

APLICAÇÃO DE CÁLCULOS COMPUTACIONAIS PARA O ESTUDO DE ESTRUTURA ELETRÔNICA, ESTABILIDADE E REATIVIDADE DE COMPOSTOS BIOATIVOS¹

Jenekelle Ferreira dos Santos², Rodrigo Veiga Tenório de Albuquerque³

RESUMO

Neste trabalho, as propriedades eletrônicas e estruturais da quercetina e seus análogos tais como luteolina, kaempferol, crisina, galangin e apigenina foram obtidas usando cálculos quânticos computacionais, a partir do método semi-empírico RM1. Para tanto, foi utilizado um computador pessoal HP (Hewlett-Packard) equipado com processador de 2 núcleos CORE i5VPRO e 6Gb de memória RAM. Foram realizados procedimentos de otimização da estrutura molecular e a obtenção da energia dos orbitais de fronteira HOMO/LUMO e a morfologia dos mesmos. Além disso, foram calculados os descritores globais mais importantes para esse conjunto de moléculas. Os resultados mostraram que a substituição de grupo hidroxila por átomos de hidrogênio na estrutura básica da quercetina, promove um aumento nos *bandgaps* calculados e as características principais dos descritores globais. Nesse contexto, o método quântico escolhido mostrou-se bastante apropriado para a descrição teórica da molécula da quercetina e seus análogos luteolina, kaempferol, crisina, galangin e apigenina.

PALAVRAS-CHAVE: Quercetina e análogos, Química Quântica, RM1.

APPLICATION OF COMPUTATIONAL CALCULATIONS FOR THE STUDY OF ELECTRONIC STRUCTURE, STABILITY AND REACTIVITY OF BIOACTIVE COMPOUNDS

ABSTRACT

In this work, the electronic and structural properties of quercetin and its analogues such as luteolin, kaempferol, chrysin, galangin and apigenin were obtained using computational quantum calculations, from the semi-empirical RM1 method. For this purpose, an HP personal computer (Hewlett-Packard) equipped with a 2-core CORE i5VPRO processor and 6Gb of RAM memory was used. Procedures were performed to optimize the molecular structure and obtain the energy of the HOMO/LUMO border orbitals and their morphology. In addition, the most important global descriptors for this set of molecules were calculated. The results showed that the replacement of the hydroxyl group by hydrogen atoms in the basic structure of quercetin, promotes an increase in the calculated bandgaps and the main characteristics of the global descriptors. In this context, the chosen quantum method proved to be quite appropriate for the theoretical description of the quercetin molecule and its analogues luteolin, kaempferol, chrysin, galangin and apigenin.

¹Iniciação Científica financiada por UESB

²Estudante do curso Licenciatura em Química da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia – UESB.
Email: jenekelle.ferreira@hotmail.com

³Orientador do departamento de Ciências e Tecnologias – DCT - UESB.
E-mail: rvtalbuquerque@uesb.edu.br

KEYWORDS: Quercetin and analogues, Quantum Chemistry, RM1.

INTRODUÇÃO

O uso apropriado da modelagem molecular é um aliado importante para o estudo e planejamento de compostos bioativos, possibilitando a descrição detalhada da estrutura, das interações intermoleculares e, se for o caso, das reações químicas entre um bioligante e a biomacromolécula (SANT, C. M. R,2009). Dentre os métodos utilizados na modelagem molecular, estão os métodos semi-empíricos, que utilizam um hamiltoniano simplificado e parâmetros ajustados a partir de dados experimentais ou resultados de cálculos *ab initio* e mais algumas simplificações teóricas. A qualidade desses métodos está associada às aproximações teóricas que os geram e da amplitude e qualidade das informações utilizadas para parametrização (LEAL et al, 2010; STEWART, 1989).

