

Este exemplar corresponde a
edição final da tese defendida
pelo aluno Sócrates de Oliveira
Dantas e aprovada pela comissão
julgadora.

01/02/95

BSSA

ESTRUTURA ELETRÔNICA DE
MOLÉCULAS ORGÂNICAS
CONJUGADAS

Tese defendida no Instituto de Física
Gleb Wataghin, como pré-requisito para
a obtenção do Título de Doutor em Física.

Candidato: Sócrates de Oliveira Dantas ✓

Orientador: Prof. Dr. D. S. Galvão
Co-Orientadora: Profa. Dra. M. C. dos Santos

outubro de 1994

Índice

I	ELIPTICINAS	11
1	UM ESTUDO GEOMÉTRICO DAS ELIPTICINAS	21
1.1	Introdução:	21
1.2	Metodologia	24
1.3	Resultados e Discussões:	28
1.4	Sumário e Conclusões:	36
2	UM ESTUDO ESPECTROSCÓPICO COM O INDO/CI	39
2.1	Introdução:	39
2.2	Metodologia:	40
2.3	Resultados e Discussões:	40
2.4	Sumário e Conclusões:	45
3	ELIPTICINAS EM SOLUÇÃO	51
3.1	Introdução:	51
3.2	Teoria:	53
3.3	Metodologia:	56
3.4	Resultados e Discussões:	58
3.5	Conclusões:	65
II	DISPOSITIVOS MOLECULARES	69

4	CHAVE SOLITÔNICA DE CARTER	71
4.1	Introdução:	71
4.2	Investigações Teóricas:	73
4.2.1	Chave Isolada:	73
4.2.2	Chave na Presença de Campo Elétrico Externo:	78
4.3	Conclusões:	80
5	UM NOVO TIPO DE DISPOSITIVO MOLECULAR	83
5.1	Introdução:	83
5.2	Metodologia:	84
5.3	Conclusões:	91
6	PERSPECTIVAS	93
7	PRODUÇÃO CIENTÍFICA	95

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar gostaria de agradecer a Deus, aos meus familiares, principalmente à minha querida mulher Denize que tanto me apoiou, compreendeu e sempre me dando muito amor, ao meu filho Felipe por ter suportado as ausências frequentes e pelo carinho, aos meus pais Mathias e Tereza que sempre me incentivaram em meus estudos, aos meus irmãos Marcos, Soraia e Magda que mesmo distantes me transmitiram muita força.

Agradeço também aos professores do IFGW que me propiciaram uma formação sólida em Física, em particular ao Prof. Bernardo Laks pelas interessantes discussões, e mais próximo ainda aos Profs. Douglas e Cristina por terem conduzido com maestria, dedicação, compreensão e entusiasmo a orientação deste trabalho que agora culmina com a defesa.

Agradeço ainda a colaboração de todos os funcionários do IFGW que sempre proporcionaram a infra-estrutura para que este trabalho se completasse, em particular a dedicação dos funcionários da Secretaria de Pós-Graduação, Secretaria do Departamento de Física Aplicada, Biblioteca do IFGW, e aos do Centro de Computação Prof. John D. Rogers.

Ao Departamento de Física da UFJF, por ter sempre me proporcionado os subsídios necessários para que este trabalho concluísse.

Aos colegas do GSONM (Grupo de Sólidos Orgânicos e Novos Materiais) pelo companheirismo e entusiasmo.

Ao CNPq pela bolsa de Doutorado.

Enfim, um muito obrigado a todos e que este seja apenas mais um passo, dado por mim, na busca da melhoria de vida de nossa sociedade.

PREFÁCIO

Diferente do que possa parecer ao lermos o título deste trabalho, não pretendemos abordar de forma sistemática todo e qualquer tipo de molécula conjugada. O que buscamos ao definir este título foi a utilização de métodos de física (ou química) quântica, aplicados ao estudo de algumas moléculas conjugadas que têm se constituído em verdadeiros desafios na atualidade. Mostraremos que os mesmos métodos podem ser utilizados para estudar moléculas orgânicas conjugadas cujas aplicações diferem bastante.

Em primeiro lugar abordaremos moléculas conjugadas de interesse biológico, mais especificamente estudaremos moléculas anticancerígenas. O nosso objetivo aqui é propor uma metodologia de pesquisa sobre estas moléculas, que nos permita prever comportamentos biológicos através de uma análise de suas propriedades eletrônicas e estruturais, procurando correlacioná-las. Ou seja, dentre as várias modificações estruturais possíveis de serem efetuadas sobre um esqueleto molecular, quais são as que poderiam conduzir a um aumento da atividade citotóxica ou antitumoral. A metodologia proposta neste trabalho possibilita uma redução substancial no tempo e no custo do desenvolvimento de novos medicamentos, o que pode ser crucial para a sobrevivência ou não de uma indústria.

A seguir as nossas atenções se voltam para um outro problema muito interessante que é o estudo de dispositivos moleculares orgânicos. Tais moléculas possuem interessantes propriedades eletrônicas e estruturais, que podem ser modificadas quando interagem com agentes externos, como radiação eletromagnética (luz) ou

mesmo campos elétricos. Fazemos uma proposta para um dispositivo molecular, mostrando que mudanças conformacionais podem incrementar comportamentos não lineares. Veremos que a proposta inicial nos conduz a um novo dispositivo, com comportamento parecido ao de um *transistor* e que com um arranjo múltiplo de tais dispositivos podemos *modular a condutividade* sobre o arranjo, sem a necessidade de dopagem química ou contato físico.

RESUMO

Este trabalho está dividido em duas partes. Na primeira parte nós investigamos a estrutura eletrônica das elipticinas. As elipticinas constituem um família de moléculas orgânicas que apresenta atividade citotóxica e antitumoral. Nós utilizamos métodos *semi-empíricos* como o AM1 e ZINDO para estabelecer um modelo que permite explicar a seletividade biológica das elipticinas em termos de parâmetros eletrônicos. Demonstramos que é possível estabelecer uma relação direta entre atividade citotóxica e momento de dipolo e densidade de carga crítica em alguns sítios específicos. Isto permite em princípio estabelecer uma metodologia para o *design* de novos derivados da elipticina com propriedades biológicas específicas.

Na segunda parte investigamos alguns aspectos de eletrônica molecular. Em particular nós propusemos uma chave molecular tipo Carter, que ao contrário do proposto na literatura pode funcionar desde que espaçadores laterais e a presença de um campo estático externo sejam levados em consideração. Propusemos também um novo tipo de dispositivo molecular que pode ter a sua condutividade modulada por um campo elétrico sem a necessidade de contatos físicos ou de dopagem química. Nós observamos um comportamento não linear tipo *transistor* em função da intensidade do campo elétrico. Esta é a primeira demonstração teórica deste tipo de mecanismo para materiais orgânicos.

ABSTRACT

This work is divided into two parts. In part I we have investigated the electronic structure of ellipticines. Ellipticines are a family of organic molecules with antitumoral and cytotoxic activity. We have used sophisticated semiempirical methods as AM1 and ZINDO to build a model that correlates the biological selectivity shown by ellipticines with their electronic indexes. We have shown that a direct relationship between cytotoxic activity with dipole moment and critical charge density at specific sites is present. This allows, in principle, a new methodology for the design of better ellipticine derivatives with specific properties.

In part II we have investigated some aspects of molecular electronics. In particular, we have proposed a functional Carter's switch in contrast with previous reported studies in the literature. The underlying mechanism for the switching function is the presence of lateral spacers associated with the presence of a static external electric field. We have also proposed a new type of molecular device with the conductivity modulated by the electric field and without the necessity of physical contacts or chemical doping. We have observed a non-linear, *transistor-like*, behavior as a function of the electric field strength. This is the first theoretical demonstration of such mechanisms for organic materials.

Parte I

ELIPTICINAS

INTRODUÇÃO

A base ideal para o tratamento quimioterápico contra o câncer consiste na administração aos pacientes de drogas que supostamente matem as células malignas seletivamente. Isto significa que estes agentes quimioterápicos poderiam de alguma forma identificar o conjunto de células mutantes. Portanto as propriedades farmacológicas de agentes anticâncer dependem essencialmente de sua citotoxicidade seletiva [1]. Drogas citotóxicas antitumor muitas vezes agem direta ou indiretamente sobre o DNA nuclear, o principal alvo desta classe de drogas [2]. Contudo, é claro que compostos que interagem com o DNA não necessariamente agem como drogas antitumor e que um parâmetro crítico envolvido na expressão da atividade antitumoral é a natureza do dano induzido pela droga sobre o DNA. Em situações onde as drogas interagem com o DNA, a natureza do dano depende de fatores como:

1. o tipo de interação que ocorre entre DNA e droga;
2. a reatividade química intrínseca da droga.

Por outro lado, a produção indireta de dano sobre o DNA usualmente resulta de interações primárias de drogas envolvidas no metabolismo do DNA, tais como enzimas separadoras, polimerases, ligases e topoisomerases [3]. Neste caso a natureza do dano resulta da atividade catalítica da enzima atuando como alvo primário. As interações e danos sobre o DNA envolvidos em processos citotóxicos conduzindo à atividade antitumoral são possivelmente os seguintes [1]:

1. Interações reversíveis:

- (a) Intercalação entre os pares de base;
- (b) Ligação lateral.

2. Ligações covalentes:

- (a) Alquilação de bases;
- (b) Ligação covalente dos compostos como um todo:
 - Em sítios de intercalação
 - Em sítios externos

3. Geração de quebras de cadeia:

- (a) Através da geração de sítiosapurínicos:
 - Provenientes de danos oxidativos
 - Provenientes de alquilação e ocorrência de união entre as hélices
- (b) Através da interação com a topoisomerase II.

A dificuldade em demonstrar o envolvimento de um dado processo na expressão da atividade antitumoral surge do fato que muitas drogas antitumorais exibem vários possíveis mecanismos que podem danificar o DNA. O principal desafio na farmacologia é, portanto, determinar, de forma precisa, o grau no qual cada evento individual contribui para a atividade citotóxica terminal das drogas. A *abordagem experimental* mais comumente utilizada consiste de estudos envolvendo a relação estrutura-atividade que pode determinar os parâmetros críticos envolvidos num determinado efeito biológico. Esta abordagem requer basicamente [3]:

1. A síntese de vários derivados numa série homóloga na qual, idealmente, somente um parâmetro é variado;
2. O uso de modelos biológicos apropriados.

Esta abordagem, apesar de conceitual e tecnicamente correta, conduz ao dispêndio de muito material e tempo para determinar as melhores rotas de síntese de um determinado composto que, não raro, pode não possuir uma atividade antitumoral significativa.

O desenvolvimento de métodos alternativos que possam reduzir os custos de uma nova droga (material e tempo) é crucial na indústria farmacêutica e é muitas vezes o fator determinante na viabilidade comercial de um novo produto. Uma *abordagem teórica* para problemas deste tipo requer inicialmente informações experimentais sobre o comportamento biológico de vários derivados com atividade citotóxica significativa e derivados inertes, para extrair correlações confiáveis de forma a testar os modelos teóricos para as moléculas com dados experimentais disponíveis, permitindo a extrapolação para as ainda não testadas experimentalmente. Uma vez que os dados experimentais corroborem os modelos teóricos a metodologia pode ser gradualmente melhorada e testada para problemas correlatos. Devido aos múltiplos processos biológicos e físico-químicos envolvidos nos processos cancerígenos, este é um problema altamente complexo e qualquer contribuição que permitir avanços neste setor é relevante.

Um dos desenvolvimentos mais excitantes em biofísica nos últimos anos tem sido a aplicação e melhoria de métodos desenvolvidos e testados em moléculas pequenas adaptados para o estudo de várias moléculas de interesse biológico [4]. Tais cálculos possuem a vantagem de proporcionar importantes informações que são custosas ou impossíveis de se obter diretamente através de experiências e por esta razão, tem-se aplicado tais métodos a uma classe de moléculas envolvidas em vários e diferentes aspectos do estudo do câncer durante os últimos anos.

Já que de um ponto de vista reducionista, o comportamento de moléculas que estão envolvidas em processos bioquímicos do corpo humano são governadas pelas leis da mecânica quântica, precisamos ser capazes de simular, ou modelar, os processos chaves em biologia com a intenção de melhorar a compreensão a nível

fundamental das bases moleculares da vida e os distúrbios na bioquímica normal que ocorrem quando surgem moléstias. Isto é especialmente verdade no caso do câncer, que se constitui num dos maiores desafios médicos. Apesar dos incontáveis avanços médicos nessa área nos últimos anos, a compreensão a nível molecular dos mecanismos envolvidos no surgimento e desenvolvimento de tumores malignos ainda é uma questão aberta e polêmica. Os avanços recentes nos desenvolvimentos de métodos quânticos aplicados ao design de drogas novas e mais eficientes estão ajudando também a aumentar nosso conhecimento sobre algumas questões básicas na carcinogênese.

Para explicar o porque da mecânica quântica possuir um importante papel na pesquisa do câncer, iremos descrever brevemente algumas das principais características do câncer [5]. O câncer é uma moléstia caracterizada por uma proliferação anormal de células, nas quais os mecanismos de controle normais que governam o comportamento celular não operam satisfatoriamente. Uma célula normal é transformada numa célula tumoral através de vários mecanismos, e estas células tumorais crescem anormalmente, resultando em tumores sólidos ou, no caso de células do sangue ou sistema linfático, em moléstias como as leucemias ou linfomas. Existem diferentes tipos de câncer, dependendo de qual tipo de célula do corpo é afetada, mas todos eles compartilham a mesma propriedade básica de proliferação celular anormal e, em segundo lugar, a habilidade de se espalhar por todo o corpo e proporcionar o surgimento de tumores secundários (metástase).

Como mencionado anteriormente, uma compreensão detalhada dos eventos chave a nível molecular relacionados ao câncer ainda está distante, mas os recentes avanços da biologia molecular permitiu determinar e isolar alguns agentes específicos.

De particular importância é a evidência proporcionada pela epidemiologia, em seu estudo da incidência de câncer por todo o planeta, em diferentes países e populações [5]. É geralmente aceito que uma grande fração do câncer humano está

associada a fatores ambientais, tais como produtos químicos, estilo de vida e dieta. É claro também que vários destes fatores estão envolvidos de forma competitiva, e não somente um. Uma vez que as reações químicas em todos estes processos são extremamente complicadas, constitui-se um problema extremamente interessante e importante, o estudo não só dos mecanismos que provocam o surgimento de câncer mas também o estudo detalhado das moléculas envolvidas nos processos (normalmente com elevado número de átomos). Assim, é essencial que sejamos capazes de utilizar técnicas de mecânica quântica a moléculas grandes.

Duas grandezas são essenciais para uma boa descrição do comportamento das moléculas biológicas; a geometria e a descrição do espectro de absorção (estado fundamental, estados excitados e de carga). O número de átomos das moléculas típicas que pretendemos estudar neste trabalho é proibitivo para cálculos *ab initio* mas tratáveis com métodos *semi-empíricos* sofisticados como os derivados da família do MNDO (Modified Neglect of Differential Overlap) [6] e do INDO (Intermediate Neglect of Differential Overlap) [7].

A filosofia deste trabalho se baseia na utilização de métodos de química quântica para um estudo estrutura-função de uma família de compostos anti-cancerígenos. A idéia é utilizar métodos de física que permitam estabelecer uma correlação com indicadores biológicos de forma a não só explicar o comportamento biológico seletivo de algumas das moléculas experimentalmente estudadas, mas também prever modificações estruturais que permitam aumentar a eficiência anti-cancerígena das mesmas. Como discutiremos nos capítulos que se seguem, acreditamos que estes objetivos foram atingidos.

A escolha da família das elipticinas como objeto de estudo se deve a diversos fatores, entre os quais podemos citar:

1. é uma das mais promissoras famílias de drogas anti-cancerígenas e tumorais com poucos efeitos colaterais;

2. a estrutura geométrica é simples o suficiente de forma que modificações estruturais relativamente simples propiciam mudanças físico-químicas importantes com reflexo na seletividade biológica; isto as torna ideais para um estudo estrutura-função;
3. esta família de moléculas apresenta um grande número de derivados (quase uma centena), alguns dos quais têm sido intensivamente estudados. Isto é desejável para um estudo teste/predição para os modelos propostos.

Neste trabalho nós pretendemos construir um modelo baseado em cálculos de química quântica para explicar a seletividade biológica das elipticinas. O modelo se fundamenta na análise de propriedades tais como localização de cargas, momento de dipolo, afinidade eletrônica etc.

O estudo foi dividido em três partes (Capítulos I a III). Devido à ausência de informações geométricas para todas as moléculas da família nós procedemos inicialmente a um estudo de otimização de geometria (neutra e íons) de algumas das moléculas mais promissoras do ponto de vista biológico. Para este estudo nós utilizamos o AM1 (Austin Method One) [8] (Capítulo I), um método que tem se mostrado muito eficiente para o estudo da geometria e calor de formação de compostos orgânicos.

Algumas das grandezas que limitam a eficiência de drogas seletivas são a quantidade de energia envolvida nas reações de perda/captura de elétrons e a energia das primeiras transições espectroscópicas. Embora o AM1 nos forneça boa geometria e calor de formação, ele falha na obtenção das propriedades acima citadas. Para este estudo nós utilizamos (Capítulo II) o método ZINDO (Zerner-INDO) [9] um método derivado do INDO mas especialmente ajustado para estudos espectroscópicos de moléculas orgânicas.

É importante lembrar que moléculas como as elipticinas atuam em um ambiente biológico com a presença de solventes. Assim nem sempre as conclusões obtidas de estudos para as moléculas isoladas no vácuo podem ser extrapoladas

diretamente para o ambiente biológico. De forma a verificar como o comportamento eletrônico das elipticinas é afetado pelo solvente nós realizamos um estudo da estrutura eletrônica em função do solvente (Capítulo III) utilizando o método desenvolvido por Karelson et al. [10]. Este método introduz a utilização de propriedades dielétricas macroscópicas do solvente para representar a polarizabilidade observada de um conjunto de moléculas solventes nas proximidades da molécula soluto. Neste modelo, um campo de reação é modelado de forma que, quando adicionado ao Hamiltoniano do soluto, proporciona um Hamiltoniano efetivo. Esta abordagem tem sido implementada em programas de química quântica, conduzindo a metodologias de Campos de Reação Auto-consistentes (Self Consistent Reaction Field - SCRF) que podem ser utilizadas para calcular propriedades eletrônicas do soluto sobre a influência do meio; mais especificamente propriedades eletrostáticas.

Os resultados destes estudos combinados mostram que as conclusões sobre a origem da seletividade biológica a partir das moléculas isoladas não são alteradas pelo efeito da presença do solvente. Além disso esta interpretação parece ser consistente com dados experimentais recentes [11] de intercalação das elipticinas com membranas artificiais.

Capítulo 1

UM ESTUDO GEOMÉTRICO DAS ELIPTICINAS

1.1 Introdução:

A determinação da *estrutura molecular* de moléculas de interesse biológico, isto é, a natureza e o arranjo espacial das espécies químicas que formam esta classe de moléculas, constitui um dos grandes avanços da bioquímica moderna. Do ponto de vista teórico, este estudo é de fundamental importância e vem sendo desenvolvido desde a década de 50 [12, 13, 14] com trabalhos dedicados, por exemplo, ao estudo de moléculas cancerígenas e ácidos nucleicos. O grande sucesso dos métodos empregados aliados ao advento de computadores cada vez mais rápidos, proporcionou o desenvolvimento de métodos extremamente sofisticados [8, 15] para o estudo não só de moléculas de interesse biológico mas outras classes de moléculas e seus derivados. Dentre a variedade de famílias de moléculas de interesse biológico existentes, resolvemos escolher uma que se mostra bastante promissora no combate a certos tipos de câncer; é a família das *ELIPTICINAS*.

A elipticina (Figura 1.1) é uma molécula encontrada naturalmente na planta *ochrosia eliptica*, isolada inicialmente em 1959 [16], que cresce livremente na Oceania. A elipticina e seus derivados são altamente citotóxicas sobre células malignas

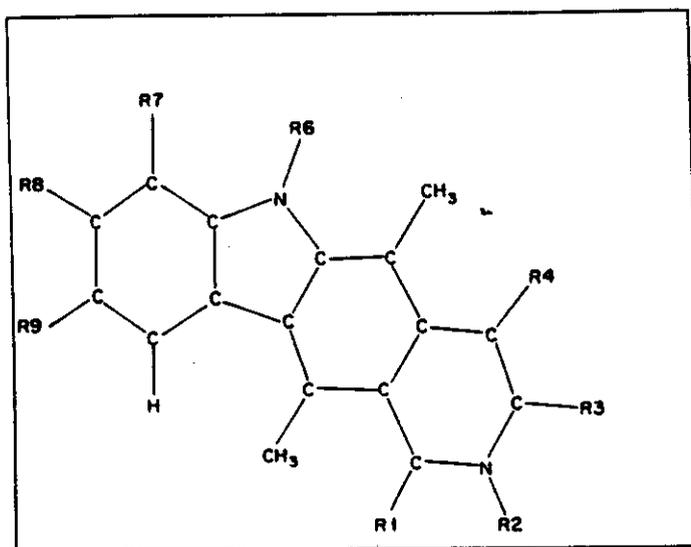


Figura 1.1: Esqueleto da principal série da elipticina.

[17] e têm sido usadas no tratamento de câncer humano [18]. As elipticinas são extremamente interessantes do ponto de vista químico. Alguns trabalhos [18, 19] atestam que o principal interesse clínico se relaciona com os seus efeitos tóxicos limitados e sua completa falta de toxicidade hematológica [17]. Outros [20, 21] asseguram que este alcalóide exerce um rápido efeito hemolítico e também decresce a taxa de batimento cardíaco em mamíferos [22]. Apesar desses excelentes resultados, as elipticinas representam alguns dos agentes anticancerígenos mais simples em termos de estrutura e não possui problemas de controle estereo- químico durante a síntese. Elas oferecem então um bom investimento em termos do desenvolvimento de uma droga útil clinicamente.

Muitos dos agentes citotóxicos anticancerígenos - a elipticina entre eles - interagem direta ou indiretamente com o DNA nuclear, o principal alvo para esta classe de compostos. Os complexos de elipticina propiciam uma forma de ação multimodal: eles podem se ligar ao DNA através de intercalação, geração de espécies oxidantes e interferem com a atividade catalítica da topoisomerase II [16, 17]. A

elipticina e seus derivados inibem a atividade polimérica do RNA e DNA *in vitro*, além de vários outros processos enzimáticos cruciais para o funcionamento normal das células [23]. A contribuição relativa de cada um destes mecanismos para a atividade citotóxica das elipticinas ainda não está clara.

O maior objetivo da farmacologia molecular moderna é determinar o grau com o qual cada evento individual contribui para a atividade citotóxica das drogas [17, 18]. Estudos correlacionando estrutura-atividade são os procedimentos experimentais mais largamente empregados, e podem determinar os parâmetros críticos envolvidos em dado efeito biológico. Neste sentido, Auclair [18] propôs que a seletividade biológica da elipticina pode estar correlacionada com a afinidade aparente (K_{app}) destes compostos com o DNA. Ele mostrou que todos os compostos ativos exibem valores para a constante de associação maiores que 10^5 Mol^{-1} , o que é uma indicação de que a alta afinidade aparente ao DNA é uma condição para a atividade antitumoral. Contudo, isto não parece ser uma condição suficiente, pois algumas das moléculas da série das elipticinas com valores de K_{app} maiores ou iguais a $2 \times 10^6 \text{ Mol}^{-1}$ mostram baixa atividade citotóxica e nenhum efeito antitumoral [18]. Portanto, parâmetros adicionais são necessários para explicar a atividade citotóxica diferenciada das elipticinas. Estudos físico-químicos extensivos sobre vários sistemas [3, 24] têm mostrado que é possível, em princípio, correlacionar algumas condições estereoquímicas para a previsão da possibilidade de intercalação no DNA. Estes parâmetros usualmente envolvem o tamanho, forma, carga e propriedades eletrônicas das moléculas.

