

In. 26.10.92

ESTUDO TEÓRICO DAS RELAÇÕES ENTRE
ESTRUTURA E ATIVIDADE BIOLÓGICA –
HORMÔNIOS ESTERÓIDES E HIDROCARBONETOS
POLICÍCLICOS AROMÁTICOS.

Luci Martins Viana
Tese de Doutorado

Orientador: Prof. Dr. Yuji Takahata

CAMPINAS

1981

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

Aos amigos,
pela filosofia.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Yuji Takahata, meu excelente orientador, que com paciência nos conduziu neste trabalho, enfatizando a livre criatividade e nos emprestando sua segurança advinda de vasto conhecimento — nos moldes de um verdadeiro educador.

Ao Prof. Dr. Andrejus Korolkovas, da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, "orientador honorário" desta tese, pelas proveitosas discussões e estímulo constante.

Aos órgãos financiadores CNPq, CAPES, FAPESP, UNESCO/UNDP, especialmente ao CNPq que subvencionou as bolsas e a maior parte do custo de nossa pesquisa.

À Profa. Dra. Carmen Lúcia Paiva Silveira, do Instituto de Química da Universidade Federal Fluminense, que nos apontou o caminho em direção aos hormônios esteróides, além de muito contribuir na montagem deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Edmundo Alfredo Rúveda, pelas oportunas sugestões na controvertida área da problemática anticoncepcional.

Ao Prof. Dr. William C. Duax, da Medical Foundation of Buffalo, por nos ceder grande quantidade de literatura especializada não disponível no Brasil.

Ao Centro de Computação, da Universidade Estadual de Campinas, pelas facilidades computacionais e inúmeros serviços prestados.

Ao exímio profissional William Kalaf, por sua grande participação na confecção deste e em todos os nossos trabalhos anteriores.

Ao Sidney Geraldo dos Santos pela dedicação, técnica e primazia com que traçou os desenhos desta tese.

Aos funcionários do Instituto de Química, da Universidade Estadual de Campinas, pela colaboração muitas vezes anônima, porém, suporte imprescindível de toda atividade neste centro.

Em especial, ao Bie, à Doro, ao Vardo, à Nice, ao Mirto, à Su e à Maga por infinita compreensão e desmedidos apoio e incentivo.

ÍNDICE

	<u>Página</u>
SUMÁRIO	xiii
ABSTRACT	xiv
1. INTRODUÇÃO	1
2. HORMÔNIOS ESTERÓIDES	6
2.1. Análise conformacional da progesterona, corticos terona e cortisol	8
2.1.1. Método	12
2.1.2. Estruturas	13
2.1.3. Resultados e discussão	17
Progesterona	17
Corticosterona	22
Cortisol	25
2.1.4. Conclusão	28
2.2. Análise conformacional de anticoncepcionais	33
2.2.1. 19-norprogestogênicos – atividade biolôgi- ca e alteração molecular	35
2.2.2. Cálculo das estruturas	40
2.2.3. Resultados e discussão	49
Noretindrona	49
d-norgestrel	51
Normetandrona	61
17 β -hidroxi-17-metilestra-4,15-dien-3-ona	63
2.2.4. Conclusão	65
3. CARCINOGÊNESE QUÍMICA – DERIVADOS DO PIRENO E BENZO- PIRENO	74
3.1. Problemática e método	77
3.2. Resultados e discussão	81
Benzo[a]pireno	81
Pireno	85
3.3. Conclusão	90

Página

4. SISTEMAS AH_2	92
4.1. Geometria de equilíbrio de sistemas AH_2 contendo 4 (quatro) elétrons de valência	94
4.1.1. Resultados e discussão	95
Sistemas AH_2 da primeira linha	95
Sistemas AH_2 da segunda linha	102
4.2. Investigação do momento dipolar de moléculas AH_2	114
4.2.1. Resultados e discussão	115
4.3. Estudo da energia de ligação de sistemas AH_2 ...	127
4.3.1. Resultados e discussão	128
4.4. Estudo da natureza da ligação química de moléculas AH_2	145
4.4.1. Resultados e discussão	145
4.5. Conclusão	156
APÊNDICE 1	157
Método PCILO	157
APÊNDICE 2	160
Técnica Ômega	160
APÊNDICE 3	161
Método CNDO/2	161
REFERÊNCIAS	166

ÍNDICE DE FIGURAS

	<u>Página</u>
FIGURA 2.1. Energia calculada em função da rotação no eixo da ligação C(17)–C(20) do ângulo diédrico C(16)–C(17)–C(20)–O(20) da progesterona (II)	18
FIGURA 2.2. Projeção de NEWMAN para as conformações teóricas e experimentais vistas através da ligação C(17)–C(20)	21
FIGURA 2.3. Perspectivas da possibilidade de formação de pontes de hidrogênio intramolecular, previstas pelos métodos PCILO e EHT, para a corticosterona (a) e cortisol (b)	23
FIGURA 2.4. Energia calculada em função da rotação no eixo da ligação C(17)–C(20) do ângulo diédrico C(16)–C(17)–C(20)–O(20) da corticosterona (III)	24
FIGURA 2.5. Energia calculada em função da rotação no eixo da ligação C(17)–C(20) do ângulo diédrico C(16)–C(17)–C(20)–O(20) do cortisol (IV)	27
FIGURA 2.6. Relação dos átomos-chaves do cortisol, em suas conformações preferidas calculadas com os métodos EHT /24/ e PCILO, na interação com a histamina e serotonina em suas conformações preferidas. Não está implícito o entrosamento simultâneo do cortisol com os receptores	31
FIGURA 2.7. Conformação sugerida na interação simultânea do receptor com O(11) e O(21) para a cadeia lateral 17-β dos corticóides	32
FIGURA 2.8. Energia calculada em função da rotação no eixo da ligação C(17)–O(17) do ângulo diédrico C(16)–C(17)–O(17)–H(O17) da noretindrona (VIb)	50

FIGURA 2.9. Projeção de NEWMAN para as conformações moleculares experimentais e teóricas vistas a través da ligação C(17)–O(17)	53
FIGURA 2.10. Energia calculada em função da rotação no eixo da ligação C(17)–O(17) do ângulo diédrico C(16)–C(17)–O(17)–H(O17) do <u>d</u> -norgestrel (IX)	54
FIGURA 2.11. Projeção do cristal	57
FIGURA 2.12. Projeção de NEWMAN para a etila-13 do <u>d</u> -norgestrel (IX) vista através da ligação C(13)–C(18)	59
FIGURA 2.13. Distâncias interatômicas, em angstroms, entre a metila-19 do <u>d</u> -norgestrel (IX) e átomos vizinhos	60
FIGURA 2.14. Energia calculada em função da rotação no eixo da ligação C(17)–O(17) do ângulo diédrico C(16)–C(17)–O(17)–H(O17) da normetandrona (VIII)	62
FIGURA 2.15. Energia calculada em função da rotação no eixo da ligação C(17)–O(17), do ângulo diédrico C(16)–C(17)–O(17)–H(O17) do esteróide 17 β -hidroxi-17-metilestra-4,15-dien-3-ona (X)	64
FIGURA 2.16. Interação tridimensional esteróide-receptor: a) pelas faces α e β ; b) pelos lados periféricos p, segundo VIDA.	73
FIGURA 3.1. Regiões K e L de hidrocarbonetos aromáticos cancerígenos, segundo PULLMAN	76
FIGURA 3.2. Estrutura do BaP (carcinogênico) e BeP (não carcinogênico)	78
FIGURA 3.3. Probabilidade de nitração dos sítios do benzo[a]pireno prevista pela teoria dos elétrons de fronteira	84

FIGURA 3.4. Probabilidade de nitração dos sítios do pireneno prevista pela teoria dos elétrons de fronteira	88
FIGURA 4.1. Diagrama de correlação de BeH_2	97
FIGURA 4.2. Diagrama esquemático dos orbitais moleculares a_1 e b_2 para os sistemas AH_2 da primeira linha (A) e segunda linha (B)	98
FIGURA 4.3. Energia de ligação dos orbitais de BeH_2	101
FIGURA 4.4. Diagrama de correlação de MgH_2	104
FIGURA 4.5. Energia de ligação dos orbitais de MgH_2 ...	106
FIGURA 4.6. Energias parciais de ligação de b_2 para MgH_2	107
FIGURA 4.7. Energias parciais de ligação de a_1 para MgH_2	108
FIGURA 4.8. Diagrama de correlação do íon SH_2^{4+}	109
FIGURA 4.9. Energia de ligação dos orbitais do íon SH_2^{4+}	110
FIGURA 4.10. Energias parciais de ligação de b_2 para o íon SH_2^{4+}	111
FIGURA 4.11. Energias parciais de ligação de a_1 para o íon SH_2^{4+}	111
FIGURA 4.12. Diagrama esquemático da direção dos componentes do momento dipolar: caso (I) $A = \text{Be}, \text{B}, \text{C}, \text{N}$; caso (II), $A = \text{O}, \text{F}$	115
FIGURA 4.13. Variações do momento dipolar, μ , e seus componentes, μ_Q , μ_{sp} , com respeito ao número atômico do átomo central A, para sistemas AH_2 contendo 8 elétrons de valência	117
FIGURA 4.14. Variação dos componentes μ_Q (A) e μ_{sp} (B) do momento dipolar com respeito ao número de elétrons de valência dos sistemas AH_2	124
FIGURA 4.15. Variações no momento dipolar total μ , com respeito ao número de elétrons de valência dos sistemas AH_2	125

Página

FIGURA 4.16. Dependências da energia de ligação (-EL) e da população de recobrimento (N) com o número de elétrons de valência para os sistemas (A) H_2O , (B) NH_2 , (C) CH_2 e (D) SH_2 ..	131
FIGURA 4.17. Sistema de coordenadas de AH_2 : a molécula está no plano yz, o eixo-x é perpendicular ao plano da molécula	135
FIGURA 4.18. Energias de ligação, EL, e populações de recobrimento, N, para os sistemas AH_2 da primeira linha	148
FIGURA 4.19. Energias de ligação, EL, e populações de recobrimento, N, para os sistemas AH_2 da segunda linha	149

ÍNDICE DE TABELAS

	<u>Página</u>
TABELA 2.1. Dados estruturais, em graus, utilizados nos cálculos	15
TABELA 2.2. Distâncias interatômicas, em angstrons, utilizadas nos cálculos	16
TABELA 2.3. Comparação entre os valores cristalográficos e os resultados obtidos com cálculos de orbital molecular (OM)	19
TABELA 2.4. Número de esteróides testados em várias classes como inibidores da ovulação	40
TABELA 2.5. Dados estruturais da noretindrona (VIb) utilizados nos cálculos	45
TABELA 2.6. Dados estruturais do <u>d</u> -norgestrel (IX) utilizados nos cálculos	46
TABELA 2.7. Dados estruturais da normetandrona (VIII) utilizados nos cálculos	47
TABELA 2.8. Dados estruturais da molécula 17 β -hidroxí-17-metilestra-4,15-dien-3-ona (X)	48
TABELA 2.9. Comparação entre os ângulos de torção obtidos através de cálculos de orbital molecular (OM) e valores da literatura	52
TABELA 2.10. Afinidade relativa de ligação a proteínas do útero humano e resultados do ensaio de CLAU <u>B</u> ERG para os anticoncepcionais estudados ..	69
TABELA 3.1. Coeficientes C_i^2 do orbital HOMO e carga líquida, em unidades de elétrons, sobre os átomos do benzo[a]pireno e nitro-derivados .	82
TABELA 3.2. Coeficientes C_i^2 do orbital HOMO e carga líquida, em unidades de elétrons, sobre os átomos do pireno e nitro-derivados	87
TABELA 4.1. Geometrias de equilíbrio calculadas para os sistemas AH ₂ da primeira linha contendo quatro elétrons de valência	96

Página

TABELA 4.2.	População de recobrimento de MULLIKEN calculada para BeH_2	99
TABELA 4.3.	Geometrias de equilíbrio calculadas para os sistemas AH_2 da segunda linha da tabela periódica contendo quatro elétrons de valência	103
TABELA 4.4.	População de recobrimento de MULLIKEN calculada para MgH_2	105
TABELA 4.5.	Momento dipolar, μ , seus componentes, μ_Q e μ_{sp} , em Debyes, e carga atômica sobre os átomos de hidrogênio, ΔP_H , calculados para os sistemas AH_2 com oito elétrons de valência	116
TABELA 4.6.	Elementos da matriz densidade P_{sp} ; expoentes mútuos ζ_A^{-1} ; intervalos de energia $(\Delta\epsilon)^a$ entre os orbitais atômicos 2S e 2P	116
TABELA 4.7.	Componentes do momento dipolar	121
TABELA 4.8.	Populações de recobrimento e energias de ligação calculadas	129
TABELA 4.9.	População de recobrimento, em seus componentes de orbital molecular (A) e orbital atômico (B), para os sistemas H_2O	133
TABELA 4.10.	População de recobrimento, em seus componentes de orbital molecular (A) e orbital atômico (B), para os sistemas NH_2	137
TABELA 4.11.	População de recobrimento, em seus componentes de orbital molecular (A) e orbital atômico (B), para os sistemas CH_2	139
TABELA 4.12.	População de recobrimento, em seus componentes de orbital molecular (A) e orbital atômico (B), para os sistemas SH_2	141
TABELA 4.13.	Porcentagem das contribuições dos orbitais moleculares (A) e orbitais atômicos (B) nas energias de ligação	143

	<u>Página</u>
TABELA 4.14. Energias de ligação dos sistemas AH_2	146
TABELA 4.15. Populações de recobrimento calculadas para CH_2 (A) e NH_2 (B)	151
TABELA 4.16. Populações de recobrimento calculadas para MgH_2 (A) e AlH_2 (B)	153

SUMÁRIO

Usando o método PCILO procuramos determinar quais os requisitos conformacionais envolvidos na ação biológica da progesterona, cortisol e anticoncepcionais — noretindrona, d-norgestrel, normetandrona e 17 β -hidroxi-17-metilestra-4,15-dien-3-ona. As conformações obtidas indicam que os esteróides no estado isolado seguem a mesma tendência conformacional verificada no cristal, apresentando certa resistência para a mudança de conformação. Isto sugere que os hormônios esteróides interagem com os receptores mantendo, praticamente, a mesma conformação cristalográfica. A atividade biológica dos anticoncepcionais estudados parece estar intimamente relacionada à conformação preferida das cadeias laterais do anel de cinco membros.

A atividade cancerígena do benzopireno e pireno foi também estudada através da técnica- ω . Previu-se que as posições 6 e 1 dessas moléculas, respectivamente, são as mais susceptíveis a um ataque eletrofílico.

Foram investigadas algumas das características dos sistemas AH_2 , da primeira e segunda linha da tabela periódica. A geometria molecular, estrutura eletrônica, momento dipolar, energia de ligação e outras propriedades foram calculadas com o método CNDO/2 e analisadas pela população de recobrimento de Mulliken.

ABSTRACT

Using the PCILO method, we studied which conformational factors were involved in the biological action of progesterone, corticosterone, cortisol and contraceptives – norethindrone, d-norgestrel, normethandrone and 17 β -hidroxy-17-methylestra-4,15-dien-3-one. It was shown that the steroids in isolated state have generally similar conformations to observed ones in crystal state, indicating resistance to change of the conformation. This may be an indication that the steroids hormones react with receptors practically in the same crystallographic conformation. The biological activity of the studied contraceptives seems to be closely related to the preferred conformation of the side chain of the five-membered ring.

Carcinogenic activity of the benzopyrene and pyrene was also studied using the ω -technique method. It was predicted that the positions 6 and 1 in these molecules, respectively, are more susceptible to an electrophilic attack.

Some properties of AH_2 systems belonging to the first and second row of the periodical table, were investigated. Molecular geometry, electronic structure, dipole moment binding energy and others were calculated with the CNDO/2 method and analysed by the Mulliken's overlap populations.

1. INTRODUÇÃO

E — e não esquecer que a estrutura do átomo não é vista mas sabe-se dela. Sei de muita coisa que não vi. E vós também. Não se pode dar uma prova da existência do que é mais verdadeiro, o jeito é acreditar.

Clarice Lispector

O notável desenvolvimento das idéias de mecânica quântica, métodos, teoria e facilidades computacionais, nos últimos anos, tem aberto novos caminhos para o intercâmbio com as áreas de Química, Física, Bioquímica, Biofísica e Farmacologia. Em particular, a Bioquímica Quântica é uma das ramificações mais novas e interessantes da aplicação da Mecânica Quântica no tratamento de estruturas e problemas de Bioquímica. Embora esta área tenha nascido somente a partir de 1950, dois períodos são distintos em seu desenvolvimento /1/.

O primeiro compreende os anos de 1957 a 1963 quando o método empregado foi essencialmente a teoria de Hückel simples /2/. A oportuna casualidade das unidades de interesse em Bioquímica pertencerem aos sistemas heterocíclicos conjugados encorajou os primeiros químicos teóricos a tratar os problemas ligados a suas estruturas eletrônicas na aproximação dos elétrons- π . Apesar da simplicidade do procedimento utilizado, a cuidadosa análise dos resultados permitiu a interpretação, ao nível eletrônico, de um considerável conjunto de fatos experimentais e muitas previsões baseadas nos cálculos foram subsequentemente confirmadas em experiências. Por exemplo, o momento dipolar e o potencial de ionização das bases purina e pirimidina foram previstos vários anos

antes de sua determinação experimental.

O segundo período no desenvolvimento da Bioquímica Quântica está intimamente relacionado ao progresso, em meados de 1960, dos métodos teóricos para estudar a estrutura molecular ao mesmo tempo que as novas gerações de computadores eletrônicos introduziam uma nova dimensão no trabalho dos pesquisadores teóricos. Dessa forma, tornou-se possível tratar os elétrons σ e π simultaneamente através de procedimentos semi-empíricos que incluem todos os elétrons de valência. Os principais métodos utilizados para esta finalidade foram o EHT /3/ (teoria estendida de Hückel), CNDO (completo desprezo da interpenetração diferencial) /4/ e PCILO (interação perturbativa da configuração usando orbitais localizados) /5,6/. Desenvolveram-se também os métodos não empíricos conhecidos como ab initio, que consideram todos os elétrons do sistema, capazes de obter informações sobre várias propriedades da molécula, como por exemplo a geometria e estrutura eletrônica, em um nível de precisão que a primeira vista poderia ser inacessível.

Os bons resultados obtidos com a aplicação desses métodos abriram novos campos de investigação. Em especial, destacam-se os problemas de conformação no domínio das biomoléculas que são de fundamental importância não apenas para entender o comportamento de proteínas e ácidos nucleicos, mas também para questões relacionadas ao mecanismo de ação de compostos de interesse farmacêutico. De fato, o bom desempenho nesta área deu origem a uma nova linha de investigações em Química Quântica levando à chamada "Farmacologia Quântica" /2/.

Os estudos de análise conformacional para moléculas com atividade biológica têm sido alvo de interesse em Bioquímica e Far

macologia Molecular porque é esperado que a molécula estabeleça interações com o receptor em sua conformação preferida. Presume-se que seus análogos inativos não assumam uma conformação apropriada para promover a ação biológica /7/.

A utilização da Mecânica Quântica para determinar as características e propriedades de uma molécula consiste praticamente em resolver a equação de Schrodinger. A solução dessa equação fornece as informações necessárias para uma razoável descrição do sistema. A maioria dos cálculos em Química Quântica trata a conformação da molécula em fase gasosa, tal que esta é considerada a "fase natural" para o estudo de problemas conformacionais uma vez que exclusivamente as forças intramoleculares poderão interferir na conformação /8/.

Além da esperada reprodução total ou parcial dos resultados experimentais, a análise conformacional através de métodos teóricos pode oferecer muitas vantagens. A maioria das técnicas experimentais fornece uma pequena amostra da informação conformacional, usualmente refere-se ao mínimo relativo do potencial ou aos seus valores relativos de energia; enquanto os métodos teóricos geralmente produzem uma função completa do potencial permitindo apreciar a tendência entre os prováveis confôrmeros. Em outras palavras, a associação sistemática entre experimentos e cálculos pode auxiliar na separação das várias contribuições do potencial e explicar os fatores envolvidos na determinação das conformações.

Sob este prisma, o capítulo 2 desta tese objetiva a análise conformacional de algumas classes de hormônios esteróides que desempenham, entre outras, conhecida atividade antiinflamatória e anticoncepcional. Tal estudo baseia-se na premissa de que os

hormônios esteróides atuam no organismo principalmente em função da distribuição tridimensional dos átomos na molécula.

Entretanto, a Farmacologia Quântica não refere-se apenas aos aspectos conformacionais de moléculas de interesse biológico, mas trata de suas propriedades eletrônicas de uma forma geral. Para este fim, os métodos ab initio limitam-se ao cálculo de moléculas pequenas porque a complexidade dos cálculos e o tempo de computação envolvido são diretamente dependentes do número de átomos que compoem a molécula. Os métodos semi-empíricos, apesar das aproximações consideradas, são mais adequados ao cálculo de moléculas com atividade biológica porque estas são usualmente grandes. Estes métodos são mais rápidos que os ab initio e os bons resultados obtidos com a sua utilização vêm encorajando cada vez mais a realização de trabalhos nessa área. Nos últimos anos aumentou consideravelmente o número de publicações realizadas com o emprego de métodos semi-empíricos. Entre os trabalhos mais conhecidos estão os cálculos envolvendo a acetilcolina e aminoácidos /9/, simpato-líticos /10/, muscarina /11/, histamina, serotonina, anfetamina, norepinefrina, epinefrina, histamina /12/, tetraciclina /13/, barbitúricos /14/ e outros. Também os hidrocarbonetos policíclicos aromáticos há vários anos vêm despertando interesse na área médica porque existem evidências de que suas propriedades carcinogênicas estão intimamente relacionadas a suas estruturas eletrônicas /15/. Nesta tese o capítulo 3 é dedicado ao estudo das propriedades eletrônicas e reatividade química dos derivados do pireno e benzopireno. O exame das estruturas eletrônicas dessas moléculas é muito interessante, sobretudo porque estas substâncias se constituem num sério problema de poluição ambiental.

Desde o início, a utilização da Mecânica Quântica para descrever sistemas moleculares começou com sua aplicação a moléculas pequenas. As moléculas com reduzido número de átomos facilitam bastante os cálculos tanto através de métodos semi-empíricos como ab initio e geralmente são utilizadas para avaliar a aplicabilidade e adequação dos métodos teóricos aos problemas químicos. De modo que as conclusões obtidas com os cálculos de moléculas pequenas podem ser facilmente estendidas às moléculas grandes. O capítulo 4 pretende o estudo de uma série de moléculas do tipo AH_2 de forma sistemática para examinar, em detalhes, propriedades como a geometria, momento dipolar, energia de ligação e algumas características do estado excitado. Esperamos, junto aos dados experimentais, poder esclarecer o comportamento desses sistemas e prever as limitações do método teórico na abordagem dos sistemas químicos.

2. HORMÔNIOS ESTERÓIDES

Muitas funções biológicas mostram-se diretamente dependentes da presença de um esteróide particular. Entretanto, apesar dos inúmeros estudos realizados na área, ainda não são bem conhecidos os eventos envolvidos nas relações estrutura-atividade biológica de hormônios esteróides a nível molecular.

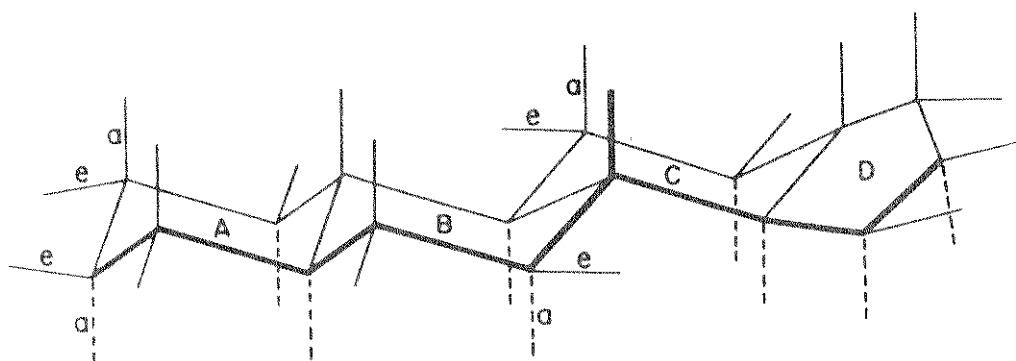
Os principais esteróides, comercialmente utilizados na terapêutica, se classificam em três categorias segundo sua ordem de importância /16/. A primeira abrange mais de dois terços do total, sendo constituída por glicocorticóides e anticoncepcionais. A segunda categoria reúne principalmente estrogênios, espirolactanas e glicosídeos cardiotônicos. Na terceira categoria encontramos um grupo reduzido, porém com diferentes estruturas de esteróides, negligenciável sob o ponto de vista clínico e econômico.

Dada a importância da primeira categoria, que congrega a maioria dos hormônios esteróides naturais, escolhemos como objeto de estudo a progesterona, a corticosterona, o cortisol (ambos glicocorticóides) e uma série de substâncias com atividade anticoncepcional.

Os principais esteróides naturais, sob o ponto de vista químico, podem ser: de origem animal, como o colesterol e ácidos biliares; de origem vegetal como o sitosterol e estigmasterol (extraídos da soja); tigogenina e hecogenina (extraídos do sisal); diosgenina (extraída dos dióscoros) e solasodina (extraída dos solanos).

O sistema anelar ciclopentanoperidrofenantreno (I) é o es-

queleto básico de hormônios esteróides /17/.



I-Ciclopentanoperidrofenantreno

As ligações que estão aproximadamente no plano do anel são chamadas "equatoriais"; as situadas perpendicularmente a ele recebem o nome de "axiais". Os substituintes situados acima do plano do papel são ditos em configuração β (linha cheia); aqueles que ficam abaixo do mesmo plano são ditos em configuração α (linha pontilhada).

As substâncias com núcleo saturado são moléculas praticamente inflexíveis, entretanto a maioria dos esteróides naturalmente ativos contém ligações insaturadas em seu núcleo.

Hormônios esteróides 4-pregнено-3-ona apresentam relativa rigidez nos anéis internos (B e C) contudo, boa flexibilidade no anel saturado de cinco membros (D) e anel parcialmente insaturado de seis membros (A). A função biológica de tais sistemas mostra uma estreita relação com a conformação molecular, em especial a configuração das cadeias 17- β e 17- α do anel ciclopentano. A resposta biológica pode ser obtida em concentrações extraordinariamente baixas de hormônio ($< 10^{-10}$ M). Estes fatores indicam que a atividade biológica dessas substâncias envolve alta sensibilidade conformacional.

Até o momento, não foram encontradas evidências da intera-

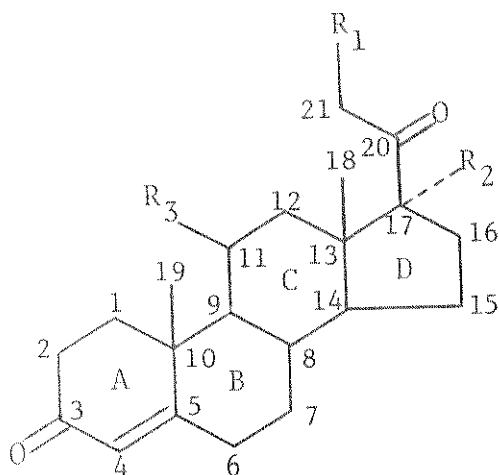
ção direta do DNA com moléculas de esteróides /18/. O consenso geral /19/ sugere um mecanismo de ação bifásico: primeiro, o hormônio, H, interagiria com uma macromolécula, R, no citoplasma (provavelmente uma proteína), para formar o complexo hormônio-receptor, HR, agora com alta afinidade por sítios aceptores nucleares. Dessa forma, o receptor transportaria o hormônio para o núcleo da célula onde, presumivelmente, seria transferido a um receptor nuclear induzindo a síntese de RNA e conseqüentemente exercendo sua função biológica.

A diferença de ação entre vários tipos de hormônios parece dever-se ao fato de interagirem com células de órgãos diferentes. Assim, a existência de um putativo receptor para um esteróide específico pode explicar a alta afinidade de ligação entre determinados hormônios esteróides e certos sítios ligantes.

2.1. Análise conformacional da progesterona, corticosterona e cortisol

Entre a vasta gama de hormônios naturais, fixamos nossa atenção sobre a progesterona (II), ou 4-pregnen-3,20-diona, corticosterona (III), ou 4-pregnen-11 β ,21-diol-3,20-diona, e cortisol (III), ou 4-pregnen-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-diona.

A progesterona, principal hormônio da gravidez, foi isolada de tecidos do corpo lúteo em 1934 por quatro grupos de pesquisadores independentemente /20/. Este hormônio provou ser polimórfico (P.F. 121-128°C) e este fato originou certa confusão na descoberta. Contudo, as duas formas mostraram-se ser interconvertíveis, apresentando mesmos derivados e mesma atividade fisiológica.



- II - $R_1=R_2=R_3=H$, progesterona
 III - $R_1=R_3=OH$, $R_2=H$, corticosterona
 IV - $R_1=R_2=R_3=OH$, cortisol

A progesterona é secretada principalmente pelo corpo lúteo do ovário. Pode ser detectada com facilidade na placenta através do pregnadiol que é seu metabólito mais abundante na urina de prenhes. A pesquisa por análogos com maior atividade progestogênica intensificou-se no período de 1937 a 1941 motivada pela necessidade de substâncias capazes de prevenir a concepção e corrigir irregularidades do ciclo menstrual. O grau de progresso nessa área aponta o caminho em direção às séries dos 19-noretéróides.

Em 1943, grande quantidade de esteróides foram isolados a partir de extratos de glândulas adrenais pelos laboratórios Wintersteiner, Kondall e Reichstein. Entre os esteróides mais ativos deste grupo estavam o cortisol e a corticosterona. Os hormônios corticóides têm um grande espectro de atividade e pequenas concentrações, mantidas pelo córtex adrenal, regulam uma variedade de processos fisiológicos para uma vida normal.

O cortisol é o maior hormônio secretado pelo córtice a-

drenal humano. Este derivado da cortisona foi preparado pela primeira vez nos laboratórios Merck (1950) e despertou interesse por que apresentava propriedades terapêuticas similares à da cortisona e por vezes com maior vantagem. Atualmente são bem conhecidas suas atividades antiinflamatória e antialérgica, além de suas potencialidades no tratamento da artrite reumatóide.

O cortisol, a corticosterona e seus derivados comportam-se in vivo principalmente como glicocorticóides, quando favorecem a deposição de glicogênio; desempenham funções de mineralocorticóides, quando interferem na retenção de sal e água.

A pesquisa de agentes anticancerígenos há vários anos se utiliza de glicocorticóides para controlar o crescimento de tumores e no tratamento da leucemia. Também o stress, endêmico na vida moderna, parece estar associado com as flutuações dos níveis de glicocorticóides no organismo.

Alguns estudos /21,22,23/ têm demonstrado que a progesterona pode atuar como uma substância antiglicocorticóide in vivo. Clinicamente, esta possibilidade ainda não foi bem explorada, entretanto as perspectivas estão abertas para o emprego desse hormônio contra o stress e, mesmo, amenizar efeitos indesejáveis quando da utilização de glicocorticóides na terapêutica.

O papel das cadeias laterais C-17 na atividade de hormônios esteróides é alvo de interesse para muitos pesquisadores há vários anos. Ligeiras alterações nos substituintes nessa posição alteram sensivelmente a afinidade pelos receptores e posterior resposta biológica. Embora os modelos DREIDING possam sugerir uma rotação livre para a cadeia 17- β da progesterona, dados cristalográficos vêm demonstrando que mesmo uma simples rotação, para pequena troca de conformação, pode ser impraticável.

Desde que as cadeias laterais de progestogênios e glicocorticóides de ocorrência natural possuem o grupo 20-ona, pode-se supor que a formação do complexo hormônio-receptor destes esteróides exigiria, aproximadamente, os mesmos requisitos conformationais. O fato de que a progesterona possa atuar como antiglicocorticóide competindo por alguns sítios receptores dos glicocorticóides reforça esta hipótese. Entretanto a conformação das cadeias C-17, com a qual o hormônio exerce a atividade biológica, não está ainda bem estabelecida.

KIER /24/ realizou cálculos de orbital molecular usando a teoria estendida de Hückel (EHT) /3,25/ para determinar a conformação espacial das cadeias laterais C-17 da progesterona, corticosterona e cortisol. Utilizou, para isso, modelos representando o anel D e os substituintes das cadeias C-17. A conformação preferida destas cadeias foram deduzidas a partir da energia total mínima efetuando rotações a intervalos de 60° . Os dois átomos de carbono da cadeia C-17, para os três esteróides, mostraram preferir a conformação onde o grupo 20-oxo se projeta sobre a face β da molécula e a ligação C(20)-C(21) eclipsa a ligação C(17)-H(17 α). Com base em seus cálculos, KIER propôs um receptor complementar para o cortisol tentando explicar como este hormônio pode ser antagonista tanto da serotonina como da histamina caso os receptores destas aminas estejam comprometidos em dirigir a resposta inflamatória. Desde então, seus resultados foram confrontados com uma série de medidas experimentais.

ROBERTS e colaboradores /26/, por exemplo, apontam que a estrutura experimental do cortisol determinada por métodos diretos não concorda com os cálculos de KIER. O valor experimental para o ângulo de torção C(16)-C(17)-C(20)-O(20) da corticostero-

na é $-13,6^\circ/27/$ enquanto que o EHT previu -60° . Medidas com infravermelho /28/ indicam que a cadeia lateral do cortisol mantém uma fraca ponte de hidrogênio intramolecular entre a carbonila-20 e a hidroxila-21. O cálculo com o EHT previu o contrário.

A partir destas observações, pode-se concluir que a teoria estendida de Hückel (EHT) não é satisfatória para prever a conformação das cadeias C-17 nos esteróides. Tal afirmativa justifica a realização de novo cálculo utilizando um método mais eficiente.

2.1.1. Método

O problema de interesse imediato, quando se procura a conformação de moléculas através de cálculos de orbital molecular, reside na escolha de métodos que possam fornecer resultados confiáveis.

O trabalho de PULLMAN /12/ oferece uma avaliação crítica sobre as possibilidades do método da interação perturbativa da configuração usando orbitais localizados (PCILO) /5,6/ poder ser aproveitado na determinação da conformação preferida de moléculas. Através de estudo comparativo entre o EHT, PCILO e cálculos ab initio de campo-consistente (SCF) aplicados a algumas drogas, PULLMAN inferiu que o EHT prevê conformações incorretas, enquanto que ambos, PCILO e SCF ab initio, mostram boa concordância com os dados experimentais.

As comparações com os cálculos não empíricos SCF ab initio são de particular importância porque seus resultados são considerados como padrão de referência. Sob este ponto de vista, a completa concordância de resultados entre o método PCILO e SCF ab initio para moléculas isoladas está exemplificada no tra

balho de PULLMAN para os casos da histamina, serotonina e acetilcolina. Esta convergência reforça a credibilidade do método PCILO para problemas conformacionais.

Em contraste, o EHT apresentou para as mesmas moléculas uma evidente discordância de resultados junto aos métodos PCILO e ab initio, além de grave desvio das medidas experimentais. Praticamente isto desqualifica o EHT para a abordagem de estudos conformacionais. Também, a previsão realizada com este método para os cátions da histamina forneceu dados pouco aceitáveis e puramente qualitativos. PULLMAN ainda aponta que, para o caso de moléculas isoladas, está estabelecido que o EHT frequentemente dá respostas incorretas sobre as preferências conformacionais e com pouca significância prática.

LAURENCE e THOMSON /29/, por exemplo, recentemente usaram o método PCILO para estudar a preferência conformacional da glutatona e de seus constituintes. Utilizaram para o cálculo modelos representando os fragmentos dos tripeptídeos que compõem a molécula. As conformações obtidas com o método PCILO encontraram substancial concordância com os resultados de raio-X.

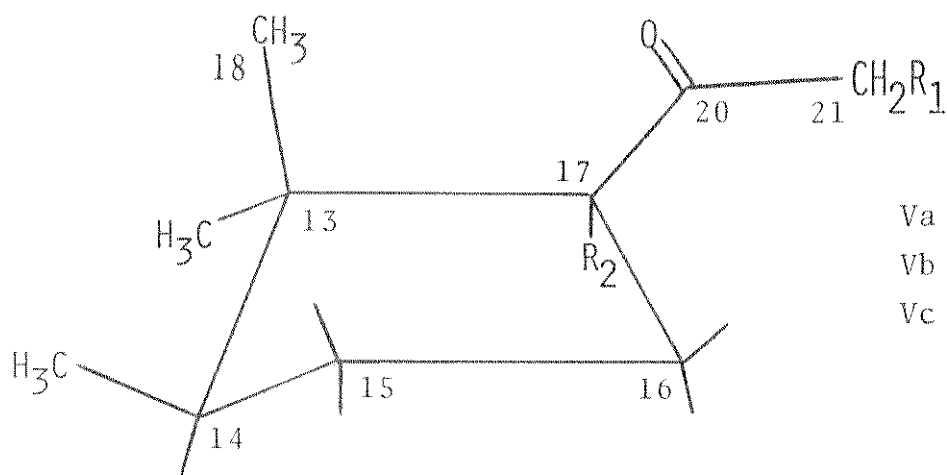
Portanto o método PCILO parece adequado no tratamento dos sistemas propostos e para tal iniciativa usamos o programa de computação GSPCLO /30/, uma versão do método PCILO que possui opções para otimizar a geometria molecular automaticamente. O método GSPCLO é um procedimento refinado para todos os elétrons de valência de sistemas com camada fechada. Detalhes sobre o método aparecem no Apêndice 1.

2.1.2. Estruturas

Em vista das limitações do programa quanto ao nũ-

mero de átomos, reduzimos as moléculas a um modelo simplificado. Como KIER, ignoramos a porção peridrofenantreno dos esteróides (anéis A, B e C), considerando apenas o anel D. É esperado que a contribuição dos anéis negligenciados, para a diferença de energia entre as possíveis conformações das cadeias laterais, seja muito pequena.

Os modelos usados foram exatamente os de KIER (estruturas Va-Vc).



- Va - $R_1=H$, $R_2=H$
 Vb - $R_1=OH$, $R_2=H$
 Vc - $R_1=OH$, $R_2=OH$

V

A entrada de dados do programa exige uma visão prévia da molécula em termos do ângulo de valência, comprimento de ligação e ângulo de torção dos átomos. Para fornecer esses dados ao programa nos baseamos nas medidas cristalográficas das moléculas propostas e algumas estruturas similares que podem ser observadas nas Tabelas 2.1. e 2.2.

A estrutura do anel D foi fixada, em seus valores experimentais, para cada molécula. Procedemos então à otimização dos ângulos de valência e diédrico da cadeia C-17 da progesterona. Para as moléculas corticosterona e cortisol otimizamos apenas os ângulos diédricos de suas cadeias.

Os cálculos foram realizados no computador DIGITAL

TABELA 2.1. Dados estruturais, em graus, utilizados nos cálculos.

Posições estruturais			
(Ângulos de valência)	Va	Vb	Vc
C(16)–C(17)–C(13)	105,20	104,00	103,10
C(17)–C(13)–C(14)	99,20	99,50	99,40
C(13)–C(14)–C(15)	104,30	104,90	103,90
C(16)–C(17)–C(20)	114,30	113,80	113,40
C(17)–C(20)–O(20)	121,60	123,80	122,20
C(17)–C(20)–C(21)	118,30	118,80	117,20
C(17)–C(13)–C(18)	109,40	108,40	108,40
C(20)–C(21)–O(21)	—	112,20	111,80
C(16)–C(17)–O(17)	—	—	112,20
C(21)–O(21)–H	—	109,47	115,00
C(17)–O(17)–H	—	—	139,00
C _{sp} ³ –C _{sp} ³ –H (*)	109,47	109,47	109,47
(Ângulos de torção) (**)			
C(16)–C(17)–C(13)–C(14)	-37,10	-38,10	-43,70
C(17)–C(13)–C(14)–C(15)	46,20	44,80	46,90
C(16)–C(17)–C(20)–O(20)	-6,60	-13,60	-31,10
C(16)–C(17)–C(20)–C(21)	171,30	169,30	150,70
C(16)–C(17)–C(13)–C(18)	80,80	78,50	78,30
C(17)–C(20)–C(21)–O(21)	—	183,20	172,10
C(20)–C(21)–O(21)–H	—	180,00	180,00
C(16)–C(17)–O(17)–H	—	—	180,00

Refs. Va /31/, Vb /27,32/, Vc /33,34/.

(*) Para os demais ângulos de valência, C_{sp}³–C_{sp}³–H, foi utilizado o valor teórico de POPLÉ e BEVERIDGE /4/.

(**) Um ângulo de torção a–b–c–d será positivo se, quando visto através da ligação b–c, a ligação a–b rodar menos que 180° no sentido horário para eclipsar a ligação c–d.

TABELA 2.2. Distâncias interatômicas, em angstroms, utilizadas nos cálculos.

	Va	Vb	Vc
C(15)—C(16)	1,55	1,53	1,55
C(16)—C(17)	1,53	1,55	1,56
C(17)—C(13)	1,56	1,57	1,57
C(13)—C(14)	1,54	1,54	1,50
C(14)—C(15)	1,52	1,53	1,53
C(13)—C(18)	1,54	1,54	1,54
C(17)—C(20)	1,54	1,50	1,54
C(20)—C(21)	1,48	1,50	1,51
C(20)—O(20)	1,20	1,20	1,21
C(21)—O(21)	—	1,40	1,42
C(17)—O(17)	—	—	1,43
O(17)—H	—	—	0,98
O(21)—H	—	—	1,04
C _{sp} ³ —H (*)	1,09	1,09	1,09

Refs. Va /31/, Vb /27,32/, Vc /33,34/.

(*) Para os demais comprimentos de ligação C—H, foi utilizado o valor teórico de POPLÉ e BEVERIDGE /4/.

PDP-10 do Centro de Computação da UNICAMP.

2.1.3. Resultados e discussão

Progesterona

Os resultados obtidos para este modelo são mostrados na Figura 2.1. que relaciona a energia com os ângulos de rotação em torno do eixo da ligação C(17)–C(20). A linha contínua representa os resultados do PCILO e a linha tracejada os cálculos feitos por KIER com o EHT. Em zero graus, como referência, temos as duas ligações C(16)–C(17) e C(20)–O(20) eclipsadas. A energia mínima obtida com PCILO está associada ao ângulo $-13,9^\circ$, com boa proximidade do valor experimental que é de $-6,6^\circ$ (Tabela 2.3.). O mínimo de energia obtido com o EHT refere-se ao ângulo -60° , muito distante do experimental.

A proximidade dos resultados obtidos com o PCILO e os valores cristalográficos, indicam que a estrutura da cadeia lateral C-17 permanece praticamente constante, tanto para a molécula no cristal como para a molécula isolada. O trabalho de DUAX e colaboradores /35/ reforça esta observação. DUAX, depois de analisar 350 estruturas de cristais de esteróides, aponta que as forças do cristal são insignificantes para a conformação destas moléculas, não interferindo na torsão dos anéis ou na orientação da cadeia lateral. Seus dados experimentais também indicam que em solução a maioria dos esteróides apresenta conformação indistinguível daquela observada cristalograficamente.

