### INVESTIGAÇÃO DA GEOMETRIA DE ANÁLOGOS AZA ELIPCINAS E ALGUMAS DE SUAS PROPRIEDADES ELETRÔNICAS

Ana Claudia Monteiro Carvalho

Dissertação apresentada ao Instituto de Física da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Física.

Orientador: Bernardo Laks

Março de 2000

# Dedicatória

À minha mãe, minha grande incentivadora.

### Agradecimentos

- Ao professor Bernardo Laks, pelo incentivo, paciência e amizade.
- Aos professores Douglas Soares Galvão, Sócrates de Oliveira Dantas e Paulo Monteiro Vieira Braga Barone pelo auxílio e sugestões durante o desenvolvimento desse trabalho.
- Aos meus pais e minha irmã pela presença nas horas de maior dificuldade.
- Ao José Roberto, meu grande companheiro nas dificuldades e conquistas.
- Ao Sérgio, sempre prestativo nos momentos de impasse e por suas opiniões sempre construtivas.
- A Scheila, Larissa, Romarly, Humberto, Vitor e Ivan pela amizade.
- Ao Instituto de Física "Gleb Wataghin", pelas condições de trabalho oferecidas e aos seus funcionários, pelo apoio.
- Ao CNPq, pelo apoio financeiro.

### Resumo

Elipcinas e seus derivados são uma classe de moléculas utilizadas no tratamento do câncer humano por apresentarem forte atividade citotóxica e antitumoral. Os mecanismos de ação são multimodais, podendo incluir, entre outros, efeitos como intercalação no DNA, geração de espécies oxidantes e interferência na atividade catalítica da topoisomerase. A contribuição relativa de cada um destes mecanismos, devido à sua complexidade, ainda é um problema em aberto e que demandará muita investigação. Através de cálculos semi-empíricos de química quântica - PM3 e ZINDO/S-CI - mostramos que é possível correlacionar alguns índices eletrônicos com a seletividade biológica em uma nova classe de compostos - análogos aza das elipcinas - como a 6-11-Dimethyl-5H-pyrido [3', 4' : 4, 5] pyrolo [2, 3 - g] isoquinoline - e seus derivados. O cálculo de curvas equipotenciais eletrostáticas permitiu também a determinação de centros ativos e suas correlações com o índice de afinidade aparente.

### Abstract

Ellipticine and derivatives constitute a material class of powerful anticancerous agents that have been used in the treatment of human cancer due their hight cytotoxicity and antitumor activity. The action mechanisms are multimodal, including binding to DNA through intercalation, generation of oxidizing species and interference with the catalytic activity of topoisomerase. The relative contribution of each one of these mechanisms, still remain an open problem. We have used quantum mechanics semiempirical methods - PM3 and ZINDO/S-CI - in order to search for the possibility of relationship between some electronic indexes and the biological activity in a new class of compounds: the aza analogues of ellipticine like 6-11-Dimethyl-5H-pyrido [3', 4' : 4, 5] pyrolo [2, 3 - g] isoquinoline - and their derivatives. Furthermore the determination of the active sites and their relation with the apparent affinity indexes are done through the analysis of the calculated electrostatic fields.

# Conteúdo

INT	TRODUÇÃO	. 3
1 CÁ	MÉTODOS SEMI-EMPÍRICOS PARA LCULO DE ESTRUTURAS MOLECULARES	. 6
1.1	Princípios da Mecânica Clássica e Quântica	. 7
1.2	Equação e Operador Hamiltoniano de Hartree-Fock. Matriz de Fock	11
1.3	Métodos <i>ab initio</i> e semi-empíricos.	17
1.3.1	Policarbonitrila e Poliacetileno	18
<b>2</b>	ELIPICINAS E CÂNCER	24
2.1	O que é câncer?	24
2.2	Quais os tratamentos?	27
3 ESJ	ESTUDO GEOMÉTRICO E DA IRUTURA ELETRÔNICA DAS ELIPICINAS	29
4	ESTUDO ESPECTROSCÓPICO E DAS	
TR.	ANSIÇÕES ELETRÔNICAS DAS ELIPICINAS	56
5	CONCLUSÕES	69

PRODUÇÃO CIENTÍFICA	72
BIBLIOGRAFIA	73
APÊNDICES	76
A. Aproximação de Born-Oppenheimer e Método de Hartree-Fock	76
B. Métodos Semi-Empíricos: AM1 e PM3	82

### Introdução

Elipicinas e seus derivados constituem um grupo de moléculas de grande interesse biológico por apresentarem forte atividade citotóxica e antitumoral. Os mecanismos de ação são multimodais, podendo incluir, entre outros, efeitos como intercalação no DNA, geração de espécies oxidantes e interferência na atividade catalítica da topoisomerase II. A contribuição relativa de cada um destes mecanismos, devido à sua complexidade, ainda é um problema em aberto e que demandará muita investigação. Os primeiros estudos das elipicinas datam de 1959, quando este composto foi isolado pela primeira vez das folhas verdes da árvore *Ochrosia Elliptica Labell (Apocynaceae)*, sendo sua atividade biológica evidenciada pela primeira vez em 1967.

A estrutura simples deste composto orgânico - cujo núcleo é constituído pela metade de um carbazol ligado a um anel de piridina [1] - facilita modificações estruturais através da inclusão de cadeias laterais. Estas alterações proporcionam mudanças físico-químicas importantes, com reflexos na seletividade biológica, o que propiciou a síntese de derivados com níveis de atividade antitumoral diferenciados.

Entretanto, apesar de sua estrutura simplificada proporcionar uma certa facilidade na produção de novos compostos, os recursos utilizados nesses processos - e principalmente os testes biológicos - são de alto custo, ampliando o tempo necessário para se chegar a compostos eficazes.

Seria interessante, portanto, um processo anterior ao de síntese que indicasse, com uma certa garantia, quando os compostos sintetizados apresentariam uma atividade antitumoral eficiente.

Estudos anteriores, envolvendo outros grupos de elipicinas realizados por Dantas [2], Barone [3], Scheila Braga [4] e colaboradores, observaram uma correlação entre determinados índices eletrônicos e a seletividade biológica.

Neste trabalho, continuamos os estudos já realizados com as elipicinas através da análise de uma nova classe de componentes: os aza análogos a 6-11-Dimethyl-5H-pyrido [3', 4': 4, 5]pyrolo [2, 3 - g] isoquinoline e derivados [5]. A fórmula básica destes novos compostos é similar à das elipicinas mais simples com exceção de um dos anéis que é substituído por um núcleo de piridina e da adição de uma nova cadeia lateral na posição R1.

O objetivo deste trabalho é, portanto, investigar se as modificações na estrutura geométrica desses compostos podem modificar as conclusões anteriores que correlacionam o comportamento eletrostático e a seletividade biológica.

Devido à ausência de informações sobre a geometria desses novos compostos, inicialmente otimizamos as suas geometrias e, entre outros aspectos conformacionais, analisamos a planaridade dessas moléculas.

A otimização das geometrias foi realizada utilizando-se o método semi-empírico de química quântica PM3 (Parametric Method 3) [6]. Este método semi-empírico usa o mesmo conjunto de aproximações do MNDO (Modified Neglect Diferential Overlap) [7], mas utiliza-se de um conjunto diferente de parâmetros que geram melhores resultados para o momento de dipolo, comprimento de ligação, calor de formação e potencial de ionização para esse grupo de moléculas orgânicas estudadas. Para o cálculo das transições eletrônicas e dos espectros de absorção, utilizamos um outro método semi-empírico, o ZINDO/S-CI (Zerner's Intermediate Neglect of Diferential Overlap/Spectroscopy - Configuration Interation) [8] com parametrização espectroscópica e interação de configurações, pois o PM3 não leva em conta a contribuição da correlação eletrônica.

Foram estudadas 24 moléculas, sendo 3 destas modelos ainda não sintetizados, criados com o objetivo de termos uma análise mais sistematizada das mudanças apresentadas na geometria desse novo grupo de análogos aza das elipicinas.

No capítulo 1 e Apêndice A, apresentamos uma introdução aos métodos de química quântica utilizados para os cálculos moleculares. No apêndice B mostramos uma descrição dos métodos semi-empíricos.

No capítulo 2 apresentamos sucintamente os processos através dos quais as elipicinas

atuam contra o câncer.

No capítulo 3 fazemos a análise da geometria das moléculas estudadas bem como de suas propriedades eletrônicas e suas correlações com a seletividade biológica.

No capítulo 4 apresentamos os resultados das simulações dos espectros de absorção de energia na região do ultra-violeta.

Finalmente, as conclusões desse trabalho são apresentadas no capítulo 5.

## Capítulo 1

# MÉTODOS SEMI-EMPÍRICOS PARA CÁLCULO DE ESTRUTURAS MOLECULARES

O objetivo da teoria de estruturas moleculares é o estudo da criação e aniquilação das ligações químicas através das leis físicas fundamentais que governam os movimentos e interações entre núcleos e elétrons:

- interação coulombiana
- interação entre dipolos
- interação de spin
- interação de Van der Walls

Os principais métodos considerados para este estudo são:

- Teoria de bandas de valência
- Teoria de orbitais moleculares

Neste trabalho discutiremos as propriedades eletrônicas dos análogos aza das elipicinas através do método de Teoria de orbitais moleculares onde observaremos basicamente a interação coulombiana entre os núcleos e os elétrons dessas moléculas.

#### 1.1 Princípios da Mecânica Clássica e Quântica

O objetivo central da teoria de orbitais moleculares é resolver a equação de Schrödinger. Um dos métodos utilizados seria a diagonalização da matriz das energias de interação. Mas como é gerada essa matriz? De acordo com a mecânica clássica, a energia E de um sistema de partículas que interagem é a soma das funções energia cinética e energia potencial.

$$E = T + V. \tag{1.1}$$

Schrödinger sugere que um caminho apropriado para descrever a função de onda da partícula é transformar as funções clássicas de energia cinética e potencial em operadores lineares T e V e escrever uma equação de onda da forma:

$$\underbrace{(\hat{T} + \hat{V})}_{\hat{H}} \Psi = E\Psi.$$
(1.2)

As soluções desta equação, denominadas funções de onda  $\Psi$ , descreveriam o comportamento de todas as partículas de um sistema que se encontrassem sob a influência de um campo de forças especificado pelo operador de energia potencial  $\hat{V}$ . Para o problema de duas partículas, como é o caso do átomo de hidrogênio, onde temos o núcleo e um elétron se movimentando em torno dele, temos um problema relativamente fácil. O hamiltoniano seria:

$$\left\{\frac{h^2}{8\pi^2\mu}\nabla^2 + \frac{Ze^2}{r}\right\}\Psi = E\Psi.$$
(1.3)

O primeiro termo à esquerda corresponde à energia cinética do sistema, onde  $\mu$  é a massa reduzida. O segundo termo corresponde à interação Coulombiana entre o núcleo e o elétron.

Para um sistema de muitas partículas, teríamos um operador hamiltoniano constituído similarmente ao caso mais simples:

$$H^{total}(1, 2, \dots, N; 1, 2, \dots, n) = -\frac{1}{2} \sum_{A}^{N} \frac{\nabla_{A}^{2}}{M_{A}} + \sum_{A > B} \frac{Z_{A} Z_{B}}{r_{AB}} + \frac{1}{2} \sum_{p}^{n} \nabla_{p}^{2} - \sum_{A} \sum_{p} \frac{Z_{A}}{r_{Ap}} + \sum_{p < q} \frac{1}{r_{pq}}.$$
 (1.4)

Na equação (1.4) os índices A, B e N estão relacionados com os núcleos e os índices p, q e n com os elétrons. Sendo assim, o primeiro termo à direita se refere à energia cinética dos núcleos e o segundo à interação coulombiana repulsiva para pares núcleo-núcleo. O terceiro termo se refere à energia cinética dos elétrons e os dois últimos termos são a interação coulombiana atrativa entre elétron-núcleo e repulsiva entre elétron-elétron. Na equação (1.4) como em todo o presente capítulo, usaremos a partir de agora unidades atômicas onde  $\hbar = 1$ , m = 1 e e = 1, onde m e e denotam a massa e a carga do elétron, respectivamente.

Sendo cada partícula descrita por 3 coordenadas cartesianas, (1.4) será uma equação diferencial parcial em 3N + 3n variáveis. Na prática, melhor que tentar gerar uma função de onda descrevendo os movimentos eletrônicos e nucleares juntos, é suficiente quebrar o problema em duas partes e considerar primeiro o movimento de elétrons num campo de núcleos estacionários. Haverá, portanto, um problema puramente eletrônico para cada conjunto de posições nucleares que serão tratadas parametricamente.

Retomando à equação (1.4), se fixarmos as posições dos núcleos, obteremos a equação para o problema eletrônico:

$$\left\{-\frac{1}{2}\sum_{p}^{n}\nabla_{p}^{2}-\sum_{A}\sum_{p}\frac{Z_{A}}{r_{Ap}}+\sum_{p
(1.5)$$

Se admitimos que resolvemos este problema para todos os conjuntos de valores de  $r_A$ então, com  $M_A \rightarrow \infty$  e o termo de energia cinética para os núcleos sendo ignorado, qualquer função da forma:

$$\Psi = \phi^{el}(1, 2, \dots, r_N, 1, 2, \dots, r_n)\chi(1, 2, \dots, r_N)$$
(1.6)

é uma autofunção do hamiltoniano total (1.4).

A aproximação adiabática impõe que, para M finito, a função de onda do sistema tem a forma da equação (1.6). Isto significa que quando deslocamos os núcleos, os elétrons os seguem de modo adiabático.

Supondo a solução (1.6) e levando em conta a aproximação de Born Oppenheimer, apresentada no apêndice A, podemos desacoplar os movimentos eletrônico e nuclear. Escrevendo as funções eletrônicas ( $\phi^{el}$ ) de maneira apropriada, chegamos à energia de **n** elétrons num sistema de camadas fechadas:

$$2\sum_{i}^{n} H_{ii} + \sum_{i}^{n} \sum_{j}^{n} (2J_{ij} - K_{ij}) = \varepsilon.$$
(1.7)

sendo:

$$H_{ii} = \int \phi_i^*(1) H^{in} \phi_i(1) d\tau_1, \qquad (1.8)$$

$$J_{ij} = \int \int \phi_i^*(1)\phi_j^*(2)\frac{1}{r_{12}}\phi_i(1)\phi_j(2)d\tau_1 d\tau_2, \qquad (1.9)$$

$$K_{ij} = \int \int \phi_i^*(1)\phi_j^*(2)\frac{1}{r_{12}}\phi_j(1)\phi_i(2)d\tau_1 d\tau_2.$$
(1.10)

As somas sobre i e j são efetuadas sobre os orbitais espaciais,  $\phi_i$ , e a multiplicação por dois, do primero termo do lado esquerdo da igualdade, se deve à degenerescência de spin desses orbitais. As quantidades acima podem ser interpretadas da seguinte forma:

- $H_{ii}$  dá a energia dos elétrons que sentem apenas a presença dos núcleos;
- $J_{ij}$ dá a energia de repulsão coulombiana, a interação entre os pares de elétrons;
- K<sub>ij</sub> é chamada integral de exchange (troca). Este termo não possui um análogo clássico e surge como manifestação da contribuição para a energia do sistema devido à antisimetria das funções de spin-orbitais.