Os mecanismos envolvidos na atividade citotóxica das elipticinas são multimodais e constituem, realmente, um problema muito complexo. Um estudo comparativo das propriedades geométricas e eletrônicas da elipticina e seus derivados pode nos ajudar a entender melhor alguns aspectos envolvendo o comportamento eletrônico e a seletividade biológica desta classe de moléculas. Este é o principal objetivo deste nosso trabalho.

Tabela 1.1: Informação estrutural sobre os principais derivados da elipticina (de acordo com a Figura 1.1):

Molécula	R1	R2	R6	R7	R8	R9	Abreviação
<i>Número par de elétrons</i>							
elipticina	H	-	H	H	H	H	E
9-Aminoelipticina	H	-	H	H	H	NH ₂	9-NH ₂ -E
9-Hidroxielipticina	H	-	H	H	H	OH	9-OH-E
7-Hidroxielipticina	H	-	H	OH	H	H	7-OH-E
9-Metoxielipticina	H	-	H	H	H	OCH ₃	9-OCH ₃ -E
<i>Número ímpar de elétrons</i>							
elipticinium	H	CH ₃	H	H	H	H	NME
2N-Metil-9-Hidroxielipticina	H	CH ₃	H	H	H	OH	NMHE
2N-Metil-1-Metileliptica	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	1Me-NME
2N-Metil-6N-Metileliptica	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	6Me-NME
2N-Metil-6N-Metil-9-Hidroxielipticina	H	CH ₃	CH ₃	H	H	OH	DiMe-9-OH-E

O núcleo da elipticina é composto de um porção carbazola ligada a um anel de piridina, proporcionando um composto aromático altamente hidrofóbico (Figura 1.1). Esta estrutura química relativamente simples tem permitido a síntese de mais de 70 compostos distintos [18]. Seleccionamos para estudo, entre estes, alguns dos mais promissores do ponto de vista bioquímico (Tabela 1.1).

Devido ao fato de não possuímos dados geométricos para a maior parte dos derivados da elipticina e, se levarmos em consideração que a estrutura geométrica influencia drasticamente o comportamento molecular, é necessário, em primeiro lugar, estudá-los sob o ponto de vista geométrico no sentido de podermos delinear uma metodologia comparativa entre as várias moléculas indicadas na Tabela 1.1. Este é o objeto deste capítulo.

1.2 Metodologia

O tamanho das moléculas envolvidas neste estudo não permitem o uso de métodos *ab initio*, mas elas não são suficientemente grandes para impedir o uso de métodos *semiempíricos* sofisticados como Austin Method One (AM1) [8]. O AM1 é um método *semiempírico* muito sofisticado que foi desenvolvido na tentativa de corrigir alguns das deficiências apresentadas pelo método Modified Neglect of Diatomic

Overlap (MNDO) [3], o qual tem sido largamente empregado na otimização geométrica de várias moléculas e polímeros.

No AM1, como no MNDO, todas as integrais de atração nucleares de três centros são desprezadas e todas as de dois centros são mantidas, mas a tendência do MNDO de superestimar a repulsão entre os átomos foi corrigida por uma modificação conveniente das Funções de Repulsão do Carvão (CRF) [8, 25]. O AM1 nos proporciona informações precisas sobre os comprimentos de ligação, ângulos de ligação, população de cargas, calores de formação e potenciais de ionização. Apesar das transições eletrônicas serem superestimadas (como esperado de qualquer método Hartree-Fock que empregue Zero Differential Overlap (ZDO) sem cálculos com Configuração de Interação (CI)) elas são convenientes para um estudo comparativo. Uma descrição mais detalhada destes métodos se encontra no Apêndice A.

No sentido de testar a aplicabilidade do método AM1 em prever as geometrias para o nosso problema, ou seja, ao estudo da elipticina e seus derivados, realizamos uma otimização de geometria inicial para as moléculas elipticina (E) e 9-metoxielipticina (9-OCH₃-E) e comparamos os resultados com os dados experimentais [16, 26] determinados através de difração de raios X. As Figuras 1.2 e 1.3 mostram os resultados AM1 e os resultados experimentais. Se considerarmos que nossos resultados são para moléculas isoladas e que os dados experimentais são para cristais moleculares à temperatura ambiente, a concordância entre teoria e experiência é excelente e confirma a alta qualidade dos resultados AM1.

Estes resultados sugerem, uma vez que a discrepância máxima encontrada é da ordem de 5 %, que, para um estudo comparativo das elipticinas, o AM1 é uma ferramenta apropriada. Como os resultados demonstram, a elipticina é uma molécula planar mas com a aparência de *arco* devido à inclusão de um anel pirrol no sistema tetracíclico. Para um alcalóide indol, a elipticina possui uma estrutura extremamente simples e suas interessantes propriedades biológicas motivaram

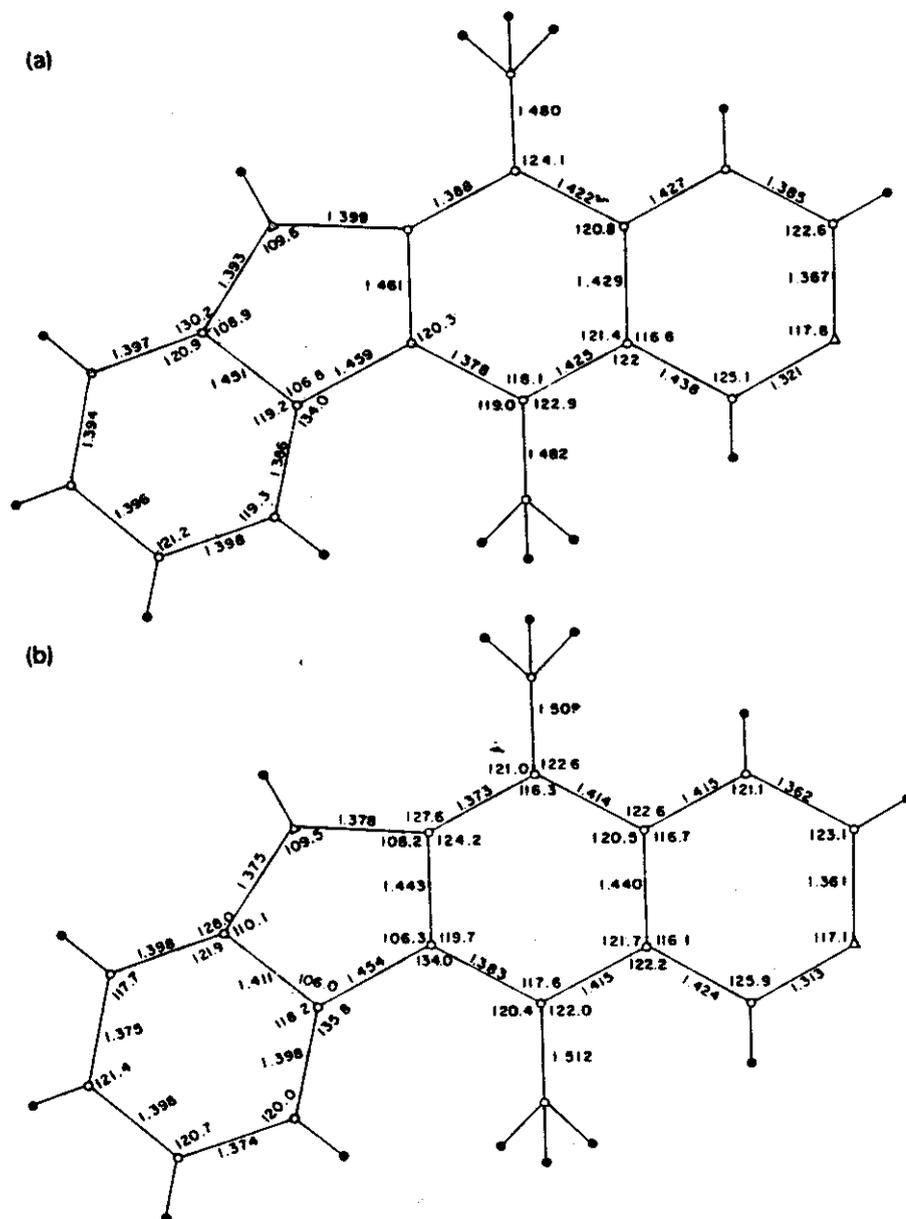


Figura 1.2: (a) Dados geométricos (comprimentos e ângulos de ligação) de cálculos AM1 para a elipticina, comparados com as mesmas quantidades para (b) dados experimentais de medidas de raios X sobre cristais moleculares de elipticina à temperatura ambiente.

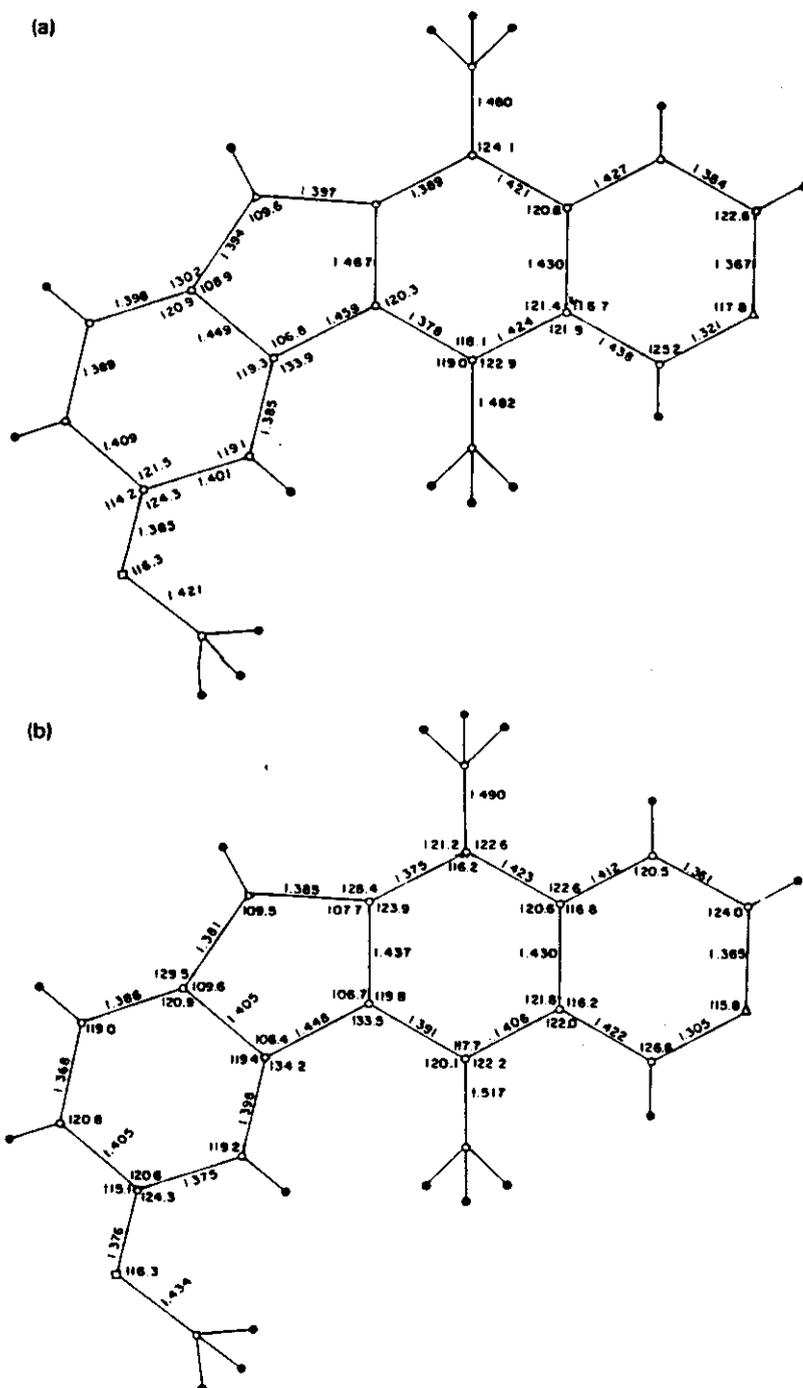


Figura 1.3: (a) Dados geométricos (comprimentos e ângulos de ligação) de cálculos AM1 para a 9-metoxielipticina, comparados com as mesmas quantidades para (b) dados experimentais de medidas de raios X sobre cristais moleculares de 9-metoxielipticina à temperatura ambiente.

vários químicos orgânicos a sugerirem modificações com o intuito de acentuar estas atividades.

A interação seletiva das elipticinas com o DNA é fortemente dependente dos campos eletrostáticos gerados no processo [27]. Este fato também é válido para outros mecanismos de ação dos complexos de elipticina. Baseados nisso, calculamos as curvas equipotenciais de densidade de cargas (Q/R) para as moléculas indicadas na Tabela 1.1. Nós usamos as populações de cargas ZDO obtidas dos cálculos AM1 para gerar os potenciais eletrostáticos moleculares para as densidades de cargas. Os caroços atômicos são considerados como cargas puntiformes e seus potenciais são então calculados. Diferenças e/ou similaridades nos potenciais eletrostáticos de diferentes moléculas podem ser usados para comparar suas atividades biológicas diferenciadas. O potencial eletrostático molecular tem sido largamente utilizado em várias áreas distintas da física e química [28, 29, 30] e tem demonstrado proporcionar bons resultados para moléculas orgânicas [31, 32].

1.3 Resultados e Discussões:

Na Tabela 1.1 resumizamos as informações estruturais da elipticina e alguns dos seus derivados considerados neste trabalho. Na Tabela 1.2 apresentamos um sumário dos cálculos AM1 os quais mostram valores para: calor de formação (kcal mol^{-1}), potencial de ionização (eV) (que nos proporciona uma idéia da energia necessária para extrair um elétron da molécula), o momento de dipolo (Debye) e a diferença em energia (eV) LUMO-HOMO (a energia do orbital molecular mais baixo desocupado menos a energia do orbital molecular mais alto ocupado) a qual nos proporciona uma idéia sobre o valor da primeira transição eletrônica.

Na Tabela 1.2 as moléculas estão agrupadas de acordo com o seus números de elétrons (par ou ímpar). Uma análise detalhada da Tabela 1.2 mostra que, com exceção do calor de formação (relacionado com a estabilidade química) e o momento de dipolo, as outras quantidades mostram valores muito similares para

Tabela 1.2: Sumário dos cálculos AM1 exibindo calor de formação (kcal mol^{-1}), potencial de ionização (eV), momento de dipolo (Debye), e diferença em energia (eV) entre LUMO e HOMO:

Molécula	Calor de Form. (kcal mol^{-1})	Potencial de Ioniz. (eV)	Momento de Dipolo (Debye)	LUMO-HOMO (eV)
<i>Número par de elétrons</i>				
E	92.54	8.06	3.44	7.31
9-NH ₂ -E	92.47	7.77	3.90	7.04
9-OH-E	49.39	7.97	2.40	7.14
7-OH-E	78.79	7.78	4.93	7.07
9-OCH ₃ -E	55.79	7.93	2.30	7.13
<i>Número ímpar de elétrons</i>				
NME	109.05	6.06	3.72	3.10
NMHE	65.55	6.10	4.99	3.05
1Me-NME	114.61	6.07	3.67	3.12
6Me-NME	110.20	6.06	3.52	3.09
DiMe-9-OH-E	66.79	6.11	4.76	3.06

as moléculas dentro de cada classe (par ou ímpar). Baseados nisto, podemos concluir que as moléculas dentro de cada classe são praticamente indistinguíveis no que concerne a suas transições eletrônicas (ver Capítulo II). Assim suas seletividades biológicas, em termos da atividade antitumoral e citotóxica, não podem ser explicadas somente em termos da densidade de estados eletrônicos moleculares.

Estes resultados sugerem que a estrutura eletrostática apurada (densidade de cargas), determinada por vínculos geométricos, deve ser mais importante para explicar a atividade biológica que a posição relativa (em energia) dos orbitais moleculares eletronicamente ativos. No sentido de verificar esta hipótese fizemos vários cálculos de curvas equipotenciais eletrostáticas (Figuras 1.4-1.8), desenhadas sobre o plano dos núcleos das moléculas.

A análise detalhada dos campos eletrostáticos aparentemente mostra que um alto K_{app} (e conseqüentemente uma atividade antitumoral mais eficiente) está diretamente correlacionada com a presença de uma alta densidade de carga sobre sítios específicos do esqueleto estrutural das moléculas, e com os valores do momento de dipolo. A presença de uma alta densidade de carga nos sítios N2 e C7, combinada com altos valores de K_{app} , parece indicar uma molécula com atividade antitumoral

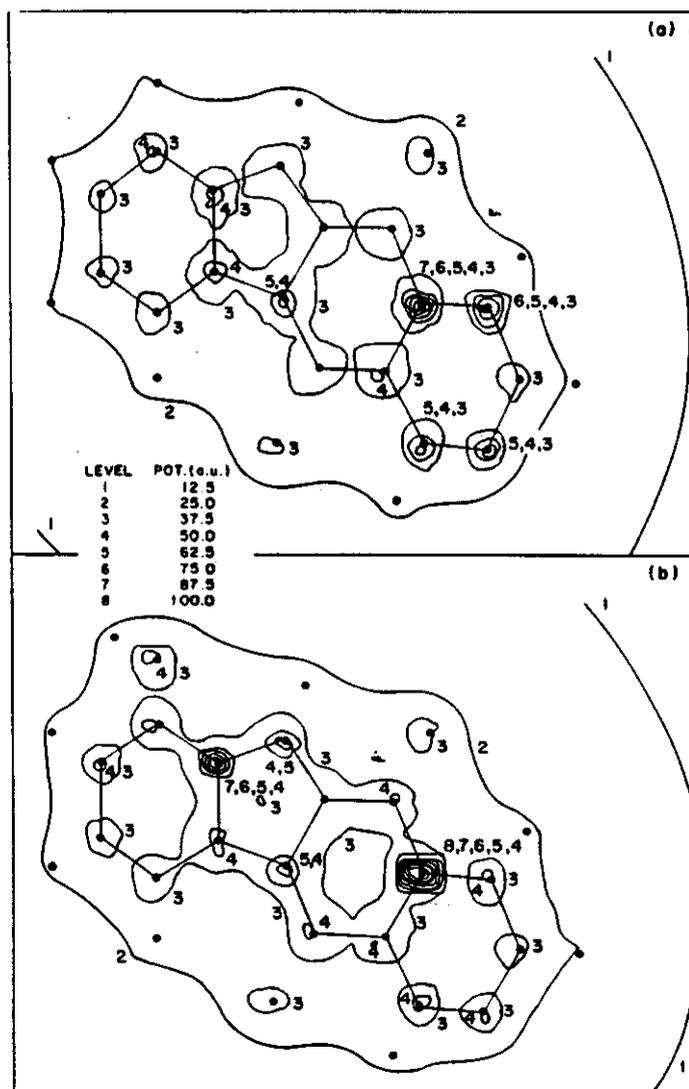


Figura 1.4: Curvas de potenciais eletrostáticos para (a) elipticina e (b) 7-Hidroxielipticina. Entre as figuras temos os níveis e os correspondentes valores para os potenciais eletrostáticos em unidades arbitrárias (u.a.).

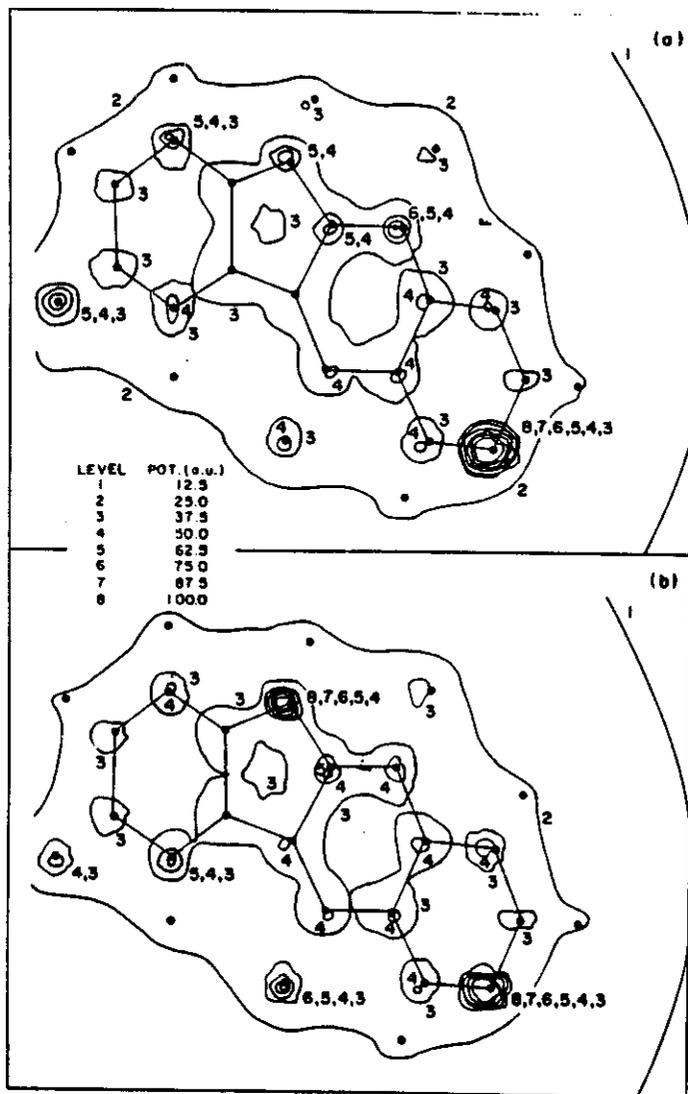


Figura 1.5: Curvas de potenciais eletrostáticos para (a) 9-Hidroxielipticina e (b) 9-Aminoelipticina. Entre as figuras temos os níveis e os correspondentes valores para os potenciais eletrostáticos em unidades arbitrárias (u.a.).

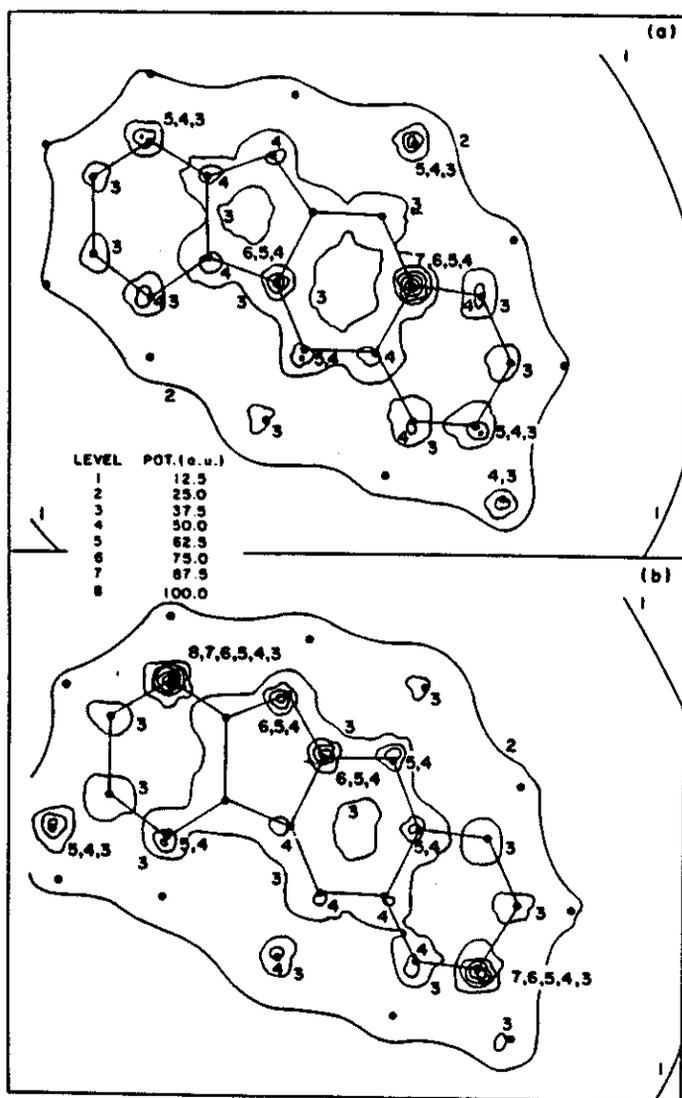


Figura 1.6: Curvas de potenciais eletrostáticos para (a) elipticinium e (b) 2N-Metil-9-Hidroxielipticina. Entre as figuras temos os níveis e os correspondentes valores para os potenciais eletrostáticos em unidades arbitrárias (u.a.).