A quercetina (3,5,7,3'-4'- pentahidroxi flavona) é o principal flavonoide presente na dieta humana, e tem chamado atenção da comunidade científica nos últimos anos devido às suas propriedades terapêuticas, destacando-se o potencial antioxidante, anticarcinogênico e seus efeitos protetores aos sistemas renal, cardiovascular e hepático (BEHLING et al, 2008). Em estudo recente, a quercetina foi comparada com seus análogos estruturais luteolina, kaempferol e taxifolina, e foi verificado que as diferenças estruturais dessas moléculas afetam, de forma significativa, a ação biológica das mesmas (LOKE et al, 2008).

Nesse contexto, compreendendo o grande potencial farmacológico desses compostos, o objetivo deste trabalho foi utilizar o método semiempírico de modelagem molecular, RM1, para obter as propriedades estruturais e eletrônicas da quercetina e seus análogos luteolina, kaempferol, crisina, galangin e apigenina para um estudo comparativo entre essas moléculas.

MATERIAL E MÉTODOS

Neste trabalho, todos os cálculos foram realizados usando o software MOPAC 2016, usando um computador pessoal HP (Hewlett-Packard) equipado com processador de 2 núcleos CORE i5VPRO e 6Gb de memória RAM. Em uma primeira etapa, foram construídos os arquivos de entrada, ou seja, as estruturas moleculares das moléculas quercetina, luteolina, kaempferol, crisina, galangin e apigenina em 3D, considerando a disposição espacial de todos os átomos constituintes em um sistema de coordenadas cartesianas (xyz) a partir do SOFTWARE AVOGADRO. Após essa etapa,

foi realizado um cálculo de otimização da disposição espacial desses átomos visando à obtenção de uma estrutura molecular com menor energia de interação eletrônica (*groundstate*) para cada composto. A partir dessas estruturas obtidas, foi realizado um novo cálculo visando à obtenção dos modos de frequências vibracionais com a intenção de se verificar se a estrutura obtida na primeira etapa possuía realmente um mínimo energético, o que pode ser verificado pela ausência de modos vibracionais com frequências negativas (frequências imaginárias). Neste trabalho, foram calculadas diversas propriedades eletrônicas tais como: as energias dos orbitais de fronteira HOMO/LUMO, propriedades elétricas, estabilidade cinética e descritores de reatividade química, como dureza e suavidade, de uma molécula. Em todos os casos, foi aplicado o método semiempírico de estrutura eletrônica, usando, para os cálculos, o hamiltoniano RM1 (Recife Model 1), no vácuo. Para a visualização das propriedades moleculares calculadas foram utilizado o software ChemCraft 1.8.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O perfil morfológico dos orbitais eletrônicos em uma molécula desempenha papel fundamental na elucidação da localização dos seus sítios reativos os quais possam sofrer ataques eletrofílicos e nucleofílicos, pois nessas regiões são encontrados os elétrons de maior energia em uma molécula. A Figura 1, abaixo, mostra para a molécula da quercetina, que a densidade eletrônica do orbital HOMO está distribuída em torno do sistema de ligações duplas nas moléculas da quercetina. Considerando o orbital LUMO, a densidade eletrônica passou a se localizar em torno de certos átomos no sistema molecular.

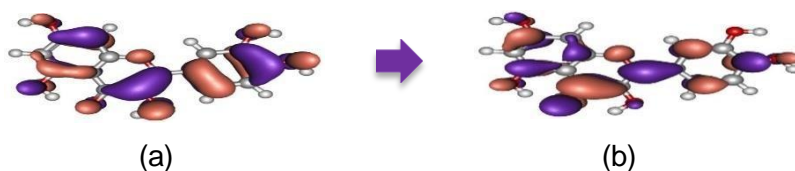


FIGURA 1: Perfil morfológico dos orbitais HOMO (a) e LUMO (b) para a quercetina

A diferença entre as energias dos orbitais HOMO e LUMO, chamada “energy gap”, calculados pelo Método RM1, para as moléculas são mostrados na Tabela 1. Moléculas com baixo valor de GAP apresentam maior reatividade, enquanto moléculas com alto valor de GAP indicam maior estabilidade química, logo podem apresentar baixa reatividade química em determinados tipos de reações. De acordo com os resultados

obtidos, a quercetina, a luteolina e o galangin apresentaram os menores valores de GAP, sendo assim as moléculas mais reativas dentre os compostos analisados.

