1c_{HF}$ (em verde. Distância entre H e carbono *ipso* $2,32 \text{ \AA}$); (c) Conformação $1d_{HF}$ (hidrogênio participante da interação não clássica em azul); (d) Visão da distância entre o hidrogênio da hidroxila e o carbono *ipso* para $1d_{HF}$.

Cabe salientar, ainda, que os pontos de descontinuidade nos gráficos de energia potencial representam mudanças torcionais bruscas nas moléculas, representando algum fator de estabilização adicional (disposição de duplas ligações conjugadas num mesmo plano,

possibilitando máxima ressonância, formação de interação de hidrogênio intramolecular, etc.).

4.1.2. Análise conformacional para o sistema molecular 2:

A Figura 4.5 mostra as curvas de energia potencial para o sistema molecular 2 calculado com o método HF/6-31+G*.

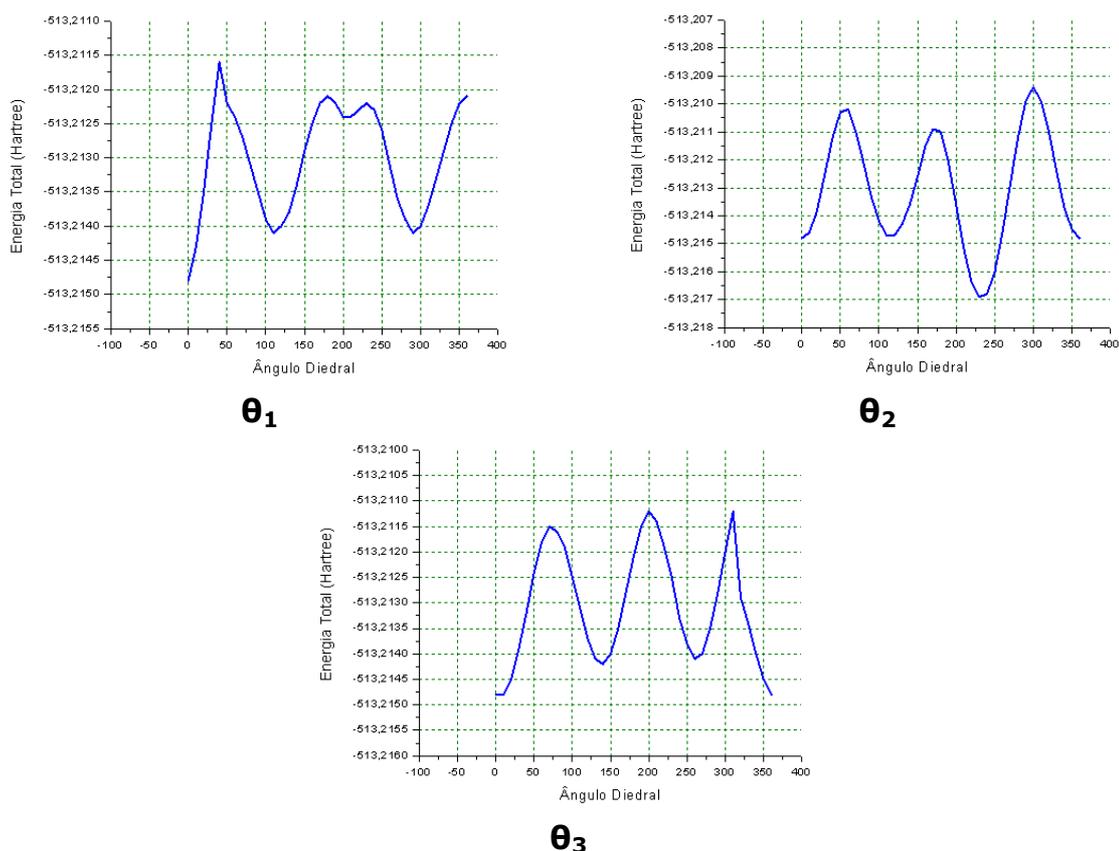
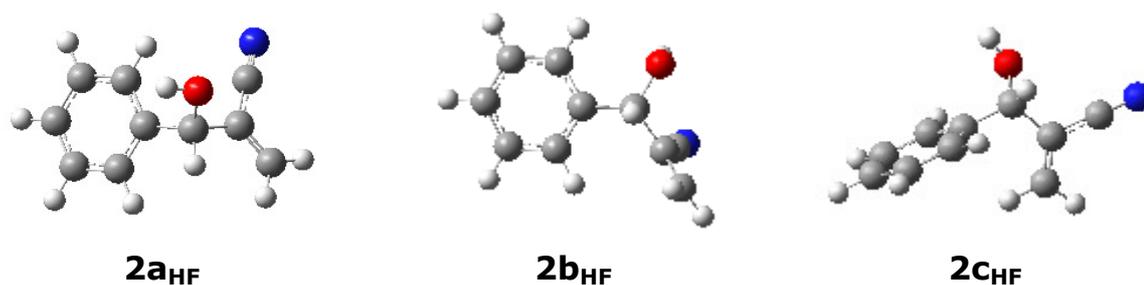


Figura 4.6: Curvas de energia potencial para o sistema molecular 2 calculadas com o método HF/6-31+G*

Foram observados os seguintes mínimos conformacionais (Figura 4.7), cujas propriedades termoquímicas e eletrônicas constam na Tabela 4.2:



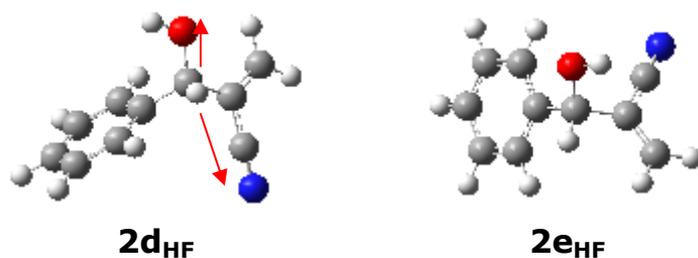


Figura 4.7: Mínimos conformacionais selecionados e otimizados com o método HF/6-311++G** para molécula **2**.

Tabela 4.2: Parâmetros Termoquímicos e Eletrônicos calculados com o método HF/6-311++G** (298,15 K, 1 atm) para as conformações de **2**.^a

Conf.	$\epsilon_0 + \text{ZPE}$ [a.u.]	$\epsilon_0 + G_{\text{corr}}$ [a.u.]	ΔG [kcal.mol ⁻¹]	μ [D]
2a _{HF}	-513,152856	-513,189731	1,51	5,1454
2b _{HF}	-513,151943	-513,189025	1,95	3,5937
2c _{HF}	-513,152865	-513,189689	1,54	5,6265
2d_{HF}	-513,155066	-513,192138	-	3,9528
2e _{HF}	-513,152497	-513,189737	1,51	4,7292

^a 2d_{hf} é o mínimo referência para **2**.

Conforme pode ser observado na Figura 4.7 e nos dados da Tabela 4.2, a molécula **2** apresenta um mínimo conformacional bastante estável, a conformação 2d_{HF}. Nesta conformação a hidroxila se coloca em posição anti-periplanar em relação ao grupo nitrila, a 2d_{HF}. Este é um efeito interessante de ser observado, já que foi aventada a possibilidade de a hidroxila interagir com o nitrogênio do grupo nitrila, através de uma Ligação de Hidrogênio Intramolecular, o que notoriamente não pode ocorrer se observarmos atentamente a geometria de 2d_{HF}. Estas considerações seguem o eixo das inferências realizadas a respeito da atividade biológica das moléculas do presente trabalho, como sendo diretamente relacionadas ao fato da disponibilidade de interação do receptor biológico com o grupo hidroxila. Outra característica interessante

pode ser observada nos resultados para os momentos de dipolo da molécula, cujo valor relativamente pequeno para a conformação $2d_{HF}$ pode ser atribuído ao efeito da neutralização de dipolos de ligação, onde os vetores momento dipolo da hidroxila e da nitrila cancelam-se mutuamente, contribuindo para a diminuição do momento dipolo total da molécula (Figura 4.8). Em adição, observamos também uma interação intramolecular não clássica entre o hidrogênio da hidroxila e o anel aromático, através do carbono *ipso*, sendo este mais um fator estabilizante para esta conformação.

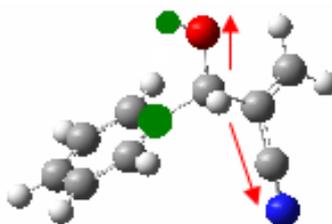


Figura 4.8: Conformação $2d_{HF}$ enfatizando o efeito de neutralização de dipolos bem como interação de hidrogênio não-clássica (em verde).

4.2. RESULTADOS OBTIDOS COM O MÉTODO DFT-B3LYP:

Neste nível de cálculo foram realizados procedimentos semelhantes aos descritos nos itens 4.1.1 e 4.1.2 diferenciando basicamente em três aspectos, que foram: a mudança do método para DFT-B3LYP/6-31+G* na otimização inicial e cálculos das curvas de energia potencial e o uso do nível DFT-B3LYP/6-31++G** na otimização posterior de cada mínimo; a variação dos ângulos diedrais selecionados, que passaram para um intervalo de 30° , totalizando 12 pontos nos gráficos. O aumento deste intervalo se deve ao maior tempo de cálculo do método DFT utilizado em relação ao Hartree-Fock, de forma que houvesse

viabilidade computacional. As moléculas **3** e **4** foram incluídas nos cálculos com este método.

4.2.1. Análise conformacional para o sistema molecular 1:

Os resultados para as curvas de energia potencial para cada grau de liberdade investigado para o sistema molecular 1 são mostrados na Figura 4.9.

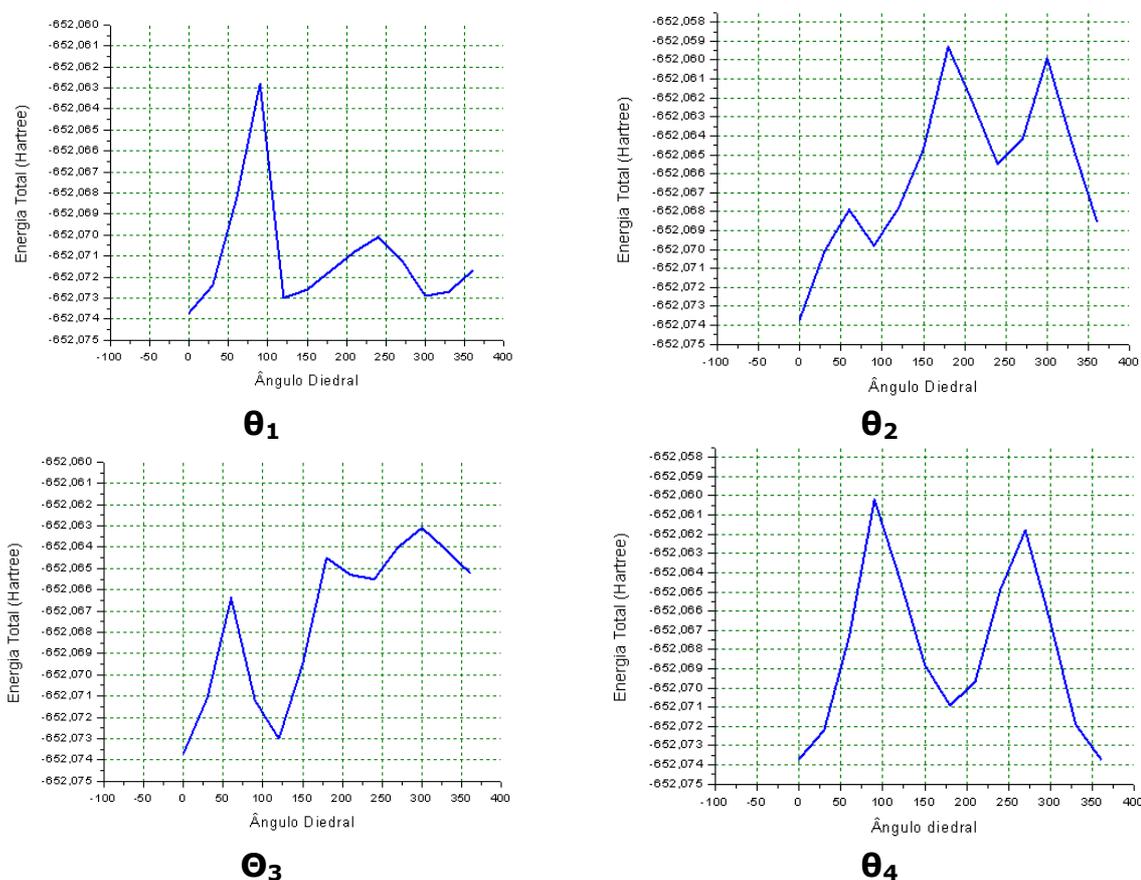


Figura 4.9: Curvas de energia potencial para o sistema molecular **1** calculadas com o método B3LYP/6-31+G*.