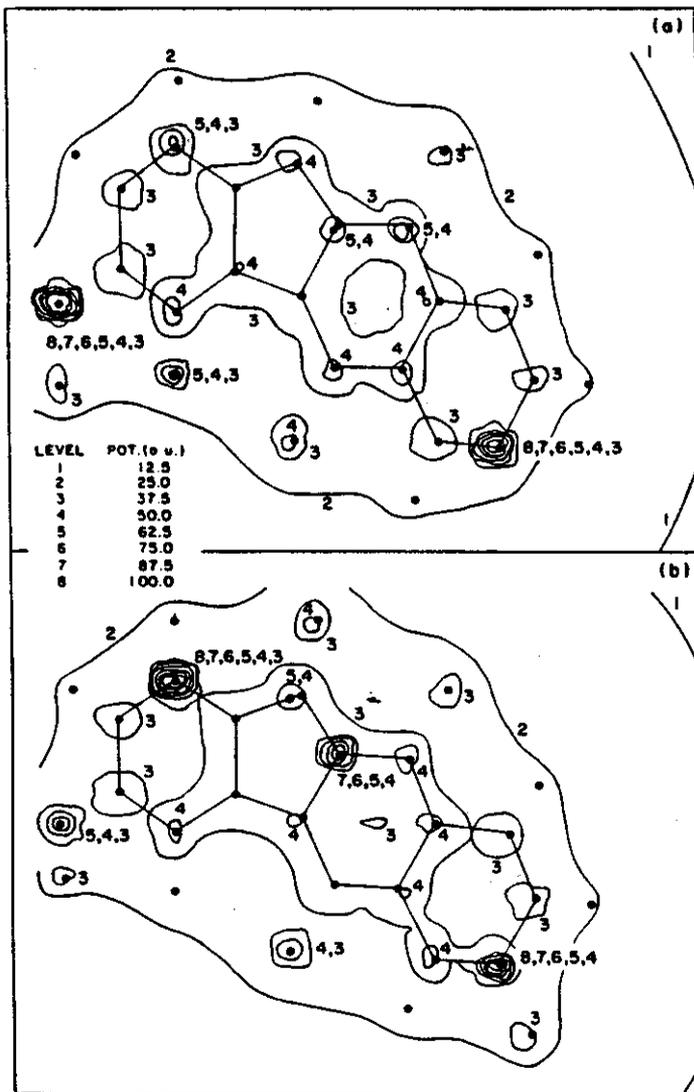


Figura 1.7: Curvas de potenciais eletrostáticos para (a) 9-Metoxielipticina e (b) 2N-Metil-6N-Metil-9-Hidroxiellipticina. Entre as figuras temos os níveis e os correspondentes valores para os potenciais eletrostáticos em unidades arbitrárias (u.a.).

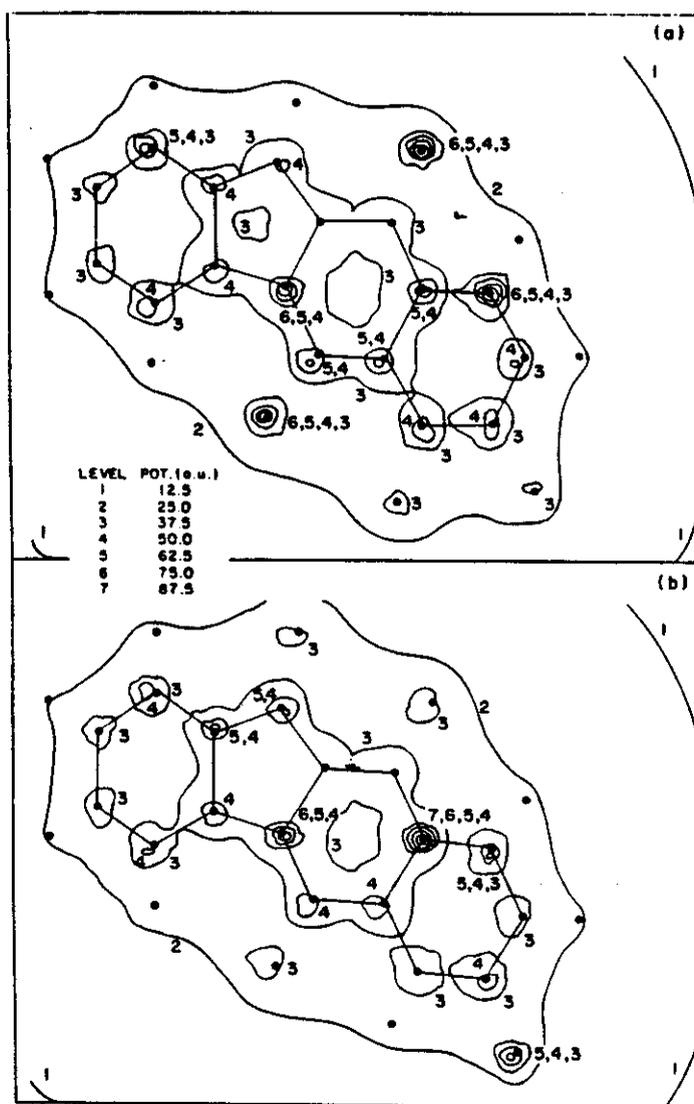


Figura 1.8: Curvas de potenciais eletrostáticos para (a) 2N-Metil-1-Metilelpticina e (b) 2N-Metil-6N-Metilelpticina. Entre as figuras temos os níveis e os correspondentes valores para os potenciais eletrostáticos em unidades arbitrárias (u.a.).

eficiente, enquanto que uma alta densidade de carga no sítio N6 parece proporcionar atividade citotóxica baixa. Por exemplo, 9-Aminoelipticina (Fig. 1.5(b)) e 7-Hidroxielipticina (Fig. 1.4(b)), as duas moléculas pertencentes à classe par de elétrons que exibem nenhuma atividade antitumoral experimental [18], possuem uma alta densidade no sítio N6. Por outro lado, as duas moléculas que mostram as maiores atividades antitumorais e citotóxicas, 9-Hidroxielipticina (Fig. 1.5(a)) e 9-Metoxielipticina (Fig. 1.7(a)), possuem uma alta densidade de carga nos sítios N2 e C7.

Outro ponto interessante é a aparente correlação com os valores de momento de dipolo. Para moléculas com um número ímpar de elétrons, o aumento no momento de dipolo aparentemente segue a ordem de incremento na atividade citotóxica experimental [18], enquanto que para moléculas com um número par de elétrons, observamos o oposto. Por exemplo, 7-Hidroxielipticina (Fig. 1.4(b)) e 9-Aminoelipticina (Fig. 1.5(b)) (classe par) possuem os maiores valores para o momento de dipolo e exibem as menores atividades citotóxicas experimentais; 2N-Metil-9-Hidroxielipticina (Fig. 1.6(b)) e 2N-Metil-6N-Metil-9-Hidroxielipticina (Fig. 1.7(b)) (classe ímpar) possuem os maiores momentos de dipolo e exibem as maiores atividades citotóxicas experimentais.

Um sumário desta análise é mostrado na Tabela 1.3, onde indicamos os sítios ativos e a evidencia experimental para a presença ou ausência de citotoxicidade. Os valores experimentais para K_{app} também são indicados quando disponíveis [18]. Valores para K_{app} maiores que 10^5 M^{-1} indicam uma alta afinidade com o DNA, uma condição necessária (mas não suficiente) para a atividade antitumoral ou citotóxica, como demonstrado em experiências sobre células de Leucemia L1210 [17, 18].

Apesar de nossos resultados serem preliminares e restritos a poucas moléculas, eles sugerem que é possível em princípio, baseado na estrutura química simples das elipticinas, aumentar suas eficiências antitumoral e citotóxica através de modi-

Tabela 1.3: Sumário da relação entre sítios ativos, momento de dipolo, evidência experimental [12], afinidade aparente K_{app} e nossas conclusões sobre o grau de atividade citotóxica de cada molécula estudada: (C significa citotóxica, NC não citotóxica e HC altamente citotóxica)

Molécula	K_{app} (10^6 M^{-1})	Dipolo (Debye)	Sítios Ativos	Evidência experimental	Nossas Conclusões
<i>Número par de elétrons</i>					
E	0.15	3.44	C1,C4,N2	HC	C
9-NH ₂ -E	2.00	3.90	C10,N2,N6	NC	NC
9-OH-E	2.00	2.40	C7,N2,N6	HC	C>
7-OH-E	-	4.93	N6	NC	NC
9-OCH ₃ -E	-	2.30	C7,N2	HC	C>
<i>Número ímpar de elétrons</i>					
NME	0.40	3.72	C7,N2	C	C>
NMHE	1.10	4.99	C7,C10,N2,N6	HC	C>
1Me-NME	0.40	3.67	C4,C7	C	C<
6Me-NME	1.00	3.52	C4,N6	C	NC
DiMe-9-OH-E	14.00	4.76	C7,N2,N6	HC	C>

ficações estruturais que incrementem a densidade de carga nos sítios N2 e C7, e possivelmente outros sítios ativos, associado com o incremento ou decréscimo no momento de dipolo, dependendo da classe de moléculas que estamos tratando. Este é, pelo que nós conhecemos, o primeiro estudo teórico baseado em cálculos sofisticados de orbitais moleculares relatando a correlação entre índices eletrônicos e a seletividade biológica das elipticinas.

1.4 Sumário e Conclusões:

Nossos resultados mostram que é possível correlacionar alguns índices eletrônicos com a seletividade biológica exibida pelas elipticinas. Observamos que para moléculas apresentando camadas eletrônicas abertas (número ímpar de elétrons) os valores de momento de dipolo seguem aparentemente a mesma ordem de incremento da observada atividade antitumoral e citotóxica experimental; para as moléculas de camadas eletrônicas fechadas (número par de elétrons) o oposto é observado.

Outro resultado importante que surgiu de nossos cálculos é a aparente correlação de um alto K_{app} (uma condição necessária mas não suficiente para altas

atividades citotóxicas e antitumoral) com a presença de altas densidades de cargas em sítios ativos específicos (N2 e C7). Em contraste, se uma alta densidade de cargas é observada no sítio N6 (sem densidade de cargas de mesma magnitude sobre os sítios N2 e C7) a molécula provavelmente não é citotóxica.

Baseado na estrutura simples das elipticinas, os resultados acima sugerem um mecanismo para aumentar suas atividades antitumorais e citotóxicas através de modificações estruturais químicas convenientes; aumento de densidade de cargas nos sítios ativos N2 e C7 com as mudanças apropriadas no momento de dipolo.

Capítulo 2

UM ESTUDO ESPECTROSCÓPICO COM O INDO/CI

2.1 Introdução:

No capítulo anterior nós mostramos, de forma precisa, a existência de uma correlação entre propriedades eletrônicas (vínculos geométricos) e o comportamento biológico das elipticinas observado experimentalmente. Em outras palavras, foi possível estabelecer de forma indubitável uma correlação *estrutura-atividade*.

Um dos fatores que limitam a eficiência de drogas do ponto de vista biológico é a quantidade de energia envolvida nas transições espectroscópicas e nas reações químicas de transferência de elétrons (doador-aceitador). A obtenção de informações sobre esses processos pode fornecer dados importantes para uma melhor compreensão dos mecanismos biológicos a nível molecular. Este estudo é o objetivo deste capítulo.

Embora o AM1 forneça bons resultados para a geometria e calor de formação, fornece apenas valores comparativos razoáveis para as transições eletrônicas, que em geral (como comum para métodos Hartree-Fock sem correção de CI (Configuration Interaction)) são superestimadas. Para obtermos uma descrição mais

realista dos espectros de excitação, a utilização de um método mais adequado se faz necessária. Nós escolhemos para este estudo uma versão do INDO/S (Intermediate Neglect of Differential Overlap) desenvolvida por Ridley e Zerner [9] (ver Anexo II) especialmente para tratar moléculas orgânicas conjugadas. Este estudo nos permitirá além de obter uma boa descrição do espectro de excitação, avaliar o custo energético de remover ou adicionar elétrons às moléculas de elipticina, a qual é uma informação biológica relevante.

2.2 Metodologia:

A versão do INDO/S-CI que utilizamos para este estudo permite o cálculo CI com mais de 200 configurações, incluindo excitações simples e duplas. Essa versão foi desenvolvida usando especificamente uma descrição realista do espectro de excitação de moléculas orgânicas, especialmente na faixa do ultravioleta.

O uso do INDO pressupõe que tenhamos conhecimento detalhado da estrutura molecular, em outras palavras, conhecimento *a priori* da geometria molecular através de dados experimentais (via cristalografia) ou, como é o nosso caso, através de cálculos teóricos precisos. Assim, utilizamos os resultados geométricos oriundos dos cálculos AM1 como entradas para os cálculos espectroscópicos do INDO. Os cálculos com o INDO foram efetuados para moléculas neutras e carregadas (íons no estado carregado $+e$ ou $-e$, onde e é a carga eletrônica) mostradas na Tabela 2.1. Todos os cálculos incluem excitações simples e duplas, com uma média de 200 configurações. Através da análise dos valores de energia total para os íons e moléculas neutras (ou seja, observando a diferença entre estes valores) é possível determinar o custo em energia para os processos de perda e captura eletrônica.

2.3 Resultados e Discussões:

A Tabela 2.1 apresenta um sumário dos resultados INDO/S para as moléculas neutras, agrupadas de acordo com o número de elétrons (par ou ímpar). Estão

Tabela 2.1: Sumário dos resultados de cálculos INDO para as moléculas neutras listadas na Tabela 2.1:

Molécula	Ene. Total (eV)	HOMO (eV)	LUMO (eV)	LUMO-HOMO (eV)	Momento Dip. (D)	Momento Dip.(AM1)
<i>Nº par de elétrons</i>						
E	-3314.818	-7.123	-0.193	6.930	4.265	3.44
9-NH ₂ -E	-3572.082	-6.946	-0.181	6.765	4.668	3.90
9-OH-E	-3646.777	-7.098	-0.273	6.825	2.584	2.40
7-OH-E	-3650.873	-7.031	-0.178	6.853	5.734	4.93
9-OCH ₃ -E	-3840.455	-7.065	-0.248	6.817	2.563	2.30
<i>Nº ímpar de elétrons</i>						
NME	-3535.403	-6.738	0.097	6.835	2.041	3.72
NMHE	-3867.717	-6.772	0.034	6.806	3.757	4.99
1Me-NME	-3729.413	-6.741	0.132	6.873	1.904	3.67
6Me-NME	-3731.873	-6.733	0.116	6.849	1.946	3.52
DiMe-9-OH-E	-4063.658	-6.755	0.059	6.814	3.652	4.76

indicadas as energias dos orbitais moleculares ativos, isto é, o orbital mais alto ocupado (HOMO) e o orbital mais baixo desocupado (LUMO), a diferença em energia (LUMO-HOMO), o que nos dá uma idéia do valor da primeira transição eletrônica (como esperado este resultado Hartree-Fock sem a correção de CI é superestimado). Os valores da energia total CI e o momento de dipolo também estão indicados na Tabela 2.1, junto com o momento de dipolo AM1 a título de comparação.

Uma análise detalhada dos dados da Tabela 2.1 mostra que, com exceção da energia total (a qual está relacionada com a estabilidade química) e dos valores para o momento de dipolo, os outros parâmetros possuem valores muito similares para as moléculas dentro de cada classe (número par ou ímpar de elétrons). Assim podemos concluir que as moléculas dentro de cada classe são praticamente indistinguíveis em relação às suas transições eletrônicas, e assim suas seletividades biológicas não podem ser explicadas somente em termos da densidade de estados eletrônicos moleculares.

A respeito dos valores de momento de dipolo (calculados de forma bastante diferente no AM1 e no INDO), as conclusões obtidas no capítulo anterior ligando estas quantidades com a atividade citotóxica parece ser confirmada. Em outras

Tabela 2.2: Sumário dos resultados de cálculos INDO para as moléculas carregadas negativamente listadas na Tabela 2.1:

Molécula	Energia Total (eV)	HOMO (eV)	LUMO (eV)	LUMO-HOMO (eV)	Ganho Energético (eV)
<i>Número par de elétrons</i>					
E	-3315.119	-1.274	3.556	4.830	0.301
9-NH ₂ -E	-3572.382	-1.274	3.572	4.846	0.300
9-OH-E	-3647.150	-1.368	3.486	4.854	0.373
7-OH-E	-3651.166	-1.248	3.621	4.869	0.293
9-OCH ₃ -E	-3840.808	-1.348	3.509	4.857	0.353
<i>Número ímpar de elétrons</i>					
NME	-3535.405	-0.712	3.523	4.235	0.002
NMHE	-3867.780	-0.756	3.442	4.198	0.063
1Me-NME	-3729.353	-0.695	3.511	4.206	-0.060
6Me-NME	-3731.870	-0.715	3.542	4.257	-0.030
DiMe-9-OH-E	-4063.731	-0.774	3.461	4.235	0.073

palavras, para moléculas com um número ímpar de elétrons, um incremento no momento de dipolo é acompanhado também por um acréscimo na atividade citotóxica observada [18], enquanto que para moléculas com um número par de elétrons um comportamento oposto é observado. A única divergência dos comportamentos dos resultados INDO e AM1 é para 1Me-NME e 6Me-NME. Entretanto, como estas moléculas exibem baixa ou nenhuma atividade citotóxica, respectivamente, as conclusões gerais continuam válidas.

Os resultados para as moléculas carregadas são mostrados nas Tabelas 2.2 e 2.3. O custo em termos de energia para a captura ou perda eletrônica é também indicado. Os valores para o momento de dipolo não são exibidos uma vez que o cálculo desta quantidade para moléculas carregadas com a versão dos métodos AM1 e INDO que utilizamos não está implementado.

A análise dos dados nas Tabelas 2.2 e 2.3 mostram que, como as moléculas neutras, os íons exibem o mesmo comportamento eletrônico dentro de cada classe (número par ou ímpar de elétrons), e com respeito a seus níveis eletrônicos ativos elas são praticamente indistinguíveis.

Com relação ao custo energético para adicionar ou remover elétrons, as moléculas exibem comportamento distinto se elas possuem número par ou ímpar de

Tabela 2.3: Sumário dos resultados de cálculos INDO para as moléculas carregadas positivamente listadas na Tabela 2.1:

Molécula	Energia Total (eV)	HOMO (eV)	LUMO (eV)	LUMO-HOMO (eV)	Ganho Energético (eV)
<i>Número par de elétrons</i>					
E	-3307.735	-11.388	-4.210	7.178	-7.083
9-NH ₂ -E	-3565.169	-10.947	-3.797	7.150	-6.913
9-OH-E	-3639.693	-11.120	-4.081	7.039	-7.084
7-OH-E	-3643.895	-11.326	-3.798	7.528	-6.978
9-OCH ₃ -E	-3833.411	-11.045	-4.021	7.024	-7.044
<i>Número ímpar de elétrons</i>					
NME	-3530.102	-10.330	-4.561	5.769	-5.301
NMHE	-3862.433	-10.148	-4.593	5.555	-5.284
1Me-NME	-3724.191	-10.252	-4.433	5.819	-5.222
6Me-NME	-3726.592	-10.207	-4.538	5.669	-5.281
DiMe-9-OH-E	-4058.334	-10.056	-4.575	5.481	-5.324

elétrons. Como pode ser visto da Tabela 2.2, todas as moléculas com camada eletrônica fechada ganham estabilidade em energia (aproximadamente 0.3 eV) quando capturam um elétron, enquanto que moléculas com camada eletrônica aberta geralmente têm um menor ganho energético, e duas delas (1Me-NME e 6Me-NME) perdem energia na captura eletrônica. Entretanto, considerando os baixos valores necessários para este processo, nossos cálculos indicam fortemente que estas moléculas são aceitadoras moderadas de elétrons.

Já para o custo energético em remover um elétron, os valores listados na Tabela 2.3 indicam que este custo é alto: aproximadamente 7 eV para moléculas com camada eletrônica fechada e aproximadamente 5 eV para moléculas com camada aberta. Estes resultados demonstram que as elipticinas não agem como doadoras de elétrons. É interessante notar que grande estabilidade é obtida pela adição de um elétron a moléculas com camada aberta. Quando as moléculas incorporam um elétron a diferença LUMO-HOMO (Hartree-Fock) decresce aproximadamente 2 eV, em comparação com os mesmos valores para moléculas neutras. Quando um elétron é removido, a diferença LUMO-HOMO decresce somente por 1.0-1.6 eV para moléculas com camada aberta e decresce ao redor de 0.3 eV para moléculas com camada fechada.

O fato de que as elipticinas mostram um ganho energético para captura eletrônica parece estar consistente com alguns modelos [27] que têm sido propostos para a seletividade biológica das elipticinas, relacionada com a intercalação com o DNA e reações químicas formando ligações covalentes. Esperamos que o efeito de captura eletrônica transforme as elipticinas em agentes citotóxicos e antitumorais mais eficientes.

Um resumo dos resultados de cálculos CI para as moléculas listadas na Tabela 2.1 é mostrado nas Tabelas 2.4, 2.5 e 2.6. Os valores de energia para as duas primeiras transições eletrônicas, a simetria dominante para os orbitais moleculares eletronicamente ativos e as contribuições dominantes para as transições eletrônicas são mostradas. Estas Tabelas exibem resultados para moléculas neutras tanto para camadas eletrônicas fechadas como abertas, junto com resultados para os íons correspondentes.

Uma análise sistemática dos dados nas Tabelas 2.4, 2.5 e 2.6 mostra que para moléculas neutras a primeira transição é ao redor de 3.7 eV para moléculas com camada fechada, e ao redor de 1.2 eV para moléculas com camada aberta. Quando um elétron é adicionado, este valor cai abruptamente para 0.6-0.8 eV para todas as moléculas; entretanto quando um elétron é removido a resposta eletrônica depende da classe de moléculas (número par ou ímpar de elétrons). Para moléculas com um número par de elétrons a primeira transição vai para 0.6-0.9 eV, enquanto que para segunda transição estes valores são 2.0-2.5 eV. Estes resultados parecem estar em boa concordância com alguns dados experimentais disponíveis; por exemplo, o valor calculado para a primeira transição da elipticina é 3.7 eV, quando o primeiro máximo observado em um espectro de absorção experimental para a elipticina dissolvida em etanol é 3.6 eV [33]. Um aspecto importante que pode ser visualizado a partir das Tabelas 2.4, 2.5 e 2.6 é que os orbitais moleculares eletronicamente ativos são principalmente do tipo π , como era de se esperar a partir do núcleo planar das elipticinas. Podemos notar ainda que as excitações duplas são importantes

e que as primeiras transições eletrônicas são dominadas principalmente por orbitais de simetria π . Estes resultados são importantes se considerarmos processos de empilhamento, uma vez que compostos policíclicos planares como as elipticinas tendem a formar agregados. À parte das núvens π favorecerem o empilhamento vertical, supomos que forças específicas oriundas dos átomos de nitrogênio mantêm os agregados. Estes resultados estão de acordo com os obtidos por Sizum et al. [17].