TABELA 1: Valores de energia dos orbitais de fronteira homo e lumo para os compostos estudados

	E_{HOMO} (eV)	E_{LUMO} (eV)	E_{GAP} (eV)
quercetina	-8,632	-0,488	7,784
luteolina	-8,613	-0,810	7,803
kaempferol	-8,998	-0,832	8,167
crisina	-9,233	-0,956	8,277
galangin	-8,853	-1,033	7,820
aepiginina	-9,117	-0,952	8,165

Foi utilizado o teorema de Koopmans, o qual mostra que a energia do HOMO corresponde diretamente ao potencial de ionização (I), e a energia do LUMO tem sido usada para estimar a afinidade eletrônica (A), a saber, $-E_{\text{HOMO}} \cong I$, e $-E_{\text{LUMO}} \cong A$. Moléculas duras são mais estáveis, isso porque possuem uma grande lacuna HOMO-LUMO. A “moleza molecular” ($\sigma = 1/\eta$), está relacionada com a capacidade da nuvem eletrônica global da molécula poder ser polarizada por um campo elétrico ou outra molécula. O índice de eletrofilicidade (ω) é um critério que permite classificar eletrófilos em ordem de reatividade (moléculas orgânicas fortes: $\omega > 1,5\text{eV}$), dentro desse parâmetro, todas as moléculas presentes nesse estudo podem ser classificadas como fortes, mas observa-se que a taxifolina apresentou um valor mais baixo para esse parâmetro. Nesse contexto, os resultados mostraram forte influência da estrutura molecular com esses parâmetros calculados e como parte final desse trabalho, estudos complementares estão sendo realizados visando compreender melhor cada tendência.

CONCLUSÕES

Os resultados obtidos mostraram que o método semiempírico RM1, bem como os softwares AVOGADRO e ORCA aplicados nesse estudo, permitiu calcular, de forma bastante satisfatória, as propriedades eletrônicas para a molécula da quercetina e seus análogos estruturais investigados. As geometrias foram determinadas com boa precisão, podendo ser eventualmente comparadas a uma geometria experimental.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- BARREIRO, EJ, Rodrigues, CR, Albuquerque, MG, Sant'Anna, CMRD, & Alencastro, RBD (1997). Modelagem molecular: uma ferramenta para o planejamento racional de fármacos em química medicinal. **Química nova**, 20, 300-310.

- 2- BEHLING, E. V., SENDÃO, M. C., FRANCESCATO, H. D. C., ANTUNES, L. M. G., & BIANCHI, M. D. L. P. (2008). Flavonóide quercetina: aspectos gerais e ações biológicas. **Alimentos e Nutrição Araraquara**, 15(3), 285-292.
- 3- LEAL, R. C.; Moita Neto, J. M.; Lima, Francisco C. A.; Feitosa, C. M. A química quântica na compreensão de teorias de química orgânica. **Quim. Nova**, Vol. 33, No. 5, 1211-1215, 2010.
- 4- LOKE, WM, Proudfoot, JM, Stewart, S., McKinley, AJ, Needs, PW, Kroon, PA, ... & Croft, KD (2008). A transformação metabólica tem um efeito profundo na atividade anti-inflamatória de flavonóides como a quercetina: falta de associação entre atividade antioxidante e inibitória da lipoxigenase. **Biochemical pharmacology** , 75 (5), 1045-1053.
- 5- NEESE, F. (2012) "The ORCA program system". Wiley Interdisciplinary Reviews: **Computational Molecular Science**, 2 (1), 73-78. <https://doi.org/10.1002/wcms.81>.
- 6- SANT'ANNA, C.M.R. Métodos de Modelagem Molecular Para Estudo e Planejamento de Compostos Bioativos: Uma Introdução. **Revista Virtual de Química**, 2009, 1, 49-57.
- 7- STEWART, J. J. P.; Otimização de parâmetros para métodos semi-empíricos II. **J. Comput. Chem.** 1989, 10, 209.