

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

INSTITUTO DE QUÍMICA

APLICAÇÃO DE ÍNDICES
DERIVADOS PARA O MÉTODO CNDO
AOS ESTUDOS DE REATIVIDADE QUÍMICA
E ATIVIDADE BIOLÓGICA DE DROGAS.

ALFREDO MAYALL SIMAS

TESE DE MESTRADO

ORIENTADOR Prof. Dr. RICHARD EDWIN BROWN

CAMPINAS

1977

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

A meus pais,
a Luiz Fernando e Ricardo,
ã Maria Lúcia.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Richard Edwin Brown, pelo grande interesse e dedicação demonstrados desde o início do nosso trabalho.

Ao Prof. Dr. Roy Edward Bruns por todo o apoio e colaboração.

Aos colegas do grupo de físico-química, pela cooperação e valiosas discussões.

À direção do Instituto de Química da UNICAMP, pelas facilidades concedidas.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pela concessão de uma bolsa de mestrado; proc. 16-Química 75/0927.

Ao Centro de Computação da UNICAMP, pelo tempo de computador utilizado e a seus funcionários pela boa vontade que sempre demonstraram.

Ao Sr. William Kalaf pelo excelente trabalho datilográfico.

Ao Sr. Celso Craveiro Gusmão pelos excelentes desenhos.

A todas as pessoas que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

ÍNDICE

	Página
RESUMO	iv
RESUMÉ	v
<u>CAPÍTULO I</u>	
O MÉTODO DA MOLÉCULA ISOLADA E OS ÍNDICES DE REATIVIDADE ...	1
I. Introdução	1
II. O método da molécula isolada	2
II.1. Introdução	2
II.2. Tipos de reações	3
II.3. O método da molécula isolada	3
II.4. Estudo de sistemas em equilíbrio	5
II.5. O cálculo da derivada da energia livre com λ em λ'	7
II.6. A relação de Hammett	9
II.7. Conclusão	9
III. Índices de reatividade	9
III.1. Introdução	9
III.2. Interação da espécie atacante com o campo eletrostático criado pelo substrato	10
III.3. A espécie atacante como uma perturbação	11
III.4. Interação de um campo elétrico com o substrato .	14
III.5. Separação entre os sistemas π e σ	15
III.6. Os índices de fronteira	16
III.7. Notação para os índices utilizados	17
III.8. Regressão linear	18
<u>CAPÍTULO II</u>	
APLICAÇÃO DOS ÍNDICES AO ESTUDO DE ALGUMAS REAÇÕES SIMPLES .	20
I. Introdução	20
II. Hidrocarbonetos aromáticos	20
III. Derivados do benzeno	27
IV. Derivados do ácido benzóico	31
V. Derivados da anilina	37
VI. Conclusão	41

CAPÍTULO III

O MÉTODO DA MOLÉCULA ISOLADA APLICADO AO ESTUDO DA ATIVIDADE BIOLÓGICA DE DROGAS	42
I. Introdução	42
II. Extensão do método da molécula isolada para o estudo da atividade biológica de drogas	43
II.1. Introdução	44
II.2. O método	44
II.3. O cálculo dos observáveis	45
II.4. Relação entre os índices e a atividade biológica	46
II.5. Mudanças de mecanismo através da série homóloga	48
III. Conclusão	48

CAPÍTULO IV

ESTUDO DA ATIVIDADE BIOLÓGICA DOS DERIVADOS DO CLORANFENICOL	50
I. Introdução	50
II. Estudo da atividade biológica da série X	52
II.1. Introdução	52
II.2. Análise dos índices dos derivados com \bar{z} menor do que 3\AA	54
II.3. Análise dos índices de todos os derivados calculados	56
II.4. Conclusão	60
III. Estudo da atividade biológica dos derivados da série R	64
IV. Conclusão	71

APÊNDICE

DÉRIVAÇÃO DOS ÍNDICES PARA O FORMALISMO CNDO	73
I. Introdução	73
II. O campo elétrico e o potencial eletrostático ao redor da molécula	76
III. Fórmulas derivadas para o uso da teoria de perturbação	77
IV. A auto polarizabilidade atômica e a polarizabilidade mútua de dois átomos	79
V. As superdeslocalizabilidades nucleofílica e eletrofílica	81

	Página
VI. O momento dipolar e o tensor de polarizabilidade	85
<u>BIBLIOGRAFIA</u>	87

RESUMO

O método da molécula isolada, uma aproximação para o estudo da reatividade química, é amplamente discutido. Alguns índices como as polarizabilidades mútuas entre átomos, as superdeslocalizabilidades, etc., necessários para a aplicação deste método, que só tinham sido utilizados em cálculos de orbital molecular que consideravam apenas o sistema π , como o método de Hückel, são derivados para o formalismo CNDO/2 que inclui ambos os sistemas, π e σ . Isto faz com que seja possível a aplicação do método da molécula isolada ao estudo das reatividades de compostos cujas estruturas moleculares não são planas e possuem heteroátomos.

Como primeiro teste, através da análise de regressão linear, foi estudado o desempenho dos índices na correlação com as reatividades de quatro sistemas simples: hidrocarbonetos aromáticos, derivados do benzeno, derivados do ácido benzóico e derivados da anilina; todos mono-substituídos. Grande ênfase foi dada aos significados químico e físico das correlações, sendo obtidos resultados consistentes e encorajadores. Para estes casos as superdeslocalizabilidades foram os melhores índices como um grupo.

A partir daí, um modelo para a atividade biológica de drogas, consistente com o método da molécula isolada, foi proposto e aplicado ao estudo das duas séries de derivados do cloranfenicol. Na primeira é o substituinte no anel benzênico que varia, a série X, e na outra é o grupo ligado à cadeia amino acila lateral, a série R.

Os resultados das regressões, devidamente analisados, para a série X indicam que não parece ocorrer a formação do radical no carbono α , mas que os efeitos eletrostáticos é que são importantes neste caso. Foi detectada também uma provável mudança de mecanismo, relacionada com fatores estéricos, dependente do tamanho dos substituintes X. Para a série R, excelentes correlações foram obtidas, sendo que o átomo do carbono do grupo R que se liga à cadeia amino acila lateral se revelou como um importante centro de interação do qual a atividade biológica depende fortemente.

Acredita-se que o método da molécula isolada aplicado ao formalismo CNDO seja útil como o primeiro enfoque para o estudo da atividade biológica de drogas, tanto para prever o comportamento de compostos ainda não sintetizados, como também para fornecer informações, que traduzidas em hipóteses, poderiam vir a ser objeto de confirmações posteriores tanto teóricas quanto experimentais. O método representa uma combinação prática de técnicas teóricas e experimentais.

RESUMÉ

The isolated-molecule method, has been used successfully in the study of chemical reactivity. However the indices used in this method for parameterizing the chemical reactivities have been only applied using the π electron methods, such as the simple Hückel method. New derivations and applications of these indices, in particular the polarizabilities and superdelocalizabilities, were made here for the more advanced semi-empirical methods which include both the σ and π electrons. This makes possible a more credible study of nonplanar and heteropolar systems where the indices can be calculated with an all-valence electron method such as the CNDO/2 formalism.

As an initial test, a study was completed for four simple systems: the aromatic hydrocarbons, the derivatives of benzene, the derivatives of benzoic acid and the derivatives of phenyl amine, all monosubstituted. Linear regressions were completed to parametrize these reactivities in terms of the various CNDO indices, achieving correlation of high chemical and physical significance. The superdelocalizabilities gave consistently the best results.

With these initial successes, this method was applied to the study of the biological activity for two series of the chloramphenicol drugs. The first, the X-series, includes various substituents on the benzene ring while the second, the R-series, includes various substituents at the acyl amino group. These results for the X-series indicates that these substituents have little effect upon the formation of a radical at the α carbon as has been postulated but has considerable effect on the electrostatic interaction between the ring and the receptor. Also the change in the mechanism of the reaction with some substituents was implied in these results. For the R-series, excellent correlations were obtained. The carbon atom of the R-group which is directly bonded to the acyl amino group plays a central role in the biological activity.

It appears that the isolated molecule method as translated to the CNDO formalism should be useful for clarifying the biological activity of drugs and predicting the reactivities of new drugs. The method represents a practical combination of experimental and theoretical techniques.

CAPÍTULO 1

O MÉTODO DA MOLÉCULA ISOLADA E OS ÍNDICES DE REATIVIDADE

I. Introdução

Existem duas aproximações para o estudo da reatividade de moléculas baseadas no cálculo de índices de reatividade^(1,2): o método da molécula isolada e o método da localização. Estas duas aproximações estão associadas a partes diferentes do caminho de reação. O método da molécula isolada se refere aos seus estágios iniciais. Seus índices como a carga localizada, ordem de ligação, etc., refletem a tendência que a molécula, por sua própria natureza, teria para participar de reações. Por sua vez, o método da localização é geralmente associado às vizinhanças do máximo da curva de energia. Este método tem tido maior preferência nos estudos realizados recentemente⁽³⁾, tanto pela maior solidez do modelo físico envolvido, como pela facilidade de adaptação a formalismos mais complexos. Por exemplo, Streitwieser, Hehre, et. al.⁽⁴⁾ aplicaram o método "ab-initio", STO-3G para calcular as mudanças de energia para processos isodésimicos, um procedimento análogo ao método da localização, obtendo excelentes resultados. Entretanto o método da localização pressupõe que se assumam um modelo para o estado de transição, enquanto o método da molécula isolada além de dispensar este pressuposto, pode ser útil na elucidação de mecanismos desconhecidos, que é um dos objetivos deste trabalho.

Para o método da molécula isolada, vários índices haviam sido derivados com base no método de Hückel⁽¹⁾ e portanto foram aplicados inicialmente apenas para sistemas planos e conjugados levando em consideração apenas o sistema π . Estes índices, como cargas, polarizabilidades, superdeslocalizabilidades, etc., foram bem sucedidos no estudo de reações de substituição aromática, porém, desde que não houvesse a presença de heteroátomos, caso em que os resultados são piores. Mais recentemente foram feitas extensões de alguns, não todos, destes índices para métodos semi-empíricos mais sofisticados como o método de Pople-Pariser-Parr (PPP), o método SCF- π de Pople, o método de Hückel estendido (EH), o método "Desprezo Completo do Recobrimento Diferencial" (CNDO/2), e o método "Desprezo Parcial do Recobrimento Diferencial" (INDO). As re-

ferências 3 a 6 dão exemplos destas extensões.

Considerando o poder do método da molécula isolada, será testada a generalização de seus índices para um método semi-empírico mais rigoroso que inclua todos os elétrons de valência, e portanto ambos os sistemas σ e π , e além disso, inclua as mais importantes repulsões eletrônicas e anti-simetria; o método CNDO/2.

II. O método da molécula isolada

II.1. Introdução

Seja um conjunto de compostos que formam uma série homóloga realizando o mesmo tipo de reação elementar. Assumindo válida a teoria do estado de transição⁽⁷⁾, a constante de velocidade k_i é dada por (1).

$$k_i = \kappa \frac{kT}{h} e^{-\Delta A^\ddagger / RT} \quad (1)$$

A energia livre de ativação pode ser desdobrada em uma energia de ativação ΔE^\ddagger e uma entropia de ativação ΔS^\ddagger .

$$\Delta A^\ddagger = \Delta E^\ddagger - T\Delta S^\ddagger \quad (2)$$

A energia livre de ativação é na equação (1) a única grandeza que varia largamente de uma reação a outra (o coeficiente de transmissão κ pode ser considerado constante para um mesmo tipo de reações), e é proporcional ao logaritmo da constante de velocidade. Por isso, uma maneira conveniente de se comparar reatividades é através do logaritmo da razão entre as constantes de velocidade das reações i e j em estudo, que é diretamente proporcional à diferença de suas energias livres de ativação.

$$\Delta A_i^\ddagger - \Delta A_j^\ddagger = RT \ln \frac{k_i}{k_j} \quad (3)$$

É necessário saber agora, como relacionar a equação (3) com os resultados de cálculos de orbital molecular, todos eles sempre relacionados com a energia E .

II.2. Tipos de reações

Por simplicidade considere-se a situação onde variando a penas um parâmetro estrutural λ , consegue-se a transformação dos reagentes nos produtos, fig. 1.

Três fatores determinam o perfil da reação. As variações das energias livres dos reagentes A_R e dos produtos A_P , e da energia livre de interação entre os dois sistemas, que será denominada energia de ressonância A_R . Poderão ocorrer duas situações extremas. Na primeira a energia livre de ressonância é sempre muito maior do que as energias livres dos reagentes e produtos em todo o caminho da reação. Uma reação que se processa desta maneira é chamada reação concertada⁽⁸⁾, fig. 2. Na segunda a energia livre de ressonância A_R é menor do que as energias livres dos reagentes e produtos apenas na vizinhança do estado de transição, resultando na existência de um intermediário chamado complexo ativado. Este é o caso de uma reação não concertada⁽⁸⁾, fig. 3. Todos os resultados que serão aqui derivados por razões de simplicidade para reações concertadas, se aplicam igualmente no caso de reações não concertadas.

II.3. O método da molécula isolada

O objetivo é determinar a energia livre de ativação de reações, a partir do estudo de seus estágios iniciais. Considerando uma série homóloga, pode-se sempre igualar as energias livres dos estados iniciais dos reagentes associados a reações de diferentes membros da série, para efeito de comparação gráfica, fig. 4. Isto é justificado pelo fato de que o que realmente conta são as diferenças de energia livre. No caso de reações concertadas, fig. 4, através do estudo dos estágios iniciais das reações i, j e h (isto é, das inclinações das curvas a partir dos reagentes), pode-se comparar as energias de ativação de apenas as reações i e j, pois estas não se cruzam no intervalo desde os reagentes até o máximo. Já no caso de se comparar as reações i e j ou j e k, o estudo dos estágios iniciais levaria a conclusões erradas. Por isto será assumido que fazendo-se coincidir as energias livres dos estados iniciais dos reagentes das diversas reações em estudo, as curvas daí resultantes não deverão se cruzar no intervalo desde os

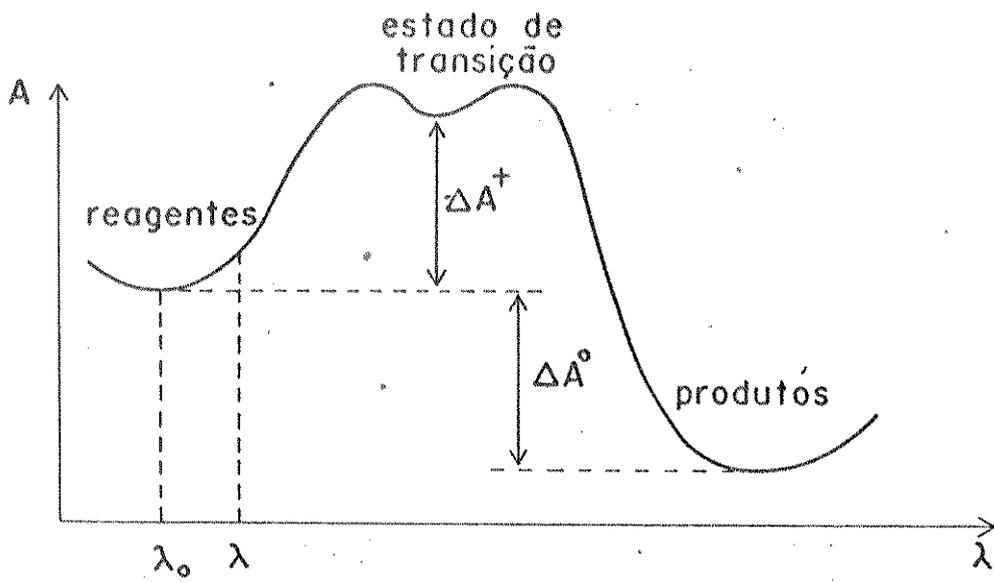


Figura 1: Perfil de energia livre para uma reação típica

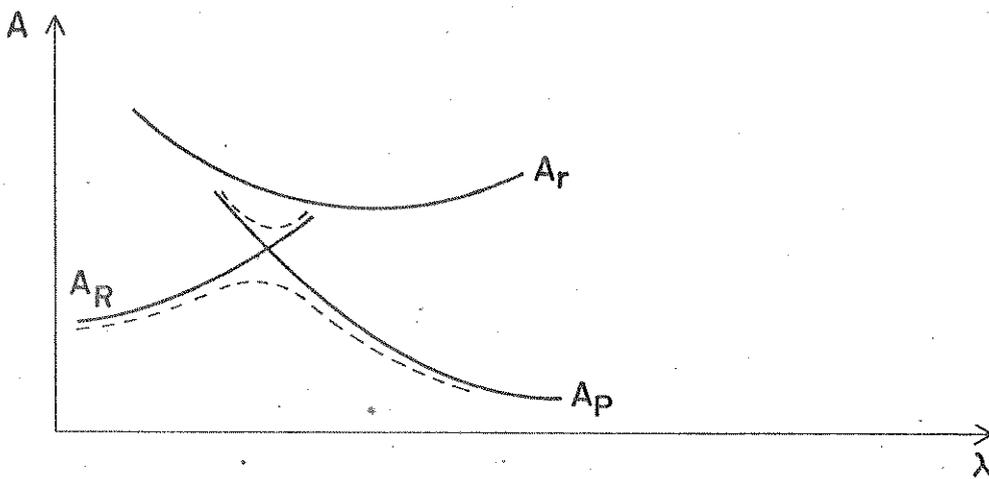


Figura 2: Perfil de energia livre para uma reação concertada

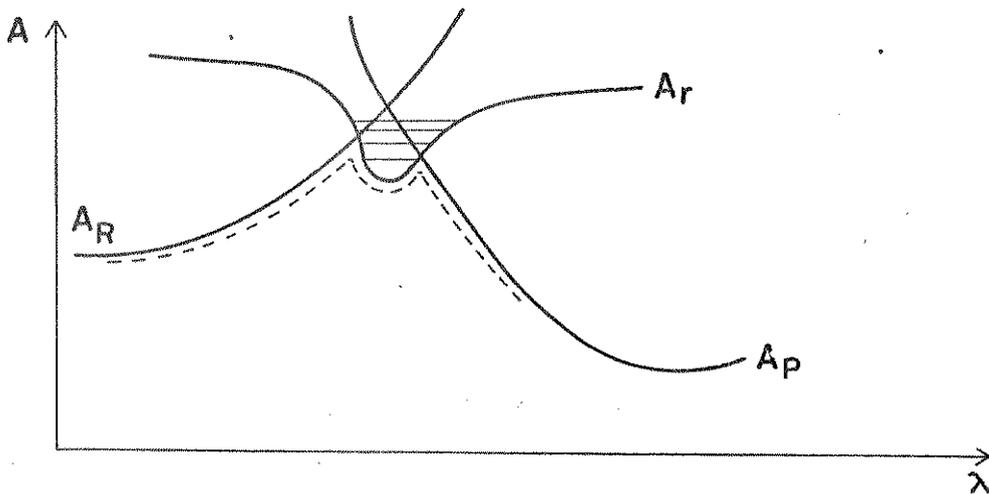


Figura 3: Perfil de energia livre para uma reação não concertada

reagentes até o estado de transição. No caso de reações não concertadas, será igualmente assumido que as curvas não deverão se cruzar até o segundo máximo do estado de transição.

Suponha-se que os perfis das diferentes reações possam ser bem representados por retas no intervalo dos reagentes aos produtos, fig. 5. O coeficiente angular desta reta é então proporcional à energia livre de ativação, onde o coeficiente de proporcionalidade é $\Delta\lambda$.

$$\Delta A^\ddagger = \Delta\lambda \tan \theta \quad (4)$$

Na realidade os perfis não são retas. Entretanto se para diversas reações eles satisfizerem as condições de não cruzamento e a diferença entre λ^\ddagger e λ_0 for relativamente constante para todas as reações (esta é a razão de se estudar apenas séries homólogas), então poderá ser possível encontrar um λ' , fig. 1, para o qual o valor da derivada da energia livre com λ em λ' possa sofrer uma transformação linear e se tornar uma boa estimativa para a energia livre de transição.

$$\Delta A^\ddagger \cong a \cdot \left(\frac{\partial A}{\partial \lambda} \right)_{\lambda=\lambda'} + b \quad (5)$$

Os parâmetros a e b serão constantes para todas as reações da série homóloga. Substituindo (5) na equação (3), resulta que efetuando-se uma correlação entre as derivadas da energia livre com respeito a λ em λ' e algumas reatividades medidas experimentalmente, pode-se em princípio prever as reatividades de compostos ainda não sintetizados. A este tipo de correlação, dá-se o nome de correlação de energia livre de ativação.

II.4. Estudo de sistemas em equilíbrio

Para o estudo da situação de equilíbrio, serão exigidas mais condições. Neste caso o objetivo não é estimar ΔA^\ddagger , porém ΔA^0 . Considerando as reações dos componentes de uma série homóloga, existe a relação:

$$\Delta A_j = -RT \ln K_j \quad (6)$$

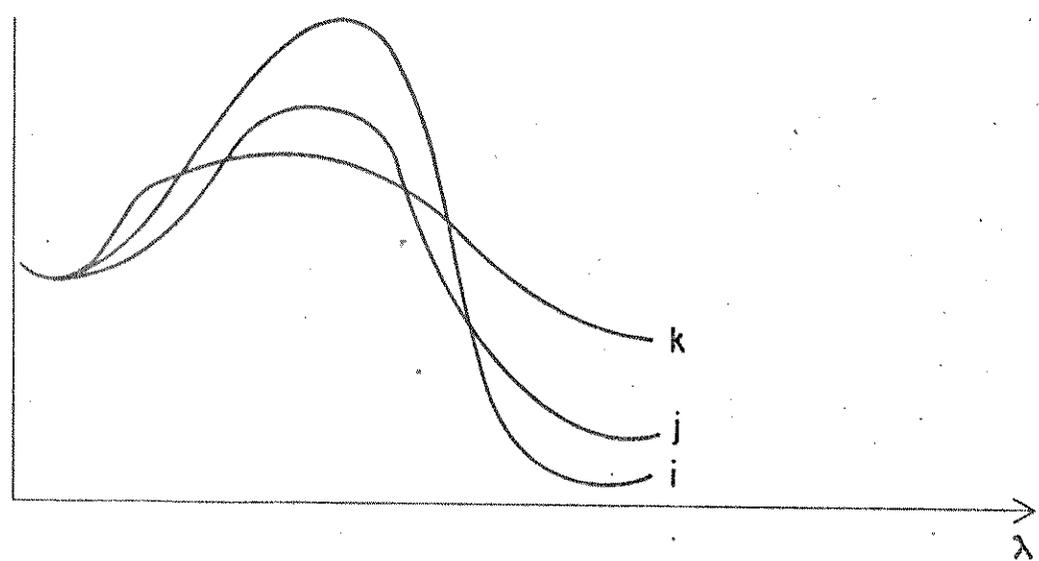


Figura 4: Algumas possibilidades de comportamento de perfis para reações de compostos pertencentes a uma mesma série homóloga.

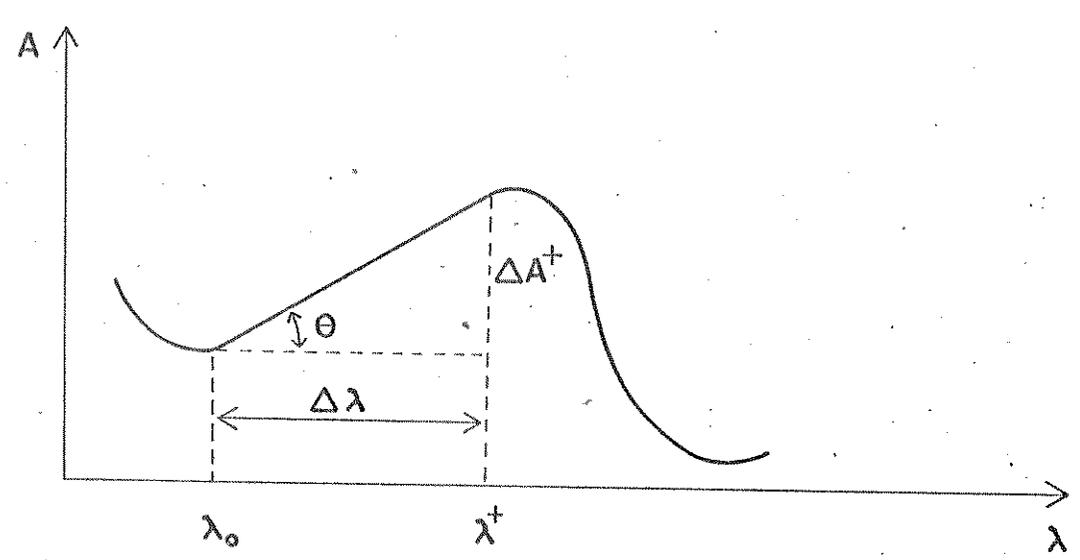


Figura 5: Aproximação da curva ascendente por uma reta.