Os mínimos conformacionais selecionados dos gráficos e re-otimizados á nível DFT-B3LYP/6-311++G**, estão mostrados na Figura 4.10:

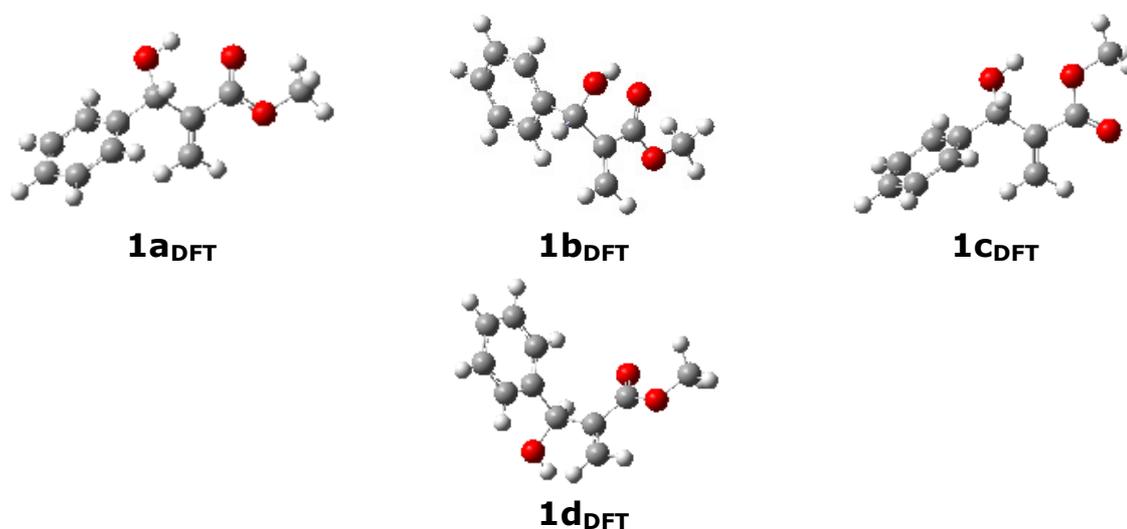


Figura 4.10: Mínimos conformacionais selecionados e otimizados em DFT-B3LYP/6-311++G**, para a molécula **1**.

Observamos que as moléculas acima guardam algumas semelhanças com as correspondentes encontradas utilizando o método Hartree-Fock. Contudo, a conformação **1c_{DFT}** não representa similaridade estrutural com a **1c_{HF}**, sendo cada uma destas exclusiva do método onde foram encontradas. Ambas representam conformações energeticamente importantes para os dois métodos, sobretudo a **1c_{HF}**, como pode ser observado nas tabelas com os parâmetros termoquímicos e eletrônicos obtidos para essa conformação. Como a conformação **1c_{HF}** representou um mínimo muito importante naquele método, resolveu-se realizar otimização de geometria do mesmo no nível DFT, sendo chamada conformação **1e_{DFT}** (Figura 4.10), cujos parâmetros energéticos mostram resultados surpreendentes, que podem ser conferidos na Tabela 4.3:

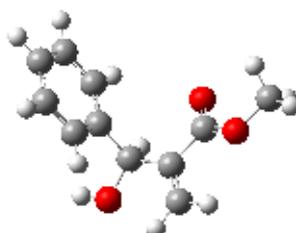


Figura 4.11: Conformação **1e_{DFT}** obtida a partir da otimização completa da conformação **1c_{HF}**.

Tabela 4.3: Parâmetros Termoquímicos e Eletrônicos calculados com o método DFT-B3LYP/6-311++G** (298,15 K, 1 atm) para as conformações de **1**.^a

Conf.	$\epsilon_0 + \text{ZPE}$ [a.u.]	$\epsilon_0 + G_{\text{corr}}$ [a.u.]	ΔG [kcal.mol ⁻¹]	μ [D]
1a_{DFT}	-652,028774	-652,069861	-	3,1781
1b _{DFT}	-652,028083	-652,069241	0,39	3,2630
1c _{DFT}	-652,026615	-652,067770	1,31	1,3799
1d _{DFT}	-652,025852	-652,067683	1,37	2,5427
1e _{DFT}	-652,022785	-652,061990	5,44	1,1982

^a 1a_{DFT} é o mínimo referência para **1**.

Uma limitação básica do método Hartree-Fock, que poderia ser responsável pelo baixo valor de energia de **1c_{HF}** em oposição ao alto valor em DFT (**1e_{DFT}**), é falta de correlação eletrônica existente nesse método. Isto pode ter superestimado o efeito de estabilização da ligação de hidrogênio não clássica entre o hidrogênio da hidroxila e o anel aromático (ver sub-sessão 4.1).

Podemos observar ainda o aparecimento de uma nova conformação, **1c_{DFT}**. Nela, o hidrogênio da hidroxila está voltado para o oxigênio do éster, formando uma ligação de hidrogênio intramolecular. Deste modo, representa uma conformação de mínimo importante dentro do equilíbrio conformacional determinado por esta Teoria.

4.2.2. Análise conformacional para o sistema molecular **2**:

Os resultados utilizando o método B3LYP/6-31+G* para as curvas de energia potencial para cada grau de liberdade investigado para o sistema molecular **2** são mostrados na Figura 4.12.

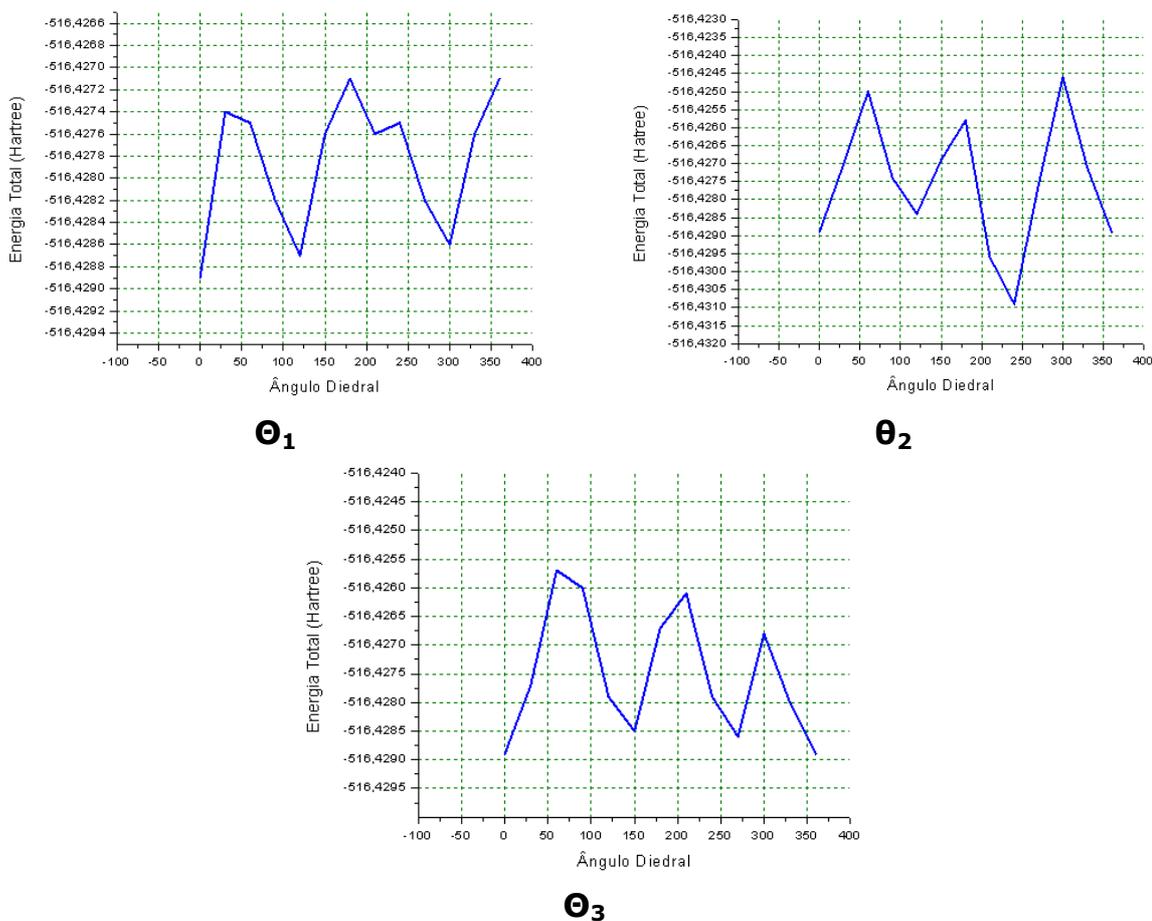
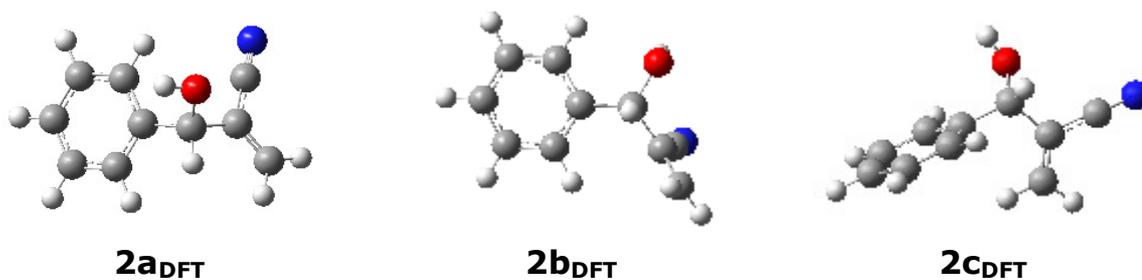


Figura 4.12: Curvas de energia potencial para o sistema molecular **2** calculadas com o método B3LYP/6-31+G*.

Adotando mesmo procedimento utilizado para a molécula **1**, apresentamos na Figura 4.13 as conformações de mínimos observados anteriormente cujas propriedades termoquímicas e eletrônicas constam na Tabela 4.4.