2.4 Sumário e Conclusões:

A elipticina e seus derivados são moléculas com atividades citotóxicas e antitumorais, que têm sido utilizadas no tratamento do câncer humano. Neste capítulo fizemos um estudo INDO/S-CI, usando uma versão INDO especialmente desenvolvida para tratar moléculas orgânicas. Todos os cálculos incluem excitações duplas e simples e em média 200 configurações. Os dados geométricos iniciais foram obtidos de cálculos prévios (Capítulo I) com o AM1 [34].

Nossos resultados INDO para os valores de momento de dipolo concordam, em geral, com os resultados obtidos dos cálculos AM1 no capítulo anterior: observamos que para moléculas com camadas eletrônicas abertas (isto é, número ímpar de elétrons) os valores para o momento de dipolo crescem com a atividade antitumoral e citotóxica experimentalmente observada, enquanto que para moléculas com camadas eletrônicas fechadas (isto é, número par de elétrons) o comportamento oposto é observado.

Outro resultado importante que provém de nossos cálculos INDO é a correlação observada entre o ganho energético sob captura eletrônica e as atividades citotóxica e antitumoral. As moléculas que exibem maiores ganhos energéticos estão entre as mais citotóxicas.

Os valores CI para a primeira transição eletrônica nas elipticinas são relativamente altos (aproximadamente 3,7 eV) para moléculas neutras com camada

eletrônica fechada, que estão em boa concordância com resultados experimentais [33]. Entretanto, moléculas neutras com camada aberta possuem valores baixos de primeira transição eletrônica (aproximadamente 1,2 eV), os quais são compatíveis com o comportamento de semicondutores orgânicos. Para os íons negativos (camada fechada ou aberta), a primeira transição eletrônica é aproximadamente 0,7 eV, enquanto que para íons positivos ela varia de 0,6-0,9 eV para moléculas com camada fechada e é aproximadamente 2,0 eV para moléculas com camada aberta. Os resultados CI também exibem que as excitações duplas têm contribuições dominantes de orbitais de simetria tipo π , as quais estão de acordo com alguns dados obtidos em experiências de deslocamento químico [17].

Finalmente, de acordo com os resultados combinados de AM1 e INDO e as estruturas simples das elípticas, acreditamos que seja possível, em princípio, aumentar a atividade antitumoral e citotóxica destas moléculas através de modificações estruturais convenientes que combinem: (i) um incremento na densidade de cargas nos sítios ativos N_2 e C_7 com a conseqüente modificação (incremento ou decréscimo) no momento de dipolo, e (ii) um ganho energético sob captura eletrônica. Estudos experimentais são necessários para testar esta hipótese.

Os resultados obtidos neste capítulo mostram que embora as moléculas dentro de cada classe apresentem algumas grandezas, como as primeiras absorções óticas, praticamente indistinguíveis, não permitindo estabelecer uma correlação direta com a seletividade biológica, o uso de grandezas físicas simples como o momento de dipolo e o potencial eletrostático permitiu a construção de um modelo para correlacionar aspectos físicos das moléculas com o seu comportamento biológico. Os resultados obtidos são altamente satisfatórios, têm uma capacidade preditiva que pode ser utilizada para reduzir custos e ganhar tempo no desenvolvimento de novos derivados da elíptica, e, podem ser usados em princípio para outras classes de compostos orgânicos planares.

Nós acreditamos que desenvolvemos uma nova metodologia teórica para a abor-

dagem do problema *estrutura-atividade* de moléculas com atividade anticancerígena e antitumoral como as elipticinas. Embora novos e detalhados estudos experimentais se façam necessários para a validação da metodologia, experimentos realizados pelo grupo da Profa. Iris Torriani [11] de dispersão das elipticinas através de membranas artificiais dão suporte aos nossos resultados.

O uso combinado do AM1 (geometrias e curvas de potenciais eletrostáticos) com o INDO/S-CI parece ser um ferramental muito eficiente para se fazer estudos comparativos de estruturas eletrônicas de materiais orgânicos de interesse biológico. O desenvolvimento de novas técnicas permitindo o cálculo de efeitos produzidos sobre a estrutura eletrônica pela presença de solventes e campo elétrico externo [34, 35] pode tornar esses métodos muito mais úteis para o estudo de moléculas biológicas, nas quais estes aspectos são muito importantes. Este é o objetivo do próximo capítulo.

Tabela 2.4: Resumo dos resultados de cálculos CI para as moléculas neutras consideradas na Tabela 2.1 e seus íons:

Molécula	Primeiras Excitações	Simetria Orbital e Principais Contribuições
<i>Número par de elétrons</i>		
E	Orbital	42 43 44 45 46 ! 47 48 49 50 51
	Simetria	1σ 4π 3π 2π 1π 1π* 2π* 3π* 4π* 5π*
	Prim. 3.729	-0.543 2π-1π*>-0.660 1π-2π*>
E ⁻	Segu. 4.048	0.819 1π-1π*>+0.389 1π-2π*>
	Orbital	43 44 45 46 47 ! 48 49 50 51 52
	Simetria	5π 4π 3π 2π 1π 1π* 2π* 3π* 4π* 5π*
E ⁺	Prim. 0.724	0.867 1π-1π*>-0.340 1π-3π*>
	Segu. 1.434	-0.882 1π-1π*>+0.270 2π-2π*>
	Orbital	42 43 44 45 46 ! 47 48 49 50 51
9-NH ₂ -E	Simetria	1σ 4π 3π 2π 1π 1π* 2π* 3π* 4π* 5π*
	Prim. 0.811	0.154 3π-1π>+0.926 2π-1π>
	Segu. 1.505	-0.929 3π-1π>+0.144 2π-1π>
9-NH ₂ -E ⁻	Orbital	45 46 47 48 49 ! 50 51 52 53 54
	Simetria	1σ 4π 3π 2π 1π 1π* 2π* 3π* 4π* 5π*
	Prim. 3.649	-0.574 1π-1π*>-0.558 1π-2π*>
9-NH ₂ -E ⁺	Segu. 3.946	0.687 1π-1π*>-0.533 1π-2π*>
	Orbital	46 47 48 49 50 ! 51 52 53 54 55
	Simetria	5π 4π 3π 2π 1π 1π* 2π* 3π* 4π* 5π*
9-OH-E	Prim. 0.741	-0.868 1π-1π*>+0.338 1π-3π*>
	Segu. 1.509	-0.879 1π-2π*>-0.266 2π-2π*>
	Orbital	45 46 47 48 49 ! 50 51 52 53 54
9-OH-E ⁻	Simetria	1σ 4π 3π 2π 1π 1π* 2π* 3π* 4π* 5π*
	Prim. 0.955	-0.475 3π-1π>-0.820 2π-1π>
	Segu. 1.134	0.841 3π-1π>-0.469 2π-1π>
9-OH-E ⁺	Orbital	45 46 47 48 49 ! 50 51 52 53 54
	Simetria	1σ 4π 3π 2π 1π 1π* 2π* 3π* 4π* 5π*
	Prim. 3.685	-0.504 1π-1π*>-0.604 1π-2π*>
7-OH-E	Segu. 3.995	0.745 1π-1π*>-0.480 1π-2π*>
	Orbital	46 47 48 49 50 ! 51 52 53 54 55
	Simetria	5π 4π 3π 2π 1π 1π* 2π* 3π* 4π* 5π*
7-OH-E ⁻	Prim. 0.741	-0.870 1π-1π*>+0.328 1π-3π*>
	Segu. 1.462	0.872 1π-2π*>+0.276 2π-2π*>
	Orbital	45 46 47 48 49 ! 50 51 52 53 54
7-OH-E ⁺	Simetria	1σ 4π 3π 2π 1π 1π* 2π* 3π* 4π* 5π*
	Prim. 0.920	0.618 3π-1π>-0.739 2π-1π>
	Segu. 1.255	0.744 3π-1π>+0.601 2π-1π>
9-OCH ₃ -E	Orbital	45 46 47 48 49 ! 50 51 52 53 54
	Simetria	1σ 4π 3π 2π 1π 1π* 2π* 3π* 4π* 5π*
	Prim. 3.635	-0.603 1π-1π*>+0.466 1π-2π*>
9-OCH ₃ -E ⁻	Segu. 4.017	0.634 1π-1π*>+0.590 1π-2π*>
	Orbital	46 47 48 49 50 ! 51 52 53 54 55
	Simetria	5π 4π 3π 2π 1π 1π* 2π* 3π* 4π* 5π*
9-OCH ₃ -E ⁺	Prim. 0.830	0.871 1π-1π*>+0.314 1π-3π*>
	Segu. 1.448	0.882 1π-2π*>+0.257 2π-2π*>
	Orbital	45 46 47 48 49 ! 50 51 52 53 54
9-OCH ₃ -E ⁻	Simetria	1σ 4π 3π 2π 1π 1π* 2π* 3π* 4π* 5π*
	Prim. 0.649	-0.166 3π-1π>-0.927 2π-1π>
	Segu. 1.393	-0.945 3π-1π>+0.158 2π-1π>
9-OCH ₃ -E ⁺	Orbital	48 49 50 51 52 ! 53 54 55 56 57
	Simetria	1σ 4π 3π 2π 1π 1π* 2π* 3π* 4π* 5π*
	Prim. 3.686	-0.613 1π-2π*>+0.495 2π-1π*>
9-OCH ₃ -E ⁺	Segu. 3.984	-0.757 1π-1π*>-0.467 1π-2π*>

Tabela 2.5: Resumo dos resultados de cálculos CI para as moléculas neutras consideradas na Tabela 2.1 e seus íons (Continuação da Tabela 2.4):

Molécula	Primeiras Excitações	Simetria Orbital e Principais Contribuições
<i>Número par de elétrons</i>		
9-OCH ₃ -E ⁻	Orbital	49 50 51 52 53 ! 54 55 56 57 58
	Simetria	5π 4π 3π 2π 1π 1π* 2π* 3π* 4π* 5π*
	Prim. 0.741	0.869 1π-1π*>-0.333 1π-3π*>
	Segu. 1.474	-0.879 1π-2π*>-0.277 2π-2π*>
9-OCH ₃ -E ⁺	Orbital	48 49 50 51 52 ! 53 54 55 56 57
	Simetria	1σ 4π 3π 2π 1π 1π* 2π* 3π* 4π* 5π*
	Prim. 0.925	0.674 3π-1π>+0.692 2π-1π>
	Segu. 1.234	-0.696 3π-1π>+0.657 2π-1π>
<i>Número ímpar de elétrons</i>		
NME	Orbital	46 47 48 49 50 ! 51 52 53 54 55
	Simetria	5π 4π 3π 2π 1π 1π* 2π* 3π* 4π* 5π*
	Prim. 1.247	0.631 1π-1π*>+0.393 1π-3π*>
	Segu. 2.219	-0.439 1π-2π*>-0.411 1π-4π*>
NME ⁻	Orbital	46 47 48 49 50 ! 51 52 53 54 55
	Simetria	5π 4π 3π 2π 1π 1π* 2π* 3π* 4π* 5π*
	Prim. 0.737	-0.892 1π-1π*>+0.292 1π-3π*>
	Segu. 1.444	-0.885 1π-2π*>+0.197 1π-1π 2π*-4π*>
NME ⁺	Orbital	45 46 47 48 49 ! 50 51 52 53 54
	Simetria	5π 4π 3π 2π 1π 1π* 2π* 3π* 4π* 5π*
	Prim. 2.471	0.171 3π-1π*>-0.933 1π-1π*>
	Segu. 3.012	-0.799 2π-1π*>-0.454 1π-2π*>
NMHE	Orbital	49 50 51 52 53 ! 54 55 56 57 58
	Simetria	5π 4π 3π 2π 1π 1π* 2π* 3π* 4π* 5π*
	Prim. 1.254	0.632 3π-1π*>-0.246 1π-1π*>
	Segu. 2.218	-0.426 1π-2π*>+0.407 1π-4π*>
NMHE ⁻	Orbital	49 50 51 52 53 ! 54 55 56 57 58
	Simetria	5π 4π 3π 2π 1π 1π* 2π* 3π* 4π* 5π*
	Prim. 0.733	0.892 1π-1π*>-0.284 1π-3π*>
	Segu. 1.455	-0.879 1π-2π*>-0.196 1π-1π 2π*-4π*>
NMHE ⁺	Orbital	48 49 50 51 52 ! 53 54 55 56 57
	Simetria	5π 4π 3π 2π 1π 1π* 2π* 3π* 4π* 5π*
	Prim. 2.240	-0.924 1π-1π*>+0.152 1π-1π 1π*-2π*>
	Segu. 2.899	-0.805 2π-1π*>-0.410 1π-2π*>
1Me-NME	Orbital	49 50 51 52 53 ! 54 55 56 57 58
	Simetria	5π 4π 3π 2π 1π 1π* 2π* 3π* 4π* 5π*
	Prim. 1.307	-0.605 1π-1π*>-0.368 1π-3π*>
	Segu. 2.260	0.453 1π-2π*>-0.374 1π-4π*>
1Me-NME ⁻	Orbital	49 50 51 52 53 ! 54 55 56 57 58
	Simetria	5π 4π 3π 2π 1π 1π* 2π* 3π* 4π* 5π*
	Prim. 0.687	-0.889 1π-1π*>+0.288 1π-3π*>
	Segu. 1.424	-0.883 1π-2π*>+0.214 1π-1π 2π*-4π*>
1Me-NME ⁺	Orbital	48 49 50 51 52 ! 53 54 55 56 57
	Simetria	5π 4π 3π 2π 1π 1π* 2π* 3π* 4π* 5π*
	Prim. 2.537	0.187 3π-1π*>-0.928 1π-1π*>
	Segu. 3.055	-0.795 2π-1π*>+0.455 1π-2π*>
6Me-NME	Orbital	49 50 51 52 53 ! 54 55 56 57 58
	Simetria	5π 4π 3π 2π 1π 1π* 2π* 3π* 4π* 5π*
	Prim. 1.258	-0.635 1π-1π*>+0.393 1π-3π*>
	Segu. 2.215	-0.442 1π-2π*>-0.395 1π-4π*>
6Me-NME ⁻	Orbital	49 50 51 52 53 ! 54 55 56 57 58
	Simetria	5π 4π 3π 2π 1π 1π* 2π* 3π* 4π* 5π*
	Prim. 0.740	0.893 1π-1π*>+0.288 1π-3π*>
	Segu. 1.456	0.889 1π-2π*>-0.199 1π-1π 2π*-4π*>

Tabela 2.6: Resumo dos resultados de cálculos CI para as moléculas neutras consideradas na Tabela 2.1 e seus íons (Continuação da Tabela 2.4):

Molécula	Primeiras Excitações	Simetria Orbital e Principais Contribuições
<i>Número ímpar de elétrons</i>		
6Me-NME ⁺	Orbital	48 49 50 51 52 ! 53 54 55 56 57
	Simetria	5 π 4 π 3 π 2 π 1 π 1 π^* 2 π^* 3 π^* 4 π^* 5 π^*
	Prim. 2.346	-0.935 1 π -1 π^* >-0.166 1 π -1 π 1 π^* -2 π^* >
DiMe-9-OH-E	Segu. 2.937	0.799 2 π -1 π^* >+0.462 1 π -2 π^* >
	Orbital	52 53 54 55 56 ! 57 58 59 60 61
	Simetria	5 π 4 π 3 π 2 π 1 π 1 π^* 2 π^* 3 π^* 4 π^* 5 π^*
DiMe-9-OH-E ⁻	Prim. 1.280	-0.635 1 π -1 π^* >-0.407 1 π -3 π^* >
	Segu. 2.200	0.434 1 π -2 π^* >+0.393 1 π -4 π^* >
	Orbital	52 53 54 55 56 ! 57 58 59 60 61
DiMe-9-OH-E ⁺	Simetria	5 π 4 π 3 π 2 π 1 π 1 π^* 2 π^* 3 π^* 4 π^* 5 π^*
	Prim. 0.754	0.894 1 π -1 π^* >-0.279 1 π -3 π^* >
	Segu. 1.474	0.883 1 π -2 π^* >-0.197 1 π -1 π 2 π^* -4 π^* >
DiMe-9-OH-E ⁺	Orbital	51 52 53 54 55 ! 56 57 58 59 60
	Simetria	5 π 4 π 3 π 2 π 1 π 1 π^* 2 π^* 3 π^* 4 π^* 5 π^*
	Prim. 2.241	-0.932 1 π -1 π^* >-0.158 1 π -1 π 1 π^* -2 π^* >
	Segu. 2.939	0.759 2 π -1 π^* >-0.516 1 π -2 π^* >

Capítulo 3

ELIPTICINAS EM SOLUÇÃO

3.1 Introdução:

Em sistemas densos as interações intermoleculares são significantivas, o que pode acarretar mudanças dramáticas na estrutura eletrônica e geométrica das moléculas constituintes em contraste com as moléculas isoladas. A maioria dos métodos mecânico-quânticos padrões têm sido desenvolvidos para moléculas em fase gasosa, e uma comparação direta dos resultados teóricos para moléculas isoladas e dados experimentais de sistemas densos não é possível; não importando se os resultados provêm de cálculos *ab initio* ou *semiempíricos*.

Existem métodos que levam em consideração a influência de interações coletivas, alguns deles possuem a vantagem de tratar estas interações estatisticamente utilizando o método de Monte Carlo ou simulações de dinâmica molecular. Uma aplicação prática destes métodos possui problemas sérios:

- (a) O uso de potenciais teóricos de fase gasosa para a descrição de interações intermoleculares:
- (b) A quantidade de cálculos para tais simulações é enorme.

Recentemente grande progresso tem sido feito no sentido de se realizar cálculos mecânico-quânticos de moléculas em fase condensada [34]. Podemos olhar para este mesmo problema de um ponto de vista diferente; como as propriedades das moléculas podem ser alteradas se elas são colocadas num solvente [35]. Sabemos que:

1. os efeitos eletrostáticos são sempre importantes na fase gasosa;
2. íons nos quais a carga é distribuída sobre um elemento de volume grande são energeticamente favorecidos àqueles onde a carga é mais localizada;
3. conformações sem momento de dipolo são usualmente preferidas àquelas proporcionando momento de dipolo;

e, se estas espécies são colocadas em solvente com alta constante dielétrica, consequentemente as energias eletrostáticas serão reduzidas e outros fatores podem se tornar importantes. Os resultados publicados indicam que estas técnicas possuem grande futuro para o estudo de problemas envolvendo moléculas médias, ou mesmo grandes, em fase condensada ou imersas em solvente.

Escolhemos trabalhar com o método desenvolvido por Karelson et al. [10], que emprega um método semiempírico (AMPAC2 [36]) com algumas modificações. Estas incluem o uso de propriedades dielétricas macroscópicas do solvente, representando a polarizabilidade observada de um conjunto de moléculas de solvente orientadas aleatoriamente nas proximidades da molécula soluto. Assim, a descrição deste *campo de reação*, a partir de uma abordagem mecânico-quântica, está baseada na teoria clássica de Kirkwood-Onsager [37, 38] da polarização elétrica em líquidos. Isto permite uma abordagem do campo de reação auto-consistente (Self Consistent Reaction Field - SCRF) que pode ser utilizado para calcular propriedades eletrônicas do soluto sob o efeito do meio [39]. Esta abordagem está principalmente baseada nas propriedades eletrostáticas e não é conveniente para

descrever interações específicas como pontes de hidrogênio, transferência de carga, etc.

3.2 Teoria:

Passaremos a seguir a expor a abordagem teórica que define a metodologia de campo de reação auto-consistente. De acordo com a teoria clássica de solvatação eletrostática, a energia do soluto (representado como um conjunto de cargas fixas $\{e_i\}$ numa cavidade esférica de raio a_0) num solvente de permissividade dielétrica relativa ϵ é representada pela seguinte expansão [37, 40]:

$$E_{el} = \sum_{\ell=0}^{\infty} \frac{(\ell+1)(1-\epsilon)}{(\ell+1)\epsilon + \ell} \frac{1}{a_0} \sum_{ij} [(e_i e_j r_i r_j)^\ell a_0^{-2\ell} P_\ell(\cos \psi_{ij})] \quad ; \quad (3.1)$$

onde r_i e r_j são os vetores posição das respectivas cargas, ψ_{ij} é o ângulo do centro da cavidade entre estes vetores, e os P_ℓ são os Polinômios de Legendre de ordem ℓ . Para praticamente todos os compostos químicos somente os dois primeiros termos são significantes em comparação com a precisão de medidas experimentais. O uso do valor macroscópico para a constante dielétrica do solvente nesta fórmula é justificado somente no caso de uma média temporal da polarização orientacional das moléculas de solvente no campo da molécula soluto. Se o fenômeno físico ou químico é caracterizado por um tempo de vida curto, menor que o tempo de relaxação orientacional do solvente, um valor correspondentemente menor para ϵ é utilizado. No limite de polarização puramente eletrônica do solvente a constante dielétrica ϵ deve ser mudada para o quadrado do índice de refração n_D^2 do solvente na equação 3.1 [10].

A implementação deste modelo eletrostático dentro da teoria mecânico-quântica convencional de Hartree-Fock pode ser realizada dentro da seguinte metodologia: Neste modelo, o soluto é colocado em uma cavidade imersa em um meio contínuo com uma constante dielétrica ϵ . Um dipolo na molécula soluto irá induzir um dipolo no meio solvente, e o campo elétrico aplicado ao soluto pelo dipolo do

solvente (reação) irá em contrapartida interagir com o dipolo molecular proporcionando uma estabilização. O sistema de interesse, constituído pela molécula soluto e pelo solvente, é subdividido em dois subsistemas. O primeiro se constitui basicamente no objeto quântico sob estudo, e o outro o ambiente ao qual nosso objeto será submetido. A idéia fundamental aqui é obter um Hamiltoniano efetivo que irá descrever o comportamento eletrostático do nosso objeto quântico sob a influência do ambiente. Em teoria de orbitais moleculares podemos supor então que o efeito eletrostático do solvente pode ser escolhido como um termo adicional, \hat{V}_{eff} , ao Hamiltoniano da molécula isolada, \hat{H}_0 , propiciando que a equação de Schrödinger efetiva possa ser escrito da seguinte forma [41]:

$$\hat{H}_{eff}|\psi\rangle = (\hat{H}_0 + \hat{V}_{eff})|\psi\rangle = E_{eff}|\psi\rangle \quad ; \quad (3.2)$$

onde ψ e E_{eff} são a função de onda e a energia do objeto sob a influência do ambiente, e \hat{V}_{eff} é o operador potencial de interação entre os dois subsistemas. Este potencial pode ser expandido até termos de interações multipolares entre os dois subsistemas [41]:

$$\hat{V}_{eff} = \bar{g}_0(\vec{r})Q^2 + \hat{u} \cdot \bar{g}_1(\vec{r}, \vec{\alpha}) \cdot \langle \psi | \hat{u} | \psi \rangle \quad ; \quad (3.3)$$

nesta equação Q e \hat{u} são a carga total e o operador momento de dipolo do objeto quântico, respectivamente. Os tensores \bar{g}_0 e \bar{g}_1 dependem das distâncias intermoleculares relativas e das polarizabilidades α . Invariavelmente estaremos abordando moléculas soluto que são eletricamente neutras, desta forma $Q = 0$.

