



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

Rebeca Oliveira Gonçalves², Rodrigo Veiga Tenório de Albuquerque³

RESUMO:

Neste trabalho, as propriedades eletrônicas e estruturais da quercetina e seus análogos luteolina, kaempferol e taxifolina foram obtidas usando cálculos quânticos computacionais e o método semi-empírico a partir do hamiltoniano RM1, em um computador pessoal HP (Hewlett-Packard) equipado com processador de 2 núcleos CORE i5VPRO e 6Gb de memória RAM. Foram calculadas diversas propriedades tais como: cálculos de otimização da estrutura, energias dos orbitais de fronteira HOMO/LUMO, propriedades elétricas, estabilidade cinética e descritores de reatividade química, como dureza, eletrofilicidade, eletronegatividade, potencial químico, afinidade eletrônica e potencial de ionização para cada uma das moléculas. Os resultados mostraram que a ausência da dupla ligação central entre o anel C e o anel B leva a uma torção da estrutura molecular e a perda da planaridade da molécula da taxifolina. A análise do orbital HOMO mostrou que a densidade eletrônica está distribuída em torno do sistema de ligações duplas nas moléculas da quercetina, kaempferol e luteolina. A quercetina e a luteolina apresentaram os menores valores de GAP, sendo assim as moléculas mais reativas dentre os compostos analisados. Além disso, foi observado que a Taxifolina apresentou maior valor de dureza eletrônica (η), sendo a molécula mais estável dentre os compostos estudados. Nesse contexto, o método quântico escolhido mostrou-se bastante apropriado para a descrição teórica da molécula da quercetina e seus análogos luteolina, kaempferol e taxifolina.

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 luteolin, kaempferol and taxifolin were obtained using computational quantum calculations and the semi-empirical method from the Hamiltonian RM1, in an HP personal computer (Hewlett-Packard) equipped with a 2 CORE i5VPRO cores and 6Gb of RAM memory. Several properties were calculated, such as: structure optimization calculations, energies of the HOMO/LUMO boundary orbitals, electrical properties, kinetic stability and chemical reactivity descriptors, such as hardness, electrophilicity, electronegativity, chemical potential, electron affinity and ionization potential for each of the molecules. The results showed that the absence of the central double bond between the C ring and the B ring leads to a twisting of the molecular

¹Iniciação Científica financiada por UESB

²Estudante do curso Bacharelado em Química da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia – UESB.
Email : rebsolg@hotmail.com

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

structure and loss of planarity of the taxifolin molecule. HOMO orbital analysis showed that electron density is distributed around the double bond system in quercetin, kaempferol and luteolin molecules. Quercetin and luteolin presented the lowest values of GAP, thus being the most reactive molecules among the analyzed compounds. In addition, it was observed that Taxifolin presented the highest value of electronic hardness (η), being the most stable molecule among the compounds studied. . 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 and taxifolin

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 semiempíricos, que utilizam um hamiltoniano simplificado e parâmetros ajustados à 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 e taxifolina para um estudo comparativo entre essas moléculas.

MATERIAL E MÉTODOS:

Neste trabalho, todos os cálculos foram realizados usando o software ORCA, versão 4.1.2. em 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 e taxifolina 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 (ground state) 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. Os resultados, a partir das estruturas moleculares otimizadas dos quatro compostos, juntamente com os perfis morfológicos dos orbitais de fronteira HOMO/LUMO, mostraram que a ausência da dupla ligação central entre o anel C e o anel B leva a uma torção da estrutura molecular e a perda da planaridade da molécula da taxifolina. A análise do orbital HOMO mostrou que a densidade eletrônica está distribuída em torno do sistema de ligações duplas nas moléculas da quercetina, kaempferol e luteolina. A ausência da dupla ligação no anel C na taxifolina altera de forma significativa o seu perfil morfológico para o orbital HOMO, onde sua densidade eletrônica passou a estar distribuída em torno do anel B. Considerando o orbital LUMO, observou-se que nas moléculas da quercetina, kaempferol e luteolina a distribuição eletrônica passou a se localizar em torno de certos átomos no sistema molecular, enquanto na taxifolina, a densidade eletrônica no orbital LUMO deslocou-se para o anel A.

A diferença entre as energias dos orbitais HOMO e LUMO, chamada “energy gap”, calculados para as quatro 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 apresentam baixa reatividade nas reações. De acordo com os resultados obtidos, a quercetina e a luteolina 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)	Gap (eV)
Quercetina	- 8,632	-0,848	7,784
Kaempferol	-8,998	-0,832	8,167
Luteolina	- 8,613	-0,810	7,803
Taxifolina	- 8,867	- 0,531	8,337

Os descritores globais calculados para as quatro moléculas são apresentados na Tabela 2. Foi utilizado o teorema de Koopmanns, 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 $-E_{\text{LUMO}} \cong A$. Os resultados mostraram que as moléculas da quercetina e da luteolina apresentam os menores potenciais de ionização, e afinidades eletrônicas bem maiores do que a molécula da taxifolina e bastante próximos ao kaempferol. Moléculas duras são mais estáveis, isso porque possuem uma grande lacuna HOMO-LUMO, dessa forma, a taxifolina apresentou maior valor de dureza eletrônica (η), sendo a molécula mais estável dentre os compostos estudados, sendo a quercetina a molécula que apresenta o menor valor para esse parâmetro, seguido de perto pela luteolina e pelo kaempferol. Quanto a “moleza molecular” ($\sigma = 1/\eta$), os resultados mostram que a quercetina apresenta uma maior tendência na deformação da sua nuvem eletrônica. 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.

TABELA 2. DESCRITORES GLOBAIS PARA AS QUATRO MOLÉCULAS CALCULADOS PELO TEOREMA DE KOOPMANN'S

	I	A	χ	μ	η	σ	ω
Quercetina	8,632	0,848	4,740	-4,740	3,892	0,257	2,886
Kaempferol	8,998	0,832	4,916	-4,916	4,084	0,245	2,959
Luteolina	8,613	0,810	4,712	-4,712	3,902	0,256	2,845
Taxifolina	8,867	0,530	4,699	-4,699	4,169	0,240	2,648

Legenda. I = potencial de ionização; A= afinidade eletrônica; χ = eletronegatividade; μ = potencial químico; η = dureza eletrônica; ω = índice de eletrofilicidade; σ = moleza global.

CONCLUSÕES:

Os resultados obtidos mostraram que o método semiempírico RM1, bem como os softwares AVOGADRO e ORCA aplicados nesse estudo, permitiu a descrição de diversas propriedades eletrônicas para a molécula da quercetina e seus três 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