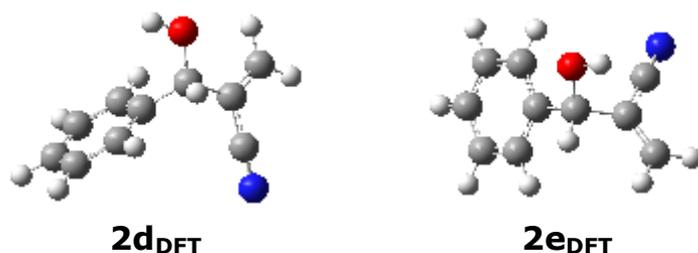


Figura 4.13: Mínimos conformacionais selecionados e otimizados com o método B3LYP/6-311++G**, para a molécula **2**.

Tabela 4.4: Parâmetros Termoquímicos e Eletrônicos calculados com o método DFT-B3LYP/6-311++G** (298,15 K, 1 atm) para as conformações de **2**.^a

Conf.	$\epsilon_0 + \text{ZPE}$ [a.u.]	$\epsilon_0 + G_{\text{corr}}$ [a.u.]	ΔG [kcal.mol ⁻¹]	μ [D]
2a _{DFT}	-516,390613	-516,428240	1,69	4,8061
2b _{DFT}	-516,390313	-516,428128	1,76	3,3659
2c _{DFT}	-516,390333	-516,427930	1,88	5,3782
2d_{DFT}	-516,392867	-516,430929	-	3,8522
2e _{DFT}	-516,390472	-516,428299	1,65	4,2942

^a 2d_{HF} é o mínimo referência para **2**.

Comparando os resultados para as energias mostradas na Tabela 4.4 com os resultados obtidos com o método Hartree-Fock (Tabela 4].2), pode-se concluir que os valores seguem a mesma tendência. As conformações de ambas as tabelas também são semelhantes do ponto de vista estrutural, inclusive o mínimo de referência 1d_{DFT}, com a hidroxila em posição antiperiplanar à carbonila.

4.2.3. Análise conformacional para o sistema molecular **3**:

Na Figura 4.14 abaixo são mostrados os gráficos para as curvas de energia potencial para cada grau de liberdade calculadas utilizando o método B3LYP/6-31+G* para o sistema molecular **3**:

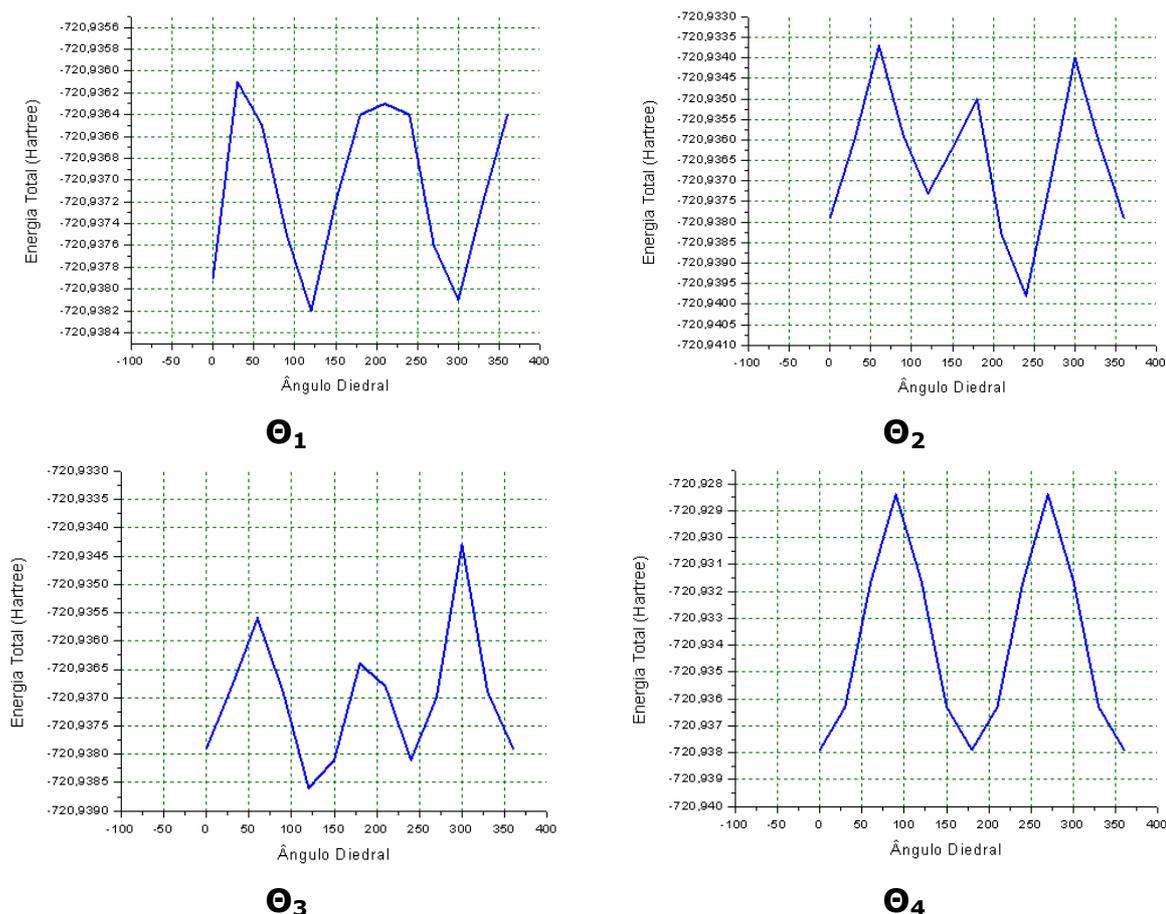


Figura 4.14: Curvas de energia potencial para o sistema molecular **3** calculadas com o método B3LYP/6-31+G*.

Adotamos o mesmo procedimento seguido para **1** e **2**, sendo observados os seguintes mínimos conformacionais (Figura 4.15), cujas propriedades termoquímicas e eletrônicas constam na Tabela 4.5:

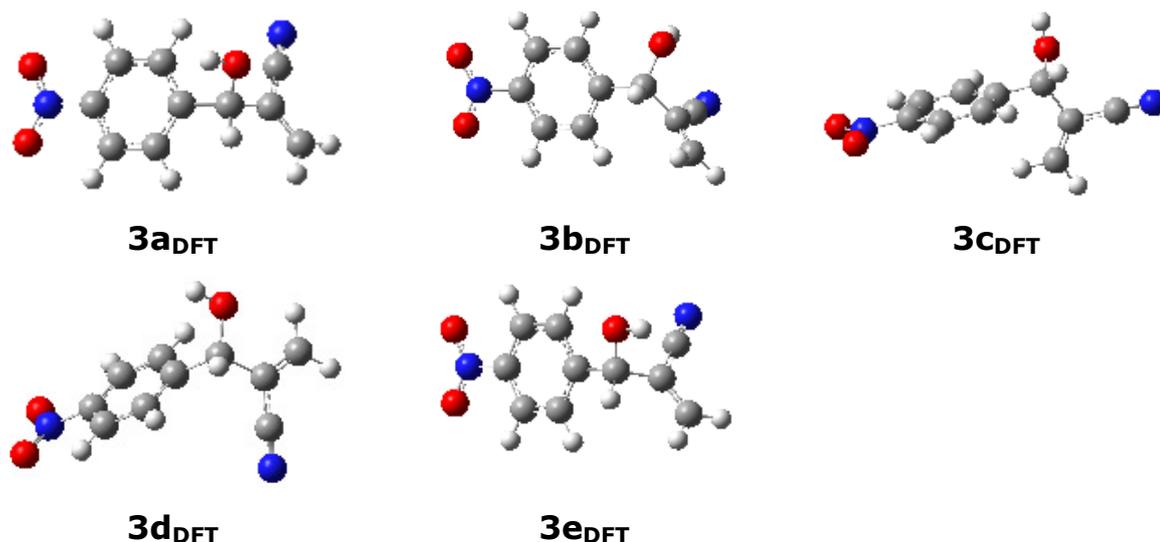


Figura 4.15: Mínimos conformacionais selecionados e otimizados com o método B3LYP/6-311++G**, para a molécula **3**.

Analisando os mínimos conformacionais obtidos para **3**, observamos uma grande semelhança estrutural com aqueles obtidos para **2**, no mesmo nível de cálculo. Desta forma, podemos concluir que a presença do grupo nitro (retirador de elétrons), na posição *para* do anel aromático em **3**, não promove mudanças no padrão de equilíbrio conformacional, em relação ao seu análogo **2**.

Tabela 4.5: Parâmetros Termoquímicos e Eletrônicos calculados com o método B3LYP/6-311++G** (298,15 K, 1 atm) para as conformações de **3**.^a

Conf.	$\epsilon_0 + \text{ZPE}$ [a.u.]	$\epsilon_0 + G_{\text{corr}}$ [a.u.]	ΔG [kcal.mol ⁻¹]	μ [D]
3a _{DFT}	-720,949861	-720,991955	1,38	6,3311
3b _{DFT}	-720,950099	-720,992255	1,19	5,5883
3c _{DFT}	-720,949556	-720,991660	1,56	1,0058
3d_{DFT}	-720,951909	-720,994147	-	5,7625
3e _{DFT}	-720,950782	-720,993118	0,65	7,8900

^a 3d_{DFT} é o mínimo referência para **3**.

4.2.4. Análise conformacional para o sistema molecular 4:

Na Figura 4.16 abaixo são mostrados os gráficos para para as curvas de energia potencial para cada grau de liberdade calculadas utilizando o método B3LYP/6-31+G* para o sistema molecular 4:

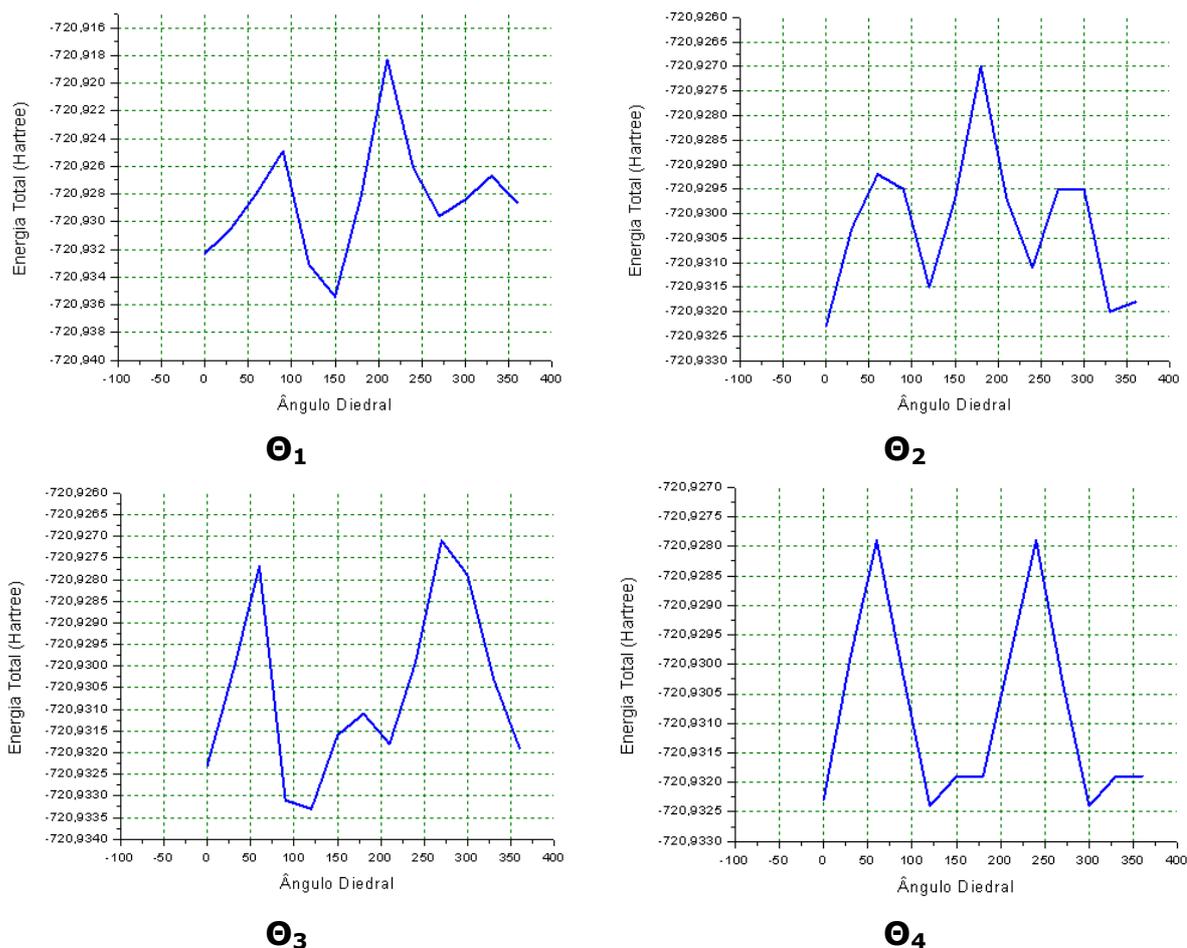


Figura 4.16: Curvas de energia potencial para o sistema molecular 4 calculadas com o método B3LYP/6-31+G*.

A otimização de geometria dos mínimos conformacionais tiveram o nível de cálculo melhorado para DFT-B3LYP/6-311++G** e as estruturas obtidas são mostrados na Figura 4.17:

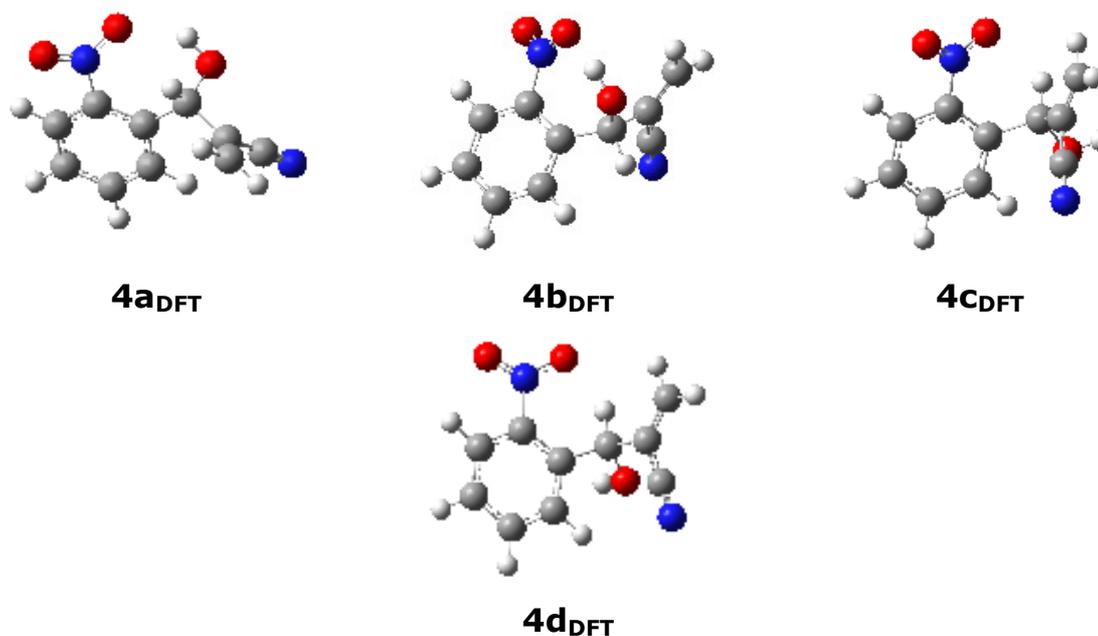


Figura 4.17: Mínimos conformacionais selecionados e otimizados com o método B3LYP/6-311++G** para a molécula **4**.

Para os mínimos conformacionais obtidos a partir das curvas de energia potencial em **4**, observamos que a presença do grupo nitro, em posição *orto* no anel aromático, altera de maneira significativa o equilíbrio conformacional de **4** em relação aos seus análogos **2** e **3**. Estas diferenças são atribuídas devido à proximidade deste grupo, bastante eletronegativo, ao restante da molécula, onde forças eletrostáticas intramoleculares atrativas e repulsivas passam a ser determinantes na disposição do equilíbrio conformacional desta molécula. Os parâmetros termoquímicos e eletrônicos destas conformações podem ser vistos na Tabela 4.6.

Tabela 4.6: Parâmetros Termoquímicos e Eletrônicos calculados com o método DFT-B3LYP/6-311++G** (298,15 K, 1 atm) para as conformações de **4**.^a

Conf.	$\epsilon_0 + \text{ZPE}$ [a.u.]	$\epsilon_0 + G_{\text{corr}}$ [a.u.]	ΔG [kcal.mol ⁻¹]	μ [D]
4a _{DFT}	-720,943762	-720,984396	1,69	4,7070
4b_{DFT}	-720,946647	-720,987092	-	3,5658
4c _{DFT}	-720,945567	-720,986741	0,22	2,5371

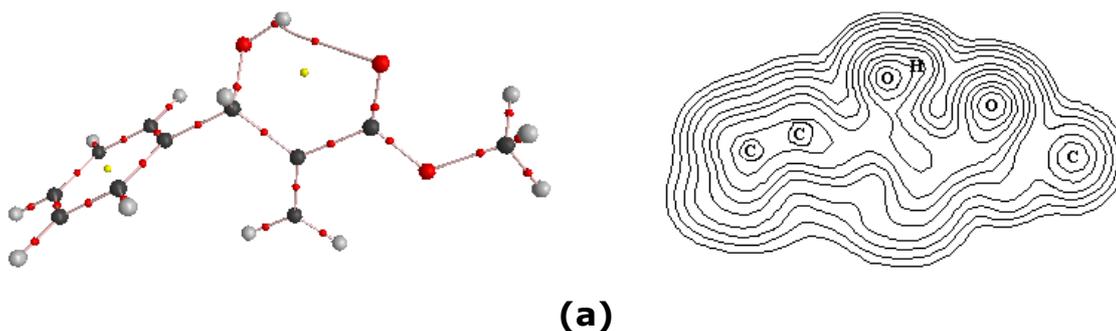
$4d_{\text{DFT}}$	-720,944334	-720,985349	1,09	3,0185
-------------------	-------------	-------------	------	--------

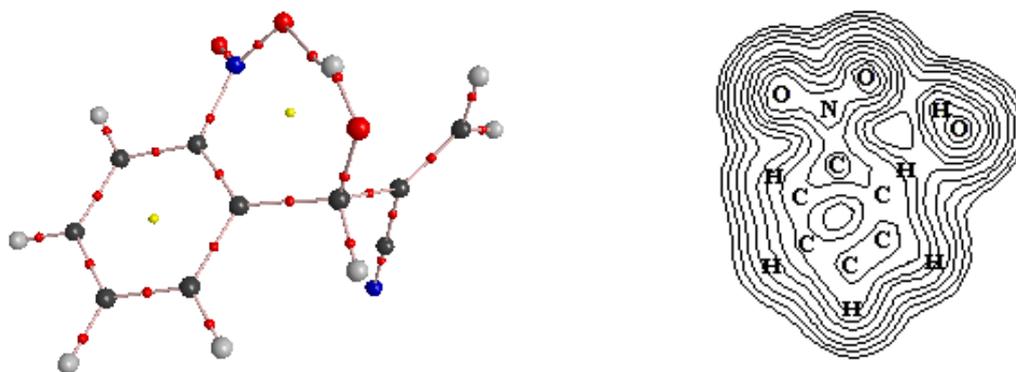
^a $4b_{\text{DFT}}$ é o mínimo referência para **4**.

Observando o mínimo de referência, $4b_{\text{DFT}}$, podemos explicar sua relativa estabilidade pela formação de uma ligação de hidrogênio intramolecular com a distância de ligação entre as espécies doadora e receptora de prótons de 1,896 Å.

4.3. CARACTERIZAÇÃO DAS LIGAÇÕES DE HIDROGÊNIO INTRAMOLECULARES (IHBS) UTILIZANDO A TEORIA AIM:

Como observado nos capítulos anteriores, as conformações **1a** e **4b**, obtidas em ambos os níveis de cálculo HF e B3LYP, representam os mínimos conformacionais mais estáveis no equilíbrio conformacional de suas respectivas moléculas. Através da análise de sua geometria, pode-se observar a ocorrência de ligações de hidrogênio intramoleculares em cada uma destas conformações. Neste contexto, utilizamos a AIM (BADER et al., 1990) para caracterizar esta ligação. Foi observada a presença do Ponto Crítico de Ligação (BCP) entre as espécies doadoras e receptoras de próton, na ligação de hidrogênio para **1a** e **4b** (Figura 4.18), o que caracteriza a presença da Ligação de Hidrogênio Intramolecular juntamente com os valores da densidade eletrônica ρ , e do laplaciano da densidade eletrônica $\nabla^2\rho$ ao nível do BCP, formando um anel de seis membros para **1a** e sete membros para **4b**.





(b)

Figura 4.18: (a) Trajetórias de ligação, BCP's e mapas em linha da densidade eletrônica para **1a**; (b) Trajetórias de ligação, BCP's e mapas em linha da densidade eletrônica para e **4b**.

A Tabela 4.7 mostra os parâmetros topológicos obtidos a partir de cálculos AIM para **1** e **4**:

Tabela 4.7: Parâmetros topológicos obtidos via cálculos AIM.

AMBH	1a		4b	
	ρ_{BCP}	∇^2_{BCP}	ρ_{BCP}	∇^2_{BCP}
OH- - -OC	0,01840	-0,01704	0,02758	-0,02458

Conforme discutido no Capítulo 2 (seção 2.4), observamos que os valores do laplaciano da densidade eletrônica para **1a** e **4b** são negativos, o que significa uma concentração de carga eletrônica entre os núcleos, característica de uma ligação covalente (PAKIARI e ESKANDARI, 2006). Para **1a**, este resultado pode ser explicado devido à formação da Ligação de Hidrogênio Assistida por Ressonância (do inglês, "Resonance Assited Hydrogen Bond", RAHB), onde o par de elétrons do oxigênio do éster em ressonância com o grupo carbonila aumenta a densidade eletrônica ao nível do BCP e provoca o encurtamento da distância OH---OC (2,0782Å) (FILHO 2007). Para a molécula **4b**, o valor do laplaciano também pode ser

explicado pelo fenômeno RAHB, onde neste caso o anel aromático doa elétrons por ressonância para o NO₂ causando efeitos similares (FILHO 2007). Contudo, pode-se observar que o valor do laplaciano obtido com estas Ligações de hidrogênio é bem menor do que o correspondente valor para uma ligação covalente comum.