Na Figura 2.2a., temos a projeção de NEWMAN para a cadeia lateral C-17 onde o grupo carbonila-20 praticamente eclipsa a ligação C(16)–C(17). A metila-21 mostra-se em posição

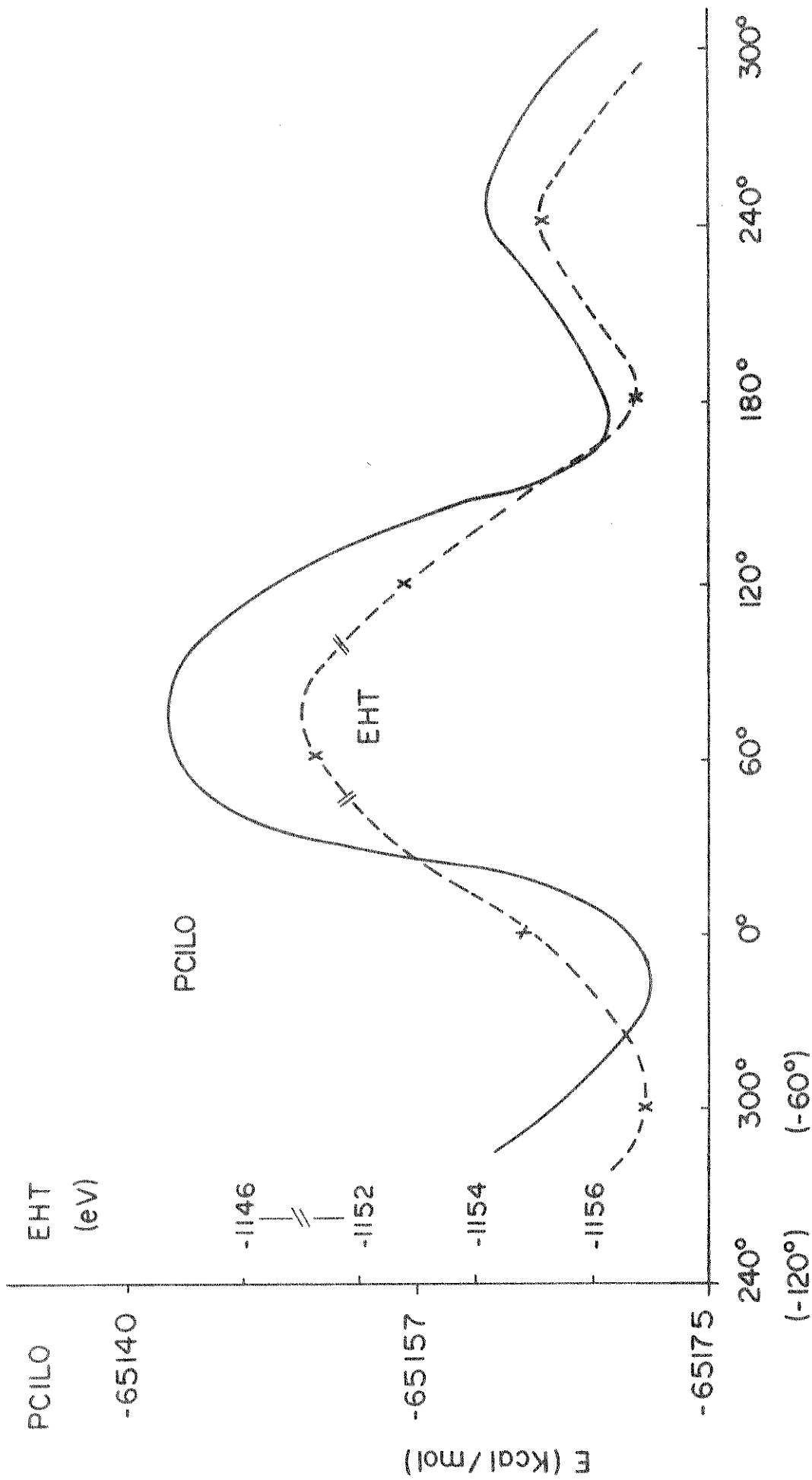


FIGURA 2.1. Energia calculada em função da rotação no eixo da ligação C(17)-C(20) do ângulo diédrico C(16)-C(17)-C(20)-O(20) da progesterona (II).

TABELA 2.3. Comparação entre os valores cristalográficos e os resultados obtidos com cálculos de orbital molecular (OM).

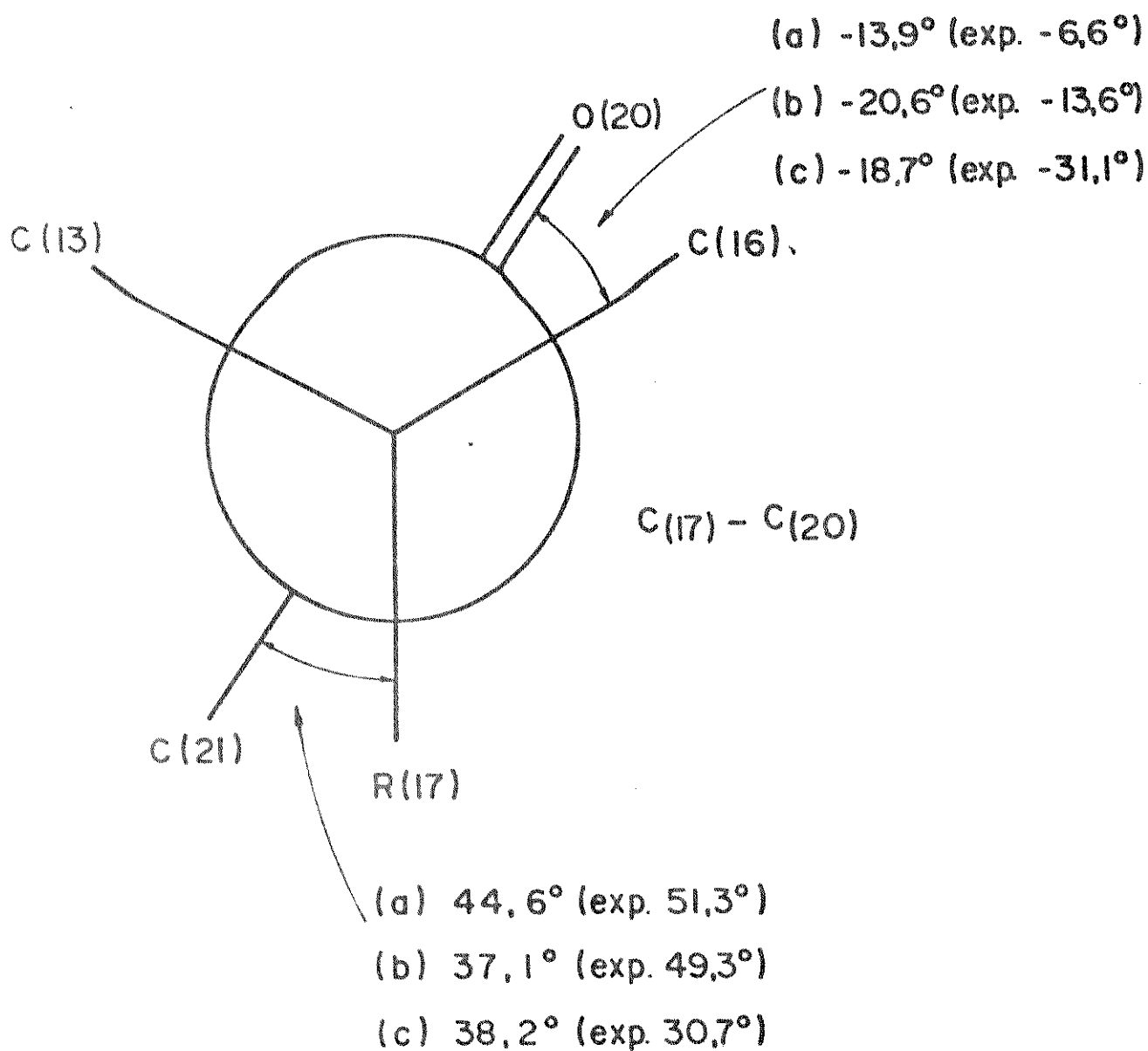
Posição estrutural		Exp.	Ref.	PCILO	EHT /24/
Progesterona (II)	C(16)-C(17)-C(20)-C(21)	171,3°	/31/	164,6°	-
	C(16)-C(17)-C(20)-O(20)	-6,6°	/31/	-13,9°	-60,0°
Corticosterona (III)	C(16)-C(17)-C(20)-C(21)	169,3°	/32/	157,1°	-
	C(17)-C(20)-C(21)-O(21)	183,2°	/32/	180,8°	-
	C(16)-C(17)-C(20)-O(20)	-13,6°	/27/	-20,6°	-60,0°
Cortisol (IV)	C(16)-C(17)-C(20)-C(21)	150,7°	/34/	158,2°	-
	C(17)-C(20)-C(21)-O(21)	172,1°	/34/	180,3°	-
	C(16)-C(17)-C(20)-O(20)	-31,1°	/33/	-18,7°	-60,0°

quase escalonada com respeito aos átomos C(13) e H(17). O contrário foi previsto pelo EHT, que apresenta o oxigênio da carbonila equidistante entre os átomos C(16) e C(13) e a ligação C(20)-C(21) eclipsando a ligação C(17)-H.

Existe uma conformação secundária associada ao segundo mínimo de energia. Para o método PCILO esta conformação foi encontrada no ângulo de 170° . A energia total para este ângulo é 3,2 kcal/mol maior do que a do confômero $-13,9^{\circ}$ (primeiro mínimo). O EHT previu 180° para o segundo mínimo, e uma diferença de energia de 4,6 kcal/mol entre os dois mínimos. Valores portanto bem próximos aos encontrados por PCILO.

Ainda na Figura 2.1., rodando a cadeia lateral 17- β a partir de 0° em direção a 360° , podem ser observadas duas barreiras de rotação. A primeira com 28,2 kcal/mol, entre os ângulos 0° e 180° , ocorre quando as metilas 21 e 18 estão próximas. A segunda com 7,4 kcal/mol, entre 180° e 360° , ocorre quando o oxigênio da carbonila se aproxima da metila -18.

A segunda barreira de rotação é três vezes menor do que a primeira. Sob o ponto de vista termodinâmico /36/, para a molécula rodar de $-13,9^{\circ}$ para 170° vencendo a barreira rotacional de 7,4 kcal/mol, seria necessário que o sistema apresentasse uma temperatura em torno de 7400°K . Nesta temperatura o esteróide já estaria decomposto, portanto, parece impraticável que a molécula possa vencer as barreiras rotacionais e alcançar as outras conformações. Evidências experimentais /35/ sugerem que a cadeia lateral da progesterona não é tão flexível quanto se supunha.



(a) $R(17) = H$, (b) $R(17) = H$, (c) $R(17) = OH$

FIGURA 2.2. Projeção de NEWMAN para as conformações teóricas e experimentais vistas através da ligação C(17)–C(20).

Corticosterona

O resultado dos cálculos pode ser visto nas Figuras 2.2–4. O mínimo de energia é encontrado para a conformação onde a ligação C(21)–O(21) eclipsa a ligação C(20)=O da carbonila (Figura 2.3.a.). Este resultado concorda com o cálculo EHT, entretanto a posição preferida da ligação O(21)–H é cis com respeito à ligação C(20)–C(21) e não trans como foi prevista pelo EHT (Figura 2.3.a.). A conformação obtida com o PCILO sugere a possibilidade da formação de uma ponte de hidrogênio entre os átomos O(20) e H(021) (Figura 2.3.a.). A energia para esta ponte de hidrogênio foi calculada em 1,3 kcal/mol, o que é razoável desde que resultados experimentais prevêm uma fraca ponte de hidrogênio na extremidade da cadeia 17- β da corticosterona /28/. Estes aspectos serão discutidos mais tarde com relação as cadeias laterais do cortisol.

Na Figura 2.4. a linha contínua representa os cálculos realizados com o PCILO e a tracejada os cálculos com o EHT. O mínimo de energia para as rotações no eixo C(17)–C(20) é encontrado por PCILO em $-20,6^\circ$, enquanto que o cálculo com o EHT fornece -60° . O correspondente valor experimental é de $-13,6^\circ$ (Tabela 2.3.).

A menor barreira de rotação obtida por PCILO mede 9,8 kcal/mol e está aproximadamente entre os ângulos 180° e 330° . Sob o mesmo prisma termodinâmico observado para a progesterona seria muito difícil a molécula vencer esta barreira de rotação para alterar a posição da cadeia lateral.

Na projeção de NEWMAN (Figura 2.2.b.), a ligação C(20)=O grosseiramente eclipsa a ligação C(16)–C(17) do anel D.

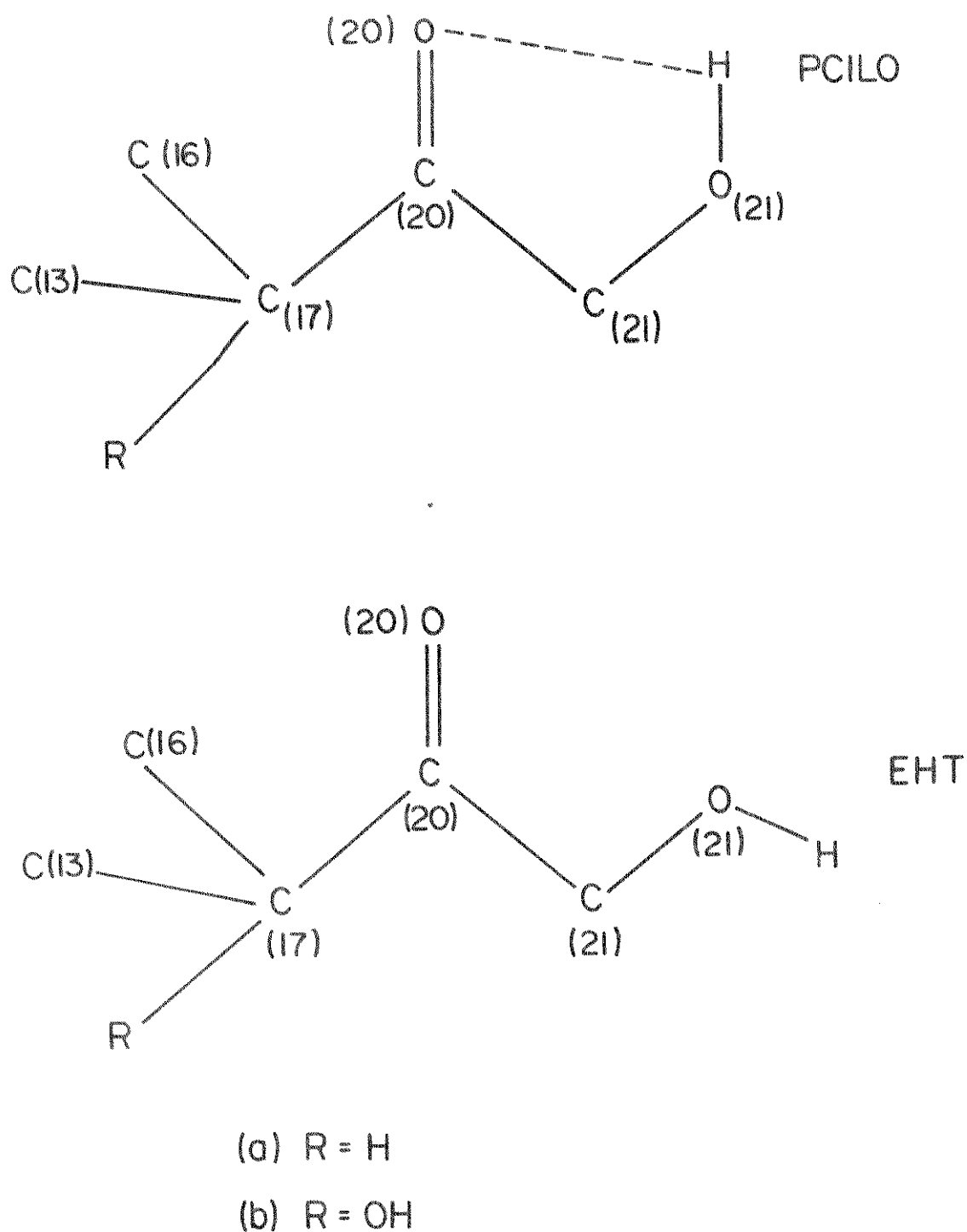


FIGURA 2.3. Perspectivas da possibilidade de formação de pontes de hidrogênio intramolecular, previstas pelos métodos PCILO e EHT, para a corticosterona (a) e cortisol (b).

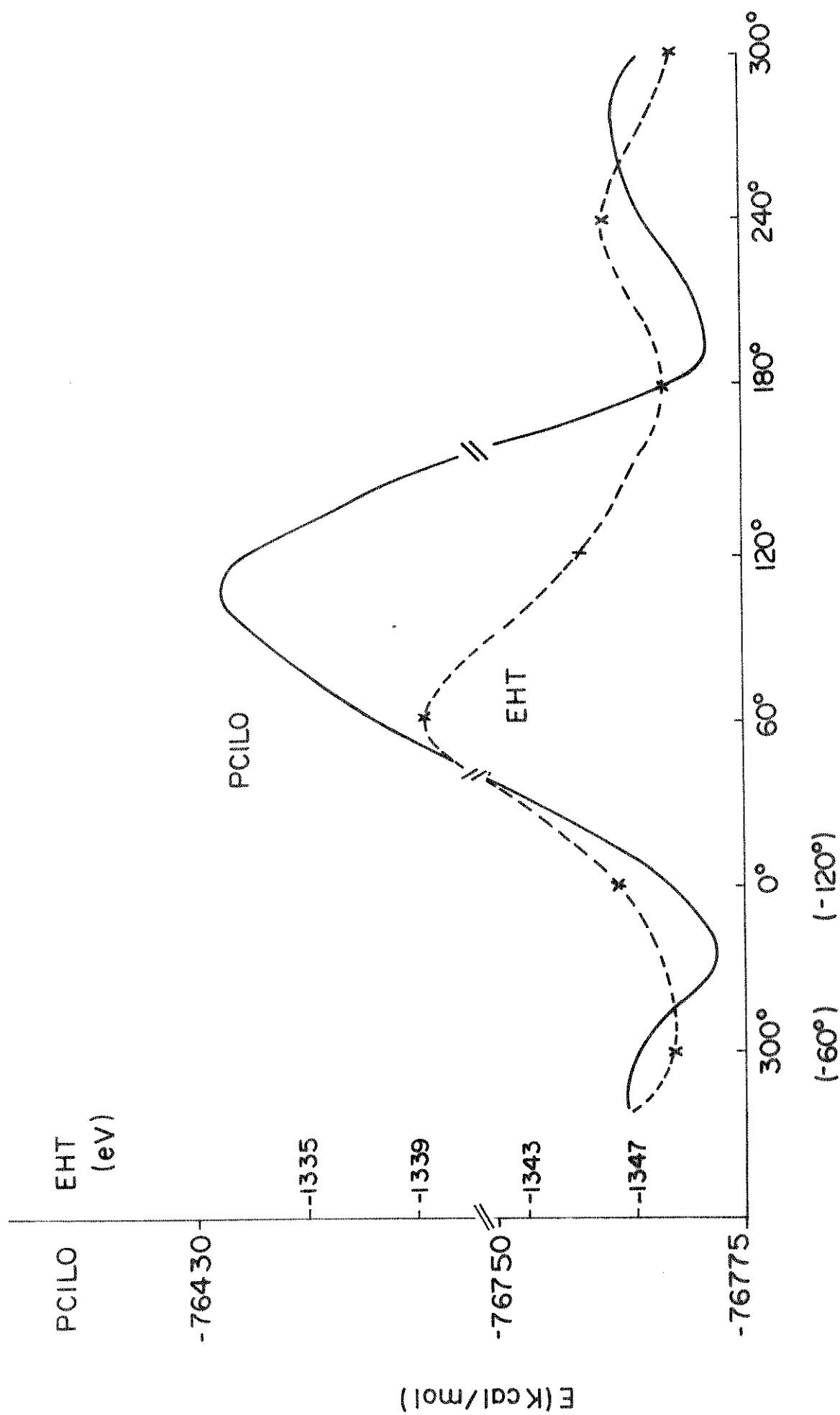


FIGURA 2.4. Energia calculada em função da rotação no eixo da ligação $C(17)-C(20)$ do ângulo diédrico $C(16)-C(17)-C(20)-O(20)$ da corticosterona (III).

O átomo de oxigênio da carbonila está mais próximo do átomo C(16) do que do carbono-13. O EHT prevê que o oxigênio está equidistante destes dois átomos contrariando resultados experimentais.

Cortisol

As conformações da Figura 2.3.b. apresentam as estruturas calculadas por PCILO e EHT. O cálculo com PCILO mostra, analogamente à corticosterona, que a ligação O(21)-H é cis em relação à ligação C(20)-C(21). A energia total correspondente a esta conformação é 0,6 kcal/mol menor do que sua equivalente conformação trans. Isto implica na existência de uma fraca ponte de hidrogênio intramolecular entre o oxigênio da carbonila-20 e a hidroxila do C(21).

COLE e WILLIAMS /28/ realizaram estudos com infravermelho e ressonância magnética nuclear, para as cadeias laterais da corticosterona, cortisol e outros compostos relacionados. Na discussão dos resultados é enfatizado que a frequência de estiramento característica do grupo carbonila é diminuída quando este atua como um aceptor para uma ponte de hidrogênio. Os autores observaram que a introdução da hidroxila-21 provoca uma ligeira diminuição na frequência da carbonila-20. A pequena variação na frequência implica na formação de uma fraca ponte de hidrogênio entre a carbonila-20 e a hidroxila-21. Estes resultados concordam com os pequenos valores de energia calculados por PCILO para as pontes de hidrogênio da corticosterona e cortisol, principalmente, confirmam as previsões do método PCILO de que as ligações O(21)-H e C(20)-C(21) são cis coplanares. O mesmo não acontece com os resultados do EHT (Figura 2.3.) que confere a estas ligações uma disposição trans coplanar.

Para examinar as possibilidades da hidroxila-17 α formar também ponte de hidrogênio com a carbonila-20, calculamos sua conformação preferida com relação à cadeia 17- β . O ângulo diédrico mais estável encontrado para o átomo H(017) foi de 300°. Tal resultado indica que este átomo está entre os carbonos 20 e 16 e portanto trans coplanar à ligação C(17)–C(13), o que o impossibilita de formar pontes de hidrogênio com a cadeia lateral 17- β . Previsões experimentais /33/ admitem não ser esperado que o grupo hidroxila-17 α estabeleça pontes de hidrogênio com a carbonila-20 na presença de um substituinte no carbono-21. Principalmente, não foram observadas alterações significativas na frequência de estiramento da carbonila-20 quando o grupo OH(17 α) é introduzido na molécula /28/.

A Figura 2.5. apresenta a superposição dos resultados obtidos com os métodos PCILO (linha contínua) e o EHT (linha tracejada). O mínimo de energia encontrado por PCILO ocorre no ângulo de rotação -18,7° com respeito ao eixo C(17)–C(20). O valor experimental correspondente é -31,1° (Tabela 2.3.), portanto o ângulo calculado difere de 12,4° do experimental. O valor encontrado pelo EHT para a cadeia 17- β foi -60°. As diferenças entre os ângulos calculados e experimentais da progesterona e corticosterona são, respectivamente, 7,3° e 7,1°. Comparado a estes dados a diferença de 12,6°, no caso do cortisol, é grande, porém ainda bem menor do que 28,9° obtida com o EHT.

Um segundo mínimo é encontrado no ângulo de rotação 209°, nesta conformação a energia total da molécula é 10,8 kcal/mol maior do que o confômero -18,7°. Esta energia é aproximadamente o triplo dos valores encontrados para os correspondentes mínimos secundários da progesterona e corticosterona.

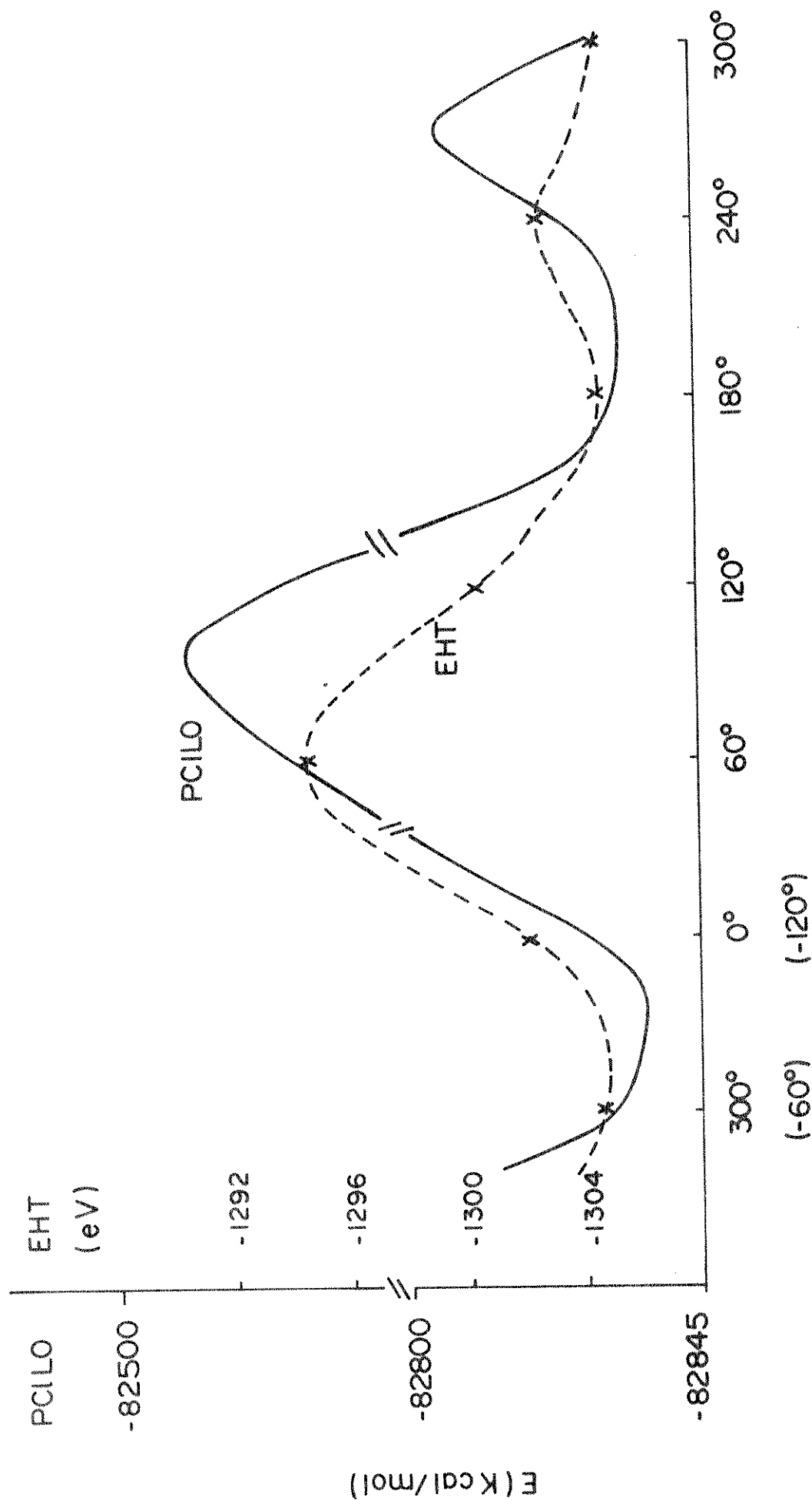


FIGURA 2.5. Energia calculada em função da rotação no eixo da ligação C(17)-C(20) do ângulo diédrico C(16)-C(17)-C(20)-O(20) do cortisol (IV).

A menor barreira de rotação observada na Figura 2.5. compreende o intervalo entre os dois mínimos e mede 38,2 kcal/mol. Tendo em vista as mesmas considerações termodinâmicas formuladas para a progesterona, seria impraticável, em condições normais, a molécula vencer a barreira rotacional para assumir a conformação do segundo mínimo de energia.

A projeção de NEWMAN para o cortisol (Figura 2.2c) mostra que o oxigênio da carbonila está próximo do átomo C(16) e longe do C(13). A distância entre a carbonila e a hidroxila 17- α é grande, o que indica a impossibilidade para a formação de ponte de hidrogênio entre os dois grupos. Isto concorda com as evidências experimentais já citadas.

2.1.4. Conclusão

Os cálculos realizados com o PCILO para os modelos Va, Vb e Vc representando, respectivamente, a progesterona, corticosterona e cortisol, revelaram que as conformações calculadas são coincidentes às conformações cristalográficas. Sumariando os resultados encontrados para as três moléculas: a carbonila-20 encontra-se sobre o anel D e próxima ao carbono-16. A diferença média entre os valores calculados e experimentais, para o ângulo de torsão C(16)-C(17)-C(20)-O(20), foi de 9°. A boa concordância entre os valores teóricos e experimentais parece indicar que os modelos utilizados são aproximações razoáveis para o estudo conformacional de hormônios esteróides. Portanto, o efeito dos anéis A, B, e C, sobre a conformação das cadeias laterais C-17, parece realmente negligível.

Comparando as Figuras 2.1., 2.4. e 2.5., que apre

sentam a superposição dos resultados obtidos para as três moléculas, observamos que existe uma alta barreira de rotação comum aos dois métodos, aproximadamente entre os ângulos 0° e 180° . Examinando o modelo molecular constatamos que nesse intervalo as conformações apresentam a maior repulsão entre a metila-18 e o grupo $C(21)H_2R$ das três moléculas. Acreditamos que a maior proximidade e conseqüente aumento das interações repulsivas entre esses grupos possa justificar as altas barreiras rotacionais nessa faixa.

Os cálculos com PCILO, contrariamente ao EHT, revelaram também pontes de hidrogênio intramoleculares entre a carbonila-20 e a hidroxila-21 para corticosterona e cortisol, confirmadas pelo estudo de COLE e WILLIAMS /28/.

A conformação da cadeia lateral C-17 mostra-se, portanto, praticamente constante no cristal e na molécula isolada — a cadeia lateral C-17 parece rígida — este aspecto concorda com a observação de outros autores. Por exemplo, DUAX /18/ e ROMERS /37/ apontam que os hormônios esteróides interagem com seus receptores provavelmente conservando as características cristalográficas das cadeias laterais C-17.

Uma vez observada a semelhança conformacional da progesterona frente aos glicocorticóides estudados, os resultados obtidos com o método PCILO confirmam os trabalhos experimentais de que a progesterona possa também exercer uma atividade antiglicocorticóide competindo por determinados sítios receptores dos glicocorticóides.

Com apoio nos resultados, poderemos agora examinar o receptor proposto por KIER para explicar a atividade anti-inflamatória do cortisol. Como mostra a Figura 2.6., KIER uti-

lizou a conformação obtida com o EHT para construir um modelo pelo qual o cortisol possa ser antagonista tanto da serotonina como da histamina, caso os receptores destas aminas estejam envolvidos em dirigir a resposta inflamatória. Entretanto, condicionalmente, se a estrutura dos glucocorticóides mantém in vivo a conformação por nós obtida, conservando-se próxima da conformação cristalográfica, então o modelo de receptor sugerido por KIER não é adequado para prever as interações hormônio-receptor. Tal contradição deve-se ao fato que o receptor não poderia estabelecer ligações com o átomo O(20) da maneira sugerida por KIER, uma vez que em nossos cálculos ele se encontra próximo ao C(16) e protegido pelos hidrogênios H(16A) e H(16B).

Na Figura 2.6. podemos visualizar ainda a sobreposição dos resultados obtidos com PCILO ao modelo originalmente sugerido por KIER. A diferente conformação calculada por PCILO acarreta também variação na distância de separação entre o átomo O(20) e C(11), comprometendo ainda mais o receptor proposto por KIER.

A Figura 2.7. apresenta a comparação final entre as conformações do cortisol calculadas pelos dois métodos. Segundo o modelo proposto, se a cadeia lateral 17- β e o grupo hidroxila-11 estão envolvidos simultaneamente na interação com uma proteína para posterior função biológica, então uma conformação específica da cadeia lateral é pré-requisito para a atividade. De acordo com revisões cristalográficas /18,35/ e com os resultados do método PCILO, a conformação tendo o átomo O(21) na posição B mostra-se compatível para estabelecer ligações e pontes de hidrogênio com os sítios ligantes, enquanto que a conformação com o mesmo átomo na posição A (EHT) não parece compatível para estabe

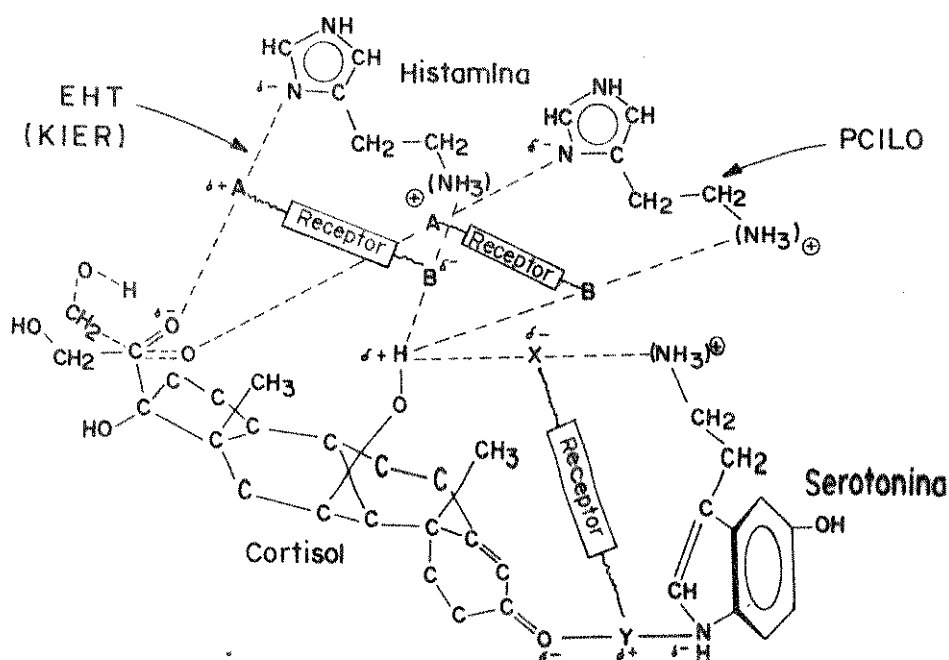


FIGURA 2.6. Relação dos átomos-chaves do cortisol, em suas conformações preferidas calculadas com os métodos EHT /24/ e PCILO, na interação com a histamina e serotonina em suas conformações preferidas. Não está implícito o entrosamento simultâneo do cortisol com os receptores.

lecer ligações com o receptor.

O cálculo da conformação preferida de esteróides exige o uso de programa com alta precisão por causa da grande especificidade conformacional envolvida na atividade biológica dessas substâncias. Tendo em vista bons resultados obtidos, podemos concluir que o método PCILO é razoável para prever a conformação das cadeias laterais de hormônios esteróides. Isto coincide também com a opinião de outros pesquisadores /12,29/ que utilizaram PCILO para estudar a conformação de outras drogas.

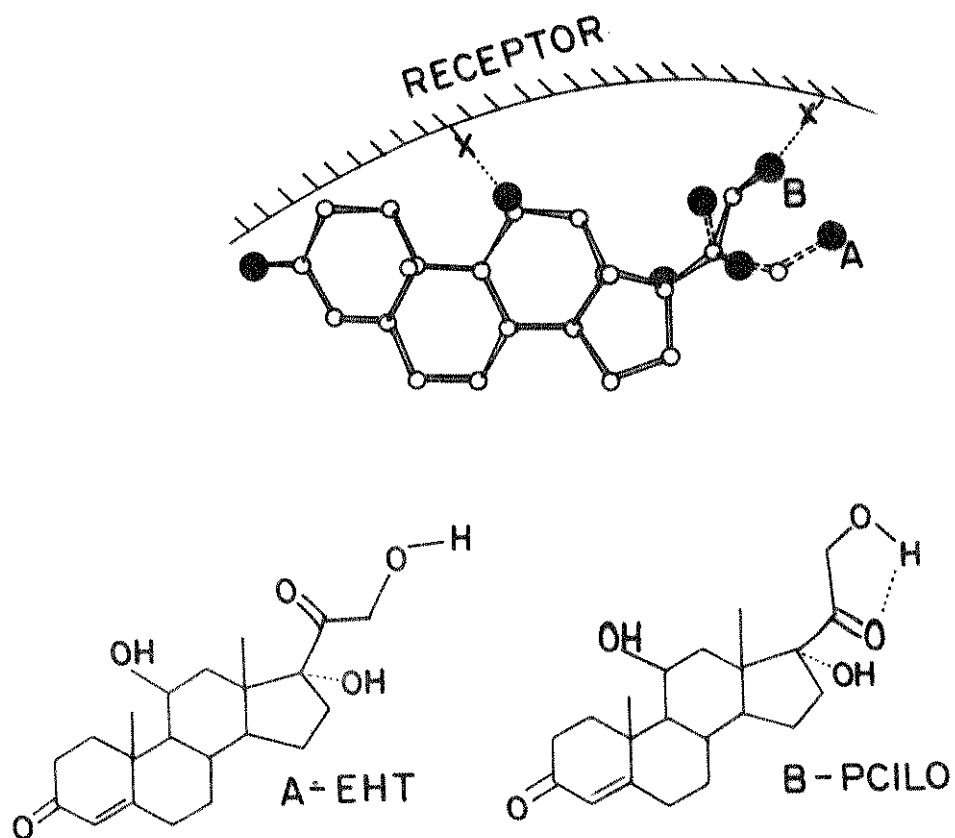


FIGURA 2.7. Conformação sugerida na interação simultânea do receptor com O(11) e O(21) para a cadeia lateral 17- β dos corticóides /35/.

2.2. Análise conformacional de anticoncepcionais

Por centenas de anos homens e mulheres sonharam com o controle da fertilidade. Especialmente as mulheres, na esperança de evitar a concepção, aventuraram-se ao uso de elixires e infusões. Documentos antigos apontam como ingredientes de licores e filtros "infalíveis" materiais como: ferro oxidado, pólvora, raízes em geral, arsênico, casco de mula, cortiça, urina de carneiro e rabo de crocodilo (ou elefante). Apesar do grande empenho, tais tentativas fracassavam totalmente ou ainda se constituíam num incentivo à expansão demográfica, pois os indivíduos julgavam-se "protegidos".

Em contraste, atualmente, o controle da natalidade pelo uso das "pílulas" mostra-se, virtualmente, 100% efetivo. Seu impacto e implicações sociais têm sido enormes.

O marco inicial para o desenvolvimento dos anticoncepcionais atualmente utilizados em farmacologia foi o isolamento do colesterol (1812) e com a determinação de sua estrutura (1932-BERNAL) ficou estabelecido o modelo estrutural básico dos hormônios esteróides.

A estrona foi o principal hormônio sexual isolado em 1929 por BUTENANDT, DOISY e outros e a progesterona cristalina foi primeiramente preparada por BUTENANDT em 1934.

O principal articulador dos anticoncepcionais, na forma atual, foi o biologista Gregory PINCUS. PINCUS, por volta de 1930, acompanhou várias experiências com animais observando que doses diárias de progesterona inibiam a ovulação. Certos estrogênios também mostravam interferência na ovulação dos animais em teste.

PINCUS e seu colaborador Min-Chueh CHANG iniciaram então al

guns experimentos, e em pouco tempo desenvolveram um regime anticoncepcional para cobaias. Em 1951 a associação com o ginecologista John ROCK permitiu estender os testes a voluntárias.

Os resultados das experiências apontaram que os progestogênios poderiam ser utilizados como principais componentes antiovlutórios e os estrogênios, em menor dosagem, tenderiam a contrabalançar os efeitos colaterais dos progestogênios^(*). Assim, em 1955, surgiu a primeira pílula anticoncepcional sob o nome de Enovid fabricada pelo laboratório G.D. Searle Co. Cada pílula continha 10 mg de um progestogênio sintético (noretinodrel) e 0,15 mg de um estrogênio sintético (mestranol). A primeira escala de testes foi realizada em Porto Rico, mais precisamente em San Juan, uma das áreas de maior natalidade do planeta. Enovid apresentou uma eficiência de 100% na prevenção da gravidez e após cinco anos de testes foi lançada oficialmente no mercado norte-americano em 1960.

Hoje as pílulas anticoncepcionais contêm menos que 1 mg de progestogênios e 0,05 mg de estrogênios. Apesar de sua grande eficácia podem apresentar vários efeitos colaterais, entre os mais sérios estão o tromboembolismo, hipertensão e enfermidades do fígado e vias urinárias /38/. Consequentemente, as melhores drogas anticoncepcionais ainda não foram descobertas /39/.

O planejamento familiar é um problema que preocupa a todos.

(*) Progestogênios: esteróides responsáveis pela gravidez, atuam sobre a ovulação.

Estrogênios: respondem pelo controle do crescimento e diferenciação do aparelho reprodutor feminino.

Androgênios: responsáveis pelos caracteres sexuais masculinos.

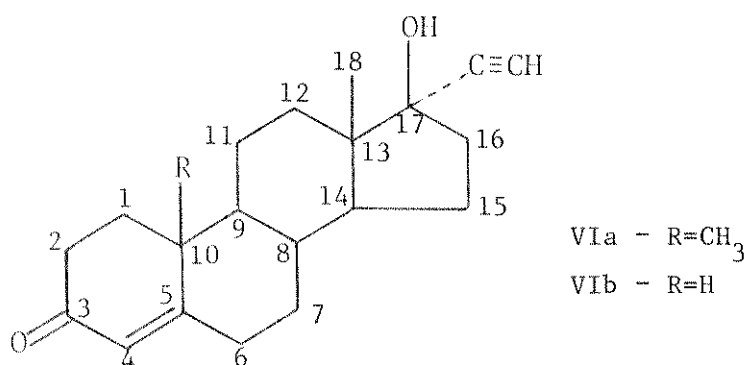
Em 1930 éramos 2 bilhões de habitantes no planeta; em 1977 fomos 4 bilhões; no ano 2000 provavelmente seremos mais de 8 bilhões. Com base no pessimista futuro que nos aguarda, a Organização Mundial de Saúde (OMS) vem desenvolvendo vários projetos com vistas ao controle populacional /40,41,42/. Tais projetos baseiam-se principalmente na pesquisa dos derivados de 19-noresteróides por apresentarem grande potencial no domínio da fertilidade.

2.2.1. 19-Norprogestogênios - Atividade biológica e alteração molecular

A descoberta de um caminho simples para a obtenção de 19-noresteróides é atribuída a Arthur J. BIRCH que, a partir de 1944, publicou seus estudos em uma série intitulada "Redução por Dissolução de Metais" /43/. Anos mais tarde Carl DJERASSI utilizaria o método de BIRCH para obter a 19-norprogesterona.

Os hormônios esteróides naturais são normalmente administrados por injeção porque possuem baixa atividade oral. Em 1938, INHOFFEN e colaboradores prepararam o primeiro progestogênio ativo oralmente introduzindo um grupo acetilênico ($-C\equiv CH$) na posição 17- α da testosterona. A etisterona (VIa), ou 17 α -etinil-17 β -hidroxi- Δ^4 -androstên-3-ona, embora mais ativa que a progesterona, necessitava ser administrada em grandes doses.

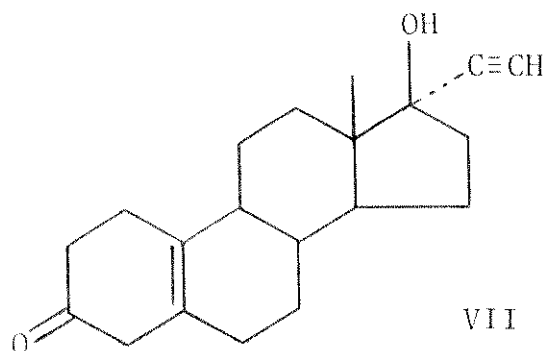
Na procura de anticoncepcionais mais ativos, em 1951, DJERASSI e colaboradores /44/ iniciaram a síntese dos 19-noresteróides subtraindo o grupo metila da posição 19 da progesterona, obtendo assim a 19-norprogesterona. Embora a droga provasse ser oito vezes mais ativa que a progesterona não apresentava atividade oral.



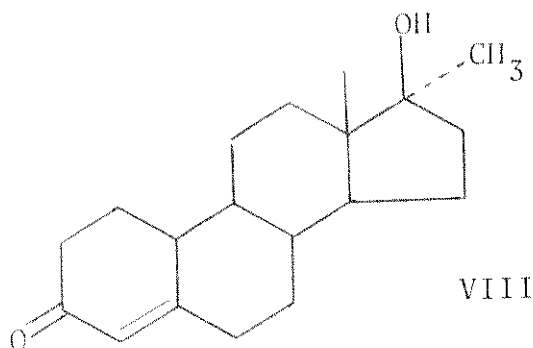
Em 1954, DJERASSI sintetizou a noretindrona (VIb) /45/, ou 17 α -etinil-17 β -hidroxi-19-nor- Δ^4 -androsten-3-ona. Quando a etisterona (VIa) passou a noretindrona (VIb), pela retirada da metila da posição-19 tornou-se então ativa em pequenas doses. A noretindrona é cinco vezes mais potente do que a etisterona como progestogênio oral e igualmente ativa por via intramuscular. Como a droga apresentasse boas perspectivas para o uso clínico foi introduzida no mercado pelo laboratório Parke Davis sob o nome de Norlutin.

Frank COLTON /46/, trabalhando no laboratório G.D. Searle Co., em 1953 registrou a patente do esteróide noretinodrel (VII), ou 17 α -etinil-17 β -hidroxi-19-nor- Δ^5 -androsten-3-ona, utilizado na composição da primeira pílula anticoncepcional. Noretinodrel é o isômero Δ^5 (10) da noretindrona, suas propriedades biológicas são similares, mas não idênticas, às da noretindrona.