## 1.2 Equação e Operador Hamiltoniano de Hartree-Fock. Matriz de Fock

A partir da equação (1.7) podemos definir um conjunto de orbitais para 1 elétron de energia  $\varepsilon_i$ . Sendo assim:

$$\varepsilon_i = H_{ii} + \sum_j^n \{2J_{ij} - K_{ij}\},$$
(1.11)

é a expressão geral para os autovalores do operador Hamiltoniano de Hartre-Fock:

$$\Im \phi_i = \varepsilon_i \phi_i \tag{1.12}$$

Para encontrarmos a matriz de Fock, utilizaremos a aproximação LCAO (combinação linear de orbitais atômicos). Procuraremos exprimir os orbitais moleculares  $\phi_i$  em termos de funções simples. Para nossa orientação, façamos primeiramente uma análise qualitativa de um modelo simples: o estado fundamental do  $H_2^+$ . É evidente que se o elétron está perto do núcleo A, a molécula de  $H_2^+$  pode ser vista como estando constituída por um átomo de hidrogênio no nível fundamental e um próton. O mesmo é esperado quando o elétron se encontra próximo do núcleo B. Entretanto, estes são casos extremos pois, geralmente, o elétron está sob a influência dos dois núcleos A e B. Qual a perturbação introduzida no orbital  $1s_A$  devido ao próton em B? Ele deve perder a simetria esférica e se deformar na direção de B devido à atração de B pelo elétron, o mesmo ocorrendo com o orbital  $1s_B$ . O resultado é um orbital molecular que é a soma dos orbitais  $1s_A$  e  $1s_B$ ; usando a expressão para o orbital 1s, temos:

$$\phi_1(1) = C[e^{-r_A} + e^{-r_B}] \tag{1.13}$$

A função da equação (1.13) é um exemplo de <u>orbital molecular</u> obtido como combinação linear de orbitais atômicos (LCAO). Neste método, o conjunto de orbitais moleculares ( $\phi_i$ ) de uma molécula é obtido a partir do conjunto de orbitais atômicos ( $\psi_{\mu}$ ) característicos dos átomos da molécula:

$$\phi_i = \sum_{\mu} c_{\mu i} \psi_{\mu}, \qquad (1.14)$$

onde  $\psi_{\mu}$  são funções atômicas reais e as constantes  $c_{\mu i}$  são determinadas variacionalmente. Sabendo que os orbitais moleculares ( $\phi_i$ ), formam uma base ortonormal, temos que:

$$\langle \phi_i | \phi_j \rangle = \sum_{\mu} c_{\mu i} c_{\nu j} S_{\mu \nu} = \delta_{ij}, \qquad (1.15)$$

onde:

 $\delta_{ij}=$ delta de Kronecker $S_{\mu\nu}={\rm integral}~{\rm de}~{\rm overlap}~{\rm para}~{\rm as}~{\rm funções}~{\rm atômicas}~\psi_\mu$ e $\psi_\nu$ 

$$S_{\mu\nu} = \int \psi_{\mu}(1)\psi_{\nu}(1)d\tau_{1}.$$
(1.16)

Substituindo agora (1.14) na equação de Hartree-Fock, temos a energia eletrônica total em termos das integrais sobre os orbitais atômicos.

$$\varepsilon_i = H_{ii} + \sum_j^n \{2J_{ij} - K_{ij}\},$$
(1.17)

$$H_{ii} = \sum_{\mu\nu} c_{\mu i} c_{\nu j} H_{\mu\nu} = \int \psi^*_{\mu}(1) H^{in} \psi_{\nu}(1) d\tau_1, \qquad (1.18)$$

$$J_{ij} = \sum_{\mu\lambda\nu\sigma} c^*_{\mu i} c^*_{\nu j} c_{\lambda i} c_{\sigma j} (\mu\nu|\lambda\sigma)$$

$$K_{ij} = \sum_{\mu\lambda\nu\sigma} c^*_{\mu i} c^*_{\lambda j} c_{\nu i} c_{\sigma j} (\mu\lambda|\nu\sigma),$$
(1.19)

$$(\mu\nu|\lambda\sigma) = \int \int \psi_{\mu}^{*}\psi_{\nu}^{*}\frac{1}{r_{12}}\psi_{\lambda}\psi_{\sigma}d\tau_{1}d\tau_{2}.$$
(1.20)

A integral (1.20) dá a interação coulombiana entre o produto de duas densidades locais  $\psi_{\mu}\psi_{\nu}$ e  $\psi_{\lambda}\psi_{\sigma}$ .

Substituindo na expressão do valor esperado da energia eletrônica total (1.7) as expressões (1.18), (1.19) e (1.20):

$$\varepsilon = \sum_{\mu\nu} P_{\mu\nu} H_{\mu\nu} + \frac{1}{2} \sum_{\mu\nu\lambda\sigma} P_{\mu\nu} P_{\lambda\sigma} [(\mu\nu|\lambda\sigma) - \frac{1}{2} (\mu\lambda|\nu\sigma)], \qquad (1.21)$$

sendo:

$$P_{\mu\nu} = 2\sum_{i}^{n} c_{\mu i} c_{\nu i}.$$
 (1.22)

Num caso geral, dada uma função de onda aproximada (1.14) escrita como combinação linear de um conjunto de funções  $(\psi_{\mu})$ , a determinação das constantes  $c_{\mu i}$  pode ser feita utilizando-se o princípio variacional, isto é, variando a função  $\phi_i$  em relação aos parâmetros  $c_{\mu i}$  e achando os valores dos parâmetros para os quais:

$$\langle E \rangle = \frac{\int \phi_i^* \hat{H} \phi_j d\tau}{\int \phi_i^* \phi_j d\tau}$$
(1.23)

é mínima. Substituindo  $\phi_i$  da equação (1.23) pela expressão (1.14), temos:

$$\langle E \rangle = \frac{\sum_{\mu\nu} c_{\mu i} c_{\nu j} \overline{H}_{\mu\nu}}{\sum_{\mu\nu} c_{\mu i} c_{\nu j} S_{\mu\nu}},\tag{1.24}$$

 ${\rm onde}$ 

$$\overline{H}_{\mu\nu} = \langle \psi_{\mu} | \hat{H} | \psi_{\nu} \rangle$$
$$S_{\mu\nu} = \langle \psi_{\mu} | \psi_{\nu} \rangle.$$

A energia E é uma função de n variáveis independentes  $c_1, c_2, \ldots, c_n$ . Uma condição necessária para um mínimo em (1.23) é que suas derivadas em relação à cada variável seja zero:

$$\frac{\partial \langle E \rangle}{\partial c_{\sigma k}} = 0, \qquad (1.25)$$

ou seja:

$$\frac{\partial}{\partial c_{\sigma k}} \left[ \left( \sum_{\mu} \sum_{\nu} c_{\mu i} c_{\nu j} \overline{H}_{\mu \nu} \right) \left( \sum_{\mu} \sum_{\nu} c_{\mu i} c_{\nu j} S_{\mu \nu} \right)^{-1} \right] = 0.$$
(1.26)

Derivando com relação a $c_{\sigma k},$  chegamos a:

$$\sum_{\mu} (\overline{H}_{\sigma\mu} - S_{\sigma\mu}E)c_{\mu i} = 0.$$
(1.27)

Em nosso caso, o termo  $\overline{H}_{\sigma\mu}$  corresponde ao operador hamiltoniano de Hartree-Fock e E é a energia eletrônica. Assim, a equação (1.27) será:

$$\sum_{\mu} (\Im_{\sigma\mu} - \varepsilon_i S_{\sigma\mu}) c_{\mu i} = 0, \qquad (1.28)$$

onde os elementos da representação matricial do operador hamiltoniano Hartree-Fock  $(\Im)$ são:

$$\Im_{\sigma\mu} = H_{\sigma\mu} + \sum_{\lambda\nu} P_{\lambda\nu} [(\sigma\mu|\lambda\nu) - \frac{1}{2}(\sigma\lambda|\mu\nu)].$$
(1.29)

Na forma matricial:

$$\Im C = SCE. \tag{1.30}$$

A condição para que a equação (1.30) seja satisfeita é que:

$$det[\Im - ES] = 0. \tag{1.31}$$

As raízes do determinante são os autovalores  $\varepsilon_i$  e  $\Im_{\sigma\mu}$ . A cada autovalor corresponde um conjunto de coeficientes  $c_{\mu i}$  que caracterizam a autofunção  $\psi_{\mu}$ .

Para sistemas de camada aberta, teremos um problema mais complicado, onde haverá duas matrizes de Fock com elementos dados por:

$$\begin{aligned} \Im_{\mu\nu}^{\alpha} &= H_{\mu\nu} + \sum_{\lambda\sigma} [P_{\lambda\sigma}(\mu\nu|\lambda\sigma) - P_{\lambda\sigma}^{\alpha}\frac{1}{2}(\mu\lambda|\nu\sigma)], \\ \Im_{\mu\nu}^{\beta} &= H_{\mu\nu} + \sum_{\lambda\sigma} [P_{\lambda\sigma}(\mu\nu|\lambda\sigma) - P_{\lambda\sigma}^{\beta}\frac{1}{2}(\mu\lambda|\nu\sigma)]. \end{aligned}$$
(1.32)

Resolvendo as equações de Hartree-Fock obteremos então de forma *ab initio*, se todas as integrais forem calculadas, as orbitais moleculares do sistema estudado.

#### 1.3 Métodos *ab initio* e semi-empíricos

À medida em que o número de átomos aumenta, também aumenta a complexidade das interações entre eles. Ao realizarmos um cálculo que considera "todas" as interações possíveis, realizamos o que chamamos de cálculo *ab initio* (primeiros princípios). Não lançamos mão de nenhum dado experimental além das constantes físicas fundamentais. Todas as integrais necessárias são calculadas numericamente. Entretanto, por ser mais complexo, este tipo de cálculo leva muito tempo, sendo necessários apenas alguns grupos de átomos para que o cálculo se torne extremamente dispendioso do ponto de vista computacional.

Para contornar essa dificuldade temos o que chamamos de métodos semi-empíricos em que calculamos as propriedades moleculares dos princípios da mecânica quântica, mas ao descrevermos certas integrais de correlação entre os átomos e moléculas fazemos uso de dados experimentais. Isso torna os cálculos mais rápidos sem introduzir grandes perdas na precisão dos resultados. Existem vários métodos semi-empíricos: CNDO, INDO, MINDO/3, MNDO-PM3, AM1, etc. Cada um deles procura aperfeiçoar mais os cálculos implementando nas funções a serem otimizadas cada vez mais dados (interações de dipolo, quadrupolo, repulsões aos pares, etc.), como demonstrado no apêndice B.

Sendo assim, podemos encontrar diferenças nas respostas dependendo do método utilizado. Cabe ao pesquisador avaliar qual método será mais apropriado ao sistema a ser estudado, como exemplificaremos a seguir.

#### 1.3.1 Policarbonitrila e Poliacetileno

O poliacetileno é um semicondutor intrínseco, mas perde estas características quando em sua cadeia houver efeito de algum defeito conformacional. Estes defeitos podem ser causados pela deficiência ou sobra de elétrons na rede do polímero.[13].

Por outro lado, pode-se definir a policarbonitrila como uma rede periódica com alternância de ligações duplas e simples em uma cadeia que possui como fórmula estrutural  $(HCN)_x$ , onde x é o número de monômeros a considerar [13]. Ao otimizarmos as geometrias desse composto através dos hamiltonianos AM1 e PM3, verificamos que as cadeias se torcem em direções opostas (Figuras 1.1 e 1.2).



Figura 1.1: Geometria obtida para a Policarbonitrila pelo hamiltoniano PM3



Figura 1.2: Geometria obtida para a Policarbonitrila pelo hamiltoniano AM1

Se agora otimizamos a geometria do Poliacetileno (Fig. 1.3) pelos mesmos hamiltonianos podemos verificar pela Figura 1.4 que, apesar dos comprimentos de ligação apresentarem diferenças, estas não provocam grandes mudanças no aspecto geral da geometria do composto.



Figura 1.3: Geometria obtida pelos hamiltonianos AM1 e PM3 para o Poliacetileno

Tanto as torções opostas como as diferenças entre os comprimentos de ligação da Policarbonitrila (Figura 1.5) devem ser resultantes de uma característica intrínseca à natureza da molécula que gera diferenças nas respostas após a otimização pelos hamiltonianos AM1 e PM3. Consequentemente, esta característica também deve ser responsável pelos resultados quanto à utilização de um hamiltoniano ou outro no do poliacetileno.

Observando os dados referentes a estes dois compostos nas tabelas 1.1 e 1.2, notamos que a diferança com relação aos resultados do calor de formação são maiores para a policarbonitrila do que para o poliacetileno, o que não nos dá nenhuma idéia sobre a natureza da diferença entre as geometrias da policarbonitrila. Mas, observando os dados relacionados ao momento de dipolo, verificamos não só que a policarbonitrila é um composto altamente dipolar - se comparada ao poliacetileno - como as direções das componentes do momento de dipolo variam bastante de acordo com o hamiltoniano utilizado.



Figura 1.4: Comparação entre os dados gerados pelos hamiltonianos AM1 e PM3 para o Poliacetileno.



Figura 1.5: Comparação entre os dados gerados pelos hamiltonianos AM1 e PM3 para a Policarbonitrila

Dados		PM3			AM1	
Número de átomos de carbono		10			10	
Número de átomos de nitrogênio	10			10		
Número de átomos de hidrogênio	12			12		
Calor de Formação (Kcal/mol)	239.06			321.26		
Potencial de Ionização (eV)	$^{9,40}$			9,86		
Momento de Dipolo (Debye)	$14,\!83$			19,40		
Componentes do Dipolo	Х	Υ	Z	Х	Υ	Ζ
	-18.48	$5,\!88$	0.03	-0.42	14.83	0.01

Tabela 1.1: Sumário dos cálculos via PM3 e AM1 mostrando os valores de calor de formação, potencial de ionização, momento de dipolo e suas componentes para a Policarbonitrila

Tabela 1.2: Sumário dos cálculos via PM3 e AM1 mostrando os valores de calor de formação, potencial de ionização, momento de dipolo e suas componentes para o Poliacetileno.

Dados		PM3			AM1		
Número de átomos de carbono		20			20		
Número de átomos de hidrogênio	22			22			
Calor de Formação (Kcal/mol)	142.50			133.08			
Potencial de Ionização (eV)	8.03			7.83			
Momento de Dipolo (Debye)		0.00239			0.00268		
Componentes do Dipolo	Х	Υ	Ζ	Х	Υ	Ζ	
	0.002	$0,\!00$	-0.001	0.001	-0.001	-0.001	

A resposta para a questão está nos termos empíricos que substituem as integrais de interação inseridos em cada um dos dois hamiltonianos. O hamiltoniano PM3 foi criado com o objetivo de melhorar os valores calculados para o momento de dipolo. Sua parametrização é diferente dos demais métodos. Logo, sua resposta é diferente do AM1, que não apresenta esta parametrização.

Como o poliacetileno apresenta um momento de dipolo pequeno, as respostas referentes aos hamiltonianos são praticamente as mesmas. As diferenças somente são significativas no caso de moléculas com grande momento dipolar - como é o caso da policarbonitrila.

Logo, ao realizarmos esses cálculos, devemos ter um conhecimento prévio das características dos compostos a serem estudados verificando qual hamiltoniano irá descrever melhor a natureza do sistema observado.

No caso dos análogos aza das elipicinas estudados neste trabalho, um dado a ser considerado é o valor do momento de dipolo dessas moléculas. Como já observado, a parametrização do método PM3 faz com que os valores obtidos para o calor de formação, potencial de ionização, momento de dipolo, entre outros, seja mais próximo dos valores reais que se calculado por outro hamiltoniano, quando trabalhamos com moléculas com considerável momento de dipolo. Logo, optamos pelo hamiltoniano PM3 para otimizar as geometrias dessas moléculas orgânicas.