É interessante salientar ainda que este trabalho caracterizou a formação de um anel intramolecular de sete membros estabilizando uma conformação, caso da molécula **4b**, além do anel de seis membros em **1a**. A ocorrência do segundo tipo de anel é mais comum na literatura, enquanto que a formação de anéis de sete membros estabilizando uma conformação já é um caso mais raro.

4.4. COMPARAÇÕES COM DADOS ESPECTROSCÓPICOS EXPERIMENTAIS:

Espectros de Infravermelho (IR) e Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (¹H NMR) corroboram experimentalmente a determinação de Ligação de Hidrogênio Intramolecular para **4**. Deste modo, comparamos os espectros desta molécula com seu análogo **3**, no qual o grupo nitro encontra-se em posição *para*. Os dados espectroscópicos de Infravermelho para **4** mostram a existência de uma banda larga na região $\nu=3472 - 3420 \text{ cm}^{-1}$, correspondendo ao estiramento O-H, diferente de **3**, que possui uma pico fino em $\nu=3447 \text{ cm}^{-1}$, referente ao mesmo tipo de estiramento. É estabelecido na literatura que esta banda larga apresentada por **4** é característica de hidroxila participando de ligação de hidrogênio, ao contrário do pico fino apresentado em **3** (PAVIA et al., 2000). Isto confirma a eficiência dessa metodologia de investigação conformacional destes adutos, onde o mínimo mais estável obtido em fase gasosa pela metodologia de "scan" relaxado, corresponde a um importante dado experimental obtido em ambiente clorofórmio. Ainda neste contexto, observando os dados espectroscópicos de ¹H NMR (PAVIA et al., 2000), pode-se perceber que o hidrogênio carbinólico terciário em **4** aparece em campo 0,7 ppm mais baixo que o mesmo hidrogênio em **3**.

Este efeito pode ser explicado devido ao fluxo de densidade eletrônica na direção da Interação de Hidrogênio Intramolecular, o que não ocorre em **3** (FILHO 2007). Esta afirmação, juntamente com o fenômeno RAHB (sessão 4.3), corrobora ainda com o valor negativo de ∇^2_{BCP} nos cálculos AIM, que indica concentração de carga eletrônica entre os núcleos.

4.5. ANÁLISE DAS CARGAS USANDO NBO:

As cargas atômicas obtidas utilizando cálculos Orbitais Naturais de Ligação ("Natural Bond Orbital", NBO) para **3** e **4** foram calculadas para confirmar os efeitos observados na discussão das sessões anteriores. As cargas atômicas (Figura 4.19) mostram que o hidrogênio carbinólico na molécula **4b** (+0,208e) é mais positivo que o hidrogênio correspondente em **3d** (+0,187e). A carga presente no oxigênio participante da formação do anel de sete membros em **4b** é igual a -0,412, menor que o valor correspondente em **3d** (-0,374e). Uma observação interessante é que o hidrogênio carbinólico em **4b** tem uma carga NBO similar à esperada para hidrogênios aromáticos. Estes resultados estão de acordo com o espectro de Ressonância Magnética Nuclear de prótons para estas moléculas.

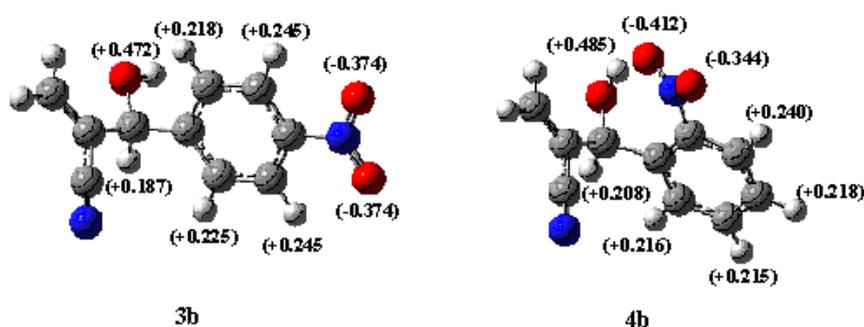


Figura 4.19: Cargas NBO calculadas para 3b e 4b em nível B3LYP/6-311++G** em fase gasosa.

5.6. CÁLCULOS ENVOLVENDO EFEITO DO SOLVENTE:

Cálculos considerando o efeito do solvente aquoso, através do Modelo de Polarização Contínua (C-PCM) em nível B3LYP/6-31+G*, foram realizados para os mínimos conformacionais de **1**, **2** e **4**, a partir dos cálculos obtidos em DFT/fase gasosa, visando observar as influências do ambiente aquoso no equilíbrio conformacional destas moléculas (a molécula **3** não foi considerada neste estudo por mostrar comportamento idêntico à **2**).

Após estes cálculos, não foram observadas mudanças significativas na geometria das moléculas estudadas. Contudo, comparando as Energias Eletrônicas obtidas observamos uma mudança, do ponto de vista energético, no equilíbrio conformacional de algumas destas moléculas quando consideramos o ambiente solvatado (Tabela 4.8). Deste modo, ocorre uma inversão com relação ao mínimo mais estável para **1**, onde a conformação **1e**, que não representa um mínimo nos cálculos DFT em fase gasosa, aparece como conformação mais estável no ambiente aquoso. O cálculo da conformação **1d** apresentou uma frequência imaginária, indicando que a mesma se trata de um máximo na superfície de energia potencial, considerando o ambiente aquoso. Para **2**, pode ser observado que a conformação mais estável no ambiente aquoso passa a ser a **2b**, que está em posição gauche, em detrimento da antiperiplanar, **2d**. A molécula **4** apresenta o mesmo equilíbrio conformacional em fase gasosa e aquosa, sendo **4b** a conformação de menor energia.

Tabela 4.8: Valores de Energia Eletrônica obtidas em nível B3LYP/6-31+G* usando modelo de solvatação contínua (PCM).^a

Conf.	ϵ_0
1a	-652,089199
1b	-652,089580
1c	-652,088251
1d	-652,091367
1e	-652,091558
2a	-516,453454
2b	-516,468968
2c	-516,452848
2d	-516,453622
2e	-516,453948
4a	-720,957763
4b	-720,975201
4c	-720,961445

^a 1d apresentou uma frequência imaginária

CAPÍTULO 5



Conclusões e Perspectivas

5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS:

Diante do exposto nos resultados e discussões, podemos elencar algumas conclusões obtidas com este trabalho:

1. A análise conformacional envolvendo coordenadas relevantes para cada estrutura molecular, permite um estudo minucioso, relativamente prático e com grau de confiabilidade satisfatório na modelagem dos adutos de Baylis-Hillman, tendo em vista a intenção de correlacionar seus valores de atividade, apresentados experimentalmente, com suas características estruturais tridimensionais em futuros estudos SAR e QSAR;
2. Os adutos de Baylis-Hillman estudados podem ter suas geometrias governadas por interações de hidrogênio intramoleculares clássicas e não clássicas, cuja presença dependerá dos grupos constituintes e das distâncias interatômicas no espaço tridimensional. Estas são determinantes na estabilização destas moléculas e podem ser significantes no processo de reconhecimento fármaco-receptor;
3. Cálculos simulando o efeito do solvente aquoso, através do modelo de Polarização Contínua (PCM), mostram que o equilíbrio conformacional dos adutos de Baylis-Hillman, do ponto de vista energético, pode ser alterado na presença do solvente. Deste modo, este efeito deve ser considerado na modelagem dessa classe de compostos bioativos, visto que o meio biológico é predominantemente composto por água;
4. Os dois níveis de cálculo (*ab initio* Hartree-Fock e a Teoria do Funcional da Densidade, DFT) utilizados forneceram resultados equiparáveis no que diz respeito à forma das curvas de energia potencial **1** e **2**. Contudo, nos casos onde os efeitos de correlação

eletrônica são importantes, como no caso da formação da ligação de hidrogênio, os resultados DFT são mais confiáveis.

5. Cálculos usando a Teoria AIM caracterizaram a presença de Ligações de Hidrogênio Intramoleculares nos adutos **1** e **4**, fornecendo informações sobre a magnitude desta interação mediante o valor do laplaciano da densidade eletrônica, que por sua vez concorda com o fenômeno de Ligação de Hidrogênio Assistida por Ressonância;
6. Dados espectroscópicos experimentais corroboram com os resultados teóricos obtidos, com destaque para os resultados de análise de cargas NBO relativos ao hidrogênio carbinólico;

Algumas perspectivas a partir deste trabalho:

1. Calcular as curvas de energia potencial incluindo o efeito do solvente nas superfícies com o objetivo de verificar como o solvente afeta a forma das curvas e as posições relativas dos pontos estacionários;
2. Extensão deste estudo aos demais adutos de Baylis-Hillman, cujas atividades biológicas estão determinadas por nosso grupo de pesquisas;
3. Correlacionar as geometrias de mínimo obtidas com as atividades apresentadas por cada molécula, através de modelos QSAR;

CAPÍTULO 6



Referências Bibliográficas

6 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

BAYLIS, A. B.; HILLMAN, M.E.D.; German Patent 2155113, 1972. Chem. Abstr. **77: 34174, 1972.**

BASAVAIAH, D.; RAO, J.; SATYANARAYANA, T. Recent advances in Baylis-Hillman reactions and applications. *Chem. Rev.* **103(3): 811, 2003.**

LENARDÃO, J.E.; FREITAG, R.A.; DABDOUB, M.J.; BATISTA, A.C.F.; SILVEIRA, C.C. "Green Chemistry" – os 12 princípios da química verde e sua inserção nas atividades de ensino e pesquisa. *Quim.Nova.* **26:123, 2003.**

OCTAVIO, R.; DE SOUZA, M. A.; VASCONCELLOS, M. L. A. A. The use of DMAP as catalyst in the Baylis-Hillman reaction between methyl acrylate and aromatic aldehydes. *Synthetic Communications.* **33: 1383, 2003.**

COELHO, F. A. S. ; ALMEIDA, W. P. ; VERONESE, D. ; MATEUS, C. R. ; LOPES, E. ; SILVEIRA, G. P. C. E. ; ROSSI, R. C. ; PAVAM, C. H. . Ultrasound in Baylis-Hillman Reactions with Aliphatic and Aromatic Aldehydes: Scope and Limitations. *Tetrahedron.***58:7437, 2002.**

UEHIRA, S.; HAU, Z.; SHINOKUBO, H.; OSHIMA, K. Highly Stereoselective Coupling Reaction of Acrolein or Vinyl Ketone with Aldehydes *Org. Lett.* **1:1383,1999**

HILL, J. S.; ISAACS, N. S. Functionalisation of the α position of acrylate systems by the addition of carbonyl compounds: Highly pressure-dependent reactions. *Tetrah. Lett.* **27:5003,1986.**

J.CAI, Z. ZHOU, G. ZHAO, C. TANG, Dramatic Rate Acceleration of the Baylis-Hillman Reaction in Homogeneous Medium in the Presence of Water *Org. Lett.* **4:4723, 2002.**

SOUZA, R. O. M. A. ; FREGADOLLI , PH ; AGUIAR, L. C. ; GONÇALVES, KM ; PEREIRA, V. L. P. ; FILHO, LC ; ESTEVES, P. M. ; VASCONCELLOS M L A A ; ANTUNES, O. A. C. . Hexamethylenetetramine-Ionic Liquids Combined System to Promote Baylis Hillman Reactions. *Letters in Organic Chemistry.* **3:936, 2006.**