Dentro da abordagem de teoria de orbitais moleculares obtida através da LCAO, a energia eletrônica da molécula soluto num meio dielétrico E_{el} pode ser encontrada através da solução das respectivas equações de Fock de um elétron usando o procedimento SCRF [41, 42]:

$$[f_0 - \bar{g}_1 \langle \psi | \hat{u} | \psi \rangle] \phi_i = \epsilon_i \phi_i \quad ; \quad (3.4)$$

onde f_0 é o operador de Fock para a molécula isolada e ψ sua função de onda eletrônica na presença do campo de reação. As equações 3.4 são não lineares, uma

vez que tanto f_0 quanto ψ dependem dos orbitais ϕ_i . A energia total é calculada como [41]:

$$E_{tot} = E_{el} + \sum_{k=1} \frac{z_k z_\ell}{R_{k\ell}} + \sum_{k=1} g_k z_k R_k \langle \psi | \hat{u} | \psi \rangle \quad ; \quad (3.5)$$

onde a soma inclui todos os núcleos (k, ℓ) na molécula. As cargas dos núcleos são z_k e z_ℓ à distância $R_{k\ell}$, enquanto R_k denota os raios vetores. E_{el} é a energia eletrônica Hartree-Fock da molécula:

$$E_{el} = \sum_{ij} P_{ij} H_{ij} + \frac{1}{2} \sum_{ijkl} P_{ij} P_{kl} (\langle ij|kl \rangle - \frac{1}{2} \langle ik|jl \rangle) \quad ; \quad (3.6)$$

onde P_{ij} e P_{kl} denotam os elementos correspondentes da matriz densidade, H_{ij} é o elemento de Hamiltoniano modificado de um elétron de caroço, enquanto que $\langle ij|kl \rangle$ e $\langle ik|jl \rangle$ são as integrais de repulsão de dois elétrons.

Caso a molécula soluto possua carga, ou seja $Q \neq 0$, o termo de carga de Born [43], \bar{g}_0 , deve ser adicionado à expressão para a energia total em solução:

$$E_{tot}(ion) = E_{tot} + \bar{g}_0 Q^2 \quad . \quad (3.7)$$

Para íons positivos, o fator \bar{g}_1 é mudado na equação 3.4 para a seguinte forma:

$$\bar{g}_1(cation) = \frac{n_e}{n_e + Q} \bar{g}_1 \quad ; \quad (3.8)$$

onde n_e é o número de elétrons na molécula. No caso de íons negativos o fator \bar{g}_1 deve ser alterado no cálculo da energia eletrônica da seguinte forma:

$$\bar{g}_1(anion) = \frac{n_e + Q}{n_e} \bar{g}_1 \quad . \quad (3.9)$$

O uso do modelo SCRF na teoria de química quântica requer que a forma e o volume da molécula soluto sejam definidos de forma única para qualquer conjunto de compostos. Várias abordagens para calcular estas variáveis são conhecidas. Como mostrado através de cálculos anteriores [35, 39, 44], um modelo simples que assuma um formato esférico para a cavidade da molécula soluto é satisfatório para

moléculas pequenas e comparativamente rígidas. Sob estas circunstâncias podemos definir, segundo Onsager e Born [38, 43]:

$$\vec{g}_1 = \frac{2(\epsilon - 1)}{(2\epsilon - 1)a_0^3} \quad ; \quad (3.10)$$

$$\vec{g}_0 = \frac{1 - \epsilon}{\epsilon a_0} \quad . \quad (3.11)$$

Para moléculas que estão longe do formato esférico uma cavidade elipsoidal pode ser definida na solução. Neste caso o operador campo de reação possui uma forma específica para o tensor campo de reação \vec{g}_1 nas coordenadas do sistema onde os eixos principais a , b e c do elipsóide estão ao longo do sistema de coordenadas utilizado nos cálculos:

$$\vec{g}_{ii} = \frac{3A_i(1 - A_i)(\epsilon - 1)}{abc(\epsilon + (1 - \epsilon)A_i)} \quad ; \quad (3.12)$$

$$\vec{g}_{ij} = 0 \quad \text{se} \quad i \neq j \quad ; \quad (3.13)$$

onde os i significam os eixos principais a , b e c , e os A_i são as integrais de fatores de forma elipsoidais padrões [45]. O sucesso deste modelo dependerá da facilidade na qual os parâmetros geométricos a , b e c são escolhidos. A partir deste ponto esta metodologia é transportada para técnicas de orbitais moleculares semi-empíricas, através de modificações apropriadas dos códigos fonte, com o intuito de estudar as propriedades eletrônicas e geométricas de moléculas; Karelson e colaboradores introduziram tal abordagem no AMPAC2 [36]. Passaremos agora a descrever a metodologia empregada para o estudo das elipticinas em solução.

3.3 Metodologia:

Neste capítulo utilizamos a técnica de Karelson (vide seção anterior) para estudar a influência de um meio de constante dielétrica variável sobre as propriedades geométricas e eletrônicas da elipticina e seus derivados. Deliberadamente, decidimos explorar somente as moléculas de camada fechada (número par de elétrons),

para efeito de teste; se as conclusões anteriores se mantiverem, o mesmo deve ocorrer para as moléculas de camada aberta. Especificamente, estudaremos o calor de formação, momento de dipolo, e densidade de cargas (para identificar localização de carga) das moléculas num meio denso em contraste com as moléculas em fase gasosa.

As moléculas de elipticina são planares, mas na forma de um *arco* devido à inclusão de um anel pirrol no sistema tetracíclico. Por isso resolvemos colocar as elipticinas em cavidades elipsoidais dentro do solvente, onde os eixos principais do elipsoide a, b, c estão ao longo dos eixos de coordenadas usados nos cálculos. É interessante lembrar, como já discutido na seção anterior, que é uma arte definir o comprimento dos eixos principais e isto está sujeito a discussões, já que os resultados irão depender deles. Entretanto, uma vez que este estudo é comparativo, resolvemos estimar a, b, c a partir das maiores dimensões encontradas através de cálculos com o AMPAC2 sem o efeito do campo de reação. A estas dimensões adicionamos os raios de *van der Waals* dos átomos mais externos em cada eixo da molécula.

Selecionamos as moléculas mais promissoras do ponto de vista biológico (Tabela 1.1, somente as moléculas com número par de elétrons). Algumas delas são não citotóxicas (NC), outras são citotóxicas (C) ou altamente citotóxicas (C>) (Tabela 1.3). Para todas as moléculas estudadas a variação da constante dielétrica ϵ foi de 1 a 100 em unidades de ϵ_0 ($\sim 8.85 \times 10^{-12}$ farad/m). A nossa intenção na variação da constante dielétrica é simular vários meios, entre eles o mais importante para nós é o meio biológico que deve possuir um valor para esta constante da ordem de $80\epsilon_0$. Para ilustrar a influência do meio sobre as geometrias das elipticinas preparamos as Figuras 3.1 e 3.2, respectivamente para a Elipticina e 9-Hidroxielipticina, para $\epsilon = \epsilon_0$ e $\epsilon = 50\epsilon_0$. Podemos verificar, a partir destas figuras, que o efeito do solvente sobre a estrutura geométrica não é muito importante. Estes resultados mostram um comportamento característico de moléculas conju-

gadas: *uma influência externa é disseminada sobre toda a molécula*, propiciando pequenas modificações sobre a geometria. Este comportamento também pode ser associado ao fato das moléculas em questão serem bastante rígidas. Entretanto, veremos na próxima seção que a distribuição da densidade de carga é drasticamente afetada em algumas moléculas. Uma vez que a interação seletiva das elipticinas com o DNA, e que também é válido para outros mecanismos de ação das elipticinas, é fortemente dependente do campo eletrostático gerado no processo, calculamos as curvas equipotenciais de densidade de carga para as moléculas estudadas. Para tanto usamos a população de carga ZDO obtida dos cálculos AMPAC2 para gerar os potenciais eletrostáticos moleculares, os caroços atômicos são considerados como cargas puntiformes e então seus potenciais são calculados.

3.4 Resultados e Discussões:

Na Tabela 3.1 apresentamos um sumário dos cálculos AMPAC2, onde as constantes dielétricas consideradas são ϵ_0 e $50\epsilon_0$, respectivamente. Estão indicados os resultados para: calor de formação (kcal mol^{-1}), potencial de ionização (eV), o momento de dipolo (Debye) e a diferença de energia (eV) LUMO-HOMO.

Uma análise detalhada desta tabela nos mostra que, com exceção do calor de formação e do momento de dipolo, as outras quantidades exibem valores muito similares para todas as moléculas, considerando cada valor de constante dielétrica. Assim, para estes parâmetros as moléculas são praticamente indistinguíveis, no que concerne às transições eletrônicas.

Entretanto, quando olhamos para a variação do calor de formação e do momento de dipolo com a constante dielétrica ϵ em contraste com a molécula isolada (Figuras 3.3 e 3.4), elas nos mostram que estas moléculas podem ser separadas em duas classes:

- (a) aquelas com pequena variação no calor de formação e conseqüente pequena variação no momento de dipolo;

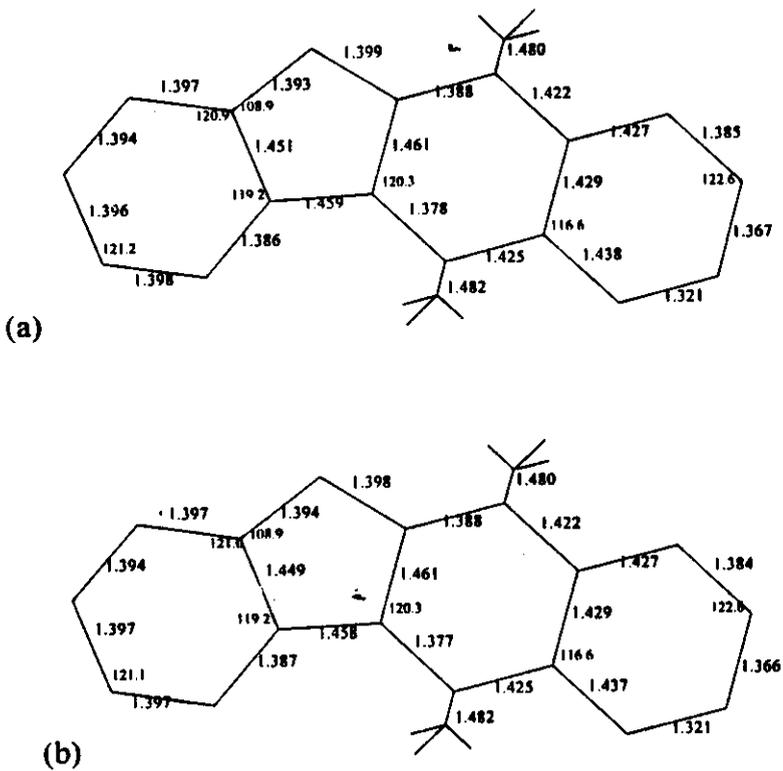


Figura 3.1: Dados geométricos (ângulos e comprimentos de ligação) de cálculos AMPC2-SCRF para a Elipticina com constante dielétrica (a) $\epsilon = \epsilon_0$ e (b) $\epsilon = 50\epsilon_0$.

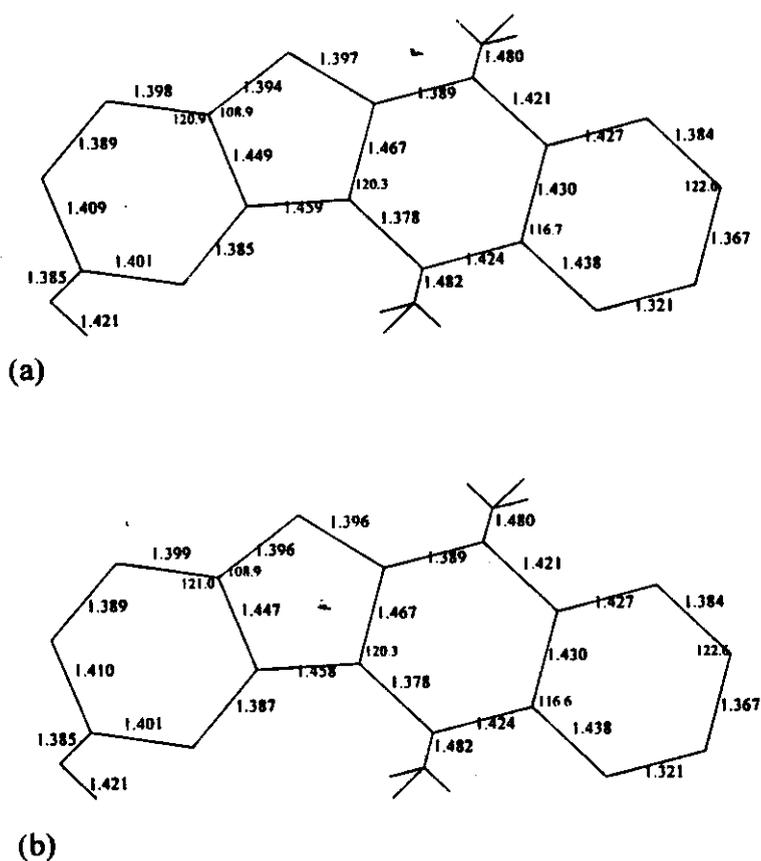


Figura 3.2: Dados geométricos (ângulos e comprimentos de ligação) de cálculos AMPC2-SCRF para a 9-Hidroxielipticina com constante dielétrica (a) $\epsilon = \epsilon_0$ e (b) $\epsilon = 50\epsilon_0$.

Tabela 3.1: Resumo dos cálculos AMPAC2-SCRF para os derivados da elipticina, mostrando o calor de formação, potencial de ionização, momento de dipolo, e a diferença em energia entre LUMO e HOMO de cada molécula, onde as constantes dielétricas são $\epsilon = \epsilon_0$ ou $\epsilon = 50\epsilon_0$.

Molécula	Const. Dielét. (ϵ_0)	Calor de Form. (kcal mol ⁻¹)	Potenc. Ioniz. (eV)	Mom. Dipolar (Debye)	LUMO-HOMO (eV)
E	1.	92.538	8.062	3.446	7.308
	50.	91.253	8.257	4.339	7.266
9-NH ₂ -E	1.	92.478	7.667	3.906	7.043
	50.	90.878	7.930	4.771	6.979
9-OH-E	1.	49.346	7.976	2.399	7.144
	50.	48.743	8.070	2.964	7.114
7-OH-E	1.	49.016	7.976	3.895	7.192
	50.	47.724	8.176	4.850	7.145
9-OCH ₃ -E	1.	55.788	7.927	2.302	7.134
	50.	55.248	8.037	2.870	7.104

(b) aquelas com grande variação no calor de formação e momento de dipolo.

É importante notar que a Elipticina (E) é a molécula que separa as classes.

A pequena variação no calor de formação com a constante dielétrica para algumas moléculas, por exemplo 9-OH-E e 9-OCH₃-E, demonstra que estas estabilizam-se menos que as outras. Isto nos conduz a estabelecer que estas moléculas devem interagir fortemente com o meio, uma vez que a estabilidade química desempenha um papel relevante em processos reativos em meio biológico. Se compararmos estes resultados com os apresentados nos capítulos I e II, parece que eles apontam para a mesma direção. As moléculas com pequena variação no calor de formação 9-OH-E e 9-OCH₃-E, (com camada eletrônica fechada com baixo momento de dipolo, possuem alta atividade citotóxica e antitumoral comprovada experimentalmente). Por outro lado as moléculas com grande variação de calor de formação são 9-NH₂-E e 7-OH-E, as quais possuem camada eletrônica fechada com alto momento de dipolo e consequentemente baixa atividade citotóxica e antitumoral.

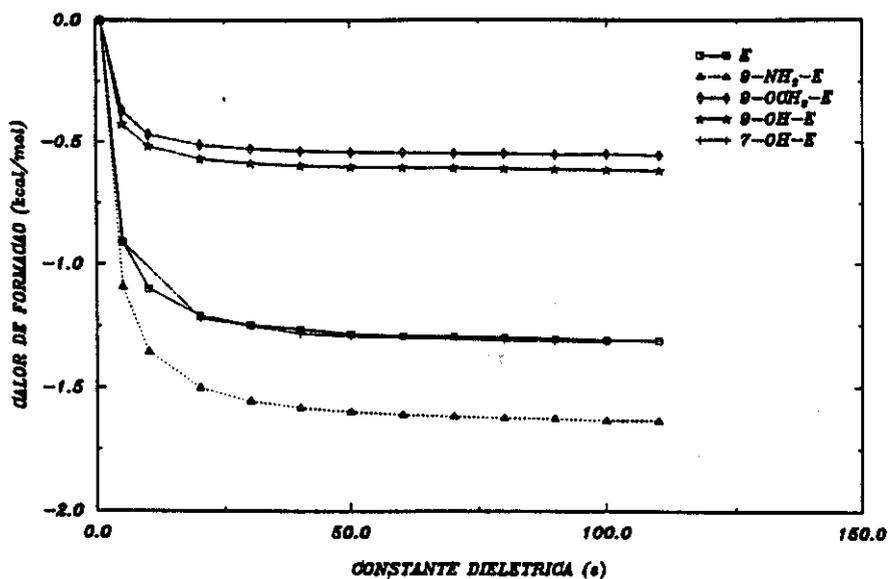


Figura 3.3: Variação do calor de formação (kcal mol^{-1}) com a constante dielétrica ϵ para as moléculas de elipticina com camada fechada listadas na Tabela 1.1.

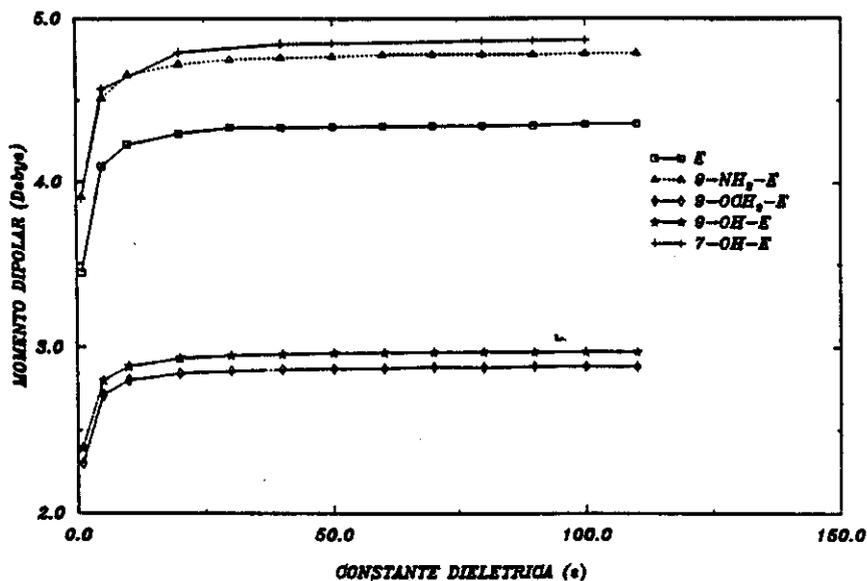


Figura 3.4: Variação do momento de dipolo (Debye) com a constante dielétrica ϵ para as moléculas de elipticina com camada fechada listadas na Tabela 1.1.

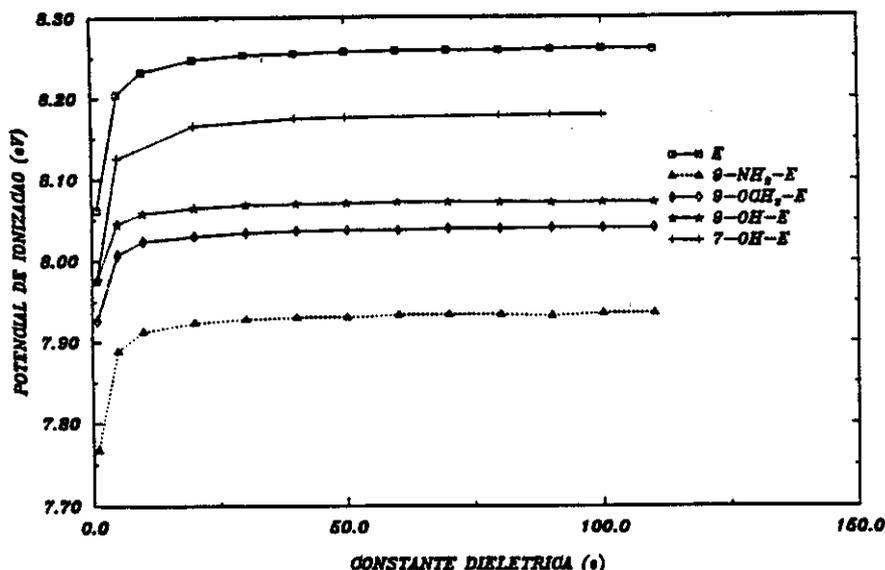


Figura 3.5: Variação do potencial de ionização (eV) com a constante dielétrica ϵ para as moléculas de elipticina com camada fechada listadas na Tabela 1.1.

Com relação à variação do potencial de ionização em função da constante dielétrica (Figura 3.5), uma análise mostra que o potencial de ionização cresce com ϵ . Este comportamento denota que uma reação química com perda eletrônica não é usual nestas moléculas. Novamente, este resultado coincide com informações análogas obtidas quando estudamos estas moléculas com o INDO-CI/S no capítulo II.

Na Tabela 3.2 exibimos a dependência dos resultados AMPAC2-SCRF com o volume da cavidade elipsoidal mantendo fixa a constante dielétrica do meio em $\epsilon = 5\epsilon_0$, para a molécula Elipticina. Os parâmetros obtidos são fortemente dependentes do volume da cavidade e, uma vez que o calor de formação aumenta com o volume da cavidade, podemos inferir que a molécula se torna menos estável energeticamente. Já que a estrutura química do solvente influencia no volume da cavidade, podemos deduzir que em solventes distintos a elipticina reage diferentemente. Fica evidente que, a partir da variação do potencial de ionização, a

Tabela 3.2: Resumo dos cálculos AMPAC2-SCRF para a elipticina (E), mostrando o calor de formação, potencial de ionização, momento de dipolo, e a diferença em energia entre LUMO e HOMO, onde a constante dielétrica é $\epsilon = 5\epsilon_0$.

Volume (\AA^3)	Calor de Formação (kcal mol^{-1})	Potencial Ionização (eV)	Momento Dipolar (Debye)	LUMO-HOMO (eV)
62.79	91.627	8.205	4.094	7.278
70.34	91.747	8.187	4.018	7.281
78.31	91.846	8.173	3.956	7.284
87.03	91.930	8.161	3.898	7.287
96.38	92.008	8.150	3.843	7.290
106.18	92.066	8.141	3.803	7.293
116.82	92.114	8.133	3.769	7.293
128.16	92.157	8.126	3.740	7.295
140.72	92.195	8.121	3.712	7.297

molécula se torna mais propensa a doar elétrons. Aqui temos que ressaltar novamente que não temos dados experimentais para fazer comparações e escolhemos os volume da cavidade arbitrariamente, como já foi evidenciado na seção anterior.

Outra informação muito importante para definir de forma precisa o comportamento das elipticinas num ambiente químico ou biológico é a distribuição de densidade de cargas sobre as moléculas, uma vez que a interação das elipticinas com o DNA é fortemente dependente dos campos eletrostáticos gerados neste processo. Já que a geometria molecular das elipticinas não é alterada de forma significativa (Figuras 3.1 e 3.2), e uma vez que o campo de reação causa mudanças significativas no momento de dipolo (Figura 3.4), estes dois resultados implicam que a distribuição de cargas π sobre as moléculas é alterada. O que precisamos avaliar é se as alterações provocadas nesta distribuição de cargas pelo campo de reação, concordam com o que foi descrito sobre as curvas equipotenciais no Capítulo I. Para verificar esta hipótese foram efetuados cálculos de curvas equipotenciais eletrostáticas que ilustramos nas Figuras 3.6 e 3.7.

Uma análise destas figuras nos mostra que as mesmas conclusões obtidas no capítulo I acerca da distribuição de cargas ainda continuam válidas. Ou seja, a presença de altas densidades de cargas em sítios ativos específicos (N2 e C7) apontam que a molécula possui alta atividade citotóxica e antitumoral. Por outro

lado, se uma alta densidade de cargas é observada no sítio N6 (sem densidade de cargas de mesma magnitude sobre os sítios N2 e C7) a molécula provavelmente não é citotóxica.

3.5 Conclusões:

O campo de reação causa uma mudança significativa nos principais índices eletrônicos moleculares das elipticinas. Esta mudança é causada principalmente devido à redistribuição de cargas π , uma vez que as geometrias destas moléculas rígidas não é significativamente alterada. Portanto, é óbvio que a inclusão de interações macroscópicas soluto-solvente sobre os cálculos mecânico-quânticos usuais em *fase gasosa* podem sugerir, em alguns casos, uma melhor compreensão dos mecanismos de interação das elipticinas num meio biológico.