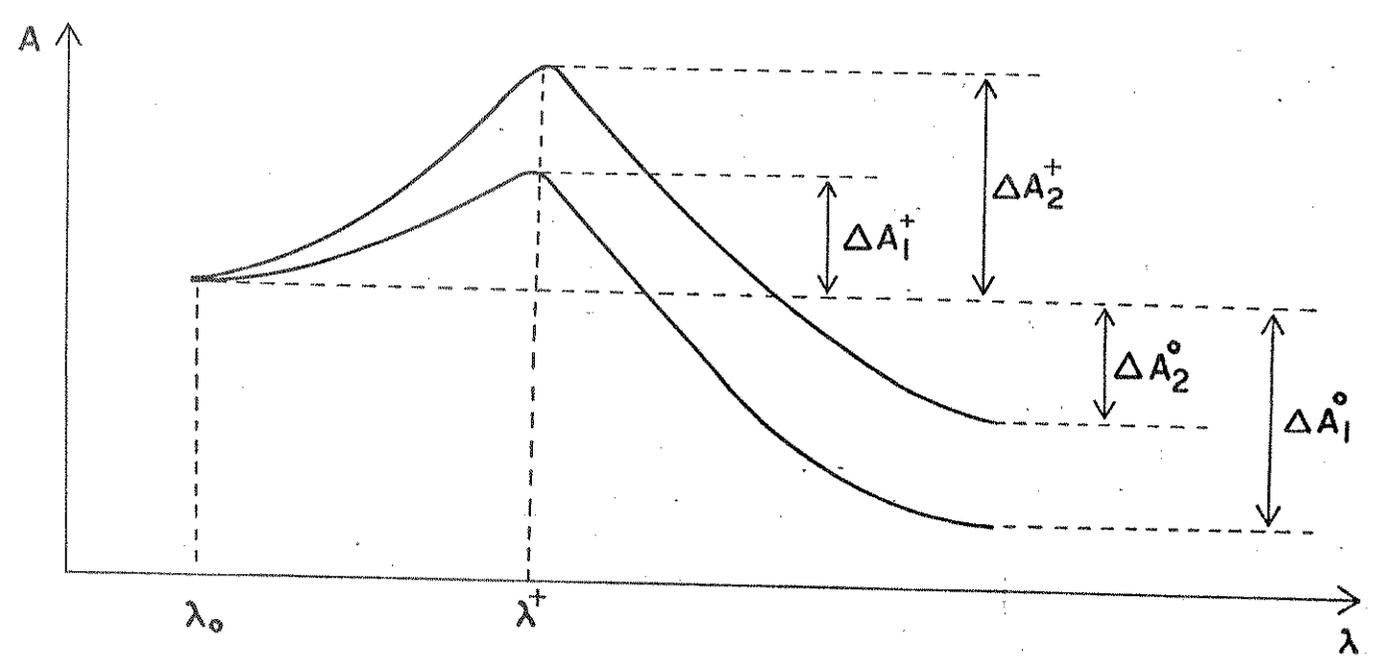


Figura 6: Tipos de perfis de reações que podem ser estudadas

onde K_j é a constante de equilíbrio para uma reação genérica j .

Já tendo sido suposto o não cruzamento dos perfis desde os reagentes até o complexo ativado, e principalmente considerando $\Delta\lambda$ o mesmo para todas as reações em estudo, é possível que ocorra uma relação linear entre ΔA^\ddagger e ΔA^0 , fig. 6.

$$\Delta A^0 = a \cdot \Delta A^\ddagger + b$$

Aplicando-se esta equação em (5) e depois em (6), resulta que o cálculo da derivada da energia livre com λ em λ' , deverá levar à constante de equilíbrio. A correlação entre estas derivadas e um índice que se refira à constante de equilíbrio é denominada correlação de energia livre.

II.5. O cálculo da derivada da energia livre com λ em λ'

Seja a variação da energia livre com λ :

$$\delta A = \left(\frac{\partial A}{\partial \lambda}\right) \delta \lambda + \frac{1}{2} \left(\frac{\partial^2 A}{\partial \lambda^2}\right) (\delta \lambda)^2 + \dots \quad (8)$$

Nos pontos de mínimo como os estágios inicial dos reagentes e final dos produtos, e nos de máximo como no estado de transição, o primeiro termo da série é nulo.

Considerando o mesmo tipo de expansão para a energia e a entropia, vem:

$$\delta E = \left(\frac{\partial E}{\partial \lambda}\right) \delta \lambda + \frac{1}{2} \left(\frac{\partial^2 E}{\partial \lambda^2}\right) (\delta \lambda)^2 + \dots \quad (9)$$

$$\delta S = \left(\frac{\partial S}{\partial \lambda}\right) \delta \lambda + \frac{1}{2} \left(\frac{\partial^2 S}{\partial \lambda^2}\right) (\delta \lambda)^2 + \dots \quad (10)$$

Nos pontos extremos de A , E e S não são necessariamente máximos ou mínimos. Em consequência, uma variação em λ não provocará mudanças de primeiro grau em A , mas apenas em E e S . Tomando-se a relação entre A , E e S , e derivando-se com relação a λ a temperatura constante, obtêm-se:

$$\left(\frac{\partial E}{\partial \lambda}\right)_{\lambda_i} = T \left(\frac{\partial S}{\partial \lambda}\right)_{\lambda_i} \quad (11)$$

onde λ_i é um ponto extremo de A .

Uma pequena mudança na energia dos reagentes será compensada por uma mudança na entropia, não significando portanto um avanço na reação.

Daí expandindo A, E e S em torno de λ_0 , os termos de primeiro grau se cancelam e fica

$$\delta A = \sum_{n=2} \frac{1}{n!} \left(\frac{\partial^n A}{\partial \lambda^n} \right)_{\lambda_0} (\delta \lambda)^n = (\delta E)' - T (\delta S)' \quad (12)$$

onde

$$\begin{aligned} (\delta E)' &= \sum_{n=2} \frac{1}{n!} \left(\frac{\partial^n E}{\partial \lambda^n} \right)_{\lambda_0} (\delta \lambda)^n \\ (\delta S)' &= \sum_{n=2} \frac{1}{n!} \left(\frac{\partial^n S}{\partial \lambda^n} \right) (\delta \lambda)^n \end{aligned} \quad (13)$$

A derivada da energia livre com λ em λ' será igual a:

$$\left(\frac{\partial A}{\partial \lambda} \right)_{\lambda'} = \left(\frac{\partial E}{\partial \lambda} \right)_{\lambda'} - T \left(\frac{\partial S}{\partial \lambda} \right)_{\lambda'} \quad (14)$$

Se λ' for igual a $\lambda + \delta \lambda$ onde $\delta \lambda$ é muito pequeno mas não nulo, pode-se aproximar esta expressão a:

$$\frac{\delta A}{\delta \lambda} = \frac{(\delta E)'}{\delta \lambda} - T \frac{(\delta S)'}{\delta \lambda} \quad (15)$$

daí,

$$\delta A = (\delta E)' - T (\delta S)' \quad (16)$$

Será assumido que $T (\delta S)'$ terá um efeito em δA pequeno ou constante, supondo que as reações em estudo possuam o mesmo mecanismo e sejam realizadas sob as mesmas condições. Daí δA será linearmente dependente de $(\delta E)'$.

Pelos resultados dos cálculos de orbital molecular da molécula isolada, será obtida a variação completa de δE ao redor de λ_0 envolvendo inclusive os termos de primeiro grau, os quais como já foi visto não influenciarão a reatividade. É pois desejável separá-los, e se isto for possível, eles não deverão apresentar correlação com as reatividades dos compostos em estudo. Será assumido ainda que a variação de energia calculada δE seja uma função linear da variação ou de energia interna ou de entalpia na tempera-

tura da experiência.

II.6. A relação de Hammett

A introdução dos dados experimentais nas correlações será feita através do tratamento empírico de Hammett⁽⁹⁾. Considere-se uma série homóloga e seja p um composto cuja reatividade ou equilíbrio tenha sido medido com acuracidade. Este composto será o padrão, e as reatividades ou equilíbrios de todos os outros serão referidos a este pela relação de Hammett:

$$\log \frac{K_i}{K_p} = \sigma_i \rho \quad (17)$$

onde K_i neste caso pode tanto ser constante de velocidade quanto constante de equilíbrio. O parâmetro σ_i reflete o efeito da mudança de estrutura (p. ex. efeito de substituinte) quando se passa do composto p para o composto i. Este efeito é considerado constante para um grande conjunto de reações. O parâmetro ρ dependerá unicamente do tipo de reação em estudo. Será tido como 1 para a reação padrão, aquela que puder ser estudada com maior acuracidade. Portanto na reação padrão, o parâmetro σ será proporcional à diferença entre as energias de ativação das reações i e p, e será o valor conveniente para o estudo de correlações de energia livre e de energia livre de ativação.

II.7. Conclusão

As discussões anteriores não tiveram como objetivo demonstrar ou fornecer uma sólida fundamentação para o método da molécula isolada. O que se pretendeu foi tentar explicitar todos os problemas inerentes a este tipo de enfoque, bem como mostrar que tipos de aproximações poderiam torná-lo válido. O sucesso na aplicação do método é que determinará a sua validade, bem como a de todas as suas premissas.

III. Índices de reatividade utilizados

III.1. Introdução

No início de por exemplo, uma reação entre duas moléculas

las, as variações de energia serão devidas principalmente ao rearranjo do sistema eletrônico. A espécie atacante será sempre a mesma e a espécie que irá variar de reação para reação será sempre o substrato. O conjunto de substratos pertencerá a uma mesma série homóloga. As diferenças de energia eletrônica para as várias reações poderão ser calculadas através de perturbações na função de onda dos substratos causadas pela aproximação da espécie atacante.

O método utilizado para os cálculos de orbital molecular foi, como já visto, o método CNDO/2 na parametrização original de Pople, Santry e Segal⁽¹⁰⁾. Os índices de reatividade, todos relacionados pois, com a variação da energia eletrônica do substrato serão classificados em três grupos. O primeiro trata da interação da espécie atacante com o campo eletrostático criado pelo substrato. O segundo trata agora, da influência da espécie atacante como uma perturbação na função de onda eletrônica do substrato. O terceiro grupo trata da interação de um campo elétrico com o substrato, e deverá ser importante quando o efeito do solvente, por exemplo, variar dentro da série. Todos os índices derivados se referirão sempre a substratos com configurações eletrônicas de camadas fechadas.

III.2. Interação da espécie atacante com o campo eletrostático criado pelo substrato

Nos estágios iniciais da reação, onde ainda não há uma superposição significativa das funções de onda do atacante e do substrato, a interação deverá ser essencialmente eletrostática. Por isto foram utilizados o campo elétrico e o potencial eletrostático ao redor do substrato. Para a derivação destes dois índices que se encontra no apêndice, foi utilizado o modelo de cargas pontuais onde a densidade eletrônica de um orbital atômico é considerada como totalmente localizada em seu centro. Este modelo tem, evidentemente, deficiências, não podendo predizer o potencial ou o campo elétrico perto da molécula, especialmente perto de ligações múltiplas, pares isolados, etc.. Entretanto em pontos situados a mais de 3 Å de distância, onde as reações podem ser consideradas como em seu início, as variações nestas propriedades quando se percorre uma mesma série homóloga, podem ser razoavelmente calculadas.

A energia de interação coulombiana em termos do poten-

cial eletrostático V_S do substrato e da distribuição de cargas γ_A da espécie atacante, toma a seguinte forma:

$$\Delta E_{\text{coul}} = \sum_i V_S(r_i) \gamma_A(r_i) \quad (18)$$

Esta expressão torna o potencial eletrostático bastante conveniente para este tipo de estudo, porque ele gera para a diferença de energia, uma expressão assimétrica a partir de uma lei simétrica (lei de Coulomb). E isto corresponde à assimetria do enfoque do método da molécula isolada. Serão calculados os potenciais em um ou vários pontos. Quando se fizer a correlação destes com as reatividades experimentais, os valores das cargas associadas a estes pontos estarão sendo determinados, e em consequência, também γ_A estará sendo determinada.

A vantagem de se estudar o campo elétrico ao redor da molécula, é que em um ponto distante mais de 4 Å da mesma, este campo pode ser considerado relativamente constante numa pequena região do espaço aí localizada. Se a espécie atacante possuir um momento dipolar resultante de uma distribuição de cargas não muito distantes umas das outras, a interação desta com o campo elétrico pode ser escrita como:

$$\Delta E_{\text{coul}} \approx -\vec{E}_S(r_i) \cdot \vec{\mu}_A \quad (19)$$

Como a fórmula acima envolve um produto escalar, a variação de energia dependerá apenas do componente do campo elétrico na direção do momento dipolar do atacante. Supondo que a direção de $\vec{\mu}_A$ seja constante para toda a série de substratos, pode-se tentar a correlação entre as reatividades e os módulos dos componentes do campo elétrico nas direções x, y e z. Pode-se assim ter uma idéia da direção que a espécie atacante toma no início da reação.

III.3. A espécie atacante como uma perturbação

Serão considerados dois níveis de aproximação. A espécie atacante para a primeira aproximação será tida apenas como uma carga pontual que se aproxima. Já na segunda, será reconhecida como átomo ou molécula, com seus níveis eletrônicos interagindo com os níveis eletrônicos do substrato. É importante notar que, como

as correlações serão feitas entre as reatividades e equilíbrios experimentais representados pelo parâmetro σ de Hammett e os índices derivados, estes deverão sempre independer, como σ , da natureza da espécie atacante.

Para o primeiro caso será feita uma generalização dos resultados de Coulson e Longuet-Higgins⁽¹¹⁾ originalmente obtidos para o método de Hückel, para uma função de onda que inclua todos os elétrons de valência, repulsão eletrônica, anti-simetria e a aproximação ZDO (recobrimento diferencial nulo)⁽¹⁰⁾.

Seja portanto a espécie atacante uma carga pontual que se aproxima. Supondo que a perturbação por ela produzida se reflita apenas no átomo μ do substrato que se encontra sob ataque, é de se esperar que o principal efeito causado seja a modificação de sua energia de um elétron α_μ . Esta perturbação será tida como idêntica para todos os orbitais atômicos do átomo μ . Poderia ter sido considerada vetorialmente, porém isto iria complicar o esquema computacional. Assim sendo, pode ser demonstrado (ver o apêndice) que a derivada da energia eletrônica do substrato com respeito a α_μ é igual à densidade ou carga eletrônica no átomo μ . Este é um resultado de primeira ordem.

$$\left(\frac{\partial E_{el.}}{\partial \alpha_\mu}\right) = q_\mu \quad (20)$$

A derivada da carga eletrônica do átomo μ com α_ν , que é um efeito de segunda ordem, será chamada polarizabilidade mútua entre os átomos μ e ν , $\Pi_{\mu,\nu}$.

$$\Pi_{\mu,\nu} = \frac{\partial q_\mu}{\partial \alpha_\nu} = \frac{\partial^2 E_{el}}{\partial \alpha_\nu \partial \alpha_\mu} = \frac{\partial^2 E_{el}}{\partial \alpha_\mu \partial \alpha_\nu} = \frac{\partial q_\nu}{\partial \alpha_\mu} = \Pi_{\nu,\mu} \quad (21)$$

A derivada da carga eletrônica do átomo μ com uma variação em α_μ , $\Pi_{\mu,\mu}$ será chamada a auto polarizabilidade atômica do átomo μ .

$$\Pi_{\mu,\mu} = \frac{\partial q_\mu}{\partial \alpha_\mu} = \frac{\partial^2 E_{el}}{\partial \alpha_\mu^2} \quad (22)$$

Sendo assim, a variação na energia eletrônica do substrato submetido à aproximação de uma carga em direção ao átomo μ pode ser escrita:

$$\delta E_{el} = q_{\mu} \delta \alpha_{\mu} + \frac{1}{2} \Pi_{\mu, \mu} (\delta \alpha_{\mu})^2 \quad (23)$$

Tanto as cargas eletrônicas quanto as polarizabilidades, serão utilizadas como índices, sendo teoricamente mais justificados quando combinados de forma a representar expansões da perturbação no substrato.

Por conveniência de interpretação, será eventualmente utilizada, ao invés da carga eletrônica a carga líquida, $q_{l_{\mu}}$ a qual é definida como

$$q_{l_{\mu}} = Z_{\mu} - nei_{\mu} - q_{\mu} \quad (24)$$

onde Z_{μ} e nei_{μ} são respectivamente o número atômico e o número de elétrons internos do átomo μ , ambos constantes para cada átomo. Assim a carga líquida é uma transformação linear da carga eletrônica.

O tipo de perturbação aqui utilizado que leva às equações (20), (21), (22) e (23) é empírico, não reproduzindo com exatidão os acontecimentos reais. Porém possui propriedades analíticas bastante convenientes. Se se vai utilizar seus resultados como índices de reatividade, deve-se tentar penetrar um pouco mais na essência de seu significado físico. Uma estimativa aproximada devida a Brown⁽¹²⁾ mostra, considerando o método de Hückel, que a mudança em α_{μ} devida a uma carga positiva, mesmo em um ponto distante 5 Å do átomo μ é cerca de 2 e.v., que é comparável à energia de ligação simples entre dois átomos de carbono. Brown mostra ainda que essa mudança é inversamente proporcional à distância (e não inversamente proporcional ao quadrado da distância) da carga ao átomo. Portanto o efeito de polarização é grande e deve afetar os outros átomos do substrato, ainda que bem distantes de μ . Greenwood e McWeeny⁽²⁾ demonstraram ainda para o método de Hückel, que o certo seria levar em consideração as auto-polarizabilidades de todos os átomos, bem como todas as polarizabilidades mútuas entre os diversos átomos, para bem representar a perturbação de uma carga que se aproxima de uma molécula. Entretanto será utilizada aqui apenas a perturbação monocêntrica, por se acreditar que esta possa reproduzir tendências dentro de uma série homóloga, onde é a variação das propriedades eletrônicas do ponto de ataque, e não as propriedades eletrônicas, relativamente uniformes em conjunto, do

restante do substrato a responsável pelas diferenças de reatividade.

Considerando agora a espécie atacante não mais como uma carga pontual mas como um átomo ou molécula que possua níveis eletrônicos, ocorrerá tanto uma perturbação do atacante no substrato quanto uma perturbação do substrato no atacante. Novamente a perturbação real será aproximada a uma empírica, semelhante àquela formulada por Dewar⁽¹³⁾ para o método de Hückel. Para isto a molécula do substrato será representada por S e a molécula do atacante por T. Será suposto só haver interação entre os orbitais atômicos do átomo s de S que sofre o ataque, e os orbitais atômicos do átomo atacante t de T. Supondo que não hajam níveis em S que possuam a mesma energia de qualquer dos níveis de T, pode ser demonstrado que a energia de interação de primeira ordem é zero. Calculando-se a energia de segunda ordem e eliminando-se os fatores dependentes da espécie atacante T (ver o apêndice), chega-se à definição do seguinte índice que se assume seja proporcional àquela energia:

$$SE, s ; SN, s = 2 \sum_j \sum_m \frac{N_s (C_{j,m}^S)^2}{\epsilon_j^S} \quad (25)$$

Este índice será chamado superdeslocalizabilidade, por sua semelhança com a superdeslocalizabilidade definida por Fukui⁽¹⁴⁾ et al. para o método de Hückel. O somatório em j se refere aos orbitais moleculares ocupados no caso da superdeslocalizabilidade eletrofílica ou aos desocupados no caso da nucleofílica. Olhando simplesmente para a equação (25), pode-se notar que o índice eletrofílico representa um compromisso entre a densidade de elétrons e sua instabilidade para um determinado átomo. Tem portanto um sentido intuitivo. Este índice deve também representar satisfatoriamente a basicidade de pares eletrônicos isolados.

III.4. Interação de um campo elétrico com o substrato

Normalmente se supõe que certas propriedades, como a solubilidade, dos diversos substratos dentro da série homóloga sejam constantes. Entretanto a atividade biológica de drogas, por exemplo, pode ser fortemente dependente deste tipo de efeito.

O efeito do solvente é em geral dividido em dois outros,

um microscópico e o outro macroscópico. O efeito microscópico onde moléculas do solvente interagem de uma forma local com a molécula do soluto, acredita-se que já tenha sido levado em consideração pelos índices derivados anteriormente. Já no caso do efeito macroscópico o solvente é considerado como sendo um meio dielétrico, contínuo e polarizável. Entre todos os tipos de interação que se espera, ocorram neste nível, a mais importante é sem dúvida a polarização do dielétrico devida à presença da molécula do soluto, resultando num campo elétrico que atua de volta sobre esta mesma molécula. Para se tentar estudar este tipo de interação, será considerado o efeito Stark, onde um campo elétrico constante efetua uma perturbação na molécula do substrato. A variação na energia eletrônica devida a este tipo de interação fica:

$$\delta E_{el.} = -\vec{E} \cdot \vec{\mu}_S - \vec{E} \cdot \alpha_S \cdot \vec{E} \quad (26)$$

onde $\vec{\mu}_S$ é o momento dipolar permanente que representa o efeito de primeira ordem, e α_S é o tensor de polarizabilidade que representa o efeito de segunda ordem, ambos referentes ao substrato. Os detalhes da derivação destes índices para o formalismo CNDO se encontram no apêndice.

III.5. Separação entre os sistemas π e σ

Quando se trata de estudar a reatividade de moléculas que possuem um plano de simetria o qual contém átomos que formam ligações insaturadas, é necessário considerar a simetria do estado de transição. No caso de reações de substituição dos hidrocarbonetos aromáticos, por exemplo, o estado de transição é o chamado complexo π . Neste o plano de simetria é conservado se a espécie que estiver sendo substituída for quimicamente idêntica à atacante. Pode ser demonstrado que as funções de onda tanto da molécula isolada quanto do complexo π , satisfazem às condições de separação σ - π de Parr⁽¹⁵⁾. Assim a função de onda eletrônica para cada um destes casos pode ser escrita como um produto anti-simétrico de funções eletrônicas anti-simétricas $\{\Sigma\}$ e $\{\Pi\}$. A energia eletrô-

$$\Psi = \{\{\Sigma\}\{\Pi\}\} \quad (27)$$

nica total pode então ser separada numa contribuição devida à função $\{\Sigma\}$ e em outra devida à função $\{\Pi\}$.

$$E_{el.} = E_{el.}^{\sigma} + E_{el.}^{\pi} \quad (28)$$

Portanto a energia de ativação para estas reações, ou seja, a diferença entre as energias do complexo π e da molécula isolada, também poderá ser separada em uma componente de simetria π e outra de simetria σ .

$$\Delta E^{\ddagger} = \Delta E_{\sigma}^{\ddagger} + \Delta E_{\pi}^{\ddagger} \quad (29)$$

É razoável supor que os componentes σ das energias de ativação sejam relativamente constantes para os membros de uma série homóloga, residindo as diferenças de reatividade nas diferenças dos componentes π . Para se estimar estas diferenças, deve-se calcular os índices derivados anteriormente, usando-se apenas a função $\{\Pi\}$.

Estes argumentos são válidos para o caso de uma reação de substituição onde o atacante é igual ao átomo ou grupamento que estiver sendo substituído. Entretanto se se considera válido o princípio estabelecido na relação de Hammett, os parâmetros σ que servem para a reação simétrica devem valer também para outras substituições, e vice-versa. Daí a validade dos índices de simetria π .

Fazer os cálculos de orbital molecular levando em consideração apenas o sistema π , considerando o sistema σ como que absorvido em um caroço e pretender explicar desta maneira as propriedades das moléculas é ser bem pouco rigoroso. Isto só possui alguma validade, quando o sistema σ é homogêneo e seus efeitos são idênticos por toda a molécula em estudo. Por isto, não é surpresa verificar que o método de Hückel se aplica a moléculas não planas ou que possuam heteroátomos. Tal não é o caso do método CNDO/2 que leva em consideração todos os elétrons de valência e não despreza forças importantes como aquelas determinadas pelos elétrons σ . A função $\{\Pi\}$ obtida a partir do método CNDO/2 é portanto bem mais realista.

III.6. Índices de fronteira

O método dos elétrons de fronteira foi descrito pela pri

meira vez por Fukui⁽¹⁶⁾ em 1952. Assume que os primeiros passos da perturbação na molécula em ataque ocorrerão nos orbitais HOMO (orbital ocupado de maior energia), e LUMO (orbital desocupado de menor energia). Este método teve um relativo sucesso na explicação das reatividades dos hidrocarbonetos aromáticos, e em 1965 atinge a explicação da estereoseletividade de algumas reações com o trabalho pioneiro de Woodward e Hoffmann⁽¹⁷⁾. Desde então o HOMO e o LUMO têm sido utilizados na explicação de uma grande quantidade de fatos⁽⁵⁾, inclusive, mais recentemente, mecanismos de catálise de reações por metais de transição⁽¹⁸⁾.

Para a aplicação deste método, serão calculados os índices levando em consideração apenas o HOMO e o LUMO. Entretanto, quando se tratar de moléculas não planas, pode ocorrer que o HOMO, por exemplo, possua densidade eletrônica igual a zero em alguns átomos. Será então preciso considerar o orbital molecular ocupado de maior energia que possua uma densidade não nula nêstes átomos para o cálculo de índices localizados como a superdeslocalizabilidade eletrofílica de fronteira.

Existe uma dificuldade fundamental com respeito aos índices de fronteira. Orbitais moleculares não são observáveis. Sendo assim os índices de fronteira não são observáveis; e não tem fundamento relacioná-los com grandezas observáveis como reatividade, atividade biológica, etc.. Pois supondo que a densidade eletrônica do HOMO é que seja importante, isto significaria que o eletrófilo interagirã apenas com aquele orbital, e saberã portanto "reconhecê-lo", o que não possui um sentido físico. Pode-se pensar que os índices de fronteira sejam aproximações para os índices totais. Isto também não é válido, pois muitas vezes os índices totais não têm importância alguma, e os índices de fronteira, pelo contrário, são determinantes do processo. O que representam os índices de fronteira é ainda uma questão em aberto.

III.7. Notação para os índices utilizados

Abaixo se encontra uma lista da notação empregada para os índices utilizados. Os índices eletrofílicos são calculados utilizando-se os orbitais ocupados, e os nucleofílicos utilizando-se os orbitais vazios. Os subscritos μ e ν representam determinados átomos da molécula para os quais o índice está sendo calculado.