DE SOUZA, R.O.M.A, MEIRELES B. A., AGUIAR L.C.S., VASCONCELLOS, M.L.A.A. Hexamethylenetetramine as a Cheap and Convenient Alternative Catalyst in the Baylis-Hillman Reaction: Synthesis of Aromatic Compounds with anti-Malarial Activity, *Synthesis*, **1595,2004**

ROBIETTE, R.L., AGGARWAL, K.V., HARVEY J.N., Mechanism of the Morita-Baylis-Hillman Reaction: A Computational Investigation *J.Am.Chem.Soc.* **129:15513, 2007.**

KUNDU, M. K.; SUNDAR, N.; KUMAR, S. K.; BHAT, S. V.; BISWAS, S. V. N. Antimalarial activity of 3-hydroxyalkyl-2-methylene-propionic acid derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **9: 731, 1999.**

VASCONCELLOS, M. L. A. A.; SILVA, T. M. S.; CÂMARA, C. A.; MARTINS, R. M.; LACERDA, K. M., LOPES, H. M.; PEREIRA, V. L. P., DE SOUZA, R. O. M. A., L. T. C. Crespo. Baylis-Hillman adducts with molluscicidal activity against *Biomphalaria glabrata*. *Pest Manage. Sci.* **62: 288, 2006.**

DE SOUZA, R. O. M. A.; PEREIRA, V. L. P.; MUZITANO, M. F.; FALCÃO, C. A. B.; ROSSI-BERGMANN, B.; FILHO, E. B. A.; VASCONCELLOS, M. L. A. A. High selective leishmanicidal activity of 3-hydroxy-2-methylene-3-(4-bromophenyl) propanenitrile and analogous compounds. *European Journal of Medicinal Chemistry* **42: 99, 2007.**

HANSCH, C.; FUJITA, T. A method for the correlation of biological activity and chemical structure. *J. Am. Chem. Soc.* **86: 1616, 1964.**

KUBINYI, H.. QSAR and 3D QSAR in Drug Design. Part 1: Methodology. *Drug Discovery Today.* **11: 457, 1997.**

ALBUQUERQUE, M. G. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **119: 10509, 1997**

CRAIG, C. R.; STITZEL, R. E. *Farmacologia Moderna*. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 1996.

TOTROV, M.; ABAGYAN, R. Flexible ligand docking to multiple receptor conformations: a practical alternative. *Current Opinion in Structural Biology* **18: 178, 2008.**

SCHRÖDINGER, E. An undulatory theory of the mechanics of atoms and molecules. *The Physical Review.* **28: 1049, 1926.**

HÜCKEL, E. Quantentheoretische Beiträge zum Benzolproblem. *Zeitschrift für Physik.* **70: 204, 1931; 72: 310, 1931; 76: 628 1932; 83: 632, 1933.**

HARTREE, D. R. The Wave Mechanics of an Atom with a Non-Coulomb Central Field. *Proc. Cambridge Phil. Soc.*, **24: 89, 1928.**

SLATER, J. C.. *Theory of Complex Spectra* Physics. Review. **34: - 1929**

ROOTHAAN, C. C. J. New Developments in Molecular Orbital Theory. *Rev. Mod. Phys.*, **23: 69, 1951.**

HEHRE, W. J.; STEWART, R. F.; POPLE, J. A. *J. Chem. Phys.* **51: 2657, 1969.**

KRISHNAN, R., FRISCH, M. J., e POPLE, J. A. *J. Chem. Phys.*, **72: 4244, 1980.**

KOHN, W; HOHENBERG, P. Inhomogeneous Electron Gás. *Phys. Rev.*, **136: 864, 1964.**

PARR, R. G.; YANG, W. *Density Functional Theory*. New York: Oxford University Press Inc., 1989

KOHN W.; SHAN L. J. Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. *Phys. Rev.* **140: A1133, 1965.**

GUNNARSON, O.; LUNDQVIST. I. B. Exchange and correlation in atoms, molecules and solids by the spin density functional formalism. *Phys. Rev. B.* **13: 4274, 1976.**

PERDEW, J. P.; WANG Y. Density-functional approximation for the correlation energy of the inhomogeneous electron gas. *Phys. Rev. B.* **33: 8822, 1986.**

PERDEW, J. P.; WANG, Y. Accurate and simple analytic representation of the electron-gas correlation energy. *Phys. Rev. B.* **45: 13244, 1992.**

BECKE, A. D. Density-functional thermochemistry. I. The effect of the exchange-only gradient correction. *J. Chem, Phys.* **96: 2155, 1992.**

VOSKO S.J.; WILK L.; NUSAIR, M. Accurate spin-dependent electron liquid correlation energies for local spin-density calculations - a critical analysis. *Can. J. Phys.* **58: 1200, 1980.**

PERDEW, J. P.; WANG Y. Accurate and simple density functional for the electronic exchange energy: Generalized gradient approximation. *Phys. Rev. B.* **33: 8800, 1986.**

BECKE, A. D. Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior. *Phys. Rev. B.* **38: 3098, 1998.**

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.* **37: 785, 1988.**

PERDEW, J. P. *Electronic Structure of Solids '91*. Berlin: P. Ziesche and H. Eschrig (Akademie Verlag), 1991. p. 11.

FRISCH, M. J.; TRUCKS, G. W.; SCHLEGEL, H. B. et al.. *Gaussian 98W (Revision A.1)* (Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, **2001**)

BADER, R. F. W.. *Atoms in molecules: a quantum theory*. Clarendon, Oxford, U.K., **1990**.

GRABOWSKI, S. *Hydrogen Bonding—New Insights*. Springer, 2006.

MAŁECKA, M.. Intramolecular N—H...O resonance-assisted hydrogen bonds in crystal structures of oxaphosphanes and chromones—DFT calculations and AIM analysis. *Journal of Molecular Structure* **831: 135, 2007**.

GILLI, G.; BELLUCCI, F.; FERRETTI, V.; BERTOLASI, V.. *J. Am. Chem. Soc.* 111: 1023 1989.

TSUZUKI, S.; HONDA, K.; UCHIMARU, T.; et al.. The magnitude of the CH/ π interaction between Benzene and some model hydrocarbons. *J. Am. Chem. Soc.* **122: 3746, 2000**.

TAKAHASHI, O.; KOHNO, Y.; GONDOH, Y.; et al.. General Preference for alkyl/phenyl foled conformations. Relevance of the CH/ π and CH/O interactions to stereochemistry as evidenced by ab initio MO calculations. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **76; 369, 2003**.

TAKAHASHI, O.; SAITO, K.; KOHNO, Y.; et al.. The conformation of 1-alkyl-2-phenylpropan-1-ols studied by ab initio MO calculations. Relevance of the CH/ π and OH/ π hydrogen bonds. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **76: 2167, 2003**.

PAULING L.. *The Nature of the Chemical Bond*. 3th ed. Cornell University, USA, 1960.

REICHARDT, C.; *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, Germany: VHC, Weinheim, 1988.

PLIEGO JR., J. R.. Modelos contínuos do solvente: fundamentos. *Quim. Nova.* **29: 535, 2006**.

BEN-NAIM, A.; MARCUS, Y. J. Solvation thermodynamics of nonionic solutes. *Chem. Phys.* 81: 2016, 1984.

CRAMER, C. J. *Essentials of computational chemistry: theories and models*. Second edition. England: Wiley, 2004.

MIERTUS, S.; SCROCCO, E.; TOMASI, J. Electrostatic interactions of a solute with a continuum. A direct utilization of ab initio molecular potentials for the prevision of solvent effects. *Chem. Phys.* 55: 117, 1981.

LOWDIN ,P.-O. Quantum theory of many-particle systems. I. Physical Interpretation by means of density matrices, natural spin-orbitals, and

convergence problems in the method of configuration interaction. *Phys. Rev.* **97: 1474, 1955.**

BADER, R. F. W. AIM 2000 Program Package, Ver. 2.0, Hamilton, Ont.: McMaster University, 2002.

A.H. Pakiari, K. Eskandari, The chemical nature of very strong hydrogen bonds in some categories of compounds. *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* **759: 51, 2006.**

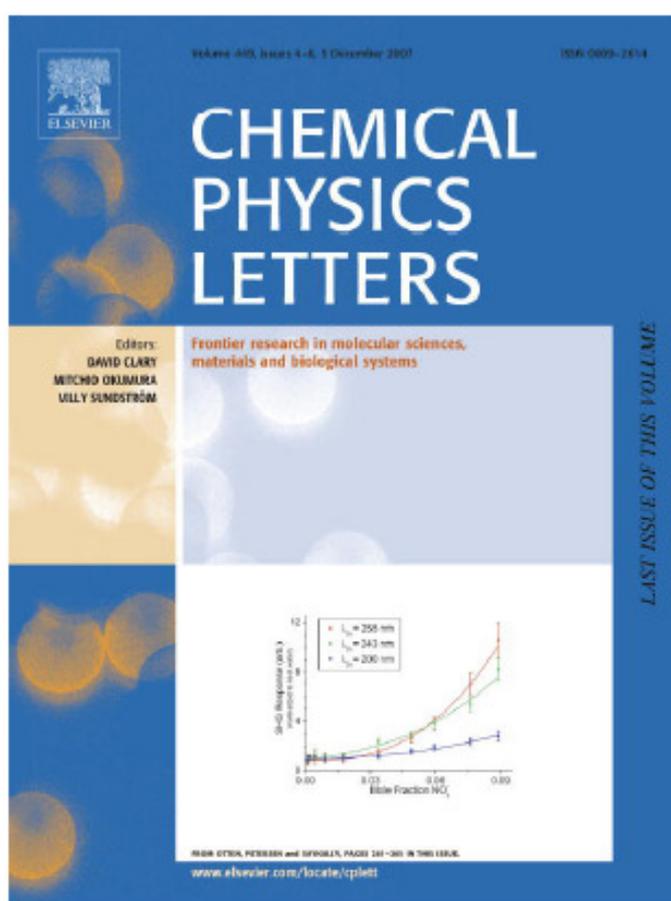
PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIS, G. S. *Introduction to Spectroscopy: A Guide for Students of Organic Chemistry. 3rd edition.* USA: Brooks/Cole Pub Co, 2000.

CAPÍTULO 7



Anexo

Provided for non-commercial research and education use.
Not for reproduction, distribution or commercial use.



This article was published in an Elsevier journal. The attached copy is furnished to the author for non-commercial research and education use, including for instruction at the author's institution, sharing with colleagues and providing to institution administration.

Other uses, including reproduction and distribution, or selling or licensing copies, or posting to personal, institutional or third party websites are prohibited.