A normetandrona (VIII), ou 17 α -metil-17 β -hidroxi-19-nor- Δ^4 -androsten-3-ona, também sintetizada por DJERASSI /45/, surgiu como uma consequência do caminho sintético da noretindrona. Verificou-se que apresentava alta atividade progestogênica



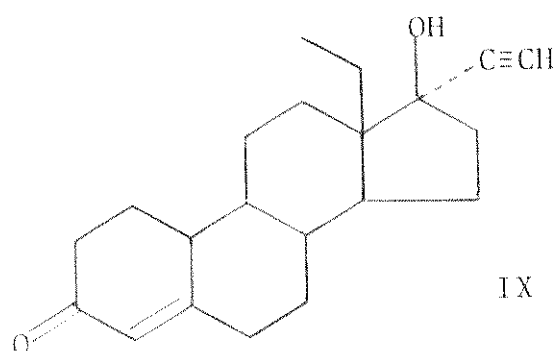
e efeito androgênico inferior ao da 17 α -metiltestosterona o que possibilitou sua utilização como anticoncepcional feminino.



A potência antiovatória da normetandrona (VIII) é comparável à da noretindrona (VIb), enquanto que o noretinodrel (VII) apresenta uma potência antiovatória quatro vezes menor do que a noretindrona (VIb) /47/.

Richard A. EDGREN e colaboradores, em 1963, prepararam o primeiro progestogênio totalmente sintético /48/, o esteroide d -norgestrel (IX), ou d -13 β -etil-17 α -etnil-17 β -hidroxio- Δ^4 -gonen-3-ona cerca de nove vezes mais ativo que a progesterona

na.

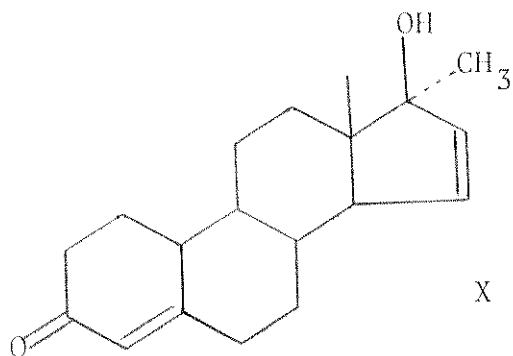


d-Norgestrel é um dos componentes de maior atividade dos contraceptivos orais, entretanto este enantiômero d é mais potente que a mistura racêmica e o enantiômero l exerce fraca ou nenhuma atividade farmacológica /49/. As características de ação desta droga vieram confirmar a hipótese de que os esteróides candidatos a anticoncepcionais deverão possuir como requisito a mesma configuração dos hormônios naturais, o que prova a grande especificidade conformacional exigida para fomentar a ação biológica.

O d-norgestrel encontra-se ainda sob patente reservada no mercado e é conhecido pelo nome comercial de Ovral. Este composto é tido como o último membro da primeira geração de progestogênios anticoncepcionais.

Donald K. PHILLIPS e colaboradores /50/, em 1968, como parte de um programa sintético estudaram várias modificações em estrogênios e seus derivados. Dentre os resultados obtidos está o esteróide 17β-hidroxi-17-metilestra-4,15-dien-3-ona (X) que possui atividade anticoncepcional quatro vezes superior à da noretindrona. Esta substância é uma das mais expressivas no

estudo das modificações no anel D e suas implicações farmacológicas.



A partir de então, centenas de análogos sintéticos aos hormônios esteróides naturais têm sido elaborados mas, relativamente poucos, apresentam viabilidade de uso como contraceptivos orais. Ainda não foi possível prever qual modificação no esteróide produzirá o melhor agente anticoncepcional.

PINCUS e MERRIL /51/ em uma de suas publicações clássicas sobre compostos antiovatatórios discutem uma lista de sessenta e quatro esteróides indicados como inibidores da ovulação; entre eles estão a noretindrona (VIb), o noretinodrel (VII) e a normetandrona (VIII). Cento e vinte e três esteróides adicionais foram também submetidos ao mesmo teste que os anteriores, porém não exibiram potencialidade anticoncepcional. A Tabela 2.4, extraída desse trabalho, reproduz o número de esteróides testados em diferentes classificações e a porcentagem dos compostos ativos. Podemos observar que a maior porcentagem de compostos com atividade pertence ao grupo dos 19-noresteróides seguidos pelos derivados da 17-hidroxiprogesterona. PINCUS admite que este resultado pode representar in vivo uma seleção deliberada de subs-

tâncias potencialmente ativas.

TABELA 2.4. Número de esteróides testados em várias classes como inibidores da ovulação.

Tipo de composto	Número de compostos ativos	Número de compostos inativos	(%) Porcentagem de compostos ativos
Estrogênios e derivados	9	34	21
Androgênios e derivados	7	28	20
Derivados da progesterona	15	42	26
Derivados da 17-OH-progesterona	10	9	52
19-Noresteróides	23	10	70

Em contraste com o sucesso da série dos 19-noresteróides, a exploração dos 18,19-bisnoresteróides não parece promissora para a sua utilização clínica como anticoncepcionais. Por exemplo, verificou-se que o esteróide sintético dl-18,19-bis-norprogesterona e o seu correspondente enantiômero d são inativos. Quanto aos 18-noresteróides foi observado que em geral possuem a apenas 10% da atividade fisiológica dos respectivos protótipos metilados.

2.2.2. Cálculo das estruturas

O estudo dos 19-noresteróides para um regime anticoncepcional questiona a priori sobre de que maneira o composto vai atuar como uma droga anticoncepcional. A administração de u-

ma droga por via intramuscular, em geral, não é bem recebida pelo paciente o que quase sempre redundando na interrupção ou abandono do regime anticoncepcional. O mesmo não é observado quando são utilizadas drogas oralmente ativas pois sua facilidade de manuseio e administração indolor explicam o sucesso das "pílulas" no mercado.

A atividade dos contraceptivos orais, como dos esteróides em geral, é dependente das características estruturais da molécula. O anel D e as cadeias laterais C-17 são pontos de importância que exercem larga influência na complexação hormônio-receptor.

A atividade oral dos progestogênios é usualmente promovida pela introdução de um substituinte na posição 17- α da molécula. A capacidade desses substituintes impedirem a metabolização da droga, até que ela atinja os tecidos onde exerce atividade, é que determina a importância do grupo substituinte para a atividade oral.

O efeito dos substituintes na cadeia 17- β não está apenas comprometido com a atividade biológica, mas também prolonga o efeito fisiológico. Este efeito está associado à redução da velocidade de eliminação do fármaco no organismo.

Em adição à velocidade de excreção e de inativação metabólica, dois outros fatores importantes contribuem para a distribuição dos esteróides no organismo. Um deles é a solubilidade — que é o resultado da polaridade da molécula como um todo. A presença ou ausência de grupos polares na molécula irá atribuir ao esteróide um caráter hidrofóbico ou hidrofílico. O outro fator leva em conta a ação do esteróide sobre o organismo, isto é, quando o esteróide finalmente forma o complexo hormônio-receptor

para promover a resposta biológica. Este processo é que irá determinar a potência biológica do esteróide.

O estudo de esteróides anticoncepcionais, em nosso trabalho, visa principalmente estabelecer relações sobre a que fatores conformacionais são atribuídas simultaneamente as atividades oral e contraceptiva. As drogas escolhidas para exame foram os 19-noresteróides: noretindrona (VIb), d-norgestrel (IX), normetandrona (VIII) e 17 β -hidroxi-17-metilestra-4,15-dien-3-ona (X).

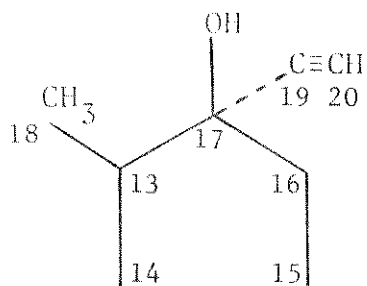
A proposta de estudo dessas quatro moléculas, corresponde a considerar os anéis A, B e C praticamente idênticos e explorar pequenas alterações no anel de cinco membros, variando os substituintes das posições 13 e 17.

Em vista dos bons resultados descritos nas seções precedentes, escolhemos o método PCILO para abordar a estrutura dos anticoncepcionais citados. Os cálculos foram realizados utilizando o programa de computação GSPCULO /30/, e detalhes sobre o método poderão ser vistos no Apêndice 1.

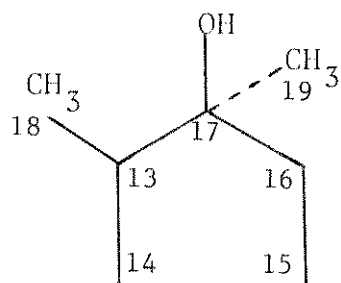
Analogamente aos cálculos da progesterona, cortii-costerona e cortisol, esbarramos também no problema de limitação do número de átomos do programa e mais uma vez, com base nas características estruturais dos esteróides, negligenciamos a porção peridrofenantreno e aplicamos nossos cálculos ao anel D e seus substituintes. O fato das drogas escolhidas apresentarem substituintes diversos, nos levou a construir um modelo estrutural para cada molécula. As estruturas XIa–XI*d* representam os modelos utilizados nos cálculos; cada átomo de carbono estabelece quatro ligações, as ligações não assinaladas correspondem a ligações C-H.

Vale a pena ressaltar que com exceção do anel D e

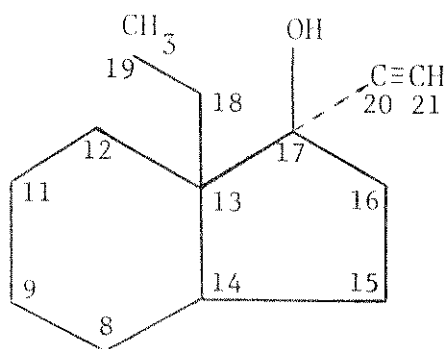
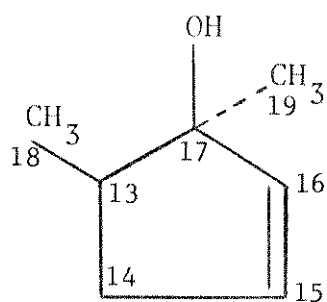
(*)



XIa - noretindrona



XIc - normetandrona

XIb - d-norgestrelXIId-17β-hidroxi-
17-metilestra-4,15-dien-3-ona

(*) Todos átomos de carbono estabelecem 4 (quatro) ligações e as ligações não assinaladas nas estruturas são referentes a ligações C-H. Por exemplo, o átomo C (15) de XIa liga-se a dois átomos de hidrogênio.

dos substituintes nas posições 13 e 17, as quatro drogas possuem os anéis A, B e C idênticos. Esta consideração facilitará mais tarde a comparação das drogas.

Existem na literatura dados cristalográficos, embora incompletos, apenas para a noretindrona /52/ e para o d-norgestrel /53/. Os dados experimentais mostram que os anéis A, B e C da noretindrona e do d-norgestrel apresentam desvios irrelevantes, enquanto as diferenças mais sensíveis entre as duas substâncias aparecem no anel D. Os valores mais significativos utilizados na confecção dos dados de entrada para a noretindrona e para o d-norgestrel aparecem respectivamente nas Tabelas 2.5. e 2.6.

Como pode ser notado, o modelo (XIb) representando o d-norgestrel é o único formado por dois ciclos, tal que, o anel C foi incluído neste modelo para permitir otimizar a etila da posição-13 levando em conta os efeitos desse anel.

Para as moléculas normetandrona e 17 β -hidroxi-17-metilestra-4,15-dien-3-ona que não possuem dados de raio-X a geometria inicial fornecida ao programa foi montada com dados experimentais de esteróides com estrutura similar, entre eles a progesterona. DUAX e colaboradores /18,54/, estudando as características estruturais de vários esteróides, observaram que as moléculas que possuem anéis ou substituintes comuns apresentam uma estrutura cristalográfica padrão, apenas com ligeiras diferenças. Acreditamos que tal fato nos autorize a confiar na validade dos modelos propostos uma vez que os dados utilizados estão dentro da média das características estruturais dos progestogênios. As Tabelas 2.7. e 2.8. apresentam os dados fornecidos ao programa, respectivamente, para as moléculas normetandrona e 17 β -hidroxi-17-

TABELA 2.5. Dados estruturais da noretindrona (VIb) utilizados nos cálculos.

Ângulos de torção (graus)	Ângulos de valência (graus)	Distâncias interatômicas (angstroms)	
C(16)–C(17)–C(13)–C(14)	-43,60	C(16)–C(17)	1,56
C(17)–C(13)–C(14)–C(15)	48,60	C(17)–C(13)	1,56
C(16)–C(17)–C(19)–C(20)	0,00	C(13)–C(14)	1,53
C(16)–C(17)–C(13)–C(18)	80,80	C(14)–C(15)	1,54
C(16)–C(17)–O(17)–H	172,00	C(13)–C(18)	1,54
C(17)–C(19)–C(20)–H	0,00	C(17)–O(17)	1,42
		C(17)–C(19)	1,49
		C(19)–C(20)	1,18
		C(20)–H	0,99
	(*)	O(17)–H	0,68
		(*)	

Refs. /52,53/

(*) Para os ângulos de valência C–C–H e comprimentos de ligação C–H não assinalados, foram usados os valores médios 110° e 0,99 Å sugeridos por MORNON /53/.

TABELA 2.6. Dados estruturais do d-norgestrel (IX) utilizados nos cálculos.

Ângulos de torção (graus)	Ângulos de valência (graus)	Distâncias interatômicas (angstroms)
C(16)-C(17)-C(13)-C(12)	207,50	C(16)-C(17) 1,56
C(17)-C(13)-C(12)-C(11)	164,90	C(17)-C(13) 1,56
C(13)-C(12)-C(11)-C(9)	-56,80	C(13)-C(12) 1,53
C(12)-C(11)-C(9)-C(8)	54,10	C(12)-C(11) 1,53
C(11)-C(9)-C(8)-C(14)	-52,30	C(11)-C(9) 1,52
C(9)-C(8)-C(14)-C(15)	184,20	C(9)-C(8) 1,54
C(16)-C(17)-C(20)-C(21)	0,00	C(8)-C(14) 1,52
C(16)-C(17)-C(13)-C(18)	80,80	C(14)-C(15) 1,53
C(17)-C(13)-C(18)-C(19)	0,00	C(17)-C(18) 1,42
C(17)-C(20)-C(21)-H	0,00	C(17)-C(20) 1,48
C(16)-C(17)-C(19)-H	171,00	C(20)-C(21) 1,19
		C(13)-C(18) 1,55
		C(18)-C(19) 1,53
		O(17)-H 1,17
		(**)

Refs. /52,53/

(*) Para os demais ângulos de valência foi utilizado o valor teórico de POPL e BEVERIDGE /4/.

(**) Para as ligações dos átomos de hidrogênio, não assinaladas, foi usado o valor médio de 1,02 Å sugerido por De ANGELIS /53/.

TABELA 2.7. Dados estruturais da normetandrona (VIII) utilizados nos cálculos.

Ângulos de torção (graus)	Ângulos de valência (graus)	Distâncias interatômicas (angstroms)	
C(16)-C(17)-C(13)-C(14)	-41,20	C(16)-C(17)	1,55
C(17)-C(13)-C(14)-C(15)	45,00	C(17)-C(13)	1,56
C(16)-C(17)-C(13)-C(18)	80,80	C(13)-C(14)	1,54
C(16)-C(17)-O(17)-H	180,00	C(14)-C(15)	1,53
		C(17)-C(19)	1,52
		C(13)-C(18)	1,54
		C(17)-O(17)	1,43
	(*)	O(17)-H	0,80
		(*)	

Refs. /31,55/

(*) Para os ângulos de valência C-C-H e comprimentos de ligação C-H, não assinalados, foram usados os valores médios 111° e $0,99 \text{ \AA}$ extraídos da ref. /55/.

TABELA 2.8. Dados estruturais da molécula 17β-hidroxi-17-metilestra-4,15-dien-3-ona (X).

Ângulos de torção (graus)	Ângulos de valência (graus)	Distâncias interatômicas (angstroms)	
C(16)-C(17)-C(13)-C(14)	-54,20	C(16)-C(17)	1,53
C(17)-C(13)-C(14)-C(15)	54,50	C(17)-C(13)	1,58
C(16)-C(17)-C(13)-C(18)	80,80	C(13)-C(14)	1,57
C(16)-C(17)-O(17)-H	180,00	C(14)-C(15)	1,55
		C(17)-O(17)	1,43
		C(17)-C(19)	1,52
		C(13)-C(18)	1,54
		O(17)-H	0,80
		Csp ² -H (*)	1,08
		Csp ³ -H (*)	1,09

Refs. /31,55,56/

(*) Para os demais ângulos de valência e comprimentos de ligação foi utilizado o valor teórico de POPLÉ e BEVERIDGE /4/.

-metilestra-4,15-dien-3-ona.

2.2.3. Resultados e discussão

Noretindrona

Para a noretindrona inicialmente os cálculos foram realizados girando a hidroxila-17 a intervalos de 30° , depois para maior acurácia otimizamos as posições C(16)–C(17)–O(17)–H(017) e C(17)–C(13)–C(18).

A Figura 2.8. apresenta o diagrama que relaciona a energia e os ângulos de rotação da cadeia 17- β , tomando por eixo a ligação C(17)–O(17). Assim a posição de menor energia encontrada para o ângulo diédrico C(16)–C(17)–O(17)–H(017) é $138,6^{\circ}$ e aparece nesta figura sob a denominação "ângulo de equilíbrio otimizado". Este valor foi obtido com o ângulo de valência C(17)–C(13)–C(18) otimizado em $86,7^{\circ}$.

Portanto a curva da Figura 2.8. foi traçada com o valor dos cálculos a cada rotação de 30° , porém sem utilizar a opção de otimização do programa GSPCLO^(*). Não obstante, os mínimos encontrados para o ângulo de torção da hidroxila-17 sejam semelhantes para os cálculos com otimização ($138,6^{\circ}$) e sem otimização ($142,0^{\circ}$), a sua diferença básica reside na barreira de energia entre os dois mínimos. O valor otimizado é 1,74 kcal/mol mais estável do que o não otimizado.

Observando a Figura 2.8. notamos o aparecimento de uma barreira rotacional entre os ângulos 180° e 360° . Examinando o modelo molecular verificamos que nessa faixa o átomo H(017) mais se aproxima da metila-18, portanto o surgimento dessa bar-

(*) Para maiores detalhes examinar o Apêndice 1.

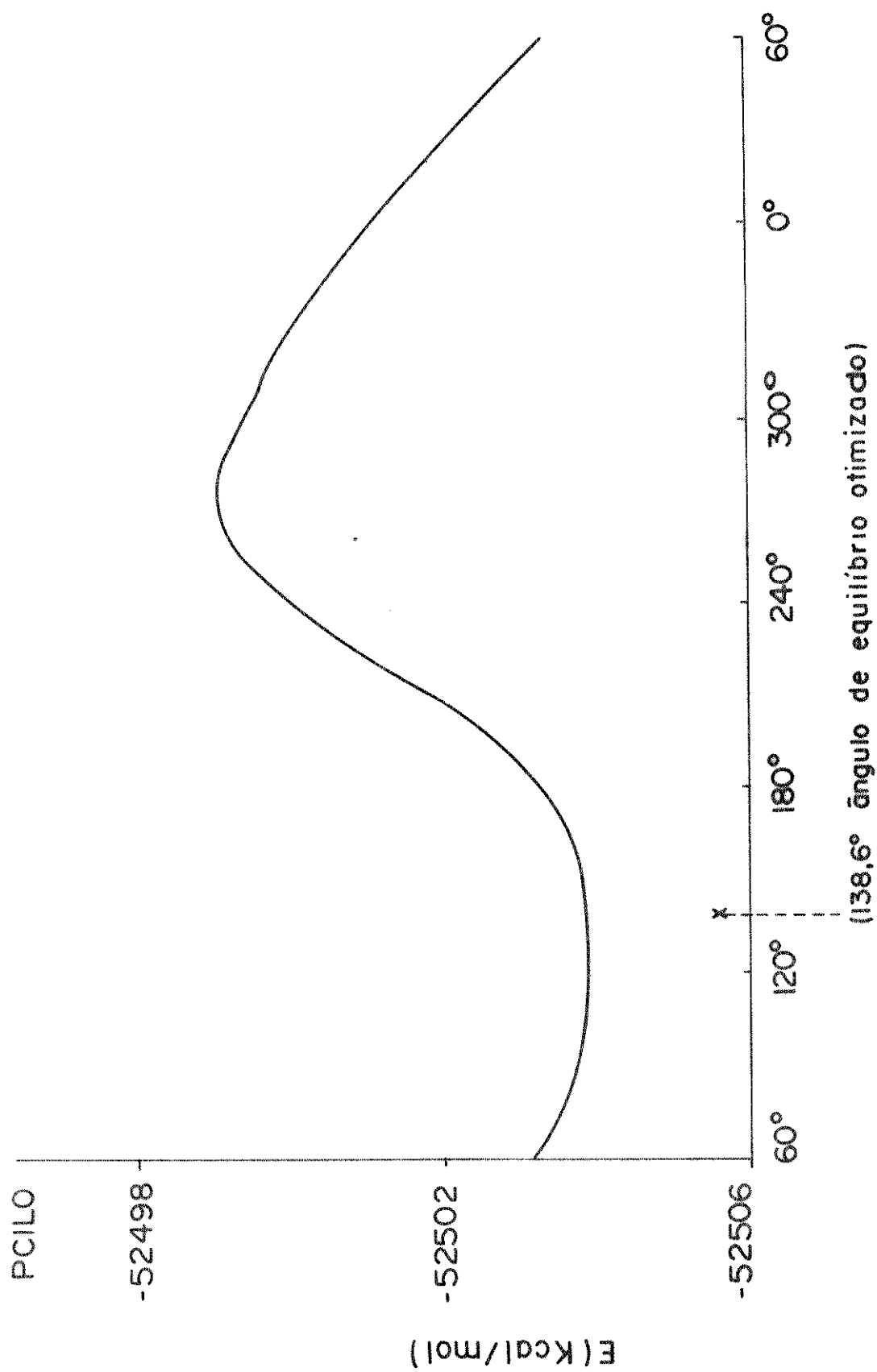


FIGURA 2.8. Energia calculada em função da rotação no eixo da ligação C(17)-O(17) do ângulo diédrico C(16)-C(17)-O(17)-H(017) da noretindrona (VIb).

reira deve estar relacionada a interações repulsivas entre os dois grupos.

Na Tabela 2.9. aparece a comparação entre os valores experimentais e calculados, no caso da noretindrona o valor experimental, $172,0^{\circ}$, é $33,4^{\circ}$ maior do que o valor otimizado. Estes valores serão comentados junto aos resultados obtidos para o d-norgestrel na seção seguinte.

A Figura 2.9. traz a projeção de NEWMAN para as conformações experimentais e calculadas vistas através da ligação C(17)-O(17). Para a noretindrona o cálculo com o método PCILO prevê que a ligação O(17)-H(O17) grosseiramente eclipsa a ligação C(17)-C(19), ou seja, a ligação O(17)-H(O17) projeta-se, aproximadamente, sobre a ligação do átomo C(17) com a cadeia acetilênica. A conformação obtida por raio-X coloca o átomo H(O17) quase equidistante aos dois átomos de carbono C(13) e C(19), porém ligeiramente mais próximo do carbono-19.

O ângulo de $138,6^{\circ}$, obtido com o método PCILO, mostra-se cerca de 2 kcal/mol mais estável do que o ângulo experimental de $172,0^{\circ}$. Sob considerações termodinâmicas a diferença entre as duas conformações está em torno de 2.000°K .

d-norgestrel

No caso do d-norgestrel, além da cadeia 17- β , dispensamos atenção especial à conformação do grupo etila ligado ao carbono-13. Mas para este último, os dados cristalográficos /53/ estão incompletos e não é conhecido seu ângulo diédrico.

Analogamente à noretindrona, a curva da Figura 2.10 foi construída com o resultado dos cálculos a intervalos de 30° sem incluir a opção de otimização. Para escolher a melhor con-

TABELA 2.9. Comparação entre os ângulos de torção obtidos através de cálculos de orbital molecular (OM) e valores da literatura.

	Posições estruturais	Valor calculado	Valor experimental
Noretindrona (VIb)	C(16)-C(17)-O(17)-H(017) C(17)-C(13)-C(18)	138,6° 86,7°	172,0° /52/ 108,4°
d-norgestrel (IX)	C(16)-C(17)-O(17)-H(017) C(17)-C(13)-C(18)-C(19) C(17)-O(17)-H(017) C(13)-C(18)-C(19)	233,0° 81,2° 129,5° 119,2°	171,0° /52,53/ — 119,0° 116,5°
Normetandrona (VIII)	C(16)-C(17)-O(17)-H(017)	80,0°	—
17β-hidroxí- 17-metilestra-4, 15-dien-3-ona (X)	C(16)-C(17)-O(17)-H(017)	58,0°	—

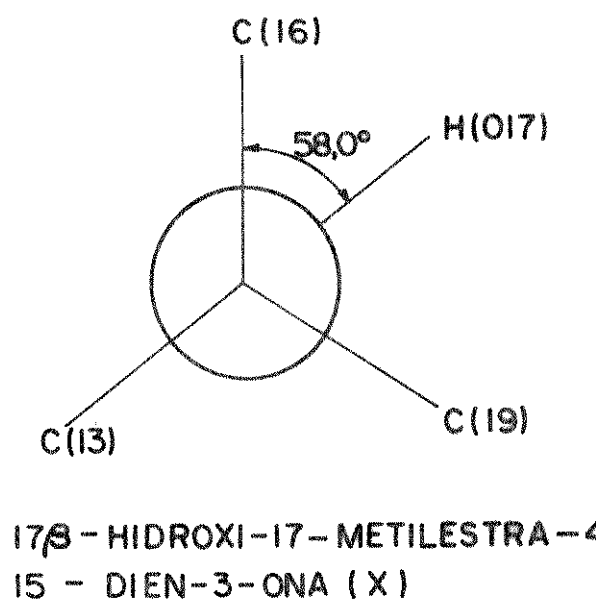
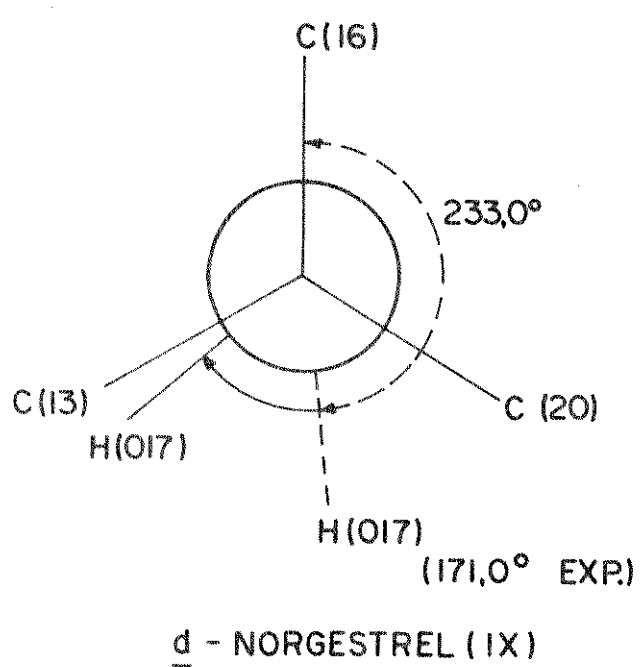
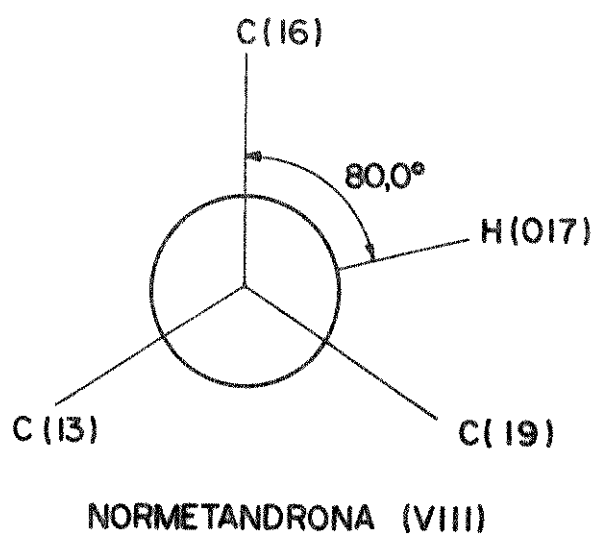
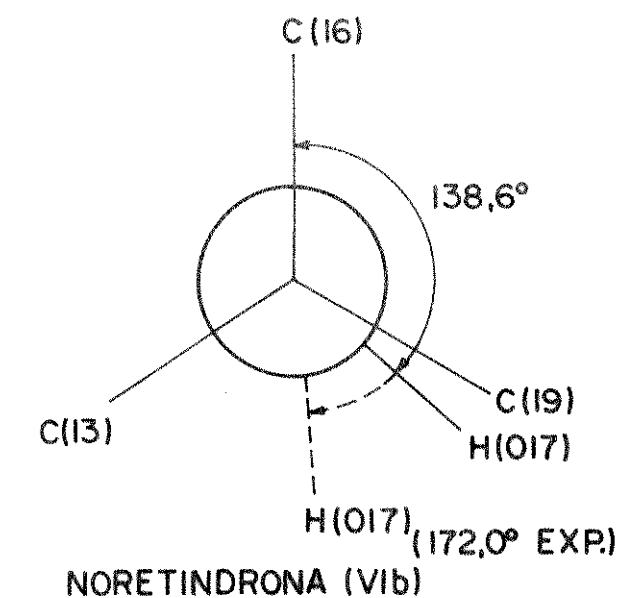


FIGURA 2.9. Projeção de NEWMAN para as conformações moleculares experimentais e teóricas vistas através da ligação C(17)-O(17).

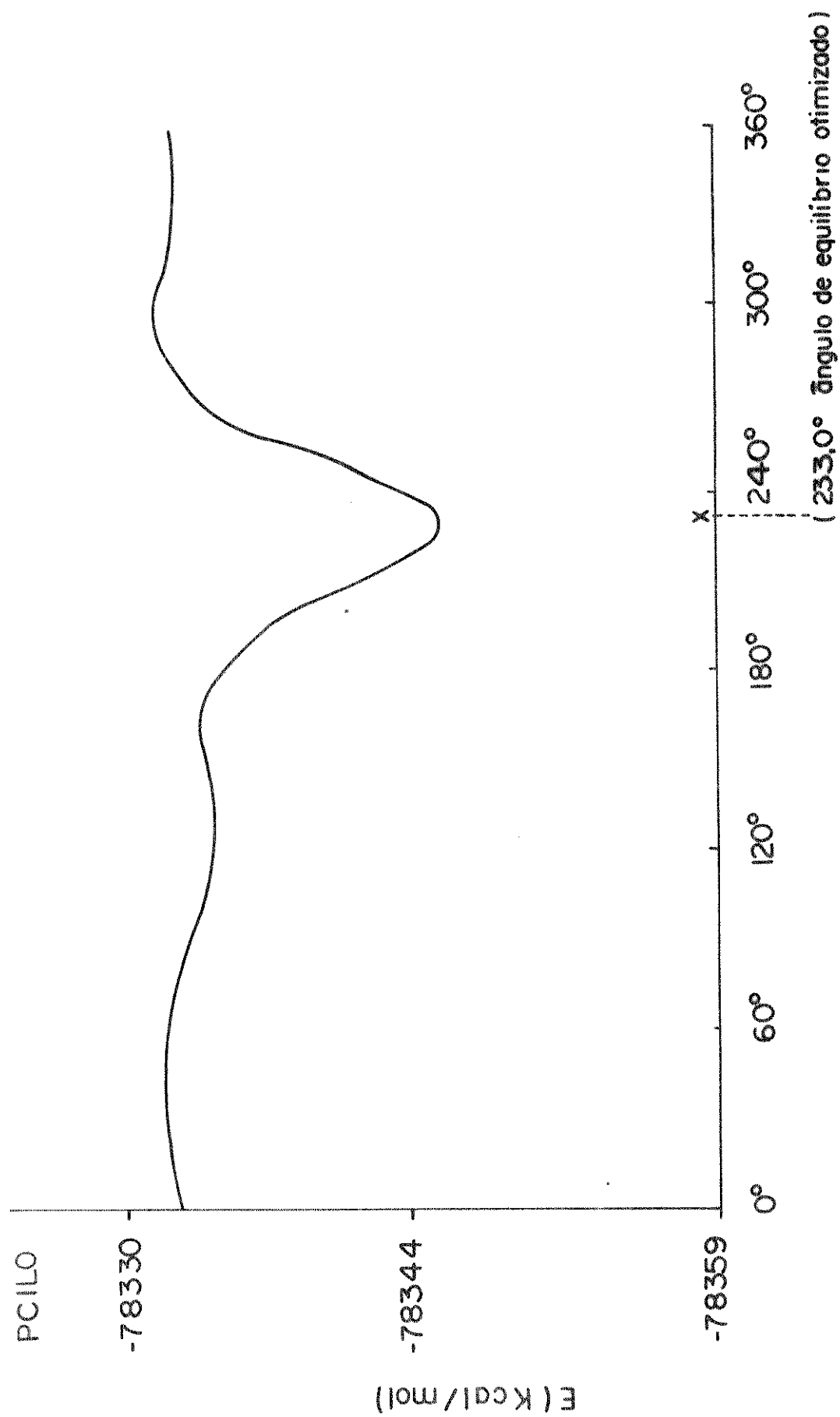


FIGURA 2.10. Energia calculada em função da rotação no eixo da ligação C(17)-O(17), do ângulo diédrico C(16)-C(17)-O(17)-H(017) do d-norgestrel (IX).

formação do modelo e traçar o diagrama, utilizamos a seguinte sistematização:

a) Primeiro fixamos a hidroxila-17 em seus valores experimentais e colhemos os resultados dos cálculos operando rotações na cadeia C-13 a intervalos de 30° .

b) Em seguida, com o valor de $90,0^{\circ}$ obtido para o ângulo diédrico C(17)-C(13)-C(18)-C(19) correspondente à conformação mais estável da etila na primeira etapa, fixamos agora a etila nessa conformação e efetuamos os cálculos girando a hidroxila-17 a intervalos de 30° .

c) De posse do valor $231,0^{\circ}$, encontrado para o ângulo diédrico C(16)-C(17)-O(17)-H(O17) na etapa anterior, fixamos a hidroxila nesse ângulo e giramos novamente a etila-13 a intervalos de 30° para procurar sua conformação mais estável, agora sob o novo valor da hidroxila. Como os resultados não apresentaram alteração, ou seja, demonstravam que a conformação mais estável para o modelo já havia sido determinada na etapa (b) nós desprezamos então os resultados desta etapa.

Portanto, a curva da Figura 2.10. foi traçada com os resultados obtidos na etapa (b). A conformação de mais baixa energia encontrada para o ângulo C(16)-C(17)-O(17)-H(O17) foi $233,0^{\circ}$ e está assinalado no diagrama como "ângulo de equilíbrio otimizado". Este valor foi obtido juntamente com os seguintes ângulos otimizados: C(17)-C(13)-C(18)-C(19) = $81,2^{\circ}$; C(17)-O(17)-H(O17) = $129,5^{\circ}$ e C(13)-C(18)-C(19) = $119,2^{\circ}$.

Como pode ser visto na Figura 2.10. os mínimos obtidos pela opção de otimização ($233,0^{\circ}$) e não otimização ($231,0^{\circ}$) são coincidentes. A diferença energética entre eles favorece o valor otimizado em $13,054$ kcal/mol.

Cabe agora um comentário sobre os valores obtidos pelo programa GSPCÍLO através dos cálculos com a opção de otimização e através do procedimento simples, sem o uso dessa opção: observamos que no caso da noretindrona e d-norgestrel o valor dos mínimos obtidos em ambos procedimentos são muito próximos, apresentando diferenças relevantes apenas na energia da conformação. Isto nos leva a sugerir que o cálculo simples adapta-se bem a finalidades interpretativas, enquanto o cálculo que inclui a opção de otimização pode oferecer boa precisão quando o objetivo for, por exemplo, o estudo das barreiras conformacionais, energia das pontes de hidrogênio e diferenças energéticas entre moléculas.

A Tabela 2.9. exibe uma diferença de 62° entre o valor calculado ($233,0^{\circ}$) e o experimental ($171,0^{\circ}$). Na Figura 2.9. vemos que o valor teórico apresenta a ligação O(17)-H(017) quase eclipsando a ligação C(13)-C(17), ao passo que o valor experimental traz o átomo H(017) praticamente equidistante dos átomos C(13) e C(20).

A disparidade entre os valores calculados e experimentais da noretindrona e do d-norgestrel nos levou a estudar as características estruturais de esteróides similares. Os dados cristalográficos de substâncias análogas /57,58,59/ indicam que um feixe de pontes de hidrogênio intermolecular estabilizam o cristal; a saber, ligações entre O(17)-H(017)-----O(3) e C(21)-H(21)-----O(17)(Figura 2.11.). Dessa forma nos esteróides que possuem a cadeia acetilênica-17 α e a hidroxila-17 β , para aumentar a estabilidade do pacote cristalino, a cadeia lateral OH-17 β estabelece duas pontes de hidrogênio.

Em todas as estruturas examinadas é flagrante o número de pontes de hidrogênio que ligam as moléculas no cristal.

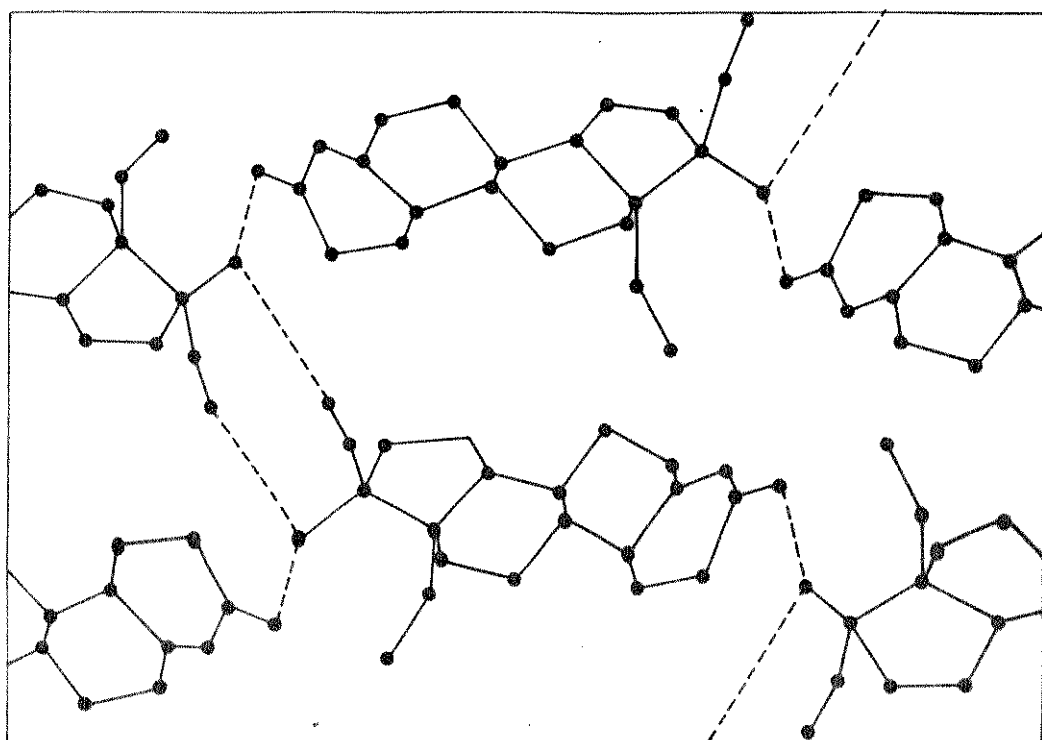


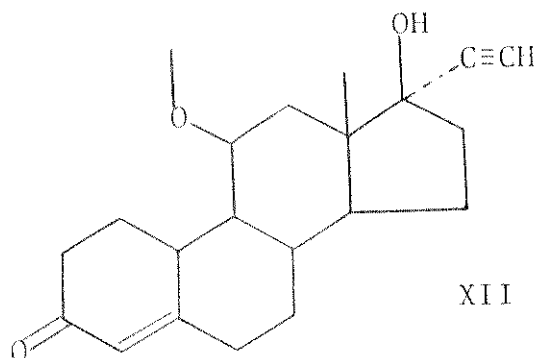
FIGURA 2.11. Projeção do cristal.

No caso específico do d-norgestrel, foram encontrados vinte e sete contatos intermoleculares menores do que $4,0 \text{ \AA}$, compreendendo as forças de atração de van der Waals que estabilizam a molécula na cela unitária. Para a noretindrona e o d-norgestrel, os comprimentos das pontes de hidrogênio $\text{H}(\text{O}17)\cdots\text{O}(3)$ e $\text{H}(\text{C}21)\cdots\text{O}(17)$ estão em torno de $2 \text{ \AA}$.

Estranhamente, MORNON e colaboradores /52/ determinaram para a ligação $\text{O}(17)\text{--H}(\text{O}17)$ da noretindrona o valor de $0,68 \text{ \AA}$, contra $1,17 \text{ \AA}$ observado para o d-norgestrel /53/. Em trabalho posterior /58/ que compara as estruturas da noretindrona e do d-norgestrel às de outras substâncias, os mesmos autores não comentam esse valor da noretindrona, mas está abaixo da distância média de $0,99 \text{ \AA}$ encontrada para a ligação $\text{O}(17)\text{--H}(\text{O}17)$ nos demais

esteróides.

Outro fator que parece demonstrar a interferência das forças intermoleculares do cristal sobre a cadeia OH-17 β nas moléculas citadas é a estrutura do esteróide RU 4843 (XII) /59/, ou 11 β -metoxi-17 α -etinil-17 β -hidroxi-19-nor- Δ^4 -androstên-3-ona .



Como essa substância exibe estrutura similar à da noretindrona (e o substituinte em C-11 está distante das cadeias laterais C-17) era de se esperar que o ângulo diédrico C(16)-C(17)-O(17)-H(O17) fosse bem próximo ao valor obtido para a noretindrona. Contudo o ângulo observado foi de 77°, portanto 95° menor do que o valor cristalográfico da noretindrona para o mesmo ângulo. O valor calculado pelo método PCILO tende a esta direção.

A Figura 2.12. traz a projeção de NEWMAN para a etila da posição-13, o valor de 81,2° calculado por PCILO para o ângulo diédrico C(17)-C(13)-C(18)-C(19) é a única informação sobre a conformação dessa cadeia. Como pode ser visto nessa figura, a metila-19 projeta-se em direção ao carbono-12 que não possui hidrogênio acima do plano da molécula (para maior compreensão ver a estrutura I, página - 7). Assim, a metila-19 fica entre o hidro-

gênio da hidroxila 17- β e o hidrogênio axial do carbono-11 que é vizinho ao C(12). BARRANS e colaboradores /60/ observaram a mesma tendência na estrutura do 18-metilestradiol.

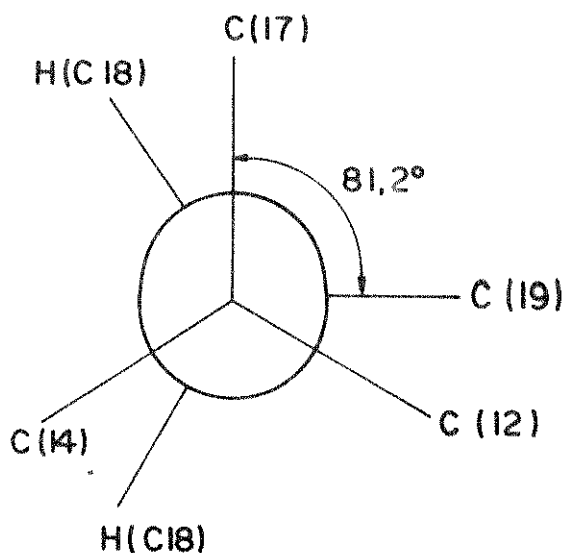


FIGURA 2.12. Projeção de NEWMAN para a etila-13 do d-norgestrel (IX) vista através da ligação C(13)-C(18).

LEPICARD e outros /61/, em estudo onde comparam algumas substâncias progestogênicas, atribuem a atividade progestogênica da molécula 13 β -etil-17 α -etinil-17 β -hidroxi- $\Delta^{4,9,11}$ -gonatrien-3-ona (XIII) ao fato desta apresentar o grupo etila da posição-13 sobre o anel C.

Em contrapartida, o fato do esteróide RU 2657 (XIV), ou 11 β -metoxi-13 β -etil-17 α -etinil-17 β -hidroxi- $\Delta^{4,9}$ -gonadien-3-ona, não exibir atividade progestogênica é atribuído à presença do grupo metoxila, que por sua posição axial em C-11 força o grupo etila-13 a ocultar a hidroxila da posição-17.