$V(r_i)$	Potencial coulombiano devido à molécula no ponto r_i .
$E(r_i)$	Módulo do campo elétrico devido à molécula no ponto r_i .
$E_x(r_i), E_y(r_i), E_z(r_i)$	Valores dos componentes do campo elétrico nas direções x, y e z respectivamente.
q_μ	Densidade eletrônica ou carga no átomo μ .
q^l_μ	Carga líquida no átomo μ .
$Sq^l_{\mu,\nu}$	Soma das cargas líquidas em μ e ν .
$\Pi_{\mu,\nu}$	Polarizabilidade mútua entre os átomos μ e ν .
$\Pi_{\mu,\mu}$	Auto polarizabilidade atômica no átomo μ .
$SE_{\mu,\mu}; SN_{\mu,\mu}$	Superdeslocalizabilidades eletrofílica e nucleofílica no átomo μ .
$ \vec{\mu} $	Módulo do momento dipolar
μ_x, μ_y, μ_z	Valores dos componentes do momento dipolar nas direções x, y e z respectivamente.
$\text{tr } \alpha$	Traço do tensor de polarizabilidade.
$D_{x,x}; D_{y,y}; D_{z,z}$	Elementos do tensor de polarizabilidade.
$D_{x,y}; D_{x,z}; D_{y,z}$	

Os índices de simetria π , são representados da seguinte maneira: $q_\mu^\pi, \Pi_{\mu,\nu}^\pi$, etc.. Os índices de fronteira utilizando-se o HOMO e o LUMO são representados como: $q_\mu^i, \Pi_{\mu,\nu}^i$, etc.. São também usados nos cálculos dos índices de fronteira outros orbitais designados por $+i$ e $-i$, respectivamente o orbital desocupado de ordem i a partir do LUMO, inclusive, e o orbital ocupado de ordem i abaixo do HOMO, inclusive. Ex: $q_{+2,\mu}^i, S_{-3,\mu}^i$, etc..

III.8. Regressão linear

Para a comparação das reatividades com os índices calculados para diversos substratos será utilizada uma análise de regressão múltipla⁽¹⁹⁾, a qual fornecerá também a importância de ca-

da índice. A equação resultante, obtida a partir de N observações, terá a forma:

$$\text{Reatividade} = (a_0 \pm \delta a_0) + \sum_{i=1}^m (a_i \pm \delta a_i) x_i \quad (30)$$

onde a_0 é o coeficiente linear ou intersecção; δa_0 é o desvio padrão do coeficiente angular, ou da regressão, e representa a incerteza no cálculo da reatividade; m é o número de índices utilizados; a_i é o coeficiente angular ou inclinação associado ao índice x_i , e δa_i é o desvio padrão de a_i . A regressão terá portanto $N - m - 1$ graus de liberdade. Paralelamente, são necessários outros parâmetros que avaliem a significância estatística da equação derivada: o coeficiente de correlação R , onde seu quadrado R^2 , representa a proporção de variação da reatividade que é explicada pela regressão (seu valor máximo é 1); o valor F que é uma medida da aleatoriedade com que ocorrem os desvios entre as reatividades calculadas pela equação e os valores obtidos experimentalmente; o valor T_i para cada índice x_i considerado, e que é definido como a razão entre o coeficiente angular desta variável e seu desvio padrão, e representa a importância de x_i na equação. Ambos F e T devem apresentar o maior valor possível.

CAPÍTULO 2

APLICAÇÃO DOS ÍNDICES AO ESTUDO DE ALGUMAS REAÇÕES SIMPLES

I. Introdução

Tendo os índices sido derivados para o formalismo CNDO/2, cabia então testá-los. Para isso foram escolhidas quatro situações, sendo que foi dada ênfase às regressões simples de modo a bem caracterizar o comportamento de cada um dos índices. A primeira trata das substituições eletrofílicas nos hidrocarbonetos aromáticos. Este tipo de reação tem a dupla vantagem de possuir uma sólida base experimental e de possibilitar uma comparação entre estes índices derivados para o método CNDO/2 e os índices originais do método de Hückel. Em segundo lugar, foi realizado o estudo do efeito de substituintes através do anel benzênico. Este estudo foi o primeiro teste para verificar a viabilidade da aplicação dos novos índices a sistemas não planos e com átomos de vários tipos. A terceira foi o estudo dos derivados do ácido benzóico e a última o estudo dos derivados da anilina, onde em ambos se procurou estabelecer as causas das diferenças de acidez observadas. Todos estes sistemas foram escolhidos de modo a que os efeitos eletrônicos fossem os principais responsáveis pelas diferenças de comportamento. Evitou-se assim, sistemas onde houvesse a possibilidade de ocorrerem impedimentos estéricos. As distâncias e ângulos de ligação foram obtidos ou estimados a partir dos dados existentes na referência 26.

II. Hidrocarbonetos aromáticos

Foram calculados índices para os seguintes compostos: benzeno, bifenil, naftaleno, antraceno e fenantreno. Todas estas moléculas foram consideradas como simples justaposições adequadas do núcleo benzênico tomado como núcleo base⁽²⁰⁾. O bifenil foi calculado em quatro conformações diferentes com respeito ao ângulo entre os planos dos anéis, resultando mais estável aquela em que os dois núcleos assumem posições ortogonais entre si. A barreira de rotação calculada foi de 8 kcal/mol. As reatividades das diferentes posições, em número de 13 foram representadas pelos parâme-

tros σ_r de Hammett⁽¹⁾ definidos tomando-se como reação padrão ($\rho=1$), o equilíbrio de protonação (a reação simétrica); σ_r dá assim diretamente a medida da basicidade relativa da posição r de qualquer dos hidrocarbonetos estudados. Assim sendo, as correlações obtidas são correlações de energia livre.

Na tabela 2 encontram-se os dados estatísticos para as regressões lineares simples entre σ_r e os vários índices. Os valores de σ_r , bem como dos índices mais importantes podem ser encontrados na tabela 1.

Como um grupo, os índices de simetria π são os melhores, indicando assim a simetria do ataque para formar o intermediário. Em seguida, os índices totais aparecem, evidenciando a importância do efeito de perturbação como sendo o dominante. E isto é confirmado pelo fato de os índices eletrostáticos, que não representam perturbações, correlacionarem mal.

Com relação aos índices de fronteira, é interessante observar como as densidades do HOMO e do LUMO correlacionam mal e como as superdeslocalizabilidades, que resultam simplesmente da divisão daquelas densidades pela energia do orbital correspondente, são muito melhores. Apesar disto, os índices de fronteira não são importantes, e neste caso podem ser considerados realmente como aproximações aos índices de simetria π e aos índices totais.

O melhor índice foi a auto-polarizabilidade atômica de simetria π do átomo de carbono que sofre o ataque, com um coeficiente de correlação de 0.89. Isto evidencia o fato de a espécie atacante ser eletricamente carregada.

As superdeslocalizabilidades tanto eletrofílicas quanto nucleofílicas deram resultados muito bons, sendo que nos índices totais foram dominantes. O fato de as nucleofílicas terem correlacionado melhor que as eletrofílicas, sendo uma única exceção a de simetria π , não possui uma justificativa rigorosa, embora se possa pensar que isto ocorra devido à interdependência entre os vários índices.

Para efeito de comparação com o método de Hückel, considere-se a polarizabilidade atômica de simetria π para o átomo de carbono. O índice calculado pelo método CNDO/2 teve como já visto um coeficiente de correlação igual a 0,89 enquanto o mesmo calculado pelo método de Hückel⁽¹⁾ teve um coeficiente de correlação igual a 0,88. Se se calcular o coeficiente de correlação entre os

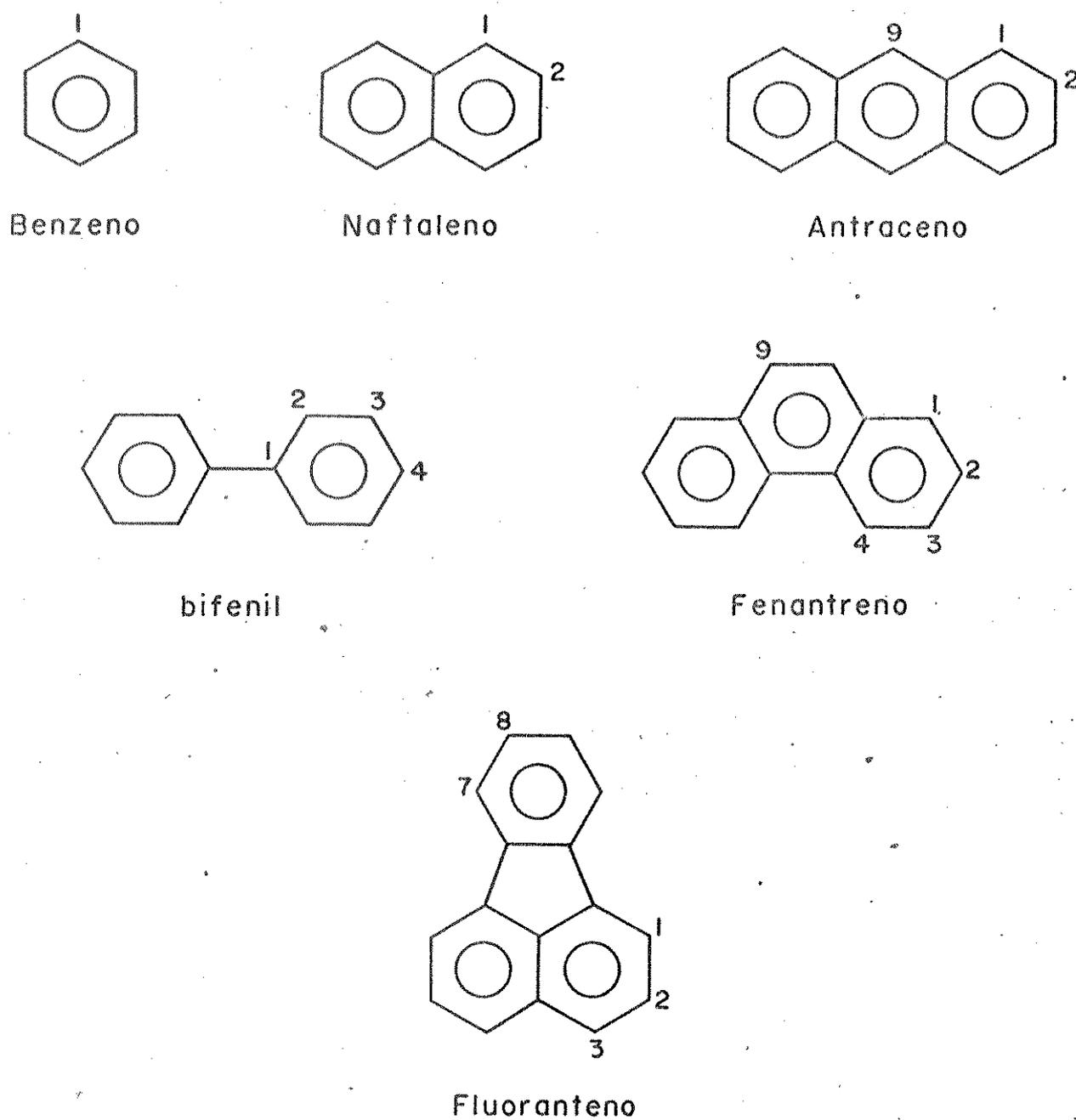


Figura 7: Hidrocarbonetos Aromáticos estudados e a notação para suas posições

TABELA 1

Parâmetros σ_r e os índices mais importantes calculados para os hidrocarbonetos aromáticos

Composto e Posição	σ_r	$\Pi_{C,C}^{\pi}$	$SE_{C,C}^{\pi}$	q_{1C}	$Sq_{1C,H}$
benzeno-1	-7,8	-1,253	-1,694	$6,679 \times 10^{-3}$	0,000
naftaleno-2	-3,4	-1,273	-1,724	$3,956 \times 10^{-3}$	$-3,978 \times 10^{-3}$
fenantreno-4	-2,7	-1,319	-1,793	$1,021 \times 10^{-2}$	$-1,383 \times 10^{-2}$
fenantreno-2	-2,5	-1,271	-1,727	$3,200 \times 10^{-3}$	$-5,218 \times 10^{-3}$
bifenil-2	-1,7	-1,284	-1,841	$-2,128 \times 10^{-2}$	$-2,891 \times 10^{-2}$
bifenil-4	-1,7	-1,270	-1,804	$-1,283 \times 10^{-2}$	$-1,991 \times 10^{-2}$
fenantreno-3	-0,5	-1,279	-1,737	$3,953 \times 10^{-3}$	$-4,709 \times 10^{-3}$
fenantreno-1	-0,2	-1,329	-1,804	$-6,164 \times 10^{-3}$	$-1,363 \times 10^{-2}$
naftaleno-1	0,0	-1,336	-1,811	$-7,185 \times 10^{-3}$	$-1,397 \times 10^{-2}$
antreceno-2	0,0	-1,286	-1,744	$3,936 \times 10^{-3}$	$-4,473 \times 10^{-3}$
fluoranteno-7	0,3	-1,268	-1,727	$6,435 \times 10^{-3}$	$-2,813 \times 10^{-3}$
fenantreno-9	0,5	-1,339	-1,816	$-9,325 \times 10^{-3}$	$-1,734 \times 10^{-2}$
fluoranteno-8	1,0	-1,263	-1,723	$5,021 \times 10^{-3}$	$-1,445 \times 10^{-3}$
antreceno-1	1,1	-1,354	-1,839	$-7,678 \times 10^{-3}$	$-1,498 \times 10^{-2}$
fluoranteno-3	1,8	-1,346	-1,803	$-3,200 \times 10^{-3}$	$-1,108 \times 10^{-2}$
antreceno-9	8,1	-1,477	-1,988	$-2,256 \times 10^{-2}$	$-2,905 \times 10^{-2}$

Os valores de σ_r foram retirados da ref. 1.

TABELA 2

Resultados de regressões lineares simples para as reatividades dos hidrocarbonetos aromáticos benzeno, bifenil, naftaleno, antraceno e fenantreno. As regressões foram efetuadas entre os parâmetros σ_p de Hammett e os diversos índices calculados.

Índice	T	$a_1 \pm \delta a_1$	a_0	δa_0	R	R^2	F
q^1_C	-2,75	$-2,139 \times 10^2 \pm 7,788 \times 10^1$	-1,737	2,84	-0,638	0,407	7,55
$Sq^1_{C,H}$	-2,72	$-2,412 \times 10^2 \pm 8,880 \times 10^1$	-3,988	2,86	-0,634	0,401	7,38
SE,C		$-2,033 \times 10^1$	$-1,065 \times 10^2$		-0,795	0,631	
SN,C		$8,599 \times 10^{-1}$	$-1,417 \times 10^1$		0,864	0,747	
$\Pi_{C,C}$	-3,36	$-2,292 \times 10^1 \pm 6,826$	$-8,198 \times 10^1$	2,60	-0,711	0,506	11,27
$\Pi_{C,H}$		$7,052 \times 10^2$	$-5,879 \times 10^2$		0,571	0,326	
q^{π}_C		$4,754 \times 10^1$	$-4,889 \times 10^1$		0,211	0,044	
SE^{π},C	-5,61	$-4,045 \times 10^1 \pm 7,211$	$-7,339 \times 10^1$	1,88	-0,861	0,741	31,46
SN^{π},C		$8,812 \times 10^{-1}$	-7,777		0,858	0,736	
$\Pi^{\pi}_{C,C}$	-6,36	$-5,326 \times 10^1 \pm 8,370$	$-7,077 \times 10^1$	1,71	-0,887	0,786	40,50
S'^{-1},C		-6,515	-4,246		-0,536	0,288	
q'^{-1},C		9,933	-2,935		0,321	0,103	
S'^{+1},C	5,07	$7,252 \times 10^{-1} \pm 1,431 \times 10^{-1}$	-3,676	2,02	0,837	0,700	25,70
q'^{+1},C		8,487	-2,526		0,305	0,093	
Π'^{+1},C		$-1,348 \times 10^1$	-2,425		-0,467	0,219	

dois índices, será obtido o valor de 0,99 indicando o mesmo comportamento para ambos. Acredita-se que esta tendência se verifique para todos os índices. O método de Hückel foi parametrizado tendo em vista apenas este tipo de composto, enquanto o método CNDO/2 foi parametrizado para uma variedade muito maior. Isto aumenta a confiança e traz maior validade aos índices calculados desta nova maneira.

A combinação natural de índices, ou seja, a carga do carbono de simetria e sua auto polarizabilidade, ambos de simetria π , é péssima. Não há justificativa teórica para se considerar apenas efeitos de segunda ordem, desprezando os de primeira. Entretanto, no caso, a carga eletrônica de simetria π no carbono é praticamente constante em todos os compostos. Variando muito pouco, pode-se supor que as diferenças de energia por elas representada sejam absorvidas pela variação de entropia no início da reação conforme a equação (11), restando para a variação de energia livre apenas o efeito de segunda ordem. Duas combinações entretanto se revelaram estatisticamente significantes:

$$\sigma_r = a_1 q_{1C} + a_2 \Pi_{C,C}^{\pi} + a_0 \quad R = 0.902 \quad (31)$$

$$\sigma_r = a'_1 Sq_{1C,H} + a'_2 SE,^{\pi}C + a'_0 \quad R = 0.911 \quad (32)$$

A primeira equação possui uma forma bastante atraente do ponto de vista teórico. A segunda, certamente leva em consideração os mesmos efeitos que a primeira. Os parâmetros estatísticos para as duas equações se encontram na tabela 3. Pode-se observar, contudo, que seus coeficientes de correlação não apresentam grande vantagem sobre os coeficientes de correlação das variáveis simples $\Pi_{C,C}^{\pi}$ e $SE,^{\pi}C$, corroborando o que já foi dito.

Foi também feito o cálculo dos índices para um hidrocarboneto não alternante, o fluoranteno. Quando se substitui os valores destes índices (tabela 1) nas equações derivadas, as reatividades calculadas são sempre inferiores às experimentais. O problema do fluoranteno já havia sido reconhecido⁽²⁾, mas uma explicação satisfatória ainda não foi dada. Aqui será proposta a seguinte:

Para obter uma auto-função melhor para todos os hidrocarbonetos alternantes ou não, será necessário expandir o conjunto de

TABELA 3

Parâmetros estatísticos para as equações (31) e (32) resultantes da análise de regressão linear múltipla entre os parâmetros σ_r e alguns índices calculados para os hidrocarbonetos aromáticos benzeno, bifenil, naftaleno, antraceno e fenantreno.

equação (31)

Número de pontos: 13

$$a_0 = -6,213 \times 10^1 \quad \delta a_0 = 1,67 \quad R = 0,902 \quad R^2 = 0,813 \quad F = 21,80$$

Índice	T	$a_i \pm \delta a_i$
ql_C	-4,67	$-4,647 \times 10^1 \pm 9,954$
$\Pi_{C,C}^{\pi}$	-1,20	$-6,696 \times 10^1 \pm 5,559 \times 10^1$

equação (32)

Número de pontos: 13

$$a_0 = -1,200 \times 10^2 \quad \delta a_0 = 1,60 \quad R = 0,911 \quad R^2 = 0,830 \quad F = 24,49$$

Índice	T	$a_i \pm \delta a_i$
$Sq1_{C,H}$	2,30	$2,527 \times 10^2 \pm 1,100 \times 10^2$
$SE^{\pi}_{,C}$	-5,03	$-6,829 \times 10^1 \pm 1,358 \times 10^1$

bases de valência incluindo orbitais d para os átomos de carbono. Se isto for feito, supondo que o plano dos anéis seja o plano xy , os orbitais d que possuem simetria π , e portanto contribuem para a função $\{\Pi\}$ serão os orbitais dxz e dyz . Seja agora um ciclo de três membros e coloque-se em cada vértice i um orbital d_i^π obtido pela combinação linear adequada de dxz e dyz . Observando-se a simetria, para se conseguir uma interação positiva entre os orbitais d_1^π e d_2^π e também entre d_2^π e d_3^π , será necessário que a interação entre d_1^π e d_3^π seja negativa. Esta interação negativa estará deslocalizada no anel. Entretanto para um ciclo com número par de átomos pode-se conseguir interações positivas entre todos os orbitais d_i^π simultaneamente. Ora, os hidrocarbonetos alternantes possuem ciclos com um número par de átomos, enquanto os não alternantes, ciclos com um número ímpar. O que se pode dizer então, é que ao se parametrizar os índices calculados para os hidrocarbonetos alternantes, o efeito dos orbitais d_i^π se revelou constante, não sendo válido portanto aplicar a estas correlações os índices de um não alternante como o fluoranteno, onde os orbitais d_i^π não interagem tão eficientemente. Este efeito negativo dos orbitais d_i^π deve crescer com o aumento do número de átomos em ciclos ímpares. Isto ocorre pois há a possibilidade de deslocalizar a interação negativa em mais centros. O efeito dos orbitais d_i^π deve se manifestar em índices que levem em consideração orbitais não ocupados, ou seja índices relacionados com perturbações de segunda ordem como polarizabilidades, superdeslocalizabilidade nucleofílica, etc..

Mas não basta alterar os valores das polarizabilidades de uma constante, pois não se pode saber "a priori" como o efeito da interação negativa é transmitido através dos anéis para as várias posições. É nisto em que consiste a natureza do problema. Como consequência desta hipótese, um hidrocarboneto não alternante que possua sete átomos em seu ciclo como o azuleno, por exemplo, deve apresentar menos desvios, e isso é comprovado⁽²⁾. A situação para um não alternante de três membros, então deveria ser crítica. Entretanto neste caso existem outros efeitos como instabilidade do sistema π , etc., que podem alterar o quadro.

III. Derivados do benzeno

Esta é a primeira tentativa de se observar, utilizando

os índices, a maneira pela qual o efeito de substituintes é transmitido através do anel benzênico. Para isso foram calculados além do benzeno, doze de seus derivados monosubstituídos de $N(CH_3)_2$, NH_2 , OCH_3 , OC_2H_5 , CH_3 , C_2H_5 , F , Cl , CF_3 , CN , NO_2 e $COCH_3$. Os substituintes $N(CH_3)_2$, OCH_3 , OC_2H_5 e $COCH_3$ foram considerados em conformações ortogonais ao anel por serem essas as de menor energia calculadas. Já os substituintes NH_2 e NO_2 foram considerados coplanares pelo mesmo motivo. Considerando-se as posições meta e para, foram obtidos 25 pontos.

Em uma série de artigos sobre as bases experimentais da transmissão de efeitos de substituintes através do anel benzênico, Exner⁽²¹⁾ considera válidos para a medida destes efeitos os parâmetros σ de Hammett, característicos do substituinte e das posições relativas de influência, meta e para^(9,22). Estes parâmetros estão relacionados à acidez relativa (medida pela diferença de pKa) entre o ácido benzóico e seus derivados. Exner mostra ainda que o efeito do solvente não é determinante dessa diferença.

Uma transformação da equação de Hammett, a equação de Taft⁽²³⁾, separa o efeito do substituinte em dois outros, um de ressonância e um indutivo. Aqui não será considerada esta separação, pois o que se deseja é verificar a capacidade dos índices parametrizarem diretamente as reatividades experimentais.

Como o parâmetro σ está relacionado a diferenças de pKa, novamente está-se estudando situações de equilíbrio e as correlações obtidas são correlações de energia livre.

Na tabela 5 encontra-se os dados estatísticos para as regressões lineares simples. Os valores de σ , bem como dos índices mais importantes podem ser encontrados na tabela 4. É interessante observar que os índices de fronteira juntamente com as polarizabilidades correlacionaram muito mal. As cargas e somas de cargas foram mal, com exceção da carga líquida no átomo de hidrogênio que apresentou um comportamento um pouco melhor.

Observando-se o significado de σ , este não mede todos os efeitos do substituinte através do núcleo aromático. Mede apenas o efeito na capacidade de libertar um próton, que teria um grupo carboxílico se este substituisse o hidrogênio correspondente. E conforme a isso, os melhores índices foram as superdeslocalizabilidades (exceto as de fronteira). O melhor de todos foi a superdeslocalizabilidade eletrofílica em C com um coeficiente de corre-

TABELA 4

Parâmetros σ e os índices mais importantes
calculados para os derivados do benzeno.

Posição e Substituinte	σ	SE,C	V(B)
pN(CH ₃) ₂	-0,83	-5,177	-0,4345 x 10 ⁻³
pNH ₂	-0,66	-5,300	-0,1022 x 10 ⁻²
pOCH ₃	-0,268	-5,110	0,1579 x 10 ⁻²
pOC ₂ H ₅	-0,24	-5,130	0,1209 x 10 ⁻²
mN(CH ₃) ₂	-0,21	-5,052	-0,2744 x 10 ⁻³
pCH ₃	-0,170	-5,132	-0,8244 x 10 ⁻⁴
mNH ₂	-0,16	-5,031	-0,7383 x 10 ⁻³
pC ₂ H ₅	-0,150	-5,154	-0,9306 x 10 ⁻⁴
mC ₂ H ₅	-0,07	-5,060	0,8795 x 10 ⁻⁴
mCH ₃	-0,069	-5,062	0,4738 x 10 ⁻⁴
m/pH	0,000	-5,058	0,1702 x 10 ⁻³
pF	0,062	-5,056	0,2067 x 10 ⁻²
mOC ₂ H ₅	0,10	-5,001	0,1399 x 10 ⁻²
mOCH ₃	0,115	-4,988	0,1729 x 10 ⁻²
pCl	0,227	-5,065	0,1037 x 10 ⁻²
mF	0,337	-4,909	0,1752 x 10 ⁻²
mCl	0,373	-5,001	0,9054 x 10 ⁻³
mCOCH ₃	0,38	-4,999	0,3483 x 10 ⁻²
mCF ₃	0,42	-4,916	0,2958 x 10 ⁻²
pCOCH ₃	0,50	-5,051	0,3126 x 10 ⁻²
pCF ₃	0,54	-4,876	0,3562 x 10 ⁻²
mCN	0,56	-4,964	0,2255 x 10 ⁻²
pCN	0,660	-4,968	0,2549 x 10 ⁻²
mNO ₂	0,710	-4,811	0,5464 x 10 ⁻²
pNO ₂	0,778	-4,767	0,6402 x 10 ⁻²

Os valores de σ foram retirados das referências 9 e 22.