## Capítulo 2

#### ELIPICINAS E CÂNCER

#### 2.1 O que é câncer?

Câncer é um nome dado a uma família de distúrbios que apresentam características comuns. A característica principal é a multiplicação descontrolada das células.

Um ser humano adulto é constituído por cerca de 50-100 trilhões de células. Cada dia, alguns bilhões destas células se dividem em duas recriando outros bilhões de células que morrem e são removidas[14]. Assim, numa situação normal, nosso organismo apresenta mecanismos de reprodução celular para a própria substituição daquelas cujo tempo de vida já se esgotou. Entretanto, à medida que envelhecemos, o número de células novas que são criadas diminui - com exceção de alguns tipos específicos de células do aparelho digestivo, como as do estômago e intestinos. Logo, nosso organismo apresenta mecanismos que regulam a multiplicação das células. Entretanto, se estes mecanismos reguladores não funcionam satisfatoriamente, temos a criação de novas células desnecessárias. A massa de células forma um tumor. Alguns tipos de células são mais propensas a este crescimento anormal do que outras. Tumores podem ser benignos ou malignos[15].

**Tumores Benignos** não são cânceres. São sempre removíveis e, na maioria dos casos, não voltam. As células de tumores benignos não se espalham por outras partes do corpo[15].

**Tumores Malignos** são cânceres. Neste caso as células não só se reproduzem descontroladamente como destroem as células vizinhas. Além disso através de um processo denominado metástase, se espalham pelo organismo criando novos tumores em outras regiões do corpo.

Para entender esse processo de reprodução descontrolada, vamos descrever como ocorre a reprodução numa célula normal (Fig.2.1).



Figura 2.1: O ciclo celular e o câncer

Durante a divisão da célula (mitose) podemos identificar diferentes estágios. Há um período durante o qual o DNA é sintetizado (a fase S); entretanto, há duas interfases: um primeiro gap antes da síntese, denominado G1 e um segundo gap (G2) depois da síntese do DNA, mas antes da mitose (M). Os três estágios que conduzem à mitose correspondem a 90 por cento ou mais do período total do ciclo celular[14]. O ciclo que leva à divisão celular parte de G1, fase na qual as futuras células podem ser influenciadas a prosseguir ou não no ciclo através de sinais (GO ou STOP). Estes sinais são manifestações de proteínas que regulam a passagem das células de uma fase à outra. A proteína conhecida como p16 atua como sinal de STOP durante a fase G1, impedindo que a célula passe pelo ponto de averiguação R. Uma vez vencida a barreira R, a célula entra na fase S, onde ocorre a duplicação do seu DNA, e depois na fase G2 intermediária. Nesta fase o supressor p53 age bloqueando células cujo DNA possa ser danificado. A fase seguinte é a fase da mitose, ponto M, de cujo processo resulta a formação de duas células idênticas[16]. Em alguns casos, no entanto, a passagem da fase M para G1 é direta e as células começam a se reproduzir descontroladamente, sem que o organismo necessite. Entretanto, o fato do desenvolvimento descontrolado não caracteriza o câncer. O que caracteriza os tumores malígnos são a sua capacidade de se espalharem pelo corpo através do sistema circulatório.

Outra característica das células cancerígenas é o tamanho grande do núcleo, com relação ao citoplasma, bem como os nucleotídeos e um grande número de determinadas estruturas menores do que as encontradas nas células sadias.

#### 2.2 Quais os tratamentos?

O câncer pode ser tratado através de cirurgia, radioterapia, quimioterapia, hormonioterapia ou bioterapia. O especialista pode usar um método ou a combinação desses. O tipo de tratamento depende do tipo e da localização do câncer, de como ele cresce e se espalha, das condições do paciente, entre outros fatores[15]. O tratamento de nosso interesse é a quimioterapia.

A quimioterapia é o uso de medicamentos ou substâncias químicas que contém células cancerígenas com suas *habilidades enfraquecidas*. Por isso a quimioterapia é chamada de um agente anti-cancerígeno[17]. As drogas quimioterápicas interferem na habilidade das células cancerígenas de crescerem ou se multiplicarem[17]. Sendo assim, podem ser atingidas células saudáveis, preferencialmente aquelas que se dividem rapidamente como as células capilares, gastrointestinais, entre outras. Daí os efeitos colaterais como: queda de cabelo, náuseas, diarréia, etc. A maioria das categorias de agentes quimioterápicos são agentes alquiladores, antimetabólicos, antibióticos, hormônios e alcalóides[18].

Os alcalóides são agentes antitumorais derivados de plantas. Estas drogas atuam especificamente no bloqueamento da divisão das células durante a mitose[18]. Um alcalóide é uma base obtida da natureza, que contém um nitrogênio em um dos anéis heterocíclicos que compõem sua estrutura[19].

A elipicina é um alcalóide natural extraído da *Extract Ochorosia Elliptica*[20]. Elipicinas e alguns derivados também têm sido obtidos através de processos químicos [21, 22]. Alguns destes componentes têm mostrado uma intensa (*in vivo* e *in vitro*) atividade citotóxica em tumores malignos[1] e têm sido usados clinicamente na quimioterapia tratando muitos tipos de câncer humano[23].

As elipicinas e outros componentes provavelmente atuam nos seres vivos através de mais de um mecanismo[24]. Parece que os componentes nas séries das elipicinas possuem mecanismos multimodais de ação biológica: elas podem se ligar ao DNA através de intercalação, ligação covalente, gerar espécies oxidantes ou interferir na atividade catalítica da topoisomerase II[24]. Em situações onde as drogas interagem diretamente com o DNA, a natureza da ação antitumoral depende (i) do tipo de interação entre a droga e o DNA; (ii) da reatividade química intrínseca da droga[1]. No caso de reações primárias com a topoisomerase II e com outras enzimas que envolvem o metabolismo do DNA - enzimas reparadoras, polimerases, ligases essas são consideradas reações indiretas dependendo da atividade catalítica da enzima que atua como alvo primário.

Ao utilizarmos drogas que inibem a atividade da topoisomerase II agimos sobre uma enzima que tem a habilidade de quebrar e religar pedaços das duas metades da hélice do DNA[25]. Outras drogas também podem atuar na topoisomerase I, enzima irmã que controla a quebra das ligações.

No caso onde o DNA é alvo primário dos agentes antitumorais, a natureza da interação entre a droga e o DNA seria o parâmetro que poderia controlar a eficácia de sua citotoxidade. Ligações ao DNA pelas drogas como as elipicinas podem ocorrer através de ligações externas por meio de interações eletrostáticas [1];intercalações entre os pares da base ocorrem por interações hidrofóbicas, pontes de hidrogênio e interação de Van der Walls.

A hipótese que a intercalação das elipicinas entre os pares da base do DNA poderia ser responsável pela atividade antitumoral tem sido suportada pelo fato que nestas séries, todas as drogas em que não ocorre a intercalação exibem uma pequena citotoxidade e atividade antitumoral pouco significativa[1]. Entretanto, a atividade antitumoral requer três condições: uma grande afinidade com o DNA; habilidade de intercalação[1] e habilidade de gerar proteínas associadas à quebra dos pedaços das cadeias. Isto reforça que a intercalação é uma condição necessária mas não suficiente para a atividade antitumoral[1].

## Capítulo 3

# ESTUDO GEOMÉTRICO E DA ESTRUTURA ELETRÔNICA DAS ELIPICINAS

Estudos experimentais indicam que entre os mecanismos responsáveis pela seletividade biológica desse grupo de moléculas policíclicas, estão o tamanho, a forma e a planaridade das elipicinas. Esses fatores controladores da intercalação com o DNA, são por consequência fatores muito importantes com relação à citotoxidade e à atividade antitumoral para estes compostos.

Recentemente, uma série de estudos das elipicinas e seus derivados mostrou uma forte relação entre alguns índices e a seletividade biológica [2, 26, 3].

Na tentativa de encontrar drogas mais eficientes para o tratamento do câncer, uma nova classe de componentes foi sintetizada: os AZA-análogos das elipicinas [27, 28, 29]. Na Fig.3.1 mostramos esquematicamente o análogo da elipicina 6-11-Dimethyl-5H-pyrido [3', 4' : 4, 5] pyrolo [2, 3-g] isoquinoline, o primeiro AZA-análogo sintetizado da elipicina [5]. Como pode ser visto, a fórmula básica é similar às primeiras elipicinas com exceção do anel **A** o qual é substituído por um núcleo de piridina. Este novo sistema de anel heterocíclico é também seguido da adição de uma nova cadeia na posição **R1**.

Para facilitar a compreensão de nosso estudo, a partir de agora chamaremos de "esqueleto" toda região da molécula constituída pelos anéis heterocíclicos e os radicais, com exceção do radical R1. Sendo assim, procuramos investigar se as modificações no esqueleto devido ao anel **A**, bem como a natureza do novo radical, poderiam modificar nossas conclusões



Figura 3.1: Estrutura química dos derivados aza análogos das elipicinas (R11=CH<sub>3</sub>) e olivacinas (R11=H). O aza-nitrogênio no anel A pode estar nas posições indicadas pelas letras X e Y. Nas regiões indicadas pela letra R podemos introduzir vários grupos os quais dão origem aos diferentes compostos estudados nesse trabalho.

anteriores entre o comportamento eletrostático e a seletividade biológica [30].

Como para este novo grupo AZA das elipicinas não foram encontrados dados experimentais sobre suas geometrias, foi necessário otimizar as mesmas para realizar um estudo comparativo das moléculas. O tamanho dos compostos impede o uso de métodos *ab initio*, mas essas moléculas não são grandes o bastante para serem utilizados métodos semi-empíricos.

As geometrias foram otimizadas usando um método semi-empírico sofisticado: o conheci-

do PM3 (Parametric Method 3) [6]. Este método utiliza o mesmo conjunto de aproximações usado no MNDO (Modified Neglect of Diatomic Overlap) [31] mas usando um diferente conjunto de parâmetros os quais geram melhores resultados para os valores do momento de dipolo, calor de formação, potencial de ionização, comprimento de ligação, entre outros.

Também foram usadas as populações de carga ZDO (Zero Differential Overlap) obtidas do PM3 para gerar a densidade de carga molecular eletrostática. Para os cálculos das curvas equipotenciais da densidade de carga (Q/R) tratamos os caroços atômicos como cargas puntuais.

Foram estudados 24 compostos. Destes, 3 não foram ainda sintetizados e são, até o presente momento, modelos criados para se fazer um estudo de estruturas mais simples - como é o caso dos compostos O01 e E06, já sintetizados - antes de serem analisadas as 19 estruturas [28] mais complexas.

Na tabela 3.1, resumimos as informações estruturais dos análogos das elipicinas e olivacinas e seus derivados. Os radicais numerados referem-se à estrutura definida na Figura 3.1 e X e Y caracterizam os átomos nos sítios 9 e 7, respectivamente.

Ao otimizarmos estas estruturas, estávamos conscientes da não planaridade e da grande liberdade na orientação do radical R1. Sendo assim, sabíamos que dependendo da geometria inicial a ser otimizada poderíamos gerar uma geometria cuja energia não corresponderia ao estado fundamental. Tomamos então o cuidado em partir de diferentes posições iniciais e verificar no quanto isso influenciaria na geometria final dos sistemas estudados.
Tabela 3.1: Informação estrutural dos componentes estudados. Os números dos radicais se referem à estrutura mostrada na Figura 3.1. As moléculas nomeadas por E e O são análogos das elipicinas e olivacinas, respectivamente. As moléculas escritas em vermelho são inativas, as em azul são ativas e as em preto são modelos não sintetizados.

Molécula	R1	$\mathbf{R3}$	R4	$\mathbf{R6}$	$\mathbf{R7}$	R8	R9	R11	Х	Υ
${ m E01}$	Н	Н	Н	Н	Н	Н	-	${\rm CH}_3$	Ν	С
$\mathrm{E02}$	Н	Н	Н	Н	-	Н	Н	$\mathrm{CH}_3$	$\mathbf{C}$	Ν
E03	$\mathrm{NH}$ -( $\mathrm{CH}_2$ )_3- $\mathrm{N}(\mathrm{CH}_2\mathrm{CH}_3)_2$	н	Н	Н	Н	Н	-	${\rm CH}_3$	Ν	$\mathbf{C}$
${ m E04}$	$\mathrm{NH}\text{-}(\mathrm{CH}_2)_3\text{-}\mathrm{N}(\mathrm{CH}_2\mathrm{CH}_3)_2$	Н	Н	Н	-	Н	Н	$\mathrm{CH}_3$	$\mathbf{C}$	Ν
${ m E05}$	$\mathrm{NH}\text{-}(\mathrm{CH}_2)_3\text{-}\mathrm{N}(\mathrm{CH}_2\mathrm{CH}_3)_2$	Н	Н	Н	Н	Н	OH	$\mathrm{CH}_3$	$\mathbf{C}$	$\mathbf{C}$
E06	Н	Н	Н	Н	Н	Н	$\mathrm{OCH}_3$	${\rm CH}_3$	$\mathbf{C}$	$\mathbf{C}$
${ m E07}$	$\mathrm{NH}\text{-}(\mathrm{CH}_2)_3\text{-}\mathrm{N}(\mathrm{CH}_2\mathrm{CH}_3)_2$	Η	Н	Η	Н	Н	$\mathrm{OCH}_3$	$\mathrm{CH}_3$	$\mathbf{C}$	$\mathbf{C}$
E08	$\rm NH-(CH_2)_3-NH-CH_2CH_3$	Н	Н	Н	Н	Н	$\mathrm{OCH}_3$	$\mathrm{CH}_3$	$\mathbf{C}$	$\mathbf{C}$
E09	$\mathrm{NH}\text{-}\mathrm{CH}_2\text{-}\mathrm{CH}(\mathrm{OH})\text{-}\mathrm{CH}_2\text{-}\mathrm{N}(\mathrm{CH}_2\mathrm{CH}_3)_2$	Η	Н	Η	Н	Н	$\operatorname{OCH}_3$	$\mathrm{CH}_3$	$\mathbf{C}$	$\mathbf{C}$
E10	$\mathrm{NH}\text{-}(\mathrm{CH}_2)_3\text{-}\mathrm{N}(\mathrm{CH}_2\mathrm{CH}_3)_2$	Η	Н	${\rm CH}_3$	Н	Н	$\mathrm{OCH}_3$	${\rm CH}_3$	$\mathbf{C}$	$\mathbf{C}$
E11	$\mathrm{NH}\text{-}(\mathrm{CH}_2)_3\text{-}\mathrm{N}(\mathrm{CH}_2\mathrm{CH}_3)_2$		Н	$\mathrm{CH}_3$	Н	Н	ΟH	$\mathrm{CH}_3$	$\mathbf{C}$	$\mathbf{C}$
O01	Н		Н	Η	Н	Н	-	Η	Ν	$\mathbf{C}$
O02	Н	Η	Η	Η	-	Η	Η	Η	$\mathbf{C}$	Ν
O03	$\mathrm{NH}\text{-}(\mathrm{CH}_2)_3\text{-}\mathrm{N}(\mathrm{CH}_2\mathrm{CH}_3)_2$	Η	Н	Η	Н	Н	-	Η	Ν	$\mathbf{C}$
O04	$\mathrm{NH} ext{-}(\mathrm{CH}_2)_3 ext{-}\mathrm{NH} ext{-}\mathrm{CH}_2\mathrm{CH}_3$	Η	Н	Η	Н	Н	-	Η	Ν	$\mathbf{C}$
O05	$\mathrm{NH}\text{-}\mathrm{CH}_2\text{-}\mathrm{CH}(\mathrm{OH})\text{-}\mathrm{CH}_2\text{-}\mathrm{N}(\mathrm{CH}_2\mathrm{CH}_3)_2$	Η	Н	Η	Н	Н	-	Η	Ν	$\mathbf{C}$
O06	$\rm NH\text{-}CH_2\text{-}CH(OH)\text{-}CH_2OH$	Η	Н	Η	Н	Н	-	Η	Ν	$\mathbf{C}$
O07	$\mathrm{NH}\text{-}(\mathrm{CH}_2)_3\text{-}\mathrm{N}(\mathrm{CH}_2\mathrm{CH}_3)_2$	Η	Н	Η	-	Н	Н	Η	$\mathbf{C}$	Ν
O08	$\mathrm{NH}\text{-}(\mathrm{CH}_2)_3\text{-}\mathrm{N}(\mathrm{CH}_2\mathrm{CH}_3)_2$	Н	Н	Н	Н	Н	OH	Н	$\mathbf{C}$	$\mathbf{C}$
O09	$\rm NH-(CH_2)_3-NH-CH_2CH_3$	Н	Н	Н	Н	Н	-	Н	$\mathrm{OCH}_3$	$\mathbf{C}$
O10	$\rm NH-CH_2-CH(OH)-CH_2(OH)$	Н	Н	Н	Н	Н	-	Н	$\mathrm{OCH}_3$	$\mathbf{C}$
O11	$\mathrm{NH}\text{-}(\mathrm{CH}_2)_3\text{-}\mathrm{N}(\mathrm{CH}_2\mathrm{CH}_2\mathrm{OH})_2$	Η	Н	Η	Н	Н	-	Η	$\mathrm{OCH}_3$	$\mathbf{C}$
O12	$\mathrm{NH}\text{-}(\mathrm{CH}_2)_3\text{-}\mathrm{N}(\mathrm{CH}_2\mathrm{CH}_3)_2$	Η	Н	${\rm CH}_3$	Н	Н	$\mathrm{OCH}_3$	Η	$\mathbf{C}$	$\mathbf{C}$
O13	$\mathrm{NH}\text{-}(\mathrm{CH}_2)_3\text{-}\mathrm{N}(\mathrm{CH}_2\mathrm{CH}_3)_2$	Н	Н	${\rm CH}_3$	Н	Н	OH	Н	$\mathbf{C}$	$\mathbf{C}$