Pudemos verificar neste capítulo que a aplicação da metodologia de SCRF é fundamental para corroborar os resultados de cálculos em *fase gasosa* (Capítulos I e II) quando estamos estudando a família das elipticinas. Desta forma, podemos estabelecer que a seletividade biológica das elipticinas pode ser aumentada através de mudanças estruturais que contemplem:

- (a) alta densidade de cargas nos sítios ativos N₂ e C₇ com o comportamento apropriado para o momento de dipolo;
- (b) ganho energético sob reações de captura eletrônica;
- (c) quando sob a ação do campo de reação, os comportamentos expressos nos itens anteriores devem ser mantidos, e as moléculas mais ativas biologicamente devem ser aquelas que exibam menor grau de estabilização no solvente.

Embora a metodologia empregada não nos possibilite obter informações sobre transferência de cargas, ou mesmo ligações tipo ponte de hidrogênio, ela é fundamental para um estudo comparativo das propriedades eletrostáticas de moléculas

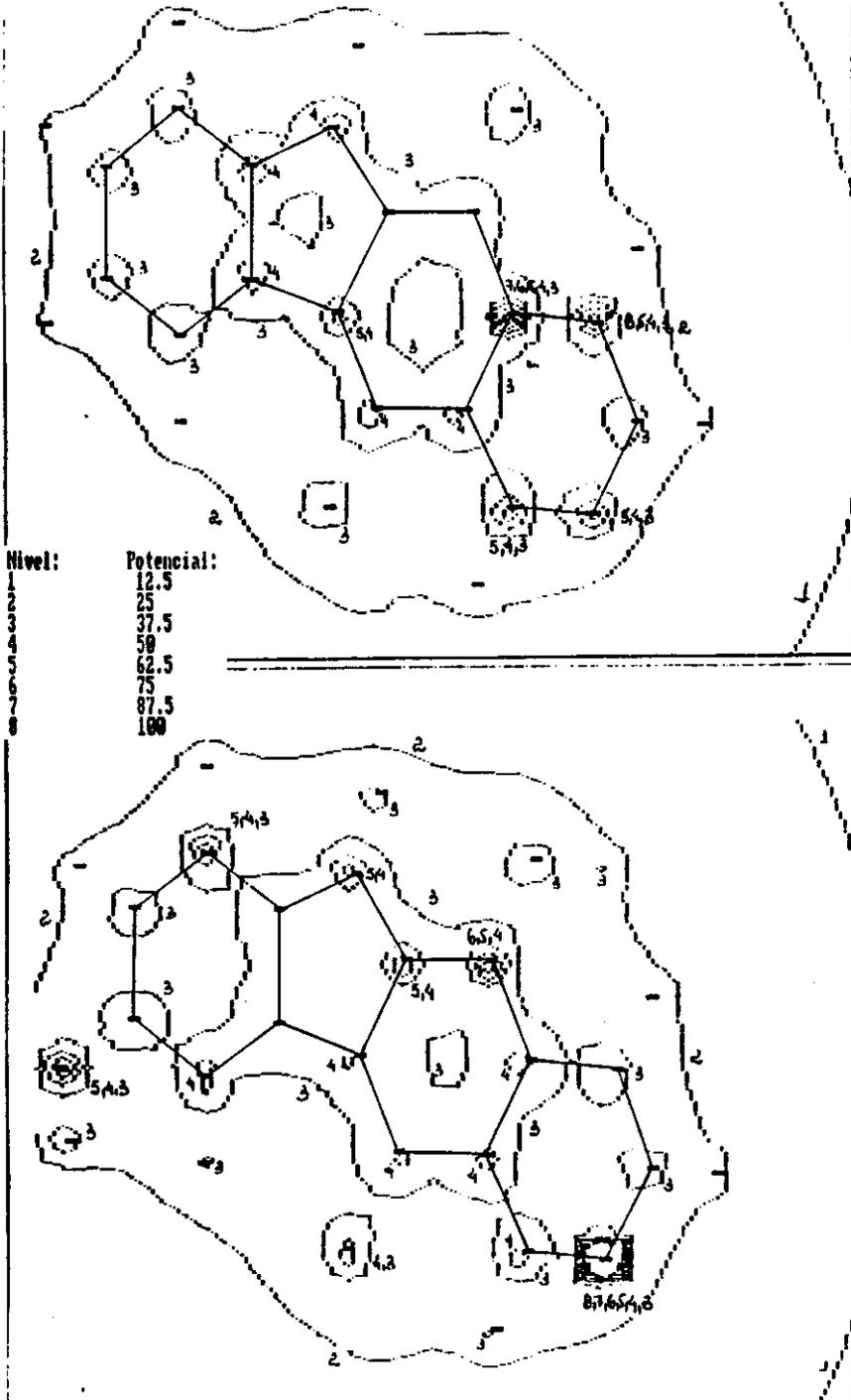


Figura 3.6: Curvas de potenciais eletrostáticos para (a) elipticina e (b) 9-Hidroxielipticina. Entre as figuras temos os níveis e os correspondentes valores para os potenciais eletrostáticos em unidades arbitrárias (u.a.).

3.5. CONCLUSÕES:

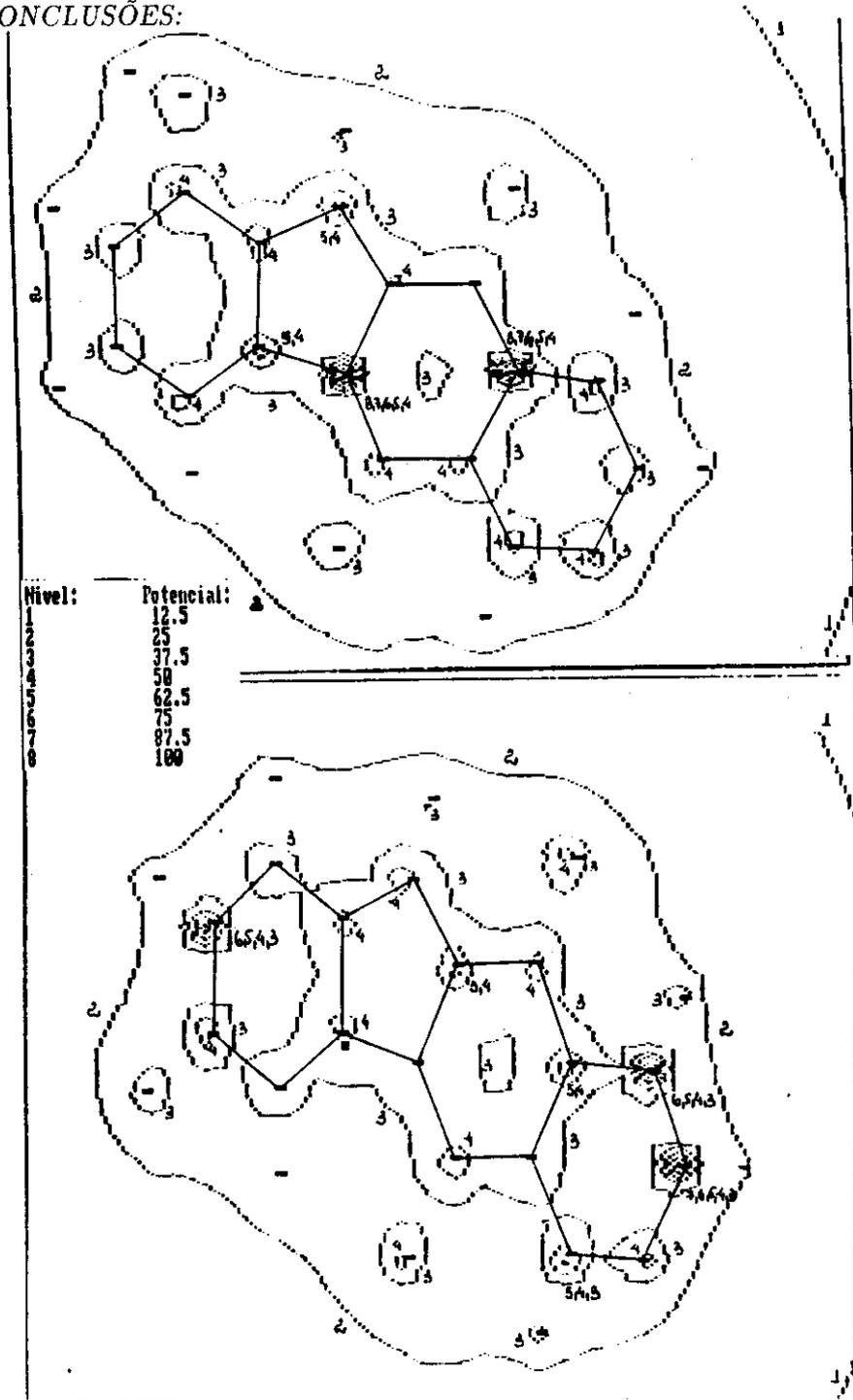


Figura 3.7: Curvas de potenciais eletrostáticos para (a) 7-Hidroxielipticina e (b) 9-Aminoelipticina. Entre as figuras temos os níveis e os correspondentes valores para os potenciais eletrostáticos em unidades arbitrárias (u.a.).

que pertençam a uma mesma família. Esta limitação está intrinsecamente associada ao fato de não possuímos, dentro deste modelo, informações microscópicas como distribuição de cargas, e conformação do solvente. Desta forma, uma extensão natural deste trabalho seria descrever precisamente as moléculas de solvente que estejam mais próximas da molécula soluto, e o restante das moléculas solvente serem tratadas da mesma forma que estudamos neste capítulo, segundo o método de Karelson [10].

Parte II

**DISPOSITIVOS
MOLECULARES**

Capítulo 4

CHAVE SOLITÔNICA DE CARTER

4.1 Introdução:

A tendência dominante atualmente na tecnologia de semicondutores é diminuir cada vez mais o tamanho de dispositivos que se comportam como chaves ou portas. A extrapolação desta tendência sugere que os elementos responsáveis pelo mecanismo de chaveamento estarão num futuro próximo do tamanho de grandes moléculas, e que as chaves serão anisotropicamente estruturadas, em contraposição ao silício. A primeira chave molecular foi proposta por Carter [47, 48] e o conceito de retificador *molecular* foi introduzido por Aviram e Ratner [49].

A eletrônica molecular é o estudo de estruturas e propriedades moleculares que podem conduzir ao processamento de informação em escala molecular. Este é um campo que exige conhecimento multidisciplinar nas áreas de ciências dos materiais, física e química.

Chaves moleculares são componentes essenciais em eletrônica molecular. Desde as idéias originais de Carter e colaboradores [48], um grande número de trabalhos tem sido realizado de forma a tornar esta idéia uma realidade.

Uma chave molecular é, por definição, uma molécula que muda de "estado"

devido a influência de um agente externo (em geral, luz ou campo elétrico). As chaves de Carter em geral estão associadas a uma mudança conformacional nas cadeias poliênicas onde grupos doadores e aceitadores são dispostos nas pontas ou lateralmente.

A chave proposta por Carter está baseada [48] nas propriedades do poliacetileno (PA), o polímero conjugado mais simples. A estrutura do *trans*-PA (*t*-PA) é conhecida por acomodar sólitons topológicos como excitações elementares [50]. Estes são defeitos na conjugação que separam duas configurações equivalentes do padrão de alternância de ligações simples e duplas na cadeia. A barreira de potencial entre estes dois estados fundamentais é baixa o suficiente para permitir o movimento do sóliton. Um protótipo para a chave solitônica de Carter é mostrado na Figura 4.1. D e A são, respectivamente, radicais moleculares tipo doador ou aceitador a serem substituídos na poliênica. Devido ao movimento do sóliton, o estado fundamental 1 pode ser convertido ao estado fundamental 2, que troca a ligação C-C entre os ligantes de dupla para simples. A partir do estado fundamental 1 luz pode ser absorvida no sentido de provocar uma transferência de carga entre D e A, enquanto o mesmo não é possível a partir do estado fundamental 2, uma vez que ele não permite as modificações estruturais induzidas pelo processo de transferência de carga. Portanto, podemos concluir que a absorção ou não de luz pode ser determinada pela passagem do sóliton sobre a cadeia poliênica.

Tanaka e colaboradores [51] investigaram teoricamente a estrutura eletrônica de uma chave solitônica, considerada tanto como um pequeno polieno substituído, ou como uma cadeia infinita possuindo pares de ligantes D-A periodicamente distribuídos ao longo do polímero. A teoria de Hartree-Fock (*ab initio*), dentro da aproximação de LCAO (Linear Combination of Atomic Orbitals), e técnicas semiempíricas foram empregadas. Os substituintes escolhidos foram $-NH_2$ como doador (D) e $-NO_2$ como aceitador (A). Os coeficientes LCAO dos orbitais moleculares (cristalinos) foram analisados para o estado fundamental 1 e o estado excitado

3 da Figura 4.1. Foi mostrado que o orbital mais baixo desocupado (LUMO) do sistema, o qual é suposto como parcialmente preenchido no caso de transferência de carga, não exibe o caráter ligante e anti-ligante apropriado para permitir o mecanismo *push-pull*. Portanto, eles concluíram que o sistema apresentado não exibe a propriedade de chaveamento.

Experimentalmente, esforços têm sido feitos no sentido de sintetizar polienos *push-pull*. Moléculas protótipos tais como 3-nitro-1,3,5-hexatrieno e 3-N,N-dimetilamino-1,3,5-hexatrieno têm sido preparadas e exibem uma baixa estabilidade a temperaturas acima de -20°C [52]. Por outro lado, está bem estabelecido que a estabilidade dos polienos é aumentada várias vezes pela incorporação de grupos aromáticos, tal que eles possam ser usados como separadores entre a cadeia conjugada e espécies fortemente doadoras e aceitadoras. Abordagens para a síntese de polienos com tais substituintes têm sido sugeridas como uma alternativa para a preparação de sistemas com chaveamento por sóliton.

4.2 Investigações Teóricas:

4.2.1 Chave Isolada:

Neste capítulo investigaremos as propriedades de chaveamento de um polieno *push-pull* apresentado na Figura 4.2. Ele consiste de um oligômero de TPA com dez átomos de carbono, possuindo a N,N-dimetilanilina (grupo D) e o nitrobenzeno (grupo A) conectado aos átomos de carbono centrais na posição *para*. A estrutura mostrada na Figura 4.2 corresponde ao estado fundamental 1 da Figura 4.1. Estudamos também o estado fundamental 2 conectando o nitrobenzeno ao carbono 4 ao invés do carbono 6. Vamos nos concentrar na estrutura eletrônica e geométrica do sistema. Encontramos que os anéis benzênicos em ambos os substituintes são quase perpendiculares ao esqueleto do polímero, o que impede a transferência de carga de D para A induzida pela absorção da luz. Por outro lado, um campo elétrico externo aplicado paralelo aos ligantes pode mudar a estrutura na direção

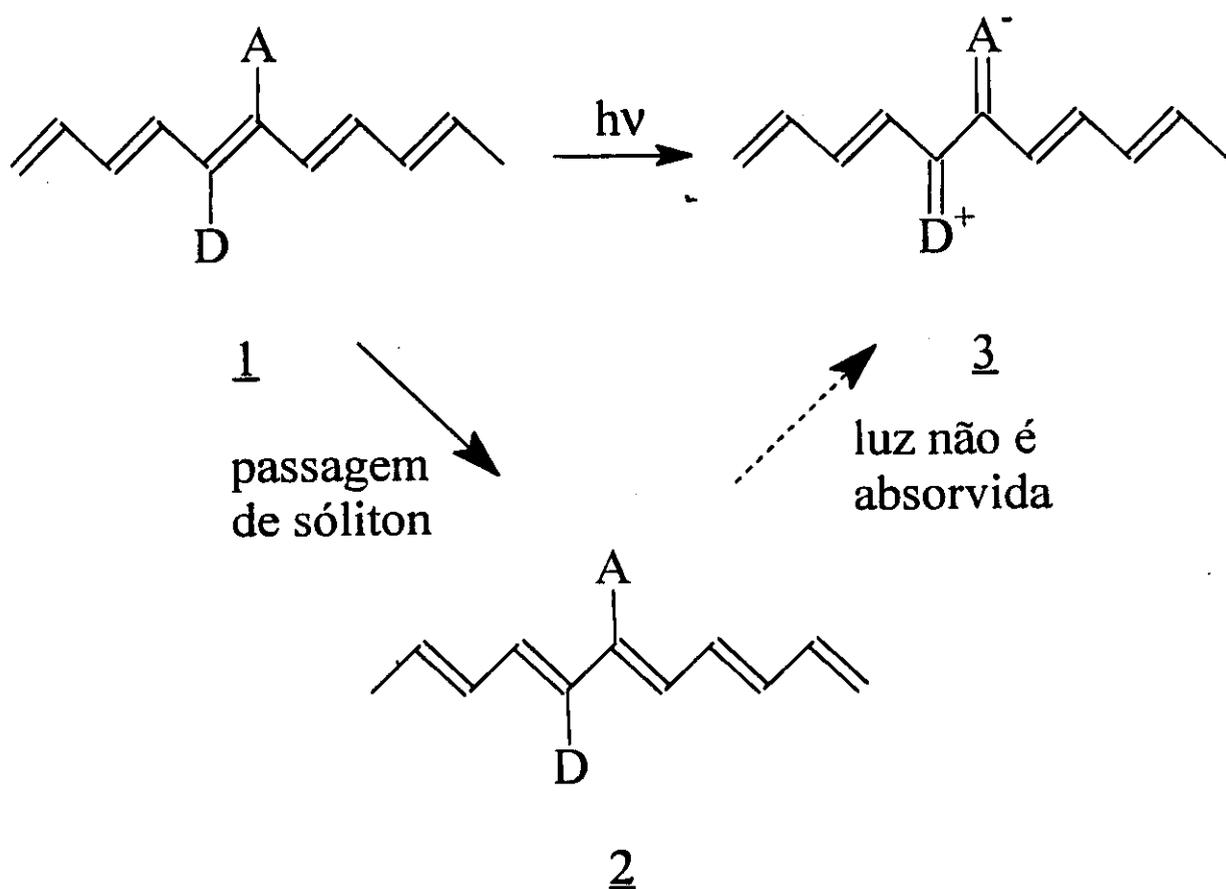


Figura 4.1: Chave molecular de Carter. D e A são radicais moleculares doador e aceitador a serem substituídos na cadeia poliênica. A partir do estado fundamental 1, luz pode ser absorvida para produzir uma transferência de carga entre D e A, resultando no estado excitado 3. A passagem do sóliton converte o estado fundamental 1 no estado fundamental 2, impossibilitando assim a absorção da luz.

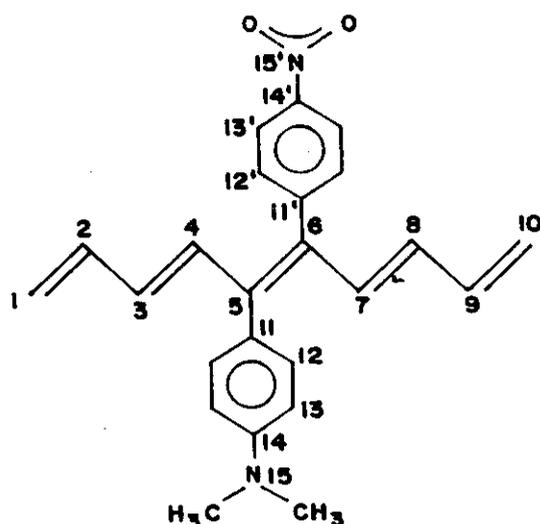


Figura 4.2: Modelo molecular adotado. Os átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza.

da geometria similar àquela exibida na Figura 4.1, para o estado excitado 3, na qual a conjugação é interrompida. Contudo, isto é possível se e somente se o estado inicial do sistema for o estado fundamental 1 e se o campo apontar para o grupo D. Em qualquer outro caso, apenas pequenas mudanças ocorrem na estrutura devido aos efeitos do campo externo. Foi possível identificar um *estado de menor resistência* quando a molécula assume tanto as estruturas associadas ao estado fundamental 1 ou 2, e um *estado de alta resistência*, o qual é atingido pela aplicação de um campo elétrico externo apontando para a direção apropriada e somente se o estado inicial é o estado fundamental 1. É importante ressaltar que o transporte de carga em polímeros conjugados é efetuado, acredita-se, através de defeitos topológicos carregados. Seus movimentos requerem a existência de uma perfeita conjugação, e a interrupção na conjugação funciona como uma barreira contra o movimento do defeito.

Otimizações de geometria foram efetuadas dentro do método AM1 [8]. Uma

versão modificada do programa AM1 original, desenvolvida para incluir a presença de um campo elétrico estático externo sobre o Hamiltoniano molecular, também foi utilizada [53].

O primeiro conjunto representativo de dados geométricos é apresentado na Tabela 4.1. Estes dados foram obtidos sem a presença do campo externo. A notação *ligação i-j* refere-se ao comprimento de ligação entre os átomos *i* e *j*, e *ângulo i-j-k-l* refere-se ao ângulo diedral formado entre os planos *i-j-k* e *j-k-l*. A numeração dos átomos segue a mostrada na Figura 4.2. Denominamos o estado fundamental 1 (EF1) possuindo o grupo A conectado ao carbono 6, como na Figura 4.2, enquanto no estado fundamental 2 (EF2) o grupo A está ligado ao carbono 4. Íons positivo (IP1) e negativo (IN1), bem como o primeiro estado excitado (EE1) apresentam o grupo A ligado ao carbono 6.

As duas primeiras colunas na Tabela 4.1, que correspondem às geometrias dos estados fundamentais, mostram que a estrutura do polieno é fracamente afetada pela presença dos ligantes. Isto é devido aos valores altos dos ângulos de torção para os anéis benzênicos em relação à cadeia conjugada. Conseqüentemente, a interação entre os orbitais π dos fragmentos é fraca.

A adição (remoção) de um elétron ao (do) sistema produz modificações significativas nos comprimentos de ligação do polieno ao redor dos sítios ligados aos substituintes. A geometria resultante é muito similar àquela de um pólaron no poliacetileno [54]. Concomitantemente, os substituintes modificaram suas geometrias devido à carga extra: no íon positivo, o anel benzênico adota uma estrutura mais quinóide, a ligação C-N diminui, e o ângulo de torção decresce no grupo D enquanto que no grupo A permanece a estrutura do estado fundamental. A distribuição de carga correspondente é, em termos da carga elementar, de 0.678 sobre o polieno, 0.30 sobre D e 0.03 sobre A. De maneira similar, o íon negativo apresenta uma distorção semelhante à de um pólaron sobre a cadeia, o grupo A distorce para uma estrutura quinóide que está mais próxima do plano do polieno, a ligação C-N

Tabela 4.1: Dados geométricos de cálculos AM1. Comprimentos de ligação estão em Angstrom e ângulos em graus. Os átomos estão numerados de acordo com a Figura 4.2. ^a4-11' para EF2. ^b3-4-11'-12' para EF2.