TABELA 5

Resultados de regressões lineares simples para os derivados monosubstituídos do benzeno.
As regressões foram efetuadas entre os parâmetros σ e os diversos índices calculados.

Índice	T	$a_1 \pm \delta a_1$	e_0	δa_0	R	R^2	F
q^1_C		$1,337 \times 10^1$	$4,771 \times 10^{-2}$		0,520	0,270	
q^1_H	6,08	$7,057 \times 10^1 \pm 1,160 \times 10^1$	$4,002 \times 10^{-1}$	0,261	0,785	0,617	37,0
$Sq^1_{C,H}$		$1,672 \times 10^1$	$6,892 \times 10^{-2}$		0,693	0,481	
$\Pi_{C,H}$		$2,025 \times 10^2$	$-1,679 \times 10^2$		0,194	0,038	
SE,C	8,38	$3,090 \pm 3,687 \times 10^{-1}$	$1,565 \times 10^1$	0,209	0,868	0,753	70,2
SN,C		$2,017 \times 10^{-1}$	-2,692		0,708	0,502	
$\Pi_{C,C}$		$1,708 \times 10^1$	$5,966 \times 10^1$		0,350	0,122	
SE,H	7,14	$1,228 \times 10^1 \pm 1,721$	$1,652 \times 10^1$	0,235	0,830	0,689	50,9
SN,H	7,25	$2,373 \pm 3,275 \times 10^{-1}$	-7,757	0,233	0,834	0,695	52,5
$\Pi_{H,H}$		$1,685 \times 10^2$	$1,559 \times 10^2$		0,234	0,055	
V(A)		$1,740 \times 10^2$	$-1,929 \times 10^{-1}$		0,806	0,649	
E(A)	5,50	$9,263 \times 10^2 \pm 1,684 \times 10^2$	$-2,658 \times 10^{-1}$	0,277	0,754	0,568	30,3
V(B)	7,08	$1,623 \times 10^2 \pm 2,569 \times 10^1$	$-1,679 \times 10^{-1}$	0,236	0,828	0,686	50,3
E(B)		$1,068 \times 10^3$	$-2,433 \times 10^{-1}$		0,739	0,546	
V(C)		$1,772 \times 10^2$	$-1,809 \times 10^{-1}$		0,820	0,672	
E(C)		$9,895 \times 10^2$	$-2,546 \times 10^{-1}$		0,747	0,559	

lação de 0,87. Considerando apenas um orbital para o hidrogênio, o fato de ambas as superdeslocalizabilidades tanto eletrofílica quanto nucleofílica terem correlacionado igualmente não é surpresa.

São as seguintes as posições onde foram estudados os campos e potenciais eletrostáticos:

- A. 5 Å ^O sobre o átomo de carbono e perpendicular ao plano do anel.
- B. 5 Å ^O sobre o átomo de hidrogênio e perpendicular ao plano do anel.
- C. 5 Å ^O sobre o meio da ligação CH perpendicular ao anel.

Os campos e potenciais eletrostáticos correlacionaram bem, sendo os potenciais sempre melhores que os campos. Isto é razoável pelo fato de os potenciais se relacionarem mais diretamente à energia. Observando-se as correlações, nota-se que os potenciais aumentam em valor com um aumento em σ , indicando que quanto melhor for a interação com uma carga negativa que se aproxima, maior a acidez, o que é extremamente razoável.

As equações de regressão envolvendo mais de um índice não se mostraram estatisticamente significantes em relação às variáveis simples e por isso não foram consideradas.

Assim, os índices consideram exatamente os fatores correspondentes à definição de σ .

Para algumas moléculas calculadas, o plano do anel é um plano de simetria, permitindo a obtenção de índices de simetria π . Para o nitro benzeno, por exemplo, a carga líquida de simetria π nos oxigênios foi calculada como sendo igual a +0,54 justamente o contrário do que se poderia esperar considerando apenas o movimento dos elétrons π como no método de Hückel. Já para a carga líquida total nestes átomos foi obtido o valor de -0.33 mostrando que o efeito da eletronegatividade do oxigênio se manifesta através do sistema σ , jogando os elétrons π para o anel através do nitrogênio. Não se deve pois, subestimar a importância das interações do sistema σ , as quais por vezes dominam a reatividade da molécula.

IV. Derivados do ácido benzóico

Os resultados obtidos com os derivados do benzeno foram muito bons, e mostraram que uma análise cuidadosa dos índices pode

ser bastante elucidativa. Entretanto o conjunto de parâmetros σ utilizado se relaciona apenas indiretamente àqueles compostos estudados. Para uma análise cuidadosa e realista é necessário que se estude os próprios derivados do ácido benzóico. Para isso foram calculados além do ácido benzóico, 18 de seus derivados monosubstituídos nas posições meta e para, de F, Cl, CN, NO₂, NH₂, CH₃, OCH₃, N(CH₃)₂ e COCH₃ perfazendo um total de 19 compostos. O ácido benzóico foi considerado completamente plano, com os átomos CCOH, trans, de acordo com os cálculos efetuados por Pople e resultados obtidos experimentalmente⁽²⁴⁾. O grupo nitro, bem como o grupo amina foram considerados sempre coplanares com o anel. Os grupos OCH₃, COCH₃ e N(CH₃)₂ foram calculados em duas conformações extremas; coplanar e ortogonal ao anel, sendo considerada a de menor energia. Tanto para o grupo OCH₃, quanto para o grupo COCH₃ a conformação mais estável foi a ortogonal ao anel em ambos os casos meta e para. Já para o grupo N(CH₃)₂ no caso meta, a conformação ortogonal prevaleceu, sendo que no caso para, a conformação coplanar se mostrou muito mais estável, cerca de 132 Kcal/mol menos que a ortogonal. Este efeito da forte conjugação do sistema π do N(CH₃)₂ em posição para com o anel e a carboxila, deve possuir um efeito em σ_p N(CH₃)₂ que não foi representado nos índices dos derivados do benzeno.

Convencionou-se chamar o oxigênio da carboxila de O1 e o da hidroxila de O2. Foram calculados também os campos e potenciais eletrostáticos nas seguintes posições:

- A. 5 Å ^O sobre o centro do anel benzênico.
- B. 5 Å ^O acima do carbono pertencente à carboxila.
- C. 5 Å ^O acima do oxigênio da hidroxila.
- D. 5 Å ^O a partir do oxigênio da hidroxila no sentido da ligação OH.

Na tabela 7 encontram-se os dados estatísticos para as regressões lineares simples, e na tabela 6 os parâmetros σ bem como os mais importantes índices calculados.

Em concordância com os resultados obtidos para os derivados do benzeno, os índices de fronteira apresentaram correlações muito baixas.

Observando-se os estágios da perturbação nota-se que os potenciais correlacionaram bem, sendo igualmente significantes os

TABELA 6

Parâmetros σ e os índices mais importantes calculados para os derivados do ácido benzóico.

Posição e Substituinte	σ	SE,01	V(C)	Sq ¹ C,01	$\Pi_{C,01}$
PN(CH ₃) ₂	-0,83	-9,112	-1,551 x 10 ⁻³	0,05501	0,6794
PNH ₂	-0,66	-9,099	-1,903 x 10 ⁻³	0,05555	0,6796
POCH ₃	-0,268	-8,917	1,159 x 10 ⁻³	0,06304	0,6819
mN(CH ₃) ₂	-0,21	-8,914	-0,225 x 10 ⁻³	0,06393	0,6820
PCH ₃	-0,170	-8,952	-0,239 x 10 ⁻³	0,06182	0,6815
mNH ₂	-0,16	-8,908	-0,472 x 10 ⁻³	0,06496	0,6817
mCH ₃	-0,069	-8,901	0,089 x 10 ⁻³	0,06429	0,6821
H	0,000	-8,889	0,177 x 10 ⁻³	0,06450	0,6824
pF	0,062	-8,804	2,197 x 10 ⁻³	0,06737	0,6832
mOCH ₃	0,115	-8,838	1,506 x 10 ⁻³	0,06719	0,6831
pCl	0,227	-8,865	0,953 x 10 ⁻³	0,06511	0,6825
mF	0,337	-8,733	1,562 x 10 ⁻³	0,07162	0,6847
mCl	0,373	-8,823	0,778 x 10 ⁻³	0,06762	0,6833
mCOCH ₃	0,38	-8,816	3,076 x 10 ⁻³	0,06771	0,6832
pCOCH ₃	0,50	-8,866	2,411 x 10 ⁻³	0,06488	0,6825
mCN	0,56	-8,768	2,218 x 10 ⁻³	0,06957	0,6836
PCN	0,660	-8,772	2,264 x 10 ⁻³	0,06866	0,6835
mNO ₂	0,710	-8,576	4,118 x 10 ⁻³	0,07674	0,6873
pNO ₂	0,778	-8,525	5,947 x 10 ⁻³	0,07869	0,6863

Os valores de σ foram retirados das referências 9 e 22.

TABELA 7

Resultados de regressões lineares simples para os derivados monosubstituídos do ácido benzóico.

As regressões foram efetuadas entre os parâmetros σ e os diversos índices calculados.

Índice	T	$a_1 \pm \delta a_1$	a_0	δa_0	R	R^2	F
q ¹ _C		-7,647	$2,976 \times 10^1$		-0,277	0,076	
q ¹ ₀₁	7,29	$6,028 \times 10^1 \pm 8,272$	$1,949 \times 10^1$	0,227	0,668	0,754	52,9
q ¹ ₀₂		$2,674 \times 10^2$	$7,289 \times 10^1$		0,846	0,715	
q ¹ _H	7,04	$1,348 \times 10^2 \pm 1,916 \times 10^1$	$-2,211 \times 10^1$	0,233	0,861	0,741	49,2
Sq ¹ _{C,01}	8,18	$6,878 \times 10^1 \pm 8,411$	-4,432	0,207	0,893	0,797	66,9
II ⁰² _{02,H}		$-3,205 \times 10^2$	$2,445 \times 10^2$		-0,853	0,728	
II ⁰² _{C,01}		$2,060 \times 10^2$	$-1,406 \times 10^2$		0,876	0,767	
V(A)		$1,683 \times 10^2$	$-4,412 \times 10^{-1}$		0,734	0,539	
V(B)		$1,845 \times 10^2$	$-8,421 \times 10^{-1}$		0,858	0,737	
V(C)		$2,075 \times 10^2$	$-1,465 \times 10^{-1}$		0,866	0,750	
V(D)	7,15	$2,301 \times 10^2 \pm 3,219 \times 10^1$	$-5,735 \times 10^{-2}$	0,230	0,864	0,747	50,8
SE,C		8,689	$3,381 \times 10^1$		0,858	0,736	
SN,C		$1,970 \times 10^{-1}$	-2,940		0,669	0,448	
II ⁰² _{C,C}		$-1,366 \times 10^2$	$-4,108 \times 10^2$		-0,855	0,732	
SE,01	8,49	$2,806 \pm 3,304 \times 10^{-1}$	$2,495 \times 10^1$	0,201	0,900	0,809	72,1
SN,01		$1,329 \times 10^{-1}$	$-9,068 \times 10^{-1}$		0,583	0,340	
II ⁰² _{01,01}	-6,69	$-4,970 \times 10^1 \pm 7,428$	$-9,860 \times 10^1$	0,241	-0,849	0,721	44,6

TABELA 7 - Continuação

Índice	T	$a_1 \pm \delta a_1$	a_0	δa_0	R	R^2	F
SE,02	7,70	4,957	$3,860 \times 10^1$	0,217	0,880	0,774	59,0
SN,02		1,005	-5,500		0,714	0,509	
$\Pi_{02,02}$		$-1,888 \times 10^2$	$-2,905 \times 10^2$		-0,859	0,739	
SE,H		$3,162 \times 10^1$	$3,015 \times 10^1$	0,222	0,874	0,764	55,6
SN,H		4,129	$-1,529 \times 10^1$		0,860	0,740	
$\Pi_{H,H}$	6,88	$2,666 \times 10^2$	$2,124 \times 10^2$	0,236	0,856	0,733	47,2

potenciais nas posições C e E. Novamente a um aumento em σ corresponde um aumento no valor dos potenciais indicando ser tanto maior a acidez quanto maior a estabilização de uma carga negativa que se aproxima.

As cargas localizadas nos átomos da carboxila correlacionaram todas bem, com exceção da carga no carbono. Isto indica que a perturbação se localiza nos oxigênios e hidrogênio. À medida que a acidez aumenta, aumenta a carga positiva no hidrogênio, e diminuem as cargas negativas dos oxigênios. Fato interessante é que a carga no oxigênio 1 diminui mais rapidamente que a carga no oxigênio 2, sugerindo que pode haver um limite de acidez onde estas se igualam. A carga no oxigênio 1 é que possui o maior coeficiente de correlação. Pode ser que seja este átomo quem sofra o primeiro ataque. Infelizmente não foram feitos cálculos do potencial ao redor da carbonila, explorando assim esta possibilidade.

A soma das cargas líquidas no carbono e oxigênio da carbonila, um índice mais realista na descrição do efeito de primeira ordem, possui um coeficiente de correlação maior que o de qualquer das cargas consideradas isoladamente.

O fato novo é que as polarizabilidades correlacionaram bem, sendo a melhor a polarizabilidade mútua entre o carbono e o oxigênio da carbonila.

As superdeslocalizabilidades eletrofílicas foram sempre bem melhores que as nucleofílicas para todos os átomos da carbonila, sendo o melhor índice dentre todos a superdeslocalizabilidade eletrofílica em O1 com um coeficiente de correlação de 0,90.

Surge uma questão; o fato de terem sido as superdeslocalizabilidades eletrofílicas e não as nucleofílicas as melhores. Examinando-se aquelas verifica-se que com o aumento da acidez elas diminuem em valor absoluto. Isto significa que não há aumento na estabilização de um atacante eletrofílico com o aumento na acidez. O que pode ocorrer é que à medida que o hidrogênio se solta, se torna uma espécie eletrofílica. Daí sua interação atrativa com o restante da molécula ser fraca no caso das espécies mais ácidas.

Mais uma vez as equações de regressão envolvendo mais de um índice não se mostraram estatisticamente significantes em relação às variáveis simples, e por isso não foram consideradas.

Kang et al. ⁽⁵⁾ realizaram cálculos neste sistema usando o método INDO, mas não se preocuparam em fazer um tratamento esta-

tístico de seus resultados, impossibilitando assim uma comparação mais significativa. Suas melhores correlações, apresentadas em gráficos, foram entre as cargas nos átomos da carbonila e os parâmetros σ . Suas correlações entre as energias do HOMO e do LUMO e os mesmos parâmetros σ , não se mostraram satisfatórias, corroborando o fato aqui descrito, de que esse processo não é controlado por fronteira.

Um trabalho particularmente interessante foi realizado por Schastnev e Bogdanchikov⁽²⁵⁾, onde há uma justificativa experimental e teórica das aproximações utilizadas no método da molécula isolada para efetuar correlações de energia livre. Eles mostraram através de cálculos utilizando o método CNDO/2, que existe uma alta correlação entre as cargas localizadas nos átomos da carboxila para os diversos derivados do ácido benzóico, e as energias necessárias para remover o próton destes até uma distância infinita.

Todos os resultados aqui descritos mostram a superioridade dos índices utilizados e a significância da análise de seus comportamentos.

V. Derivados da anilina

No intuito de avaliar com maior segurança a aplicabilidade dos índices, foram feitos cálculos nos derivados da anilina, monosubstituídos nas posições meta e para. O interesse é a explicação das causas que determinam as diferenças de basicidade encontradas nestes compostos. Os substituintes considerados foram os seguintes: Cl, CN, NH₂, NO₂, CH₃, OCH₃, e COCH₃.

Foi calculado por Pople et al. e observado experimentalmente⁽²⁴⁾ que a anilina não possui o grupo NH₂ coplanar com o anel benzênico, mas assume com este uma estrutura piramidal, com uma barreira de inversão de 1.61 Kcal/mol. Entretanto, considerando a magnitude desta barreira, e a probabilidade de haver conjugação deste grupo com os diversos substituintes, considerou-se o grupo amina coplanar com o anel em todos os casos. Tanto o substituinte OCH₃ quanto o COCH₃ se revelaram em ambas as posições, meta e para, mais estáveis na conformação ortogonal com o anel.

Foi definido de maneira análoga ao conjunto de parâmetros σ para os derivados do ácido benzóico, um conjunto de parâme-

tros σ^+ a partir dos pKa dos derivados da anilina⁽⁹⁾, a fim de representar suas basicidades relativas. Foi evitado o uso de parâmetros já existentes como o conjunto σ^- por não se relacionarem diretamente aos compostos estudados. Novamente as correlações obtidas são correlações de energia livre.

Foram calculados os campos e potenciais eletrostáticos nas seguintes posições:

- A. 5 Å perpendicular ao plano do anel e sobre o nitrogênio.
- B. 5 Å perpendicular ao plano do anel e sobre um dos hidrogênios do grupo amina.
- C. 5 Å do nitrogênio na bissetriz do ângulo HNH.

Na tabela 9 encontram-se os dados estatísticos para as regressões lineares simples, e na tabela 8 os parâmetros σ^+ bem como os mais importantes índices calculados.

O fato que foi logo observado, é que o mecanismo aqui envolvido não é absolutamente controlado por fronteira. Como no caso dos derivados do ácido benzóico, o processo é fortemente determinado por fatores eletrostáticos. Os potenciais mais uma vez correlacionam melhor que os campos elétricos sendo que nenhuma das três posições parece prevalecer para um primeiro ataque. Isto é devido ao modelo das cargas pontuais onde se considera a densidade eletrônica do par isolado no núcleo do átomo de nitrogênio, conferindo assim uma simetria esférica ao problema. Um cálculo mais rigoroso do potencial eletrostático considerando-se a contribuição da densidade eletrônica de cada ponto do espaço, certamente indicaria uma direção preferencial. Ainda assim pode-se observar que quanto menor for σ^+ e portanto maior a basicidade, menor é o valor do potencial nas diversas posições indicando a estabilização da carga positiva que se aproxima.

A carga líquida em um qualquer dos hidrogênios, correlaciona melhor que a carga líquida no nitrogênio, mas novamente a soma das cargas no grupo amina vai melhor que qualquer das cargas consideradas isoladamente. Para os derivados mais básicos esta soma é consistentemente mais negativa.

Todas as polarizabilidades foram bem, sendo a melhor, a polarizabilidade mútua entre N e H.

As superdeslocalizabilidades novamente se revelaram im-

TABELA 8

Parâmetros σ^+ e os índices mais importantes calculados para os derivados de anilina.

Posição e Substituinte	σ^+	SE,N	V(A)	Sq ¹ _{H,N,H}	$\Pi_{N,H}$
PNH ₂	-1,50	-7,344	$-0,594 \times 10^{-3}$	-0,05283	0,8015
POCH ₃	-0,76	-7,202	$1,917 \times 10^{-3}$	-0,04298	0,8008
PCH ₃	-0,50	-7,235	$0,438 \times 10^{-3}$	-0,04450	0,8009
mNH ₂	-0,30	-7,229	$-0,387 \times 10^{-3}$	-0,04276	0,8010
mCH ₃	-0,15	-7,218	$0,395 \times 10^{-3}$	-0,04323	0,8009
H	0,00	-7,207	$0,525 \times 10^{-3}$	-0,04269	0,8008
mOCH ₃	0,35	-7,161	$2,004 \times 10^{-3}$	-0,03844	0,8005
pCl	0,60	-7,163	$1,636 \times 10^{-3}$	-0,03995	0,8005
mCOCH ₃	1,03	-7,141	$3,686 \times 10^{-3}$	-0,03782	0,8004
mCl	1,06	-7,148	$1,363 \times 10^{-3}$	-0,03793	0,8004
mCN	1,82	-7,100	$2,586 \times 10^{-3}$	-0,03539	0,8000
mNO ₂	2,08	-6,935	$5,737 \times 10^{-3}$	-0,02334	0,7988
pCOCH ₃	2,37	-7,161	$3,487 \times 10^{-3}$	-0,03996	0,8005
pCN	2,82	-7,082	$3,162 \times 10^{-3}$	-0,03385	0,8001
pNO ₂	3,52	-6,865	$7,166 \times 10^{-3}$	-0,01697	0,7988

Os valores de σ^+ foram calculados a partir dos dados existentes na ref. 9.

TABELA 9

Resultados de regressões lineares simples para os derivados monosubstituídos da anilina.

As regressões foram efetuadas entre os parâmetros σ^+ e os diversos índices calculados.

Índice	T	$a_1 \pm \delta a_1$	a_0	δa_0	R	R^2	F
q^1_N		$9,329 \times 10^2$	$2,257 \times 10^2$		0,796	0,634	
q^1_H	5,71	$3,179 \times 10^2 \pm 5,572 \times 10^1$	$-3,142 \times 10^1$	0,800	0,845	0,715	32,6
$Sq^1_{H,N,H}$		$1,422 \times 10^2$	6,257		0,852	0,727	
$\Pi_{N,H}$	-5,47	$-1,615 \times 10^3 \pm 2,953 \times 10^2$	$1,293 \times 10^3$	0,824	-0,835	0,697	29,9
$V(A)$	5,96	$5,645 \times 10^2 \pm 9,479 \times 10^1$	$-4,171 \times 10^{-1}$	0,775	0,855	0,732	35,5
$E(A)$		$3,553 \times 10^3$	$-5,947 \times 10^{-1}$		0,780	0,609	
$V(B)$		$5,732 \times 10^2$	$-4,615 \times 10^{-1}$		0,850	0,722	
$V(C)$		$6,333 \times 10^2$	-1,510		0,860	0,740	
SE,N	6,16	$1,051 \times 10^1 \pm 1,707$	$7,591 \times 10^1$	0,757	0,863	0,745	37,9
SN,N		2,653	$-2,444 \times 10^1$		0,826	0,682	
$\Pi_{N,N}$		$-7,833 \times 10^1$	$-2,007 \times 10^2$		-0,792	0,627	
SE,H	5,93	$6,688 \times 10^1 \pm 1,127 \times 10^1$	$7,346 \times 10^1$	0,777	0,855	0,730	35,2
SN,H		8,342	$-3,085 \times 10^1$		0,843	0,710	
$\Pi_{H,H}$	5,10	$9,793 \times 10^2 \pm 1,921 \times 10^2$	$8,475 \times 10^2$	0,865	0,816	0,656	26,0

portantes na explicação do processo, sendo as eletrofílicas sempre melhores que as nucleofílicas. O melhor dos índices foi a superdeslocalizabilidade eletrofílica em N, que aumenta seu valor absoluto à medida que aumenta a basicidade, indicando uma interação positiva do eletrófilo com o sistema eletrônico do substrato em estudo. Isto era de se esperar, já que a superdeslocalizabilidade eletrofílica é o índice mais realista na descrição dos efeitos de um par isolado.

As regressões que combinam dois índices não representam vantagem estatística sobre as regressões simples. Isto mais uma vez leva a crer que para processos onde os estágios iniciais não envolvem situações muito complexas, apenas um índice é suficiente.

VI. Conclusão

Todos os quatro sistemas possuem características comuns; todos têm anel aromático, embora em alguns o centro da reação se situe fora do anel, e principalmente os parâmetros de Hammett utilizados se referem a situações de equilíbrio. Seria importante determinar até que ponto essas semelhanças implicam nas semelhanças entre os índices que melhor explicaram cada processo.

Em todos os índices de fronteira não se mostraram bons, mesmo no caso dos hidrocarbonetos aromáticos, série de compostos para os quais estes índices foram pela primeira vez empregados. Foi o fato de a simetria dos processos envolvendo os hidrocarbonetos aromáticos ter permitido um excelente desempenho para os índices relacionados ao sistema π , as superdeslocalizabilidades totais apresentaram um excelente desempenho. É necessário portanto uma pesquisa mais profunda sobre o significado destes índices.

Foi demonstrada portanto a consistência dos índices derivados para o método CNDO/2, e igualmente justificada a extensão em suas aplicações a problemas mais complexos como processos farmacodinâmicos.

CAPÍTULO 3

O MÉTODO DA MOLÉCULA ISOLADA APLICADO AO ESTUDO DA ATIVIDADE BIOLÓGICA DE DROGAS

I. Introdução

Cerca de 100 anos atrás, Brown e Frazer⁽²⁷⁾ observaram que pequenas alterações na estrutura química de drogas levam a mudanças em suas atividades biológicas. Muita controvérsia surgiu desde então⁽²⁸⁾. Alguns consideravam a atividade biológica como dependente de efeitos "químicos" (estruturais), e outros como dependente de efeitos "físicos" (solubilidade, pressão de vapor, pKa, etc.). Com o tempo esta separação artificial foi se tornando cada vez mais difusa, graças principalmente aos progressos no entendimento das interações moleculares.