A Figura 2.13. mostra o comportamento das cadeias

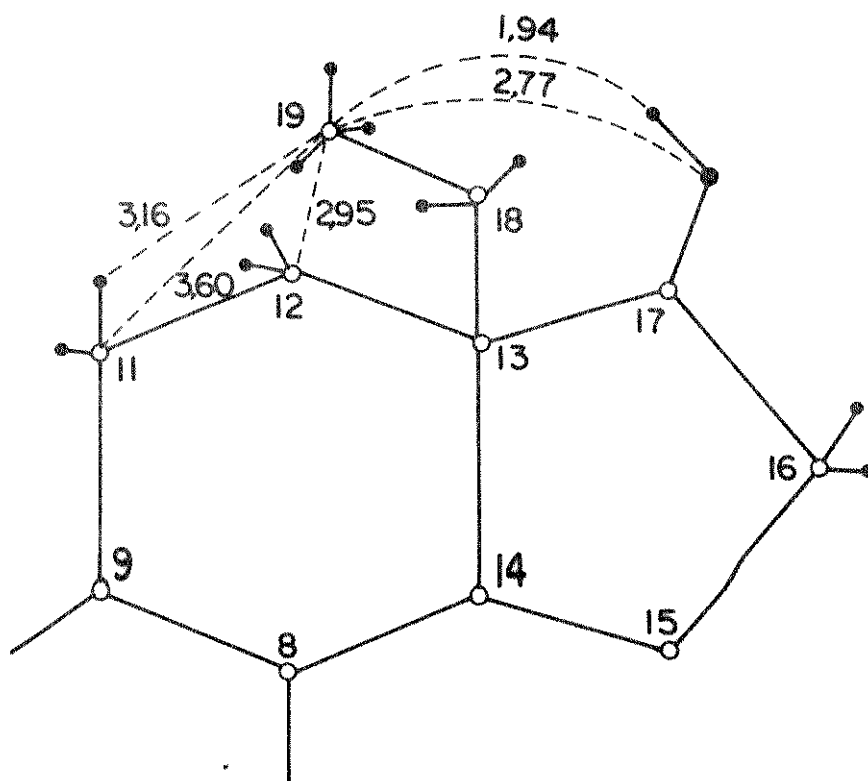
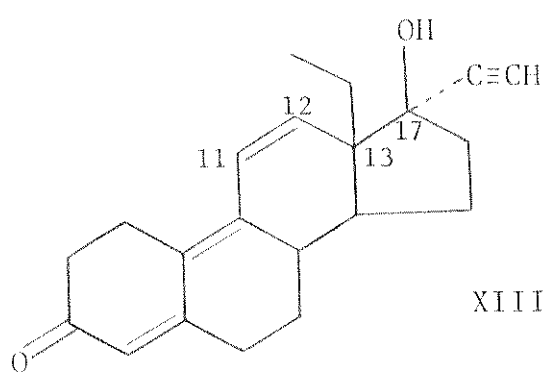
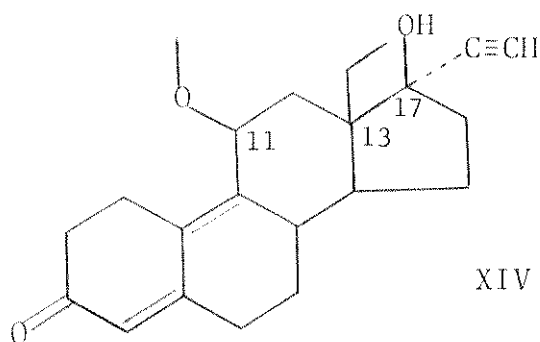


FIGURA 2.13. Distâncias interatômicas, em angstrons, entre a metila-19 do d-norgestrel (IX) e átomos vizinhos.



laterais do d-norgestrel, segundo a conformação prevista como mê todo PCILO. Foram calculadas as distâncias entre a metila-19 e os átomos vizinhos, tal que a conformação preferida da cadeia la

teral 17- β mantém o átomo H(O17) a uma distância de 1,94 Å da metila-19.



Normetandrona

Para a normetandrona a Figura 2.14. mostra o diagrama que relaciona a energia e os ângulos de rotação da cadeia 17- β . Os cálculos foram realizados a intervalos de 30° e a conformação mais estável encontrada para o ângulo diédrico C(16)-C(17)-O(17)-H(O17) corresponde a 80° . Esse valor aparece na figura como "ângulo de equilíbrio" e foi determinado com um pequeno programa de autoria do professor Y. Takahata que calcula o mínimo entre três pontos fornecidas suas coordenadas y (energia) e x (ângulo de rotação).

Observando a Figura 2.14. vemos que após o mínimo de 80° começa a aparecer uma pequena barreira de rotação que chega aproximadamente até 180° , esta barreira mede 2,23 kcal/mol de altura. A partir de então, entre 180° e 360° aparece uma segunda barreira de rotação que é 8,64 kcal/mol maior do que a primeira.

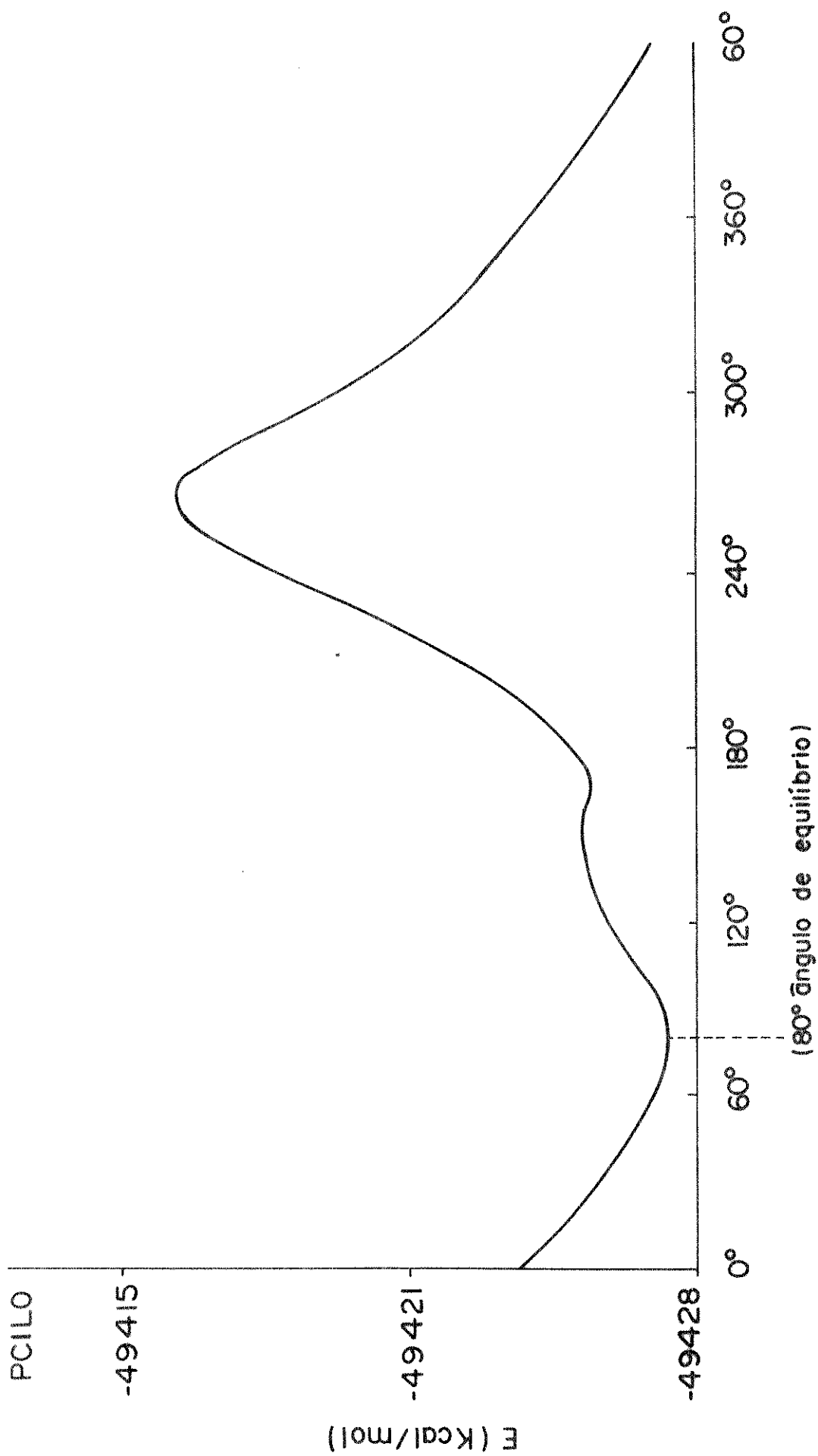


FIGURA 2.14. Energia calculada em função da rotação no eixo da ligação C(17)-O(17) do ângulo diédrico C(16)-C(17)-O(17)-H(017) da normetandrona (VIII).

O exame do modelo sugere que as causas do aparecimento da primeira barreira são as interações repulsivas entre o átomo H(O17) e a metila-17 α que mais se aproximam na faixa de 80 a 180 $^{\circ}$. As causas da segunda barreira parecem ser também interações repulsivas entre a cadeia 17- β e a metila-18. A diferença energética entre as duas barreiras nos leva a intuir que os efeitos conformacionais infringidos à cadeia 17- β pela metila-18 são dominantes sobre os efeitos da metila-17 α .

Na Figura 2.9. aparece a projeção de NEWMAN para a normetandrona, que apresenta o átomo H(O17) ligeiramente entre os carbonos 16 e 19.

Outros detalhes serão comentados na seção seguinte comparativamente à molécula 17 β -hidroxi-17-metilestra-4,15-dien-3-ona (X).

17 β -hidroxi-17-metilestra-4,15-dien-3-ona

Na Figura 2.15. pode ser vista a curva que relaciona a energia às rotações da cadeia 17- β a intervalos de 30 $^{\circ}$. O valor de menor energia obtido para o ângulo de torsão C(16)-C(17)-O(17)-H(O16) foi 58 $^{\circ}$ e aparece no diagrama sob o nome de "ângulo de equilíbrio". Da mesma forma como para a normetandrona, este valor foi encontrado pelo uso de um programa auxiliar que calcula o mínimo entre três pontos.

A curva da Figura 2.15. exibe um traçado semelhante, porém mais suave do que o observado na Figura 2.14. Assim, entre 58 e 180 $^{\circ}$ aparece uma pequena barreira de rotação com altura de 2,38 kcal/mol. Na faixa de 180 a 360 $^{\circ}$ aparece também uma segunda barreira de rotação com 3,03 kcal/mol a mais que a primeira.

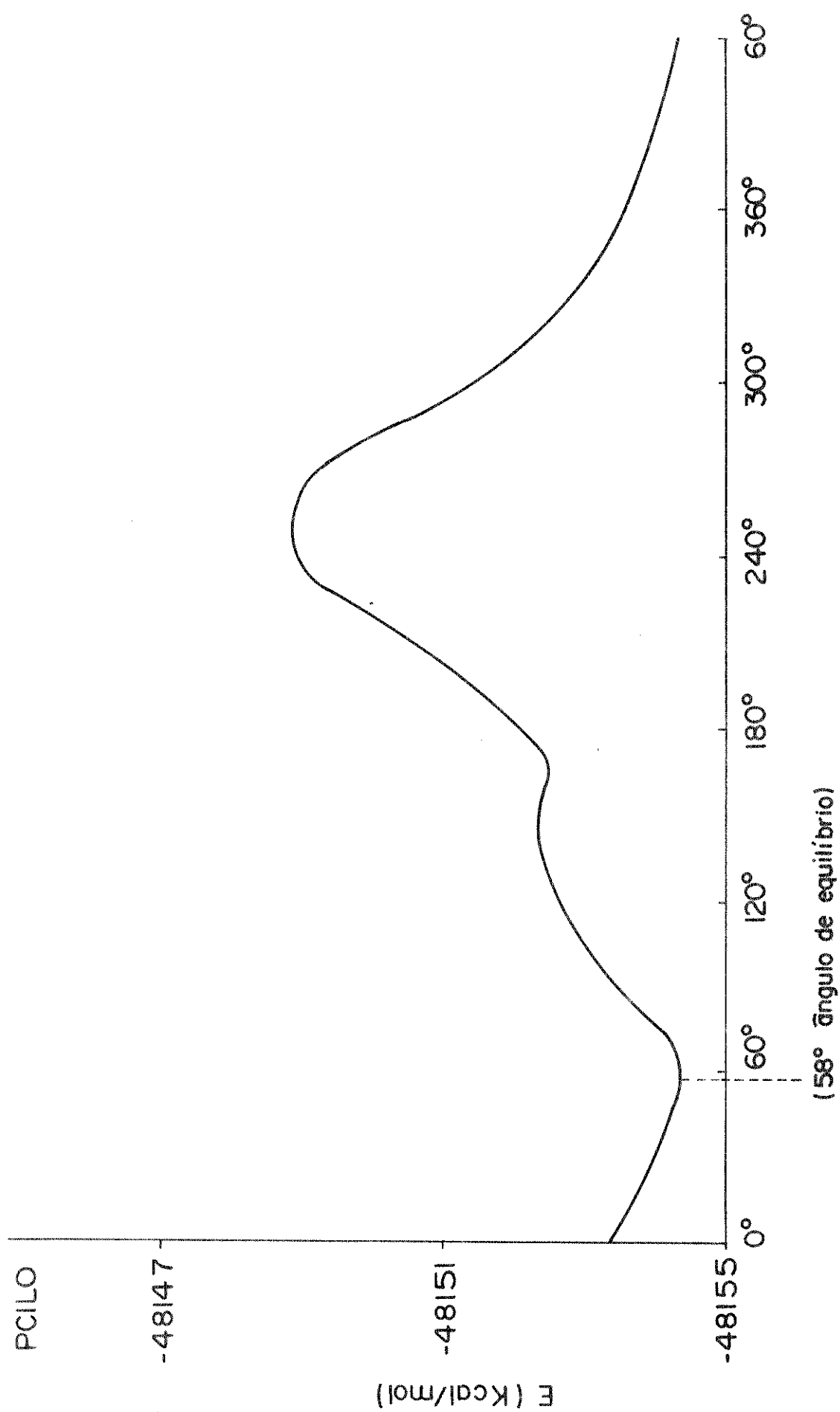


FIGURA 2.15. Energia calculada em função da rotação no eixo da ligação C(17)-O(17), do ângulo diédrico C(16)-C(17)-O(17)-H(017) do esteróide 17 β -hidroxí-17-metil-estra-4,15-dien-3-ona (X).

Similarmente à normetandrona podemos atribuir a primeira barreira de rotação às interações repulsivas entre a cadeia 17- β e a metila-17 α . Essa barreira é apenas 0,15 kcal/mol maior do que a mesma barreira encontrada na Figura 2.14. para a normetandrona. Tal fato nos leva a supor que o efeito exercido pela metila-17 α sobre a hidroxila-17 β seja praticamente o mesmo nas duas moléculas.

A diferença energética entre a primeira e a segunda barreira rotacional para a molécula X analogamente à normetandrona, sugere que a conformação da cadeia 17- β é mais susceptível às interações repulsivas da metila-18 do que da metila-17 α . Entretanto, comparando as duas moléculas, parece que a ligação dupla entre os átomos C(15) e C(16) e a conseqüente diminuição do anel D, amenizam a repulsão entre a metila-18 e a hidroxila-17 β no caso do esteróide X. A diferença energética (8,64 kcal/mol) entre a primeira e a segunda barreira da normetandrona é quase três vezes maior do que a mesma diferença (3,03 kcal/mol) observada para o esteróide X.

Na Figura 2.9., temos a projeção de NEWMAN para a molécula X e da mesma forma que a normetandrona, o átomo H(O17) encontra-se entre os carbonos C(16) e C(19). Portanto a conformação da cadeia lateral 17- β nesses dois esteróides parece seguir a mesma tendência.

2.2.4. Conclusão

A análise dos dados cristalográficos dos esteróides que possuem a hidroxila na posição-17 β e cadeia acetilênica-17 α nos levam a crer que a hidroxila-17 dessas moléculas está mais comprometida com as forças de coesão do cristal do que o or

dinário nos esteróides em geral.

Os cálculos teóricos se referem, essencialmente, a moléculas isoladas livres da interferência de forças externas. Ainda assim, os trabalhos nessa área vêm assegurando que o arranjo espacial de uma droga no vácuo é de grande auxílio na interpretação dos fenômenos estrutura versus atividade biológica. CAILLET e colaboradores /62/, por exemplo, utilizando o método PCILO previram conformações teóricas diferentes das conformações experimentais encontradas para a acetilcolina e seus haletos de cloro e bromo. Embora as conformações calculadas concordassem parcialmente com as experimentais, os autores demonstraram que as diferenças energéticas entre elas favoreciam a credibilidade dos resultados teóricos. As forças de coesão no cristal e os processos utilizados no crescimento e obtenção dos cristais foram apontados como as principais causas da divergência entre as estruturas.

O valor de $81,2^{\circ}$ calculado para o ângulo diédrico C(17)-C(13)-C(18)-C(19) pode explicar em parte a atividade progestogênica do d-norgestrel, uma vez que um dos requisitos apontados para esta atividade é o da metila-19 estar voltada para o carbono-12, em direção ao anel C /61/.

Desde o isolamento da progesterona, os pesquisadores vêm utilizando uma variedade de ensaios in vivo para testar a atividade progestogênica de esteróides. Esta atividade mostrou ser dependente da natureza do ensaio e da maneira de administração. Em alguns testes um esteróide pode apresentar atividade progestogênica satisfatória, enquanto que em outros pode não exibir atividade.

A inativação metabólica do esteróide é influencia-

da pelo modo de administração, que pode ser oral, injeção subcutânea ou implantação uterina. A progesterona quando administrada por via oral é rapidamente inativada e apresenta baixa atividade progestogênica.

O método adotado por bioquímicos e farmacólogos, para teste da atividade progestogênica, é o ensaio de CLAUBERG /63/. Desde 1930, as publicações sobre atividade biológica de novos progestogênios obrigatoriamente referem-se ao ensaio de CLAUBERG para efeito de credibilidade. Este ensaio consiste, basicamente, na administração de estrogênio a coelhas imaturas durante oito dias, e, em seguida, os animais são tratados com a substância em teste por um período de cinco dias. No décimo quarto dia os animais são então sacrificados e os seguimentos uterinos retidos para comparação com padrões.

O ensaio de CLAUBERG é utilizado para avaliar a atividade progestogênica por via subcutânea e oral. No caso da droga ser administrada por via subcutânea o padrão utilizado é a progesterona. Como este hormônio é quase inativo oralmente, para o teste da administração por via oral são utilizadas a etisterona (Vla) ou a noretindrona (Vlb) como padrão de referência. A atividade biológica final de uma substância, depois da administração oral ou subcutânea, é determinada pela velocidade com que a droga é absorvida e metabolizada, além da capacidade de ligar-se a proteínas dos sítios receptores dos órgãos a que se destina.

Na Tabela 2.10. são vistos dados sobre os esteróides em estudo testados in vivo por via oral e ou subcutânea. A primeira coluna traz a afinidade de ligação às proteínas dos receptores do útero humano, estes dados foram estabelecidos em re-

lação à progesterona que vale 100 pontos. Para a atividade oral, no ensaio de CLAUBERG, a etisterona é tomada como padrão de referência com 100 pontos, e para a atividade subcutânea a progesterona é novamente utilizada como padrão.

Infelizmente, não dispomos de testes comparativos completos para a atividade biológica das drogas propostas e também observamos certa desarmonia nos trabalhos examinados. Contudo, a avaliação crítica da Tabela 2.10. indica a seguinte ordem de atividade IX > X > VIb > VIII. A normetandrona e noretindrona possuem mesma atividade oral, mas a afinidade de ligação por sítios receptores parece decidir em favor da noretindrona.

A coluna da Tabela 2.10 sobre atividade oral, no ensaio de CLAUBERG, está completa para todas as substâncias. Nela podemos observar que quando a noretindrona é acrescida de um grupo CH_2 na posição-13, passando de $-\text{CH}_3$ para $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, sua atividade oral aumenta oito vezes. LEE e colaboradores /67/, chegaram à conclusão de que as contribuições mais importantes para a formação do complexo esteróide-receptor são as interações hidrofóbicas. Esta afirmativa baseia-se na aproximação de BONDI /68/ que permite calcular o raio e o volume de van der Waals a partir da densidade eletrônica sobre os átomos. Estes pesquisadores apontam que é possível usar a área de superfície dos grupos hidrofóbicos como um parâmetro para as interações hidrofóbicas e calcularam que a introdução de um grupo CH_2 na posição-13 corresponde a um aumento de aproximadamente $22 \text{ \AA}^2$ na área hidrofóbica. Dessa forma, o d-norgestrel apresenta $22 \text{ \AA}^2$ de superfície hidrofóbica a mais que a noretindrona.

A conformação preferida calculada para a etila no carbono-13 do d-norgestrel pelo método PCILO é especialmente in-

TABELA 2.10. Afinidade relativa de ligação a proteínas do útero humano e resultados do ensaio de CLAUBERG para os anticoncepcionais estudados.

Substâncias	Afinidade relativa de ligação a receptores humanos	Ensaio de CLAUBERG	
		Atividade relativa Oral	Subcutânea
progesterona	100	—	100
VIa etisterona	44	100	30
VIII normetandrona	99	500	30
X 17β-hidroxi-17-metilestra- 4,15-dien-3-ona	—	~2000 (4 x VIII)	—
VIb noretindrona	150	500	—
IX d-norgestrel	~7500 (50 x VIb)	~4000 (8 x VIb)	915

Refs. /49,50,64,65,66/

interessante. Primeiro, porque confirma os dados experimentais, já citados, de que a atividade progestogênica implica na etila estar voltada sobre o anel C; segundo, porque tal conformação garante uma razoável superfície hidrofóbica por sobre o carbono-12. Somando esta observação aos resultados colhidos no cálculo da progesterona, corticosterona e cortisol na seção 2.1, pode-se concluir que a face β do esteróide é de grande importância para as interações hidrofóbicas com o receptor.

O ângulo C(16)–C(17)–O(17)–H(017) no d-norgestrel é $94,4^\circ$ maior do que o mesmo ângulo na noretindrona. A causa dessa diferença certamente, é a distância de equilíbrio entre a metila-19 e o átomo H(017) do d-norgestrel. Entretanto, incluindo essa desigualdade, os efeitos fisiológicos se fazem sentir uma vez que a noretindrona compete também por receptores de hormônios estrogênicos em prejuízo de sua atividade progestogênica. Já o d-norgestrel é considerado um progestogênio "puro", não apresentando nenhuma atividade estrogênica /49/.

Ainda na Tabela 2.10., podemos observar que a ligação C(15)=C(16) faz com que a substância X tenha atividade oral quatro vezes maior do que a normetandrona. Examinando o trabalho de LEE /67/ verificamos que a ligação dupla diminui em $9 \text{ \AA}^2$ a superfície hidrofóbica da molécula X em comparação com a normetandrona. O fato do esteróide X apresentar grande atividade biológica, embora tenha a sua área hidrofóbica diminuída, nos leva a crer que as posições 15 e 16 não são muito relevantes para as interações hidrofóbicas desses dois esteróides.

As causas da maior atividade da molécula X sobre a normetandrona podem residir no fato da ligação C(15)=C(16) oferecer maior rigidez ao anel D, além da diminuição do anel poder fa

vorecer de alguma maneira a interação com o receptor.

O ângulo diédrico C(16)-C(17)-O(17)-H(017) da normetandrona é 22° maior do que o calculado para a substância X. Isto significa que o átomo H(017) está mais distante da metila-17 α na molécula X do que na normetandrona. Tal fato poderia justificar em parte a superioridade da substância X como contraceptivo oral, porque a metila-17 α nesta molécula está mais livre para interagir com o receptor do que na normetandrona.

A Figura 2.9. mostra claramente que o d-norgestrel, dentre os quatro anticoncepcionais estudados, é o que apresenta o átomo H(017) mais distante da cadeia 17- α . Considerando que o d-norgestrel é o mais ativo dentre eles, acreditamos que a observância deste dado poderá enriquecer as discussões sobre a atividade oral atribuída aos substituintes-17 α . De RUGGIERI e colaboradores /69/, por exemplo, atribuem a atividade dos 17 α -etinil-19-noresteróides a uma maneira peculiar de metabolização em comparação com seus homólogos 17 α -alquil e vinil.

Como pode ainda ser observada na Tabela 2.10., a substituição da metila-17 α da normetandrona por um grupo etinil ocasiona um bom acréscimo na afinidade de ligação a receptores humanos da noretindrona. Na mesma tabela, a coluna sobre atividade subcutânea no ensaio de CLAUBERG é relevante apenas para o d-norgestrel que apresenta atividade nove vezes maior do que a progesterona.

Similarmente ao observado nas conformações calculadas para a progesterona, corticosterona e cortisol, na seção 2.1, a cadeia 17- β dos quatro anticoncepcionais não se projeta diretamente sobre o anel D. Este fato exclui a possibilidade de se tentar estabelecer alguma analogia com o modelo de receptor propos-

to por KIER para explicar a interação fármaco-receptor.

Diante do exposto, acreditamos que as estruturas previstas pelo método PCILO satisfazem a alta especificidade conformacional envolvida na atividade progestogênica. De maneira análoga à progesterona, corticosterona e cortisol, o anel D aparenta um grande dinamismo para acomodar os variados substituíntes na posição-17. A presença de um grupo hidrofóbico volumoso em C-18 favorece os requisitos estéricos dos grupos sobre a face β dos anéis C e D.

VIDA /70/, baseando-se nas alterações da atividade hormonal decorrentes das modificações estruturais de androgênios propôs que a interação esteróide-receptor consiste em uma interação tridimensional. O esteróide agiria como um "porco-espinho", com espinhos mais curtos e mais longos e apenas alguns destes espinhos se fixariam de fato no receptor. O receptor por sua vez se comportaria como uma superfície flexível, capaz de acomodar uma variedade de características estruturais dos esteróides. Segundo VIDA, a interação de um esteróide com um receptor, necessária para originar uma resposta biológica, compreenderia não somente as faces α e β mas também os lados periféricos p – lados α e p do anel A, lados β e p dos anéis B e C e lados α , β e p do anel D (Figura 2.16). Apesar do modelo proposto não ser específico para a atividade progestogênica deixa nítido um comportamento geral de interação.

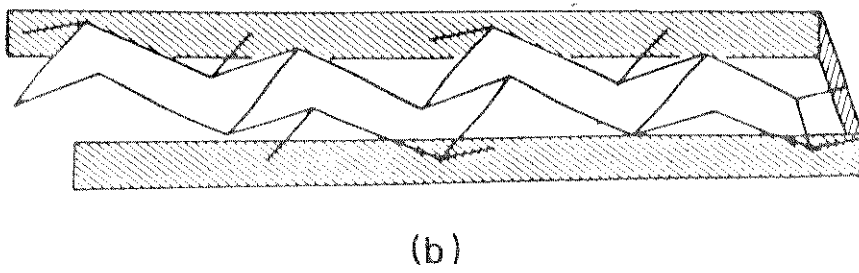
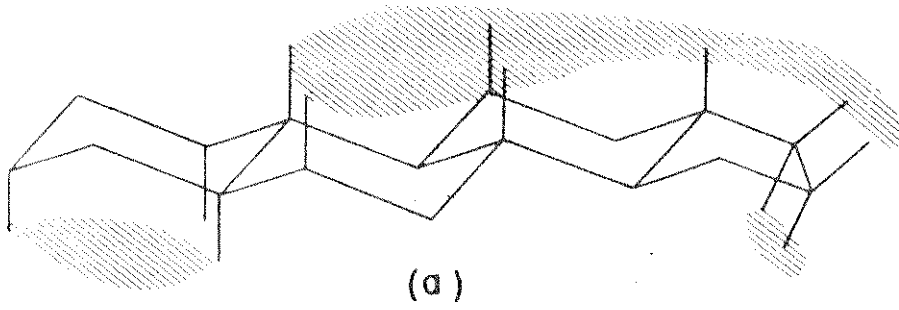
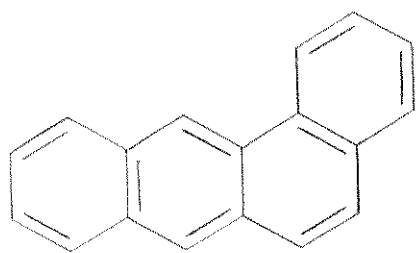


FIGURA 2.16. Interação tridimensional esteróide-receptor:
a) pelas faces α e β ; b) pelos lados periféricos p , segundo VIDA /70/.

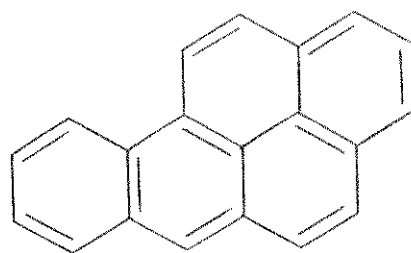
3. CARCINOGÊNESE QUÍMICA - DERIVADOS DO PIRENO E BENZOPIRENO

A carcinogênese química é um termo comumente usado para descrever o fato de que a presença de vários tipos de agentes químicos naturais e sintéticos, no ambiente, podem induzir ao câncer. Um dos temas mais inquietantes da atualidade tem sido as implicações do crescente teor de poluentes ambientais sobre a incidência de câncer.

Historicamente, os hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (HPA) foram os primeiros carcinogênicos a serem intensivamente investigados do ponto de vista de suas estruturas e poder carcinogênico. O interesse nas propriedades cancerígenas dos hidrocarbonetos aromáticos começou com os estudos de Sir Percival POTT /71/ que observou, em 1775, que os limpadores de chaminé apresentavam grande tendência ao câncer escrotal. Quando o benzantraceno (XV) foi sintetizado /72/ e descobriu-se que o benzo[a]pireno (XVI) era um dos principais agentes cancerígenos da fuligem /73/, por volta de 1930, iniciaram-se as investigações sobre as relações entre a estrutura e atividade de hidrocarbonetos aromáticos.



XV



XVI

A pesquisa teórica sobre a atividade cancerígena dos hidrocarbonetos policíclicos aromáticos foi introduzida pelo pesquisador alemão Otto SCHMIDT /74,75/ no período de 1938 a 1941. SCHMIDT,

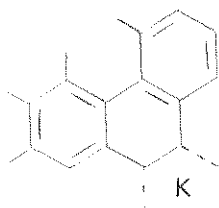
procurou explicar a atividade carcinogênica através da densidade de elétrons- π , usando um modelo teórico aproximado.

SVARTHOLM /76/ sugeriu uma aproximação diferente para essa questão procurando correlacionar a atividade cancerígena não só com a densidade de elétrons- π , mas também à facilidade da molécula sofrer reações de adição. Usando um método quântico mais refinado do que SCHMIDT, SVARTHOLM concluiu que a região meso-fenantrênica^(*) (atualmente conhecida como região-K) fosse particularmente apta para sofrer reações de adição nos derivados do benzantraceno e benzopireno.

Imediatamente após a II Guerra Mundial, pesquisadores franceses, notadamente os casais PULLMAN /77,78/ e DAUDEL /79/, efetuaram uma análise crítica das hipóteses lançadas por SCHMIDT e SVARTHOLM. Usando um método aperfeiçoado, estes pesquisadores encontraram correlações entre a atividade carcinogênica e diferentes índices teóricos que foram desenvolvidos para caracterizar as propriedades da região-K nos hidrocarbonetos policíclicos e benzacridinas.

Mais tarde foi também caracterizada a região-L, tal que, nesta aproximação, a atividade carcinogênica está associada com uma região-K reativa e uma região-L comparativamente pouco reativa. Ambas são medidas por índices derivados das combinações das energias de localização nas duas regiões /80/. A Figura 3.1. apresenta as regiões K e L sugeridas por PULLMAN /81/ tomando co-

(*) Região meso-fenantrênica.



mo exemplo o benzantraceno.

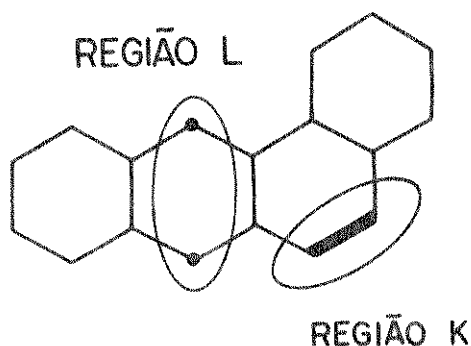
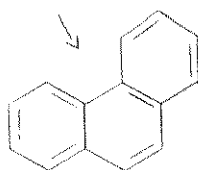


FIGURA 3.1. Regiões K e L de hidrocarbonetos aromáticos cancerígenos, segundo PULLMAN /81/.

Vários estudos bioquímicos de espectrofotometria e análise de traços radioativos confirmam a importância das regiões K e L na atividade cancerígena dos hidrocarbonetos aromáticos, entretanto JERINA e associados /82/ apontam que a chamada "Região da baía" (*) exerce também influência na atividade cancerígena dessas substâncias.

As pesquisas de prevenção e tratamento do câncer humano tiveram grandes avanços nas duas últimas décadas, mas uma solução definitiva para o problema ainda não foi encontrada. Um fato alarmante é a evidência de que 90% do câncer humano é causado por agentes químicos, portanto os fatores ambientais parecem exercer grande influência na etiologia do câncer. Por exemplo, diferen-

(*) Região da baía é a região exterior côncava de um hidrocarboneto policíclico aromático formada por três anéis fenil.



tes incidências de câncer são observadas nas populações urbana e rural. Entretanto é muito importante medir o poder carcinogênico de todas as substâncias químicas que são encontradas no ar, alimentos, produtos farmacêuticos e outros. Apesar das tentativas, já citadas, para relacionar a estrutura dos hidrocarbonetos policíclicos aromáticos com sua atividade carcinogênica, SUNG /83/ afirma que este tipo de análise está aberta a futuras correlações principalmente à inclusão de novos fatores referentes à carcinogênese química.

3.1. Problemática e Método

A reatividade dos hidrocarbonetos policíclicos aromáticos permaneceu desconhecida por longo tempo, somente na década passada é que foram realizados progressos reais nessa área. Usualmente, a maioria dessas moléculas são planas, compactas, apenas com funcionalidade aromática e pouco reativas.

Melvin CALVIN /84/ procurou identificar quais produtos da combustão de material orgânico estavam envolvidos com os diferentes tipos de câncer e os resultados apontaram que a principal substância carcinogênica encontrada em toda combustão de produtos orgânicos é o benzo[a]pireno (BaP), cuja estrutura pode ser vista na Figura 3.2. Esta substância é um cancerígeno muito potente enquanto o benzo[e]pireno (BeP), seu isômero de posição, não apresenta atividade carcinogênica.

O benzo[a]pireno pode ser facilmente detectado na fumaça de cigarro e fuligem em geral, por isso é tido como um dos principais responsáveis pelo câncer do pulmão e da pele.

Os hidrocarbonetos policíclicos aromáticos são mais frequentemente encontrados no ambiente do que outros carcinogênios

químicos. Isto se deve principalmente à utilização de combustível fóssil como fonte de energia. A combustão, particularmente quando parcial e ineficiente, é também uma técnica primária de introduzir hidrocarbonetos no ambiente.

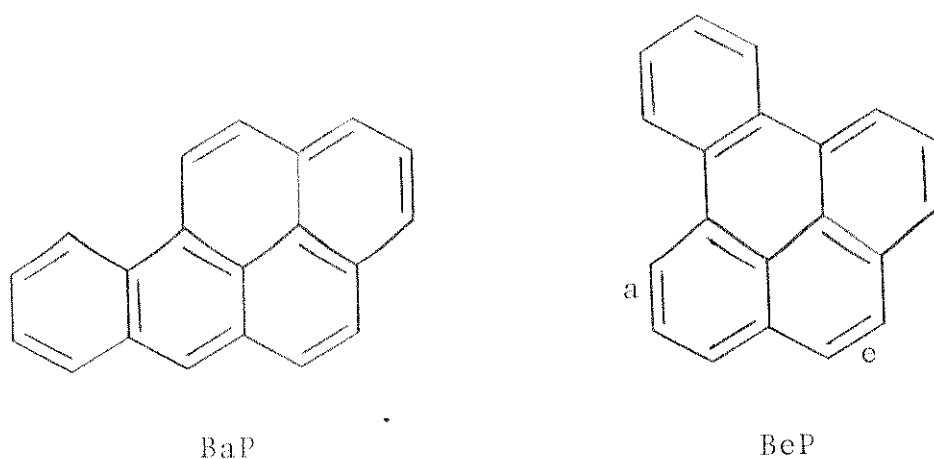


FIGURA 3.2. Estrutura do BaP (carcinogênico) e BeP (não carcinogênico).

A relação entre o câncer, hidrocarbonetos policíclicos aromáticos e as fontes de energia foram documentadas em vários estudos epidemiológicos, como por exemplo entre os operários das destilarias de carvão mineral /85/; trabalhadores das minas de carvão /86/ e usinas de gás. Esta mesma relação aponta que a incidência de câncer nas áreas industrializadas e urbana é maior do que na zona rural.

Os meios de transporte estão entre os principais responsáveis pela poluição ambiental. Considerando que um barril de "petróleo" ou óleo cru pesa 140 kg e que o óleo cru contém 1,0 % em peso de hidrocarbonetos policíclicos aromáticos e 1,0 ppm de benzo|a|pireno, por exemplo, o consumo em 1974 de 6 bilhões de

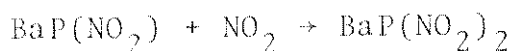
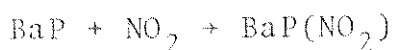
barris de petróleo pelos Estados Unidos correspondeu a uma produção de 8,4 milhões de toneladas de hidrocarbonetos e 8,4 toneladas de benzo|a|pireno. A concentração de benzo|a|pireno na gasolina está na faixa de 3,1 ppm e foi também encontrado 0,03 ppm deste hidrocarboneto no óleo combustível e óleo do motor /87/.

A poluição através dos derivados de petróleo não se restringe apenas à superfície, as estimativas /88/ apontam que mais de 4 milhões de toneladas de óleo cru e derivados de petróleo são lançados anualmente no oceano.

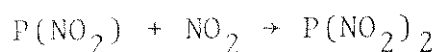
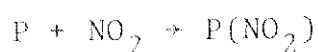
Além dos dados já citados, temos também a considerar a presença de outros poluentes e pouco se conhece sobre as possíveis interações entre os hidrocarbonetos policíclicos aromáticos e as outras substâncias disponíveis no meio ambiente. Entre os hidrocarbonetos ordinariamente encontrados estão os metilfenantrenos, metilpirenos, benzantracenos, pireno, benzo|a|pireno, benzo|e|pireno e outros, mas principalmente o benzo|a|pireno comparece em maior quantidade e parece ser o mais interessante sob o ponto de vista cancerígeno. Como o benzo|a|pireno é um sistema rico em elétrons é natural que em condições favoráveis a molécula sofra reações eletrofílicas e, uma vez que o grupo NO_2 é facilmente detectado na atmosfera das grandes cidades, nosso trabalho objetiva o exame dos principais produtos de reação entre ambos.

PITTS e colaboradores /89/ apontam que os nitro-derivados do benzo|a|pireno exercem atividade mutagênica e alertam para a possibilidade dessas substâncias se formarem na atmosfera dos centros industrializados. O nitro-pireno, por exemplo, é encontrado nas cópias xerográficas e, relativamente, pouco é conhecido sobre a reatividade do pireno e nitro-pireno.

Assim, sob o prisma da complexidade dos problemas de poluição ambiental, estudamos as possibilidades do benzo[a]pireno (BaP) e pireno (P) interagirem com o grupo nitro na forma:



e



Nossos estudos visam determinar, principalmente, as posições de maior reatividade do benzo[a]pireno e pireno para estimar em que posição o grupo nitro ligar-se-á ao hidrocarboneto.

Kenichi FUKUI, em 1952, propôs a "teoria dos elétrons de fronteira" para explicar a reatividade química de sistemas planares conjugados /90,91/. Segundo esta teoria, a substituição eletrofílica em hidrocarbonetos aromáticos poderá ocorrer na posição de maior densidade eletrônica do "orbital molecular mais alto ocupado" (HOMO). De outra feita, a substituição nucleofílica dar-se-á no átomo de carbono onde o "orbital molecular não ocupado mais baixo" (LUMO) exibir a maior densidade. Estes orbitais são conhecidos como "orbitais de fronteira".

Na teoria dos elétrons de fronteira a densidade "parcial" dos $2p\pi$ elétrons, em HOMO e LUMO de um átomo, é simplesmente determinada pelo quadrado do coeficiente do orbital atômico e os orbitais moleculares são representados pela combinação linear dos $2p\pi$ orbitais atômicos, na forma da aproximação de Hückel. A densidade parcial recebeu o nome de "densidade de elétrons de fronteira".

No mesmo ano em que foi proposta a teoria dos elétrons de

fronteira, MULLIKEN desenvolveu a "teoria da transferência de carga" /92/ para representar a formação do complexo molecular na reação entre uma espécie aceptora e outra doadora de elétrons. A seguir, este mesmo pesquisador propôs o princípio de "recobrimento e orientação" /93/ onde apenas a interação de recobrimento entre o HOMO do doador e o LUMO do acceptor é considerada. A teoria dos elétrons de fronteira proposta por FUKUI e as regras sugeridas por MULLIKEN mostram-se complementares.

A teoria da densidade de elétrons de fronteira tem sido intensivamente usada para interpretar a reatividade química de sistemas conjugados e os resultados obtidos vêm encorajando também a sua aplicabilidade a moléculas saturadas. Por exemplo, os sítios de nitração do naftaleno, antraceno, fenantreno, além de algumas moléculas contendo heteroátomos, foram previstos através da teoria de elétrons de fronteira com boa concordância experimental /94/.

Para aplicar a teoria dos elétrons de fronteira às moléculas de nosso interesse utilizamos a técnica ômega (ω) também conhecida como técnica de Huckel iterativa /2/. Este método considera apenas os elétrons π e permite o cálculo de moléculas com heteroátomos mediante a inclusão de certos parâmetros. Detalhes sobre este procedimento poderão ser vistos no Apêndice 2.

3.2. Resultados e Discussão

Benzo[a]pireno

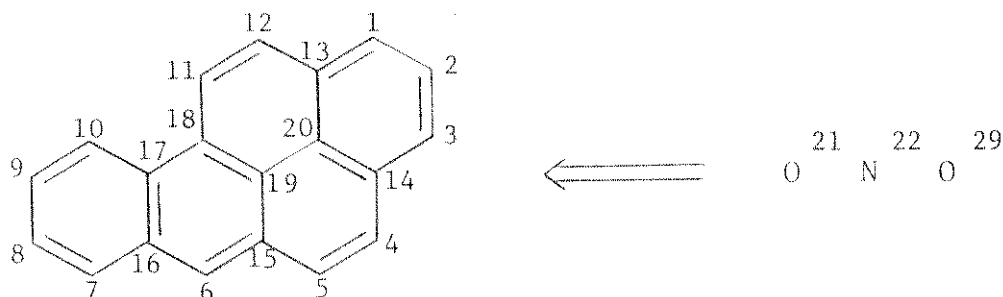
A Tabela 3.1 apresenta o quadrado dos coeficientes C_i do HOMO e a carga líquida sobre cada átomo. Os números com sinal negativo indicam carga líquida negativa enquanto os restantes deno

TABELA 3.1. Coeficientes C_i^2 do orbital HOMO e carga líquida, em unidades de elétrons, sobre os átomos do benzo[a]pireno e nitro-derivados.