Como pode ser visto pela Figura 3.3, independentemente da posição de R1 em relação ao plano formado pelos átomos 3, 4 e 5 (Fig. 3.2), as alterações nos valores dos comprimentos de ligação são negligenciáveis. Assim, fixamos a geometria do esqueleto e do radical R1 deixando livre somente o ângulo diedral formado pelos átomos 19, 5, 4 e 3 (Fig. 3.2). Giramos R1 em torno do plano 3, 4 e 5 e observamos a variação do calor de formação para estas várias posições, determinando assim a barreira de torção desse sistema. Encontrando o ângulo que correspondia ao menor calor de formação -aproximadamente 7<sup>0</sup> para todos os sistemas - (Figura 3.4), a geometria era novamente deixada livre, deixando-a convergir, e determinando assim a geometria do estado fundamental.



Figura 3.2: Plano base da molécula formado pelos átomos 1, 2 e 3. Ao ângulo diedral formado pelos átomos 19, 5, 4 e 3 é permitido mudar enquanto que as geometrias do esqueleto e o radical R1 são mantidos fixos.



Figura 3.3: Geometria otimizada a partir de diferentes posições iniciais em relação ao plano mostrado na Figura 3.2. Nota-se pelo gráfico que as diferenças nos comprimentos de ligação entre os modelos 1 e 2 são desprezíveis.



Figura 3.4: Relação entre o ângulo diedral e a medida do calor de formação calculado pelo método PM3. Como pode ser visto pelo gráfico, o ângulo que corresponde ao menor calor de formação se encontra entre  $0^0$  e  $10^0$ .

O que pudemos observar nas geometrias otimizadas pelo processo descrito anteriormente, é que a mudança do grupo CH pelo aza-nitrogênio no anel A provoca modificações no comprimento de ligação em torno do sítio 6. A inclusão do aza-nitrogênio na posição 9 aumenta os comprimentos de ligação em N6, o que nos faz esperar uma diminuição na densidade de carga em torno desse sítio (Figuras 3.5, 3.6). A mudança desse nitrogênio da posição 9 para a posição 7 por sua vez diminui os comprimentos de ligação no mesmo sítio (N6), gerando um aumento da densidade de carga. De acordo com resultados anteriores [2], essas diferenças nas concentrações de carga seriam indicadores da eficiência na atividade antitumoral. Na Figura 3.7, mostramos as gometrias otimizadas para os aza-análogos das elipicinas e olivacinas.



Figura 3.5: Dados da geometria otimizada pelo método PM3 para dois aza análogos e a elipicina: (a) E01; (b) E02; (c) Elipicina. Os componentes aza análogos estão listados na tabela 3.1. Os valores grifados correspondem aos ângulos de ligação e os demais aos comprimentos de ligação.



Figura 3.6: Dados da geometria otimizada pelo método PM3 para dois aza análogos e a olivacina: (a) O01; (b) O02; (c) Olivacina. Os componentes aza análogos estão listados na tabela 3.1. Os valores grifados correspondem aos ângulos de ligação e os demais aos comprimentos de ligação.



Figura 3.7: Geometria otimizada a partir do método semi-empírico PM3 para dois aza análogos: (a) olivacina O03 e (b) elipicina E03. Os valores grifados correspondem aos ângulos de ligação e os demais aos comprimentos de ligação. No detalhe mostramos os valores da geometria para o radical R1.

Para analisar a planaridade, tomamos o plano de referência formado pelos átomos 1, 2 e 3 (Fig. 3.2). Nesta análise utilizamos além das elipicinas e olivacinas sintetizadas os modelos e verificamos que as regiões que mais se afastam do plano de referência se encontram ao redor do sítio 6 - onde temos um nitrogênio - e no anel onde se encontra o radical **R1** (Figs. 3.8, 3.9 e 3.10). Este afastamento nas duas regiões é mais pronunciado para o grupo dos análogos aza das elipicinas devido ao efeito estérico provocado pelo grupo metil localizado na posição **R11** para estes compostos. Todavia, verificamos que este afastamento é pequeno, indicando que as fases gasosa e sólida destas moléculas apresentam comprimentos e ângulos de ligação similares.



Figura 3.8: Distância dos átomos dos análogos aza das elipicinas com relação ao plano z=0. Nestes gráficos comparamos os modelos (E01 e E02) com as elipicinas reais (E03 e E04) onde temos a presença do radical R1.

Esta característica entre as fases gasosa e sólida foi observada ao serem comparados os comprimentos de ligação e o calor de formação no caso em que os cálculos eram feitos considerando-se, primeiramente, as geometrias das moléculas livres e em seguida fixando-se os esqueletos das moléculas no plano. Apesar do maior grau de liberdade no caso em que as geometrias estavam livres, não foram observadas diferenças significativas nos comprimentos de ligação entre essas geometrias e as fixadas no plano.



Figura 3.9: Distância dos átomos dos análogos aza das olivacinas com relação ao plano z=0. As componentes dos esqueletos dessas moléculas encontram-se listadas na tabela 3.1.

Na tabela 3.2 temos um resumo dos cálculos via PM3 que mostra os valores para o Calor de Formação, o Potencial de Ionização, o Momento de Dipolo e a diferença de energia entre HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) e LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital).

O cálculo do Calor de Formação mostra uma grande diferença no espectro das moléculas consideradas, indicando diferenças na sua estabilidade química.



Figura 3.10: Distância dos átomos dos análogos aza das elipicinas e olivacinas com relação ao plano z=0. As componentes dos esqueletos dessas moléculas encontram-se listadas na tabela 3.1.

O Potencial de Ionização nos dá a idéia da energia necessária para retirar um elétron da molécula e os resultados mostraram ser praticamente os mesmos para todas as moléculas, independentemente de sua atividade biológica.

Também as transições eletrônicas entre HOMO e LUMO são bastante próximas para todas as moléculas. Estes resultados estão de acordo com os obtidos para derivados das elipicinas [2] e indicam que a atividade antitumoral e a citotoxidade não podem ser explicadas somente em termos da densidade eletrônica molecular dos estados.

Tabela 3.2: Sumário dos cálculos do PM3 mostrando os valores de calor de formação, potencial de ionização, momento de dipolo e da diferença de energia entre HOMO (highest occupied molecular orbital) e LUMO (lowest unoccupied molecular orbital)

Molécula	Calor de Form.	Pot. Ioniz.	Dipolo	HOMO - LUMO
	( m kcal)	(eV)	(Debye)	(eV)
E01	68.63	8.53	3.28	7.48
E02	68.63	8.53	3.28	7.48
$\mathrm{E03}$	52.72	8.26	3.29	7.26
$\mathrm{E04}$	52.27	8.19	1.51	7.21
$\mathrm{E05}$	1.07	8.08	1.94	7.20
E06	23.39	8.19	1.85	7.29
$\mathrm{E07}$	8.06	8.10	1.72	7.24
$\mathrm{E08}$	14.89	8.06	3.28	7.25
$\mathrm{E09}$	-29.71	8.06	3.64	7.23
$\mathrm{E10}$	1.49	8.09	1.63	7.28
E11	0.90	8.10	1.94	7.24
O01	72.14	8.50	1.38	7.46
O02	76.61	8.64	3.67	7.58
O03	53.60	8.27	1.96	7.31
O04	59.88	8.29	3.11	7.32
O05	17.68	8.36	3.26	7.06
O06	-17.64	8.47	4.56	7.36
O07	54.20	8.32	1.48	7.34
O08	1.79	8.09	1.65	7.26
O09	16.70	8.18	1.03	7.29
O10	-61.85	8.02	1.27	7.29
011	-71.69	7.98	4.17	7.24
O12	8.57	8.07	1.86	7.29
O13	7.98	8.07	2.03	7.68

Um ponto interessante a ser analisado é a irrelevante correlação entre os valores do momento de dipolo e a citotoxidade se analisamos as moléculas como um único conjunto. Todos os componentes estudados nessa tese apresentavam número par de elétrons e de acordo com estudos anteriores [2] o aumento do valor do momento de dipolo segue a ordem de diminuição na atividade citotóxica experimental [30]. Entretando, se para essa análise, dividimos as 19 moléculas reais em grupos que apresentam o mesmo esqueleto, podendo haver alterações no radical R1 - como os grupos mostrados nas tabelas 3.3 a 3.7 - verificamos a existência de uma correlação entre o momento de dipolo e a citotoxidade. O grupo da tabela 3.3 apresenta uma exceção com relação a molécula O05. Entretanto, devemos notar que, além dos valores do momento de dipolo estarem próximos, nossos sistemas encontram-se numa situação onde não há influência de entes externos, enquanto que as elipicinas reais encontram-se em soluções de natureza complexa e que influenciam a citotoxidade e a atividade antitumoral.

Tabela 3.3: Sumário das relações entre o momento de dipolo e o valor da concentração de droga necessária para diminuir o crescimento em 50 % ( $ID_{50}$ )

Molécula	$ID_{50}$	Dipolo
	$(\mu M)$	(Debye)
O03	0.020	1.96
O04	0.100	3.11
O05	0.050	3.26
O06	-	4.66

Com relação aos grupos encontrados nas tabelas 3.6 e 3.7, não existe uma correlação irrelevante nesses grupos. Entretanto, se observarmos as elipicinas E10 e E11, bem como as olivacinas O12 e O13, notamos que a regra do momento de dipolo [2] continua. Se observarmos a tabela 3.1 verificamos que a diferença entre suas estrururas está numa substituição de um grupo **OH** por um grupo **OCH**<sub>3</sub> na posição **R9**. Segundo dados experimentais [28] a presença do grupo OH na posição 9 (E05, E10, O08 e O13) faz com que o composto apresente atividade antitumoral e citotoxidade significativas.

Molécula	$ID_{50}$	Dipolo
	$(\mu M)$	(Debye)
O09	0.200	1.03
O10	-	1.27
011	-	4.17

Tabela 3.4: Sumário das relações entre o momento de dipolo e o valor da concentração de droga necessária para diminuir o crescimento em 50 % ( $ID_{50}$ )

Tabela 3.5: Sumário das relações entre o momento de dipolo e o valor da concentração de droga necessária para diminuir o crescimento em 50 %  $(ID_{50})$ 

Molécula	$ID_{50}$	Dipolo
	$(\mu M)$	(Debye)
E07	0.030	1.72
$\mathbf{E08}$	0.400	3.27
E09	-	3.64

Tabela 3.6: Sumário das relações entre o momento de dipolo e o valor da concentração de droga necessária para diminuir o crescimento em 50 %  $(ID_{50})$ 

Molécula	$ID_{50}$	Dipolo
	$(\mu M)$	(Debye)
E03	0.007	3.29
E04	-	1.51
$\mathrm{E05}$	0.020	1.94
E10	-	2.03
E11	0.020	1.94

Molécula	$ID_{50}$	Dipolo
	$(\mu M)$	(Debye)
O07	-	1.48
O08	0.030	1.65
O12	-	1.86
O13	0.200	1.63

Tabela 3.7: Sumário das relações entre o momento de dipolo e o valor da concentração de droga necessária para diminuir o crescimento em 50 %  $(ID_{50})$ 

Uma outra análise feita neste trabalho foi a relação entre o potencial eletrostático e a atividade antitumoral. Segundo resultados anteriores [2] a densidade de carga em determinados sítios está aparentemente relacionada com a atividade biológica.

Assumimos 4 grupos (tabelas 3.8 - 3.11). Ao estudarmos estes grupos procuramos verificar se a relação **densidade de carga-atividade biológica**, também era válida para esses novos grupos de análogos aza das elipicinas e olivacinas. Segundo estudos anteriores, a presença de uma alta densidade de carga nos sítios N2 e C7, combinada com altos valores do índice de afinidade aparente  $(K_{app})$ , parece indicar uma molécula com atividade antitumoral eficiente, enquanto que uma alta densidade de carga no sítio N6 parece proporcionar atividade citotóxica baixa [30]. Por exemplo, a 7-hidroxielipicina exibe nenhuma atividade antitumoral experimental [1] e uma alta densidade no sítio N6. Por outro lado, a 9-hidroxielipicina possue uma alta densidade de carga no sítio N2, apresentando atividade antitumoral e citotoxidade altas. O que queríamos verificar era se a presença de concentrações nesses sítios continuava discriminando as moléculas ativas (com atividade antitumoral eficiente) ou inativas (sem atividade antitumoral).

Molécula	R1		$\mathbf{R4}$	$\mathbf{R6}$	$\mathbf{R7}$	$\mathbf{R8}$	R9	R11	Х	Y
O01	Н		Η	Η	Η	Η	-	Η	Ν	С
O02	Н		Н	Н	-	Н	Н	Н	$\mathbf{C}$	Ν
O03	$\mathrm{NH} ext{-}(\mathrm{CH}_2)_3 ext{-}\mathrm{N}(\mathrm{CH}_2\mathrm{CH}_3)_2$	Н	н н н н -		-	Н	Ν	$\mathbf{C}$		
O04	$\mathrm{NH} ext{-}(\mathrm{CH}_2)_3 ext{-}\mathrm{NH} ext{-}\mathrm{CH}_2\mathrm{CH}_3$	Н	н н н н -		-	Н	Ν	$\mathbf{C}$		
O05	$\mathrm{NH}\text{-}\mathrm{CH}_2\text{-}\mathrm{CH}(\mathrm{OH})\text{-}\mathrm{CH}_2\text{-}\mathrm{N}(\mathrm{CH}_2\mathrm{CH}_3)_2$	Н	Н	н н н -		Н	Ν	$\mathbf{C}$		
O06	$\rm NH-CH_2-CH(OH)-CH_2OH$	н	н н н н -		-	н	Ν	$\mathbf{C}$		
O07	$\mathrm{NH}\text{-}(\mathrm{CH}_2)_3\text{-}\mathrm{N}(\mathrm{CH}_2\mathrm{CH}_3)_2$	Н	Н	Н	-	Н	Н	Н	С	Ν

Tabela 3.8: Informação estrutural das olivacinas estudadas.