Em 1939, considerando a pressão de vapor de diversos gases de efeito anestésico, Ferguson pôde calcular suas concentrações narcóticas⁽²⁹⁾. A partir daí muitas correlações foram obtidas entre as atividades biológicas de várias famílias de drogas e grandezas ligadas à energia livre, ou mais precisamente ao potencial químico⁽³⁰⁾. Estas correlações de energia livre que implicitamente assumem que os processos biológicos envolvem situações de equilíbrio, tiveram um grande desenvolvimento resultando em vários modelos atualmente em uso, como a análise de Hansch, a análise de Free-Wilson, etc.⁽³¹⁾.

O aspecto farmacodinâmico da atividade biológica só pôde começar a ser estudado quantitativamente com o advento de métodos semi-empíricos para cálculos de orbital molecular, particularmente os que consideram todos os elétrons de valência, como o método de Hückel estendido, o método CNDO/2, etc.. O objetivo desejado seria o cálculo da interação entre a droga e o receptor. Porém o desconhecimento deste último, apesar de extensos trabalhos experimentais em biologia e bioquímica⁽³²⁾, impede que se aplique ao problema um procedimento do tipo do método da localização. Sendo assim os cálculos tiveram que ser feitos nas moléculas das drogas consideradas isoladamente. Obtendo em princípio como dado concreto apenas a energia total, a preocupação foi o cálculo de conformações e mapas conformacionais. Entretanto é claro que a conforma-

ção da molécula isolada pode ser bastante diferente daquela que a mesma toma quando em interação com o meio biológico; a própria acuracidade dos métodos utilizados para o cálculo pode ser posta em dúvida. Considerando ainda a energia total, outros fatos mais significativos podem também ser preditos, como por exemplo qual o isômero mais estável num equilíbrio tautomérico, etc. (33).

Enfoques do tipo do método da molécula isolada foram empregados muito esparsamente; muitos se ocupando apenas da distribuição de cargas na molécula. Dois trabalhos merecem especial atenção. O primeiro trata do estudo da ação anti-hipertensiva de benzotiadiazinas feito por Wohl (34) onde foi usado o método de Hückel estendido. Para o sistema π foram usados índices como as superdeslocalizabilidades, cargas localizadas, etc.. Os resultados foram muito bons do ponto de vista estatístico. O segundo foi um estudo feito por Peradejordi (35), da família das tetraciclinas, onde um conjunto de índices semelhante ao anterior foi empregado, com resultados igualmente bons.

Entretanto muitas críticas existem para todos estes tipos de enfoques, sendo as principais o significado dos índices e parâmetros utilizados, o excesso dos mesmos empregado nas regressões e a demasiada importância atribuída à análise estatística (33). Tudo isto revela simplesmente a inexistência de uma fundamentação teórica sólida para a atividade biológica. De fato, muitas das pesquisas feitas hoje em dia sobre os processos biológicos possui um alto grau de caráter especulativo (36).

De qualquer forma os cálculos teóricos possuem duas grandes vantagens potenciais sobre as correlações empíricas. A primeira é a possibilidade de se determinar propriedades sub-moleculares, como a distribuição de cargas nos diversos átomos, etc.. A segunda é o fato de os cálculos em uma molécula poderem ser realizados antes de sua síntese.

Com base em tudo isso, aqui será proposto um modelo teórico baseado no método da molécula isolada, para a atividade biológica de drogas. Nada será demonstrado. Como anteriormente, serão apresentadas hipóteses, que se verdadeiras deverão dar validade ao modelo e torná-lo útil na prática.

II. Extensão do método da molécula isolada para o estudo da atividade biológica de drogas

II.1. Introdução

Um modelo para a atividade biológica de drogas baseado na teoria quântica, para ser útil e significativo deve obedecer a algumas características gerais:

- Tentando explicar atividades biológicas que são grandes observáveis, o modelo deve ser baseado em quantidades observáveis. O momento dipolar e o campo elétrico ao redor da molécula são exemplos destas quantidades.

- Em segundo lugar, o modelo deve ser independente do formalismo particular no qual as funções de onda são expressas.

- Finalmente, os parâmetros utilizados devem fornecer um conjunto consistente de modelos físicos, úteis na interpretação dos resultados obtidos.

Uma molécula biologicamente ativa deve percorrer um complexo caminho até atingir o receptor e iniciar o metabolismo. O processo completo envolve várias etapas como dissolução, absorção, distribuição, penetração, interação com o receptor, metabolismo e excreção. Visivelmente o sucesso da droga numa etapa está vinculado ao seu comportamento na etapa anterior. E o sucesso da droga na atividade biológica como um todo está ligado a todo o complexo comportamento em cada uma das etapas, se é que podem ser completamente distinguidas uma das outras.

II.2. O método

Seja a molécula biologicamente ativa localizada em alguma etapa do processo farmacológico. Considere-se a divisão do sistema que interage em dois subsistemas: a molécula em estudo e todo o restante complexo biológico que a envolve e que será chamado o ambiente. A interação biológica em cada uma das etapas será considerada de baixa energia em relação à energia total da molécula. Será assumido que não ocorrerá reação química em nenhuma etapa do processo biológico, com exceção da última quando ocorrerá o metabolismo.

A idéia central é que o sucesso da droga em cada etapa dependerá do reconhecimento da mesma pelo ambiente em que está contida. Este reconhecimento está associado a um processo de medida, onde o instrumento de medida é o ambiente biológico e o objeto da

medida a molécula ativa. Sendo assim esta molécula pode ser encarada como uma coleção de observáveis. No decorrer das etapas os diversos ambientes irão reconhecendo a droga, que terá maior ou menor sucesso dependendo dos valores esperados dos observáveis. O metabolismo só ocorrerá após o reconhecimento por parte de todas as etapas anteriores, inclusive pelo receptor, e dependerá destas. Consequentemente o metabolismo em si não terá importância direta neste modelo.

O campo da aplicação da teoria da medida e observação em sistemas físicos é um dos que vêm recebendo mais atenções em biologia⁽³⁷⁾. O problema central que tem sido atacado é o da especificidade das interações biológicas.

Portanto o conjunto de valores esperados para os observáveis de uma droga definirá univocamente a sua atividade biológica. O problema reside portanto no cálculo e determinação de quais observáveis são importantes.

O desconhecimento exato dos ambientes biológicos não permite que atualmente se possa deduzir uma estrutura molecular completa com uma atividade específica. Também, um conjunto de observáveis com uma infinidade de elementos pode ser extraído de uma molécula. Uma única droga é portanto insuficiente para a determinação dos observáveis importantes. Para isto é necessário que se conheça a atividade de três ou mais drogas, e que se garanta que o mecanismo global envolvido na atividade seja o mesmo para todos. A maneira de garantir isto é através da síntese e teste de derivados da molécula inicial, onde um grupamento funcional seja substituído por outro, formando assim o conjunto, uma série homóloga⁽³⁸⁾.

II.3. O cálculo dos observáveis

Os observáveis calculados serão expressos por um conjunto de índices, os quais devem possuir significados físicos concretos e serem passíveis de interpretação e análise. Para isto somente serão considerados observáveis que se relacionem de uma forma ou de outra com a energia de interação da molécula da droga com o ambiente biológico em uma etapa genérica que precede o metabolismo. O cálculo destes será feito utilizando-se o método da molécula isolada.

Seja pois o ambiente infinitamente afastado da molécula

da droga, como se esta se encontrasse no centro de um buraco esférico de raio infinito. Deixando-se o sistema relaxar este evoluirá através do conjunto λ de parâmetros estruturais de λ_0 para λ_R , a situação real que ocorre no processo biológico. Supondo que para cada etapa os perfis de energia livre de quaisquer dos integrantes da série homóloga não se cruzem até λ_R , então todas as considerações do método da molécula isolada, que se encontram no capítulo 1 são válidas aqui. É importante notar que a situação que foi descrita não ocorre nos processos reais. É apenas uma maneira de se estimar as diferenças de energia de interação entre os componentes da série homóloga quando λ é igual a λ_R .

Surge um problema. Quando isolada, a molécula da droga adotará uma determinada conformação. É claro que a cada etapa, o ambiente biológico muda e conseqüentemente a conformação da molécula deverá variar de etapa a etapa. Para resolver isto, será adotada aqui a hipótese de Kier⁽³⁹⁾, chamada "reconhecimento remoto da conformação preferida". Esta hipótese foi testada teoricamente muitas vezes, já que experimentalmente é impossível, por seu autor com sucesso. Indica que existe sempre uma quantidade significativa de ligação entre uma molécula quando aproximada de outra desde o infinito, ambas nas conformações preferidas quando isoladas; sendo a energia de ligação aí envolvida sempre maior em módulo do que kT (onde T representa a temperatura ambiente, cerca de 310°K). Ainda mais, que a mudança de conformação para outras que não as preferidas por ambas quando isoladas, só é significativa para a ligação quando estão muito próximas uma da outra. O cálculo dos índices relacionados aos observáveis será feito a partir da função de onda da molécula da droga, isolada e sempre na conformação de menor energia. Isto será válido se λ' (ver equações (5) e (7)) pertencer ao intervalo de λ que satisfaz a hipótese de Kier.

II.4. Relação entre os índices e a atividade biológica

A atividade biológica para ser consistente com os índices considerados deve ser expressa por uma quantidade que possa se relacionar com a energia livre, como os logaritmos de constantes de velocidade, de equilíbrio, etc..

Até agora não se procurou definir o que é uma etapa do processo biológico. Aqui será utilizada apenas uma definição ope-

racional. Etapa \bar{i} é uma fase da interação da molécula da droga com o ambiente que pode ser explicada por apenas um índice ou expansão de índices que representem uma só perturbação. Esta definição entretanto não está muito distante da realidade, pois todas as reações estudadas no capítulo 2 podem então ser consideradas como reações que se processam em apenas uma etapa, o que é bastante razoável.

Sendo assim, seja a etapa i , que é explicada pelo conjunto de índices $X_{i,\mu}$ calculados da maneira indicada anteriormente para cada composto μ da série homóloga. Levando-se em consideração as aproximações do método da molécula isolada (ver cap. 1) uma transformação linear deste índice o relaciona à energia livre de interação da molécula do composto μ , $\Delta A_{i,\mu}$.

$$\Delta A_{i,\mu} = a_i \cdot X_{i,\mu} + b_i \quad (33)$$

Seja Γ_μ a atividade biológica do composto μ , proporcional à energia livre considerada desde a administração da droga até a interação com o receptor e conseqüente metabolismo. Esta pode ser escrita como uma soma das energias livres envolvidas em cada etapa i , $\Delta A_{i,\mu}$, acrescida das energias livres de interação entre as diversas etapas $\Delta A_{i,j,\mu}$.

$$\Gamma_\mu \propto \Delta A_\mu = \sum_i \Delta A_{i,\mu} + \sum_{i < j} \Delta A_{i,j,\mu} \quad (34)$$

Muitas etapas terão sempre a mesma energia livre $\Delta A_{i,\mu}$ para todos os compostos μ , com exceção de umas poucas representadas pelos subscritos k que diferenciarão uns compostos dos outros. São estas justamente que importam e fornecem subsídios para o entendimento do processo. Desprezando-se as energias livres de interação entre as etapas fica:

$$\Gamma_\mu \propto \Delta A_\mu = A_{\text{const.}} + \sum_k A_{k,\mu} \quad (35)$$

Aplicando-se a equação (33) em (35) fica:

$$\Gamma_\mu = b + \sum_k a_k \cdot X_{k,\mu} \quad (36)$$

Esta é a equação básica do método da molécula isolada,

generalizado para o estudo da atividade biológica de drogas.

II.5. Mudanças de mecanismo através da série homóloga

O conjunto de compostos pertencentes à série homóloga em estudo será o conjunto $\{\eta\}$. Eventualmente pode ocorrer que um subconjunto $\{\mu\}$ contido em $\{\eta\}$ possa ter suas atividades biológicas bem explicadas por uma equação envolvendo um número pequeno de índices. Se as atividades biológicas dos compostos da série que não pertencem a $\{\mu\}$ não forem bem explicadas por esta equação, é porque o mecanismo para estes foi alterado; ou seja há cruzamento dos perfis de energia livre destes com os de $\{\mu\}$. Isto pode ser causado, por exemplo, por fatores estéricos.

Para o método da molécula isolada este problema é praticamente insolúvel, a menos que esta mudança de mecanismo implique na adição de novas etapas ao processo global e ainda que estas etapas possam ser bem explicadas por novos índices a elas correspondentes. Isto só será possível se não houver interação entre estas novas etapas e as antigas. No caso de haver problemas estéricos isto é bem difícil de ocorrer, pois às vezes o substituinte volumoso impede que ocorra, por exemplo, uma etapa que corresponderia a uma interação localizada no receptor. Outras vezes se o substituinte é diminuto, algumas etapas podem ser criadas devido à facilidade com que o composto penetra em certas regiões do ambiente. Se o problema não é de natureza estérica, então talvez possa ser tratado.

III. Conclusão

Interpretando os índices que entrarem na melhor equação, não se deve atribuir aos mesmos importância apenas quanto à interação com um possível receptor. Pelo próprio conjunto de hipóteses iniciais, todas as etapas foram levadas em consideração, desde os efeitos do solvente, dissolução, etc., até a interação com o receptor. Os melhores índices refletem a importância ora das posições estratégicas da molécula como a carga localizada, ora de suas propriedades globais como o momento dipolar, no conjunto das etapas. É claro que determinado índice está melhor comprometido com uma etapa, ou mesmo com algumas etapas, do que com as restantes. Porém,

pela própria natureza do modelo não se poderá saber qual ou quais. O modelo fornece apenas uma idéia do mecanismo global envolvido. Por outro lado esta é sua grande vantagem, pois efeitos de solvente, etc., não precisam ser explicitamente considerados; desde que um conjunto completo de índices possa ser obtido.

É importante notar que todos os parâmetros experimentais utilizados nas correlações de energia livre são compatíveis com a forma da equação (35), e podem por isso ser empregados juntamente com os índices teóricos. Esta perspectiva abre grandes chances para o sucesso do método aqui exposto, já que a obtenção de um conjunto completo de índices é extremamente difícil. Entretanto, quando se interpretar equações mistas como estas, deve-se separar cuidadosamente os índices relacionados com o método da molécula isolada dos parâmetros experimentais. Os modelos físicos envolvidos são diferentes, embora possam ser complementares. Um outro ponto importante é que enquanto as correlações de energia livre baseadas em análises do tipo das de Hansch, Free-Wilson, etc.,⁽³¹⁾ tratam da parte da atividade biológica controlada por equilíbrio, as correlações obtidas pelo método da molécula isolada generalizado tratam tanto da parte controlada por equilíbrio quanto da parte de controle cinético.

CAPÍTULO 4

ESTUDO DA ATIVIDADE BIOLÓGICA DOS DERIVADOS DO CLORANFENICOL

I. Introdução

Alguns estudos têm sido feitos sobre as relações entre estrutura e atividade dos derivados do cloranfenicol (fig. 8). Isto é devido à importância destas drogas como agentes antibacterianos. Descoberta em 1948 por pesquisadores da Parke Davis Co. (40), esta droga já foi utilizada por mais de quarenta milhões de pessoas. Embora tenham sido encontrados, além de outros efeitos colaterais, alguns casos raros de anemia aplástica causados pelo seu uso, esta droga é ainda de grande importância no tratamento de certas doenças como a febre tifóide (41). Seu uso no Brasil é ainda generalizado devido principalmente ao seu baixo custo.

Um motivo do grande interesse nesta família de drogas é a possibilidade de diversas modificações na molécula inicial sem que sua atividade seja destruída. Estudos anteriores sobre o seu mecanismo de ação revelam que a parte que domina a atividade é o grupo propanodiol (41,42). Leves alterações aí resultam em completa perda de atividade. Os dois locais estratégicos para mudanças são: o substituinte na posição para no anel benzênico e o grupo dicloro metil. Hansch realizou um extenso estudo experimental sintetizando e testando 37 derivados (incluindo o composto original) com substituintes nestas duas posições (41).

A influência dos substituintes, no anel benzênico, que formam a série X (fig. 9), parece estar relacionada com o hidrogênio α . Experimentos feitos substituindo este hidrogênio por deutério revelaram que o novo derivado assim obtido retinha apenas 80% da atividade biológica inicial (43). Hansch sugeriu que estes substituintes exercem um importante papel na deslocalização do elétron resultante da formação de um radical causado pela remoção do hidrogênio α (41).

Utilizando um enfoque do tipo do método da molécula isolada Høltje e Kier, substituindo a molécula completa do cloranfenicol por uma menor de estrutura análoga, mostraram que nem a carga localizada no carbono benzílico, nem a mudança de energia asso-

FIGURA 8 : Cloranfenicol

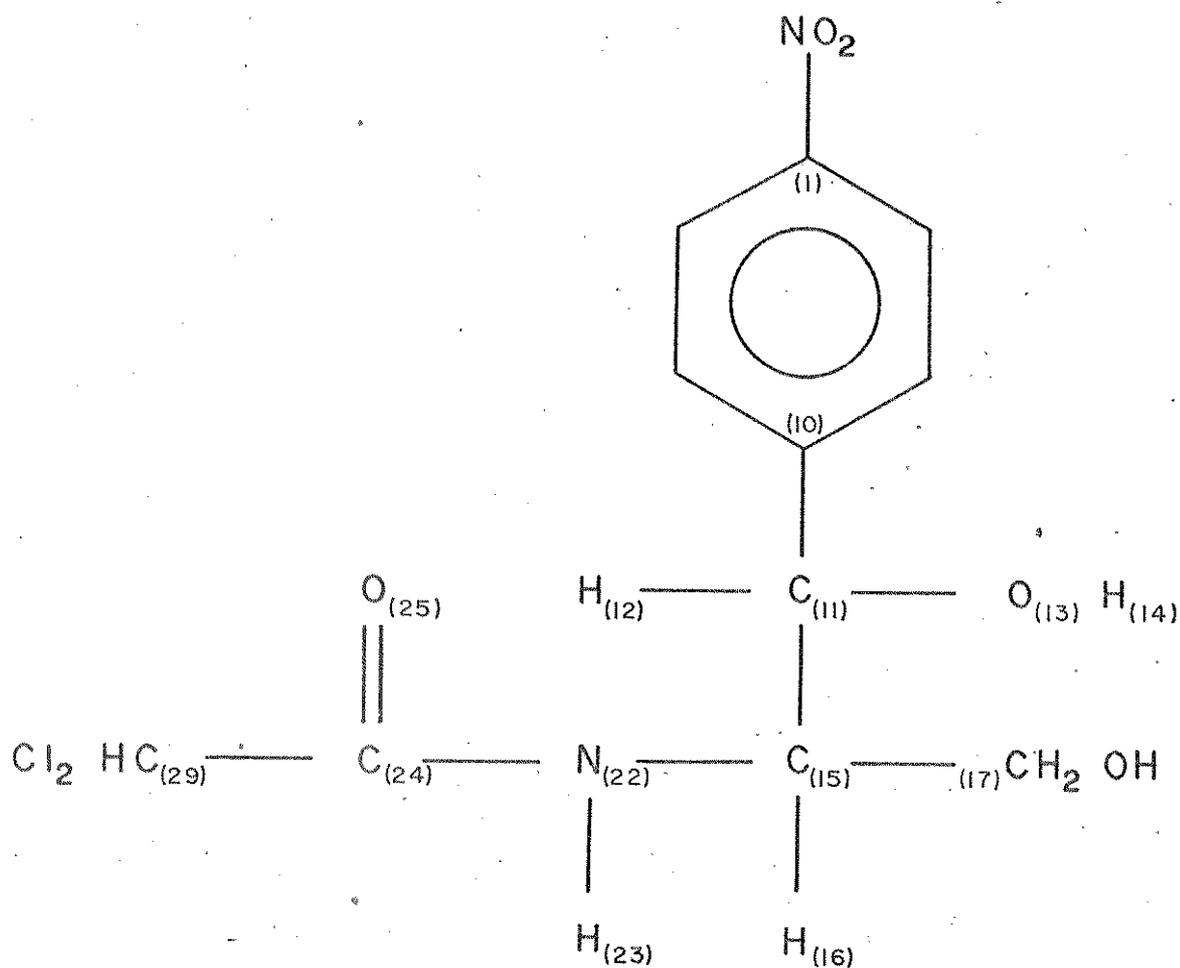
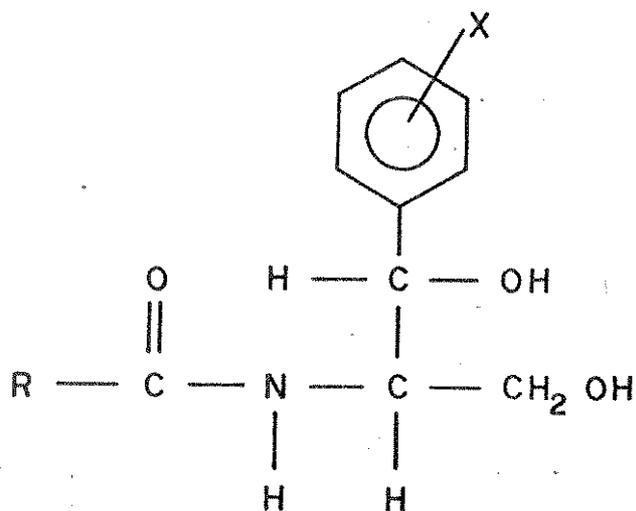


FIGURA 9 : Posições de substituição para as séries X e R.



ciada à formação do radical proposto por Hansch correlacionaram com a atividade. Eles propuseram ao invés disso que o anel benzênico substituído tem uma participação efetiva na interação com o receptor. Calculando então as energias de interação dos modelos do cloranfenicol com os vários substituintes e do triptofano pelo método de Claverie e Rein obtiveram um coeficiente de correlação de 0,914 para doze pontos⁽⁴²⁾.

Já os substituintes na cadeia amino acila lateral que formam a série R (fig. 9) possuem uma influência menos conhecida. Grupos volumosos não são desejáveis embora o parâmetro estérico de Taft⁽⁶⁾ em estudos empíricos não tenha correlacionado com a atividade. Parece, pelos estudos experimentais, que se existe algum efeito é intramolecular. Um grupamento removedor de elétrons é desejável mas aonde iria afetar a molécula não foi possível detectar pelos estudos experimentais.

Kier e Høitje fizeram um estudo conformacional do cloranfenicol (da molécula inicial com $R = \text{CHCl}_2$ e $X = \text{pNO}_2$) e obtiveram duas conformações com energias equivalentes^(42,44). Neste trabalho será utilizada a conformação nº 1 (fig. 10) que foi mantida constante em todas as séries a menos das trocas dos substituintes R e X. Desta maneira foram calculados, além do composto original, 13 derivados da série X e 11 da série R. Como medidas das atividades biológicas foram adotados os valores obtidos por Hansch et al.⁽⁴¹⁾.

II. Estudo da atividade biológica dos derivados da série X

II.1. Introdução

Foram calculados 14 compostos onde X é igual a NO_2 , SCH_3 , CN , mNO_2 , OCH_3 , Cl , $i\text{-Pr}$, C_6H_5 , H , COCH_3 , SO_2CH_3 , NH_2 , CONH_2 e NHCONH_2 todos em posição para com exceção do mNO_2 , na posição meta. As conformações destes substituintes foram consideradas de modo a serem concordantes com os resultados obtidos no capítulo 2. Desta maneira os grupos C_6H_5 , OCH_3 , COCH_3 e SCH_3 , (este último em comparação a OCH_3), foram calculados em conformações ortogonais ao anel. Já os substituintes meta e para NO_2 e NH_2 foram considerados coplanares com o mesmo. Para o grupo SO_2CH_3 foi mantida a mesma conformação do grupo SCH_3 , apenas adicionando-se os átomos de oxigênio.

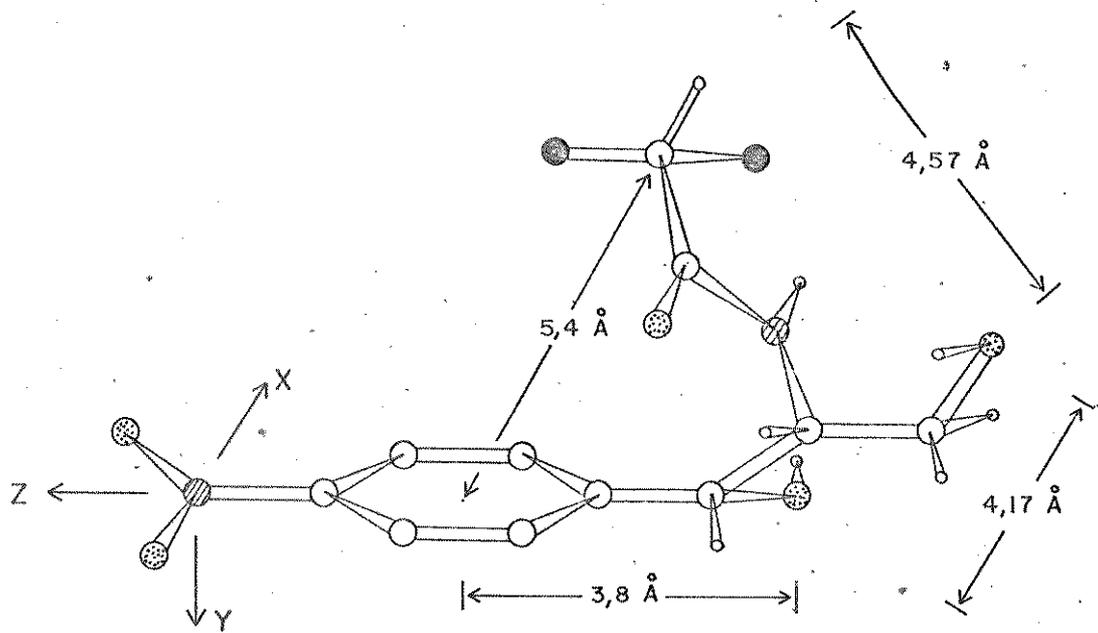


FIGURA 10 : Ilustração de uma das conformações mais estáveis do cloranfenicol utilizada para os cálculos .