In most cases authors are permitted to post their version of the article (e.g. in Word or Tex form) to their personal website or institutional repository. Authors requiring further information regarding Elsevier's archiving and manuscript policies are encouraged to visit:

<http://www.elsevier.com/copyright>

Available online at www.sciencedirect.com

Chemical Physics Letters 449 (2007) 336–340

CHEMICAL
PHYSICS
LETTERSwww.elsevier.com/locate/cplett

Synthesis and conformational study of a new class of highly bioactive compounds

E.B.A. Filho, E. Ventura, S.A. do Monte, B.G. Oliveira, C.G.L. Junior,
G.B. Rocha, M.L.A.A. Vasconcellos *

Departamento de Química, Universidade Federal da Paraíba Campus I, João Pessoa/PB 58059-900, Brazil

Received 13 June 2007; in final form 16 October 2007

Available online 30 October 2007

Abstract

Several conformers of the bioactive Morita–Baylis–Hillman adducts (MBHA) 1–4 were studied. Relaxed potential energy surfaces scan (RPES) have been performed. The principal structures obtained from RPES approach were then fully optimized at B3LYP/6-311++G** level and with PCM model simulating water media at B3LYP/6-31+G* level. The relative stabilities obtained for conformers 1, 2 and 4 in gas and water media are different. Six and seven member intramolecular hydrogen bonds (IHBs) have been characterized for adducts 1 and 4, respectively, through atoms in molecules (AIM) calculations. The occurrence of such type of IHBs was also supported by IR and ¹H NMR spectroscopic data.
© 2007 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Morita–Baylis–Hillman reaction [1] yields adducts such as 1 from simple starting compounds, in a single-pot reaction. All atoms from the substrate are present in the product and the reaction can be carried out in water or other non-toxic solvents, being a classic example of a green chemistry reaction [2]. Due to the synthetic utility of such products, several protocols have been achieved to improve the yields of this reaction [3].

The bioactivity of the Morita–Baylis–Hillman adducts (MBHA) were first described by Kundu [4]. In our continuing search for bioactive substances [5–7], we recently have discovered that 2 and 3 (Fig. 1) are very efficient Leishmanicidal (from *in vitro* activities against *Leishmania amazonensis* [6]). Curiously, the similar compound 1 is not as active as 2. Topological differences in the series 1–4 can be determining for their different Leishmanicidal activities [6]. Our group described that 1, 2, 3 and several

other aromatic MBHA are very toxic against the aquatic gastropod mollusk *Biomphalaria glabrata* (Say), the main intermediate host of schistosomiasis [7]. We have also verified that the compound 4 is not as toxic as its isomer 3, for *Artemia salina* Leach [8]. Thereafter Almeida et al. reported a high antiproliferative effect for 1 and 3 on human tumor cell lines [9].

In one of the approaches to verify the occurrence of a hydrogen bond (HB), especially in crystallography, the HB distance is compared with the sum of the atomic van der Waals (vdW) radii. In the OH...OC case, and using the values suggested by Pauling [10], a HB takes place if the distance between the proton donor–acceptor species is shorter than the sum of the vdW radii, 2.6 Å. An alternative approach results from AIM theory [11], from which a bond between atoms can be assigned from bond critical points (BCP). Such methodology have been successfully applied in the study of several hydrogen-bonded systems [12,13].

The purpose of this Letter is to present a conformational study at DFT level in gas phase and DFT/PCM (water) level of a new class of drugs (1–4) and a new synthetic protocol to prepare 3 and 4. Besides, the occurrence of

* Corresponding author.

E-mail address: mlaav@quimica.ufpb.br (M.L.A.A. Vasconcellos).

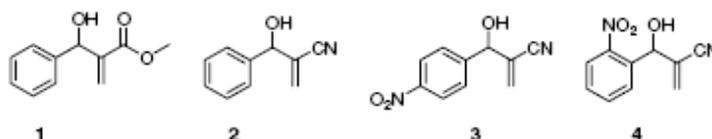


Fig. 1. The Morita-Baylis-Hillman adducts studied in this Letter.

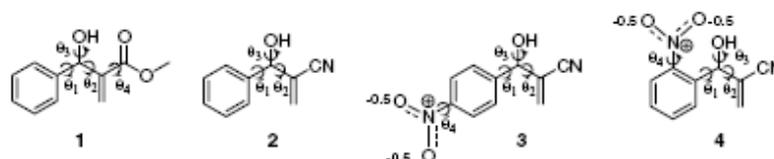


Fig. 2. The dihedral angles investigated for molecules 1–4.

IHBs in these molecules is also characterized through AIM methodology, IR and ^1H NMR spectroscopic data.

2. Computational procedure

For each dihedral angle shown in Fig. 2 relaxed potential energy surface scan (RPES) calculations have been performed, for 1–4 MBHA, using B3LYP functional [14,15] with the 6-31+G* basis-set. These dihedral angles varied from 0° to 360° , in steps of 30° . The obtained minima thus were then fully optimized, without any symmetry constraint, at B3LYP/6-311++G** level in gas phase and B3LYP/6-31+G* in water using polarized continuum model (PCM) [16] in order to simulate the solvent. All calculations were carried out using GAUSSIAN 98W [17] in a Pentium 4-HT (3.2 GHz) with 3Gb/RAM. The nature of the electronic density on IHB on 1 and $\text{OH}\cdots\text{O}=\text{N}=\text{O}$ on 4 have been investigated through Bader's AIM theory using the AIM 2000 1.0 package [18].

3. Experimental section

3.1. Synthesis of 3–4

MBHA were carried out using the corresponding aldehydes (1 mmol), 0.4 mL of acrylonitrile as the activated alkene and 1 mmol of DABCO as promoter at 0°C for 15 and 40 min, respectively, for 3 and 4. The reaction media was filtered on silica gel, using AcOEt–hexane (2:8) as solvent and the crude reaction product concentrated under reduced pressure (both yields of isolated 3 and 4 were $>99\%$). In this work the AMBH 1 and 2 were not prepared. These spectroscopic data can be seen in the literature [19,20].

3.2. 3-Hydroxy-2-methylene-3-(4-nitrophenyl)propanenitrile (3)

IR (KBr): 3447 (*fine band*), 3115, 2228, 1599, 1520, 1348, 736 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 8.21 (d,

$J = 8.8$ Hz, 2H); 7.58 (d, $J = 9$ Hz, 2H); 6.07 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H); 6.16 (d, $J = 0.6$ Hz); 5.32 (s, 1H, *carbinolic hydrogen*); 3.23 (sl, 1H, *OH*).

3.3. 3-Hydroxy-2-methylene-3-(2-nitrophenyl)propanenitrile (4)

IR (KBr): 3345 (*large band*), 2228, 1348, 1609, 1520 cm^{-1} ; NMR ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ ppm: 8.01 (dd, $J_1 = 8.0/J_2 = 1.4$ Hz, 1H); 7.84 (dd, $J_1 = 6$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1H); 7.72 (ddd, $J_1 = 8.0$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, $J_3 = 1.4$ Hz, 1H); 7.52 (ddd, $J_1 = 8.0$ Hz, $J_2 = 1.6$ Hz, $J_3 = 1.4$ Hz, 1H); 6.12 (d, $J_1 = 1.4$ Hz, 1H); 6.09 (d, $J_1 = 1.2$ Hz, 1H); 6.02 (s, 1H, *carbinolic hydrogen*).

Table 1

Thermochemical parameters calculated at B3LYP/6-311++G** level (at 298.15 K and 1 atm in gas phase) and electronic energies, ϵ_0 , were obtained from PCM solvent model at B3LYP/6-31+G* level^{a,b}

Conf.	Gas phase			Water
	$\epsilon_0 + \text{ZPE}$ (a.u.)	$\epsilon_0 + G_{\text{corr}}$ (a.u.)	ΔG (kcal mol^{-1})	ϵ_0 (a.u.)
1a	-652.028774	-652.069861	–	-652.089199
1b	-652.028083	-652.069241	0.39	-652.089580
1c	-652.026615	-652.067770	1.31	-652.088251
1d	-652.022785	-652.061990	5.44	-652.091558
2a	-516.390613	-516.428240	1.69	-516.453454
2b	-516.390313	-516.428128	1.76	-516.468968
2c	-516.390333	-516.427930	1.88	-516.452848
2d	-516.392867	-516.430929	–	-516.453622
2e	-516.390472	-516.428299	1.65	-516.453948
3a	-720.949861	-720.991955	1.38	–
3b	-720.950099	-720.992255	1.19	–
3c	-720.949556	-720.991660	1.56	–
3d	-720.951909	720.994147	–	–
3e	-720.950782	720.993118	0.65	–
4a	-720.943762	-720.984396	1.69	-720.957763
4b	-720.946647	-720.987092	–	-720.975201
4c	-720.945567	-720.986741	0.22	-720.961445

^a 1a, 2d, 3d and 4b are the reference minima for each compound.

^b 1d, 2b and 4b are the minima for each compound obtained using PCM calculations.

4. Results and discussions

First, in Table 1 we present the more stable conformations obtained for 1–4 in gas phase and the following thermochemical properties (298.15 K, 1 atm): sum of electronic and zero-point energies ($\epsilon_0 + \text{ZPE}$), sum of electronic and thermal free energies ($\epsilon_0 + G_{\text{corr}}$) and ΔG , obtained from the difference between $\epsilon_0 + G_{\text{corr}}$ for each conformation and the corresponding value for the more stable minimum. The corresponding structures can be visualized in Fig. 3. We also reported in Table 1 calculated electronic energies for 1, 2 and 4 conformers obtained in water media.

We can see in Fig. 3 all the selected minima for the compound 1 (1a, 1b and 1c). The 1a conformer corresponds to the lowest energy minimum for 1. In 1a and 1b there is a clear evidence of IHB ($\text{C}=\text{O} \cdots \text{HO}$), that can be important

for the stability of these molecules in gas phase. In 1c there is an evidence of IHB between $\text{CH}_3\text{O} \cdots \text{HO}$, which is weaker than the $\text{C}=\text{O} \cdots \text{HO}$. The conformation 1d is not a minimum in gas phase, but it has the lowest electronic energy in water.

All the selected minima for 2 and 3 do not show any $\text{CN} \cdots \text{HO}$ IHBs. In the most stable conformers 2d and 3d in gas, the hydroxyl and nitrile groups are preferentially in an antiperiplanar relative position (Fig. 3). Differently, the gauche conformation 2b is the most stable in water.

Five important conformational minima were observed for 3 in gas phase. The geometry of the most stable conformer 3d is very similar to the geometry obtained for its analogous 2d, except for the existence of a nitro group in a *para* position. However, when there is a NO_2 group in *ortho* position (molecule 4), both of the conformational

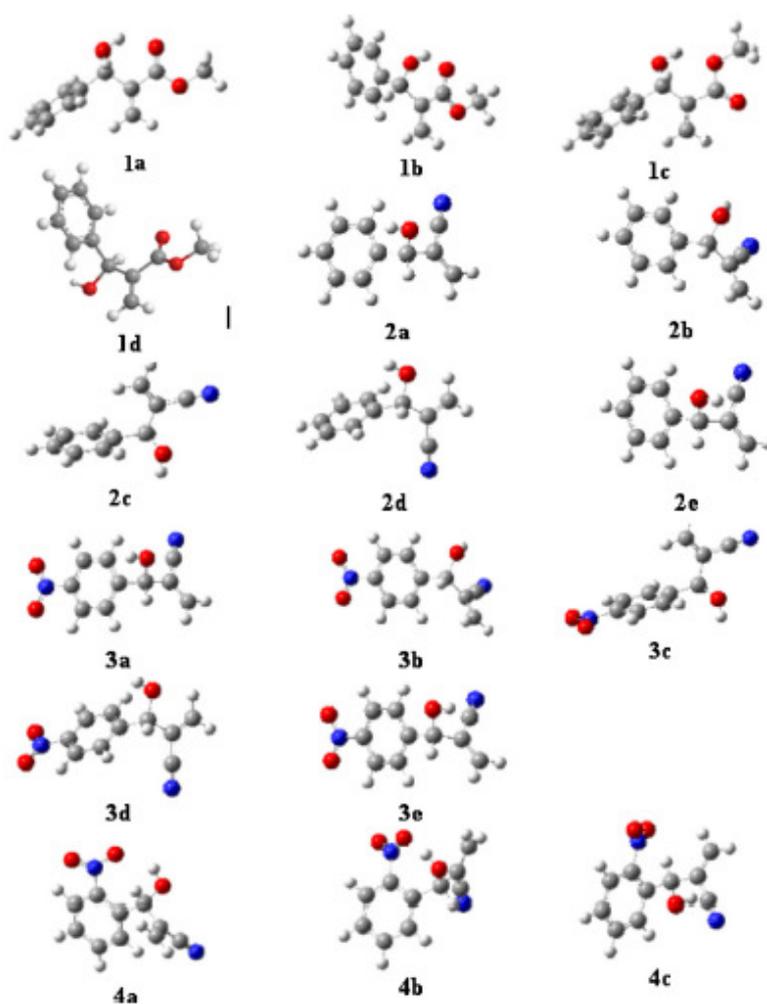


Fig. 3. Conformational structures obtained for adducts 1–4. IHB distances (in Å) in gas phase for 1a, 1b, 1c and 4b, respectively, 2.078, 2.044, 2.109, 1.896.

energy minima (gas and water) corresponding to **4b** shows an IHB seven member ring (OH...O ← N=O), with the intramolecular distance of 1.896 Å and 1.973 Å, respectively.