Átomo	benzo[a]pireno			6-nitro-benzo[a]pireno			1-nitro-benzo[a]pireno			3-nitro-benzo[a]pireno		
	C_i^2 HOMO	Carga líquida	C_i^2 HOMO	C_i^2 HOMO	Carga líquida	C_i^2 HOMO	C_i^2 HOMO	Carga líquida	C_i^2 HOMO	C_i^2 HOMO	Carga líquida	C_i^2 HOMO
1	0,11558†	0,13649	0,11911†	0,11911†	0,19535†	0,08048	0,08048	0,10067†	0,05273	0,05273		
2	0,00299	0,04409	0,00128	0,00128	0,04607	0,04436	0,04436	0,01899	0,01622	0,01622		
3	0,10219†	0,12765	0,11163†	0,11163†	0,09743	0,04503	0,04503	0,19118	0,07786	0,07786		
4	0,07546	0,11837	0,09759	0,09759	0,08177	0,02462	0,02462	0,09436	0,03167	0,03167		
5	0,07578	0,08326	0,02669	0,02669	0,12274	0,09786	0,09786	0,12554	0,09897	0,09897		
6	0,18832†	0,22961†	0,09232	0,09232	0,20554†	0,17968†	0,17968†	0,21123†	0,18565†	0,18565†		
7	0,07181	0,06873	0,03432	0,03432	0,07624	0,05913	0,05913	0,07768	0,06076	0,06076		
8	0,00774	0,03878	0,01998	0,01998	0,03139	0,00139	0,00139	0,03126	0,00059	0,00059		
9	0,05537	0,05022	0,01977	0,01977	0,07373	0,05277	0,05277	0,07785	0,05639	0,05639		
10	0,03074	0,05506	0,03367	0,03367	0,04337	0,01133	0,01133	0,04207	0,00940	0,00940		
11	0,03263	0,05473	0,00821	0,00821	0,08008	0,05428	0,05428	0,08567	0,06066	0,06066		
12	0,08648†	0,12364	0,10795†	0,10795†	0,09063	0,04099	0,04099	0,08036	0,03437	0,03437		
13	0,00511	0,03425	0,00067	0,00067	0,03874	0,03128	0,03128	0,04983	0,03619	0,03619		
14	0,03004	0,04959	0,00992	0,00992	0,08923	0,07150	0,07150	0,08111	0,06983	0,06983		
15	0,02977	0,08039	0,07346	0,07346	0,05326	0,00710	0,00710	0,06005	0,01054	0,01054		
16	0,00013	0,01420	0,00822	0,00822	0,03491	0,00122	0,00122	0,03806	0,00263	0,00263		
17	0,02899	0,03537	0,00754	0,00754	0,05575	0,03731	0,03731	0,06070	0,04118	0,04118		
18	0,05154	0,10557	0,09121	0,09121	0,05766	0,01808	0,01808	0,04974	0,01271	0,01271		
19	0,00896	0,03454	0,00501	0,00501	0,02431	0,00694	0,00694	0,02326	0,00677	0,00677		
20	0,00037	0,01374	0,00007	0,00007	0,02109	0,00037	0,00037	0,02066	0,00046	0,00046		
21		0,01604	0,00544	0,00544	0,01570	0,00572	0,00572	0,01576	0,00577	0,00577		
22		-0,53037	0,12049	0,12049	-0,55070	0,12284	0,12284	-0,55178	0,12288	0,12288		
23		0,01604	0,00544	0,00544	0,01570	0,00572	0,00572	0,01576	0,00577	0,00577		

† Posições de maior relevância.

tam carga líquida positiva.



O valor calculado para a carga líquida de todos os átomos de carbono do benzo[a]pireno é igual a 1 (um). Na coluna referente ao benzo[a]pireno, observa-se que a posição 6 apresenta o maior valor de C_1^2 (0,18832) seguida pelas posições 1 (0,11558) e 3 (0,10219). Tal fato sugere que em uma reação de substituição eletrofílica a posição 6 seja mais reativa do que as posições 1 e 3. Em nosso caso, a nitração ocorreria preferivelmente na posição 6 fornecendo o 6-nitro-benzo[a]pireno como o principal produto de reação e 1-nitro e 3-nitro-benzo[a]pireno como produtos secundários. As posições 12 (0,08648), 5 (0,07578) e 4 (0,07546) apresentam-se também como candidatas aos subprodutos de nitração mas devido aos baixos valores de C_1^2 parece ser menos provável que a nitração ocorra nestas posições.

Portanto, baseando a reatividade do BaP em seus coeficientes C_1^2 , podemos sugerir que a nitração fornecerá principalmente o 6-nitro-benzo[a]pireno, o 1-nitro-benzo[a]pireno e o 3-nitro-benzo[a]pireno (Figura 3.3.). A mesma tendência foi observada em trabalhos de reação fotoquímica e oxidação /84,95/, que indicam as posições 6, 1 e 3 como sendo as mais reativas.

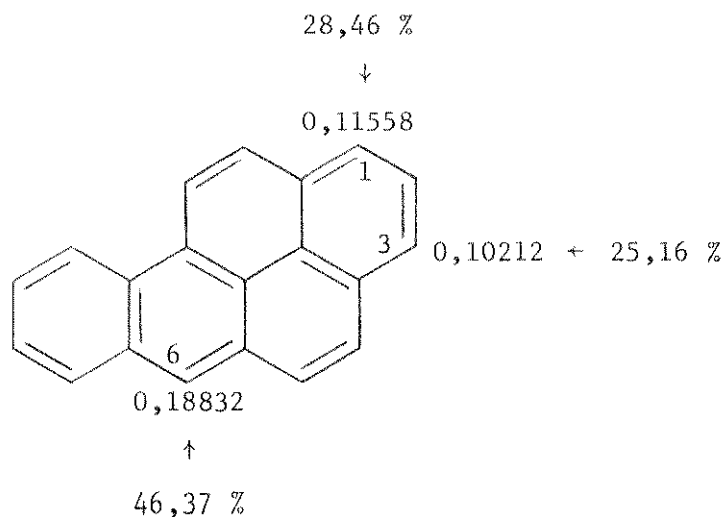


FIGURA 3.3. Probabilidade de nitração dos sítios do benzo[a]pireno prevista pela teoria dos elétrons de fronteira.

Na Tabela 3.1., foram incluídos os resultados dos cálculos aplicados aos prováveis produtos de nitração. Esses cálculos visam prever qual posição da molécula é mais susceptível a uma segunda nitração.

Dessa forma, supondo que o grupo nitro entre, inicialmente, na posição 6 a tabela mostra que a posição 1 (0,11911) é ativada seguida pela posição 3 (0,11163). Entretanto a diferença entre os coeficientes C_1^2 dessas posições é muito pequena (0,00748), sugerindo que os produtos 1,6 e 3,6-dinitro-benzo[a]pireno tenham praticamente a mesma probabilidade de serem formados na nitração do 6-nitro-benzo[a]pireno. A formação do 6,12-dinitro-benzo[a]pireno parece também viável na nitração do 6-nitro-benzo[a]pireno, embora a posição 12 apresente um valor de C_1^2 (0,10795) um pouco inferior ao das posições 1 e 3.

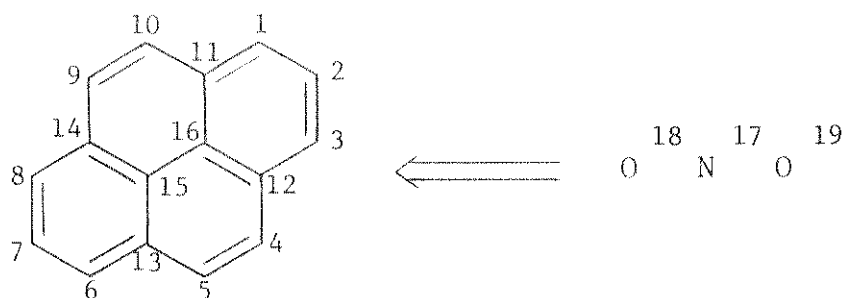
Os coeficientes C_1^2 do 1-nitro-benzo|a|pireno e 3-nitro-benzo|a|pireno acusam o maior valor para a posição 6, o que está em perfeito acordo com o observado para o 6-nitro-benzo|a|pireno. As recíprocas $6 \leftrightarrow 1$ e $6 \leftrightarrow 3$ confirmam a previsão anterior de que se ocorrer uma dinitração do BaP na atmosfera, o 1,6 e 3,6-dinitro-benzo|a|pireno estarão entre os produtos de reação.

Na Tabela 3.1. os valores de carga líquida indicam que o grupo nitro retira mais elétrons da posição 6 (0,22961) do que das posições 1 (0,19535) e 3 (0,10067). Nestas duas últimas moléculas a posição 6 fica ainda mais positiva (0,20554 e 0,21123 respectivamente) do que nas posições onde o grupo nitro está ligado. Isto reflete a importante contribuição da posição 6 para a nuvem eletrônica do BaP.

Considera-se que a região K dos hidrocarbonetos policíclicos aromáticos seja muito reativa e que esteja envolvida na atividade carcinogênica destas substâncias. Acredita-se que in vivo esta região sofra reações de epoxidação e a facilidade com que esta reação ocorrer é que irá determinar a capacidade carcinogênica do HPA. Entretanto a região K nem sempre abrange os maiores coeficientes da molécula e, para justificar a atuação desta região no processo de cancerização, surgiu a hipótese do "maior par adjacente" /94/. No BaP a região K corresponde às posições 4 e 5 mas somando-se o quadrado de seus coeficientes ($0,07546 + 0,07578$) observa-se que estes não superam o valor encontrado para a posição 6. Portanto, tal hipótese não parece muito satisfatória para explicar a reatividade do BaP.

Pireno

A carga líquida e os coeficientes C_1^2 do HOMO, do pireno



e alguns de seus nitro-derivados, estão listados na Tabela 3.2. O valor da carga líquida sobre os átomos de carbono do pireno foi calculado como sendo igual a 1 (um). Na coluna referente ao pireno observa-se que os valores de C_i^2 se repetem em razão da simetria da molécula. A posição 1, por exemplo, exibe o maior valor de C_i^2 (0,13578) de toda molécula, seguida pela posição 4 (0,08732). Tal fato indica que a posição 1 é mais vulnerável a uma reação de substituição eletrofílica do que as outras posições do pireno. A diferença entre os valores de C_i^2 das posições 1 e 4 é relativamente grande (0,04846), indicando que a posição 1 é mais reativa do que a 4.

Com base nos valores de C_i^2 , podemos supor que a reação de nitração poderá fornecer como principal produto o 1-nitro-pireno e como subproduto o 4-nitro-pireno (Figura 3.4).

Analogamente ao benzo[a]pireno, a Tabela 3.2 inclui o resultado dos cálculos dos prováveis produtos de nitração na tentativa de prever que posição da molécula aceitaria uma segunda nitração. Desde que o primeiro grupo nitro se fixe na posição 1 a tabela mostra que o átomo 6 é ativado, exibindo o maior valor de

TABELA 3.2. Coeficientes C_i^2 do orbital HOMO e carga líquida, em unidades de elétrons, sobre os átomos do pireno e nitro-derivados.

Átomo	Pireno	1-nitro-pireno		4-nitro-pireno	
	C_i^2 HOMO	Carga líquida	C_i^2 HOMO	Carga líquida	C_i^2 HOMO
1	0,13578†	0,21408†	0,09345	0,10048†	0,05471
2	0,00000	0,04352	0,03569	0,03782	0,00480
3	0,13578	0,10707	0,05237	0,12302	0,07133
4	0,08732†	0,08379	0,02729	0,19130	0,06251
5	0,08732	0,13386	0,10217†	0,20627†	0,20744†
6	0,13578	0,15590	0,12486†	0,17966	0,14615†
7	0,00000	0,04849	0,00017	0,05907	0,00104
8	0,13578	0,15125	0,12125†	0,19532	0,15741†
9	0,08732	0,12981	0,09683	0,08860	0,05373
10	0,08732	0,09684	0,03660	0,07229	0,02719
11	0,02689	0,07724	0,06129	0,05772	0,02585
12	0,02689	0,09167	0,06849	0,01839	0,00072
13	0,02689	0,04603	0,00569	0,07700	0,01942
14	0,02689	0,05296	0,01044	0,04808	0,00495
15	0,00000	0,01599	0,00001	0,02621	0,01749
16	0,00000	0,02642	0,00064	0,01988	0,00001
17		-0,51191	0,14825	-0,53651	0,13157
18		0,01848	0,00727	0,01769	0,00684
19		0,01848	0,00727	0,01769	0,00684

† Posições de maior relevância.

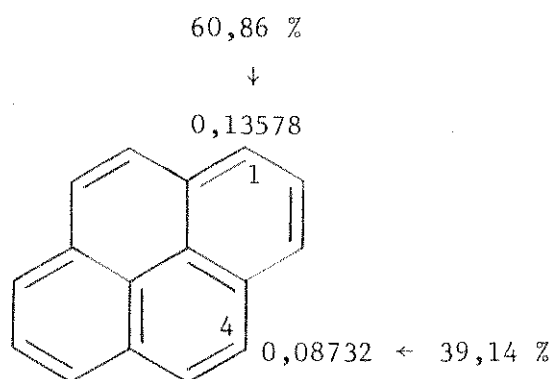


FIGURA 3.4. Probabilidade de nitração dos sítios do pireno prevista pela teoria dos elétrons de fronteira.

C_1^2 (0,12486), seguindo-se as posições 8 (0,12125) e 5 (0,10217). A ligeira diferença entre os valores de C_1^2 das posições 6 e 8 (0,00361) é facilmente explicada uma vez que no pireno as posições 1, 6 e 8 apresentam os mesmos coeficientes, sendo portanto coincidentes. Entretanto a posição 5 parece aumentar sua reatividade em comparação com seu valor C_1^2 no pireno.

Dessa forma, os coeficientes C_i^2 indicam que a nitração do 1-nitro-pireno fornecerá os produtos 1,6 e 1,8-dinitro-pireno provavelmente em igual proporção.

Para o 4-nitro-pireno, a Tabela 3.2. sugere que o grupo nitro ligar-se-á preferivelmente na posição 5 (0,20744), seguindo-se as posições 8 (0,15741) e 6 (0,14615). O alto valor de C_1^2 na posição 5 indica que a nitração do 4-nitro-pireno produzirá o 4,5-dinitro-pireno como o mais provável produto e as substâncias 4,8 e 4,6-dinitro-pireno como possíveis subprodutos.

Ainda na Tabela 3.2. os valores de carga líquida indicam

que o grupo nitro retira mais elétrons da posição 1 (0,2140) do que da posição 4 (0,19130). No caso desta última molécula a posição 5 está ainda mais positiva (0,20627) do que o átomo onde o grupo nitro está ligado.

FUKUI /96/ calculou os coeficientes do C_1^2 do pireno para explicar os produtos de reação desta molécula frente à quinona, SO_3H e outras substâncias. Os resultados apontaram que os substituintes entram nas posições de maior valor de C_1^2 , em concordância com os produtos sugeridos por nós para a nitração.

Aplicando-se a regra do maior par adjacente podemos explicar os coeficientes C_1^2 nas posições 4,5 e 9,10 do pireno. O valor dos coeficientes é o mesmo para estas posições (-0,2955) e embora a soma de seus quadrados (0,1664) seja superior ao valor de C_1^2 na posição 1 (0,13578) estes resultados não podem ser muito aproveitados porque o pireno não é considerado uma substância cancerígena. Portanto, neste caso, não existe muito sentido em se tentar caracterizar uma região K nestas posições.

Suspeita-se que o nitro-pireno tenha propriedades mutagênicas, o que justifica a aplicação da regra do maior par adjacente. Para o 1-nitro-pireno consideramos novamente as posições 4,5 (0,16518; 0,31965 respectivamente) e 9,10 (-0,31118; -0,19130) como candidatas a uma possível região K. A soma do quadrado de seus coeficientes aponta que o par 9,10 (0,13343) possui valor superior ao par 4,5 (0,12946). Não obstante a diferença entre ambos seja pequena (0,00397) a região 9,10 talvez tenha maior probabilidade de sofrer reações de epoxidação do que o par 4,5. Tal fato poderia justificar em parte sua atividade mutagênica.

3.3. Conclusão

A presença dos hidrocarbonetos policíclicos aromáticos no ambiente preocupa a todos, principalmente, quando estes possuem propriedades cancerígenas e mutagênicas. PITTS e colaboradores /89/ em interessante trabalho, simularam condições atmosféricas contendo 1 ppm de NO_2 e traços de ácido nítrico, além da dosagem de derivados de HPA característica dos centros urbanos. Os resultados indicaram a presença de nitro-derivados do benzo|a|pireno dentre os quais o 6-nitro-benzo|a|pireno foi, facilmente, identificado por cromatografia enquanto o 1-nitro e 3-nitro-benzo|a|pireno aparecem como uma mistura isomérica. Tais fatos apoiam nossas previsões.* Segundo os autores, a nitração do BaP pelos teores de NO_2 na atmosfera é catalizada em parte pelos níveis de HNO_3 . Em um mínimo de oito horas de exposição, 18 % de BaP foi convertido a nitro-derivados na concentração de 0,25 ppm de NO_2 (-3 ppb de HNO_3) e 40% da nitração ocorreu em 1,0 ppm de NO_2 (-11 ppb de HNO_3). A concentração de 0,25 ppm de NO_2 faz parte do padrão de qualidade do ar da Califórnia onde esta concentração geralmente é excedida.

Os mecanismos pelos quais o benzo|a|pireno atua como agente carcinogênico no organismo não foram ainda bem determinados, entretanto NAGATA /97/ aponta as substâncias 1,6; 3,6 e 6,12-quinona como produtos da metabolização do benzo|a|pireno in vivo. Devemos ressaltar que as posições envolvidas na metabolização do benzo|a|pireno, citadas por NAGATA, são exatamente as mais reativas propostas por nós através da teoria dos elétrons de fronteira.

A facilidade de formação de nitro-derivados mutagênicos

por exposição de HPA, carcinogênicos e não carcinogênicos, aos níveis de NO_2 é objeto de interesse especialmente em situações onde os níveis de HPA e óxidos de nitrogênio possam coexistir. Dessa forma, considerações sobre os teores de NO_2 e da variedade de HPA que compõe a gama de poluentes atmosféricos podem explicar alguns tipos de câncer característicos de certas regiões.

Sumariando o resultado dos cálculos, a teoria dos elétrons de fronteira indica que:

- O principal produto da nitração do BaP deve ser o 6-nitro-benzo[a]pireno, sendo que o 1-nitro e o 3-nitro-benzo[a]pireno aparecem como produtos secundários.

- Caso ocorra a dinitração do benzo[a]pireno as substâncias 1,6 e 3,6-dinitro-benzo[a]pireno possivelmente estarão entre os produtos em proporções semelhantes. Parece também viável a formação do 6,12-dinitro-benzo[a]pireno.

- O grupo nitro ligar-se-á na posição de maior coeficiente C_1^2 do pireno, existe também a possibilidade da substância 4-nitro-pireno formar-se como subproduto da nitração.

- Se ocorrer a dinitração do pireno é provável que as substâncias 1,6 e 1,8-dinitro-pireno estejam entre os produtos, em igual proporção.

- Parece possível definir uma região K entre o par 9,10 e ou 4,5 do nitro-pireno.

As evidências experimentais, já citadas, parecem apoiar a maioria de nossas previsões.

4. SISTEMAS AH_2

Por volta de 1930 já era conhecido que a forma de várias moléculas, surpreendentemente, poderia ser governada por regras numéricas simples /98,99/. A primeira tentativa para explicar a relação entre a forma de moléculas e números simples foi feita por MULLIKEN em 1942 /100/. MULLIKEN deduziu um diagrama a partir da análise de geometrias moleculares observadas no espectro de ultravioleta e visível, potenciais de ionização e idéias qualitativas de orbital molecular (OM).

Em 1953, WALSH estendeu o trabalho pioneiro de MULLIKEN a outras moléculas do tipo AB_2 como AH_2 , além de AH_3 e AB_3 /101/. WALSH utilizou como critério considerações de simetria segundo as quais uma molécula pode ser angular ou linear, dependendo do grau de participação e ocupação de seus orbitais moleculares. O sumário das observações de WALSH prescreve que a forma da molécula pode ser determinada pelo número de elétrons de valência. Por exemplo, as moléculas do tipo AH_3 que contêm seis elétrons de valência são planares, enquanto os sistemas com sete a oito elétrons possuem forma piramidal em seus estados fundamentais. Dessa forma, para os sistemas AH_3 os "números mágicos" correspondentes são 6 e 7-8. Esta relação numérica simples é conhecida como "regra de WALSH". Os diagramas de correlação do tipo que WALSH e MULLIKEN propuseram são mais populares como "diagramas de WALSH" e menos conhecidos como diagramas de WALSH-MULLIKEN.

De 1950 até hoje, muitas estruturas moleculares foram determinadas e bem estabelecidas por técnicas de raio-X, difração eletrônica, espectroscopia de microondas, entre outras que vêm revelando falhas na regra de WALSH para várias classes de moléculas.

las. De modo que os dados experimentais sobre a estrutura de moléculas, hoje existentes, não estavam disponíveis durante o es-forço pioneiro de WALSH a cerca de trinta anos atrás /102/.

Uma das mais bem sucedidas aproximações para a aplicação da mecânica quântica aos fenômenos químicos tem sido a teoria do orbital molecular. Nas duas últimas décadas houve grandes avanços nos métodos de OM, tanto em cálculos ab initio SCF como a nível de semi-empíricos. Os resultados dos cálculos demonstram que muitas das propriedades químicas podem ser bem descritas nos limi-tes da aproximação Hartree-Fock da teoria dos OM. Em particular a geometria de moléculas pequenas pode ser calculada com seus ângulos e comprimentos de ligação em boa consonância com os valo-res experimentais. Tal que o êxito quantitativo da teoria dos OM já é bastante conhecido, entretanto seu mais notável desempenho qualitativo ocorreu, por volta de 1960, quando esta teoria foi usada para racionalizar caminhos estereoquímicos de reações con-certadas. WOODWARD e HOFFMANN descreveram mecanismos de reações controladas usando considerações de simetria de orbital /103,104/. Ao mesmo tempo, FUKUI lançou idéias semelhantes propondo que os caminhos de reação podem ser determinados pelo máximo recobrimento do orbital ocupado mais alto e orbital vazio mais baixo das espécies reagentes /105/. Os bons resultados alcançados usando essas idéias qualitativas de OM estimulou o interesse na aplicação qualitativa de OM até ao ponto quando experimentos e cálculos de OM possam fornecer um acúmulo de informações particularmente "rico" para a interpretação de fenômenos químicos /102/.

Geralmente, é muito ilustrativo considerar a participação dos orbitais atômicos (OA) na composição dos OM e utilizar as variações da energia dos orbitais e a ordem dos níveis de energia

para interpretar os resultados. Na teoria qualitativa dos OM, as mudanças na forma da molécula produzem variações na energia dos elétrons individualmente, de sorte que estas variações podem ser usadas para prever as conformações moleculares. Este tema foi discutido em detalhes por ALLEN /106,107/ e mais recentemente por BUENKER e PEYERIMHOFF /108/.

Mesmo após a publicação dos trabalhos criativos de MULLIKEN e WALSH, a aplicação qualitativa da teoria dos orbitais moleculares não foi ainda totalmente esgotada. Muitas moléculas pequenas, por exemplo, até agora não foram estudadas, principalmente foram omitidas as classes de moléculas onde os orbitais atômicos-d participam com elétrons de valência.

Neste capítulo estudaremos algumas propriedades dos sistemas AH_2 , da primeira e segunda linha da tabela periódica, aplicando considerações qualitativas de OM. Desse modo, utilizando a teoria de OM, pretendemos examinar propriedades como geometria molecular, momento dipolar, energia de ligação e natureza da ligação química para algumas classes de moléculas.

4.1. Geometria de Equilíbrio de Sistemas AH_2 contendo 4 (quatro) Elétrons de Valência.

Segundo WALSH /101/, é esperado que, no estado fundamental, "todas" as moléculas AH_2 com quatro elétrons de valência possuam geometria linear. O diagrama construído por WALSH previu que BeH_2 e HgH_2 fossem lineares em seus estados fundamentais. PEYERIMHOFF e colaboradores /109/, utilizando cálculos SCF ab initio confirmaram que não só BeH_2 é linear, mas também a molécula BH_2^+ . Ainda, para as moléculas LiH_2^- e MgH_2 é também atribuída uma geometria linear /108/.

Existe uma variedade de sistemas AH_2 contendo quatro elétrons de valência, tal que pretendemos avaliar a extensão da regra de WALSH para os sistemas onde o átomo central A pertença à primeira e segunda linha da tabela periódica. Para este propósito escolhemos o método do completo desprezo, da interpenetração diferencial (CNDO), em sua segunda versão (CNDO/2) /110/, que tem sido utilizado intensivamente para otimizar a geometria de sistemas AH_2 e moléculas em geral. Aos resultados obtidos com o CNDO/2 aplicamos o método da população de recobrimento de MULLIKEN /111/, segundo o qual a população de recobrimento é proporcional à energia de ligação /112/. Detalhes sobre o método CNDO/2 poderão ser vistos no Apêndice 3.

4.1.1. Resultados e Discussão

Sistemas AH_2 da Primeira Linha

A Tabela 4.1. apresenta os ângulos de ligação calculados para os sistemas AH_2 da primeira linha, contendo quatro elétrons de valência. Como pode ser observado, todas as moléculas são lineares, concordando completamente com a previsão de WALSH.

Para ilustrar os sistemas tratados, a Figura 4.1. apresenta o diagrama da molécula BeH_2 que mostra a variação da energia, $\epsilon(i)$, dos orbitais moleculares ocupados em função do ângulo de valência. A energia do orbital molecular b_2 diminui com o aumento do ângulo de valência, enquanto que o a_1 exibe tendência oposta.

A linearidade da molécula BeH_2 pode ser explicada como consequência da natureza do orbital molecular, b_2 , mais al-

to ocupado /101/. Ambos, b_2 e a energia total (E_T) atingem o valor mínimo em 180° . Esta observação atribui ao orbital b_2 um caráter dominante sobre o ângulo de equilíbrio. O orbital a_1 parece exercer um efeito menor sobre o ângulo de ligação porque seu valor máximo está em 180° .

TABELA 4.1. Geometrias de equilíbrio calculadas para os sistemas AH_2 da primeira linha contendo quatro elétrons de valência.

Molécula	H-A-H Ângulo	$\epsilon(b_2)$	$\Sigma\epsilon(i)$	$-n(b_2)^b$	$r_{eq}^0(\text{\AA})$
BeH_2	180°	180°	180°	180°	1,318
BH_2^+	180°	180°	180°	180°	1,182
CH_2^{2+}	180°	180°	180°	180°	1,123
$(NH_2^{3+})^a$	180°	180°	180°	180°	$(1,238)^a$
(OH_2^{4+})	180°	180°	180°	180°	$(0,956)$

a. Para os sistemas AH_2 entre parênteses não foi encontrada distância de equilíbrio finita. Os comprimentos de ligação entre parênteses são os da molécula neutra.

b. Energia de ligação de MULLIKEN para o orbital b_2 .

A natureza dos orbitais b_2 e a_1 pode ser esquematicamente explicada na Figura 4.2. (A). Assim, no caso do orbital b_2 , o recobrimento entre os orbitais atômicos dos hidrogênios terminais, h_1 e h_2 , e o orbital atômico $2P_y$ do átomo central é maior em 180° . Isto porque, como é visto na Figura 4.1., o orbital b_2 atinge o valor de menor energia em 180° . O orbital a_1 consiste dos orbitais $2S$ e $2P_z$ do átomo central bem como dos

orbitais $1s$ de cada hidrogênio em sua forma não linear. Entretanto o $2p_z$ apresenta simetria diferente dos demais e não pode interagir com os outros orbitais em sua forma linear. Esta é a razão porque o orbital a_1 tem menor energia quando é angular do que quando linear.

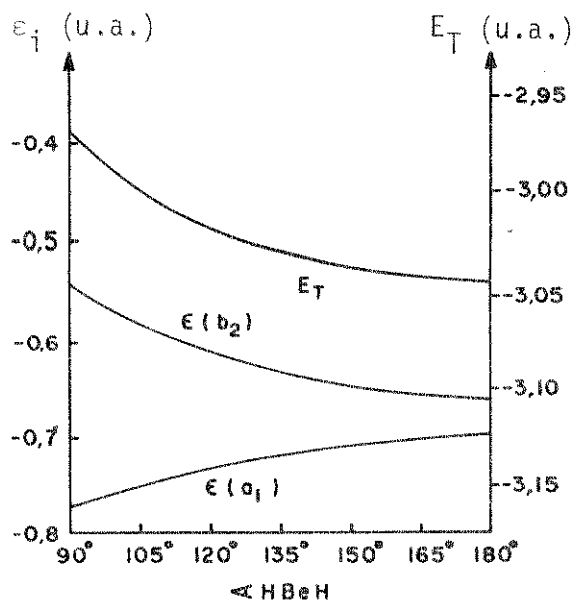
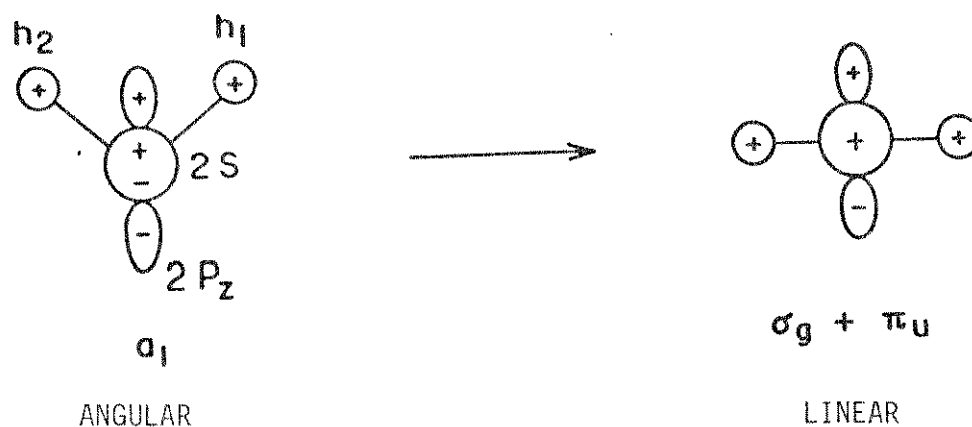
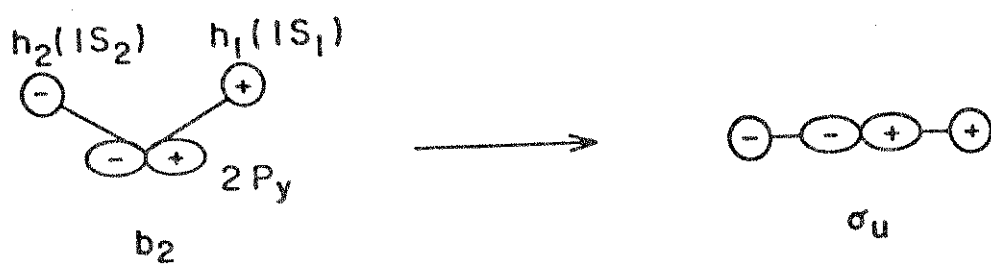


FIGURA 4.1. Diagrama de correlação de BeH₂.

O grau de contribuição de cada orbital para efetivar a ligação pode ser medido através da população de recobrimento de MULLIKEN. A Tabela 4.2. apresenta a população de recobrimento para a molécula BeH₂ nos ângulos de valência 90°, 120°, 150° e 180°. A quantidade $n(i)$ é a população de recobrimento do orbital molecular "i" e mede a capacidade ligante do orbital "i". Para $i = a_1$, $n(i)$ diminui de 1,9475 para 1,4465 quando o ângulo varia de 90° para 180°. Seu poder de ligação é 25% mais fraco em 180° do que em 90°. A principal razão deste enfraquecimento é o decréscimo da contribuição da população parcial de recobrimento de $n(a_1, h_1, 2p_z)$. No ângulo de 90°, essa quantidade assume o

(A) Sistemas AH_2 da primeira linha



(B) Sistemas AH_2 da segunda linha

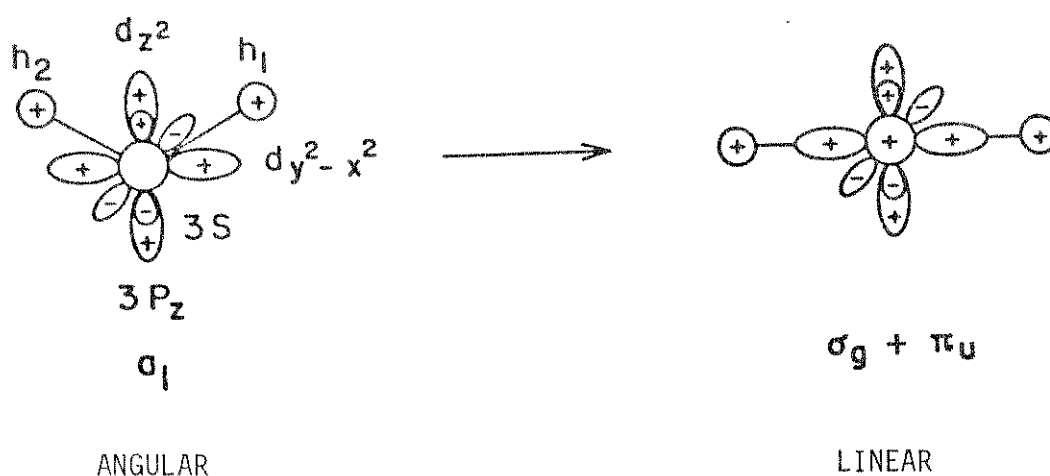
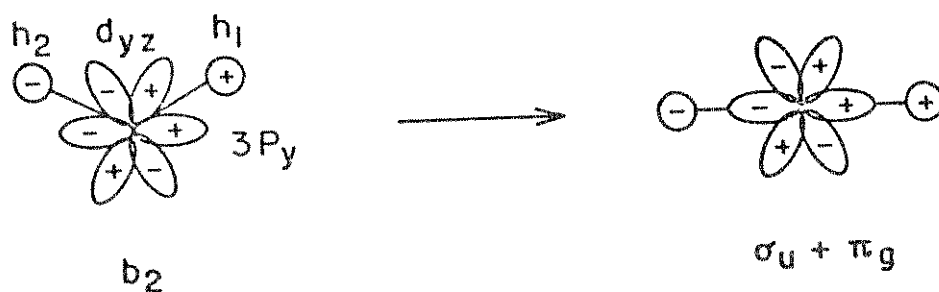


FIGURA 4.2. Diagrama esquemático dos orbitais moleculares a_1 e b_2 para os sistemas AH_2 da primeira linha (A) e segunda linha (B).

TABELA 4.2. População de recobrimento de MULLIKEN calculada para BeH_2 .

ϕ_i	h_1h_2	h_1z_5	h_1z_{Pz}	h_1z_{Py}	$n(t, r_k, s_k)$	$n(t)$
a_1	0,1864	1,1857	0,5754	-	-	1,9475
b_2	-0,1933	-	-	1,1034	1,1034	0,9102
$n(r_k, s_k)$	-0,0069	1,1857	0,5754	1,1034	2,8577	
90°						
a_1	0,0948	1,2841	0,3033	-	-	1,6822
b_2	-0,1030	-	-	1,3450	1,3450	1,2420
$n(r_k, s_k)$	-0,0082	1,2841	0,3033	1,3450	2,9242	
120°						
a_1	0,0608	1,3635	0,0845	-	-	1,5088
b_2	-0,0672	-	-	1,5005	1,5005	1,4333
$n(r_k, s_k)$	-0,0064	1,3635	0,0845	1,5005	2,9421	
150°						
a_1	0,0521	1,3944	0,0000	-	-	1,4465
b_2	-0,0578	-	-	1,5537	1,5537	1,4959
$n(r_k, s_k)$	-0,0057	1,3944	0,0000	1,5537	2,9424	
180°						

valor 0,5754 que é aproximadamente 30% da capacidade total de ligação 1,9475. Entretanto essa mesma quantidade atinge um percentual zero em 180° . Esta diminuição do poder de ligação corresponde ao fato da energia do orbital molecular a_1 , $\epsilon(a_1)$, crescer quando o ângulo de valência aumenta (Figura 4.1.).

Para $i = b_2$ a população de recobrimento, $n(i)$, consiste de dois termos parciais de recobrimento, um deles $n(b_2, h_1, h_2)$, entre os dois orbitais atômicos 1S dos átomos de hidrogênio e o outro $n(b_2, h_1, 2P_y)$, entre o h_1 e o $2P_y$ do berílio. No ângulo de valência de 90° a quantidade $n(b_2, h_1, h_2)$ atinge o valor -0,1933 (antiligante) e $n(b_2, h_1, 2P_y)$ o valor 1,1034 (ligante). A soma total é 0,9102, justificando o poder ligante do orbital b_2 . Quando o ângulo de valência aumenta a quantidade $n(b_2, h_1, 2P_y)$ aumenta muito mais rapidamente do que o termo $n(b_2, h_1, h_2)$, atingindo o valor 1,5537 em 180° . Este aumento é de 140% quando comparado ao valor correspondente em 90° . A população total de recobrimento de b_2 é 1,4959 em 180° , o mesmo termo para o ângulo de valência de 90° vale 0,9102. A capacidade de ligação de b_2 aumenta 160% quando o ângulo varia de 90° a 180° .

A capacidade total de ligação da molécula BeH_2 em 180° é formada pelas contribuições de aproximadamente 50% do orbital b_2 e 50% do orbital a_1 . Em 90° , ela consiste de 30% do orbital b_2 e 70% do orbital a_1 . A magnitude das populações parciais em 180° fornecem a seguinte ordem: $n(b_2, h_1, 2P_y) = 1,5537 > n(a_1, h_1, 2S) = 1,3944 > n(a_1, h_1, h_2) = 0,0521 > n(b_2, h_1, h_2) = -0,0578$. A maior contribuição é obtida a partir da quantidade $n(b_2, h_1, 2P_y)$, isto implica que o recobrimento entre os orbitais 1S do hidrogênio e $2P_y$ do berílio é o fator dominante na energia de ligação da molécula. Tal comentário está de acordo

com a observação prévia de que o orbital b_2 exerce um efeito decisivo na determinação do ângulo de equilíbrio da molécula. A contribuição mais importante do orbital a_1 é fornecida pela população parcial, $n(a_1, h_1, 2S)$, que corresponde ao recobrimento entre os orbitais $1S$ do hidrogênio e $2S$ do berílio. Esta quantidade corresponde a 60% da capacidade total de ligação em 90° e contribui com cerca de 96% da capacidade de ligação do orbital a_1 em 180° . Isto mostra, quantitativamente, a importância do orbital atômico $2S$ para a ligação química através de a_1 dependendo do ângulo de valência.

Para comparar a variação na energia de ligação, diretamente a partir da energia dos orbitais moleculares ocupados, a Figura 4.3. apresenta a relação entre a variação do ângulo de valência e as quantidades negativas da população de recobrimento $\{-n(i)\}$. A comparação entre as Figuras 4.1. e 4.3. revela imediatamente um paralelismo entre elas. A energia de ligação mostra grande semelhança com a energia do orbital molecular. A Figura 4.3. pode ser considerada como uma das expressões quantita-

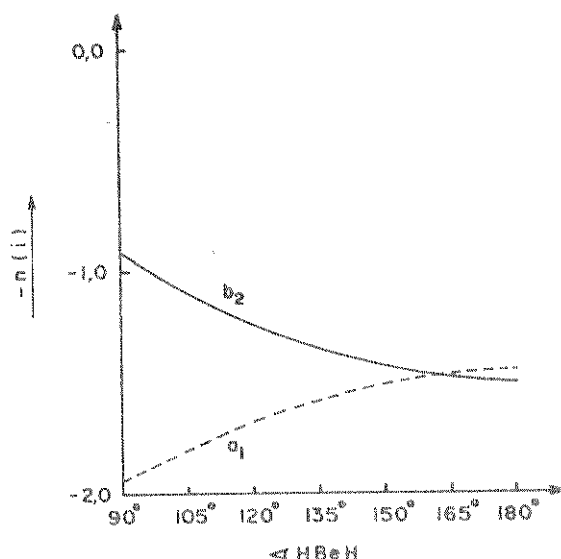


FIGURA 4.3. Energia de ligação dos orbitais de BeH_2 .

tivas do diagrama de correlação, baseado na "energia de ligação" a partir do método da população de recobrimento de MULLIKEN.

Sistemas AH_2 da Segunda Linha

A Tabela 4.3. apresenta as geometrias de equilíbrio calculadas para os sistemas AH_2 da segunda linha contendo quatro elétrons de valência. Entre os sistemas tratados as moléculas MgH_2 , AlH_2^+ e SiH_2^{2+} são angulares e as restantes, PH_2^{3+} e SH_2^{4+} são lineares. Os dois íons lineares parecem ser muito instáveis ou não existem porque não foi encontrado mínimo de energia com respeito à variação no comprimento da ligação. Entretanto, fixando-se o comprimento de ligação pode-se chegar a um ângulo de valência correspondente a um mínimo de energia. Estes íons instáveis estão incluídos na Tabela 4.3. porque nosso principal interesse refere-se ao ângulo de valência. É conveniente observar que os três sistemas estáveis da segunda linha são todos angulares ao invés de lineares, de acordo com o método CNDO. Tal observação contraria as expectativas de WALSH.

Para a molécula MgH_2 é prevista uma estrutura linear /108/, não existem dados experimentais disponíveis na literatura. O método CNDO também previu geometrias angulares para os dialetos de magnésio, MgF_2 (141°) e $MgCl_2$ (137°). Cálculos ab initio da molécula MgF_2 preveram um ângulo de valência de 180° /113/. O ângulo experimental de $MgCl_2$ é 180° /114/. O método CNDO parece demonstrar uma tendência de prever estruturas angulares para moléculas onde o átomo central pertence a segunda linha da tabela periódica. A julgar por essas observações, as estruturas angulares calculadas para as moléculas MgH_2 , AlH_2^+ e SiH_2^{2+} , da Tabela 4.3., são duvidosas. Cálculos do nível ab initio, que

incluam orbitais-d em suas bases, poderão esclarecer esses pontos.

TABELA 4.3. Geometrias de equilíbrio calculadas para os sistemas AH_2 da segunda linha da tabela periódica contendo quatro elétrons de valência.

Molécula	H-A-H Ângulo	$\epsilon(b_2)$	$\Sigma\epsilon(i)$	$-n(b_2)$	$r_{eq}^0(\text{\AA})$
MgH_2	135°	131°	173°	119°	1,917
AlH_2^+	139°	138°	147°	128°	1,725
SiH_2^{2+}	166°	148°	139°	135°	1,644
(PH_2^{3+})	180°	180°	143°	142°	(1,428)
(SH_2^{4+})	180°	180°	180°	172°	(1,328)

É possível, entretanto, entender porque o método CNDO prevê estruturas angulares, a Figura 4.4. mostra o diagrama de correlação para a molécula MgH_2 . A curva de energia que descreve o comportamento do orbital b_2 apresenta um estreito paralelismo com a curva da energia total E_T — ambas exibem um mínimo em 131° . Esta semelhança entre as duas curvas indica que o orbital molecular b_2 é o principal responsável pelo ângulo de equilíbrio da molécula MgH_2 . O orbital a_1 apresenta um valor máximo de energia próximo ao ângulo onde o orbital b_2 atinge seu valor mínimo, o que reforça a suposição de que o orbital b_2 é dominante sobre a geometria. Para AlH_2^+ o ângulo de valência obtido é 139° enquanto que o mínimo de $\epsilon(b_2)$ está em 138° e para o sistema SiH_2 os ângulos correspondentes são 166 e 148° (Tabela 4.3.). A natureza do orbital b_2 é a principal responsável pela estrutura angular dessas moléculas, uma vez que este orbital apresenta mínimos

de energia em ângulos de valência inferiores a 180° .

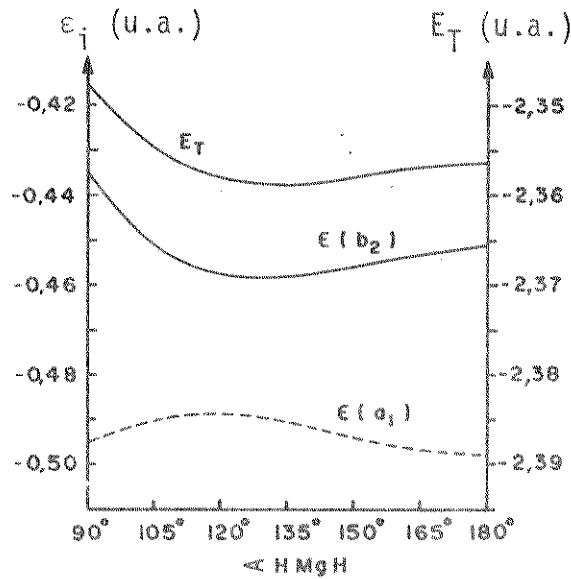


FIGURA 4.4. Diagrama de correlação de MgH_2 .

Comparando as Figuras 4.4. e 4.1., podemos observar que o orbital b_2 exibe um valor mínimo em 131° na Figura 4.4., enquanto que na Figura 4.1. o valor mínimo está em 180° . O orbital a_1 apresenta uma tendência oposta.

Na Tabela 4.4. podem ser vistas as populações de recobrimento para o sistema MgH_2 em vários ângulos. A relação entre a quantidade $\{-n(i)\}$ e as variações no ângulo estão no diagrama da Figura 4.5. A semelhança entre as Figuras 4.4. e 4.5. é aparente, comparando as duas figuras podemos observar que o mínimo de $\{-n(b_2)\}$ na Figura 4.5. aparece em 119° enquanto que o mínimo da quantidade $\epsilon(b_2)$ está em 131° , na Figura 4.4. No caso do íon AlH_2^+ , por exemplo, aos valores de $\{-n(b_2)\}$ e $\epsilon(b_2)$ correspondem os ângulos de 128 e 138° , respectivamente (Tabela 4.3.).