O grupo CONH_2 foi calculado com a mesma conformação que apresenta no caso da benzamida onde seus átomos definem um plano que faz com o plano do anel um ângulo de 27° . Já o grupo NHCONH_2 foi considerado com seus átomos formando um plano, da mesma maneira que na uréia, perpendicular ao anel benzênico.

Foram calculados campos e potenciais eletrostáticos em várias posições porém apenas três serão aqui consideradas:

- posição 1: 3Å sobre o centro do anel benzênico e para fora da molécula.
- posição 2: 7Å na reta que une o carbono 10 ao carbono 1, a partir deste e para fora da molécula.
- posição 3: $2,5\text{Å}$ perpendicular à ligação entre o C11 e O13, passando pelo meio desta, paralelo ao eixo y e para fora da molécula.

Em princípio, pelas análises anteriores não havia efeito estérico associado ao substituinte X. Realmente os volumes destes substituintes, estimados a partir de raios covalentes, raios de Van der Waals, etc., apresentaram um coeficiente de correlação de somente 0,17 o que é absolutamente desprezível. Entretanto um resultado bastante interessante foi obtido. Considere-se o sentido dos eixos cartesianos como na figura 10 porém deslocando a origem do nitrogênio para o Carbono 1. Seja \bar{z} a maior das coordenadas z associadas aos átomos do substituinte que esteja sendo considerado. Foi possível, através da análise dos índices, separar os substituintes em dois grupos; aqueles com \bar{z} menor do que 3Å e os restantes.

II.2. Análise dos índices dos derivados com \bar{z} menor do que 3Å

Os derivados que se enquadram nesta categoria possuem X igual a NO_2 , CN , mNO_2 , Cl , H e NH_2 sendo suas atividades decrescentes nesta ordem. A grande característica deste conjunto é que suas atividades podem ser bem explicadas por regressões simples, ou seja, apenas uma etapa é diferenciadora dos membros da série.

Os melhores índices para este caso podem ser encontrados na tabela 10 e as regressões lineares simples na tabela 11.

O melhor índice foi a superdeslocalizabilidade eletrofílica no carbono 11, o carbono benzílico. Este índice diminui em valor absoluto enquanto a superdeslocalizabilidade nucleofílica,

TABELA 10

Atividades biológicas, Γ_X , e os índices mais importantes calculados para os derivados da série X que possuem \bar{z} menor do que $3\bar{A}$.

Grupo X	Γ_X	SE,C11	SN,C11	V(3)	V(1)	Sq1 _x
NO ₂	2,00	-4,450	12,84	-0,01707	0,01856	-0,2043
CN	1,29	-4,539	12,28	-0,02604	0,01084	-0,08301
mNO ₂	1,28	-4,550	12,20	-0,02920	0,00807	-0,1020
Cl	1,05	-4,574	12,07	-0,02990	0,00761	-0,06278
H	0,80	-4,588	12,00	-0,03104	0,00596	-0,005152
NH ₂	0,50	-4,635	11,73	-0,03601	0,00473	-0,02392

TABELA 11

Resultados de regressões lineares simples entre as atividades biológicas e os mais importantes índices calculados para os derivados da série X que possuem \bar{z} menor do que $3\bar{A}$.

Índice	a_1	a_0	R	R^2
SE,C11	+8,230	$3,865 \times 10^1$	0,994	0,987
SN,C11	1,363	$-1,545 \times 10^1$	0,989	0,979
V(3)	$7,878 \times 10^1$	3,376	0,976	0,952
V(1)	$9,825 \times 10^1$	$2,409 \times 10^{-1}$	0,957	0,915
Sq1 _x	-6,936	5,971	0,956	0,915

no mesmo carbono, aumenta à medida que aumenta a atividade. Como índice complementar a estes, o potencial eletrostático na posição 3 mostra um decréscimo da interação repulsiva, com uma carga negativa naquele local, com o aumento da atividade. Este tipo de evidência é forte o suficiente para se pensar que o que aqui ocorre é semelhante ao caso dos derivados do ácido benzóico (ver cap. 2), levando a crer na possibilidade de haver o despreendimento do hidrogênio 12 como um próton.

Infelizmente não foi derivado nenhum índice específico para o estudo de ataques ou formação de radicais. Entretanto, se tal fosse o caso, o derivado com X igual a NH_2 deveria ser mais ativo do que aquele com X igual a H já que qualquer substituinte é mais capaz de deslocalizar o elétron resultante da formação de radicais do que o hidrogênio⁽⁴¹⁾.

A soma das cargas de todos os átomos do substituinte X correlacionou bem, indicando que um grupamento fortemente eletro-negativo é desejável. Este deslocalizaria o par de elétrons resultante da libertação do próton.

O potencial eletrostático na posição 1, sobre o centro do anel, apresentou boa correlação, em coerência com o tratamento de Høltje e Kier⁽⁴²⁾.

Desta maneira, com apenas regressões simples sendo altamente satisfatórias, o mecanismo revelado pelos índices parece ser, não a formação de um radical mas, a libertação do hidrogênio α na formação de um próton.

A introdução de grupamentos como o OCH_3 , com \bar{z} igual ou maior que 3Å abaixa bastante o coeficiente de correlação, indicando assim, nestes casos, uma possível mudança de mecanismo. Para estes um tratamento generalizado deverá ser feito.

II.3. Análise dos índices de todos os derivados calculados

Com a inclusão dos outros derivados os coeficientes de correlação de todos os índices baixaram muito. Para tratar o problema foi então necessário o emprego de regressões múltiplas. Os índices nelas utilizados, bem como as atividades biológicas dos diversos derivados, encontram-se na tabela 12. A tabela 13 traz os dados estatísticos para as regressões simples referentes àqueles índices.

TABELA 12

Atividades biológicas, Γ_X , e os índices mais importantes calculados para os derivados da série X.

Grupo X	Γ_X	$E_z(2)$	D_{xz}	D_{yz}	$Sq^{1020,H21}$	SE,C24	SN,025	$\Pi_{N22,C24}$	$S_{-1,H12}$	$S_{+1,H23}$
NO ₂	2,00	-2,115x10 ⁻³	3,178	2,328	-1,059x10 ⁻¹	-3,898	6,338	7,754x10 ⁻¹	-2,795x10 ⁻²	6,996x10 ⁻³
SCH ₃	1,71	-0,093x10 ⁻³	3,137	4,700	-1,104x10 ⁻¹	-3,951	5,960	7,804x10 ⁻¹	-3,828x10 ⁻³	6,484x10 ⁻³
CN	1,29	-1,252x10 ⁻³	3,151	2,221	-1,090x10 ⁻¹	-3,933	6,081	7,791x10 ⁻¹	-4,201x10 ⁻²	8,075x10 ⁻³
mNO ₂	1,28	-0,419x10 ⁻³	3,034	2,035	-1,100x10 ⁻¹	-3,946	5,960	7,808x10 ⁻¹	-3,289x10 ⁻³	-0,123x10 ⁻³
OCH ₃	1,21	-0,135x10 ⁻³	3,133	8,578x10 ⁻¹	-1,111x10 ⁻¹	-3,950	5,960	7,822x10 ⁻¹	-5,951x10 ⁻²	0,168x10 ⁻³
Cl	1,05	-0,273x10 ⁻³	3,136	2,133	-1,103x10 ⁻¹	-3,948	5,981	7,805x10 ⁻¹	-5,688x10 ⁻²	0,723x10 ⁻³
iPr.	1,03	0,074x10 ⁻³	3,170	2,226	-1,113x10 ⁻¹	-3,958	5,912	7,818x10 ⁻¹	-5,154x10 ⁻²	0,249x10 ⁻³
C ₆ H ₅	1,01	-0,626x10 ⁻³	3,301	2,212	-1,109x10 ⁻¹	-3,955	5,936	7,814x10 ⁻¹	-4,452x10 ⁻²	0,240x10 ⁻³
H	0,60	-0,013x10 ⁻³	3,132	2,102	-1,106x10 ⁻¹	-3,953	5,946	7,807x10 ⁻¹	-3,364x10 ⁻²	0,245x10 ⁻³
COCH ₃	0,76	-0,472x10 ⁻³	3,133	-1,290	-1,098x10 ⁻¹	-3,951	5,970	7,789x10 ⁻¹	-3,203x10 ⁻²	1,560x10 ⁻³
SO ₂ CH ₃	0,75	-1,066x10 ⁻³	2,714	1,189	-1,073x10 ⁻¹	-3,933	6,075	7,755x10 ⁻¹	-3,353x10 ⁻³	5,088x10 ⁻³
NH ₂	0,50	0,433x10 ⁻³	3,120	2,069	-1,126x10 ⁻¹	-3,970	5,841	7,836x10 ⁻¹	-7,637x10 ⁻²	0,053x10 ⁻³
CONH ₂	-0,13	-0,363x10 ⁻³	0,216	7,301x10 ⁻¹	-1,093x10 ⁻¹	-3,947	5,983	7,785x10 ⁻¹	-3,491x10 ⁻²	7,244x10 ⁻³
NHCONH ₂	-0,66	2,072x10 ⁻³	3,140	-4,972x10 ⁻¹	-1,111x10 ⁻¹	-3,948	5,970	7,829x10 ⁻¹	-5,168x10 ⁻¹	6,712x10 ⁻¹

TABELA 13

Resultados de regressões lineares simples entre as atividades biológicas e os mais importantes índices calculados para os derivados da série X.

Índice	T	$a_1 \pm \delta a_1$	a_0	δa_0	R	R^2	F
$E_z(2)$	-3,64	$-5,260 \times 10^2 \pm 1,447 \times 10^2$	$7,404 \times 10^{-1}$	0,49	0,724	0,524	13,22
D_{xz}	1,73	$3,880 \times 10^{-1} \pm 2,238 \times 10^{-1}$	$-2,279 \times 10^{-1}$	0,63	0,448	0,200	3,01
D_{yz}	2,91	$3,069 \times 10^{-1} \pm 1,054 \times 10^{-1}$	$3,955 \times 10^{-1}$	0,54	0,643	0,414	8,47
$Sq^{1020,H21}$	1,38	$1,470 \times 10^2 \pm 1,068 \times 10^2$	$1,706 \times 10^1$	0,66	0,369	0,136	1,89
$SE,C24$	1,65	$1,757 \times 10^1 \pm 1,065 \times 10^1$	$7,023 \times 10^1$	0,64	0,430	0,185	2,72
$SN,025$	1,69	2,584 $\pm 1,529$	$-1,459 \times 10^1$	0,64	0,439	0,192	2,86
$\Pi_{N22,C24}$	-1,24	$-9,338 \times 10^1 \pm 7,530 \times 10^1$	$7,375 \times 10^1$	0,67	0,337	0,114	1,54
$S_{-1,H12}$	3,27	3,583 $\pm 1,096$	1,153	0,51	0,686	0,471	10,69
$S_{+1,H23}$	-3,03	$-2,505 \pm 8,280 \times 10^{-1}$	1,027	0,53	0,658	0,433	9,15

O melhor índice, considerado isoladamente para todos os derivados, foi o componente z do campo elétrico na posição 2, Eq. (2), com um coeficiente de correlação de 0.72. Este fato mostra uma importante interação neste lugar, evidenciando que o tamanho do substituinte pode ter um papel significativo no mecanismo. Isto mostra também que a interação ali é com um momento dipolar que aponta para a molécula na direção do eixo z.

As melhores equações com dois e três índices são aquelas que consideram E_z (2) e os elementos do tensor de polarizabilidade D_{xz} , na de dois índices, e D_{yz} na de três. Os dados estatísticos para estas equações encontram-se na tabela 14. Sendo Γ_X a atividade biológica, escrita como função linear dos índices, então:

$$\Gamma_X = f |E_z(2) ; D_{xz}| \quad (37)$$

$$\Gamma_X = f |E_z(2) ; D_{xz} ; D_{yz}| \quad (38)$$

A equação (38) é estatisticamente bastante significativa. Indica para $E_z(2)$ o mesmo que a regressão simples e para D_{xz} e D_{yz} que ambos aumentam quando a atividade aumenta e ainda, pela análise dos coeficientes de regressão, que o aumento de ambos é igualmente importante. A interpretação dos elementos cruzados do tensor de polarizabilidade fornece subsídios para o estudo da conformação apresentada pelos substituintes e as atividades dos derivados correspondentes. Em uma molécula complicada como o cloranfenicol esta análise não é óbvia e deve ser feita à parte com um substituinte como o fenil, comparando os ângulos entre os anéis com sua influência nos elementos cruzados do tensor e daí tirar meios para a análise. Infelizmente este estudo ainda não foi feito.

Quando se procurou equações múltiplas que levassem em consideração quatro e cinco índices, um conjunto bem diferente destes foi encontrado. São as seguintes as melhores equações obtidas; onde Γ_X está escrita como função linear dos índices:

$$\Gamma_X = f |S_{-1}, H12 ; SE, C24 ; D_{xz} ; \Pi_{N22, C24}| \quad (39)$$

$$\Gamma_X = f |SN, O25 ; S_{-1}, H12 ; Sq1 O20, H21 ; D_{xz} ; S_{+1}, H23| \quad (40)$$

Estatisticamente estas equações são significantes, como

se pode deduzir dos parâmetros encontrados na tabela 14. Fato importante é a conservação, nestas, do elemento D_{xz} do tensor de polarizabilidade.

Pela primeira vez ocorre o aparecimento de índices de fronteira. Entretanto a interpretação destes é ainda obscura por causa dos motivos expostos anteriormente. É significativo o fato de aparecerem vários índices referentes à cadeia amino acila lateral como SE,C24, $\Pi_{N22,C24}$, SN,O25 e $S_{+1}H23$. Isto talvez indique a importância destas posições no mecanismo global.

A verdade é que observando-se os valores dos índices que entram nas equações (39) e (40), excluídos os de fronteira, verifica-se que eles quase não variam dentro da série. Isto quer dizer que as diferenças de energias de interação por eles preconizadas são baixas, podendo ser absorvidas pela variação de entropia nos estágios iniciais. Desta maneira a interação com o solvente, por exemplo, pode sobrepujá-las.

A conclusão que se pode tirar é que as equações (39) e (40) não possuem, pelo menos em princípio, significado químico. Se isto é verdade, não se conseguirá com as mesmas prever atividades de compostos não utilizados em sua parametrização. Se, pelo contrário, as previsões derem certo será preciso um estudo mais minucioso de suas implicações. Como ainda não foi testada nenhuma previsão até o momento, fica o registro destas equações como referência para análises posteriores.

II.4. Conclusão

Fatos relevantes foram levantados pela análise dos índices. A importância do carbono 11 com uma possível libertação do hidrogênio 12 na forma de próton e o caráter bastante dependente de interações eletrostáticas que possui a atividade destas drogas não podem ser desprezados. Igualmente significativa é a possibilidade de influência de efeitos estéricos no mecanismo global. Embora essa influência seja facilmente compreendida, ela certamente está ligada aos elementos D_{xz} e D_{yz} do tensor de polarizabilidade.

Todos estes resultados implicam em que os cálculos devem ser feitos na molécula completa e não em modelos que reproduziriam apenas algumas partes da mesma.

TABELA 14

Parâmetros estatísticos para as equações (37), (38), (39) e (40), resultantes da análise de regressão linear múltipla entre as atividades biológicas e alguns índices calculados para os derivados da série X.

Equação (37)

Número de pontos: 14

$$a_0 = -4,646 \times 10^{-1} \quad R = 0,867 \quad R^2 = 0,751 \quad F = 16,59 \quad \delta a_0 = 0,37$$

Índice	T	$a_1 \pm \delta a_1$
$E_z(2)$	-4,93	$-5,396 \times 10^2 \pm 1,094 \times 10^2$
D_{xz}	3,17	$4,131 \times 10^{-1} \pm 1,305 \times 10^{-1}$

Equação (38)

Número de pontos: 14

$$a_0 = -5,316 \times 10^{-1} \quad R = 0,937 \quad R^2 = 0,877 \quad F = 23,86 \quad \delta a_0 = 0,27$$

Índice	T	$a_1 \pm \delta a_1$
$E_z(2)$	-5,41	$-4,573 \times 10^2 \pm 8,449 \times 10^1$
D_{xz}	3,47	$3,420 \times 10^{-1} \pm 9,857 \times 10^{-2}$
D_{yz}	3,21	$1,818 \times 10^{-1} \pm 5,662 \times 10^{-2}$

TABELA 14 - Continuação

Equação (39)

Número de pontos: 14

 $a_0 = 3,821$ $R = 0,965$ $R^2 = 0,930$ $F = 30,18$ $\delta a_0 = 0,22$

Índice	T	$a_1 \pm \delta a_1$	
$S_{-1}, H12$	8,08	4,607	$\pm 5,700 \times 10^{-1}$
D_{xz}	3,86	$3,346 \times 10^{-1}$	$\pm 8,659 \times 10^{-2}$
SE.C24	4,47	$3,356 \times 10^1$	$\pm 7,513$
$\Pi_{N22,C24}$	2,88	$1,652 \times 10^2$	$\pm 5,738 \times 10^1$

Equação (40)

Número de pontos: 14

 $a_0 = -1,192 \times 10^2$ $R = 0,983$ $R^2 = 0,967$ $F = 46,83$ $\delta a_0 = 0,15$

Índice	T	$a_1 \pm \delta a_1$	
SN,025	6,10	9,187	$\pm 1,507$
$S_{-1}, H12$	5,09	$1,555 \times 10^1$	$\pm 3,054$
$Sq1_{020,H21}$	-4,95	$-5,910 \times 10^2$	$\pm 1,194 \times 10^2$
D_{xz}	4,04	$2,713 \times 10^{-1}$	$\pm 6,718 \times 10^{-2}$
$S_{+1}, H23$	3,74	7,838	$\pm 2,097$

TABELA 15

Comparação entre os valores das atividades biológicas experimentais, Γ_X , e os calculados para os derivados da série X pelas equações (37), (38), (39) e (40).

Grupo X	Γ_X	Eq. (37)	Eq. (38)	Eq. (39)	Eq. (40)
NO ₂	2,00	1,99	1,95	2,01	2,06
SCH ₃	1,71	0,88	1,44	1,16	1,59
CN	1,29	1,51	1,52	1,37	1,30
mNO ₂	1,28	1,01	1,07	1,36	1,30
OCH ₃	1,21	0,90	0,76	1,21	1,08
Cl	1,05	0,98	1,05	1,03	0,85
iPr	1,03	0,80	0,92	0,93	0,89
C ₆ H ₅	1,01	1,24	1,29	1,06	1,07
H	0,80	0,84	0,93	0,99	1,06
COCH ₃	0,76	1,08	0,52	0,79	0,88
SO ₂ CH ₃	0,75	1,23	1,10	0,82	0,69
NH ₂	0,50	0,59	0,71	0,70	0,62
CONH ₂	-0,13	-0,18	-0,16	-0,14	-0,12
NHCONH ₂	-0,66	-0,29	-0,50	-0,77	-0,66

III. Estudo da atividade biológica dos derivados da série R

Foram calculados 12 compostos onde R é igual a CF_3 , CHCl_2 , CH_2Cl , CHClMe , CHF_2 , CH_2F , CHMe_2 , CCl_3 , Pr, Me, CH_2CN e C_6H_5 . No cloranfenicol ($\text{R} = \text{CHCl}_2$) os átomos do cloro ocupam direções determinadas no espaço em relação ao restante da molécula na conformação utilizada (fig. 10). Estas direções foram mantidas em toda a série. Não se podendo realizar análises conformacionais cuidadosas para cada um dos substituintes, estes foram considerados nas conformações que em princípio seriam as mais razoáveis. Desta maneira o fenil foi calculado de tal forma que o plano por ele definido seccionasse o plano do anel segundo uma reta paralela ao eixo do x. Nos substituintes CHF_2 , CHMe_2 e CHClMe o hidrogênio foi mantido na posição original e assim por diante.

Da mesma maneira que nas correlações obtidas por Hansch et al. (41) para o derivado com R igual a CHF_2 a atividade experimental apresentou grandes desvios, sendo sempre menor do que as calculadas. Por isso ele foi retirado das regressões efetuadas.

Vários índices foram obtidos, porém os campos elétricos e os potenciais calculados para vários pontos não correlacionaram de forma alguma indicando que a influência dos substituintes R não é na parte de controle eletrostático. Também não foi observada influência alguma de fatores relacionados a problemas estéricos. Os valores dos melhores índices, bem como as regressões entre estes e as atividades experimentais, se encontram respectivamente nas tabelas 16 e 17.

O melhor índice considerado isoladamente foi o componente μ_x do momento dipolar, que diminui o seu valor absoluto com o aumento da atividade. Sua variação na série é enorme, o que mostra a sua grande significância. Um substituinte desejável, de acordo com este índice, seria do tipo simétrico como CF_3 , CCl_3 , etc.

Sendo as correlações entre as atividades e apenas um índice muito baixas, foi necessária a análise de regressão múltipla. Nesta salientaram-se os seguintes índices: P_x ; $S_{+3,C29}$; $q_{1,C29}$; D_{yz} ; $q_{1,C10}$ e $\Pi_{C15,N22}$. As melhores equações, escritas como funções lineares dos índices, foram:

$$\Gamma_R = f |S_{+3,C29} ; q_{1,C29}| \quad (41)$$

TABELA 16

Atividades biológicas, Γ_R , e os índices mais importantes calculados para os derivados da série R.

Grupo R	Γ_R	P_x	D_{yz}	$S_{+3,C29}$	q^1_{C29}	q^1_{C10}	$\Pi_{C15,N22}$
CF ₃	2,24	$-2,357 \times 10^{-1}$	-1,794	$6,423 \times 10^{-1}$	$5,562 \times 10^{-1}$	$2,784 \times 10^{-2}$	$6,371 \times 10^{-1}$
CHCl ₂	2,00	$-1,365 \times 10^{-1}$	2,328	3,414	$1,752 \times 10^{-2}$	$3,087 \times 10^{-2}$	$6,432 \times 10^{-1}$
CH ₂ Cl	1,71	-1,116	$-2,768 \times 10^{-1}$	3,610	$-3,716 \times 10^{-2}$	$3,195 \times 10^{-2}$	$6,439 \times 10^{-1}$
CHClMe	1,47	-2,610	-4,270	2,254	$-1,617 \times 10^{-3}$	$3,195 \times 10^{-2}$	$6,430 \times 10^{-1}$
CHF ₂	1,30	$1,399 \times 10^{-2}$	-1,386	$5,827 \times 10^{-1}$	$3,584 \times 10^{-1}$	$2,919 \times 10^{-2}$	$6,400 \times 10^{-1}$
CH ₂ F	1,16	-1,009	-1,537	$2,168 \times 10^{-1}$	$1,432 \times 10^{-1}$	$3,097 \times 10^{-2}$	$6,424 \times 10^{-1}$
CHMe ₂	0,88	-2,155	-1,227	$3,899 \times 10^{-3}$	$-2,868 \times 10^{-2}$	$3,241 \times 10^{-2}$	$6,450 \times 10^{-1}$
CCl ₃	0,75	$-5,435 \times 10^{-1}$	$-6,068 \times 10^{-1}$	$5,831 \times 10^{-1}$	$6,345 \times 10^{-2}$	$3,048 \times 10^{-2}$	$6,415 \times 10^{-1}$
Pr	0,71	-2,197	-1,463	$3,214 \times 10^{-3}$	$-6,177 \times 10^{-2}$	$3,254 \times 10^{-2}$	$6,449 \times 10^{-1}$
Me	0,48	-2,176	-1,560	$7,680 \times 10^{-3}$	$-1,001 \times 10^{-1}$	$3,233 \times 10^{-2}$	$6,445 \times 10^{-1}$
CH ₂ CN	0,14	-2,842	-7,711	$3,421 \times 10^{-1}$	$-6,426 \times 10^{-2}$	$3,110 \times 10^{-2}$	$6,423 \times 10^{-1}$
C ₆ H ₅	-0,09	-2,273	$-1,671 \times 10^1$	$1,535 \times 10^{-2}$	$-4,136 \times 10^{-2}$	$3,261 \times 10^{-2}$	$6,456 \times 10^{-1}$

TABELA 17

Resultados de regressões lineares simples entre as atividades biológicas e os mais importantes índices calculados para os derivados da série R. O derivado com R = CHF₂ não foi considerado.

Índice	T	$a_1 \pm \delta a_1$	a_0	δa_0	R	R ²	F
P _x	2,95	$5,340 \times 10^{-1} \pm 1,809 \times 10^{-1}$	1,880	0,56	0,701	0,492	8,71
D _{yz}	2,64	$9,639 \times 10^{-2} \pm 3,655 \times 10^{-2}$	1,346	0,59	0,660	0,436	6,95
S _{+3,C29}	2,66	$3,565 \times 10^{-1} \pm 1,340 \times 10^{-1}$	$6,814 \times 10^{-1}$	0,59	0,664	0,440	7,08
q ¹ C ₂₉	2,91	2,493	$9,400 \times 10^{-1}$	0,63	0,611	0,373	5,36
q ¹ C ₁₀	-2,25	$-3,199 \times 10^2 \pm 1,421 \times 10^2$	$1,108 \times 10^1$	0,63	0,600	0,360	5,07
π _{C15,N22}	-2,07	$-1,794 \times 10^2 \pm 8,690 \times 10^1$	$1,164 \times 10^2$	0,65	0,567	0,322	4,26

$$\Gamma_R = f |S_{+3,C29} ; q^1_{C29} ; D_{yz}| \quad (42)$$

$$\Gamma_R = f |S_{+3,C29} ; q^1_{C29} ; D_{yz} ; q^1_{C10}| \quad (43)$$

$$\Gamma_R = f |S_{+3,C29} ; q^1_{C29} ; D_{yz} ; \mu_x ; \Pi_{C15,N22}| \quad (44)$$

Os parâmetros estatísticos para estas equações, bem como os valores das atividades por eles calculadas, se encontram respectivamente nas tabelas 18 e 19.