The AIM calculations, which were performed in order to confirm our IHBs hypothesis, demonstrated the presence of a bond critical point (BCP) between the proton donor and acceptor groups. We present, in Table 2, the characteristics of electronic density ρ and the laplacian of electronic density $\nabla^2\rho(r)$ (see Eq. (1)) at BCP, indicating the presence of two types of IHBs: (i) a six member ring on **1a** and (ii) a seven member ring on **4b** (Table 2, Fig. 4).

Table 2
Topological parameters obtained from AIM calculations

MBHA	1a		4b	
	ρ_{BCP}	∇^2_{BCP}	ρ_{BCP}	∇^2_{BCP}
OH...OC	0.01840	-0.01704	0.02758	-0.02458

$$\left(\frac{\hbar^2}{4m}\right)\nabla^2\rho(r) = 2G(r) + V(r) \quad (1)$$

Eq. (1) corresponds to the Virial theorem [21], in which $G(r)$ and $V(r)$ stands for the electronic kinetic energy density (always positive) and electronic potential energy density (always negative), respectively. Thus, negatives values of $\nabla^2\rho(r)$, indicates an excess of electronic potential energy density at BCP in detriment of the kinetic energy, showing a concentration of electronic charge between the nuclei, characterizing a shared interaction [22]. Our values indicate the presence of an IHB with significant covalent character, as considered in the work of Gilli et al. [23]. This fact, for **1a**, can be explained by the resonance assisted hydrogen bond phenomenon (RAHB), where the electron pairs of ester oxygen are in resonance with the carbonyl group, increasing the electron density at the BCP and decreasing the bond length (2.0782 Å). For **4b**, the negative value of the Laplacian in IHB can be also explained by the RAHB phenomenon, where the aromatic ring donates electron density, via resonance, to NO₂ group, causing similar

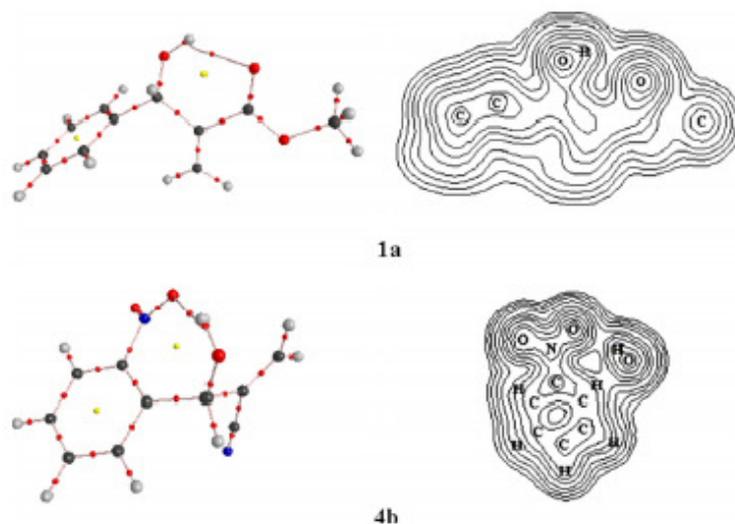


Fig. 4. Bonding pathways, BCP and contour plots of electronic density for **1a** and **4b**.

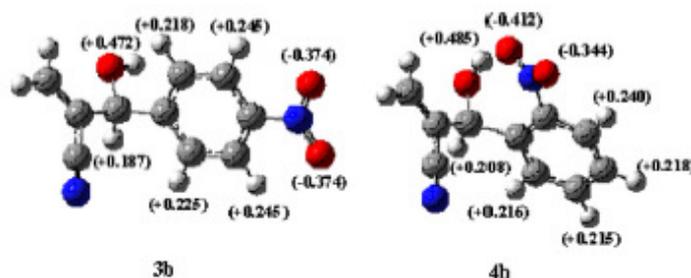


Fig. 5. The NBO charge calculated from B3LYP-6-311+IG(d,p) to the **3b** and **4b** conformations in gas phase.

effects. However, it is observed that the values of $\nabla^2\rho(r)$ presented here are much smaller than the ones obtained at BCP for common covalent interactions. The AIM calculations on **4b** characterize an IHB involving a seven member ring [24–26], such as the $\text{OH}\cdots\text{O}\leftarrow\text{N}=\text{O}$.

IR and ^1H NMR data have also supported the existence of a seven member ring IHB in **4**. The IR spectroscopic data shows the existence of a broad band corresponding to the O–H stretching ($\nu = 3472\text{--}3420\text{ cm}^{-1}$) in **4**, differing from the sharp band obtained for **3** ($\nu = 3447\text{ cm}^{-1}$). Another spectroscopic feature has been obtained from the ^1H NMR data. The tertiary carbinolic hydrogen in **4** appears in a field 0.7 ppm lower than the tertiary carbinolic hydrogen in **3**. This effect can be explained if there is a flow of electron density to the IHB, which does not occur for **3**. The NBO charges [27] were calculated in order to confirm our hypothesis. The atomic charges show that the carbinolic hydrogen in **4b** (+0.208) is more positive than the corresponding hydrogen in **3d** (+0.187). The NBO charges on oxygen in the seven ring IHB of **4b** is -0.412 , lower than the corresponding value in **3d** (-0.374). It is interesting to point out that the carbinolic hydrogen in **4b** has a NBO charge similar to a charge expected for aromatic hydrogens. This result is also in agreement with the observed spectroscopic ^1H NMR data. Differently, in **3d** there is a large difference between NBO charges of the carbinolic hydrogen and aromatic hydrogens (Fig. 5).

5. Conclusions

In this Letter a new procedure to prepare a new class of bioactive compounds **3** and **4** is presented, along with a corresponding computational and spectroscopic study in gas phase and water media. The efficiency of a RPES methodology for a rational search of conformers for the aforementioned adducts is also demonstrated, since the most stable anti-periplanar **2d** and **3d** conformations in gas phase were only found using this protocol. The PCM model demonstrated to be important for the relative stabilities of the conformations **1d** and **2d**. AIM calculations and spectroscopic (IR, ^1H NMR) data have shown to be complementary in order to characterize intramolecular hydrogen bonds (IHB) in **1** and **4**.

Acknowledgments

FAPESQ, CNPq and Profa. Regiane C.M.U. Araújo for providing computational facilities.

References

- [1] A.B. Baylis, M.E.D. Hillman, German patent 2155113, 1972. Chem. Abstr. 77 (1972) 34174.
- [2] R.O.M.A. de Souza et al., *Lett. Org. Chem.* 3 (2006) 936.
- [3] D. Basavaiah, J. Rao, T. Satyanarayana, *Chem. Rev.* 103 (2003) 811.
- [4] M.K. Kundu, N. Sundar, S.K. Kumar, S.V. Bhat, S.V.N. Biswas, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 9 (1999) 731.
- [5] L.S.M. Miranda, B.G. Marinho, S.G. Leitão, E.M. Matheus, P.D. Fernandes, M.L.A.A. Vasconcelos, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 14 (2004) 1573.
- [6] R.O.M.A. de Souza, V.L.P. Pereira, M.F. Muzitano, C.A.B. Falcão, B. Rossi-Bergmann, E.B.A. Filho, M.L.A.A. Vasconcelos, *Eur. J. Med. Chem.* 42 (2007) 99.
- [7] M.L.A.A. Vasconcelos et al., *Pest Manage. Sci.* 62 (2006) 288.
- [8] M.L.A.A. Vasconcelos, C.G.L. Junior1, F.P.L. Silva, H.M. Lopes, Kelly M. Lacerda, T.M.S. Silva, T.G. da Silva (<<https://sec.sbq.org.br/resumos/29RA/T0463-2.pdf>>).
- [9] L.K. Kohn, C.H. Pavan, D. Veronese, F. Coelho, J.E. de Carvalho, W.P. Almeida, *Eur. J. Med. Chem.* 41 (2006) 738.
- [10] L. Pauling, *The Nature of the Chemical Bond*, third edn., Cornell University, USA, 1960.
- [11] R.G.A. Bone, R.F.W. Bader, *J. Chem. Phys.* 100 (1996) 10892.
- [12] A. Hocquet, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 3 (2001) 3192.
- [13] B.G. Oliveira, M.L.A.A. Vasconcelos, *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* 774 (2006) 83.
- [14] A.D. Becke, *J. Chem. Phys.* 98 (1993) 1372.
- [15] C.T. Lee, W.T. Yang, R.G. Parr, *Phys. Rev. B* 37 (1988) 785.
- [16] S. Miertus, E. Scrocco, J. Tomasi, *Chem. Phys.* 55 (1981) 117.
- [17] M.J. Frisch et al., *GAUSSIAN 98W*, Revision A.1, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 2001.
- [18] R.F.W. Bader, *AIM2000* Program Package, Ver. 2.0, Hamilton, Ont.: McMaster University, 2002.
- [19] R.O.M.A. de Souza, M.L.A.A. Vasconcelos, *Catal. Commun.* 5 (2004) 21.
- [20] R.O.M.A. de Souza, B.A. Meireles, L.S. Sequeira, M.L.A.A. Vasconcelos, *Synthesis* (2004) 1595.
- [21] R.F.W. Bader, *Atoms in Molecules: a Quantum Theory*, Oxford University Press, Oxford, UK, 1990.
- [22] A.H. Pakiari, K. Eskandari, *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* 759 (2006) 51.
- [23] P. Gilli, V. Bertolasi, V. Ferretti, G. Gilli, *J. Am. Chem. Soc.* 116 (1994) 909.
- [24] B. Kovačević, M. Rožman, L. Klasinc, D. Sržić, Z.B. Maksić, Manuel Yáñez, *J. Phys. Chem. A* 109 (2005) 8329.
- [25] R.R. Shagidullin, A.V. Chernova, S.A. Katsyuba, L.V. Avvakumova, Rf. R. Shagidullin, *Russ. Chem. Bull.* 53 (2004) 55, International Edition.
- [26] A. Mohajeri, *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* 678 (2004) 201.
- [27] J.E. Carpenter, F. Weinhold, *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* 169 (1988) 41.