A análise de $\{-n(i)\}$ poderá revelar a natureza de $\epsilon(i)$, assim, na Tabela 4.4., podemos observar que $n(b_2)$ consiste de duas populações parciais de recobrimento, $n(b_2, h_1, 3p_y)$ e $n(b_2, h_1, d_{yz})$. A população parcial $n(b_2, h_1, 3p_y)$ atinge seu

TABELA 4.4. População de recobrimento de MULLIKEN calculada para MgH_2 .

ϕ_1	Populações parciais $n(i, r_k, S_k)$							$n(i)$
	h_k, h_2	$h_1, 3S$	$h_1, 3P_z$	h_1, d_z^2	$h_1, d_{y^2-x^2}^2$	$h_1, 3P_y$	h_1, d_{yz}	
90°								
a_1	0,0502	0,7981	0,4752	0,0410	0,1229	-	-	1,4874
b_2	-0,0574	-	-	-	-	0,6779	0,6704	1,2908
$n(r_k, S_k)$	-0,0072	0,7981	0,4752	0,0410	0,1229	0,6779	0,6704	2,7782
120°								
a_1	0,0176	0,8314	0,2442	0,0105	0,2830	-	-	1,3867
b_2	-0,0200	-	-	-	-	0,6779	0,6704	1,3826
$n(r_k, S_k)$	-0,0024	0,8314	0,2442	0,0105	0,2830	0,9327	0,4699	2,7693
150°								
a_1	0,0090	0,8197	0,0653	0,1071	0,4379	-	-	1,4390
b_2	-0,0100	-	-	-	-	1,1644	0,1576	1,3169
$n(r_k, S_k)$	-0,0010	0,8197	0,0653	0,1071	0,4379	1,1694	0,4576	2,7559
180°								
a_1	0,0071	0,8075	0,0	0,1669	0,5010	-	-	1,4825
b_2	-0,0079	-	-	-	-	1,2749	0,0	1,2669
$n(r_k, S_k)$	-0,0008	0,8075	0,0	0,1669	0,5010	1,2749	0,0	2,7494

valor máximo, 1,2749, em 180° e diminui para 0,6779 quando o ângulo decresce para 90° . O recobrimento entre o orbital $3P_y$ do átomo central e o orbital $1s$ do átomo de hidrogênio é maior quando o ângulo de valência é linear e diminui quando o ângulo diminui. A população parcial (b_2 , h_1 , d_{yz}) é zero em 180° em razão das diferentes simetrias de d_{yz} e h_1 neste ângulo de valência mas quando o ângulo diminui de 180° para 90° a população parcial aumenta, chegando a 0,6704 em 90° . Portanto, em 90° a participação de d_{yz} na ligação química é, praticamente, a mesma de $3P_y$. Estes aspectos podem ser melhor esclarecidos observando a Figura 4.2. (B).

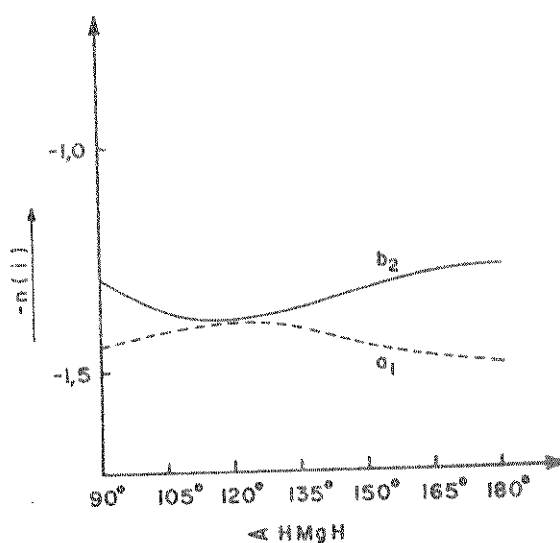


FIGURA 4.5. Energia de ligação dos orbitais de MgH_2 .

A Figura 4.6. apresenta o diagrama de correlação entre as quantidades negativas, $\{-n(b_2, h_1, 3P_y)\} = (I)$, $\{-n(b_2, h_1, d_{yz})\} = (II)$ e as variações no ângulo de valência. O comportamento das curvas (I) e (II) é justamente o oposto, somando-se as duas quantidades elas se cancelam para dar o efeito total vis

to na curva (I) + (II) que mostra um mínimo em 120° . Esse resultado corresponde à grande contribuição do orbital d_{yz} para a ligação química, tornando a geometria da molécula MgH_2 angular quando calculada com o método CNDO.

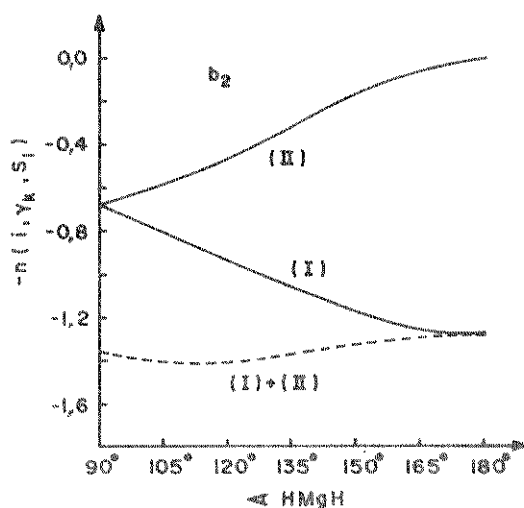


FIGURA 4.6. Energias parciais de ligação de b_2 para MgH_2 .

$$(I) = -n(b_2, h_1, 3p_y),$$

$$(II) = -n(b_2, h_1, d_{yz})$$

HAYES /115/ explicou a estrutura angular do grupo de dialetos pertencentes à segunda linha da tabela periódica, por exemplo, para os sistemas CaF_2 , SrF_2 e SrCl_2 , que possuem seis elétrons de valência, ele atribuiu suas estruturas angulares aos efeitos dos orbitais-d. Entretanto, os dialetos de magnésio MgX_2 , $X = \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$ são todos lineares, o que parece indicar que a participação dos orbitais-d do magnésio não é muito grande para forçar a geometria dos sistemas MgX_2 à forma angular. É possível que o método CNDO superestime os efeitos dos orbitais-d da segunda linha, se este for o caso, a molécula MgH_2 poderá ser linear.

O comportamento do orbital a_1 , em ambas as Figu-

ras 4.4. e 4.5., pode ser explicado incluindo o efeito dos orbitais-d. A Figura 4.7. apresenta as quantidades negativas de suas populações parciais, a curva (I) mostra um máximo em torno de 110° , o valor absoluto de (I) é pequeno comparado com os valores de (II) e (III). As curvas (II) e (III) variam de maneira complementar e quando somadas as quantidades se cancelam, predominando a quantidade (I) sobre o efeito total, (I) + (II) + (III). Portanto, o valor máximo do orbital a_1 , observado nas Figuras 4.4. e 4.5., é dependente da natureza do orbital d_{z^2} do átomo central. A população total de recobrimento de a_1 não consiste apenas das três populações parciais mencionadas, mas também das outras duas populações de recobrimento $n(a_1, h_1, h_2)$ e $n(a_1, h_1, 3s)$ (Tabela 4.4.). Estas são pequenas e, praticamente não se alteram com a variação do ângulo, dessa forma não exercem papel determinante sobre o ângulo de equilíbrio.

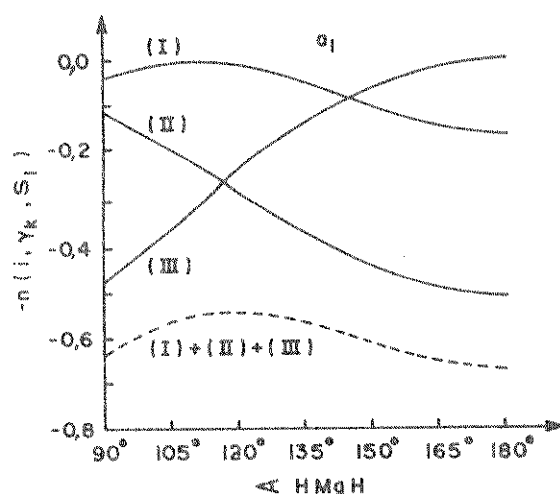


FIGURA 4.7. Energias parciais de ligação de a_1 para MgH_2 .

$$\begin{aligned} \text{(I)} &= -n(a_1, h_1, d_{z^2}), \\ \text{(II)} &= -n(a_1, h_1, dy^2-x^2), \\ \text{(III)} &= -n(a_1, h_1, 3p_z). \end{aligned}$$

Como pode ser visto na Tabela 4.3. o ângulo de equilíbrio aumenta quando o número atômico aumenta, isto acontece porque o grau de participação do orbital-d na ligação química diminui quando o número atômico aumenta. O intervalo entre 3P e 3d aumenta quando o número atômico aumenta. No caso dos átomos de fósforo e enxofre os intervalos são grandes, de forma que os efeitos dos orbitais 3d sobre a ligação química é pequeno. Por esta razão os sistemas PH_2^{3+} e SH_2^{4+} apresentam energia mínima em 180° (Tabela 4.3.).

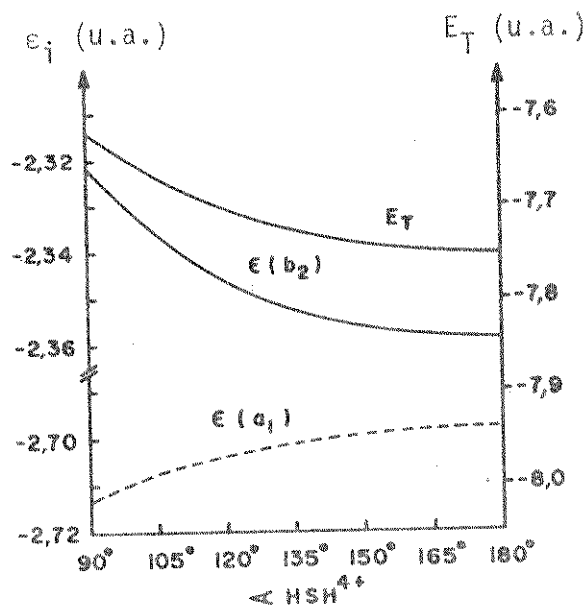


TABELA 4.8. Diagrama de correlação do íon SH_2^{4+} .

Para ilustrar esses argumentos, a Figura 4.8 apresenta o diagrama de correlação para o sistema SH_2^{4+} . O orbital molecular b_2 atinge o valor de menor energia em 180° , enquanto que o orbital a_1 alcança seu valor de máxima energia no mesmo ângulo. Comparando a Figura 4.8. à Figura 4.1., podemos notar uma clara semelhança entre os dois diagramas. Os orbitais moleculares b_2 e a_1 , na Figura 4.1., consistem apenas dos orbitais atômicos 2S e 2P do berílio, além dos orbitais 1S dos hidrogênios ter

minais. A semelhança das Figuras 4.1 e 4.8. implica que os orbitais b_2 e a_1 , na Figura 4.8. também consistem dos orbitais 3S e 3P, uma vez que a contribuição dos orbitais 3d é muito pequena. A linearidade do íon SH_2^{4+} pode ser entendida como a consequência do efeito desprezível do orbital 3d.

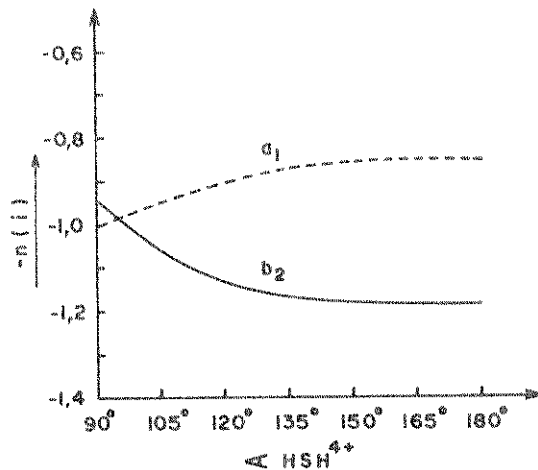


FIGURA 4.9. Energia de ligação dos orbitais do íon SH_2^{4+} .

A Figura 4.9. apresenta o diagrama da população de recobrimento negativa para os orbitais b_2 e a_1 . As curvas desta figura seguem o mesmo comportamento das curvas correspondentes na Figura 4.8. As posições relativas de $\{-n(a_1)\}$ e $\{-n(b_2)\}$ indicam que o poder de ligação do orbital b_2 é maior do que o de a_1 para o íon SH_2^{4+} , esta relação é contrária no caso do MgH_2 , como indica a Figura 4.5. As curvas da Figura 4.9. são analisadas nas Figuras 4.10. e 4.11. em relação as energias parciais de ligação. Na Figura 4.10., a interação entre h_1 e $3P_y$, curva (I) é quase paralela à soma total, (I) + (II). Isto porque a ligação entre h_1 e d_{yz} , curva (II) é consideravelmente pequena comparada a (I), portanto, a curva (I) é dominante na energia total de ligação de

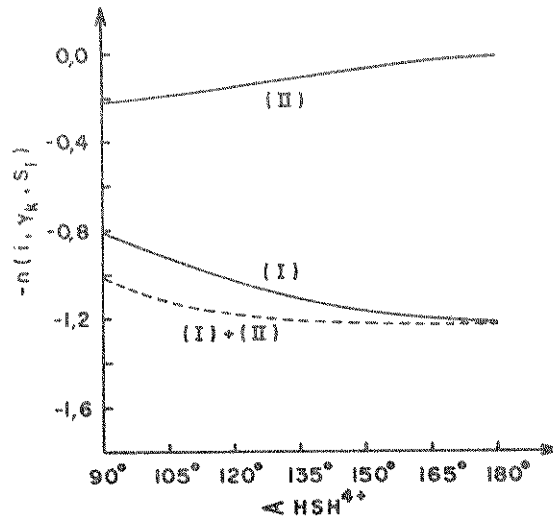


FIGURA 4.10. Energias parciais de ligação de b_2 para o íon SH_2^{4+} .
 (I) = $-n(b_2, h_1, 3p_y)$,
 (II) = $-n(b_2, h_1, d_{yz})$.

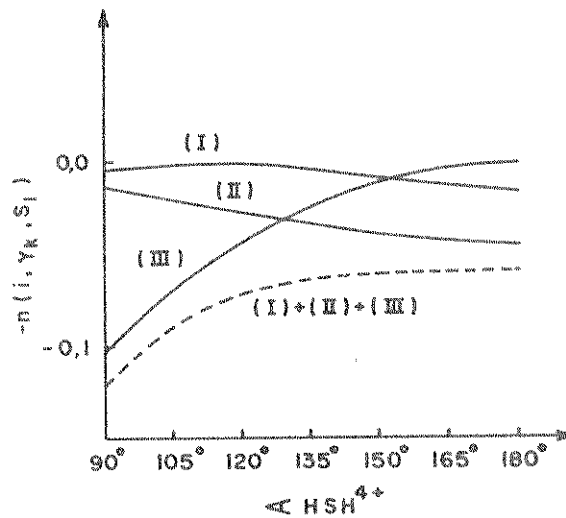


FIGURA 4.11. Energias parciais de ligação de a_1 para o íon SH_2^{4+} .
 (I) = $-n(a_1, h_1, d_z^2)$,
 (II) = $-n(a_1, h_1, d_{y^2-x^2})$,
 (III) = $-n(a_1, h_1, 3p_z)$.

b_2 . A contribuição do orbital-d para a ligação está na faixa de zero a 20%, muito menor do que a do orbital $3p_y$.

A Figura 4.11. mostra os principais componentes, (I), (II) e (III) da energia de ligação de a_1 , nela, a curva (III) é dominante no total dos efeitos (I) + (II) + (III). A razão para isto é que a curva (III) varia em grandes quantidades comparada às curvas (I) e (II) que permanecem quase constantes. A curva (III) corresponde ao recobrimento entre h_1 e $3p_z$, enquanto que (I) e (II) correspondem ao recobrimento entre os orbitais-d e h_1 . A principal contribuição para o orbital a_1 é fornecida pelo orbital $3p_z$. O efeito dos orbitais-d é pequeno, esta é a razão pela qual o diagrama da molécula SH_2^{4+} , na Figura 4.8., parece similar a BeH_2 na Figura 4.1., estas duas moléculas têm seus ângulos de equilíbrio em 180° . A linearidade do íon PH_2^{3+} pode ser explicada de maneira similar à descrita acima.

Sumariando os resultados obtidos, temos que a regra de WALSH pode ser aplicada sem exceção aos sistemas AH_2 da primeira linha da tabela periódica contendo quatro elétrons de valência. Para os sistemas da segunda linha, entretanto, existem algumas dúvidas quanto a linearidade das moléculas MgH_2 , AlH_2^+ e SiH_2^{2+} porque o método CNDO previu a geometria de todas elas como sendo angular. As razões para o cálculo das estruturas angulares da segunda linha pode ser explicada como uma consequência do efeito dos orbitais-d. Contudo, no caso dos dialetos da segunda linha o método CNDO não previu geometrias condizentes com os dados experimentais, por isso é provável que o método superesstime os efeitos dos orbitais-d. Para resolver esse ponto, cálculos ao nível ab initio poderão esclarecer estas dúvidas. Finalmente, o método da população de recobrimento de MULLIKEN se apre

seja senta como uma boa ferramenta para explicar em detalhes o comportamento dos orbitais individualmente.

4.2. Investigação do Momento Dipolar de Moléculas AH_2

O efeito do orbital $1b_1$ sobre a geometria dos sistemas AH_2 foi estudado recentemente por TAKAHATA /116/ e os resultados obtidos indicam que este orbital exerce pequena influência na maioria dos sistemas AH_2 da primeira e segunda linha da tabela periódica. Entretanto, para um pequeno número de moléculas, como H_2O e FH_2^+ , as contribuições do orbital $1b_1$ para a geometria assumiram grandes valores.

Nesta seção pretendemos estudar a dependência dos elétrons do orbital $1b_1$ sobre o momento dipolar dos sistemas AH_2 . O momento dipolar é uma boa medida para o estudo da distribuição eletrônica de uma molécula em suas diferentes configurações /117/ e embora o efeito dos elétrons $1b_1$ seja pequeno sobre a geometria, o mesmo pode não ser verificado quanto ao momento dipolar.

Utilizando o método CNDO/2, foi calculado o momento dipolar para três diferentes estruturas eletrônicas dos sistemas AH_2 :

8 elétrons de valência: $(2a_1)^2(1b_2)^2(3a_1)^2(1b_1)^2$

7 elétrons de valência: $(2a_1)^2(1b_2)^2(3a_1)^2(1b_1)^1$ e

6 elétrons de valência: $(2a_1)^2(1b_2)^2(3a_1)^2$.

A equação usada na aproximação CNDO para calcular o momento dipolar foi proposta por POPLE e BEVERIDGE /4/. Segundo o método CNDO, o momento dipolar aproximado, μ , é obtido como a soma de duas partes: $\mu = \mu_Q + \mu_{sp}$. O primeiro termo, μ_Q , é obtido a partir da carga atômica;

$$\mu_Q = 2,5416 \sum_A \Delta P_{AA} R_A \text{ debyes} \quad (1)$$

onde P_{AA} é a carga atômica do núcleo A e R_A é a posição do vetor A. O segundo termo, μ_{sp} , é derivado da polarização atômica re-

sultante da hibridização entre os orbitais atômicos do tipo SeP;

$$(\mu_{SP})_z = -7,3370 \sum_A \zeta_A^{-1} P_{S_A P_A} \text{ debyes} \quad (2)$$

onde $P_{S_A P_A}$ são os elementos da matriz densidade entre os orbitais atômicos S_A e P_A , centrados sobre o átomo A. O termo μ_{sp} é chamado dipolo atômico.

Os ângulos de ligação foram fixados em 105° para todos os sistemas AH_2 e para os comprimentos de ligação foram usados os valores experimentais.

4.2.1. Resultados e Discussão

Em razão da escolha do sistema de coordenadas (Figura 4.12.) a direção de cada vetor obedece a orientação do eixo-z. Dessa forma, não é possível a inclusão de outros vetores pertencentes aos eixos x e y. Neste texto, como notação para caracterizar o componente-z de um vetor, nós utilizaremos o termo V em lugar de v_z .

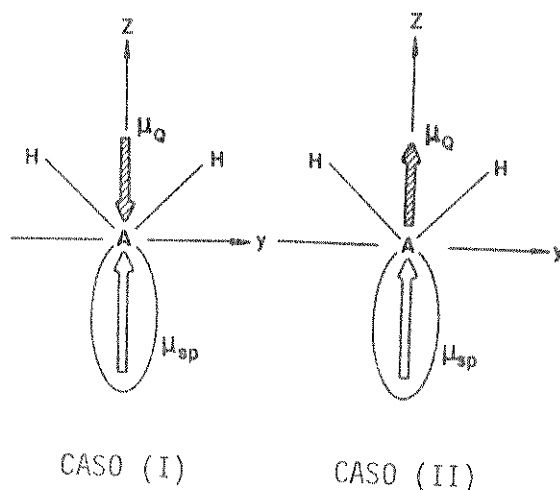


FIGURA 4.12. Diagrama esquemático da direção dos componentes do momento dipolar: caso (I), A = Be, B, C, N; caso (II), A = O, F.

Na Tabela 4.5. as quantidades $\mu_Q \equiv (\mu_Q)_z$, $\mu_{sp} \equiv$

TABELA 4.5. Momento dipolar, μ , seus componentes, μ_Q e μ_{sp} , em Debyes, e carga atômica sobre os átomos de hidrogênio, ΔP_H , calculados para os sistemas AH_2 com oito elétrons de valência.

	ΔP_H	μ_Q	μ_{sp}	μ
BeH_2^{4-}	-0,30	-2,39	+4,78	+2,39
BH_2^{3-}	-0,35	-2,42	+3,63	+1,21
CH_2^{2-}	-0,32	-2,03	+2,73	+0,70
NH_2^-	-0,15	-0,92	+1,98	+1,05
H_2O	+0,14	+0,80	+1,34	+2,14
FH_2^+	+0,46	+2,54	+0,80	+3,33

TABELA 4.6. Elementos da matriz densidade P_{sp} ; expoentes $\bar{m}_{\mu}$ tuos ζ_A^{-1} ; intervalos de energia $(\Delta\epsilon)^a$ entre os orbitais atômicos 2S e 2P.

	Be	B	C	N	O	F
P_{sp}	-0,6355	-0,6431	-0,6051	-0,5197	-0,4162	-0,2819
ζ_A^{-1}	1,025	0,769	0,615	0,512	0,439	0,385
$\Delta\epsilon$ (eV)	3,4	5,6	8,5	12,0	16,3	21,2

a. Ref. /4/.

$(\mu_{sp})_z$, $\mu \equiv (\mu)_z$ e ΔP_H estão listadas para os sistemas AH_2 , da primeira linha, que contêm 8 elétrons de valência. O sinal de μ_{sp} é sempre positivo, como pode ser visto, esquematicamente, na Figura 4.12. Isto é porque o centro de carga eletrônica negativa está localizado no lado negativo do eixo-z de nosso sistema de coordenadas, enquanto o núcleo positivo de A está localizado na origem das coordenadas. O sinal de μ_Q é negativo para os sistemas AH_2 onde os átomos centrais são $A = Be, B, C, N$ e positivo para $A = O$ e F , isto porque a direção deste vetor depende da carga atômica dos dois átomos de hidrogênio.

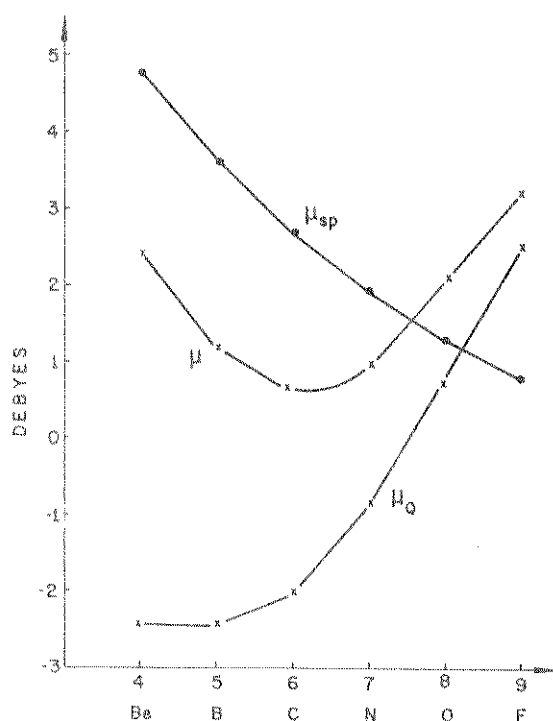


FIGURA 4.13. Variações do momento dipolar, μ , e seus componentes, μ_Q , μ_{sp} , com respeito ao número atômico do átomo central A, para sistemas AH_2 contendo 8 elétrons de valência.

Na Figura 4.13., podemos observar as variações com respeito ao número atômico do átomo central no momento dipolar total μ e seus dois componentes μ_Q e μ_{sp} . Nela, o momento dipolar total apresenta um mínimo em torno do átomo de carbono; o compo-

nente μ_Q aumenta quando o número atômico aumenta; o termo μ_{sp} e-
 xibe tendência oposta, diminuindo de maneira uniforme quando o nú-
 mero atômico aumenta. Somando os dois componentes, μ_Q e μ_{sp} , ob-
 tem-se como resultado o momento dipolar total μ . Dessa forma, pa-
 ra pequenos números atômicos como Be (4) e B (5) a quantidade μ_{sp}
 é dominante sobre μ_Q , justificando o paralelismo entre μ e μ_{sp}
 nessa faixa. Podemos observar também uma situação inversa para
 números atômicos grandes como O (8) e F (9), onde a contribuição
 de μ_Q é maior do que a de μ_{sp} , forçando μ a um paralelismo com μ_Q .
 Para os números atômicos C (6) e N (7) o cancelamento mútuo dos
 termos μ_Q e μ_{sp} é grande, explicando o fato do momento dipolar to-
 tal apresentar um mínimo em torno de C e N.

A diminuição quase uniforme de μ_{sp} , simultânea ao
 aumento do número atômico do átomo central, pode ser compreendi-
 da com o auxílio da Eq. (2) e da Tabela 4.6. A quantidade ζ_A^{-1}
 é proporcional ao tamanho dos orbitais $2S_A$ e $2P_A$ do átomo cen-
 tral A. Por exemplo, os orbitais atômicos são maiores ou mais di-
 fusos para o Be ($\zeta_A^{-1} = 1,025$) e menores para o F ($\zeta_A^{-1} = 0,385$).
 A densidade sp é maior no Be ($|P_{sp}| = 0,6355$) e pequena para o
 F ($|P_{sp}| = 0,2819$). Uma vez que o nível de energia dos orbitais
 atômicos 2S e 2P são mais próximos no Be, 3,4 eV, do que no F,
 21,2 eV, (Tabela 4.6.) a mistura entre esses dois orbitais é mui-
 to mais pronunciada para o Be do que para o F. Dessa forma as va-
 riações monótonas de μ_{sp} podem ser explicadas através das mudan-
 ças uniformes no tamanho dos orbitais atômicos 2S e 2P e seus in-
 tervalos de energia /118/.

Para analisar em detalhes a origem do momento di-
 polar dos sistemas AH_2 , a Eq. (1) pode ser dividida em dois com-
 ponentes μ_N e μ_e :

$$\begin{aligned}\mu_Q &= 2,5416 \sum_A P_{AA} R_A = \\ &= 2,5416 \sum (Z_A - P_{AA}) R_A = \mu_N + \mu_e\end{aligned}\quad (3)$$

onde

$$\mu_N = 2,5416 \sum_A Z_A R_A \quad (4)$$

$$\mu_e = -2,5416 \sum_A P_{AA} R_A \quad (5)$$

O termo μ_N é a contribuição do núcleo e μ_e a contribuição dos elétrons. Dessa forma, μ_N , na Eq. (4) depende da posição e da carga nuclear apenas. A Eq. (5) pode ser dividida em componentes do orbital molecular se $P_{AA} = \sum_i^{oc.} P_{AA}(i)$ for substituído:

$$\mu_e = 2,5416 \sum_i^{oc.} \left(\sum_A P_{AA}(i) R_A \right) = \sum_i^{oc.} \mu_e(i) \quad (6)$$

onde

$$\mu_e(i) = -2,5416 \sum_A P_{AA}(i) R_A \quad (7)$$

Com a Eq. (7) pode-se calcular a contribuição eletrônica do i -ésimo componente do orbital molecular para o momento dipolar.

A parte referente à hibridização sp , μ_{sp} , pode também ser dividida em componentes do orbital molecular se $P_{sp} = \sum_i^{oc.} P_{sp}(i)$ for substituído na Eq. (2):

$$\begin{aligned}(\mu_{sp})_z &= \sum_i^{oc.} \left\{ -7,337 \sum_A \zeta_A^{-1} P_{s_A p_A}(i) \right\} = \\ &= \sum_i (\mu_{sp}(i))_z\end{aligned}$$

onde

$$(\mu_{sp}(i))_z = -7,337 \sum_A \zeta_A^{-1} P_{s_A p_A}(i) \quad (8)$$

O cálculo dos componentes- z dos vetores correspondentes às Eqs. (4), (7) e (8) estão na Tabela 4.7. Quando as duas quantidades μ_{sp} e μ_Q da H_2O são comparadas, o termo μ_{sp} contribui com 63% do momento dipolar total, restando 37% ao termo μ_Q .

O dipolo atômico fornece, portanto, uma grande parcela ao momento dipolar total. O orbital $3a_1$ possui grande valor positivo, 1,73 D, enquanto $2a_1$ apresenta pequeno valor negativo, -0,38 D e o orbital $1b_2$ não contribui para o dipolo atômico em razão de sua simetria. É interessante observar o dipolo negativo do orbital $2a_1$ e o positivo do $3a_1$, este último, possui grande concentração de elétrons não ligantes afastada do átomo de oxigênio e distante dos átomos de hidrogênio. O termo $\mu_e(i)$ na Tabela 4.7. (A) recebe grande contribuição do orbital $1b_2$, -2,37 D (50%), além das contribuições do $2a_1$, -1,41 D (29%), e $3a_1$, -1,00 D (21 %). Somando os dois componentes do i -ésimo orbital molecular, $\mu_e(i) + \mu_{sp}(i)$, pode-se obter a contribuição dos orbitais moleculares individualmente. A Tabela 4.7. mostra que $1b_2$ e $2a_1$ possuem sempre componentes negativos, enquanto $3a_1$ e μ_N apresentam componentes positivos. Os valores negativos de $1b_2$ e $2a_1$ cancelam-se na grande quantidade positiva de μ_N .

As variações no momento dipolar decorrentes da ionização da molécula H_2O podem ser estudadas comparando as Tabelas 4.7 (A) e 4.7 (B). O momento dipolar total do íon H_2O^{2+} é 4,07 D, aproximadamente o dobro do valor encontrado para a molécula neutra H_2O , 2,14 D. O termo, μ_Q , aumenta a partir de 0,80 (H_2O) $\rightarrow$ 3,33 D (H_2O^{2+}) enquanto o μ_{sp} diminui 1,34 D (H_2O) $\rightarrow$ 0,74 D (H_2O^{2+}). Para o íon H_2O^{2+} , o componente μ_Q contribui com 82% do momento dipolar total restando ao termo μ_{sp} apenas 18%. A magnitude relativa de μ_Q/μ_{sp} é oposta no processo de ionização $H_2O \rightarrow H_2O^{2+}$. Todos os valores absolutos dos componentes orbitais, $|\mu_e(i)|$, na Tabela 4.7 (B) são menores do que os valores correspondentes na Tabela 4.7 (A). No caso de $2a_1$, por exemplo, o decréscimo é $|-1,41 \text{ D}| (H_2O) \rightarrow |-0,87 \text{ D}| (H_2O^{2+})$, $|-2,37 \text{ D}| \rightarrow$

TABELA 4.7. Componentes do momento dipolar (Debyes).

	$2a_1$	$1b_2$	$3a_1$	μ_e	μ_N	μ_Q/μ_{sp}
(A) H_2O						
$\mu_e(i)$	-1,41	-2,37	-1,01	-4,79	5,59	0,80 (37%)
$\mu_{sp}(i)$	-0,38	0	1,73	-	0	1,34 (63%)
Soma	-1,79	-2,37	0,72		5,59	2,14
(B) H_2O^{2+}						
$\mu_e(i)$	-0,87	-0,97	-0,42	-2,26	5,59	3,33 (82%)
$\mu_{sp}(i)$	-0,45	0	1,19	-	0	0,74 (18%)
Soma	-1,32	-0,97	0,77		5,59	4,07
(C) CH_2^{2-}						
$\mu_e(i)$	-3,27	-4,32	-0,84	-8,43	6,40	-2,03 (43%)
$\mu_{sp}(i)$	-1,07	0	3,80	-	0	2,73 (57%)
Soma	-4,34	-4,32	2,96		6,40	0,70
(D) CH_2						
$\mu_e(i)$	-2,52	-3,18	-0,66	-6,36	6,40	0,05 (2%)
$\mu_{sp}(i)$	-1,20	0	3,44	-	0	2,22 (98%)
Soma	-3,72	-3,18	2,78		6,40	2,27

+ $|-0,97 \text{ D}|$ para $1b_2$, etc. Estas diminuições são consequência da diminuição da carga eletrônica sobre os átomos de hidrogênio, uma vez que na ionização o átomo central adquire carga +2 o que atrai os elétrons dos átomos de hidrogênio. Os termos $\mu_e(i)$ e μ_N conservam sinais opostos e neste sentido μ_Q aumenta quando a molécula é ionizada.

O componente, μ_{sp} , diminui na ionização porque o dipolo atômico de $3a_1$ diminui; da mesma forma, o grau de hibridização sp decresce na ionização /116/. Os efeitos da redistribuição de elétrons na molécula é grande quando ela é ionizada. O aumento do termo μ_Q excede o decréscimo de μ_{sp} , o que pode explicar o fato do momento dipolar total do íon H_2O^{2+} ser maior do que na molécula neutra H_2O .

A contribuição dos orbitais para o momento dipolar de CH_2^{2-} e CH_2 estão nas Tabelas 4.7 (C) e 4.7 (D). Para o íon CH_2^{2-} com 8 elétrons de valência as quantidades $\mu_Q = -2,03 \text{ D}$ e $\mu_{sp} = 2,73 \text{ D}$ são aproximadamente iguais em seus valores absolutos. Somando-se as duas quantidades, elas se cancelam fornecendo um pequeno valor para o momento dipolar total 0,7 D. A quantidade negativa de μ_Q é consequência dos grandes valores negativos de $\mu_e(i)$, $i = 2a_1, 1b_2, 3a_1$, em vista da grande densidade eletrônica dos átomos de hidrogênio terminais. A densidade eletrônica sobre o átomo H é 1,32 enquanto o valor correspondente para H_2O é 0,86. Esta diferença ocorre porque a eletronegatividade do átomo de carbono é menor do que a do oxigênio, comparando o íon CH_2^{2-} com H_2O nas Tabelas 4.7 (A) e 4.7 (C) pode ser notado que a maior discrepância de valores ocorre em μ_Q . O termo μ_Q é negativo, $-2,03 \text{ D}$, em CH_2^{2-} e positivo, $+0,80 \text{ D}$, em H_2O ; esta diversidade de sinais e magnitudes é responsável pela grande di-

ferença em seus momentos dipolares totais.

Na Tabela 4.7 (D), a quantidade μ_Q exibe valor positivo de 0,05 D que pode ser comparado ao negativo, -2,03 D, do íon CH_2^{2-} . Esta disparidade é consequência da diminuição da densidade eletrônica sobre os átomos de hidrogênio, 1,32 (CH_2^{2-}) $\rightarrow$ 0,99 (CH_2). O átomo de carbono central tem maior capacidade para atrair elétrons dos hidrogênios terminais na molécula neutra CH_2 do que no íon CH_2^{2-} . O pequeno valor $\mu_Q = 0,05$ D, implica que as duas parcelas, μ_e e μ_N , se cancelam quase completamente na Eq. (3). O dipolo atômico μ_{sp} de CH_2 assume o valor 2,22 D que se constitui em 98% do momento dipolar total. A contribuição de $3a_1$ para o dipolo atômico é 3,44 D, enquanto o valor correspondente em H_2O^{2+} é 1,19 D — três vezes menor. O grande dipolo atômico em CH_2 é consequência da alta parcela de mistura entre os orbitais atômicos 2S e 2P.

Na Figura 4.14. (A) a quantidade, μ_Q , dos sistemas AH_2 da primeira linha, é apresentada como função do número de elétrons de valência. Pode-se observar que o termo μ_Q sempre aumenta quando o número de elétrons de $1b_1$ diminui de 8 para 6. A razão disto, reside no fato de que os sistemas quando se ionizam perdem os elétrons do orbital $1b_1$ no processo $8 \rightarrow 7 \rightarrow 6$, aumentando a eletronegatividade do átomo central quando ocorre a ionização /119/.

A Figura 4.14. (B) apresenta as variações de μ_{sp} em função do número de elétrons de valência, tal que o termo μ_{sp} diminui sem exceção quando o número de elétrons decresce. Isto indica que o grau de hibridização entre 2S e 2P diminui paralelamente ao número de elétrons de valência. A Figura 4.15. mostra as mudanças do momento dipolar total μ , onde a tendência de va-

riação de cada linha apresenta uma estreita semelhança ao observado na Figura 4.14. (A). Este fato implica que a variação na quantidade μ_Q domina as mudanças do momento dipolar, cabendo ao termo μ_{sp} apenas uma pequena parcela.

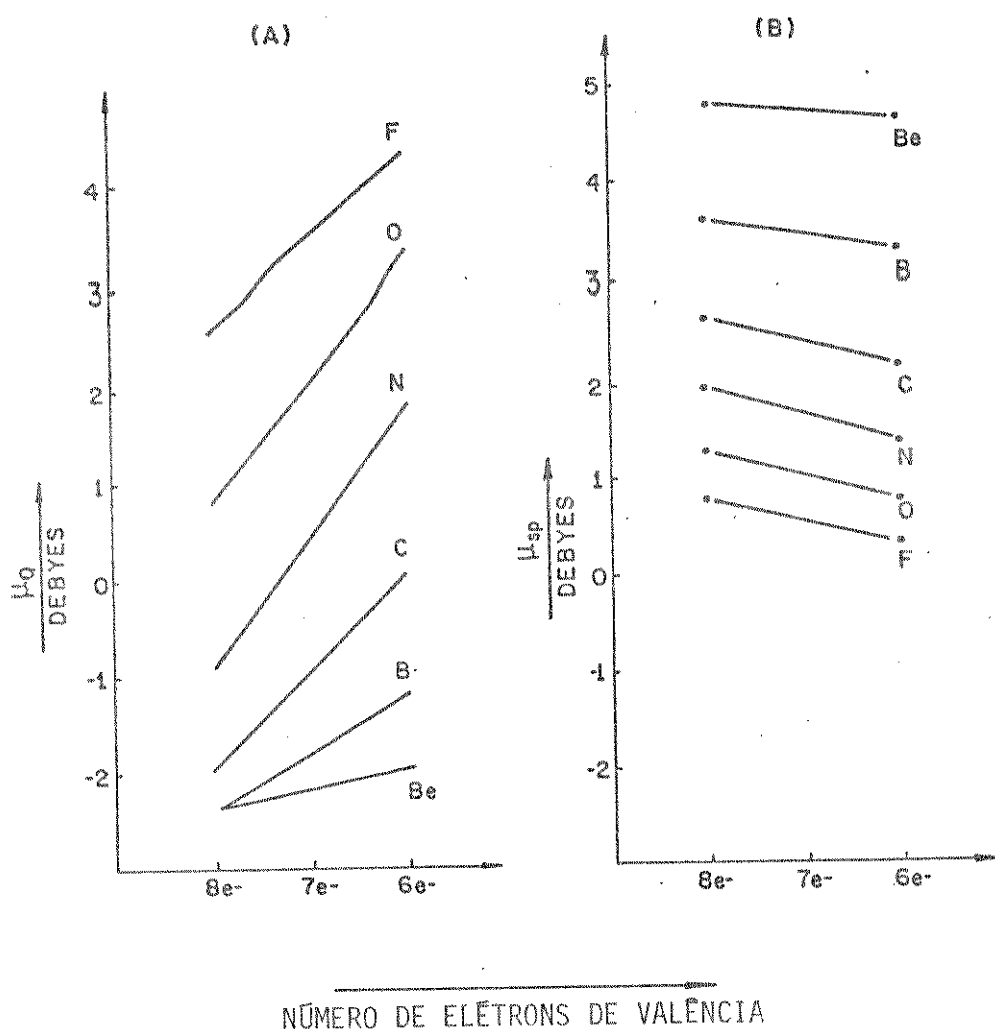


FIGURA 4.14. Variação dos componentes μ_Q (A) e μ_{sp} (B) do momento dipolar com respeito ao número de elétrons de valência dos sistemas AH_2 .

Na ionização ocorre a redistribuição da carga eletrônica na molécula, fato que justifica o caráter dominante do termo referente à carga do momento dipolar. Por exemplo, μ_Q constitui 82% do momento dipolar total no íon H_2O^{2+} , enquanto contribui com apenas 37% na molécula neutra H_2O . O correspondente va-

lor para o íon CH_2^{2-} é 43% e na molécula neutra CH_2 é apenas 2%.

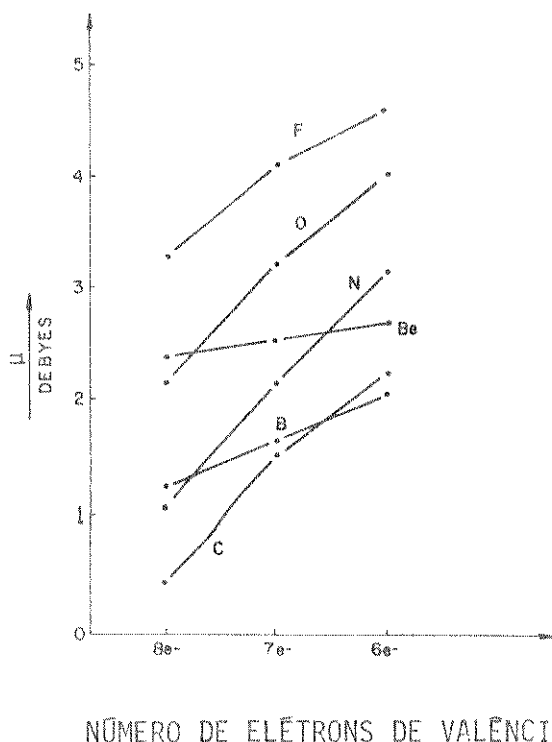


FIGURA 4.15. Variações no momento dipolar total, μ , com respeito ao número de elétrons de valência dos sistemas AH_2 .

Reunindo os resultados obtidos, observou-se que o momento dipolar, μ , da primeira linha de sistemas AH_2 , exibe um mínimo em torno dos átomos de carbono e nitrogênio quando μ é tratado em função do número atômico de A. Isto é uma consequência do cancelamento mútuo das contribuições μ_Q e μ_{sp} .

As variações na componente de carga μ_Q , podem ser explicadas como consequência da variação da eletronegatividade do átomo pesado central. De outra feita, as variações no dipolo atômico podem ser entendidas como provenientes das mudanças no grau de hibridização sp que depende do intervalo de separação entre orbitais atômicos $2S$ e $2P$ do átomo central A.

A dependência do momento dipolar sobre o número de elétrons de $1b_1$ pode ser entendida, quase completamente, como con

sequência das grandes variações do componente μ_Q . A remoção dos elétrons do orbital $1b_1$ nos sistemas AH_2 sempre ocasiona sensíveis mudanças no caráter iônico na molécula.

A contribuição do dipolo atômico para o momento dipolar total é grande para as moléculas neutras, enquanto que o componente de carga, μ_Q , aumenta sua contribuição quando a molécula se ioniza.

Finalmente, o método CNDO/2 comporta-se de maneira satisfatória na análise da natureza geral do momento dipolar.