O fato que logo salta à vista é a importância da superdeslocalizabilidade nucleofílica de fronteira onde foi utilizado o terceiro orbital molecular a partir do LUMO, inclusive. Esta possui uma grande variação através da série como se pode ver na tabela 16. O orbital molecular +3 é parcialmente localizado no grupo R e nos orbitais $2 P_y$ e $2 P_z$ dos átomos C29, O25 e N22 e se mantém mais ou menos constante através de toda a série. Funciona portanto como o LUMO para o grupo R. A sua correlação com a atividade em companhia dos outros índices não pode ser considerada aleatória.

A carga líquida no carbono 29, outro índice significativo, mostra a importância deste átomo de carbono no processo global. Este índice é negativo para os derivados menos ativos e chega a se tornar positivo para os mais ativos.

Novamente a presença do elemento D_{yz} do tensor de polarizabilidade, aumentando o seu valor (se tornando menos negativo) com o aumento da atividade, mostra a importância deste índice. Está claro que o que ele representa merece um estudo mais aprofundado.

A carga localizada no carbono 10 apresenta também uma variação aceitável através da série, embora menor do que as variações dos outros. Este índice é sempre positivo, diminuindo de valor para os derivados mais ativos e possuindo nas regressões simples um coeficiente de regressão, a_1 , negativo. Entretanto, na equação (43) o coeficiente a_1 é positivo indicando que quanto maior a carga positiva ali localizada maior será a atividade. Este fato é concordante com a hipótese da libertação do hidrogênio 12 na forma de próton.

A polarizabilidade mútua entre C15 e N22 apresenta uma variação muito pequena através da série. Desta maneira a equação (44), embora altamente significativa do ponto de vista estatístico,

TABELA 18

Parâmetros estatísticos para as equações (41), (42), (43) e (44), resultantes da análise de regressão linear múltipla entre as atividades biológicas e alguns índices calculados para os derivados da série R. O derivado com R = CHF₂ não foi considerado.

Equação (41)

Número de pontos: 11

$$a_0 = 5,578 \times 10^{-1} \quad R = 0,925 \quad R^2 = 0,855 \quad F = 23,61 \quad \delta a_0 = 0,32$$

Índice	T	$a_1 \pm \delta a_1$
S ₊₃ ,C29	5,16	$3,734 \times 10^{-1} \pm 7,238 \times 10^{-2}$
q ¹ _{C29}	4,79	$2,632 \pm 5,498 \times 10^{-1}$

Equação (42)

Número de pontos: 11

$$a_0 = 8,000 \times 10^{-1} \quad R = 0,975 \quad R^2 = 0,950 \quad F = 44,19 \quad \delta a_0 = 0,20$$

Índice	T	$a_1 \pm \delta a_1$
q ¹ _{C29}	6,66	$2,357 \pm 3,540 \times 10^{-1}$
S ₊₃ ,C29	6,05	$3,009 \times 10^{-1} \pm 4,971 \times 10^{-2}$
D _{yz}	3,64	$4,985 \times 10^{-2} \pm 1,371 \times 10^{-2}$

TABELA 18 - Continuação

Equação (43)

Número de pontos: 11

$$a_0 = -7,277 \quad R = 0,992 \quad R^2 = 0,984 \quad F = 89,64 \quad \delta a_0 = 0,12$$

Índice	T	$a_1 \pm \delta a_1$
$S_{+3}, C29$	10,22	$3,185 \times 10^{-1} \pm 3,117 \times 10^{-2}$
q^1_{C29}	7,55	$4,099 \pm 5,433 \times 10^{-1}$
D_{yz}	6,61	$5,838 \times 10^{-2} \pm 8,826 \times 10^{-3}$
q^1_{C10}	3,50	$2,554 \times 10^2 \pm 7,287 \times 10^1$

Equação (44)

Número de pontos: 11

$$a_0 = -9,035 \times 10^1 \quad R = 0,997 \quad R^2 = 0,995 \quad F = 183,0 \quad \delta a_0 = 0,08$$

Índice	T	$a_1 \pm \delta a_1$
$S_{+3}, C29$	16,25	$3,499 \times 10^{-1} \pm 2,153 \times 10^{-2}$
q^1_{C29}	12,28	$4,535 \pm 3,694 \times 10^{-1}$
D_{yz}	10,86	$6,718 \times 10^{-2} \pm 6,200 \times 10^{-3}$
$\Pi_{C15, N22}$	5,54	$1,412 \times 10^2 \pm 2,546 \times 10^1$
P_x	-4,19	$-1,817 \times 10^{-1} \pm 4,340 \times 10^{-2}$

TABELA 19

Comparação entre os valores das atividades biológicas experimentais, Γ_R , e os calculados para os derivados da série R pelas equações (41), (42), (43) e (44). O derivado com $R = \text{CHF}_2$ não foi considerado.

Grupo R	Γ_R	Eq.(41)	Eq.(42)	Eq.(43)	Eq.(44)
CF_3	2,24	2,26	2,21	2,21	2,26
CHCl_2	2,00	1,88	1,98	1,90	1,91
CH_2Cl	1,71	1,81	1,78	1,86	1,84
CHClMe	1,47	1,40	1,26	1,34	1,40
CH_2F	1,16	1,02	1,13	1,20	1,14
CHMe_2	0,88	0,48	0,67	0,81	0,89
CCl_3	0,75	0,94	1,09	0,92	0,76
Pr	0,71	0,40	0,58	0,70	0,71
Me	0,48	0,30	0,49	0,48	0,48
CH_2CN	0,14	0,52	0,37	0,06	0,15
C_6H_5	-0,09	0,45	-0,13	-0,04	-0,09

não possui um significado químico muito grande.

O fato de o derivado com $R = \text{CHF}_2$ ter apresentado desvios negativos e a grande importância do carbono 29 não devem ser totalmente independentes. Isto pode ser atribuído ao efeito Hine⁽⁴⁵⁾. Este efeito indica que em qualquer reação em que ocorra mudança de hibridização do carbono, de sp^3 para sp^2 , os substituintes α -flúor e α -alcoxi (não foi utilizado nenhum deste tipo) diminuem tanto a velocidade da reação quanto a constante de equilíbrio, ou aumentam ambas de um valor menor do que seria de se esperar a partir de seus efeitos indutivos. Este efeito já foi verificado como sendo muito grande para um carbono com dois átomos de flúor e um hidrogênio, no caso da remoção do hidrogênio para que se forme um carbânio. O método da molécula isolada não pode portanto levar isto em consideração. A hipótese de Hansch de que poderia ocorrer uma remoção metabólica do hidrogênio pertencente ao grupo CHF_2 , apenas para este, parece não corresponder aos resultados aqui obtidos⁽⁴¹⁾.

Uma grande objeção ao índice D_{yz} , dependente da conformação dos substituintes R entre outros fatores, pode ser a conformação arbitrária dada aos grupos R. Para um estudo mais profundo seria necessário que se levasse estes efeitos em consideração. De qualquer forma as correlações obtidas para a série R foram bem superiores às conseguidas para a série X, e isto foi devido grandemente à inesperada importância do carbono 29 no mecanismo global de ação. A melhor equação, desde que se aceite o índice $S_{+3,C29}$ como válido, é a equação (43). É possível que esta desempenhe um papel importante na predição da atividade de derivados da série R.

IV. Conclusão

Por todos os resultados obtidos até agora, acredita-se que tenha sido demonstrada a validade do método da molécula isolada como um método geral.

Sobre os índices de fronteira, é indicativo o fato de que nenhum deles foi importante para os sistemas estudados no capítulo 2. A grande característica desses sistemas é que são situações de equilíbrio. Várias etapas da atividade biológica de drogas podem ser situações de equilíbrio, e devem sê-lo, mas também pode ser que existam algumas poucas que não se enquadrem nesta categoria. É possível que o índice $S_{+3,C29}$, o único índice de fron-

teira relevante, explique uma destas etapas não controladas por equilíbrio. Esta suposição se baseia na hipótese de que os índices de fronteira resultam não de aproximações aos índices totais, o que não é válido, mas de perturbações dependentes do tempo. Esta hipótese deverá ser investigada em trabalhos posteriores.

Algumas suposições foram levantadas para o caso específico do cloranfenicol, de maneira cuidadosa e que não podem ser desprezadas.

- A existência de efeitos relacionados com problemas estéricos para os derivados da série X.

- A importância das interações eletrostáticas na parte do mecanismo global que diferencia os derivados da série X.

- Ausência de efeitos relacionados com problemas estéricos na série R (a menos daqueles que dizem respeito ao índice D_{yz}).

- Grande importância do carbono 29 na parte do mecanismo global que diferencia os derivados da série R.

- Presença de um possível efeito Hine no carbono 29, pertencente ao grupo R.

Todas estas hipóteses sugerem estudos posteriores como possibilidades de equilíbrios tautoméricos, etc.. Talvez no futuro, o método da molécula isolada estendido a formalismos para cálculos de orbital molecular que incluam todos os elétrons de valência, não são o CNDO mas outros como INDO⁽¹⁰⁾, MINDO⁽⁴⁶⁾, etc., seja o primeiro enfoque para o estudo da atividade biológica de drogas; tanto para prever o comportamento de compostos ainda não sintetizados, como também para fornecer informações que traduzidas em hipóteses poderiam vir a ser objeto de confirmações posteriores tanto teóricas quanto experimentais.

APÊNDICE

DERIVAÇÃO DOS ÍNDICES PARA O FORMALISMO CNDO

I. Introdução

O Hamiltoniano para uma molécula com N_{μ} átomos e $2n$ elétrons, na aproximação de Born-Oppenheimer, e escrito em unidades atômicas tem a seguinte forma⁽¹⁰⁾:

$$H = -\frac{1}{2} \sum_{\ell} \nabla_{\ell}^2 - \sum_{\mu} \sum_{\ell} \frac{Z_{\mu}}{r_{\mu\ell}} + \sum_{\ell < m} \sum \frac{1}{r_{\ell m}} \quad (\text{A.1})$$

onde Z_{μ} é a carga nuclear do átomo μ , $r_{\mu\ell}$ é a distância entre o núcleo μ e o elétron ℓ e $r_{\ell m}$ é a distância entre os elétrons ℓ e m . ∇_{ℓ}^2 é o laplaciano para o elétron ℓ .

A função de onda completa e normalizada para o estado fundamental desse sistema, supondo uma configuração de camadas fechadas, pode ser expressa como um determinante de Slater:

$$\Psi_g(1, 2, \dots, 2n) = \frac{1}{|(2n!)|^{1/2}} |\psi_1(1)\bar{\psi}_1(2)\dots\psi_n(2n-1)\psi_n(2n)| \quad (\text{A.2})$$

onde ψ_i e $\bar{\psi}_j$ são orbitais moleculares ortonormalizados, e as barras sobre os mesmos indicam spin beta.

$$S_{ij} = \int \psi_i(1) \psi_j(1) d\tau_1 = \delta_{ij} \quad (\text{A.3})$$

A energia eletrônica associada à função Ψ_g possui a seguinte expressão:

$$E_g = 2 \sum_i^n H_{ii} + \sum_i^n \sum_j^n (2 J_{ij} - K_{ij}) \quad (\text{A.4})$$

onde H_{ii} é a energia do caroço, associada ao orbital molecular i .

$$H_{ii} = \langle \psi_i(1) | H^{\text{car.}} | \psi_i(1) \rangle \quad (\text{A.5})$$

O hamiltoniano do caroço, $H^{\text{car.}}$, é definido como:

$$H^{\text{car.}} = -\frac{1}{2} \nabla_1^2 - \sum_{\mu} \frac{Z_{\mu}}{r_{\mu 1}} \quad (\text{A.6})$$

J_{ij} é a integral de dois elétrons que representa a repulsão entre duas densidades de carga, $\psi_i^* \psi_i$ e $\psi_j^* \psi_j$.

$$J_{ij} = \langle \psi_i(1) \psi_j(2) | \frac{1}{r_{12}} | \psi_i(1) \psi_j(2) \rangle \quad (\text{A.7})$$

K_{ij} é a integral de troca, a qual reduz a energia de interação de elétrons que pertencem a diferentes orbitais moleculares ψ_i e ψ_j e possuem spins paralelos.

$$K_{ij} = \langle \psi_i(1) \psi_j(2) | \frac{1}{r_{12}} | \psi_j(1) \psi_i(2) \rangle \quad (\text{A.8})$$

É conveniente a definição da energia ϵ_i associada ao orbital ψ_i .

$$\epsilon_i = H_{ii} + \sum_j^n \{2 J_{ij} - K_{ij}\} \quad (\text{A.9})$$

Desta maneira ϵ_i é o auto valor da função ψ_i , frente ao operador de Fock, F.

$$F \psi_i = \epsilon_i \psi_i \quad (\text{A.10})$$

O operador de Fock é definido como:

$$F = |H^{\text{car.}} + \sum_j^n (2 J_j - K_j) | \quad (\text{A.11})$$

O operador J_j possui a seguinte definição:

$$J_j(1) = \int \psi_j^*(2) \frac{1}{r_{12}} \psi_j(2) d\tau_2 \quad (\text{A.12})$$

O operador de troca, K_j não pode ser escrito de uma forma simples, mas possui a seguinte propriedade:

$$K_j(1) \psi_i(1) = \left| \int \psi_j^*(2) \frac{1}{r_{12}} \psi_i(2) d\tau_2 \right| \psi_j(1) \quad (\text{A.13})$$

Os orbitais moleculares podem ser expressos como combinações lineares de orbitais atômicos:

$$\psi_i = \sum_{\mu}^N \sum_{p}^N C_{pi}^{\mu} \chi_p^{\mu} \quad (\text{A.14})$$

onde o índice p se refere aos orbitais atômicos do átomo μ , em número de N_μ .

Aplicando esta expressão na equação (A.5), vem:

$$H_{ii} = \sum_{\mu}^{NA} \sum_{p}^{N\mu} \sum_{v}^{NA} \sum_{q}^{Nv} C_{pi}^{\mu} C_{qi}^v \langle \chi_p^{\mu} | H^{\text{car.}} | \chi_q^v \rangle \quad (\text{A.15})$$

Dois grandezas podem ser definidas, α_{μ} e $\beta_{\mu\nu}$:

$$\alpha_{\mu} = \sum_{p}^{N\mu} \sum_{q}^{N\mu} C_{pi}^{\mu} C_{qi}^{\mu} \langle \chi_p^{\mu} | H^{\text{car.}} | \chi_q^{\mu} \rangle \quad (\text{A.16})$$

$$\beta_{\mu\nu} = \sum_{p}^{N\mu} \sum_{q}^{Nv} C_{pi}^{\mu} C_{qi}^v \langle \chi_p^{\mu} | H^{\text{car.}} | \chi_q^v \rangle \quad (\text{A.17})$$

A integral α_{μ} representa a energia de um elétron pertencente ao átomo μ , sendo atraído eletrostaticamente pelos núcleos dos outros átomos da molécula.

Já a integral $\beta_{\mu\nu}$ representa a capacidade de ligação entre os átomos μ e ν , e é aproximadamente proporcional à integral de recobrimento, S_{pq} , entre os orbitais atômicos p e q .

Estas duas integrais α_{μ} e $\beta_{\mu\nu}$ terão um importante papel na derivação dos índices de reatividade.

Com a aplicação de (A.14) em (A.13) e (A.12) surge um grande número de integrais de repulsão eletrônica entre orbitais atômicas, representadas por:

$$(\chi_p^{\mu} \chi_q^v | \chi_r^{\lambda} \chi_s^{\sigma}) = \langle \chi_p^{\mu}(1) \chi_r^{\lambda}(2) | \frac{1}{r_{12}} | \chi_q^v(1) \chi_s^{\sigma}(2) \rangle \quad (\text{A.18})$$

dentre estas se encontram muitas integrais de três e quatro centros, as quais são muito difíceis de serem calculadas. A aproximação ZDO (recobrimento diferencial nulo)⁽¹⁰⁾, que será utilizada na derivação dos índices, estabelece que:

$$(\chi_p^{\mu} \chi_q^v | \chi_r^{\lambda} \chi_s^{\sigma}) = (\chi_p^{\mu} \chi_p^{\mu} | \chi_r^{\lambda} \chi_r^{\lambda}) \delta_{\mu\nu} \delta_{pq} \delta_{\lambda\sigma} \delta_{rs} \quad (\text{A.19})$$

Isto implica em que todas as integrais de recobrimento entre dois orbitais atômicos diferentes, deve ser igual a zero.

$$\langle \chi_p^{\mu} | \chi_q^v \rangle = \delta_{\mu\nu} \delta_{pq} \quad (\text{A.20})$$

Estas duas aproximações para serem válidas possuem uma consequência. O produto de dois orbitais atômicos diferentes deve ser zero para qualquer ponto do espaço.

$$\chi_p^\mu(r_1) \chi_q^\nu(r_1) = 0 ; \forall r_1 \quad (A.21)$$

O método CNDO/2 com o qual foram realizados todos os cálculos deste trabalho é compatível com estes formalismos expostos.

II. O campo elétrico e o potencial eletrostático ao redor da molécula

Estes índices serão calculados usando-se o modelo de cargas pontuais. Neste a densidade eletrônica de um orbital atômico é considerada como totalmente localizada em seu centro.

A densidade de um elétron, $\rho(1)$, tem a seguinte definição:

$$\rho(1) = \int \Psi_g^* \Psi_g ds_1 d\tau_2 \dots d\tau_n = \langle \Psi_g | \Psi_g \rangle_1 \quad (A.22)$$

onde a integral é feita sobre todas as coordenadas de todos os elétrons, exceto \vec{r}_1 , a coordenada espacial do elétron 1. Aplicando os formalismos apresentados anteriormente, inclusive a aproximação ZDO, pode ser demonstrado que:

$$\rho(1) = \frac{1}{2n} \sum_{\mu}^{NA} 2 \sum_{i=1}^n \sum_p^{N\mu} |c_{pi}^\mu|^2 \chi_p^\mu(r_1) \chi_p^\mu(r_1) \quad (A.23)$$

Sendo os elétrons indistinguíveis, a densidade total de elétrons deve ser igual à densidade de um elétron, $\rho(1)$, multiplicada por $2n$. Desta maneira é possível definir uma carga eletrônica pontual, localizada em \vec{R}_μ , o local onde se encontra o átomo μ .

$$q_\mu = 2 \sum_{i=1}^n \sum_p^{N\mu} |c_{pi}^\mu|^2 \quad (A.24)$$

A partir daí o campo elétrico e o potencial eletrostático em um ponto genérico \vec{R} , podem ser definidos:

$$V(\vec{R}) = \sum_{\mu}^{NA} \frac{Z_\mu - q_\mu}{|\vec{R}_\mu - \vec{R}|} \quad (A.25)$$

$$\vec{E}(\vec{R}) = \sum_{\mu} \frac{Z_{\mu} - q_{\mu}}{|\vec{R}_{\mu} - \vec{R}|^3} \cdot (\vec{R}_{\mu} - \vec{R}) \quad (\text{A.26})$$

III. Fórmulas derivadas para o uso da teoria de perturbação

Para o uso da teoria de perturbação no formalismo CNDO, será suposto que foi resolvida, pelo menos aproximadamente, a equação de auto-valor:

$$H^{(0)} \psi_k \cong E_k^{(0)} \psi_k^{(0)} \quad (\text{A.27})$$

onde a função $\psi_g^{(0)}$ pode ser escrita como na equação (A.2). Serão considerados como estados excitados, apenas aqueles decorrentes da promoção de um elétron de um nível ocupado ψ_i para outro desocupado ψ_a , de tal forma que estes se encontrem em acoplamento singlete. A função de onda para um estado excitado genérico, pode desse modo ser aproximada por:

$$\psi_i^a = \frac{1}{|2(2n!)|^{1/2}} |\bar{\psi}_1 \bar{\psi}_1 \cdots \bar{\psi}_{i-1} | \psi_i \bar{\psi}_a - \bar{\psi}_i \psi_a | \psi_i + 1 \cdots \bar{\psi}_n | \quad (\text{A.28})$$

As energias associadas a estas funções podem ser obtidas como:

$$\langle \psi_g^{(0)} | H^{(0)} | \psi_g^{(0)} \rangle = E_g^{(0)} \quad (\text{A.29})$$

$$\langle \psi_i^a | H^{(0)} | \psi_i^a \rangle = E_i^a \quad (\text{A.30})$$

Na maneira como foi construída a função ψ_i^a , onde se utiliza orbitais desocupados, está implícito o teorema de Koopmans⁽¹⁰⁾. Desse modo a diferença de energia entre o estado fundamental e o estado excitado ψ_i^a pode ser bem representada pela diferença entre as energias dos orbitais moleculares ψ_i e ψ_a .

$$E_g^{(0)} - E_i^a = \epsilon_i - \epsilon_a \quad (\text{A.31})$$

A verdadeira diferença de energia envolve o cálculo de integrais coulombianas e de troca, além das energias dos orbitais. Mas como é comum esta simples diferença resultar numa boa aproximação

ção, esta será utilizada aqui.

Seja agora uma perturbação $H^{(1)}$ que atua no sistema, e cujo operador pode ser escrito como uma soma de operadores de um e létron.

$$H = H^{(0)} + H^{(1)}, \quad H^{(1)} = \sum_{\ell=1}^{2n} \Omega_{\ell} \quad (\text{A.32})$$

A energia de primeira ordem pode ser obtida pela maneira usual:

$$E_g^{(1)} = \langle \Psi_g^{(0)} | H^{(1)} | \Psi_g^{(0)} \rangle \quad (\text{A.33})$$

É facilmente demonstrável que:

$$E_g^{(1)} = 2 \sum_{i=1}^n \langle \psi_i | \Omega_i | \psi_i \rangle \quad (\text{A.34})$$

Para obter a energia de segunda ordem é necessário o conhecimento da correção de primeira ordem para a função do estado fundamental. De acordo com a teoria da perturbação pode-se escrever:

$$\Psi_g = \Psi_g^{(0)} + \sum_i \text{oc. des.} \sum_a \frac{\langle \psi_i^a | H^{(1)} | \Psi_g^{(0)} \rangle}{\epsilon_i - \epsilon_a} \Psi_i^a \quad (\text{A.35})$$

onde a soma em i é sobre os orbitais moleculares ocupados e a soma em a sobre os desocupados.

Também é facilmente demonstrável que:

$$\langle \Psi_i^a | H^{(1)} | \Psi_g^{(0)} \rangle = \sqrt{2} \langle \psi_a | \Omega_i | \psi_i \rangle \quad (\text{A.36})$$

Portanto a função de onda para o estado fundamental com a perturbação fica:

$$\Psi_g = \Psi_g^{(0)} + \sqrt{2} \sum_i \text{oc. des.} \sum_a \frac{\langle \psi_a | \Omega_i | \psi_i \rangle}{\epsilon_i - \epsilon_a} \Psi_i^a \quad (\text{A.37})$$

A energia de segunda ordem é definida como:

$$E_g^{(2)} = \langle \Psi_g^{(0)} | H^{(1)} | \Psi_g^{(1)} \rangle \quad (\text{A.38})$$

Aplicando em (A.38), a expressão para $\psi_g^{(1)}$ retirada de (A.37), fica:

$$E_g^{(2)} = \sqrt{2} \sum_i \sum_a \text{oc. des.} \frac{\langle \psi_a | \Omega_1 | \psi_i \rangle \langle \psi_g^{(0)} | H^{(1)} | \psi_i^a \rangle}{\epsilon_i - \epsilon_a} \quad (\text{A.39})$$

Finalmente, utilizando a equação 36, resulta:

$$E_g^{(2)} = 2 \sum_i \sum_a \text{oc. des.} \frac{\langle \psi_a | \Omega_1 | \psi_i \rangle \langle \psi_i | \Omega_1 | \psi_a \rangle}{\epsilon_i - \epsilon_a} \quad (\text{A.40})$$

As fórmulas para as energias de primeira e segunda ordem em termos de integrais envolvendo orbitais atômicos podem ser obtidas a partir da equação (A.14) aplicada nas equações (A.34) e (A.40):

$$E_g^{(1)} = 2 \sum_i \sum_\mu \sum_p \sum_\nu \sum_q C_{pi}^\mu C_{qi}^\nu \langle \chi_p^\mu | \Omega_1 | \chi_q^\nu \rangle \quad (\text{A.41})$$

$$E_g^{(2)} = 2 \sum_i \sum_a \sum_\lambda \sum_r \sum_\mu \sum_p \sum_\nu \sum_q \sum_\sigma C_{ra}^\lambda C_{pi}^\mu C_{qi}^\nu C_{sa}^\sigma \frac{\langle \chi_r^\lambda | \Omega_1 | \chi_p^\mu \rangle \langle \chi_q^\nu | \Omega_1 | \chi_s^\sigma \rangle}{\epsilon_i - \epsilon_a} \quad (\text{A.42})$$

onde o índice i representa soma sobre orbitais ocupados e o índice a sobre desocupados. Os índices λ, μ, ν e σ representam somas sobre todos os átomos, e os índices r, p, q e s sobre os orbitais atômicos dos átomos λ, μ, ν e σ .