Ligação	EF1	EF2	IP1	IN1	EE1
1-2	1.336	1.336	1.342	1.341	1.347
2-3	1.449	1.448	1.440	1.434	1.418
3-4	1.346	1.353	1.365	1.366	1.411
4-5	1.454	1.466	1.429	1.418	1.366
5-6	1.364	1.355	1.421	1.410	1.468
6-7	1.453	1.444	1.411	1.434	1.364
7-8	1.346	1.347	1.379	1.357	1.415
8-9	1.447	1.447	1.431	1.440	1.414
9-10	1.339	1.339	1.349	1.342	1.351
5-11	1.468	1.469	1.443	1.467	1.467
11-12	1.400	1.400	1.412	1.402	1.400
12-13	1.387	1.387	1.376	1.389	1.387
13-14	1.421	1.421	1.432	1.416	1.421
14-15	1.391	1.392	1.371	1.402	1.392
6-11' ^a	1.471	1.472	1.471	1.440	1.470
11'-12'	1.402	1.402	1.403	1.418	1.403
12'-13'	1.392	1.392	1.392	1.381	1.392
13'-14'	1.404	1.404	1.403	1.411	1.403
14'-15'	1.485	1.485	1.493	1.464	1.486
Ângulo					
6-5-11-12	70.7	72.0	53.9	68.7	85.1
5-6-11'-12' ^b	76.0	77.5	75.9	51.0	89.8

diminui, e o grupo D permanece inalterado. A distribuição de carga associada com o íon negativo é -0.57 sobre a cadeia, -0.06 sobre D e -0.37 sobre A. Estes resultados indicam que o polieno é a fonte mais importante nas reações de transferência de carga, mesmo na presença de espécies fortemente doadoras e aceitadoras. Assim, provavelmente os defeitos móveis carregados não são capturados pelos grupos laterais.

O primeiro estado excitado é aquele possuindo um par de defeitos semelhantes

ao sóliton próximo aos finais da cadeia. Os substituintes adotam a mesma estrutura observada no estado fundamental com exceção dos ângulos de torção, que são bem maiores. É interessante mencionar que efetuamos cálculos de estrutura eletrônica utilizando o Valence Effective Hamiltonian (VEH) [55] sobre o *trans*-PA, e sobre ambos os ligantes separadamente, e encontramos que o orbital mais alto ocupado (HOMO) sobre o grupo D é de caráter π e se encontra próximo ao limite da banda de valência do polímero. O orbital molecular mais baixo desocupado (LUMO) sobre o grupo A, também de caráter π , por outro lado, se encontra sobre o nível de Fermi do *trans*-PA, isto é, no meio da banda proibida. Desta forma a transferência de carga induzida por luz de D para A sobre o polieno substituído deverá ser uma excitação eletrônica energeticamente pouco custosa, mas pode vir a não ocorrer devido a impedimentos estéricos decorrentes da disposição estrutural dos anéis benzênicos.

4.2.2 Chave na Presença de Campo Elétrico Externo:

Vamos considerar agora os efeitos introduzidos devido a um campo elétrico estático paralelo aos grupos laterais. Na Tabela 4.2 são mostrados alguns comprimentos de ligação - aqueles em que o campo elétrico externo é mais sentido - e ângulos diedros dos estados EF1 e EF2 para vários valores de amplitude de campo, E . Valores positivos de E estão associados a campos apontando para o grupo A. Efetuamos também otimizações de geometria para valores de campo $|E| < 0.5V/\text{Å}$, os quais proporcionam pequenas modificações sobre a estrutura molecular. Sobre o estado fundamental EF1, mudanças significantes nos parâmetros de ligação começam a ser observadas a partir de $E = -0.5V/\text{Å}$. A molécula distorce gradualmente para formar uma ligação simples entre os átomos 5 e 6 (o único comprimento de ligação afetado sobre o polieno), enquanto as ligações 5-11 e 6-11', que conectam os ligantes à cadeia, são encurtados para campos de intensidade crescente e apontando para o grupo D. Ao mesmo tempo os anéis benzênicos adotam uma geometria quinóide e se aproximam do plano do polieno. Entretanto, as mudanças

observadas de $E = -0.7V/\text{Å}$ a $E = -0.9V/\text{Å}$ são abruptas. Isto pode ser melhor compreendido através do comportamento da distribuição de carga eletrônica em função do campo E : cargas sobre o grupo D são, em termos da carga elementar, 0.844, 0.322 e 0.083 para $E = -0.9, -0.7$ e $-0.5 V/\text{Å}$, respectivamente. Este comportamento ficará mais claro no próximo capítulo, quando estudaremos a transferência de carga para outros sistemas. Como a cadeia poliênica permanece neutra para todos os campos, este resultado representa uma transferência de carga envolvendo os ligantes. Notamos que as barreiras contra a planaridade no presente sistema são relativamente altas, uma vez que mesmo para amplitudes de campo da ordem de $-0.9 V/\text{Å}$ os ângulos de torção para o anel de benzeno é da ordem de 45° em ambos os ligantes. A conjugação foi interrompida sobre o polieno para $E = -0.9V/\text{Å}$, propiciando um *estado de alta resistência*. A reversão da direção do campo (isto é, apontando-o para o grupo A) não ocasiona nenhum efeito importante sobre a estrutura molecular, como pode ser visto a partir da quarta e quinta colunas da Tabela 4.2, cujos valores devem ser comparados com os da primeira coluna da Tabela 4.1. Neste caso, a molécula permanece no *estado de baixa resistência*.

Apesar de termos efetuado vários cálculos utilizando EF2 como estado inicial sob a influência do campo elétrico, somente um conjunto de resultados é exibido na Tabela 4.2, uma vez que a molécula não é afetada pela presença do campo. A estrutura do polieno sob o campo externo é preservada, bem como as ligações conectando os ligantes à cadeia. Os ângulos de torção são afetados fracamente e os anéis em ambos os substituintes distorcem para um caráter mais quinóide. Contudo, toda a distorção observada sobre o estado EF2 é muito menos pronunciada quando comparada com aquela encontrada para o estado EF1. Aqui, novamente, o campo somente pode afetar o sistema se estiver apontando para o grupo D. Como a conjugação não é interrompida para o estado inicial EF2 sob o campo externo, ele continua sendo um *estado de baixa resistência*.

Tabela 4.2: Variação dos parâmetros de ligação (comprimentos de ligação em Angstrom e ângulos diedros em graus) como uma função da amplitude do campo elétrico, E, em V/Å. EF1 e EF2 se referem às estruturas 1 e 2 mostrada na Figura 4.1 como o estado inicial. Valores positivos de E indicam campos apontando para o grupo aceitador. ^a Este comprimento de ligação sobre a cadeia não é afetado pelo campo e foi omitido de propósito.

EF1						EF2	
E(V/Å)	-0.9	-0.7	-0.5	0.7	0.9	-0.7	
Ligação (Å)						Ligação (Å)	^a
5-6	1.452	1.403	1.373	1.365	1.367	5-11	1.457
5-11	1.380	1.432	1.458	1.479	1.466	4-11'	1.464
6-11'	1.402	1.440	1.464	1.469	1.468	Ângulos (°)	
Ângulos (°)						Ângulos (°)	
6-5-11-12	45.4	51.1	60.6	77.5	76.8	6-5-11-12	62.5
5-6-11'-12'	46.4	53.7	64.7	69.2	68.5	3-4-11'-12'	65.5

4.3 Conclusões:

Nossos resultados podem ser sumarizados da seguinte forma: existem dois estados fundamentais estáveis para a molécula, que podem ser convertidos um no outro através da passagem de um sóliton topológico. Nos estados carregados da molécula, a carga extra está fortemente concentrada na cadeia poliênica. Portanto, o *trans*-PA exerce o papel de fonte mais importante de reações de transferência de carga com agentes externos, mesmo na presença de espécies fortemente doadoras e aceitadoras conectadas à sua estrutura. Transferências de carga induzidas por luz envolvendo os grupos laterais são bloqueadas devido aos grandes ângulos de torção entre os anéis de carbono e a cadeia poliênica. Um campo elétrico externo de grande amplitude pode interromper a conjugação sobre a cadeia poliênica devido a uma transferência eletrônica de D para A. Este estado de alta resistência somente poderá ser atingido quando o estado molecular inicial é aquele no qual há uma dupla ligação entre os átomos de carbono conectados aos grupos laterais e quando o campo externo aponta na direção apropriada. O efeito é não linear: a

partir de uma certa amplitude limiar de campo uma pequena variação no campo produz uma grande distorção no sistema no sentido do *estado de alta resistência*.

Todas as propriedades deduzidas para a molécula push-pull estudadas neste capítulo assemelham-se àsquelas de chaves moleculares biológicas, diferindo apenas na amplitude de campo necessária para produzir a transferência de carga. Um conjunto de tais sistemas possuirá parte das moléculas no estado EF1 prontas para responder ao campo externo, e parte no estado EF2, uma vez que será difícil evitar o movimento do sóliton. A amplitude de campo prevista para atuar neste efeito é alta, da ordem de $1 \text{ V}/\text{Å}$, ou $10^{10} \text{ V}/\text{m}$, mas pode ser fisicamente realizado através de lasers de pulsos curtos [56]. Estes valores também são típicos dos campos nas interfaces de eletrodos e nas membranas celulares.

No próximo capítulo discutiremos como as idéias discutidas acima podem levar à construção de uma nova classe de dispositivos moleculares com propriedades não usuais.

Capítulo 5

UM NOVO TIPO DE DISPOSITIVO MOLECULAR

5.1 Introdução:

O campo de dispositivos eletrônicos moleculares é uma das aplicações mais fascinantes de sistemas orgânicos conjugados [46, 48]. Desde a proposta original devido a Carter [47], esta área tem sido objeto de intenso trabalho teórico e experimental [57].

Uma chave de Carter típica está baseada em um esqueleto poliênico (por exemplo o trans-poliacetileno t-PA) com grupos doador/aceitador substituídos tanto no final da cadeia [57] quanto adicionados lateralmente [51]. A estrutura do t-PA é conhecida por permitir sólitons topológicos como excitações elementares. Estes defeitos conformacionais separam dois padrões alternantes equivalentes de ligações simples e duplas sobre a cadeia poliênica, a degenerescência deste estado fundamental no t-PA permite o movimento do sóliton.

Em vários dos modelos estruturais propostos para uma chave de Carter poliênica, o mecanismo de chaveamento está baseado em mudanças do padrão conformacional do estado fundamental para estados excitados. Se um dispositivo real pode funcionar baseado neste mecanismo tem sido uma questão aberta a discussão.

Em 1985, Tanaka e colaboradores [51] estudaram uma chave de Carter semelhante à da Fig 4.1, onde o grupo doador (D) e o grupo aceitador (A) foram escolhidos como NH_2 e NO_2 , respectivamente. Baseados em cálculos de orbitais moleculares eles concluíram que tal dispositivo não funcionaria. Entretanto, em um trabalho mais recente (também baseado em cálculos de orbitais moleculares, mas com a inclusão explícita de um campo elétrico externo estático) nós demonstramos [58] (vide capítulo anterior) que a presença de um espaçador (um anel de benzeno, por exemplo, Fig. 4.1) entre o grupo D(A) e a cadeia poliênica torna o processo de chaveamento possível. A questão básica é que os espaçadores induzem uma separação (em energia) entre os estados eletrônicos moleculares no processo de transferência de carga, proporcionando assim que o mecanismo de chaveamento possa existir. Nós não observamos o mecanismo de chaveamento sem a inclusão dos espaçadores.

Neste capítulo exploraremos em mais detalhe as idéias expostas acima e proporemos um novo tipo de dispositivo molecular; quase unidimensional, orgânico e baseado na repetição estrutural da unidade mostrada na Figura 4.2, ou melhor ainda algo como na Figura 5.1. Neste novo tipo de dispositivo a condutividade (de isolante \rightleftharpoons condutor \rightleftharpoons isolante) pode ser facilmente modulada via campo elétrico externo estático, aplicado perpendicularmente à cadeia poliênica, sem a necessidade de dopagem química. Outra característica muito interessante de nossos cálculos é a resposta não linear como uma função da amplitude do campo elétrico, sugerindo a possibilidade de um efeito tipo *transistor*.

5.2 Metodologia:

Otimizações de geometria e cálculos de estrutura eletrônica foram executados segundo a já conhecida técnica AM1 [8]. Para estudar os mecanismos de transferência de carga utilizamos uma versão modificada do AM1 incluindo um campo elétrico estático externo no Hamiltoniano molecular [53]. Executamos otimizações

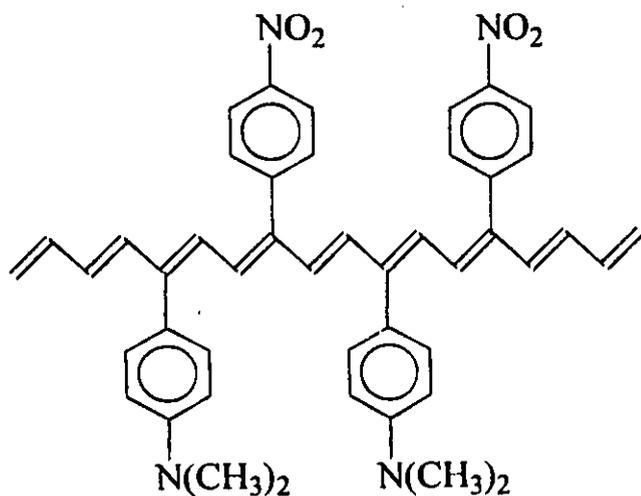
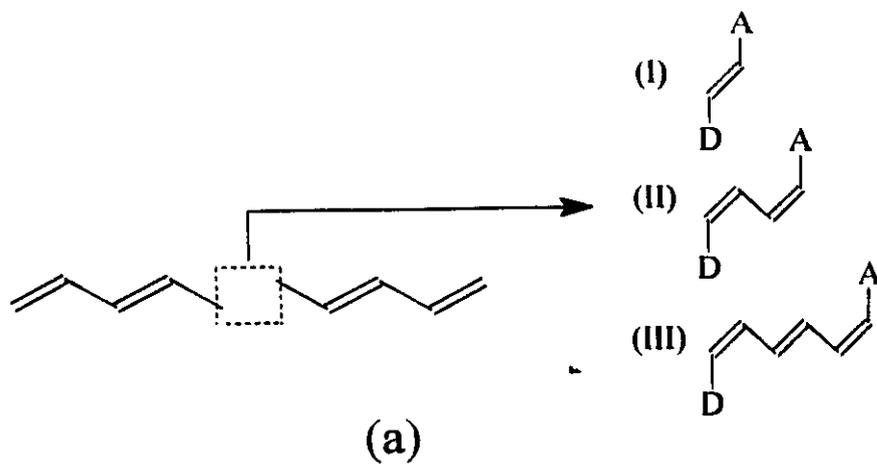


Figura 5.1: Modelos moleculares adotados: (a) a chave molecular pode ter uma, duas ou três duplas ligações entre os ligantes. Se o número de ligações simples é superior ao de duplas a transferência de carga, induzida pelo campo elétrico externo, do grupo D para o grupo A não ocorre; (b) para verificar se o mecanismo de chaveamento pode sobreviver para mais de uma chave molecular.

de geometria para todas as estruturas exibidas na Figura 4.2 e 5.1.

Começamos investigando a transferência eletrônica do grupo D para o grupo A como função da magnitude do campo elétrico externo e da distância (número de ligações) entre os grupos laterais, para os casos ilustrados na Figura 5.1 (a). Na ausência do campo elétrico externo, as geometrias associadas com todas as moléculas são bastante similares, com a usual alternância das configurações de ligações no polieno. Em ambos os grupos, os anéis de benzeno (espaçadores) estão girados de $\sim 65^\circ$ em relação ao esqueleto poliênico e os ângulos de torção são alterados levemente com o número de ligações conjugadas entre eles.

Ligando o campo externo, as geometrias e distribuição de carga não são significativamente alteradas até que a magnitude do campo atinja um valor crítico ($\sim 0.5V/\text{Å}$). A modificação mais importante observada até este ponto é o contínuo decréscimo dos ângulos de torção de ambos os anéis benzênicos. Acima desta magnitude crítica de campo elétrico, a transferência de carga começa a ocorrer, não importando o número de ligações entre os grupos ativos, como pode ser visto da Figura 5.2.

O efeito é claramente não linear. Ao redor do valor para o qual a transferência de carga começa, uma pequena variação do campo induz uma grande transferência de carga. Este fenômeno é amplificado quando os grupos D-A estão mais separados ao longo da cadeia. É um resultado surpreendente que a transferência de carga possa ser aumentada através de uma separação física dos grupos ativos. Nossa análise dos ângulos diedrais dos anéis como função da distância entre eles sugere então que os anéis funcionam como "porta", abrindo e fechando a via para a transferência eletrônica. Aumentando o número de ligações conjugadas entre os anéis a barreira de rotação é reduzida e assim facilita a transferência eletrônica. Estes fenômenos combinados sugerem um comportamento tipo *transistor*.

Existe ainda uma mudança conformacional de fase induzida pelo campo elétrico, como podemos ver da Figura 5.3. Na figura estão indicadas as modificações relati-

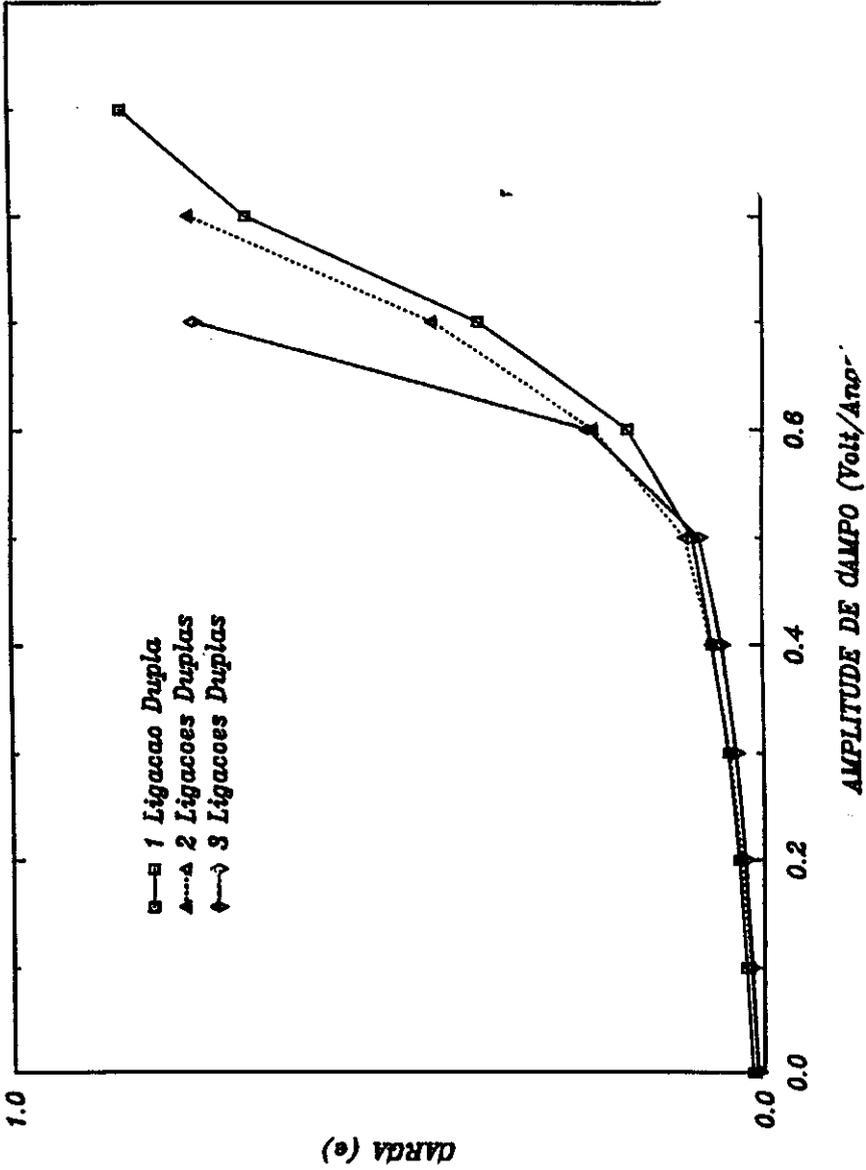


Figura 5.2: Carga líquida (em unidades da carga do elétron, e) sobre o grupo doador (D) como função da magnitude do campo elétrico externo (em V/Å), e para uma (\square), duas (\triangle) e três (\diamond) ligações duplas separando os grupos ativos laterais.

vas das ligações adjacentes como função dos átomos de carbono na cadeia poliênica (parâmetro de ordem). A partir da figura podemos observar que as mudanças geométricas são amplificadas não linearmente pela magnitude do campo elétrico. O padrão de evolução sugere que existe um valor de campo crítico para o qual os comprimentos de ligação no segmento da cadeia poliênica separando os anéis sejam todos iguais (parâmetro de ordem atinge o zero). Em outras palavras, um segmento *metálico* é criado (o reverso da distorção de Peierls) desde que o número de ligações duplas estruturais seja maior que o de ligações simples. Se a magnitude do campo cresce acima deste ponto reverte-se o número de ligações simples/duplas (Figura 5.3), como similarmente ocorre numa rede solitônica. Se a magnitude do campo diminui abaixo do valor crítico este fenômeno reverte.

Basicamente o que criamos no valor crítico é uma região *metálica* embebida num meio isolante. Isto abre a possibilidade de construirmos um *fio molecular orgânico* através da repetição estrutural (arranjo múltiplo) de estruturas tais como as da Figura 5.1. Entretanto, isto requer que neste arranjo múltiplo os mecanismos analisados acima possam sobreviver, ou seja, que uma chave não interfira destrutivamente com a outra. Para verificar este ponto investigamos (com a mesma metodologia) a estrutura exibida na Figura 5.1(b). Nossos resultados mostraram o mesmo comportamento qualitativo ilustrado nas Figuras 5.2 e 5.3. Além disso, uma nova e interessante característica aparece: é o comportamento rotacional *coletivo* dos pares de anéis benzênicos. Os dois conjuntos de grupos (D/A na Figura 5.1(b)) exibem basicamente os mesmos ângulos diedrais e distribuição de carga.