4.3. Estudo da Energia de Ligação de Sistemas AH_2

Além do interesse em relacionar a geometria dos sistemas AH_2 com o número de elétrons de valência, outras propriedades interessantes podem, igualmente, ser estudadas com relação ao número de elétrons, como, por exemplo, o momento dipolar, energia de ligação, reatividade e assim por diante. Dentre essas possibilidades, a relação entre o momento dipolar e o número de elétrons de valência já foi analisada /120/, de modo que nosso objetivo agora é examinar a energia de ligação das moléculas do tipo AH_2 . A molécula pode tornar-se estável ou não num processo de ionização ou neutralização e é de nosso interesse determinar o quanto a estabilidade da molécula depende do número de elétrons de valência. Três diferentes estruturas eletrônicas foram consideradas para examinar a dependência da energia de ligação com o número de elétrons de valência: 8 elétrons de valência, $(2a_1)^2(1b_2)^2(3a_1)^2(1b_1)^2$, 6 elétrons de valência, $(2a_1)^2(1b_2)^2(3a_1)^2$ e 4 elétrons de valência, $(2a_1)^2(1b_2)^2$.

O orbital molecular $1b_1$ consiste principalmente do orbital-P que é perpendicular ao plano da molécula. Os elétrons do orbital $1b_1$ não participam na formação da ligação química com os átomos de hidrogênio do sistema AH_2 , por isso é esperado que o efeito destes elétrons sobre a ligação seja muito pequeno. Entretanto, a presença ou ausência dos elétrons do orbital $1b_1$ afeta a distribuição da nuvem eletrônica sobre a molécula, o que leva a crer que os elétrons do orbital $1b_1$ exercem um efeito secundário sobre a energia de ligação. Os orbitais moleculares $3a_1$, $1b_2$ e $2a_1$ são todos orbitais ligantes e a não ocupação destes orbitais pode acarretar grandes mudanças na energia de ligação da mo

lêcula.

Para o cálculo da energia de ligação dos sistemas AH_2 foi usado o método CNDO/2, fixando-se os ângulos de valência em 105° e os comprimentos de ligação em seus valores experimentais. Os tipos de moléculas tratadas apresentam como átomo central $A = O, N, C$ e S .

A energia de ligação de uma molécula é a diferença entre a energia total da molécula na geometria de equilíbrio e o somatório das energias atômicas dos átomos que compõem a molécula /4/. A geometria não foi otimizada nestes cálculos e, dessa forma, esta foi considerada como sendo a de equilíbrio. Esta aproximação foi feita porque nosso interesse básico fixou-se nas variações da energia de ligação dos processos de ionização ou neutralização das moléculas, por isso não estamos interessados nas quantidades absolutas das energias de ligação. Foi também calculada a população de recobrimento pelo método de MULLIKEN /112/, desde que é esperada uma estreita relação entre as energias de ligação e as populações de recobrimento dos sistemas AH_2 .

4.3.1. Resultados e Discussão

Na Tabela 4.8 estão listadas as energias de ligação e as populações de recobrimento. Comparando as energias calculadas aos correspondentes valores experimentais das moléculas H_2O , CH_2 e SH_2 verifica-se que a concordância é apenas qualitativa mas não quantitativa. É esperado que a variação na energia de ligação calculada para o processo $AH_2^\pm$ (8 elétrons de valência) $\rightarrow$ $AH_2^{(n-2)\pm}$ (6 elétrons de valência) $\rightarrow$ $AH_2^{(n-4)\pm}$ (4 elétrons de valência) seja aproximadamente paralela à marcha experimental. O método CNDO/2 geralmente oferece informações qualitativas razoá-

veis sobre as variações e tendências de propriedades físicas como a intensidade das bandas de absorção no infravermelho ou a geometria da molécula. Os sistemas da Tabela 4.8 com valores negativos de energia são espécies estáveis, enquanto os que possuem números positivos são instáveis e com existência improvável. A energia de ligação será maior quando o seu valor for mais negativo.

TABELA 4.8. Populações de recobrimento e energias de ligação calculadas.

Sistema	População de recobrimento (N)	Energia de ligação (u.a.) (CNDO/2)	Exp. (u.a.)
H ₂ O	2,1890	-0,5079	-1,4123
H ₂ O ²⁺	1,8981	1,3270	
H ₂ O ⁴⁺	1,3588	6,0844	
NH ₂ ¹⁻	2,3353	-0,5275	
NH ₂ ¹⁺	2,3725	-0,0681	
NH ₂ ²⁺	1,8394	2,7518	
CH ₂ ²⁻	2,4750	-0,0304	
CH ₂	2,6841	-0,6359	-1,1665
CH ₂ ²⁺	2,5151	0,9113	
SH ₂	2,7439	-0,2875	-1,1168
SH ₂ ²⁺	2,6525	1,1041	
SH ₂ ⁴⁺	1,9666	4,4209	

As populações totais de recobrimento de MULLIKEN estão na segunda coluna da Tabela 4.8. No caso dos sistemas H₂O, por exemplo, a população de recobrimento da molécula neutra assu

me o valor 2,1890 correspondendo a uma energia de ligação de -0,5079 u.a. Quando a molécula perde elétrons no processo $\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2^{2+} \rightarrow \text{H}_2\text{O}^{4+}$, a população de recobrimento e a energia de ligação diminuem no mesmo sentido, respectivamente: $2,1890 \rightarrow 1,8981 \rightarrow 1,3588$; $-0,5079 \text{ u.a.} \rightarrow 1,3270 \text{ u.a.} \rightarrow 6,0844 \text{ u.a.}$ Existe um estreito paralelismo entre as populações de recobrimento e as energias de ligação, sendo que a Figura 4.16 (A) ilustra este fato. Nela, a população total de recobrimento, N , e a energia de ligação multiplicada pelo sinal negativo, $-EL$, estão relacionadas ao número de elétrons de valência. A ligação química de H_2O enfraquece quando a molécula perde seus elétrons e a população de recobrimento também diminui quando isto acontece.

As Figuras 4.16 (B), (C) e (D) mostram as variações das energias de ligação e população de recobrimento dos sistemas NH_2 , CH_2 e SH_2 , respectivamente. De maneira análoga ao observado para a Figura 4.16 (A), existe uma grande correspondência entre as quantidades N e $-EL$ de cada sistema. Em vista dessas observações podemos entender que, para os sistemas propostos, a natureza da ligação química e a energia de ligação podem ser estudadas em função da população de recobrimento.

É interessante relacionar os sistemas em suas características, assim, as energias de ligação, $-EL$, de H_2O e SH_2 diminuem uniformemente nas Figuras 4.16 (A) e (D). O traçado dessas figuras é muito semelhante e pode ser explicado pelo fato dos átomos de oxigênio e enxofre pertencerem à mesma coluna da tabela periódica apresentando por isso natureza química semelhante. As Figuras 4.16 (A) e (C), quando comparadas, apresentam diferentes traçados para os sistemas H_2O e CH_2 nas duas quantidades N e $-EL$. Para a molécula CH_2 é observado um mínimo quando o sistema

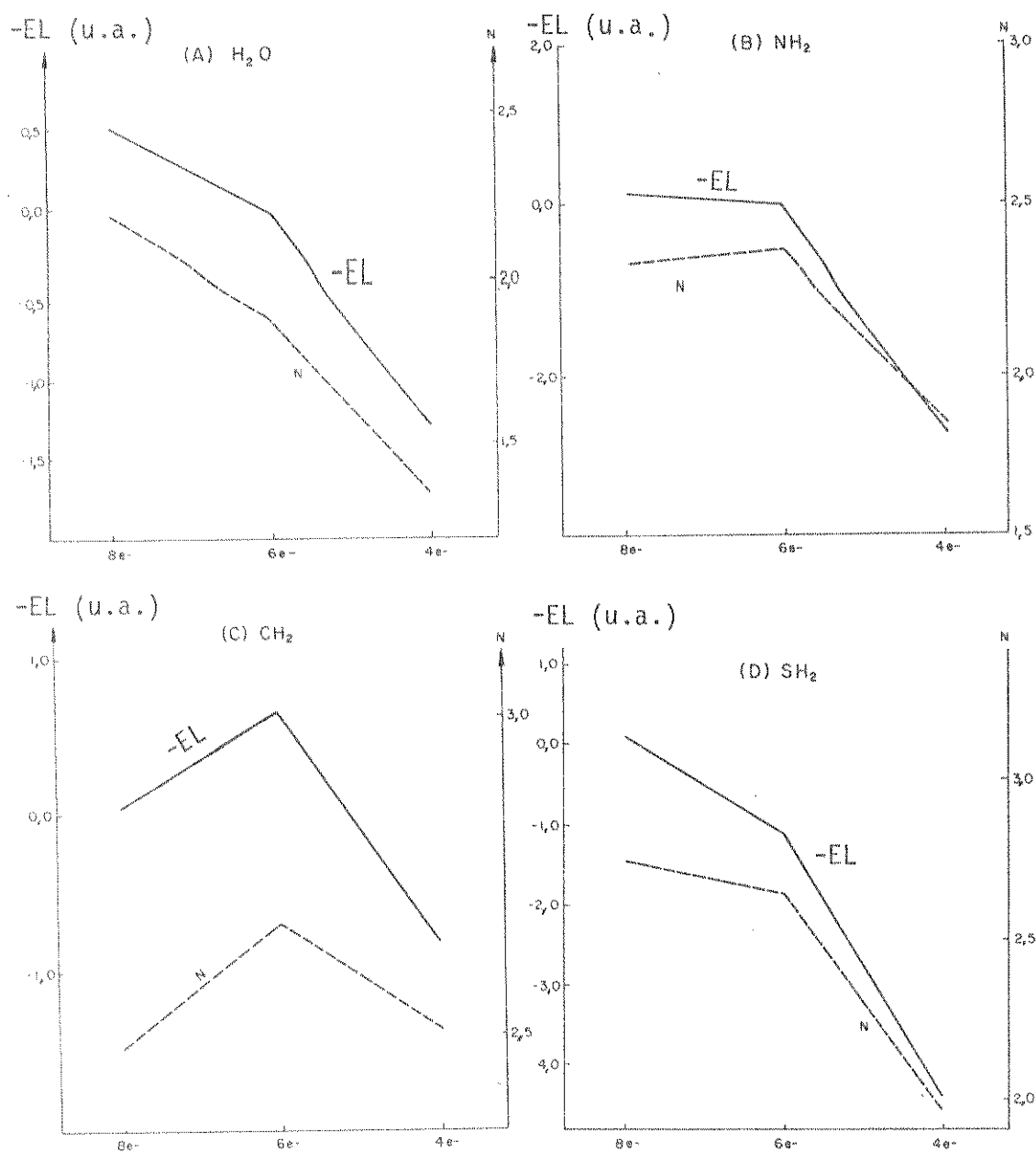


FIGURA 4.16. Dependências da energia de ligação ($-EL$) e da população de recobrimento (N) com o número de elétrons de valência para os sistemas (A) H_2O , (B) NH_2 , (C) CH_2 e (D) SH_2 .

possui 6 elétrons de valência, o que é razoável porque a molécula neutra é mais estável do que suas espécies CH_2^{2-} e CH_2^{2+} . Entretanto H_2O é mais estável quando possui 8 elétrons de valência. As Figuras 4.16 (A) - (D) mostram claramente que as curvas de energia de ligação apresentam grande dependência sobre o tipo de átomo pesado central A nos sistemas AH_2 .

As populações de recobrimento de MULLIKEN para as espécies H_2O , H_2O^{2+} e H_2O^{4+} estão listadas na Tabela 4.9 (A), onde as porcentagens das contribuições de cada orbital molecular estão incluídas em parênteses. No caso da molécula neutra H_2O , a maior contribuição, 62%, cabe ao orbital molecular $2a_1$, seguido por $1b_2$, 28%, e finalmente $3a_1$ que colabora com apenas 10% do total, apresentando o maior caráter não ligante dos três. O orbital $2a_1$ é o principal responsável pela ligação química de H_2O , perfazendo, junto com $1b_2$, uma contribuição de 90%. Dessa forma a ligação química é predominantemente devida a estes dois orbitais.

As porcentagens das contribuições dos orbitais moleculares não variam muito com as alterações dos sistemas $\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_2\text{O}^{2+} \rightarrow \text{H}_2\text{O}^{4+}$. O orbital $2a_1$ contribui com 60 - 70% em todo o processo, o $1b_2$ com aproximadamente 30% e o $3a_1$ está vazio no íon H_2O^{4+} ; isto porque a correspondente população de recobrimento é zero, como mostra a Tabela 4.9 (A). A população total de recobrimento diminui uniformemente sendo por isso responsável pela diminuição, também uniforme, da energia de ligação do sistema H_2O . No primeiro processo de ionização, (I) $\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_2\text{O}^{2+}$, o maior decréscimo da população de recobrimento ocorre no orbital $2a_1$. As populações de recobrimento dos outros orbitais, $1b_2$ e $3a_1$, variam de aproximadamente um quarto comparados à variação de $2a_1$.

TABELA 4.9. População de recobrimento, em seus componentes de orbital molecular (A) e orbital atômico (B), para os sistemas H_2O .

(A)

	$2a_1$	$1b_2$	$3a_1$	N
H_2O	1,3577 (62%)	0,6224 (28%)	0,2089 (10%)	2,1890
$\downarrow$ (I)				
H_2O^{2+}	1,1063 (58%)	0,5578 (29%)	0,2340 (12%)	1,8981
$\downarrow$ (II)				
H_2O^{4+}	0,9319 (69%)	0,4269 (31%)	0,0 (0%)	1,3588

(B)

	$n(1S_1, 1S_2)$	$n(1S_1, 2S)$	$n(1S_1, 2P_z)$	$n(1S_1, 2P_y)$	N
H_2O	0,0038 (0%)	0,8134 (37%)	0,5208 (24%)	0,8510 (39%)	2,1890
$\downarrow$ (I)					
H_2O^{2+}	0,0309 (2%)	0,8366 (44%)	0,3796 (20%)	0,6510 (34%)	1,8981
$\downarrow$ (II)					
H_2O^{4+}	0,0140 (1%)	0,8390 (62%)	0,0350 (3%)	0,4708 (35%)	1,3588

A eliminação de dois elétrons do orbital $1b_1$ no processo (I) provoca grande redistribuição na nuvem eletrônica de H_2O . O efeito da redistribuição eletrônica é maior no orbital $2a_1$, dessa forma este orbital é o principal responsável pela diminuição da energia de ligação no processo (I).

A eliminação subsequente de dois elétrons ocorre no orbital $3a_1$ correspondente ao processo (II) $H_2O^{2+} \rightarrow H_2O^{4+}$ na Tabela 4.9 (A). A maior diminuição da população de recobrimento ocorre no orbital $3a_1$, seguido dos orbitais $2a_1$ e $1b_2$. A redução significativa das populações nos três orbitais é devido à grande redistribuição da nuvem eletrônica de H_2O^{4+} agora em sua forma ionizada.

Uma das vantagens da análise populacional de MULLIKEN, é que a população total pode ser decomposta não apenas em orbitais moleculares mas também em orbitais atômicos, como pode ser visto na Tabela 4.9 (B). As porcentagens da população de recobrimento dos orbitais atômicos (OA) estão também incluídas nesta tabela. Para a molécula neutra H_2O podemos observar que duas grandes contribuições são fornecidas pelos termos $n(1S_1, 2P_y) = 39\%$ e $n(1S_1, 2S) = 37\%$. O primeiro termo corresponde ao recobrimento entre os orbitais atômicos $1S$ do hidrogênio e $2P_y$ do átomo de oxigênio e o segundo refere-se ao recobrimento entre o $1S$ do hidrogênio e $2S$ do oxigênio. O sistema de coordenadas pode ser visto na Figura 4.17 onde a molécula AH_2 está no plano yz e, naturalmente, o eixo- x fica perpendicular ao plano da molécula.

Um quarto da população de recobrimento é fornecida pelas interações entre os orbitais atômicos $1S$ e $2P_z$. Considerando que a população de recobrimento é proporcional à energia de ligação podemos então estimar a contribuição individual dos or

bitais atômicos na energia total de ligação. Ambos $2S$ e $2P_y$ exercem grande influência sobre a ligação, contribuindo cada um com aproximadamente 40%. Cabendo portanto ao orbital $2P_z$ uma contribuição de 20%.

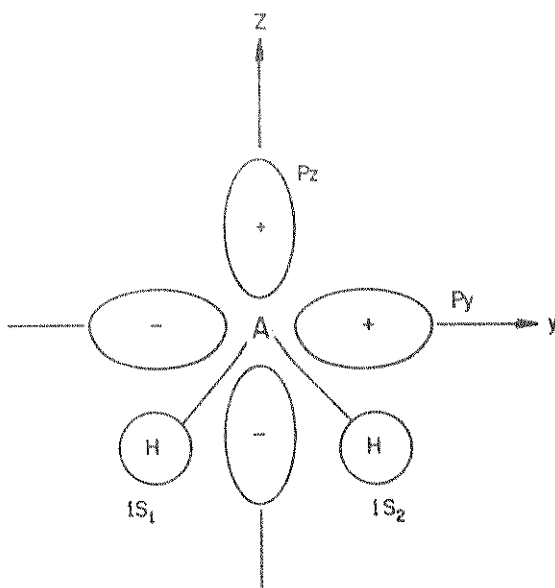


FIGURA 4.17. Sistema de coordenadas de AH_2 : a molécula está no plano yz , o eixo- x é perpendicular ao plano da molécula.

Quando H_2O é ionizada até H_2O^{2+} , as contribuições relativas de cada orbital atômico não variam muito, mas ocorrem algumas mudanças em suas porcentagens. O orbital atômico $2S$ aumenta de 37% (H_2O) para 44% (H_2O^{2+}), enquanto $2P_y$ diminui de 39% para 34% e $2P_z$ de 24% a 20%. Dessa maneira aproximadamente metade da ligação química do íon H_2O^{2+} é formada usando o orbital $2S$.

No processo, (I) $H_2O \rightarrow H_2O^{2+}$ o grande decréscimo da população de recobrimento ocorre na interação entre os orbitais $1s_1$ e $2P_y$ seguidos da interação entre $1s_1$ e $2P_z$, enquanto a população entre $1s_1$ e $2S$ aumenta de 0,8134 para 0,8366.

A remoção de dois elétrons do orbital $3a_1$ leva à formação do íon H_2O^{4+} , neste caso a população de recobrimento en

tre $1S_1$ e $2S$ atinge 62%, quando a população entre $1S_1$ e $2P_y$ é 35% e entre $1S_1$ e $2P_z$ é praticamente zero. No processo $H_2O^{2+} \rightarrow H_2O^{4+}$, a influência do orbital $2S$ aumenta substancialmente enquanto a do orbital $2P_y$ diminui. A contribuição do orbital $2P_z$ diminui de 20% em H_2O^{2+} e no íon H_2O^{4+} decresce apenas 3%. Esta é a principal razão da diminuição na população total, porque o orbital $3a_1$ consiste do $2P_z$ e a remoção dos elétrons de $3a_1$ significa praticamente a remoção dos elétrons do orbital $2P_z$. Isto explica a grande diminuição na contribuição do $2P_z$ para a ligação em H_2O^{4+} ; sua energia de ligação é calculada em +6,08 u.a., o que revela que as possibilidades da existência desse íon são pequenas.

Na Tabela 4.10 (A) podemos observar as populações de recobrimento para os sistemas NH_2 . As porcentagens das contribuições dos orbitais moleculares são $2a_1 \approx 65\%$, $1b_2 \approx 32\%$ e $3a_1 \approx 3\%$. Estes números são muito parecidos aos observados nos sistemas H_2O , indicando que a natureza da ligação é semelhante nos dois casos.

As populações de recobrimento nos orbitais atômicos estão listadas na Tabela 4.10 (B) para as espécies NH_2 . As contribuições médias dos três orbitais atômicos do nitrogênio são $2S \approx 43\%$, $2P_y \approx 38\%$ e $2P_z \approx 24\%$. Estes números são bem parecidos aos encontrados para os sistemas H_2O na Tabela 4.9 (B). A diferença entre os números atômicos do oxigênio e nitrogênio é apenas "um", por isso é de se esperar esta similaridade entre as moléculas.

Para os sistemas CH_2 , se a Figura 4.16 (C) for comparada à Figura 4.16 (A) podemos notar algumas diferenças no comportamento das curvas. A energia de ligação dos sistemas CH_2 , na Figura 4.16 (C) apresenta um mínimo no sistema contendo 6 elé-

TABELA 4.10. População de recobrimento, em seus componentes de orbital molecular (A) e orbital atômico (B), para os sistemas NH_2 .

(A)

	$2a_1$	$1b_2$	$3a_1$	N
NH_2^-	1,6168 (69%)	0,6831 (29%)	0,0354 (2%)	2,3353
$\downarrow$ (I)				
NH_2^+	1,4132 (60%)	0,7599 (32%)	0,1994 (8%)	2,3725
$\downarrow$ (II)				
NH_2^{3+}	1,2037 (65%)	0,6357 (35%)	0,0 (0%)	1,8394

(B)

	$n(1S_1, 1S_1)$	$n(1S_1, 2S)$	$n(1S_1, 2P_z)$	$n(1S_1, 2P_y)$	N
NH_2^-	-0,0089 (0%)	0,7788 (33%)	0,6110 (26%)	0,955 (41%)	2,3353
$\downarrow$					
NH_2^+	0,0155 (1%)	0,9143 (39%)	0,5286 (22%)	0,9130 (38%)	2,3725
$\downarrow$					
NH_2^{3+}	0,0037 (0%)	1,0362 (56%)	0,0901 (5%)	0,6357 (34%)	1,8394

trons de valência. Isto mostra claramente que a molécula neutra CH_2 é mais estável do que suas espécies carregadas, em concordância com os dados experimentais.

A Tabela 4.11 (A) apresenta a população de recobrimento total e as contribuições individuais de cada OM nos sistemas CH_2 . As contribuições médias dos orbitais moleculares individualmente são: $2a_1 \approx 64\%$, $1b_2 \approx 33\%$ e $3a_1 \approx 2\%$. Estas porcentagens são semelhantes às dos sistemas NH_2 . A maior contribuição para a ligação é fornecida pelo orbital $2a_1$, sendo desprezível o efeito do orbital $3a_1$. Observando as populações de recobrimento do sistema, CH_2^{2-} , com 8 elétrons de valência, podemos notar que a contribuição de $3a_1$, -0,1098, é negativa, o que atribui a este orbital um comportamento antiligante. Na molécula neutra, CH_2 , a contribuição do orbital $3a_1$ é positiva, 0,0544, portanto neste caso este orbital é ligante. Esta é a principal razão porque CH_2^{2-} é menos estável quando comparada ao sistema neutro CH_2 . Por outro lado, o sistema CH_2^{2+} , com 4 elétrons, é instável porque a população de recobrimento diminui nos orbitais $3a_1$ e $2a_1$.

A Tabela 4.11 (B) apresenta as populações atômicas de recobrimento dos sistemas CH_2 . Nela, pode-se observar que a maior população para a molécula neutra CH_2 é fornecida pela interação entre o orbital $1s$ do hidrogênio e $2p_y$ do carbono, seguindo-se as contribuições do $2s$, 36% e $2p_z$, 24%. Estas porcentagens quase não se alteram com respeito ao processo de ionização, com exceção do $2p_z$ que reduz sua contribuição para 8% no sistema com 4 elétrons. A população total de recobrimento de CH_2^{2-} é 2,4750, enquanto a da molécula neutra é 2,6841. O acréscimo da população em 0,2091 pode ser atribuído ao aumento da população

TABELA 4.11. População de recobrimento, em seus componentes de orbital molecular (A) e orbital atômico (B), para os sistemas CH₂.

(A)

	2a ₁	1b ₂	3a ₁	N
CH ₂ ²⁻ + (I)	1,8264 (68%)	0,7584 (28%)	-0,1098 (4%)	2,4750
CH ₂ + (II)	1,7321 (64%)	0,8976 (33%)	0,0544 (2%)	2,6841
CH ₂ ²⁺	1,6183 (64%)	0,8968 (36%)	0,0 (0%)	2,5151

(B)

	n(1S ₁ ,1S ₁)	n(1S ₁ ,2S)	n(1S ₁ ,2P _z)	n(1S ₁ ,2P _y)	N
CH ₂ ²⁻ +	-0,0126 (0%)	0,8048 (32%)	0,6582 (26%)	1,0246 (41%)	2,4750
CH ₂ +	-0,0003 (0%)	0,9570 (36%)	0,6340 (24%)	1,0934 (41%)	2,6841
CH ₂ ²⁺	-0,0090 (0%)	1,2977 (52%)	0,2009 (8%)	1,0255 (41%)	2,5151

de recobrimento entre 2S e 1S. A instabilidade de CH_2^{2-} comparada a CH_2 é portanto devido à diminuição da participação do orbital 2S na ligação. A presença de dois elétrons em CH_2^{2-} no orbital $1b_1$ impede que os elétrons do orbital atômico 2S formem uma ligação efetiva com o orbital 1S do hidrogênio. Em menor escala, podemos aplicar o mesmo raciocínio para $2P_y$.

O íon positivo CH_2^{2+} apresenta população total de 2,5151 que é menor do que o valor 2,6841 observado para a molécula neutra CH_2 . O principal motivo deste decréscimo pode ser atribuído à grande diminuição da população entre $2P_z$ e 1S. Isto é facilmente compreendido já que o orbital $3a_1$, que é composto pelo OA $2P_z$, está vazio em CH_2^{2+} .

As populações de recobrimento nos orbitais moleculares dos sistemas SH_2 estão listadas na Tabela 4.12 (A). As espécies de SH_2 exibem alguma semelhança com os sistemas H_2O , como pode ser visto nas Figuras 4.16 (A) e (D). Ambos sistemas apresentam grande população de recobrimento nas espécies com 8 elétrons de valência e suas populações diminuem quando perdem esses elétrons. Entretanto, comparando cuidadosamente as Tabelas 4.12 (A) e 4.9 (A), podemos notar que a porcentagem das contribuições nos três orbitais moleculares $2a_1$, $1b_2$ e $3a_1$, são diferentes para cada um deles. A população de recobrimento correspondente a $2a_1$ em SH_2 é 46% contra 62% em H_2O , portanto diminui 16%. Para o orbital $1b_2$ de SH_2 temos 40% quando H_2O apresenta 28%, correspondendo a um aumento de 12%. Finalmente, $3a_1$ aumenta de 10% para 14%.

A principal característica da ligação química em SH_2 , é portanto o aumento do efeito do OM $1b_2$ com o decréscimo de $2a_1$. Quando SH_2 é ionizado a SH_2^{2+} , as populações de recobrimento

TABELA 4.12. População de recobrimento, em seus componentes de orbital molecular (A) e orbital atômico (B), para os sistemas SH₂.

(A)

	2a ₁	1b ₂	3a ₁	N
SH ₂ ↓	1,2668 (46%)	1,0972 (40%)	0,3799 (14%)	2,7439
SH ₂ ²⁺ ↓	1,1055 (41%)	1,0500 (40%)	0,4970 (19%)	2,6525
SH ₂ ⁴⁺	1,0249 (52%)	0,9417 (48%)	0,0 (0%)	1,9666

(B)

	(1S ₁ ,1S ₁)	(1S ₁ ,3S)	(1S ₁ ,3P _z)	(1S ₁ ,3d _z ²)	(1S ₁ ,3d _x ² -y ²)	(1S ₁ ,3P _y)	(1S ₁ ,3d _{yz})	N
SH ₂ ↓	0,0073 (0%)	0,4962 (18%)	0,8915 (32%)	0,0196 (0%)	0,0764 (3%)	0,9160 (33%)	0,3369 (12%)	2,7439
SH ₂ ²⁺ ↓	0,0115 (0%)	0,5657 (21%)	0,8395 (32%)	0,0158 (0%)	0,0613 (2%)	0,8886 (34%)	0,2701 (10%)	2,6525
SH ₂ ⁴⁺	-0,0319 (0%)	0,8693 (44%)	0,1026 (5%)	0,0047 (0%)	0,0140 (0%)	0,8103 (41%)	0,2069 (11%)	1,9666

to de $2a_1$ e $3a_1$ diminuem substancialmente, causando a desestabilização de SH_2 . Quando os dois elétrons são removidos para formar SH_2^{2+} , a população de recobrimento em $3a_1$ tende a zero.

A Tabela 4.12 (B) apresenta as populações atômicas de recobrimento dos sistemas SH_2 . As duas maiores populações de SH_2 são $(1s_1, 3p_y) \approx 33\%$ e $(1s_1, 3p_z) \approx 32\%$, seguindo-se $(1s_1, 3s) \approx 18\%$ e $(1s_1, d_{yz}) \approx 12\%$. Um destaque interessante é a contribuição relativamente alta do orbital atômico $3d_{yz}$ na ligação. O orbital $3s$ apresenta uma pequena participação na ligação, enquanto, no caso da molécula H_2O , o $2s$ participa com 37%. A pequena contribuição do orbital $3s$ parece compensada com a grande participação do orbital $3d$. A porcentagem das contribuições de cada orbital para a ligação não varia muito no processo $\text{SH}_2 \rightarrow \text{SH}_2^{2+}$. Entretanto a população total de recobrimento diminui na ionização. O maior decréscimo é observado nos orbitais $3d_{yz}$ e $3p_z$. A influência do orbital $3s$ aumenta no íon SH_2^{2+} , o que indica que a porcentagem relativamente pequena de $3s$ na molécula neutra é causada pela grande contribuição do orbital $3d_{yz}$ na ligação. A população total de recobrimento em SH_2^{4+} é pequena em razão do orbital $3a_1$ estar vazio. Este orbital é constituído principalmente pelo $3p_z$ e os grandes decréscimos na população atômica de recobrimento de $3p_z$ em SH_2^{4+} ilustram esta situação.

A Tabela 4.13 (A) reúne as porcentagens das contribuições dos OM na ligação química dos sistemas AH_2 . Para os sistemas da primeira linha, as porcentagens são muito semelhantes, a média para as moléculas H_2O , NH_2^- e CH_2 é: $2a_1 \approx 65\%$, $1b_2 \approx 30\%$ e $3a_1 \approx 5\%$. A contribuição de $2a_1$ é a mais importante para a ligação química dos sistemas AH_2 da primeira linha, em segundo lugar vem $1b_2$. O orbital $3a_1$ apresenta quase sempre cará-

ter não ligante. No caso dos sistemas SH_2 a influência do orbital $3a_1$ aumenta enquanto a participação de $2a_1$ diminui quando comparada aos sistemas da primeira linha. As porcentagens de $2a_1$ e $1b_2$ são aproximadamente as mesmas.

TABELA 4.13. Porcentagem das contribuições dos orbitais moleculares (A) e orbitais atômicos (B) nas energias de ligação.

(A)

	H_2O	NH_2^-	CH_2	Média	SH_2
$2a_1$	62%	69%	64%	(65%)	46%
$1b_2$	28%	29%	33%	(30%)	40%
$3a_1$	10%	2%	2%	(5%)	14%

(B)

	H_2O	NH_2^-	CH_2	Média	SH_2
S	37%	33%	36%	(35%)	18%
P_y	39%	41%	41%	(40%)	33%
P_z	20%	26%	24%	(25%)	32%
d_{yz}	0%	0%	0%		12%

A contribuição dos orbitais 3d na ligação dos sistemas SH_2 é a diferença mais pronunciada entre este sistema e as outras moléculas da primeira linha. Este ponto pode ser esclarecido quando examinamos as porcentagens de contribuição na Tabela 4.13 (B): para os sistemas AH_2 da primeira linha, a média das contribuições é $2S \approx 35\%$, $2P_y \approx 40\%$, $2P_y \approx 25\%$ e $3d_{yz} = 0$, enquanto para SH_2 é $35 \approx 18\%$, $3P_y \approx 33\%$, $3P_z \approx 32\%$ e $3d_{yz} \approx 12\%$. Existe portanto uma grande contribuição do $3d_{yz}$ na ligação de SH_2 ; a

participação de $3P_z$ também aumenta, enquanto o orbital $3S$ desempenha um pequeno papel na ligação quando comparado ao orbital correspondente $2S$ dos sistemas da primeira linha. Pode-se prever que exista grande participação dos orbitais $3d$ na ligação de outros sistemas pertencentes à segunda linha, tais como PH_2 , SiH_2 , AlH_2 , etc.

Sintetizando os resultados — observou-se que a energia de ligação, calculada pelo método CNDO, para os sistemas AH_2 com 8, 6 e 4 elétrons de valência, estabelece uma relação linear com a população de recobrimento de MULLIKEN. A análise das porcentagens de contribuição indica que o OM $2a_1$ exerce a maior influência sobre a ligação, cerca de 65% da ligação total no caso dos sistemas da primeira linha. O valor correspondente no caso de SH_2 é 46%. A diminuição da influência dos orbitais a_1 é explicada como uma consequência da grande participação dos orbitais $3d$ na ligação de SH_2 . O orbital molecular $1b_2$ contribui com 30 a 40% da ligação total.

Para os sistemas AH_2 da primeira e segunda linha, os orbitais que mais contribuem para a ligação química são $2a_1$ e $1b_2$, a participação do $3a_1$ é menor do que 10%, significando que este orbital apresenta características antiligantes. É possível analisar a energia de ligação em termos dos orbitais atômicos, de forma que, nos sistemas da primeira linha, $2P_y$ e $2S$ contribuem com 30 a 40% e $2P_z$ com cerca de 25%. No caso de SH_2 , ambos $3P_y$ e $3P_z$ contribuem com 30 ~ 35%, $3S$ com ~20% e, finalmente, $3d$ com cerca de 10%.

4.4. Estudo da Natureza da Ligação Química de Moléculas AH_2

A natureza da ligação química é um dos temas fundamentais em Química — PAULING /119/ apresenta um testemunho desta afirmação em seu famoso livro "The Nature of the Chemical Bond" que se constituiu em uma importante contribuição à Química, à Biologia e outras áreas. Nesta seção, de forma despretenciosa, nosso interesse é estudar a natureza da ligação química dos sistemas AH_2 da primeira e segunda linha da tabela periódica. Esperamos com isso responder às seguintes questões: (1) Como varia a energia de ligação quando o número atômico do átomo central A assume valores diferentes? (2) Quais as diferenças na natureza da ligação química entre os sistemas AH_2 da primeira e segunda linha?

Existem vários caminhos para tentar responder a estas questões e a aproximação CNDO tem-se mostrado conveniente para tratar os sistemas do tipo AH_2 e em razão de suas características esperamos abordar o problema não de forma quantitativa, mas qualitativa. Assim, uma vez mais usamos o método CNDO/2 para calcular a energia de ligação das séries de moléculas. A natureza das ligações foi estudada com a análise da população de recobrimento de MULLIKEN que é considerada proporcional à energia de ligação da molécula e permite fracionar esta energia nas contribuições de cada orbital molecular.

4.4.1. Resultados e Discussão

As energias de ligação, calculadas para as moléculas AH_2 da primeira e segunda linha, estão listadas na Tabela 4.14. Nela, a concordância entre os valores experimentais e cal

culados não é quantitativamente significativa mas, em geral, estes valores exibem a mesma tendência. Por exemplo, as energias de ligação experimentais dos sistemas AH_2 da segunda linha, são sempre menores do que os valores correspondentes às moléculas da primeira linha:

BeH_2 (0,6884 u.a.) > MgH_2 (0,59992 u.a.), CH_2 (1,3004 u.a.) > SiH_2 (0,9849 u.a.), OH_2 (1,5171 u.a.) > SH_2 (1,1474 u.a.).

Os resultados do método CNDO/2 reproduzem esta tendência.

TABELA 4.14. Energias de ligação dos sistemas AH_2 (u.a.).

A	1a. Linha		2a. Linha	
	Exp ^a	CNDO	Exp	CNDO
BeH_2	0,6884	0,6188	MgH_2	0,2140
BH_2	1,0288	0,6882	AlH_2	0,2455
CH_2	1,3004	0,7026	SiH_2	0,3271
NH_2	1,0837	0,5967	PH_2	0,2960
OH_2	1,5171	0,4980	SH_2	0,2875

|a| Ref. /121/.

As energias de ligação, EL, das moléculas AH_2 da primeira e segunda linha, estão nas Figuras 4.18 e 4.19 que incluem também a população total de recobrimento, N, dessas moléculas. Na Figura 4.18, observa-se comportamento similar entre as curvas de energia de ligação calculada e experimental para as moléculas BeH_2 , BH_2 , CH_2 e NH_2 . A energia de ligação cresce quando o número atômico do átomo central aumenta, apresentando dessa

forma um máximo em CH_2 para ambas as curvas. A seguir os dados experimentais apontam um mínimo em NH_2 , quando então a energia de ligação aumenta em direção a OH_2 . Entretanto, a partir de NH_2 , a curva com os valores do CNDO/2 começa a cair gradualmente até H_2O . Portanto, os cálculos para H_2O falham completamente e não é exatamente conhecida a razão dessa discrepância entre os dados experimentais e teóricos.

Comparando a curva da população de recobrimento, N, com a curva dos valores experimentais podemos observar que não existe grande semelhança entre elas, contrariamente ao que pode ser verificado entre a curva de N e a de EL teórica.

No caso dos sistemas AH_2 da segunda linha, na Figura 4.19, as curvas das energias de ligação teórica e experimental apresentam boa correlação para as moléculas MgH_2 , AlH_2 , SiH_2 e PH_2 , mas são discordantes para o sistema SH_2 . Isto mostra que o método CNDO falha na previsão das energias de ligação das moléculas AH_2 , onde A pertence ao grupo VIA da tabela periódica. A curva da população de recobrimento, N, apresenta sempre boa concordância com a curva da energia de ligação traçada pelo CNDO. Em vista dessas observações, podemos concluir que a análise da natureza da ligação química pode ser adequadamente feita através das moléculas CH_2 e NH_2 , para os sistemas da primeira linha, uma vez que as linhas são paralelas no intervalo compreendido entre estas duas moléculas (Figura 4.18). No caso dos sistemas da segunda linha, as moléculas MgH_2 e AlH_2 , pelo mesmo motivo, parecem ser adequadas para a análise.

A Tabela 4.15 apresenta a análise da população de recobrimento detalhada para as moléculas CH_2 e NH_2 . Seu exame revela que para a molécula CH_2 , 65% da população total de recobri-

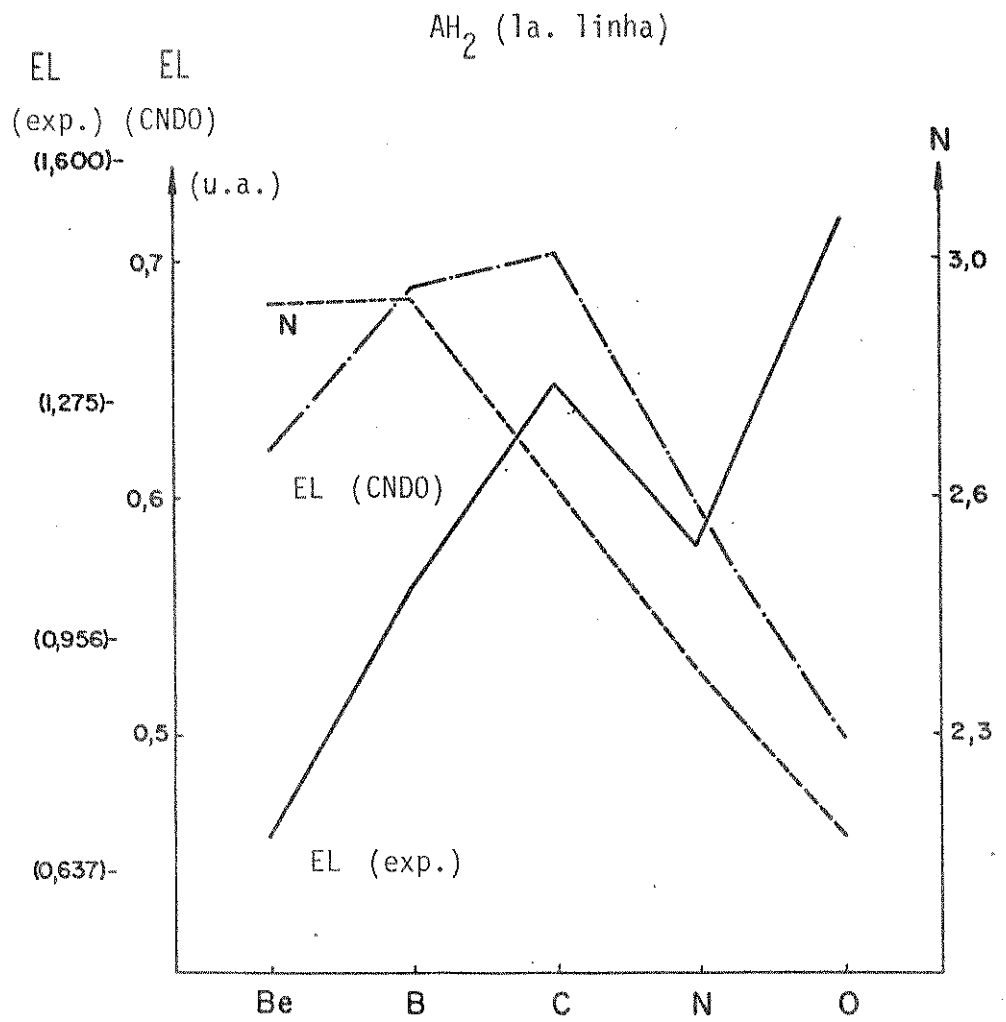


FIGURA 4.18. Energias de ligação, EL, e populações de recobrimento, N, para os sistemas AH_2 da primeira linha.

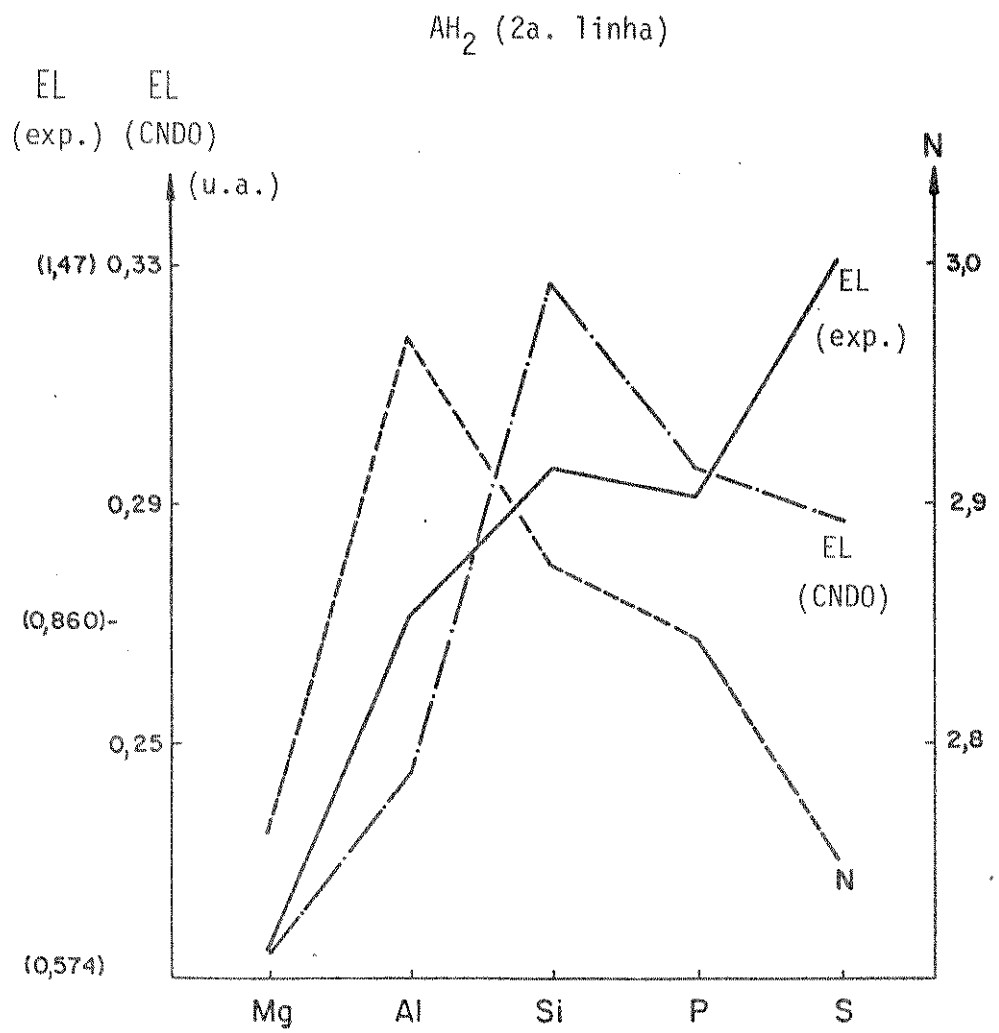


FIGURA 4.19. Energias de ligação, EL, e populações de recobrimento, N, para os sistemas AH_2 da segunda linha.

mento é fornecida pelo orbital $1a_1$, 33% por $1b_2$ e apenas 2% pelo orbital $2a_1$. O orbital $1a_1$ é portanto responsável pela maior parte da ligação química de CH_2 e a principal contribuição para este orbital molecular é atribuída à ligação entre os orbitais $2S$ do carbono e $1S$ dos hidrogênios. A mais importante contribuição para o orbital $1b_2$ é obtida pela interação entre os orbitais $1S$ dos hidrogênios e $2P_y$ do carbono. Uma vez que estamos considerando a molécula no plano yz e o eixo- z funciona como a bissetriz do ângulo da molécula, não temos portanto componentes no eixo- x .