IV. A auto polarizabilidade atômica e a polarizabilidade mútua de dois átomos

Para este caso será utilizada uma perturbação empírica. A aproximação de uma espécie com carga, como um nucleófilo ou um eletrófilo, deverá afetar inicialmente o conjunto das integrais α_ν para todos os átomos ν . Supondo que o ataque seja dirigido ao átomo μ , será assumido que ocorrerão variações apenas na integral α_μ . Com a aproximação adicional de que todos os orbitais atômicos de μ serão igualmente perturbados, ou seja a perturbação não sendo considerada vetorialmente pode-se representá-la como:

$$\langle \chi_r^\lambda | \Omega_1 | \chi_s^\sigma \rangle = \delta\alpha_\mu \cdot \delta\lambda_\mu \cdot \delta r s \quad (\text{A.43})$$

Aplicando-se esta equação na fórmula (A.41) fica:

$$E_g^{(1)} = 2 \sum_i^n \sum_p^{N_\mu} |c_{pi}^\mu|^2 \delta\alpha_\mu \quad (\text{A.44})$$

Comparando-se esta expressão com (A.24), pode-se escrever:

$$E_g^{(1)} = q_\mu \delta\alpha_\mu \quad (\text{A.45})$$

Sendo $\delta\alpha_\mu$ uma grandeza que pode ser variada de acordo com o tipo de reação em estudo ela pode também tender a zero na ausência de perturbação. Desta maneira:

$$\frac{\partial E_g}{\partial \alpha_\mu} = q_\mu \quad (\text{A.46})$$

A correção para a energia de segunda ordem pode ser obtida aplicando-se (A.43) em (A.42).

$$E_g^{(2)} = 2 \sum_i^{oc.} \sum_a^{des.} \sum_p^{N_\mu} \sum_q^{N_\mu} \frac{c_{pa}^\mu c_{pi}^\mu c_{qa}^\mu c_{qi}^\mu}{\epsilon_i - \epsilon_a} (\delta\alpha_\mu)^2 \quad (\text{A.47})$$

A auto polarizabilidade atômica do átomo μ , tem a seguinte definição:

$$\Pi_{\mu,\mu} = 4 \sum_i^{oc.} \sum_a^{des.} \sum_p^{N_\mu} \sum_q^{N_\mu} \frac{c_{pa}^\mu c_{pi}^\mu c_{qa}^\mu c_{qi}^\mu}{\epsilon_i - \epsilon_a} \quad (\text{A.48})$$

Com argumentos semelhantes aos usados anteriormente, chega-se à seguinte relação:

$$\delta E_g = q_\mu \delta\alpha_\mu + \frac{1}{2} \Pi_{\mu,\mu} (\delta\alpha_\mu)^2 \quad (\text{A.49})$$

Utilizando o que foi exposto, e calculando a correção de primeira ordem para a densidade de um elétron, $\rho(1)$ (eq. A.22), pode ser igualmente demonstrado que na presença da perturbação considerada (eq. A.43), é válida a seguinte relação:

$$\frac{\partial q_\mu}{\partial \alpha_\nu} = \Pi_{\mu,\nu} \quad (\text{A.50})$$

onde a polarizabilidade mútua $\Pi_{\mu,\nu}$ entre os átomos μ e ν possui a seguinte expressão:

$$\Pi_{\mu,\nu} = 4 \sum_i^{\text{oc. des.}} \sum_a \sum_p \sum_r \frac{C_{pi}^\mu \cdot C_{pa}^\mu \cdot C_{ri}^\nu \cdot C_{ra}^\nu}{\epsilon_i - \epsilon_a} \quad (\text{A.51})$$

V. As superdeslocalizabilidades nucleofílica e eletrofílica

Para a derivação das superdeslocalizabilidades, tanto o substrato quanto o atacante serão reconhecidos como átomos ou moléculas que possuem níveis eletrônicos. Sendo assim as duas espécies S e T devem isoladamente satisfazer as equações de auto-valor:

$$H_S^{(0)} \psi_S^{(0)} = E_S^{(0)} \psi_S^{(0)} \quad (\text{A.52})$$

$$H_T^{(0)} \psi_T^{(0)} = E_T^{(0)} \psi_T^{(0)} \quad (\text{A.53})$$

Será considerada a hipótese de que nenhum nível de S possui a mesma energia de qualquer nível de T. Suponha que com a aproximação destas duas espécies só ocorre interação entre o átomo σ de S e τ de T, de forma que uma ligação comece a se formar entre eles. Novamente este efeito não será considerado vetorialmente. Será assumido que qualquer orbital atômico de σ poderá interagir com qualquer orbital atômico de τ . Esta perturbação empírica pode ser representada como:

$$\langle \chi_r^\lambda | \Omega_1 | \chi_s^\phi \rangle = \delta\beta_{\sigma\tau} (\delta\sigma\lambda \cdot \delta\tau\phi + \delta\sigma\phi \cdot \delta\tau\lambda) \quad (\text{A.54})$$

onde λ e ϕ representam quaisquer átomos pertencentes às duas moléculas.

As energias de primeira ordem podem ser obtidas a partir da equação (A.34):

$$E_g^{(1)S} = 2 \sum_i^{\text{oc.}} \langle \psi_i^S | \Omega_1 | \psi_i^S \rangle = 0 \quad (\text{A.55})$$

$$E_g^{(2)T} = 2 \sum_j^{\text{oc.}} \langle \psi_j^T | \Omega_1 | \psi_j^T \rangle = 0 \quad (\text{A.56})$$

Como o operador de perturbação não atua nas moléculas,

consideradas isoladamente, as energias de primeira ordem são iguais a zero.

Para o cálculo das energias de segunda ordem, é necessário o conhecimento das auto funções de primeira ordem de cada uma das moléculas S e T. O subscrito i se referirá aos orbitais ocupados da espécie S e o subscrito j aos orbitais ocupados da espécie T. As somas sobre a são sobre os orbitais desocupados de S e as somas sobre b, sobre os orbitais desocupados de T. Serão considerados como estados excitados de S, além das funções ψ_i^a , as funções ψ_i^b onde um elétron passa do nível ψ_i^S para o nível ψ_b^T , estando estes níveis em acoplamento singlete. Para a molécula T, além das funções ψ_j^b serão igualmente consideradas as funções ψ_j^a . Estes estados ψ_i^b e ψ_j^a são estados de transferência de carga.

Desta maneira as funções de onda de primeira ordem podem ser escritas como:

$$\Psi_g^{(1)S} = \sqrt{2} \sum_i \sum_a \frac{\langle \psi_a^S | \Omega_1 | \psi_i^S \rangle}{\epsilon_i - \epsilon_a} \psi_i^a + \sqrt{2} \sum_i \sum_b \frac{\langle \psi_b^T | \Omega_1 | \psi_i^S \rangle}{\epsilon_i - \epsilon_b} \psi_i^b \quad (\text{A.57})$$

$$\Psi_g^{(1)T} = \sqrt{2} \sum_j \sum_b \frac{\langle \psi_j^T | \Omega_1 | \psi_b^T \rangle}{\epsilon_j - \epsilon_b} \psi_j^b + \sqrt{2} \sum_j \sum_a \frac{\langle \psi_a^S | \Omega^{(1)} | \psi_j^T \rangle}{\epsilon_j - \epsilon_a} \psi_j^a \quad (\text{A.58})$$

Os termos que possuem integrais entre níveis de uma mesma molécula são iguais a zero pelo mesmo motivo que a energia de primeira ordem é zero. Aplicando estas equações em (A.38), fica:

$$E_g^{(2)S} = 2 \sum_i \sum_b \frac{\langle \psi_b^T | \Omega_1 | \psi_i^S \rangle \langle \psi_i^S | \Omega_1 | \psi_b^T \rangle}{\epsilon_i - \epsilon_b} \quad (\text{A.59})$$

$$E_g^{(2)T} = 2 \sum_j \sum_a \frac{\langle \psi_a^S | \Omega_1 | \psi_j^T \rangle \langle \psi_j^T | \Omega_1 | \psi_a^S \rangle}{\epsilon_j - \epsilon_a} \quad (\text{A.60})$$

Substituindo os orbitais moleculares pelos orbitais atômicos, fica:

$$E_g^{(2)S} = 2 \sum_i \sum_b \sum_r \sum_p \sum_q \sum_m \frac{C_{rb}^T C_{pi}^\sigma C_{qi}^\sigma C_{mb}^T}{\epsilon_i - \epsilon_b} (\delta\beta_{\sigma\tau})^2 \quad (\text{A.61})$$

$$E_g^{(2)T} = 2 \sum_j \sum_a \sum_p \sum_r \sum_m \sum_q \frac{C_{rb}^\sigma C_{pi}^\tau C_{qi}^\tau C_{mb}^\sigma}{\epsilon_j - \epsilon_a} (\delta\beta_{\sigma\tau})^2 \quad (\text{A.62})$$

A energia de interação total é a soma de $E_g^{(2)S}$ e $E_g^{(2)T}$, e será representada por $E_g^{(2)S+T}$. Para efetuar esta soma de forma simples, os níveis de S serão representados por s e os níveis de T por t; sendo ns o número de elétrons do nível s e nt o número de elétrons no nível t. Assim, a energia total fica:

$$E_g^{(2)S+T} = \sum_s \sum_t \sum_p \sum_r \sum_m \sum_q \frac{(ns-nt) C_{rt}^\tau C_{ps}^\sigma C_{qs}^\sigma C_{mt}^\tau}{\epsilon_s - \epsilon_t} (\delta\beta_{\sigma\tau})^2 \quad (\text{A.63})$$

Por esta fórmula pode-se notar que não há interação entre níveis ocupados de S com níveis ocupados de T; o mesmo ocorrendo com os níveis desocupados. Esta equação já é útil para se estudar as possibilidades de reação entre diferentes compostos, conhecidas as suas funções de onda. Entretanto o que interessa é descobrir uma fórmula que, no sentido da equação de Hammett, possa estimar diferentes energias de interação de uma única espécie atacante com uma série de substratos. Portanto procura-se um índice que aproxime $E_g^{(2)S+T}$ e dependa apenas do substrato. Ainda mais, no espírito da equação de Hammett, esse índice deverá servir para explicar as diferenças de reatividade da série de substratos frente a várias espécies de atacante.

Sendo assim, suponha-se que a espécie atacante T seja um átomo que só possua um nível que contribuirá efetivamente para a energia de interação. Esta hipótese se baseia no fato de que as contribuições dadas pelos outros níveis serão pequenas devido à grande diferença $\epsilon_s - \epsilon_t$. Se o ataque for eletrofílico, então este nível estará desocupado e interagirá somente com os níveis ocupados de S.

$$EE_g^{(2)S+T} = 2 \sum_{i \text{ oc.}} \sum_p \sum_q \frac{C_{pi}^\sigma C_{qi}^\sigma}{\epsilon_i - \epsilon_t} (\delta\beta_{\sigma\tau})^2 \quad (\text{A.64})$$

Os coeficientes do átomo T, desaparecem por este só possuir um nível que é normalizado. Se o ataque for nucleofílico, então o nível do átomo T estará ocupado e a energia de interação do sistema será:

$$EN_g^{(2)S+T} = 2 \sum_a^{des.} \sum_p \sum_q \frac{C_{pa}^\sigma C_{qa}^\sigma}{\epsilon_a^{-\epsilon_t}} (\delta\beta_{\sigma\tau})^2 \quad (A.65)$$

A partir daí pode-se definir as superdeslocalizabilidades, que se suporã serem proporcionais às energias de interação entre S e T, onde ρE_2 e ρN_2 são as constantes de proporcionalidade.

$$EE_g^{(2)S+T} = SE, \sigma \cdot \rho E_T \quad (A.66)$$

$$EN_g^{(2)S+T} = SN, \sigma \cdot \rho E_T \quad (A.67)$$

O dividendo das equações (A.64) e (A.65) impede uma separação simples deste tipo. Entretanto supondo válida a relação de Hammett, também deverá ser válida a separação onde a superdeslocalizabilidade eletrofílica tem a seguinte expressão:

$$SE, \sigma = 2 \sum_i^{oc.} \sum_p \sum_q \frac{C_{pi}^\sigma C_{qi}^\sigma}{\epsilon_i} \quad (A.68)$$

e a nucleofílica:

$$SN, \sigma = 2 \sum_a^{des.} \sum_p \sum_q \frac{C_{pa}^\sigma C_{qa}^\sigma}{\epsilon_a} \quad (A.69)$$

As constantes de proporcionalidade têm a seguinte forma:

$$\rho E_T = \frac{\sum_i \sum_p \sum_q \frac{C_{pi}^\sigma C_{qi}^\sigma}{\epsilon_i^{-\epsilon_t}}}{\sum_i \sum_p \sum_q \frac{C_{pi}^\sigma C_{qi}^\sigma}{\epsilon_i}} (\delta\beta_{\sigma\tau})^2 \quad (A.70)$$

$$\rho N_T = - \frac{\sum_a \sum_p \sum_q \frac{C_{pa}^\sigma C_{qa}^\sigma}{\epsilon_a^{-\epsilon_t}}}{\sum_a \sum_p \sum_q \frac{C_{pa}^\sigma C_{qa}^\sigma}{\epsilon_a}} (\delta\beta_{\sigma\tau})^2 \quad (A.71)$$

É suposto que estas só dependam da espécie atacante considerando uma série homóloga de substratos S.

Observando-se as fórmulas (A.68) e (A.69), pode-se formar uma matriz dos produtos dos coeficientes dos diversos orbitais

atômicos do átomo σ para um dado nível i ou a . O traço da matriz é a densidade eletrônica do orbital molecular correspondente ao átomo σ . Os cálculos realizados neste trabalho desprezaram os elementos fora da diagonal nas somas, ficando somente com o traço. Desta maneira foram utilizadas as fórmulas:

$$SE, \sigma \cong 2 \sum_i^{oc.} \sum_p \frac{|c_{pi}|^2}{\epsilon_i} \quad (A.72)$$

$$SN, \sigma \cong 2 \sum_a^{des.} \sum_p \frac{|c_{pa}|^2}{\epsilon_a} \quad (A.73)$$

É claro que os elementos fora da diagonal contribuem menos para as somas do que o traço. De qualquer forma, muitas vezes existem desses elementos que possuem um módulo menor do que o módulo de alguns dos elementos da diagonal. Assim, as fórmulas (A.72) e (A.73) são aproximações grosseiras para as superdeslocalizabilidades. Em cálculos futuros deverá ser dada preferência às fórmulas (A.68) e (A.69).

VI. O momento dipolar e o tensor de polarizabilidade

Neste caso será considerada a interação da molécula com um campo elétrico. A perturbação pode ser escrita como:

$$H' = -\vec{E} \cdot \sum_{\ell}^{2n} \vec{r}_{\ell} \quad (A.74)$$

A energia de primeira ordem será:

$$E_g^{(1)} = -\vec{E} \cdot \langle \psi_g^{(0)} | \sum_{\ell}^{2n} r_{\ell} | \psi_g^{(0)} \rangle = -\vec{E} \cdot \vec{\mu} \quad (A.75)$$

onde $\vec{\mu}$ é o momento dipolar da molécula. Uma derivação completa do cálculo do momento dipolar para o método CNDO foi feita por Pessigne^() e não será repetida aqui.

A substituição de (A.74) em (A.40) leva à energia de segunda ordem:

$$E_g^{(2)} = -2 \sum_i \sum_a \frac{\langle \psi_a | \vec{E} \cdot \vec{r}_1 | \psi_i \rangle \langle \psi_i | \vec{E} \cdot \vec{r}_1 | \psi_a \rangle}{\epsilon_i - \epsilon_a} \quad (A.76)$$

Os vetores \vec{E} e \vec{r}_1 podem ser desmembrados em seus componentes E_u , E_y e E_z e também r_u , r_y e r_z que serão representados por E_m , E_n e r_m , r_n .

$$E_g^{(2)} = - 2 \sum_i \sum_a \sum_m \sum_n \frac{E_m \langle \psi_a | r_m | \psi_i \rangle \langle \psi_i | r_n | \psi_a \rangle E_n}{\epsilon_i - \epsilon_a} \quad (\text{A.77})$$

Desse modo pode ser definido o tensor de polarizabilidade $\hat{\alpha}_{mn}$, uma matriz 3 X 3.

$$\hat{\alpha}_{m,n} = 2 \sum_i \sum_a \text{oc. des.} \frac{\langle \psi_a | r_m | \psi_i \rangle \langle \psi_i | r_n | \psi_a \rangle}{\epsilon_i - \epsilon_a} \quad (\text{A.78})$$

Daí a energia de segunda ordem pode ser representada por:

$$E_g^{(2)} = \vec{E} \cdot \hat{\alpha} \cdot \vec{E}^t = \vec{E} \cdot \vec{\mu}_{\text{ind.}} \quad (\text{A.79})$$

onde $\vec{\mu}_{\text{ind.}}$ é o momento dipolar induzido.

Os elementos do tensor podem ser facilmente calculados utilizando-se as integrais $\langle \psi_a | r_m | \psi_i \rangle$ necessárias para o cálculo do momento dipolar.

BIBLIOGRAFIA

1. A. Streitwieser Jr., Molecular Orbital Theory for Organic Chemists, John Wiley & Sons Inc., New York, N.Y., 1961, Cap. 11 e referências citadas.
2. H. H. Greenwood e R. McWeeny, Adv. Phys. Org. Chem., Academic Press, New York, N.Y., 1966, vol. 4, cap. 3 e referências citadas.
3. Veja por exemplo:
A. Streitwieser Jr., P. C. Mowery, R. G. Jesaitis e A. Lewis, J. Am. Chem. Soc., 92, 6529 (1970).
4. J. M. McKelvey, S. Alexandratos, A. Streitwieser Jr., J. L. M. Abboud e W. J. Hehre, J. Am. Chem. Soc., 98, 244 (1976).
5. S. Kang e D. L. Beveridge, Theoret. Chim. Acta, 22, 312 (1971).
S. Kang e M. Cho, Int. J. Quantum Chem., Symp. nº 7, 319 (1973).
6. R. T. C. Brownlee e R. W. Taft, J. Am. Chem. Soc., 90, 6537 (1968).
7. S. Glasstone, K. J. Laidler e H. Eyring, The Theory of Rate Processes, McGraw-Hill Book Company, New York, N.Y., 1941.
8. H. Metiu, J. Ross e T. F. George, Chem. Phys., 11, 259 (1975).
9. Johnson, The Hammett Equation, Cambridge at the University Press, London, 1973, cap. 1 e referências citadas, pag. 29.
10. J. A. Pople e D. L. Beveridge, Approximate Molecular Orbital Theory, McGraw-Hill Book Company, New York, N.Y., 1970, cap. 3 e referências citadas.
11. C. A. Coulson e H. C. Longuet-Higgins, Proc. Roy. Soc. (London), 192A, 16 (1947), e referências citadas.
12. R. D. Brown, Tetrahedron, 19, Suppl. 2, 337 (1963).
13. M. J. S. Dewar, The Molecular Orbital Theory of Organic Chemistry, McGraw-Hill Book Company, New York, N.Y., 1969, cap. 6 e referências citadas.
14. K. Fukui, T. Yonezawa e C. Nagata, Bull. Chem. Soc. Japan, 27, 423 (1954).

15. R. G. Parr, The Quantum Theory of Molecular Electronic Structure, W. A. Benjamin Inc., New York, N.Y., 1963.
16. K. Fukui, T. Yonezawa e H. Shingu, J. Chem. Phys., 20, 722 (1952);
K. Fukui, T. Yonezawa, C. Nagata e H. Shingu, ibid., 22, 1433 (1954);
K. Fukui, T. Yonezawa e C. Nagata, ibid., 27, 1247 (1957).
17. R. B. Woodward e R. Hoffmann, J. Am. Chem. Soc., 87, 395 (1965);
R. Hoffmann e R. B. Woodward, ibid., 87, 2511 (1965);
R. B. Woodward e R. Hoffmann, ibid., 87, 2511 (1965).
18. F. D. Mango, Coord. Chem. Rev., 15, 109 (1975) e referências citadas.
19. C. A. Bennett e N. L. Franklin, Statistical Analysis in Chemistry and the Chemical Industry, John Wiley & Sons Inc., New York, N.Y., 1954.
20. J. E. Eilers, B. O'Leary, A. Liberles e D. R. Whitman, J. Am. Chem. Soc., 97, 5979 (1975).
21. O. Exner, Collection Czechoslov. Chem. Commun., 31, 1 (1966);
K. Kalfus, J. Kroupa, M. Vecera e O. Exner, ibid., 40, 3009 (1975);
O. Exner e K. Kalfus, ibid., 41, 569 (1970);
O. Exner, ibid., 41, 1516 (1976).
22. C. M. Stock e H. C. Brown, Adv. Phys. Org. Chem., Academic Press, London, 1963, vol. 1, cap. 2.
23. R. W. Taft, J. Phys. Chem., 64, 1805 (1960);
S. Ehrenson, R. T. C. Brownlee e R. W. Taft, Progr. Phys. Org. Chem. 10, 1 (1973).
24. W. J. Hehre, L. Radom e J. A. Pople, J. Am. Chem. Soc., 94, 1496 (1972).
25. P. V. Schastnev e G. A. Bogdanchikov, Teoreticheskaya i Eksperimental'naya Khimiya, 11, 667 (1975).
26. L. E. Sutton, ed., Tables of Interatomic Distances and Configurations in Molecules and Ions, Special Publication nº 11, Chemical Society, London, 1958.
27. A. C. Brown e T. R. Fraser, Trans. Roy. Soc. Edinburgh, 25, 151 (1869).

28. J. Parascandola, Pharm. Hist., 13, 3 (1971);
J. Parascandola, ibid., 16, 2 (1974).
29. J. Ferguson, Proc. Roy. Soc., 127B, 387 (1939).
30. G. Redl, R. D. Cramer Tert. e C. E. Berkoff, Chem. Soc. Rev., 3, 273 (1974).
31. C. Hansch e T. Fujita, J. Am. Chem. Soc., 86, 1616 (1964);
C. Hansch, Acc. Chem. Res., 2, 232 (1969);
E. J. Ariens, ed., Drug Design, Academic Press, New York, N.Y., 1971, vol. I, pag. 271;
S. M. Free Jr. e J. W. Wilson, J. Med. Chem., 7, 395 (1964);
K. Bocek, J. Kopeský, M. Krivucová e D. Vlachová, Experientia, 20, 667 (1964);
H. Kubinyi e O. H. Kehrhahn, J. Med. Chem., 19, 578 (1976);
H. Kubinyi, ibid., 19, 587 (1976);
H. Kubinyi e O. H. Kehrhahn, ibid., 19, 1040 (1976);
Bogumil Hetnarski e R. D. O'Brien, ibid., 18, 29 (1975);
L. J. Soltzberg e C. L. Wilkins, J. Am. Chem. Soc., 99, 439 (1977).
32. E. J. Ariens e A. M. Simonis, Tap. Curr. Chem., 52, 1 (1974);
T. J. Bardos, ibid., 52, 63 (1974).
33. E. J. Ariens, ed., Drug Design, Academic Press, New York, N.Y., 1971, cap. 5;
L. Kier, Molecular Orbital Theory in Drug Research, Academic Press, New York, N.Y., 1971;
Quantum Chemistry Program Exchange Newsletter, 43, 3 (1973);
L. Kier, Adv. Chem. Series, 114, 278 (1973);
H. Weinstein, Int. J. Quantum Chem.: Quantum Biology Symp. n° 2, 59 (1975);
34. A. J. Wohl, Mol. Pharmacol., 6, 189 (1970);
A. J. Wohl, ibid., 6, 195 (1970);
E. J. Ariens, ed., Drug Design, Academic Press, New York, N.Y., 1971, cap. 4.
35. F. Peradejordi, Aspects de la Chimie Quantique Contemporaine, CNRS, Paris, 1971, pag. 261.
36. Veja por exemplo:
J. L. Cohen, W. Lee e E. J. Lien, J. Pharm. Sciences, 63, 1068 (1974);

- H. S. Green e T. Triffet, Int. J. Quantum Chem.: Quantum Biology Symp. n° 2, 289 (1975);
N. O. Calloway, J. theor. Biol., 57, 331 (1976);
L. S. Schulman, ibid., 57, 453 (1976).
37. S. Comorosan, J. theor. Biol., 51, 35 (1975).
38. M. B. Chenoweth, L. P. McCarty e W. N. Piper, Mod. Pharmacol., 1 Pt 1, 201 (1973).
39. L. B. Kier, Pure Appl. Chem., 35, 509 (1973);
L. B. Kier, J. theor. Biol., 49, 401 (1975).
40. Q. R. Bartz, J. Biol. Chem., 172, 445 (1948);
J. Controulis, M. C. Rebstock e H. M. Crooks Jr., J. Am. Chem. Soc., 71, 2463 (1949);
L. M. Long e H. D. Troutman, ibid., 71, 2469 (1949).
41. C. Hansch, K. Nakamoto, M. Gorin, P. Denisevich, E. R. Garrett, S. M. Heman-Ackah e C. H. Won, J. Med. Chem., 16, 917 (1973).
42. H. D. Höltje e L. B. Kier, J. Med. Chem., 17, 814 (1974).
43. E. Kutter e H. Machleidt, J. Med. Chem., 14, 931 (1971).
44. T. M. Bustard, R. S. Egan e T. J. Perun, Tetrahedron, 29, 1961 (1973).
45. J. Hine, L. G. Mahone e C. L. Liotta, J. Am. Chem. Soc., 89, 5911 (1967).
46. R. C. Bingham, M. J. S. Dewar e D. H. Lo, J. Am. Chem. Soc., 97, 1285 (1975).