Tabela 3.9: Informação estrutural das elipicinas estudadas.

Molécula	R1		R4	$\mathbf{R6}$	$\mathbf{R7}$	R8	R9	R11	Х	Y
${ m E06}$	Н	Н	Н	Н	Н	Н	$\mathrm{OCH}_3$	${\rm CH}_3$	С	С
${ m E07}$	$\mathrm{NH}\text{-}(\mathrm{CH}_2)_3\text{-}\mathrm{N}(\mathrm{CH}_2\mathrm{CH}_3)_2$	Н	Н	Н	Н	Н	$\mathrm{OCH}_3$	${ m CH}_3$	$\mathbf{C}$	$\mathbf{C}$
${ m E08}$	$\mathrm{NH} ext{-}(\mathrm{CH}_2)_3 ext{-}\mathrm{NH} ext{-}\mathrm{CH}_2\mathrm{CH}_3$	Н	Н	Н	Н	Н	$\mathrm{OCH}_3$	${\rm CH}_3$	$\mathbf{C}$	$\mathbf{C}$
${ m E09}$	$\mathrm{NH}\text{-}\mathrm{CH}_2\text{-}\mathrm{CH}(\mathrm{OH})\text{-}\mathrm{CH}_2\text{-}\mathrm{N}(\mathrm{CH}_2\mathrm{CH}_3)_2$	Н	Н	Н	Н	Н	$\mathrm{OCH}_3$	$\mathrm{CH}_3$	$\mathbf{C}$	$\mathbf{C}$

Tabela 3.10: Informação estrutural das elipicinas estudadas.

Molécula	R1	R3	R4	$\mathbf{R6}$	$\mathbf{R7}$	R8	R9	R11	Х	Υ
E01	Н	Н	Н	Н	Н	Н	-	$\mathrm{CH}_3$	Ν	С
${ m E02}$	Н	н	Н	Н	-	Н	Н	${\rm CH}_3$	$\mathbf{C}$	Ν
E03	$\mathrm{NH}\text{-}(\mathrm{CH}_2)_3\text{-}\mathrm{N}(\mathrm{CH}_2\mathrm{CH}_3)_2$	Н	Н	Н	Н	Н	-	$\mathrm{CH}_3$	Ν	С
E04	$\mathrm{NH}\text{-}(\mathrm{CH}_2)_3\text{-}\mathrm{N}(\mathrm{CH}_2\mathrm{CH}_3)_2$	Н	Н	Н	-	Н	Н	${\rm CH}_3$	$\mathbf{C}$	Ν

Entretanto, como já demonstramos anteriormente nas Figuras (3.8 - 3.10), nossas moléculas, apesar de apresentarem um esqueleto praticamente planar, não possuem um único plano na direção z que correspondesse ao plano de toda a molécula - devido ao radical R1.

Para calcular as curvas equipotenciais de densidade de carga (Q/R) das moléculas, desenvolvemos um programa na linguagem FORTRAN, o qual apresenta a opção de "cortar"

Molécula	R1	$\mathbf{R3}$	$\mathbf{R4}$	$\mathbf{R6}$	$\mathbf{R7}$	$\mathbf{R8}$	$\mathbf{R9}$	R11	Х	Υ
O08	$\mathrm{NH}\text{-}(\mathrm{CH}_2)_3\text{-}\mathrm{N}(\mathrm{CH}_2\mathrm{CH}_3)_2$	Н	Н	Н	Н	Н	ОН	Н	С	С
O09	$\mathrm{NH} ext{-}(\mathrm{CH}_2)_3 ext{-}\mathrm{NH} ext{-}\mathrm{CH}_2\mathrm{CH}_3$	Н	Н	Н	Н	Н	-	Н	$\mathrm{OCH}_3$	$\mathbf{C}$
O12	$\mathrm{NH}\text{-}(\mathrm{CH}_2)_3\text{-}\mathrm{N}(\mathrm{CH}_2\mathrm{CH}_3)_2$	Н	Н	$\mathrm{CH}_3$	Н	Н	$\mathrm{OCH}_3$	Н	$\mathbf{C}$	$\mathbf{C}$
O13	$\mathrm{NH}\text{-}(\mathrm{CH}_2)_3\text{-}\mathrm{N}(\mathrm{CH}_2\mathrm{CH}_3)_2$	Н	Н	$\mathrm{CH}_3$	Н	Н	ОН	Н	Ν	$\mathbf{C}$
E05	$\mathrm{NH}\text{-}(\mathrm{CH}_2)_3\text{-}\mathrm{N}(\mathrm{CH}_2\mathrm{CH}_3)_2$	Н	Н	Η	Н	Н	ОН	${\rm CH}_3$	$\mathbf{C}$	$\mathbf{C}$
E10	$\mathrm{NH}\text{-}(\mathrm{CH}_2)_3\text{-}\mathrm{N}(\mathrm{CH}_2\mathrm{CH}_3)_2$	Н	Н	$\mathrm{CH}_3$	Н	Н	$\mathrm{OCH}_3$	$\mathrm{CH}_3$	$\mathbf{C}$	$\mathbf{C}$
E11	$\mathrm{NH}\text{-}(\mathrm{CH}_2)_3\text{-}\mathrm{N}(\mathrm{CH}_2\mathrm{CH}_3)_2$	н	н	$\mathrm{CH}_3$	Н	н	ОН	$\mathrm{CH}_3$	$\mathbf{C}$	$\mathbf{C}$

Tabela 3.11: Informação estrutural das olivacinas estudadas.

as moléculas em vários planos perpendiculares a direção z, o que solucionava o problema da não planaridade devido ao radical R1.

Nas Figuras 3.11 e 3.12 podemos ver algumas dessas curvas para moléculas ativas e inativas. Entretanto podemos observar que, à medida que os sistemas vão se tornando mais complexos, fica muito difícil distinguir visualmente as concentrações nos sítios. Sabíamos também que estas curvas eram projeções de cortes a alturas diferentes no plano z sobre o plano contendo os átomos do esqueleto. Sendo assim, diferentes projeções poderiam vir a gerar respostas que não poderiam ser diretamente comparadas.

O que passamos a considerar como objeto de análise e comparação foi o alcance máximo dos potenciais de referência na direção do plano z. Por alcance máximo do potencial de referência entenda-se a distância máxima ao plano perpendicular à molécula (plano z) em que um determinado potencial (potencial de referência) é observado. Verificamos que podíamos relacionar este alcance com a densidade de cargas nos sítios das moléculas.



Figura 3.11: Curvas do potencial eletrostático para os análogos das elipicias : (a) E03 e (b) E04 (vide tabela 3.1).



Figura 3.12: Curvas do potencial eletrostático para os análogos das olivacinas : (a) O03 e(b) O07 (vide tabela 3.1).

O primeiro grupo a ser estudado está listado na tabela 3.8. Observando as Figuras 3.13 e 3.14 notamos que a diferença entre as concentrações nos sítios N2 e N6 é similar para moléculas ativas e inativas; portanto não expressiva para se afirmar se estes dois sítios seriam os caracterizadores da atividade antitumoral.



Figura 3.13: Valores das concentrações de carga nos sítios 2 e 6 para o primeiro grupo de aza-olivacinas (vide tabela 3.8).



Figura 3.14: Valores das concentrações de carga nos sítios 2 e 6 para o terceiro grupo de aza-análogos (vide tabela 3.11).

Pela tabela 3.8 vemos que o grupo AZA das olivacinas apresenta um nitrogênio "excedente" na posição X (ou Y). Procuramos então observar o comportamento das concentrações nestes sítios. O resultado deste estudo pode ser observado pela figura 3.15. A partir dele podemos concluir que para o primeiro grupo a atividade antitumoral está relacionada também com uma grande concentração no sítio 9. Por outro lado, ao observarmos uma molécula que não apresenta atividade antitumoral, nota-se uma mudança significativa na concentração do sítio 7.



Figura 3.15: Valores das concentrações de carga nos sítios 7 e 9 para o primeiro grupo de aza-olivacinas (vide tabela 3.8).

Todavia, essas mudanças nas concentrações dos sítios 7 e 9 poderiam ser uma característica particular do primeiro grupo observado, já que temos uma troca do aza-nitrogênio da posição 7 para a posição 9 no anel A.

Para confirmar nossas conclusões, analisamos um segundo grupo de análogos aza das elipicinas (tabela 3.9). Observa-se pela Figura 3.16 que temos novamente maiores concentrações de carga no sítio 9 para moléculas com atividade antitumoral. No caso da inativa, encontramos uma igualdade de concentrações de cargas entre os sítios 7 e 9.



Figura 3.16: Valores das concentrações de carga nos sítios 7 e 9 para o primeiro grupo de aza-elipicinas (vide tabela 3.9).

Um terceiro grupo de análogos aza das elipicinas é listado na tabela 3.10. Novamente observam-se pela Figura 3.17 um aumento de carga no sítio 9 no caso das moléculas ativas e no caso das inativas a concentração de carga é maior no sítio 7.



Figura 3.17: Valores das concentrações de carga nos sítios 7 e 9 para o segundo grupo de aza-elipicinas (vide tabela 3.10).

Como último grupo, estudamos os análogos aza relacionados na tabela 3.11. Na Figura 3.18 apresentamos os resultados. Destacamos que neste grupo E10 e E11, foram os dois componentes cuja determinação dos sítios ativos se tornou mais complicada devido a complexidade de seu esqueleto, como pode ser verificado na tabela 3.11.



Figura 3.18: Valores das concentrações de carga nos sítios 7 e 9 para o terceiro grupo de aza-análogos (vide tabela 3.11).

Com este estudo, podemos concluir que os sítios 2 e 6 não se apresentam mais para os compostos como determinantes da presença ou não da atividade antitumoral. Agora encontramos outros sítios (7 e 9) que apresentam características mais importantes para a determinação da atividade antitumoral.

## Capítulo 4

## ESTUDO ESPECTROSCÓPICO E DAS TRANSIÇÕES ELETRÔNICAS DAS ELIPICINAS

Os processos eletrônicos envolvidos na atividade da droga em meio biológico dependem também da energia necessária para produzir as transições eletrônicas e da probabilidade de ocorrência dessas transições [32]. Para investigar estes parâmetros, determinamos o espectro de absorção ótica das moléculas neutras e as comparamos com os dados experimentais que possuíamos. No entanto, é necessário incluir a correlação eletrônica nesses cálculos para descrever o espectro de absorção das moléculas e depois compará-las com os valores experimentais, pois a aproximação Hartree-Fock pura (usada no método PM3) superestima a separação em energia entre os estados ocupados e desocupados e, consequentemente, as energias das excitações óticas[32]. Por isso, empregamos um método que inclui a correlação eletrônica por meio de interação de configurações, o método ZINDO/S-CI, com parametrização espectroscópica, desenvolvido por Edwards e Zerner [8]. Para simular os espectros, as linhas espectrais obtidas foram alargadas utilizando envoltórias gaussianas com largura entre 0.1 para os sistemas neutros e 0.03 eV para os íons, para facilitar a visualização dos picos mais intensos.

Ao otimizarmos os sistemas ionizados, verificamos que o calor de formação dos ânions é sistematicamente mais baixo que o das moléculas neutras, indicando que todas são **aceita-doras de elétrons**, com ganhos de energia de cerca de 1,7 eV. A variação de energia devida a formação de cátions é muito grande (7,2 eV), indicando que as elipicinas estudadas não

	Calor de Form.	Calor de Form.	Variação de energia	Calor de Form.	Variação de energia
Molécula	moléculas neutras	$\hat{a}nions$	por captura eletrônica	cátions	por perda eletrônica
	(Kcal/mol)	(Kcal/mol)	(eV)	(Kcal/mol)	(eV)
${ m E03}$	52,72	$12,\!15$	-1,76	214,60	7,02
${ m E04}$	$52,\!27$	$12,\!01$	-1,76	211,87	6,37
${ m E05}$	1,07	-37,81	-1,69	161, 33	$6,\!95$
${ m E07}$	$^{8,06}$	-29,63	-1,63	170,95	$^{7,06}$
${ m E08}$	$14,\!89$	-21,64	-1,58	$176,\!68$	7,02
${ m E09}$	-29,71	-67,27	-1,63	122, 11	$6,\!58$
${ m E10}$	1,49	-30,16	-1,65	167, 41	6,91
E11	0,90	-37,73	-1,67	-	=
O01	$72,\!14$	$36,\!97$	-1,59	$253,\!60$	7,08
O03	$53,\!60$	$14,\!54$	-1,69	288,10	7,57
O04	59,88	20,39	-1,71	226,01	$^{7,20}$
O05	$17,\!68$	-23,31	-1,78	-	-
O06	$-17,\!64$	-60,20	-1,84	=	-
O07	54,20	$14,\!99$	-1,70	230, 39	$7,\!64$
O08	1,79	-35,32	-1,61	175,55	7,53
O09	16,70	-21,32	-1,65	181, 36	7,14
O10	-61,85	-96,69	-1,51	-	-
O11	$-71,\!69$	-107,96	-1,57	-	=
O12	$^{8,57}$	-27,87	-1,58	182,24	$^{7,53}$
O13	7,98	-35,45	-1,60	175, 30	$7,\!54$

Tabela 4.1: Variação de energia por captura ou perda eletrônica para os derivados aza das elipicinas e olivacinas.

devem ser doadoras de elétrons (tabela 4.1). Em algumas moléculas não foi possível calcular essas energias. Isso se deve às próprias limitações do programa em calcular as geometrias dos sistemas carregados.

Apresentamos na Figura 4.1 os espectros de absorção experimentais - obtidos em solução - para um grupo de aza análogos das elipicinas sintetizados dentre os quais encontramos duas aza olivacinas (O01 e O03) estudadas nesse trabalho.

Na Figura 4.2 temos as simulações dos espectros de absorção das aza olivacinas O01 e O03 de camada fechada. Observamos que os valores obtidos através das simulações apresentam boa concordância com os espectros experimentais de absorção ótica.



Figura 4.1: Espectros de absorção ótica experimentais para moléculas neutras. Nesta figura PZE corresponde ao análogo aza da olivacina O03 e o composto numerado por **3** corresponde ao análogo aza O01.



Figura 4.2: Simulação dos espectros de absorção ótica para as moléculas O03 e O01.



Figura 4.3: Simulação dos espectros de absorção ótica para as moléculas O03, O04, O05, O06 e O07 de camada fechada.