O caráter não ligante de $2a_1$ é observado em razão do cancelamento efetivo entre o caráter antiligante de $(1S_1, 2S) = -0,43$ e o caráter ligante de $(1S_1, 2P_z) = +0,45$. Assim, os elétrons em $2a_1$ são por sua natureza — "elétrons não ligantes". A contribuição individual dos orbitais atômicos na ligação de CH_2 pode ser observada na última linha da Tabela 4.15 (A). A maior população de recobrimento é obtida pela interação entre os orbitais $1S_1$ e $2P_y$ que contribuem com 40% da população total, seguida pela interação entre $1S_1$ e $2S$ com 36% e $1S_1$ e $2P_z$ com 24%.

As ligações entre os pares $1S_1$ e $2P_y$ e $1S_1$ e $2S$ são fortes, porém a diferença entre elas é muito pequena. Cerca de 80% da energia de ligação de CH_2 no estado 1A_1 é atribuída à contribuição dos orbitais $2P_y$ e $2S$ do átomo de carbono e orbitais $1S$ dos átomos de hidrogênio, cabendo ao orbital $2P_z$ os 20% restantes. O motivo da pequena participação do orbital $2P_z$ na ligação deve-se à sua simetria que permite apenas que um de seus lóbulos participe das ligações com os átomos de hidrogênio. De forma que a porcentagem de ligação entre $1S_1$ e $2P_z$ corresponde à metade do valor observado na ligação entre os orbitais $1S_1$ e $2P_y$.

Argumento similar pode ser aplicado à molécula NH_2

TABELA 4.15. Populações de recobrimento calculadas para CH₂ (A) e NH₂ (B).

(A) <u>CH₂ (¹A₁)</u>					
Populações parciais					
(i)	(1S ₁ ,2S)	(1S ₁ ,2P _z)	(1S ₁ ,2P _y)	(1S ₁ ,1S ₂)	n(i)
1a ₁	1,39	0,19	0	0,15	1,73 (65%)
1b ₂	0	0	1,09	-0,20	0,90 (33%)
2a ₁	-0,43	0,45	0	0,04	0,05 (2%)
	0,96 (36%)	0,63 (24%)	1,09 (40%)	-0,00 (0%)	2,68 (100%)
(B) <u>NH₂ (²A₁)</u>					
1a ₁	1,29	0,09	0	0,14	1,52 (63%)
1b ₂	0	0	0,97	-0,21	0,75 (31%)
2a ₁	-0,42	0,49	0	0,07	0,14 (6%)
	0,87 (36%)	0,58 (24%)	0,97 (40%)	0,00 (0%)	2,42 (100%)
<u>(NH₂-CH₂)</u>					
Δ	-0,08	-0,05	-0,13	+0,00	-0,26

(2A_1) uma vez que as Tabelas 4.15 (A) e 4.15 (B) revelam uma estreita coincidência de resultados entre CH_2 e NH_2 . A porcentagem das contribuições de $2P_y$, $2S$, $2P_z$ para a ligação com $1S_1$ em NH_2 são idênticas ao caso da molécula CH_2 . São observadas pequenas diferenças apenas nas populações de OM, tal que as porcentagens de $1a_1$ e $1b_2$ diminuem de 2% e $2a_1$ aumenta 4% em relação a CH_2 . A influência de $2a_1$ para a ligação de NH_2 é ligeiramente aumentada com a diminuição das influências de $1a_1$ e $1b_2$. A população total de NH_2 é 0,26 menor do que a de CH_2 . Isto corresponde à diminuição na energia de ligação quando o sistema passa de CH_2 a NH_2 (Figura 4.18). As diferenças entre as populações atômicas de recobrimento das Tabelas 4.15 (A) e 4.15 (B) estão na última linha da Tabela 4.15. O principal decréscimo é visto entre $1S_1$ e $2P_y$ seguido por $1S_1$ e $2S$. A presença de um simples elétron em $1b_1$ na molécula NH_2 evita a formação de uma ligação efetiva entre $1S_1$ e $2P_y$, $2S$.

Na Figura 4.19 a energia de ligação aumenta rapidamente de MgH_2 para AlH_2 . A energia de ligação calculada bem como a população total de recobrimento acompanham as variações da energia experimental.

A Tabela 4.16 apresenta a análise populacional detalhada dessas moléculas, assim, para MgH_2 a população de recobrimento de $1a_1$ contribui com 51% da população total e, por sua vez, o orbital $1b_2$ contribui com 49%. Portanto, metade da energia de ligação de MgH_2 é formada por $1a_1$ e a outra metade por $1b_2$, o orbital $2a_1$ está vazio em MgH_2 . No caso da primeira linha, para a molécula CH_2 verificou-se que $1a_1$ contribui com 65% da energia de ligação total e $1b_2$ com 33%. Dessa forma, houve um decréscimo substancial na porcentagem de contribuição de $1a_1$, acom

TABELA 4.16. Populações de recobrimento calculadas para MgH_2 (A) e AlH_2 (B).

(A) $\underline{\text{MgH}_2 (^1A_1)}$								
Populações parciais								
(i)	$(1S_1, 3S)$	$(1S_1, 3P_z)$	$(1S_1, 3P_y)$	$(1S_1, 1S_2)$	$(1S_1, d_{z^2})$	$(1S_1, d_{yz})$	$(1S_1, d_{x^2-y^2})$	$n(i)$
$1a_1$	0,83	0,14	0	0,01	0,05	0	0,37	1,40 (51%)
$1b_2$	0	0	1,06	-0,01	0	0,31	0	1,36 (49%)
$2a_1$	0	0	0	0	0	0	0	
	0,83 (30%)	0,14 (5%)	1,06 (38%)	0,00 (0%)	0,05 (2%)	0,31 (11%)	0,37 (13%)	2,76 (100%)
(B) $\underline{\text{AlH}_2 (^2A_1)}$								
$1a_1$	1,10	0,23	0	0,04	0,01	0	0,20	1,58 (53%)
$1b_2$	0	0	1,10	-0,05	0	0,44	0	1,49 (50%)
$2a_1$	-0,34	0,16	0	0,01	0,00	0	0,08	-0,09 (-3%)
	0,76 (26%)	0,39 (13%)	1,10 (37%)	0,00 (0%)	0,01 (0%)	0,44 (15%)	0,28 (9%)	2,98 (100%)
$\underline{(\text{AlH}_2 \text{ MgH}_2)}$								
Δ	-0,07	+0,25	+0,04	0,00	-0,04	+0,13	-0,09	+0,22

panhado de um aumento em $1b_2$ quando o sistema varia da primeira para a segunda linha. A diminuição de $1a_1$ em MgH_2 é causada principalmente pela variação na população de recobrimento em $(1S_1, 3S) = 0,83$ (Tabela 4.16) em comparação com o valor correspondente $(1S_1, 2S) = 1,39$ de CH_2 (Tabela 4.15). Isto pode ser entendido pelo fato da integral de recobrimento $(1S_1, 3S)$ do MgH_2 ser menor do que a integral $(1S_1, 2S)$ do CH_2 . A diferença de tamanho entre os orbitais $1S$ do hidrogênio e $3S$ do magnésio é maior do que entre os orbitais $1S$ do hidrogênio e $2S$ do átomo de carbono. Assim, a distância internuclear entre o átomo de hidrogênio e o átomo central é maior em MgH_2 do que em CH_2 .

Dessa forma, o aumento de $1b_2$ é devido relativamente à grande participação do orbital $3d$, $(1S_1, d_{yz}) = 0,31$, na ligação de MgH_2 (Tabela 4.16). Os orbitais- d não contribuem na ligação dos sistemas da primeira linha como CH_2 e NH_2 .

Na Tabela 4.16 (A) a maior contribuição para a população de recobrimento, na molécula MgH_2 , é atribuída a $(1S_1, 3P_y)$, 38%, em seguida aparece $(1S_1, 3S)$ com 30%. Os valores correspondentes às moléculas da primeira linha CH_2 e NH_2 (Tabela 4.15) são respectivamente 40% e 36%. A proximidade desses valores indica que a natureza da ligação química para os sistemas AH_2 da primeira e segunda linha são semelhantes. Entretanto existem algumas diferenças: a população de $(1S_1, 3P_z)$ é apenas 0,14 (5%) em MgH_2 que é muito menor do que o valor correspondente para CH_2 , $(1S_1, 2P_z)$, 0,63 (24%). A pequena contribuição de $(1S_1, 3P_z)$ em MgH_2 é compensada inteiramente pela participação dos orbitais- d que contribuem com 26% da população total. Dessa forma a natureza da ligação química dos sistemas AH_2 da segunda linha envolve a participação dos orbitais- d na ligação.

A população de recobrimento dos OM de AlH_2 estão na última linha da Tabela 4.16 (B). As porcentagens de contribuição dos orbitais $1a_1$ e $1b_2$ são respectivamente 53% e 50%, de modo que metade da ligação química é formada pelo orbital $1a_1$ e a outra metade pelo orbital $1b_2$. Embora as porcentagens de contribuição dos OM sejam similares para as duas moléculas, os valores absolutos das populações de recobrimento de $1a_1$ e $1b_2$ em AlH_2 são maiores do que os valores correspondentes em MgH_2 . Isto ocorre porque a energia de ligação de AlH_2 é maior do que em MgH_2 . O orbital $2a_1$ está singularmente ocupado em AlH_2 , enquanto em MgH_2 está vazio. A população de recobrimento deste orbital em AlH_2 exibe o valor negativo, -0,09, indicando que este orbital possui caráter antiligante.

Na Tabela 4.16 (B), a população entre os orbitais atômicos revela que (1) as participações dos orbitais-d somadas contribuem com cerca de 24%, indicando a grande influência desses orbitais sobre a energia de ligação; (2) o aumento da contribuição de ($1s_1$, $3p_z$) em AlH_2 é grande comparada a 0,14 em MgH_2 . O orbital $3p_z$ exerce portanto uma influência maior em Al do que na ligação química de Mg. As variações na população atômica de recobrimento estão na última linha da Tabela 4.16, onde é observado um grande aumento em ($1s_1$, $3p_z$) seguido por ($1s_1$, d_{yz}). Tal fato é justificável uma vez que o aumento da energia de ligação de AlH_2 quando comparada a MgH_2 é atribuída ao aumento das ligações entre os orbitais $1s$ dos átomos de hidrogênio e $3p_z$ e d_{yz} do átomo Al.

4.5. Conclusão

1) A regra de WALSH pode ser aplicada satisfatoriamente para todos os sistemas AH_2 da primeira linha contendo 4 elétrons de valência – as moléculas são todas lineares. Não foi possível estender a mesma regra a todas as moléculas da segunda linha por que existem dúvidas sobre a linearidade dos sistemas MgH_2 , AlH_2^+ e SiH_2^{2+} , uma vez que o CNDO/2 previu geometria angular para estas moléculas.

2) O diagrama do momento dipolar contra o número atômico de A apresenta um mínimo em torno dos átomos de nitrogênio e carbono. O momento dipolar exibe um comportamento estreitamente relacionado com o número de elétrons de valência do sistema.

3) As energias de ligação para as moléculas AH_2 com 8, 6 e 4 elétrons de valência apresentam um estreito paralelismo com a população de recobrimento de MULLIKEN. A ligação química dos sistemas AH_2 da primeira e segunda linha é governada principalmente pelos orbitais moleculares $2a_1$ e $1b_2$.

4) As energias de ligação calculadas reproduzem a tendência das energias de ligação obtidas experimentalmente para a maioria dos sistemas, exceto nos casos de H_2O e SH_2 . A população de recobrimento de MULLIKEN é aproximadamente paralela às energias de ligação teóricas dos diferentes sistemas AH_2 . A natureza da ligação química para os sistemas da segunda linha envolve a participação dos orbitais-d.

mo a perturbação.

Usando $\langle I|H|J\rangle$ para representar os elementos da matriz de interação e $|0\rangle$ para o determinante de Slater de ordem zero do estado fundamental, as principais fórmulas são:

$$\begin{aligned}
 E &= E_0 + E_2 + E_3 = \langle 0|H|0\rangle + \sum_{I \neq 0} \frac{|\langle 0|H|I\rangle|^2}{\langle 0|H|0\rangle - \langle I|H|I\rangle} + \\
 &+ 2 \sum_{\substack{I < J \\ \neq 0}} \sum \frac{\langle 0|H|I\rangle \langle I|H|J\rangle \langle J|H|0\rangle}{(\langle 0|H|0\rangle - \langle I|H|I\rangle)(\langle 0|H|0\rangle - \langle J|H|J\rangle)} \\
 \Psi &= \psi_0 + \psi_1 + \psi_2 = |0\rangle + \sum_{I \neq 0} \frac{\langle 0|H|I\rangle}{\langle 0|H|0\rangle - \langle I|H|I\rangle} |I\rangle \\
 &+ \sum_{\substack{I \\ \neq 0}} \sum_{\substack{J \neq I \\ \neq 0}} \frac{\langle 0|H|I\rangle \langle I|H|J\rangle}{(\langle 0|H|0\rangle - \langle I|H|I\rangle)(\langle 0|H|0\rangle - \langle J|H|J\rangle)} |J\rangle
 \end{aligned}$$

Somente as configurações mono e diexcitadas são necessárias para o cálculo da energia de terceira ordem.

Uma das razões da superioridade do método PCILO sobre os outros métodos semi-empíricos é a estrutura de seu algoritmo, simples somatória de termos, que permite a decomposição da energia total do sistema em colaborações parciais abrangendo todas as contribuições que o sistema possa receber.

Um outro fator de superioridade é o uso de orbitais totalmente localizados. Esses orbitais são construídos a partir da combinação linear dos orbitais híbridos de DEL RE /123/ isto é são híbridos com recobrimento máximo nas ligações químicas:

$$\Phi_{i(\text{ligante})} = C_i X_{i_1} + D_i X_{i_2}$$

$$\Phi_i^* (\text{antiligante}) = -D_i' X_{i_1} + C_i' X_{i_2}$$

Considerando uma ligação i , o orbital molecular ligante ϕ_i pode ser definido como a combinação linear de dois orbitais atômicos (híbridos). Todos os OMs ligantes podem ser definidos sobre diferentes bases de OAs. Partindo-se dos orbitais híbridos da mesma ligação i constrói-se o OM ortogonal ϕ_i^* que é um OM antiligante. Enquanto ϕ_i não apresenta nodo no centro da ligação ϕ_i^* é antissimétrico com respeito a este centro.

Nos métodos semi-empíricos onde os orbitais atômicos híbridos obedecem a hipótese ZDO, os orbitais ligantes totalmente localizados satisfazem a mesma propriedade ZDO. Dessa forma, o uso conjunto da hipótese ZDO e dos OM totalmente localizados permite simplificar consideravelmente a série da perturbação. Por exemplo, a integral $\langle ij|kl \rangle$ será zero a menos que i, k e j, l estejam definidos sobre duas ligações distintas, isto significa $i, k = i$ ou i^* e $j, l = j$ ou j^* . Tal procedimento reduz a matriz $\langle ij|kl \rangle$ a poucos valores.

O programa GSPCULO é uma versão modificada do PCULO para otimizar a geometria automaticamente. POWELL /124/ propôs um método eficiente para achar o mínimo de uma função de muitas variáveis sem o cálculo de derivadas e GOURSOT e SYGUSCH /30/ adaptaram este método para modificar o programa PCULO.

O programa GSPCULO opera de duas maneiras: com a utilização da opção de otimização ou sem o uso desta opção. No computador DIGITAL PDP-10 da UNICAMP os cálculos realizados sem a otimização automática levaram em média 1 min. e 30 segs. para os sistemas tratados. O tempo de computação associado ao uso da opção de otimização é dependente do número de posições estruturais que se pretende otimizar. Assim, o tempo gasto para um mínimo de quatro otimizações foi de aproximadamente 1 h.

APÊNDICE 2

TÉCNICA ÔMEGA

O programa Técnica Ômega (ω) foi obtido junto ao "Grupo de Química Teórica" da Universidade Federal de São Carlos e adaptado ao computador DIGITAL PDP-10 da UNICAMP. Este método baseia-se na proposição de WHELAND e MANN /125/ que atribui uma relação linear entre a carga e a integral de Coulomb, α_x , na forma:

$$\alpha_x^{\text{novo}} = \alpha_x^{\text{anterior}} + (1-q_x)\omega\beta$$

onde $(1-q_x)$ é a carga líquida do átomo x e ω uma constante empírica. ω é um parâmetro formulado para produzir a melhor concordância com os valores experimentais e com o uso deste parâmetro empírico a técnica- ω introduz uma certa repulsão eletrônica no método simples da combinação linear de orbitais atômicos (CLOA). STREITWIESER /125/ propôs o valor 1,4, solidamente estabelecido e usado neste trabalho. Inicialmente obtém-se a distribuição de carga de acordo com o método de Hückel simples; esta distribuição de carga é usada para calcular os novos valores de α_x , através da equação acima, e nova distribuição de carga é calculada. O processo continua até que a distribuição de carga não apresente mais variações, isto é, até que o sistema se torne autoconsistente.

A integral de Coulomb, α_x , referente ao átomo x e a integral de ressonância, β_{rs} , relativa à ligação entre os átomos r e s são calculadas através das equações:

$$\alpha_x = \alpha + h\beta$$

$$\beta_{rs} = k\beta$$

onde α é a integral padrão de Coulomb, β é a integral padrão de ressonância e h e k são parâmetros empíricos.

Para o carbono os valores de α e β são respectivamente 0 e 1. No caso dos heteroátomos foram usados os parâmetros abaixo:

átomo	h	ligação	k
N	2,2	C-N	1,0
O	2,7	N-O	0,5

onde com exceção do valor $h_N = 2,2$ (nossa estimativa) os restantes são parâmetros de KIER-ROCHE /2/.

APÊNDICE 3

MÉTODO CNDO/2

Este método foi desenvolvido por POPLE e colaboradores /126/ que inicialmente formularam a versão chamada CNDO/1 /127/, após nova parametrização foi proposta a versão CNDO/2, atualmente usada /110/.

As principais aproximações do método CNDO são:

1. A representação da matriz de recobrimento pela matriz unidade nas equações de Roothaan e o desprezo das integrais de recobrimento $S_{\mu\nu}$ na normalização dos orbitais moleculares.

2. Desprezo da diferencial de recobrimento em todas as integrais de dois elétrons de modo que:

$$(\mu\nu/\lambda\sigma) = \delta_{\mu\nu} \delta_{\lambda\sigma} (\mu\mu/\lambda\lambda)$$

3. Redução do conjunto de integrais de Coulomb para um valor por pares de átomos,

$$(\mu\mu/\lambda\lambda) = \gamma_{AB} \quad \phi_\mu \text{ sobre A, } \phi_\lambda \text{ sobre B.}$$

4. Desprezo das diferenciais de recobrimento monoatômicas nas interações envolvendo centros de outros átomos

$$(\mu/V_B/\nu) = \delta_{\mu\nu} V_{AB}$$

5. Considera os elementos fora da diagonal da matriz proporcionais às integrais de recobrimento correspondentes

$$H_{\mu\nu} = \beta_{AB}^0 S_{\mu\nu} \quad \phi_\mu \text{ sobre A, } \phi_\nu \text{ sobre B}$$

Usando estas aproximações /4/, os elementos da matriz de Fock ficam reduzidas às seguintes formas simples:

$$F_{\mu\mu} = U_{\mu\mu} + (P_{AA} - 1/2 P_{\mu\mu}) \gamma_{AA} + \sum_{B(\neq A)} (P_{BB} \gamma_{AB} - V_{AB})$$

$$F_{\mu\nu} = \beta_{AB}^0 S_{\mu\nu} - 1/2 P_{\mu\nu} \gamma_{AB} \quad \mu \neq \nu$$

onde $F_{\mu\nu}$ se aplica para os elementos fora da diagonal. Dessa forma, se ϕ_μ e ϕ_ν estão ambos sobre o mesmo átomo A, então $S_{\mu\nu} = 0$ e γ_{AB} é representado por γ_{AA} .

A partir das equações acima, a energia total pode ser deduzida na forma:

$$E_{\text{total}} = 1/2 \sum_{\mu\nu} P_{\mu\nu} (H_{\mu\nu} + F_{\mu\nu}) + \sum_{A<B} Z_A Z_B R_{AB}^{-1}$$

O CNDO/1 é a versão original do método CNDO, seu conjunto base ϕ_μ consiste dos orbitais atômicos de Slater para a primeira linha da tabela periódica. A integral de repulsão eletrônica γ_{AB} , que representa uma média de interações entre os elétrons nos orbitais atômicos de valência sobre os átomos A e B, é calculada como a integral coulombica de dois centros envolvendo funções s de valência.

$$\gamma_{AB} = \int \int s_A^2(1) (r_{12})^{-1} s_B^2(2) d\tau_1 d\tau_2$$

O parâmetro V_{AB} , representa a interação entre um elétron de valência sobre o átomo A com outro átomo B. Entretanto o átomo B é tratado como uma carga pontual de núcleo B. Assim temos:

$$V_{AB} = Z_B \int s_A^2(1) (r_{1B})^{-1} d\tau_1$$

onde Z_B é a carga de B e r_{1B} é a distância do elétron 1 ao núcleo B.

O símbolo $U_{\mu\mu}$ agrupa os termos referentes à atração de um elétron no orbital ϕ_μ e a energia cinética envolvida no processo. Podemos por exemplo relacionar as integrais $U_{2s,2s}$ e $U_{2p,2p}$ aos potenciais de ionização ou eletro afinidade relativas a estes estados. Assim, a energia do cátion X^+ formado na ionização de um elétron do orbital 2p pode ser escrita como

$$E(X^+, 2s^m 2p^{n-1}) = m U_{2s,2s} + (n-1) U_{sp,2p} + \\ + 1/2 (m + n-1)(m + n-2) \gamma_{AA}$$

para as configurações $(2s)^m (2p)^n$.

O potencial atômico de ionização dos orbitais 2s e 2p são dados por:

$$I_s(X, 2s^m, 2p^n) = E(X^+, 2s^{m-1} 2s^n) - E(X, 2s^m 2p^n) \\ = -U_{2s,2s} - (m + n - 1) \gamma_{xx}$$

$$I_p(X, 2s^m, 2p^n) = E(X^+, 2s^m 2p^{n-1}) - E(X, 2s^m 2p^n) \\ = -U_{2p,2p} - (m + n - 1) \gamma_{xx}$$

tal que

$$U_{2s,2s} = -I_s(X, 2s^m, 2p^n) - (m + n - 1) \chi$$

e como expressão geral para um átomo A e orbital ϕ_μ :

$$U_{\mu\mu} = -I_\mu - (Z_A - 1)\gamma_{AA}$$

onde I_μ é um valor experimental.

O último parâmetro requerido para completar as especificações do cálculo é o parâmetro de ligação β_{AB}^o , definido como

$$\beta_{AB}^o = 1/2 (\beta_A^o + \beta_B^o).$$

Onde β_A^o depende apenas da natureza do átomo A de tal modo que apenas um simples parâmetro semiempírico é selecionado para cada elemento.

Em 1966 POPLÉ e SEGAL reparametrizaram o CNDO/1 para melhorar sua habilidade em reproduzir a distância de equilíbrio e o momento dipolar dos sistemas moleculares. As modificações introduzidas afetam basicamente o hamiltoniano monoelétrônico.

Se no CNDO/1 os cálculos foram feitos como função da distância diatômica, no CNDO/2 os cálculos objetivam prever a menor distância de equilíbrio e a maior energia de dissociação correspondente. Isto foi feito negligenciando as integrais de penetração e o termo V_{AB} foi simplificado para:

$$V_{AB} = Z_B \gamma_{AB}$$

A outra modificação do CNDO/2 é referente ao elemento de matriz $U_{\mu\mu}$. No método CNDO/1 este era obtido a partir do potencial de ionização I_μ da média dos estados atômicos pela relação:

$$-I_\mu = U_{\mu\mu} + (Z_A - 1)\gamma_{AA}.$$

Um procedimento alternativo é o uso da eletroafinidade, A_μ ,

que corresponde à relação:

$$-A_{\mu} = U_{\mu\mu} + Z_A \gamma_{AA}$$

O método CNDO/2 utiliza a média dessas equações para redefinir $U_{\mu\mu}$ na forma:

$$U_{\mu\mu} = -1/2 (I_{\mu} + A_{\mu}) - (Z_A - 1/2)\gamma_{AA}$$

As modificações apontadas melhoraram substancialmente os resultados do método. O CNDO/2 fornece constantes estereoquímicas tais como ângulos e distâncias de ligação bastante satisfatórias. O momento dipolar é também fornecido em boa concordância com os valores experimentais.

APÊNDICE 1

MÉTODO PCILO

O método PCILO em seus conceitos básicos difere dos métodos de computação usuais de Química Quântica. A maioria dos métodos se utilizam do princípio variacional enquanto o PCILO usa a teoria da perturbação. As características gerais do método se resumem no uso da hipótese ZDO (desprezo da diferencial de recobrimento), orbitais localizados e no fato de tratar todos os elétrons de valência.

O método PCILO, desenvolvido por pesquisadores franceses /5,6/ foi idealizado através de estudos do tratamento da perturbação da interação de configuração usando orbitais localizados.

O método baseia-se em quatro estágios fundamentais:

1. Inicialmente constrói orbitais ligantes e antiligantes ortogonalizados por qualquer método.

2. A seguir os orbitais ligantes são usados para compor o determinante de Slater que se constitui na função de ordem zero do sistema molecular.

3. Os orbitais antiligantes são usados na construção dos determinantes de Slater correspondentes às configurações excitadas.

4. Com base nos determinantes, o hamiltoniano molecular é representado por uma matriz de interação de configuração. O menor autovalor e o correspondente autovetor são calculados pela série de perturbação de Rayleigh-Schrödinger.

O hamiltoniano total é formulado de acordo com o procedimento de EPSTEIN-NESBET /122/ que equivale a considerar parte da diagonal da matriz de interação da configuração como representação do hamiltoniano não perturbado e a parte fora da diagonal co

REFERÊNCIAS

1. PULLMAN, A. e PULLMAN, B., "Quantum Biochemistry", in Price, W.C., Chissck, S.S. e Ravensdale, T. Eds., "Wave Mechanics the First Fifty Years", Halsted Press, New York, 1973, pp. 272-291.
2. KIER, L.B., "Molecular Orbital Theory in Drug Research", Academic Press, New York, 1971.
3. HOFFMANN, R., J. Chem. Phys. 39, 1397 (1963).
4. POPLE, J.A. e BEVERIDGE, D.L., "Approximate Molecular Orbital Theory", McGraw-Hill Book Company, New York, 1970.
5. DINER, S. MALRIEU, J.P., JORDAN, F. e GILBERT, M., Theor. Chim. Acta, 15, 100 (1969).
6. MALRIEU, J.P., in Segal, G.A. Ed., "Modern Theoretical Chemistry", Plenum Press, New York, 1977, vol. 7, pp. 69-103.
7. MARTIN, Y.C., "Medicinal Research Series", Marcel Dekker, New York, 1978, vol. 8, pp. 350-370.
8. BASTIANSEN, O., SEIP, H.M. e BOGGS, J.E., in Dunitz, J.D. e Ibers, J.A. Eds., "Perspectives in Structural Chemistry", Wiley, New York, 1971, vol. 4, p. 60.
9. KIER, L.B., Ed., "Molecular Orbital Studies in Chemical Pharmacology", Springer, Berlin, 1970.
10. COUBEILS, J.L., COURRIÈRE, P. e PULLMAN, B., J. Med. Chem., 15, 453 (1972).
11. RADNA, R.J., BEVERIDGE, D.L. e BENDER, A.L., J. Am. Chem. Soc., 95, 3831 (1973).
12. PULLMAN, B., in Löwdin, P.O. Ed., Adv. Quantum Chem., Academic Press, New York, 1977, vol. 10, pp. 251-328.
13. PARADEJORDI, F., MARTIN, A. e CAMMARATA, A., J. Pharmac. Sci., 60, 576 (1971).
14. ANDREWS, P.R., J. Med. Chem., 12, 761 (1969).
15. PULLMAN, A. e PULLMAN, B., Adv. Cancer Res., 3, 117 (1955).
16. NOMINÉ, G., Bull. Soc. Chim. France, 18 (1980).

17. KOROLKOVAS, A., "Fundamentos de Farmacologia Molecular: base para o planejamento de fármacos", EDART e Universidade de São Paulo, São Paulo, 1974, pp. 340-350.
18. DUAX, W.L., WEEKS, C.M., ROHRER, D.C. e GRIFFIN, J.F., "Crystal and Molecular Structures of Steroids", *in* James, V.H.T. Ed., "Proceedings of the V International Congress of Endocrinology", Excerpta Medica, Amsterdam, 1977, vol. 2, pp. 565-569.
19. MUNCK, A., "General Aspects of Steroid Hormone-Receptor Interaction", *in* Pasqualini, J.R. Ed., "Modern Pharmacology Toxicology", Marcel Dekker, New York, 1976, vol. 8, part I, pp. 1-40.
20. (a) BUTENANDT, A., WESTPHAL, U. e HOHLWEG, W., Z. Physiol. Chem., 227, 84 (abril, 1934); (b) SLOTTA, K.H., RUSCHIG, H. e FELS, E., Ber., 67, 1270 (julho, 1934); (c) ALLEN, W.M. e WINTERSTEINER, O., Science, 80 190 (agosto, 1934); WINTERSTEINER, O. e ALLEN, W.M., J. Biol. Chem., 107, 321 (1934); (d) HARTMANN, M. e WETTSTEIN, A., Helv. Chim. Acta, 17, 1365 (outubro, 1934).
21. OLEFSKY, J.M., J. Clin. Invest., 56, 1499 (1975).
22. CHADER, G.J. e REIF-LEHRER, L., Biochim. Biophys. Acta, 264, 186 (1972).
23. MORHENN, U., RABINOWITZ, Z. e TOMKINS, G.M., Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 70, 1088 (1973).
24. KIER, L.B., J. Med. Chem., 11, 915 (1968).
25. HOFFMANN, R., J. Chem. Phys., 40, 2745 (1964).
26. ROBERTS, P.J., COPPOLA, J.C., ISAACS, N.W. e KENNARD, O., J.C.S. Perkin II, 774 (1973).
27. CAMPSTEYN, H., DUPONT, L. e DIDEBERG, O., Acta Cryst., B29, 1726 (1973).
28. COLE, W.G. e WILLIAMS, D.H., J. Chem. Soc. (C), 1849 (1968).
29. LAURENCE, P.R. e THOMSON, C., Theor. Chim. Acta, 57, 25 (1980).
30. GOURSOT, A. e SYGUSCH, J., QCPE 10, 272 (1974).

31. DUAX, W.L. e NORTON, D.A., "Atlas of Steroid Structure", Plenum Press, New York, 1975, vol. 1.
32. DIDEBERG, O., CAMPSTEYN, H. e DUPONT, L., *Acta Cryst. B* 29, 103 (1973).
33. WEEKS, C.M., DUAX, W.L. e WOLFF, M.E., *J. Am. Chem. Soc.*, 95, 2865 (1973).
34. DUPONT, L., DIDEBERG, O. e CAMPSTEYN, H., *Acta Cryst. B* 29, 3023 (1972).
35. DUAX, W.L., CODY, V., GRIFFIN, J.F., ROHRER, D.C., e WEEKS, C.M., *J. Toxic. Envir. Health*, 4, 205 (1978).
36. HILL, T.L., "Introduction to Statistical Thermodynamics", Addison Wesley, Massachusetts, 1962, pp. 161-176.
37. ROMERS, C., ALTONA, C., JACOBS, H.J.C. e DeGRAAFF, R.A.G., "Steroid Conformations from X-ray Analysis Data", *in* Overton, K.H. Ed., "Terpenoids and Steroids", The Chemical Society, London, 1974, vol. 4, pp 531-583.
38. PETROW, V., "Antifertility Agents", *in* Ellis, G.P., West, G.B. Eds., *Progr. Med. Chem.*, Butterworths, London, 1971, vol. 8, pp. 172-229.
39. KOLB, D., *J. Chem. Educ.*, 55, 591 (1978).
40. CRABBE, P., DICZFALUSY, E. e DJERASSI, C., *Science*, 209, 992 (1980).
41. SILVEIRA, C.L.P. "Anticoncepcionais de ação prolongada - síntese de ácidos graxos enólicos, dienólicos, inólicos, diinólicos e ésteres de testosterona e nor-etiniltestosterona". Campinas, 1981 (Tese de Doutorado, Instituto de Química, UNICAMP).
42. FRIGHETTO, N. "Síntese de ácidos graxos E-3-enólicos, e E-2, 4-dienólicos, 2,4-diinólicos e sua esterificação com testosterona". Campinas, 1978 (Tese de Mestrado, Instituto de Química, UNICAMP).
43. BIRCH, A.J., *Quart. Rev.*, 4, 69 (1950).
44. MIRAMONTES, L., ROSENKRANZ, G. e DJERASSI, C., *J. Am. Chem. Soc.*, 73, 3540 (1951).

45. DJERASSI, C., MIRAMONTES, L., ROSENKRANZ, G. e SONDHEIMER, F., J. Am. Chem. Soc., 76, 4092 (1954).
46. COLTON, F.B., U.S. Patent 2.655.518 (1953).
47. KINCL, F.A. e DORFMAN, R.I., Steroids, 2, 521 (1963).
48. EDGREN, R.A., SMITH, H., HUGHES, G.A., SMITH, L.L. e GREENSPAN, G., Steroids, 2, 731 (1963).
49. TERENIUS, L., Steroids, 23, 909 (1974).
50. PHILLIPS, D.K., WICKHAM, P.P., POTTS, G.O. e ARNOLD, A., J. Med. Chem., 11, 924 (1968).
51. PINCUS, G. e MERRILL, A.P., "The Role of Steroids in the Control of Mammalian Ovulation", in Villee, C.A. Ed., "Control of Ovulation", Pergamon Press, New York, 1961, pp. 37-55.
52. MORNON, J.-P., LEPICARD, G. e DELETTRE, J., C.R. Acad. Sc. (Paris) 282, 381 (1976).
53. De ANGELIS, N.J., DOYNE, T.H. e GROB, R.L., Acta Cryst., B31, 2040 (1975).
54. Duax, W.L., WEEKS, C.M., e ROHRER, D.C., Recent Progr. Horm. Res., 32, 81 (1976).
55. RENDLE, D.F. e TROTTER, J., J.C.S. Perkin II, 1361, (1975).
56. DASHEVSKII, V.G., NAUMOV, V.A. e ZARIPOV, N.M., J. Struct. Chem. (Transl. Zhurnal Strukturnoi Khimii) 11, 687 (1970).
57. LEPICARD, G., DELETTRE, J. e MORNON, J.-P., Acta Cryst., B33, 615 (1977).
58. DELETTRE, J., MORNON, J.-P. e LEPICARD, G., Acta Cryst., B36, 1430 (1980).
59. BALLY, R., LEPICARD, G. e SURCOUF, E., Acta Cryst., B33, 613 (1977).
60. BARRANS, Y., COURSEILLE, C., BUSETTA, B. e PRECIGOUX, G., Acta Cryst., B32, 1296 (1976).
61. LEPICARD, G., DELETTRE, J. e MORNON, J.-P., Acta Cryst., B29, 1723 (1973).

62. CAILLET, J., CLAVERIE, P. e PULLMAN, B., *Acta Cryst.* B34, 3266 (1978).
63. CLAUBERG, C., *Zentralbl. Gynaekol.*, 54, 2757 (1930).
64. BUZBY, G.C., Jr., WALK, C.R. e SMITH, H., *J. Med. Chem.*, 9, 782 (1966).
65. SMITH, H.E., SMITH, R.G., TOFT, D.O., NEERGAARD, J.R., BURROWS, E.P. e O'MALLEY, B.W., *J. Biol. Chem.* 249, 5924 (1974).
66. KONTULA, K., JÄNNE, O., VIHKO, R., de JAGER, E., de VISSER, J., e ZEELLEN, F., *Acta Endocrinol.*, 78, 574 (1975).
67. LEE, L.D., KOLLMAN, P.A., MARSH, F.J. e WOLFF, M.E., *J. Med. Chem.*, 20, 1139 (1977).
68. BONDI, A., *J. Phys. Chem.*, 68, 441 (1964).
69. De RUGGIERI, P., MATSCHER, R., LUPO, C. e SPAZZOLI, G., *Steroids*, 5, 73 (1965).
70. VIDA, J.A., "Androgens and Anabolic Agents: Chemistry and Pharmacology", Academic, New York, 1969.
71. POTT, P., "Chirurgical Observations" (1775), reproduzido em: *Natl. Cancer Inst. Monograph*, 10, 7 (1963).
72. CLAR, E., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 62, 350 (1929).
73. COOK, J.W., HEWITT, C.L. e HIEGER, I., *J. Chem. Soc.*, 395 (1933).
74. SCHMIDT, O., *Z. Phys. Chem.* B39, 59 (1938); B42, 83 (1939); B44, 185, 194 (1939).
75. SCHMIDT, O., *Naturwissenschaften*, 29, 146 (1941).
76. SVARTHOLM, N., *Arkiv. Kemi, Min. Geol.*, A15 N° 13 (1941).
77. PULLMAN, B., *C.R. Acad. Sc. (Paris)*, 222, 1396 (1946).
78. PULLMAN, A., *Ann. Chim.*, 2, 5 (1947).
79. DAUDEL, P. e DAUDEL, R., *Biol. Med.*, 39, 201 (1950).
80. ARCOS, J.C. e ARGUS, M.F., "Chemical Induction of Cancer", Academic Press, New York, 1974, vol. IIA, pp. 184-235.
81. PULLMAN, A., *Biopolymers Synp.*, 1, 47 (1964).

82. JERINA, D.M., LEHR, R.E., YAGI, H., HERNANDEZ, O., DANSETTE, P.M., WISLOCKI, P.G., WOOD, A.W., CHANG, R.L., LEVIN, W. e CONNEY, A.H., "Mutagenicity of Benzo[a]pyrene Derivatives and the Description of a Quantum Mechanical Model Which Predicts the Ease of Carbonium Ion Formation from Diol Epoxides", in De Serres, F.J., Fouts, J.R., Bend, J.R. e Philpot, R.M. Eds., "In Vitro Metabolic Activation in Mutagenesis Testing", Elsevier/North Holland Biomedical Press, Amsterdam, 1976, pp. 159-177.
83. SUNG, S.S., Int. J. Quantum Chem., 12, 387 (1977).
84. CALVIN, M., Prog. Biochem. Pharmacol., vol. 14, pp. 6-27 (1978).
85. LLOYD, J.W., J. Occup. Med., 13, 53 (1971).
86. SEXTON, R.J., Arch. Environ. Health, 1, 208 (1960).
87. GRAF, W. e WINTER, C., Arch. Hyg. Bakteriol., 152, 289 (1968).
88. TRAVERS, W.B. e LUNEY, P.R., Science, 194, 791 (1976).
89. PITTS, J.N., Jr., Van CAUWENBERGHE, K.A., GROSJEAN, D., SCHMID, J.P., FITZ, D.R., BELSER, W.L., Jr., KNUDSON, G.B. e HYNDIS, P.M., Science, 202, 515 (1978).
90. FUKUI, K., YONEZAWA, T., SHINGU, H., J. Chem. Phys. 20, 722 (1952).
91. FUKUI, K., YONEZAWA, T., NAGATA, C., SHINGU, H., J. Chem. Phys. 22, 1433 (1954).
92. MULLIKEN, R.S., J. Am. Chem. Soc., 74, 811 (1952).
93. MULLIKEN, R.S., Rec. Trav. Chim., 75, 845 (1956).
94. FLEMING, I., "Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions", Wiley, London, 1978.
95. McCAUSTLAND, D.J., FISCHER, D.L., KOLWYCK, K.C., DUNCAN, W.P., WILEY, J.C., Jr., MENON, C.S., ENGEL, J.F., SELKIRK, J.K., e ROLLER, P.P., in Freudenthal, R.I. e Jones, P.W. Eds. "Polynuclear Aromatic Hydrocarbons: Chemistry, Metabolism, and Carcinogenesis", Carcinogenesis, Raven Press, New York, 1976, vol. 1, pp. 349-411.

96. YONEZAWA, T., NAGATA, T., KATO, H., IMAMURA, A., MOROKUMA, K., "Introduction to Quantum Chemistry", Kagaku Dojin, Kyoto, 1962, p. 55.
97. NAGATA, C., "Chemistry and Industry", Chem. Soc. Japan, 33, 450 (1980).
98. CASSIE, J., Nature, 131, 438 (1933).
99. PENNEY, W.G. e SUTHERLAND, G.B., Proc. Roy. Soc. (London) A156, 654 (1936).
100. MULLIKEN, R.S., Rev. Mod. Phys., 14, 204 (1942).
101. WALSH, A.D., J. Chem. Soc., 2260, 2266, 2288, 2296, 2301, 2306, 2318, 2321, 2325, 2330 (1953).
102. GIMARC, B.M., "Molecular Structure and Bonding", Academic Press, New York, 1979.
103. HOFFMANN, R. e WOODWARD, R.B., Accounts Chem. Res., 1, 17 (1968).
104. WOODWARD, R.B. e HOFFMANN, R., "The Conservation of Orbital Symmetry", Academic Press, New York, 1970.
105. FUKUI, K., "Theory of Orientation and Stereoselection", Springer-Verlag, Berlin e New York, 1970.
106. ALLEN, L.C., "Why three Dimensional Hückel Theory Works and Where it Breaks Down", in Sinanoglu, O. e Wiberg, K.B. Eds., "Sigma Molecular Orbital Theory", Yale Univ. Press, New Haven, Connecticut, 1970, p. 227.
107. ALLEN, L.C., Theoret. Chim. Acta, 24, 117 (1972).
108. BUENKER, R.J. e PEYERIMHOFF, S.D., Chem. Rev., 74, 127 (1974).
109. PEYERIMHOFF, S.D., BUENKER, R.J. e ALLEN, L.C., J. Chem. Phys., 45, 734 (1966).
110. (a) POPLE, J.A. e SEGAL, G.A., J. Chem. Phys., 44, 3289 (1966). (b) POPLE, J.A., e SEGAL, G.A., (1969) — DOBOSH, A., CNDO/2, QCPE, 10, 141.
111. MULLIKEN, R.S., J. Chem. Phys., 23, 1833 (1955).
112. MULLIKEN, R.S., J. Chem. Phys., 23, 1841 (1955).

113. (a) GOLE, J.L., SIN, A.K.Q. e HAYES, E.F., J. Chem. Phys., 58, 857 (1973). (b) ALLAVENA, M. e BESNAINOV, E.T.S., J. Mol. Structure, 11, 439 (1972).
114. "TABLES of INTERATOMIC DISTANCES and CONFIGURATION in MOLECULES and IONS", Chem. Soc. Spec. Publ., N° 18 (1965).
115. HAYES, E.F., J. Phys. Chem., 70, 3740 (1966).
116. TAKAHATA, Y., Chem. Phys. Letters, 59, 472 (1978).
117. MOODY, G.J. e THOMAS, J.D.R., "Dipole Moments in Inorganic Chemistry", Edward Arnold Ltd., London, 1971.
118. COULSON, C.A., "Valence", Oxford University Press, Oxford, 1951.
119. PAULING, L., "The Nature of the Chemical Bond", 3rd. Ed., Cornell University Press, New York, 1967.
120. TAKAHATA, Y. e VIANA, L.M., An. Acad. brasil. Ciênc., 53, 102 (1981).
121. WEAST, R.C. Ed., "CRC-Handbook of Chemistry and Physics", 58th. Ed., CRC Press, Cleveland, 1978.
122. EPSTEIN, P.S., Phys. Rev., 28, 695 (1926).
123. DEL RE, G., Theoret. Chim. Acta, 1, 188 (1963).
124. POWELL, M.J.D., Computer Journal, 7, 155 (1964).
125. STREITWIESER, A., Jr., "Molecular Orbital Theory for Organic Chemists", Wiley, New York, 1961.
126. POPLÉ, J.A., SANTRY, D.P. e SEGAL, G.A., J. Chem. Phys., 43, S192 (1965).
127. POPLÉ, J.A. e SEGAL, G.A., J. Chem. Phys., 43, S136 (1965).