Para mostrar como este efeito pode proporcionar modulação de condutividade no poliacetileno efetuamos simulação numérica para calcular a evolução da densidade de estados eletrônicos numa cadeia longa, com 200 átomos de carbono. Esta cadeia é construída com quinze segmentos D-A separados por três ligações duplas, e estão aleatoriamente distribuídos. A estrutura eletrônica é determinada através de um Hamiltoniano tipo *tight-binding*. Os parâmetros do método foram escolhi-

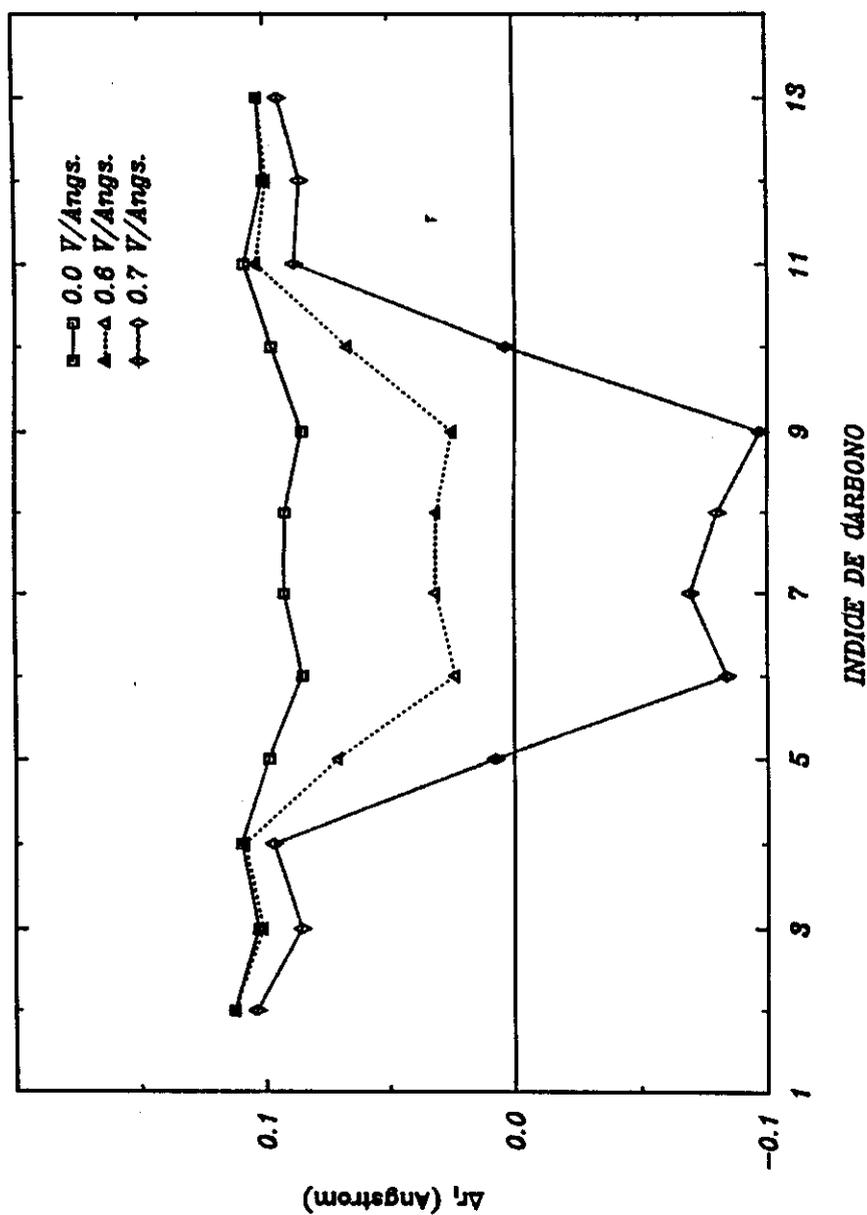
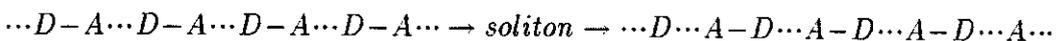


Figura 5.3: Evolução do parâmetro de ordem, $\Delta r_i = (-1)^i(r_{i+1} - r_i)$ em angströms, para a estrutura poliênica: na ausência de campo externo (\square), abaixo do campo crítico (\triangle) e acima do campo crítico (\diamond).

dos da seguinte forma: primeiro, a presença do campo externo somente é sentida pelas ligações entre os ligantes, as quais em certo valor de campo atingem um padrão uniforme para os comprimentos de ligação; o efeito sobre as energias de sítio é desprezado uma vez que o campo é perpendicular à cadeia. As integrais de ressonância entre vizinhos mais próximos são calculadas através da relação ordem de ligação-comprimento de ligação [59] $\beta(R) = -A \exp(-R/B)$. R é o comprimento de ligação e A e B são parâmetros ajustáveis para proporcionar o gap de 1,6 eV entre as bandas $\pi - \pi^*$ e a largura total de 10.0 eV para a banda π . Usamos a geometria do estado fundamental possuindo ligações duplas e simples da ordem de 1,36 Å e 1,44 Å, respectivamente. Na Figura 5.4 são mostradas as densidades de estados para as bandas π na ausência do campo elétrico (linha tracejada) e a uma magnitude de campo em que as ligações entre os ligantes sejam todas de mesmo valor. O efeito de aumentar o número de chaves na cadeia é aumentar o número de estados eletrônicos na antiga zona proibida, enquanto a intensidade de campo controla o tamanho do gap. Isto significa que, para uma dada distribuição de chaves na cadeia, o sistema será isolante na ausência de campo externo, e à medida que o campo perpendicular é aplicado com intensidade crescente, o gap se torna menor e deixa de existir em algum valor de campo. Após este campo crítico, o sistema torna a voltar ao estado isolante. Os estados eletrônicos ao redor da energia do nível de Fermi são deslocalizados sobre todo o sistema. Este é outro exemplo da presença de estados estendidos num sistema unidimensional desordenado [59, 60, 61, 62].

O comportamento descrito acima não muda pela passagem do sóliton sobre a cadeia, o único efeito será deslocar as chaves a partir de uma dada distribuição:



Isto demonstra a possibilidade da modulação da condutividade de um fio molecular através de um campo transversal externo e além disso sem qualquer contato

físico ou dopagem química.

5.3 Conclusões:

No presente capítulo nós propomos um novo dispositivo molecular eletrônico baseado nas propriedades dos oligômeros de poliacetileno lateralmente substituídos. Os cálculos foram executados dentro da metodologia AM1 com a inclusão explícita de um campo elétrico estático no Hamiltoniano, para induzir a transferência de carga. Observamos que para as estruturas mostradas na Fig. 5.1, a inclusão dos espaçadores (anéis de benzeno) e a presença de um campo elétrico externo são condições necessárias para o mecanismo de chaveamento. Um comportamento não linear para a transferência de carga e parâmetro de ordem foi observado, Figuras 5.2 e 5.3. Esta é a primeira demonstração teórica, até onde sabemos, de um efeito *tipo transistor* em moléculas orgânicas baseada em cálculos rigorosos de química quântica.

Demonstramos ainda que um arranjo múltiplo unidimensional de chaves pode proporcionar um novo tipo de dispositivo molecular, onde a condutividade pode ser facilmente modulada através de um campo elétrico externo sem a necessidade de contato físico ou dopagem química.

Gostaríamos de enfatizar que as estruturas que estamos propondo aqui são plausíveis com a nossa presente tecnologia para manipular materiais orgânicos, uma estrutura similar para um dispositivo tipo diodo foi recentemente sintetizada através da técnica de Langmuir-Blodgett [63].

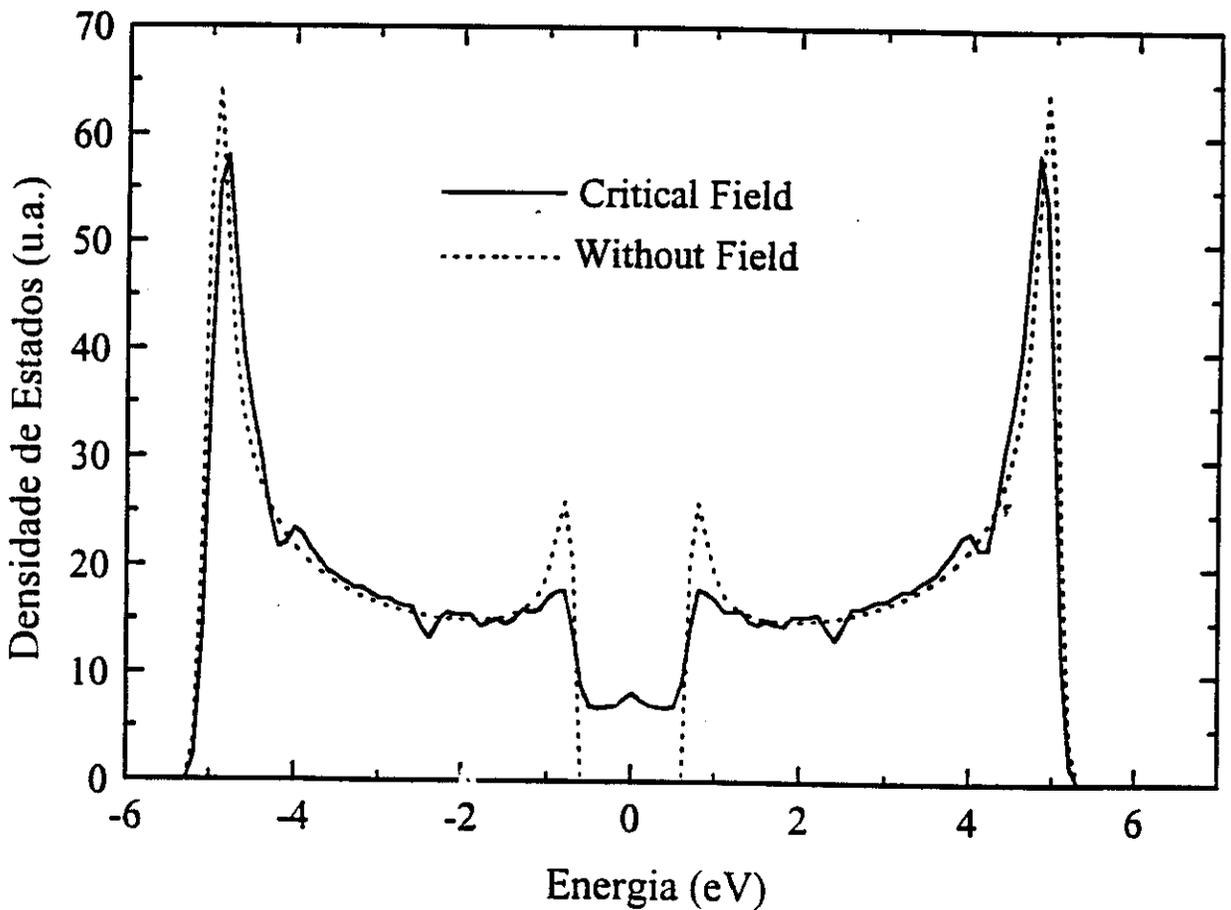


Figura 5.4: Densidade de estados (DOS), em unidades arbitrárias, contra a energia de um elétron, em eV, para o oligômero contendo 200 átomos de carbono e quinze chaves. As linhas pontilhadas representam a DOS do estado fundamental na ausência do campo elétrico externo, e as linhas contínuas são a DOS no campo crítico. A energia de Fermi se encontra no zero.

Capítulo 6

PERSPECTIVAS

Durante o desenvolvimento deste projeto um novo método derivado do MNDO, o PM3 (Parametric Method Three) [64] foi desenvolvido e vem sendo utilizado. Embora exista uma polêmica sobre se o PM3 é melhor que o AM1, alguns estudos recentes parecem indicar que o PM3 é superior [65].

Nós efetuamos um estudo comparativo para geometrias e calor de formação das bases do DNA comparando os resultados contra dados experimentais e de cálculos *ab initio*. Os resultados mostram que para moléculas isoladas o AM1 e o PM3 basicamente se equivalem, mas que o PM3 apresenta resultados bastante superiores ao AM1 quando estudamos as bases aos pares, ou seja, quando ligações tipo ponte de hidrogênio são importantes. Como uma extensão natural deste trabalho para o estudo direto da intercalação das elipticinas entre fragmentos de bases do DNA, nossos resultados sugerem fortemente a escolha do PM3. Estudos nesta direção estão em andamento.

É nosso objetivo ainda estudar novas espécies moleculares que não possuam vários mecanismos de atuação sobre o DNA como as elipticinas, mas apenas um ou dois como é o caso das *furocoumarinas*, por exemplo.

Com relação a dispositivos moleculares, é intenção nossa estender os estudos e tratar sistemas com novos grupos doador e aceitador, procurando espécies onde a eficiência de transferência de carga seja mais acentuada (estudo dos espectros de

absorção do grupo aceitador e de emissão associada ao grupo doador), além disso sistemas que possuam propriedades magnéticas.

Com relação a modelar interações tridimensionais entre soluto e solvente e entre cadeias poliênicas, pretendemos utilizar uma nova abordagem onde as primeiras camadas de solvente são descritas em termos da estrutura geométrica real do solvente e as camadas mais externas apenas tratadas via constante dielétrica, como utilizamos no capítulo 3.

Acreditamos ter demonstrado que o uso combinado de técnicas *semi-empíricas*, como as que utilizamos neste trabalho, constituem-se numa nova e poderosa ferramenta para o estudo e comportamento eletrônico/biológico/molecular de classes completamente distintas de compostos orgânicos. Com base nos resultados custo/benefício essas metodologias se apresentam como opções a técnicas tradicionais, seja em problemas de biologia ou de eletrônica molecular.

Capítulo 7

PRODUÇÃO CIENTÍFICA

O presente trabalho resultou na apresentação de comunicações em alguns congressos científicos, e na publicação de alguns artigos em revistas especializadas:

1. Congressos:

- (a) *A Preliminary Investigation of the Electronic Structure of Antitumor Drug Ellipticine and their Derivatives* - S.O. Dantas, F.C. Lavarda, D.A. dos Santos, D.S. Galvão e B. Laks
Fifth Latin America Conference on Medical Physics - Ribeirão Preto - SP - 10/1990;
- (b) *A Preliminary Investigation of the Electronic Structure of Antitumor Drug Ellipticine and their Derivatives* - S.O. Dantas, F.C. Lavarda, D.A. dos Santos, D.S. Galvão e B. Laks
International Symposium on Crystallography and Molecular Biology - Guarujá - SP - 11/1990;
- (c) *An INDO/CI Study of Antitumor Drug Ellipticine and their Derivatives* - S.O. Dantas, D.S. Galvão e B. Laks - XIV Encontro Nacional de Física da Matéria Condensada - Caxambú - MG - 05/1991;
- (d) *Theoretical Studies on a Carter's Soliton Switch* M.C. dos Santos, S.O. Dantas e D.S. Galvão - European Conference on Materials Science -

Strasbourg - France - 11/1991.

- (e) M.C. dos Santos, S.O. Dantas e D.S. Galvão - Simpósio de Química Teórica - Caxambu - MG - 11/1991.

2. Trabalhos:

- (a) *A Preliminary Investigation of the Electronic Structure of Antitumor Drug Ellipticine and their Derivatives* - S.O. Dantas, F.C. Lavarda, D.A. dos Santos, D.S. Galvão e B. Laks
Proceed. Fifth Latin America Conference on Medical Physics - Ribeirão Preto - SP - 10/1990;
- (b) *An Investigation on the Electronic Structure of Antitumor Drug Ellipticine and their Derivatives. Part I - Geometrical AM1 Study* - S.O. Dantas, F.C. Lavarda, D.S. Galvão e B. Laks - Journal of Molecular Structure (THEOCHEM), 253 (1992) 319;
- (c) *An Investigation on the Electronic Structure of Antitumor Drug Ellipticine and their Derivatives. Part II - Spectroscopic INDO/CI Study* - S.O. Dantas e D.S. Galvão - Journal of Molecular Structure (THEOCHEM), 257 (1992) 437;
- (d) *Theoretical Studies on a Carter's Soliton Switch* M.C. dos Santos, S.O. Dantas e D.S. Galvão - Synthetic Metals - 51 (1992) 179;
- (e) *Modulating Conductivity by Charge Transfer Between Lateral Active Groups in Polyacetylene: A New Type of Molecular Device* - S.O. Dantas, M.C. dos Santos e D.S. Galvão - submetido ao Physical Review Letters;
- (f) *Ellipticines in Condensed Medium: A Quantum Chemical Approach* - S.O. Dantas e D.S. Galvão - em preparação.
- (g) *A Comparative MOPAC Study of the DNA Bases* - S. O. Dantas e D.S. Galvão - em preparação.

Bibliografia

- [1] A. Albert, *Selective Toxicity*, Methuen, London, 1951.
- [2] A. C. Sartorelli e D. G. Johns (Eds.), *Antineoplastic and Immunosuppressive Agents*, Spring-Verlag, Berlin, 1974.
- [3] W. E. Ross, D. L. Glaubinger e K. W. Kohn, *Biochim. Biophys. Acta*, 519 (1978) 23.
- [4] G. Naray-Szabo, Ed., *Theoretical Chemistry of Biological Systems* (Elsevier, Amsterdam, 1986).
- [5] I.F. Tannock e R.P. Hills, Eds., *The Basic Science of Oncology* (Pergamon Press, New York, 1987).
- [6] M. J. S. Dewar and W. Thiel, *J. Amer. Chem. Soc.*, 99 (1977) 4899.
- [7] J. A. Pople and D. L. Beveridge, *Approximate Molecular Orbital Theory*, McGraw-Hill, New York, 1970.
- [8] AM1 (Austin Method 1): M. J. Dewar, E. G. Zoebisch, E. F. Healy e J. J. Stewart, *Jour. Am. Chem. Soc.*, 107 (1985) 3902.
- [9] J. Ridley e M. Zerner, *Theor. Chim. Acta*, 32 (1973) 111; 42 (1976) 223.
- [10] M. M. Karelson, T. Tamm, A. R. Katritzky, S. J. Cato e M. C. Zerner, *Tetrahedron Computer Methodology*, 2 (1989) 293.

- [11] Tese de Mestrado do Carlos Renato Zacharias, defendida no IFGW em setembro de 1991.
- [12] C. A. Coulson e H. C. Longuet-Higgins, *Proc. Roy. Soc. (London)* A195 (1948) 188-197.
- [13] C. A. Coulson, *Advances in Cancer Research*, 1 (1953) 1-56.
- [14] A. Pullman e B. Pullman, *Advances in Cancer Research*, 3 (1955) 117-169.
- [15] GAUSSIAN 80: J. S. Binkley, R. A. Whiteside, R. Krishnan, R. Seeger, D. J. DeFrees, H. B. Schlegel, S. Topiol, L. R. Kahn e J. A. Pople, Carnegie-Mellon University, 1980.
- [16] S. Goodwin, A. F. Smith e E. C. Horning, *J. Am. Chem. Soc.*, 81 (1959) 1903.
- [17] P. Sizum, C. Auclair, E. Lescot, C. Paoletti, B. Perly e S. Fermandjian, *Biopolymers*, 27 (1988) 1096.
- [18] C. Auclair, *Arch. Biochem. Biophys.*, 259 (1987) 1.
- [19] B. Diop, P. Toure, M. T. Sow, M. Toure, M. L. Halliez, J. P. Castaigne, J. M. Mondesir e R. de Jaeger, *Med. Afr. Noire*, 31(2) (1984) 107-110.
- [20] E. H. Herman, J. Vick e B. Burka, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 18 (1971) 743.
- [21] E. H. Herman, I. P. Lee, R. M. Mhatre e D. P. Chadwick, *Cancer Chemoter. Rep.*, 58 (1974) 171.
- [22] E.-S. M. ElMashak, C. Paoletti e J.-F. Tocanne, *FEBS Lett.*, 107 (1979) 155; E.-S. M. ElMashak e J.-F. Tocanne, *Eur. J. Biochem.*, 105 (1980) 593.
- [23] K. W. Kohn, W. E. Ross e D. Glaubinger, em F. E. Hahn (Ed.), *Antibiotics*. Vol. 2, Springer-Verlag, Berlin, 1979, p. 195.

- [24] J. B. Le Pecq, *Methods of Biochemical Analysis*, Vol. 20, Interscience, New York, 1971, p. 41.
- [25] D. Higgins, C. Thomson e W. Thiel, *J. Comput. Chem.*, 9 (1988) 702.
- [26] A. Aggarwal, S. Neidle e M. Sainsbury, *Acta Crystallogr. Sect. C*, 39 (1983) 631.
- [27] C. Courseille, B. Busetta e H. Hospital, *Acta Cryst., Sec. B*, 30 (1974) 2628.
- ▷ [28] E. Serocco e J. Tomasi, *Top. Curr. Chem.*, 42 (1973) 95.
- [29] R. Lavery e B. Pullman, *J. Biomol. Struct. Dyn.*, 24 (1985) 1021.
- ▷ [30] P. Politzer e D. G. Truhlar (Eds.), *Chemical Applications of Atomic and Molecular Electrostatic Calculations*, Plenum, New York, 1981.
- [31] G. G. Ferenczy, C. A. Reynolds e W. G. Richards, *J. Comput. Chem.*, 11 (1990) 159.
- [32] F. J. Luque, F. Illas e M. Orozco, *J. Comput. Chem.*, 11 (1990) 416.
- [33] F. Terce, J.-F. Tocanne e G. Laneele, *Eur. J. Biochem.*, 125 (1982) 203.
- [34] S. O. Dantas, F. C. Lavarda, D. S. Galvão e B. Laks, *J. Mol. Struct. (Theochem)*, 253 (1992) 319.
- [35] M. W. Wong, M. J. Frisch e K. B. Wiberg, *J. Am. Chem. Soc.*, 113 (1991) 4776.
- [36] AMPAC2, QCPE program No. 506, Bloomington, IN.
- [37] J. G. Kirkwood, *J. Chem. Phys.*, 2 (1934) 351.
- [38] L. Onsager, *J. Am. Chem. Soc.*, 58 (1936) 1486.

- [39] O. Tapia, em *Molecular Interactions*, ed. H. Ratajczak e W. J. Orville-Thomas, John Wiley, New York, 1982, vol. 3, 47.
- [40] M. L. J. Drummond, *Prog. Biophys. Molec. Biol.*, 47 (1986) 1.
- [41] O. Tapia e O. Goscinski, *Molecular Physics*, 29 (1975) 1653.
- [42] A. R. Katritzky, M. C. Zerner e M. M. Karelson, *Jour. Amer. Chem. Soc.* 108 (1986) 7213.
- [43] M. Born, *Z. Phys*, 1 (1920) 45.
- [44] J. L. Rivail, B. Terryn e M. F. Ruiz-Lopez, *Jour. Mol. Struct. (Theochem)* 120 (1985) 387.
- [45] C. J. F. Böttcher e P. Bordewijk, em *Theory of Electric Polarization*, 2^a ed., vol. II, Elsevier Co., Amsterdam 1978.
- [46] Olhe, por exemplo, *Proc. Int. Conf. Science Technology of Synthetic Metals, ICSM 1990*; em *Synth. Metals*, 41-43 (1991).
- [47] G. Baumann, A. Manring e G. Easton in F. L. Carter, R. E. Siatkowski e H. Wohltjen (eds.), *Molecular Electronic Devices*, Elsevier/North-Holland, Amsterdam, 1988, 123.
- [48] F. L. Carter (ed.), *Molecular Electronic Devices*, Marcel Dekker, New York, 1982.
- [49] A. Aviram e M. A. Ratner, *Chem. Phys. Lett.*, 29 (1974) 277.
- [50] W. P. Su, J. R. Schrieffer e A. J. Heeger, *Phys. Rev. B*, 22 (1980) 2099.
- [51] K. Tanaka, S. Yamanaka, T. Koike e T. Yamabe, *Phys. Rev. B*, 32 (1985) 2731.

- [52] C. W. Spangler e R. K. McKoy em F. L. Carter, R. E. Siatkowski, e H. Wohltjen (eds.), *Molecular Electronic Devices*, Elsevier/North-Holland, Amsterdam, 1988, 609.
- [53] R. L. Longo, Tese de Mestrado defendida no Instituto de Química da Universidade Federal de São Carlos, 1988.
- [54] R. R. Chance, D. S. Boudreaux, J. L. Brédas e R. Silbey, *Phys. Rev. B*, 27 (1983) 1440.
- [55] VEH: J. M. André, J. L. Brédas, J. Delhalle, D. J. Vanderveken, D. P. Vercauteren e J. J. Fripiat. em E. Clementi (ed.), *Modern Techniques in Computational Chemistry: MOTTECC 90*, ESCOM, Leiden 1990, p. 745; M. C. dos Santos, não publicado.
- [56] M. Ferray, L. A. Lompré, O. Gobert, A. L'Huillier, G. Maintray, C. Manus, A. Sanchez e A. S. Gomes, *Optics Commun.*, 75 (1990) 278.
- [57] M. Lögdlund, P. Dannetun, S. Stafström, W. R. Salaneck, M. G. Ramsey, C. W. Spangler e J.L. Brédas, *Phy. Rev. Lett.*, 32 (1993) 970.
- [58] M. C. dos Santos, S. O. Dantas e D. S. Galvão, *Synthetic Metals*, 51 (1992) 179.
- [59] F. C. Lavarda, M. C. dos Santos, D. S. Galvão e B. Laks, *Phys. Rev. B*, 49 (1994) 979.
- [60] D. S. Galvão, D. A. dos Santos, B. Laks, C. P. de Melo e M. J. Caldas, *Phys. Rev. Lett.*, 63 (1989) 786.
- [61] H.-L. Wu e P. Phillips, *Phys. Rev. Lett.*, 66 (1991) 1366.
- [62] F. C. Lavarda, M. C. dos Santos, D. S. Galvão e B. Laks, *Phys. Rev. Lett.*, 73 (1994) 1267.

- [63] A. S. Martin, J. R. Sambles e G. J. Ashwell, *Phys. Rev. Lett.*, 70 (1993) 218.
- [64] J.J.P. Stewart, *J. Comp. Chem.*, vol. 10 (1989) 209.
- [65] D. S. Galvão, G. Z. Soos e S. Ramashesha, *J. Phys. Chem.*, 97 (1993) 2823.