		Primeira T	ransição		Segunda	Transição
molécula	Energia	Força do	Principais	Energia	Força do	Principais
(neutra)	(eV)	Oscilador	Contribuições	(eV)	Oscilador	$\operatorname{Contribuições}$
O03	4,16	0,01	$\begin{array}{c c} 0,90 \mid H \rightarrow L \\ 0,73 \mid H \rightarrow L+1 \\ 0,55 \mid H-1 \rightarrow L \end{array}$	$^{5,02}$	0,68	$\begin{array}{c c} 0,60 \mid H-1 \rightarrow L \\ -0,43 \mid H \rightarrow L+1 \end{array}$
O04	4,17	$0,\!02$	$\begin{array}{c c} 0,90 \mid H \rightarrow L \\ 0,73 \mid H \rightarrow L+1 \\ 0,55 \mid H-1 \rightarrow L \end{array}$	$^{5,02}$	0,69	$\begin{array}{c c} 0,60 \mid H-1 \rightarrow L \\ -0,43 \mid H-1 \rightarrow L+1 \end{array}$
O05	$4,\!18$	$0,\!02$	$\begin{array}{c c} 0,89 \mid H \rightarrow L \rangle \\ -0,73 \mid H \rightarrow L + 1 \rangle \\ -0,56 \mid H - 1 \rightarrow L \rangle \end{array}$	$^{5,02}$	0,79	$\begin{array}{c c} 0,62 \mid H-1 \rightarrow L \\ -0,44 \mid H-1 \rightarrow L+1 \end{array}$
O06	4,01	$0,\!05$	$\begin{array}{c c} 0,91 \mid H \rightarrow L \\ -0,77 \mid H \rightarrow L + 1 \\ 0,50 \mid H - 1 \rightarrow L \end{array}$	4,76	1,41	$\begin{array}{c c} -0.74 \mid H-1 \rightarrow L \\ -0.51 \mid H-1 \rightarrow L+1 \end{array}$
O07	4,23	$0,\!05$	$ \begin{array}{c} -0.86 \mid H \rightarrow L \rangle \\ -0.86 \mid H \rightarrow L + 1 \rangle \\ -0.54 \mid H - 1 \rightarrow L \rangle \end{array} $	4,96	1,77	$\begin{array}{c c} 0,70 \mid H-1 \rightarrow L \\ -0,52 \mid H-1 \rightarrow L+1 \end{array}$

Tabela 4.2: Transições eletrônicas, energias, força do oscilador e principais configurações para as moléculas O03, O04, O05, O06 e O07.

Para o grupo aza das olivacinas neutras das Figuras 4.3 e 4.5 e para as aza elipicinas neutras da Figura 4.4 observamos que os espectros são semelhantes apresentando o limiar de absorção em torno de 4.09 eV e o pico de absorção máxima na região de 4.89 eV.



Figura 4.4: Simulação dos espectros de absorção ótica para as moléculas E03, E04, E05 e E08 de camada fechada.

		Primeira T	Transição	Segunda Transição			
molécula	Energia	Força do	Principais	Energia	Força do	Principais	
(neutra)	(eV)	Oscilador	Contribuições	(eV)	Oscilador	$\operatorname{Contribuições}$	
E03	$^{4,07}$	$0,\!05$	$\begin{array}{c c} 0,91 \mid H \rightarrow L \\ 0,77 \mid H \rightarrow L + 1 \\ -0,53 \mid H - 1 \rightarrow L \end{array}$	4,96	0,97	$\begin{array}{c c} 0,56 \mid H-1 \rightarrow L \\ -0,39 \mid H-1 \rightarrow L+1 \end{array}$	
${ m E04}$	$^{4,06}$	0,09	$ \begin{array}{c c} 0.91 \mid H \rightarrow L \\ -0.72 \mid H \rightarrow L + 1 \\ 0.51 \mid H - 1 \rightarrow L \\ \end{array} $	$^{4,83}$	1,25	$\begin{array}{c c} -0.61 \mid H - 1 \rightarrow L \\ -0.42 \mid H - 1 \rightarrow L + 1 \end{array}$	
${ m E05}$	$^{3,99}$	0,07	$ \begin{array}{c c} -0.90 \mid H \rightarrow L \\ -0.77 \mid H \rightarrow L + 1 \\ 0.51 \mid H - 1 \rightarrow L \\ \end{array} $	4,81	1,14	$\begin{array}{c c} 0,60 \mid H-1 \rightarrow L \\ 0,48 \mid H-1 \rightarrow L+1 \end{array}$	
E08	4,04	0,06	$\begin{array}{c c} 0,88 \mid H \to L \\ 0,77 \mid H \to L + 1 \\ -0.52 \mid H - 1 \to L \end{array}$	4,82	$1,\!24$	$ \begin{array}{c c} -0,60 \mid H-1 \rightarrow L \\ -0,49 \mid H-1 \rightarrow L+1 \\ \end{array} $	

Tabela 4.3: Transições eletrônicas, energias, força do oscilador e principais configurações para as moléculas E03, E04, E05 e E08.



Figura 4.5: Simulação dos espectros de absorção ótica para as moléculas O08, O09, O10 e O13 de camada fechada.

		Primeira T	ransição	Segunda Transição			
molécula	Energia	Força do	Principais	Energia	Força do	Principais	
(neutra)	(eV)	Oscilador	Contribuições	(eV)	Oscilador	$\operatorname{Contribuições}$	
O08	4,06	0,03	$\begin{array}{c c} -0.87 \mid H \rightarrow L \\ 0.74 \mid H \rightarrow L + 1 \\ 0.55 \mid H - 1 \rightarrow L \end{array}$	4,86	1,40	$\begin{array}{c c} -0.60 \mid H - 1 \to L \\ 0.53 \mid H - 1 \to L + 1 \end{array}$	
O09	4,08	0,01	$\begin{array}{c c} -0.85 \mid H \rightarrow L \rangle \\ 0.73 \mid H \rightarrow L + 1 \rangle \\ 0.57 \mid H - 1 \rightarrow L \rangle \end{array}$	4,86	1,40	$\begin{array}{c c} -0.65 \mid H-1 \rightarrow L \\ 0.55 \mid H-1 \rightarrow L+1 \end{array}$	
O10	4,09	0,02	$\begin{array}{c c} -0.83 \mid H \rightarrow L \rangle \\ -0.73 \mid H \rightarrow L + 1 \rangle \\ -0.55 \mid H - 1 \rightarrow L \rangle \end{array}$	4,88	1,32	$\begin{array}{c c} -0.59 \mid H - 1 \to L \\ 0.52 \mid H - 1 \to L + 1 \end{array}$	
O13	4,05	0,02	$\begin{array}{c c} -0.87 \mid H \rightarrow L \\ 0.75 \mid H \rightarrow L + 1 \\ 0.53 \mid H - 1 \rightarrow L \end{array}$	4,84	1,28	$\begin{array}{c c} -0.61 \mid H - 1 \to L \\ 0.50 \mid H - 1 \to L + 1 \end{array}$	

Tabela 4.4: Transições eletrônicas, energias, força do oscilador e principais configurações para as moléculas O08, O09, O10 e O13.

Podemos observar também que os valores das energias no limiar e nos picos mais intensos são maiores para os análogos aza das olivacinas do que para os análogos aza das elipicinas. O peso das principais contribuições eletrônicas para a primeira transição e para a transição mais forte, para os análogos aza neutros é dado pelas tabelas 4.2 a 4.4. A notação utilizada,  $|A \rightarrow B\rangle$  indica uma nova configuração formada a partir da configuração do estado fundamental, retirando um elétron do orbital molecular A e colocando no orbital B. Para o limiar de absorção, a configuração  $|H \rightarrow L\rangle$  é dominante além da presença de duas configurações simétricas  $|H \rightarrow L + 1\rangle$  e  $|H - 1 \rightarrow L\rangle$  para todas as moléculas. Para o pico máximo de transição a maior contribuição ocorre para a configuração  $|H - 1 \rightarrow L\rangle$ , em todas as moléculas.

Para o caso dos sistemas ionizados por captura de um elétron, o limiar de absorção cai para valores de 3,05 eV. Entretanto, observa-se um deslocamento dos picos mais intensos para energias mais altas, em torno de 4,92 eV (Figuras 4.6, 4.7 e 4.8 ). As contribuições dominantes para o limiar de absorção e para o pico mais forte para o espectro de absorção são respectivamente  $| H - 1 \rightarrow H \rangle$ , para a maioria das moléculas com exceção das elipicinas E03, E08 e a olivacina O10. Para o pico mais forte não temos um padrão bem estabelecido (tabelas 4.5, 4.6 e 4.7).

No caso dos análogos aza carregados positivamente, temos um deslocamento tanto do limiar de absorção quanto do pico mais intenso para energias mais baixas se comparadas com as moléculas neutras (1,01 eV e 4,41 eV, respectivamente) como pode ser observado nas tabelas 4.8, 4.9 e 4.10 e Figuras 4.9, 4.10 e 4.11. As contribuições dominantes para o limiar de absorção são  $|H - 2 \rightarrow H\rangle$ ,  $|H - 1 \rightarrow H\rangle$  e  $|H - 3 \rightarrow H\rangle$ . Para os picos mais intensos não encontramos um padrão bem estabelecido (tabelas 4.8 a 4.10 e Figuras 4.9 a 4.11). Observamos também neste grupo duas elipicinas (E04 e E05) que apresentam os picos mais intensos em energias bem mais baixas que os demais análogos. Não encontramos nenhuma característica especial em suas geometrias que justificasse esse comportamento diferenciado.

Estes resultados mostram que nestes análogos aza das elipicinas e olivacinas não se verifica correlação entre os valores das energias de transição, ou entre as configurações que contribuem para essas transições e a atividade biológica.



Figura 4.6: Simulação dos espectros de absorção ótica para as moléculas O03, O04, O05, O06 e O07 ionizadas (carga = -1).

		Primeira <sup>-</sup>	Fransicão	Segunda Transição			
molécula	Energia	Força do	Principais	Energia	Força do	Principais	
(carga = -1)	(eV)	Oscilador	Contribuições	(eV)	Oscilador	Contribuições	
O03	$2,\!86$	$0,\!16$	$\begin{array}{c c} 0,81 \mid H-1 \to H \\ 0,46 \mid H \to L \end{array}$	$^{5,41}$	0,62	$\begin{array}{c c} 0,47 \mid H-2 \rightarrow L \\ -0,41 \mid H-2 \rightarrow L \end{array}$	
O04	$^{3,08}$	$0,\!05$	$\left  -0,76 \right  H - 1 \rightarrow H  ight angle$	$5,\!37$	0,60	$\begin{array}{c c} -0.45 \mid H - 1 \rightarrow L \\ 0.39 \mid H - 2 \rightarrow L + 1 \end{array}$	
O05	$^{3,08}$	0,08	$\left  -0,77 \right  H - 1 \rightarrow H  ight angle$	$5,\!38$	0,59	$\begin{array}{c c} 0,45 \mid H-1 \to L \\ 0,39 \mid H-2 \to L+1 \end{array}$	
O06	$^{2,90}$	0,08	$\left  -0,77 \right  H - 1 \rightarrow H  ight angle$	4,89	0,29	$\begin{array}{c c c c c c c c c c c c c c c c c c c $	
O07	$^{3,27}$	0,09	$-0,66 \mid H - 1 \rightarrow H \rangle$	$4,\!10$	0,32	$0,61 \mid H - 1 \to L + 2 \rangle$	

Tabela 4.5: Transições eletrônicas, energias, força do oscilador e principais configurações para as moléculas O03, O04, O05, O06 e O07 negativamente carregadas (carga = -1).



Figura 4.7: Simulação dos espectros de absorção ótica para as moléculas E03, E04, E05 e E08 ionizadas (carga = -1).

		Primeira 🛛	Fransição	Segunda Transição			
molécula	Energia	Força do	Principais	Energia	Força do	Principais	
(carga = -1)	(eV)	Oscilador	Contribuições	(eV)	Oscilador	$\operatorname{Contribuições}$	
E03	$^{3,01}$	$0,\!09$	$\begin{array}{c c} 0.91 \mid H \rightarrow L \\ 0.77 \mid H \rightarrow L + 1 \\ -0.53 \mid H - 1 \rightarrow L \end{array}$	$^{3,67}$	$0,\!23$	$\begin{array}{c c} 0,56 \mid H-1 \rightarrow L \\ 0,39 \mid H-1 \rightarrow L+1 \end{array}$	
${ m E04}$	$^{3,14}$	$0,\!09$	$-0,71 \mid H - 1 \rightarrow H \rangle$	$^{3,85}$	$0,\!39$	$\begin{array}{c c} -0.61 \mid H - 1 \rightarrow L \\ -0.42 \mid H - 1 \rightarrow L + 1 \end{array}$	
${ m E05}$	$^{2,92}$	0,08	$\left  -0,62 \right  H - 1 \rightarrow H \rangle$	$^{5,26}$	$0,\!41$	$-0,53 \mid H - 1 \rightarrow L + 3 \rangle$	
E08	$2,\!89$	0,07	$\begin{array}{c c} 0,88 \mid H \to L \\ 0,77 \mid H \to L + 1 \\ -0,52 \mid H - 1 \to L \end{array}$	5,24	$0,\!56$	$\begin{array}{c c} -0.60 \mid H-1 \rightarrow L \\ -0.49 \mid H-1 \rightarrow L+1 \\ \end{array}$	

Tabela 4.6: Transições eletrônicas, energias, força do oscilador e principais configurações para as moléculas E03, E04, E05 e E08 negativamente carregadas (carga = -1).



Figura 4.8: Simulação dos espectros de absorção ótica para as moléculas O08, O09, O10 e O13 ionizadas (carga = -1).

		Primeira 🗌	Fransição	Segunda Transição		
molécula	Energia	Força do	Principais	Energia	Força do	Principais
(carga = -1)	(eV)	Oscilador	Contribuições	(eV)	Oscilador	Contribuições
O08	$2,\!96$	$0,\!08$	$0,61  H - 1 \to H\rangle$	5,28	$0,\!46$	$\text{-}0,53 \mid H - 2 \rightarrow L \rangle$
O 09	$2,\!94$	$0,\!07$	$0,68 \mid H - 1 \to H \rangle$	5,34	$0,\!51$	$\begin{array}{c c} 0,52 \mid H-1 \to L+3 \\ -0,43 \mid H-1 \to L \end{array}$
O10	$^{2,97}$	$0,\!07$	$\left  -0,67 \right  H - 3 \rightarrow H  angle$	$^{5,29}$	$0,\!67$	$\begin{array}{c c} 0,42 \mid H-1 \rightarrow L \\ \text{-}0,44 \mid H-1 \rightarrow L+3 \end{array}$
O13	$2,\!95$	0,07	$\begin{array}{c c} 0.53 & H-1 \rightarrow H \\ 0.47 & H-1 \rightarrow H \\ 0.50 & H-1 \rightarrow L \end{array}$	5,27	$0,\!45$	$\begin{array}{c c} 0,489 \mid H-2 \rightarrow L \\ 0,488 \mid H-2 \rightarrow L \end{array}$

Tabela 4.7: Transições eletrônicas, energias, força do oscilador e principais configurações para as moléculas O08, O09, O10 e O13 negativamente carregadas (carga = -1).



Figura 4.9: Simulação dos espectros de absorção ótica para as moléculas O03, O04, O05, O06 e O07 ionizadas (carga = +1).

		Primeira 🗌	Fransição	Segunda Transição			
molécula	Energia	Força do	Principais	Energia	Força do	Principais	
(carga = +1)	(eV)	Oscilador	Contribuições	(eV)	Oscilador	Contribuições	
O03	1,10	$0,\!04$	$0,93   H - 2 \to H \rangle$	$^{3,87}$	$0,\!39$	$-0,70 \mid H - 2 \rightarrow L \rangle$	
O04	$0,\!99$	0,01	$-0,76 \mid H - 1 \rightarrow H \rangle$	$^{4,04}$	$0,\!38$	$-0,79 \mid H - 1 \rightarrow L \rangle$	
O05	0,96	0,02	$\left  -0,93 \right  H - 2 \rightarrow H  angle$	$^{4,03}$	$0,\!42$	$\begin{array}{c c} 0,73 \mid H-2 \to L \\ 0,43 \mid H-2 \to L \\ \end{array}$	
O06	0,95	0,01	$-0,89 \mid H - 1 \rightarrow H \rangle$	$^{4,04}$	$0,\!44$	$-0,83 \mid H - 1 \rightarrow L \rangle$	
O07	1,12	0,01	$ \begin{array}{c c} -0.85 \mid H - 3 \rightarrow H \\ 0.44 \mid H - 2 \rightarrow H \\ \end{array} $	4,15	$0,\!35$	$0,85 H-3 \to L\rangle$	

Tabela 4.8: Transições eletrônicas, energias, força do oscilador e principais configurações para as moléculas O03, O04, O05, O06 e O07 positivamente carregadas (carga = +1).



Figura 4.10: Simulação dos espectros de absorção ótica para as moléculas E03, E04, E05 e E08 ionizadas (carga = +1).

		Primeira 7	Fransição		Segunda T	ransição
molécula	Energia	Força do	Principais	Energia	Força do	Principais
(carga = +1))	(eV)	Oscilador	Contribuições	(eV)	Oscilador	Contribuições
E03	$1,\!05$	$0,\!02$	$-0,94 \mid H - 2 \rightarrow H \rangle$	4,07	0,44	$\begin{array}{c c} 0,79 \mid H-2 \to L \\ 0,51 \mid H-2 \to L \end{array}$
${ m E04}$	$1,\!27$	$0,\!02$	$0,92 \mid H - 3 \to H \rangle$	1,93	0,90	$0,90 \mid H - 2 \to H \rangle$
${ m E05}$	$1,\!06$	0,02	$\begin{array}{c c} -0.83 \mid H - 3 \rightarrow H \\ 0.49 \mid H - 2 \rightarrow H \end{array}$	1,48	0,24	$\begin{array}{c c} 0,79 & H-2 \to H \\ 0,49 & H-3 \to H \end{array}$
E08	1,00	0,02	$ \begin{array}{c c} -0.76 \mid H-2 \rightarrow H \\ -0.60 \mid H-1 \rightarrow H \end{array} $	4,73	0,31	$\begin{array}{c c} 0,58 \mid H-1 \to L \\ -0,48 \mid H-2 \to L \\ \end{array}$

Tabela 4.9: Transições eletrônicas, energias, força do oscilador e principais configurações para as moléculas E03, E04, E05 e E08 positivamente carregadas (carga = +1).


Figura 4.11: Simulação dos espectros de absorção ótica para as moléculas O08, O09, O10 e O13 ionizadas (carga = +1).

	Primeira Transição			Segunda Transição		
molécula	Energia	Força do	Principais	Energia	Força do	Principais
(carga = +1)	(eV)	Oscilador	Contribuições	(eV)	Oscilador	$\operatorname{Contribuições}$
O08	0,96	$0,\!02$	$\begin{array}{c c} -0.80 \mid H - 3 \rightarrow H \\ 0.52 \mid H - 1 \rightarrow H \end{array}$	4,62	0,32	$\begin{array}{c c} -0,60 \mid H-3 \rightarrow L \\ -0,55 \mid H-3 \rightarrow L+1 \end{array}$
O09	0,87	0,02	$\begin{array}{c c} 0,80 \mid H \to L+1 \\ 0,53 \mid H-1 \to H \end{array}$	4,82	0,26	$\begin{array}{c c} 0,60 \mid H-1 \rightarrow L+2 \\ 0,55 \mid H-1 \rightarrow L \end{array}$
O10	$0,\!89$	$0,\!02$	$egin{array}{c c c c c c c c c c c c c c c c c c c $	5,07	0,37	$\begin{array}{c c} -0.51 \mid H-2 \rightarrow L \\ -0.39 \mid H-1 \rightarrow L+1 \end{array}$
O13	$0,\!92$	$0,\!03$	$\begin{array}{c c} 0,72 \mid H-3 \to H \\ 0,62 \mid H-1 \to H \end{array}$	5,09	0,32	$\begin{array}{c c} -0,49 \mid H-3 \rightarrow L \\ 0,39 \mid H-3 \rightarrow L+1 \end{array}$

Tabela 4.10: Transições eletrônicas, energias, força do oscilador e principais configurações para as moléculas O08, O09, O10 e O13 positivamente carregadas (carga = +1).

## Capítulo 5

#### Conclusões

Neste trabalho estudamos 19 análogos aza das elipicinas e olivacinas pertencentes a um grupo cujos índices de citotoxidade e atividade antitumoral apresentam diferentes níveis.

As principais características desse novo grupos são a presença de um aza-nitrogênio num dos anéis heterocíclicos e da inclusão de uma nova cadeia lateral na posição R1.

Na ausência de dados experimentais sobre a geometria desse compostos, utilizamos métodos semi-empíricos de química quântica - PM3 - para gerar dados referentes aos comprimentos e ângulos de ligação, bem como certos índices eletrônicos necessários para a análise desses compostos. Para determinar os espectros de absorção ótica e a energia necessária para produzir essas transições eletrônicas, utilizamos o método semi-empírico de química quântica ZINDO/S-CI.

Nossa primeira análise foi com respeito às possíveis mudanças conformacionais causadas pela presença do aza-nitrogênio e da cadeia lateral. Após essa análise concluímos que a inclusão da cadeia lateral na estrutura desses compostos provoca alterações na planaridade dessas moléculas principalmente no anel onde se encontra o radical R1. Esse efeito é mais pronunciado para os aza-análogos das elipicinas do que nos análogos das olivacinas devido ao efeito estérico provocado pela presença de um metil na posição R11. Entretanto, verificamos que esta não planaridade não afeta outras propriedades das moléculas (como o seu calor de formação). Podemos então concluir que esta geometria pode ser tratada como uma geometria planar. Verificamos também que a presença do novo aza-nitrogênio provoca modificações nos comprimentos de ligação em torno do nitrogênio N6. A inclusão do aza-nitrogênio na posição 9 aumenta os comprimentos de ligação em N6, gerando uma diminuição da densidade de carga neste sítio. A mudança desse nitrogênio da posição 9 para a posição 7 por sua vez diminui os comprimentos de ligação no mesmo sítio (N6) gerando um aumento da densidade de carga. Estudos anteriores mostram que o aumento e a diminuição das concentrações de carga nesse sítio estão relacionados com a eficiência na atividade antitumoral.

Após a análise da geometria, voltamos nossa atenção ao índices eletrônicos como calor de formação, potencial de ionização, diferença entre as energias HOMO e LUMO e o momento de dipolo. Com relação aos três primeiros, verificamos que a partir deles não são fornecidas as informações necessárias para distinguirmos entre as moléculas ativas (com atividade antitumoral eficiente) e inativas (sem atividade antitumoral).

Já com relação ao momento de dipolo, verificamos que analisando os 19 compostos como um único conjunto não são encontradas correlações entre a citotoxidade e o momento de dipolo. Entretanto, se dividimos os compostos em subgrupos com esqueletos semelhantes, conseguimos estabelecer correlações que podem diferenciar as moléculas ativas das inativas.

Outro índice eletrônico analisado foi a concentração de carga em determinados sítios, analisada através das curvas de potencial eletrostático.

Para o grupo estudado concluiu-se que as concentrações de cargas no sítio 7 implicariam na ausência de atividade antitumoral e as concentrações de cargas no sítio 9 implicariam numa atividade antitumoral eficiente. Essas respostas nos levam a concluir que não só a presença do aza-nitrogênio como a nova cadeia lateral modificam as concentrações de carga. No entanto, esse novo resultado não constitui uma incoerência com os anteriores pois já se conhecia a importância desses dois sítios (7 e 9) na determinação de compostos ativos e inativos como é o caso da 9-hidroxielipicina (9-OH-E: ativa) e da 7-hidroxielipicina (7-OH-E: inativa).

Como última análise, procuramos estudar os espectros de absorção no UV-visível dos compostos. Concluímos que do ponto de vista das transições eletrônicas, não é possível distinguir as drogas ativas das inativas. O estudo desses compostos nos leva a concluir portanto, que os aspectos conformacionais são fatores essenciais na alteração dos índices eletrônicos, pois como verificado, a inclusão de novas cadeias e novos componentes ao esqueleto das elipicinas mantiveram as correlações entre momento de dipolo e citotoxidade (para grupos que apresentam mesmo esqueleto), mas modificaram as concentrações de carga em torno de determinados sítios do esqueleto.

Todavia, novamente ficou evidenciada a possibilidade da utilização de dados sobre a relação estrutura-atividade como um processo auxiliar no desenvolvimento de novas drogas mais ativas e mais seletivas.

## Produção Científica

O presente trabalho resultou na apresentação de resultados em congressos científicos e na submissão de um artigo em revista especializada:

- 1 Congressos:
- (a) Investigação da geometria de moléculas anticancerígenas e algumas de suas propriedades eletrônicas. A. C. M. Carvalho e B. Laks. <u>Resumos do X Simpósio Bra-</u> sileiro de Química Teórica (1999), Caxambu - MG.
- (b) Investigação da geometria de análogos aza elipicinas e algumas de suas propriedades eletrônicas. A. C. M. Carvalho e B. Laks. <u>Resumos do XXII Encontro</u> <u>Nacional de Física da Matéria Condensada</u> (1999), São Lourenço - MG.
  - 2 Trabalhos:
- (a) Investigation of geometry and some electronic properties of AZA analogues of the ellipticine and olivacine derivatives. A.C.M.Carvalho, B.Laks. J.Mol.Struct. (THEOCHEM). (submetido e aceito para publicação)

## Bibliografia

- [1] C. Auclair, Archives of Biochemistry and Biophysics, 259, 1-14 (1987).
- [2] S.O. Dantas, F.C. Lavarda, D.S. Galvão e B. Laks, *J.Mol.Struct. (THEOCHEM)*, 253, 319 (1992).
- [3] P.M.V.B Barone, S.O. Dantas e D.S. Galvão, J.Mol.Struct. (THEOCHEM), 465, 1999.
- [4] S.F. Braga, Estrutura Eletrônica de derivados da Elipicina, Dissertação de Mestrado, UFJF, Juiz de Fora, 1999.
- [5] C. Courseille, B. Busetta, H. Hospital, Acta Crystall., B30 (1974) 2628.
- [6] J.J.P. Stewart, J. Comp. Chem., 10 (1991) 221.
- [7] M.J.S. Dewar, M.L. MaKee, J.Am. Chem. Soc., **99** (1977) 5231.
- [8] W.D. Edwards and M.C. Zerner, *Theor. Chem. Acta* **72**, (1987) 347.
- [9] POPLE, J.A. Approximate Molecular Orbital Theory. New York: McGraw-Hill, 1970.
- [10] HyperChem Computational Chemistry, 1992. Part 1 Practical Guide; Part2 Theory and Methods.
- [11] BUNGE, A.V. Introdução à Química Quântica. São Paulo: Edgard Blücher, 1977.
- [12] LEVINE, I.N. Quantum Chemistry. Boston: Allyn and Bacon, 1974.
- [13] Jordan Del Nero, Estrutura Eletrônica da Policarbonitrila. Aspectos Conformacionais,
   Dissertação de Mestrado, Unicamp, Maio de 1995.

- [14] W.M.Cowan, Biomedical Research:Cancer and the Cell Cycle, HHMI, Annual Report of the Howard Hughes Medical Institute. http://www.hhmi.org
- [15] Cancer Facts, National Cancer Institute, Questions And Answers about Cancer, 1998. http://www.nci.nih.gov
- [16] H. Lodish, D. Baltimore, A. Berk, S. L. Ziporsky, P.M. Sudaira, J. Darnell, *Molecular Cell Biology*, Scientific American Books, terceira edição, N.Y., 1995.
- [17] OncoLink, University of Pennsylvania Cancer Center, What is Chemotherapy?, 1998. http://www.oncolink.upenn.edu
- [18] OncoLink, University of Pennsylvania Cancer Center, Introduction to Chemotherapy, 1998. http://www.oncolink.upenn.edu
- [19] T.W.G. Solomons, Organic Chemistry, Ed. John Wiley and Sons, 1998.
- [20] G.W. Gribble, In the Alkaloids, vol. 39, Academic Press, N.Y., 1990, p. 239.
- [21] W.K. Anderson, A. Gopalsamy, C. Paoletti, B. Perly, S. Fermandjian, *Biopolymers* 27 (1988) 1906.
- [22] P. Sizum, C. Auclair, E. Lescot, C. Paoletti, B. Perly, S. Fermandjian, *Biopolymers*, 27 (1988) 1906.
- [23] E.M. Acton, V.L. Narayanan, P.A. Risbood, R.H. Shoemaker, D.T. Vistica, M.R. Boyd, J. Med. Chem. 37 (1994) 2185.
- [24] FOYE, William O. Cancer Chemotherapeutic Agents. Washington: American Chemical Society, 1995.
- [25] WILMAN, Derry E.V. The Chemistry of Antitumor Agents. New York(DC): Blackie and Son Limited, 1990.
- [26] S.O. Dantas, D.S. Galvão, J. Mol. Struct (THEOCHEM), 257, (1992) 43.

- [27] C. Rivalle, C. Ducrocq, E. Bisagni, J. Chem. Soc (Perkin Trans1), (1999) 138.
- [28] C. Rivalle, F. Wendling, P. Tambourin, J.M. Lhoste, E. Bisagni, J.C. Chermann, J.Med.Chem., 26, (1983) 181.
- [29] L. Praly-Depres, C. Rivalle, J. Belehradek, C. Huel, E. Bisagni, J.Med.Chem.(Perkin Trans1), (1991) 3173.
- [30] S.O. Dantas e B. Laks, Estrutura Eletrônica de Moléculas Orgânicas Conjugadas, Tese de Doutorado, Unicamp: 1994.
- [31] M.J.S. Dewar, M.L. Ducrocq, J.M. Lhoste, E. Bissagni, J. Org. Chem. 45, (1980) 2176.
- [32] P.M.V.B. Barone, Estrutura Eletrônica de compostos de interesse Biológico, Tese de Doutorado, Unicamp, Julho de 1996.

# Apêndice A

# Aproximação de Born Oppenheimer e Método Hartree-Fock

Para resolver a equação (1.4) do capítulo 1, no caso em que o termo de energia cinética dos núcleos está presente, supomos a solução (1.6):

$$H^{total}\phi^{el}\chi = \left\{ -\frac{1}{2}\sum_{A}\frac{\nabla_{A}^{2}}{M_{A}} + \sum_{A>B}\frac{Z_{A}Z_{B}}{r_{AB}} \right\} [\phi^{el}\chi] + \left\{ -\frac{1}{2}\sum_{p}^{n}\nabla_{p}^{2} - \sum_{A}\sum_{p}\frac{Z_{A}}{r_{Ap}} + \sum_{p(A.1)$$

onde  $\phi^{el} = \phi^{el}(1, 2, \dots, r_N; 1, 2, \dots, r_n)$  e  $\chi = \chi(1, 2, \dots, r_N)$ . Observe que podemos associar ao último termo da equação A.1 entre chaves à energia eletrônica  $\varepsilon$ . Assim:

$$H^{total}\phi^{el}\chi = \left\{-\frac{1}{2}\sum_{A}\frac{\nabla_A^2}{M_A} + \sum_{A>B}\frac{Z_A Z_B}{r_{AB}} + \varepsilon\right\} [\phi^{el}\chi].$$
(A.2)

Considerando que na equação (A.2):

$$H^{total}\phi^{el}\chi = E^{Total}\phi^{el}\chi,\tag{A.3}$$

desenvolvendo o primeiro termo da direita da equação (A.2) e desprezando alguns termos, ficamos com uma equação de Schrödinger que envolve apenas as coordenadas dos núcleos:

$$\left\{-\frac{1}{2}\sum_{A}\frac{\nabla_{A}^{2}}{M_{A}}+\sum_{A>B}\frac{Z_{A}Z_{B}}{r_{AB}}+\varepsilon\right\}\chi=E^{Total}\chi.$$
(A.4)

Considerando:

$$\sum_{A>B} \frac{Z_A Z_B}{r_{AB}} + \varepsilon \equiv \tilde{H}, \qquad (A.5)$$

ou seja, a interação núcleo-núcleo sendo blindada pela nuvem de carga eletrônica em torno de núcleo, temos:

$$\left\{-\frac{1}{2}\sum_{A}\frac{\nabla_{A}^{2}}{M_{A}}+\tilde{H}\right\}\chi = E^{total}\chi.$$
(A.6)

Portanto, (A.6) atua como a equação de Schrödinger efetiva para o movimento nuclear.

Todo procedimento exposto, inclusive o fato de desconsiderarmos o termo que desacopla os movimentos eletrônico e nuclear, é denominado aproximação adiabática. Em nossos cálculos, utilizamos uma aproximação mais simples: a aproximação de Born-Oppenheimer. Nesta consideramos os núcleos "congelados" em suas posições. Assim, não temos o termo de energia cinética e nem problemas com o termo que desacopla os movimentos eletrônico e nuclear.

Voltando agora ao problema eletrônico, temos a seguinte equação de autovalores para resolver:

$$H^{el}(1, 2, \dots, n)\phi^{el}(1, 2, \dots, n) = \varepsilon \phi^{el}(1, 2, \dots, n)$$
 (A.7)

$$\left\{-\frac{1}{2}\sum_{p}^{n}\nabla_{p}^{2}-\sum_{A}\sum_{p}\frac{Z_{A}}{r_{Ap}}+\sum_{p
(A.8)$$

Observamos que, se fosse possível eliminar o termo de repulsão eletrônica da equação (A.8), esta seria separável em **n** equações diferenciais idênticas a dos átomos hidrogenóides:

$$\left\{-\frac{1}{2}\sum_{p}^{n}\nabla_{p}^{2}-\sum_{A}\sum_{p}\frac{Z_{A}}{r_{Ap}}\right\}\phi_{i}^{el}(p)=\varepsilon_{i}\phi_{i}^{el}(p),\tag{A.9}$$

sendo a energia eletrônica total escrita como:

$$\varepsilon = \sum_{i}^{n} \varepsilon_{i} \tag{A.10}$$

e a função eletrônica de n elétrons:

$$\phi(1, 2, \dots, n) = \varphi_1(1)\varphi_2(2)\dots\varphi_n(n). \tag{A.11}$$

Neste caso, cada elétron se moveria em volta do núcleo, ignorando totalmente a presença do outro. Esta é a outra aproximação na qual nossa função eletrônica de n elétrons agora é escrita como a combinação de várias funções de apenas um elétron.

Cada função  $\varphi_i$  é chamada orbital molecular e o produto destas funções é conhecido como produto Hartree. Escrevendo nossa função de onda de n elétrons dessa maneira podemos dividir o operados  $H^{el}$  em  $H_i^{el}$  operadores, resolvendo nossa equação pelo método de separação de variáveis. Uma característica muito importande das funções de onda de muitos elétrons, a qual ainda não foi discutida se concentra na sua anti-simetria sobre trocas de elétrons entre os orbitais. Sendo os elétrons férmions a propriedade anti-simétrica é apropriada levando-nos naturalmente ao Princípio de Exclusão de Pauli na teoria de orbitais. Segundo este princípio, dois elétrons não podem ocupar um mesmo orbital estando com o mesmo spin. A nossa função de onda para 2 elétrons seria:

$$\phi(1,2) = \varphi_1(1)\alpha(1)\varphi_1(2)\beta(2) - \varphi_1(2)\alpha(2)\varphi_1(1)\beta(1)$$
(A.12)

sendo:

- $\varphi_i = \text{orbital molecular}$
- $\alpha \ e \ \beta =$ funções de spin

Para o caso de muitos elétrons, uma forma simplificada de escrever nossa função de onda é através do determinante de Slater:

onde o índice da linha corresponde ao índice do elétron e o índice da coluna corresponde ao índice do orbital.

Note que o determinante de Slater não é a solução do problema. Ele é simplesmente uma função de onda orbital a qual satisfaz o princípio de anti-simetria dos elétrons. Voltando ao problema da solução da equação de Schrödinger, vamos encontrar o valor esperado da energia:

$$\langle \phi^{el} \mid H^{el} \mid \phi^{el} \rangle. \tag{A.14}$$

O  $H^{el}$  descrito pela equação (1.5) pode ser dividido em duas partes:

$$H^{el} = \underbrace{-\frac{1}{2} \sum_{p}^{n} \nabla_{p}^{2} - \sum_{A} \sum_{p} \frac{Z_{A}}{r_{Ap}}}_{H_{1}} + \underbrace{\sum_{p < q} \frac{1}{r_{pq}}}_{H_{2}}.$$
 (A.15)

Assim, temos:

$$H_{1} = \sum_{p} H^{in}(p) = -\frac{1}{2} \nabla_{p}^{2} - \sum_{A} \frac{Z_{A}}{r_{Ap}}$$

$$H_{2} = \sum_{p < q} \frac{1}{r_{pq}},$$
(A.16)

onde  $H_1$  é constituído por operadores de um elétron e  $H_2$  depende de pares de elétrons.  $H^{in}$ é o operador hamiltoniano onde encontra-se o termo de interação coulombiana dos elétrons com os núcleos.

Calculando o valor esperado da energia:

$$\langle \phi^{el} \mid H^{el} \mid \phi^{el} \rangle = \langle \phi^{el} \mid H_1 \mid \phi^{el} \rangle + \langle \phi^{el} \mid H_2 \mid \phi^{el} \rangle$$
(A.17)

$$2\sum_{i}^{n} H_{ii} + \sum_{i}^{n} \sum_{i}^{n} (2J_{ij} - K_{ij}) = \varepsilon.$$
 (A.18)

 $\qquad \qquad \text{sendo:} \qquad \qquad$ 

$$H_{ii} = \int \phi_i^*(1) H^{in} \phi_i(1) d\tau_1$$
 (A.19)

$$J_{ij} = \int \int \phi_i^*(1)\phi_j^*(2)\frac{1}{r_{12}}\phi_i(1)\phi_j(2)d\tau_1 d\tau_2$$
(A.20)

$$K_{ij} = \int \int \phi_i^*(1)\phi_j^*(2)\frac{1}{r_{12}}\phi_j(1)\phi_i(2)d\tau_1 d\tau_2$$
(A.21)

As somas sobre i e j<br/> são efetuadas sobre as orbitais espaciais,  $\phi_i$ , e a multiplicação por<br/> dois, do primero termo do lado esquerdo da igualdade, se deve à degeneres<br/>cência de spin desses orbitais.

#### Apêndice B

#### Métodos Semi-empíricos: AM1 e PM3

Do operador hamiltoniano dado pela equação (1.29) as partes mais difíceis de serem calculadas seriam as integrais de repulsão entre os elétrons. Uma primeira aproximação do hamiltoniano para simplificar os cálculos, seria desconsiderar as integrais de overlap durante o cálculo (zero differential overlap approximation):

$$S_{\mu\nu} = \delta_{\mu\nu} \tag{B.1}$$

$$(\mu\nu|\lambda\sigma) = (\mu\mu|\lambda\lambda)\delta_{\mu\nu}\delta_{\lambda\sigma}.$$
 (B.2)

Sendo assim, a integral de dois centros se torna apenas a integral de repulsão coulombiana de um elétron descrito pela densidade de probabilidade  $\phi_{\mu}^2$  e outro elétron descrito pela densidade de probabilidade  $\phi_{\lambda}^2$ . Assim, a equação (1.28) é simplificada para:

$$\sum_{\nu} \Im_{\mu\nu} c_{\nu i} = \varepsilon_i c_{\mu i}, \tag{B.3}$$

onde os elementos da matriz de Fock são dados por:

$$\begin{aligned} \Im_{\mu\mu} &= H_{\mu\mu} - \frac{1}{2} P_{\mu\mu} (\mu\mu | \mu\nu) + \sum_{\lambda} P_{\lambda\lambda} (\mu\mu | \lambda\lambda) \\ \Im_{\mu\nu} &= H_{\mu\nu} - \frac{1}{2} P_{\mu\nu} (\mu\mu | \nu\nu) \qquad \mu \neq \nu \end{aligned}$$
(B.4)

e as integrais de caroço que podem ser tratadas semi-empiricamente.

$$H_{\mu\nu} = \int \varphi_{\mu}(1) H^{in} \varphi_{\nu}(1) d\tau_1.$$
(B.5)

O método semi-empírico CNDO (Complet Neglect of Differential Overlap) considera a aproximação ZDO entretanto, são consideradas orbitais distribuídas em átomos diferentes:

$$(\mu\mu|\lambda\lambda) = \gamma_{AB}$$
(B.6)  

$$\mu \text{ no átomo A}$$
  

$$\lambda \text{ no átomo B}.$$

Ou seja, as integrais de dois centros dependem somente da natureza dos átomos A e B.  $\gamma_{AB}$  é a medida da repulsão eletrostática entre elétrons no átomo A e no átomo B. Para distâncias interatômicas  $(r_{AB})$  muito grandes:

$$\gamma_{AB} = \frac{1}{r_{AB}}.\tag{B.7}$$

Temos ainda:

$$(\mu\nu|\lambda\sigma) = \gamma_{AB}\delta_{\mu\nu}\delta_{\lambda\sigma}.$$
 (B.8)

Substituindo (B.5) e (B.6) na equação (B.4), temos:

$$\Im_{\mu\mu} = H_{\mu\mu} - \frac{1}{2} P_{\mu\mu} \gamma_{AA} + \sum_{B} P_{BB} \gamma_{AB}$$
(B.9)  
$$\varphi_{\mu} \text{ em A}$$

$$\Im_{\mu\nu} = H_{\mu\nu} - \frac{1}{2} P_{\mu\nu} \gamma_{AB}$$
(B.10)  
$$\varphi_{\mu} \text{ em A}$$
$$\varphi_{\nu} \text{ em B}$$

$$P_{BB} = \sum_{\lambda}^{B} P_{\lambda\lambda}.$$
 (B.11)

O próximo passo seria calcular os elementos da matriz  $H_{\mu\mu}$  e  $H_{\mu\nu}$ :

$$H_{\mu\mu} = U_{\mu\mu} - \sum_{B \neq A} \langle \varphi_{\mu} | V_B | \varphi_{\mu} \rangle, \qquad (B.12)$$

onde  $U_{\mu\mu}$  é a integral de um centro:

$$U_{\mu\mu} = \langle \varphi_{\mu} | \frac{-1}{2} \nabla^2 - V_A | \varphi_{\mu} \rangle.$$
 (B.13)

 $U_{\mu\mu}$  é a energia do orbital  $\psi_{\mu}$  gerada pelo próprio núcleo a que este pertence. O segundo termo de (B.12) corresponde a interação de algum elétron de valência do átomo A com outros núcleos, por exemplo B.

$$\langle \varphi_{\mu} | V_B | \varphi_{\mu} \rangle.$$
 (B.14)

O termo  $H_{\mu\nu}$  corresponde aos dois orbitais atômicos  $\psi_{\mu}$  e  $\psi_{\nu}$  no mesmo átomo A, então  $H_{\mu\nu}$  pode também ser separado em duas partes:

$$H_{\mu\nu} = U_{\mu\nu} - \sum_{B \neq A} \langle \varphi_{\mu} | V_B | \varphi_{\nu} \rangle, \qquad (B.15)$$

onde novamente  $U_{\mu\nu}$  é a matriz de um centro. Como consideramos as funções  $\psi_{\mu}$  e  $\psi_{\nu}$  como funções do tipo s, p, d, ...,  $U_{\mu\nu}$  é nula por simetria. O restante do termo  $H_{\mu\nu}$  será subsitituído por um termo empírico  $\beta_{AB}^0$  proporcional à integrais de overlap:

$$H_{\mu\nu} = \beta_{\mu\nu} = \beta^0_{AB} S_{\mu\nu}. \tag{B.16}$$

Assim, escrevemos os elementos da matriz de Fock como:

$$\Im_{\mu\mu} = U_{\mu\mu} + (P_{AA} - \frac{1}{2}P_{\mu\mu})\gamma_{AA} + \sum_{B} P_{BB}\gamma_{AB} - V_{AB}$$
$$\Im_{\mu\nu} = \beta^{0}_{AB}S_{\mu\nu} - \frac{1}{2}P_{\mu\nu}\gamma_{AB} \longrightarrow \mu \neq \nu.$$
(B.17)

O método MNDO (Modified Neglect os Diatomic Overlap), baseia-se na aproximação NNDO (Neglect of Diatomic Differential Overlap), onde consideram-se as interações dipolodipolo. No MNDO, temos a seguinte função para os autovalores de energia:

$$E_N = Z_A Z_B(s_A s_A | s_B s_B) \times [1 + e^{-\alpha_A R_{AB}} + e^{-\alpha_B R_{AB}}].$$
(B.18)

onde  $s_A \in s_B$  são as orbitais s centradas nos átomos  $A \in B$ .

O método AM1 (Austin Model 1) é um aperfeiçoamento do MNDO que superestima as repulsões entre átomos a uma distância muito pequena - onde atuam forças de Van der Walls. No AM1, temos a seguinte função para os autovalores de energia:

$$E_{N} = Z_{A}Z_{B}(s_{A}s_{A}|s_{B}s_{B}) \times [1 + e^{-\alpha_{A}R_{AB}} + e^{-\alpha_{B}R_{AB}}] + \frac{Z_{A}Z_{B}}{R_{AB}} \times \{\sum_{k} a_{kA}e^{[-b_{kA}(R_{AB} - c_{kA})^{2}]}\} + \frac{Z_{A}Z_{B}}{R_{AB}} \times \{\sum_{k} a_{kB}e^{[-b_{kB}(R_{AB} - c_{kB})^{2}]}\}.$$
(B.19)

Observe que a equação (B.19) difere de (B.18) pelos dois últimos termos. Neles, além dos termos de interação coulombiana  $Z_A Z_B / R_{AB}$  entre os núcleos, temos os termos  $a_{kN}$ ,  $b_{kN}$  e  $c_{kN}$  implementados empiricamente. O fato dos termos das exponenciais  $(R_{AB} - c_{kN})$  estarem elevados ao quadrado ajuda a diminuir o "peso" das exponenciais do primeiro termo - as quais encontram-se superestimadas no método MNDO.

Com essa modificação, temos as seguintes consequências:

1) o AM1 apresenta ganhos na reprodução de pontes de hidrogênio;

2) gera melhores dados para as energias de ativação das reações;

 apresenta melhores resultados com relação ao calor de formação de moléculas neutras; melhora os resultados com relação aos cátions, radicais e ânions;

4) apresenta problemas, como no MNDO, com moléculas diatômicas.

O método PM3 (Parametric Method 3) surgiu após o AM1 e insere no hamiltoniano novos valores dos termos empíricos para as interações de momento dipolar. Logo, seus resultados para o momento de dipolo, comprimento de ligação, calor de formação e potencial de ionização são melhores que os resultados do AM1, para determinados sistemas.