

Estudos de orbitais de fronteira e efeito do solvente em derivados da nor- β -lapachonas.

Leonardo Falcão Alves (IC)¹, João B. L. Martins(PQ)¹. leonardofalcaoalves@gmail.com

Instituto de Química, Universidade de Brasília, CP 4478, Brasília, DF, CEP 70904970, Brasil.

Palavras Chave: Modelagem molecular, fármacos, nor-beta-lapachonas.

Introdução

É sabido que em reações com aromáticos dissubstituídos, a presença de doadores, e ou retiradores de elétrons modifica a reatividade do anel, especialmente a densidade eletrônica nas posições orto, meta e para. Foram otimizadas as estruturas de cinco derivados da nor- β -lapachonas¹ (Figura 1). Inicialmente as geometrias foram otimizadas no vácuo no nível B3LYP/6-31G. Numa segunda etapa foram otimizadas utilizando o método contínuo de solvente CPCM². Em geral, estes compostos derivados de nor- β -lapachonas têm apresentado bons resultados de atividade biológica¹. Os cálculos foram realizados com o programa Gaussian03².

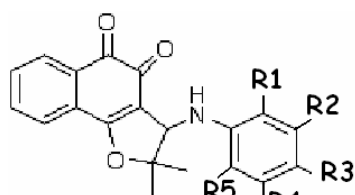


Figura 1. Derivados da nor- β -lapachonas

Resultados e Discussão

A Tabela 1 mostra os valores dos descritores para as moléculas estudadas, com e sem otimização em meio de solvente água (CPCM). O potencial químico mostrou uma boa relação com o esperado, ou seja, o substituinte ativante OMe apresentou o menor potencial químico, enquanto que o desativante forte, -NO₂, teve o maior potencial químico. A diferença dos resultados com sem otimização com solvente não apresenta uma variação na ordem do potencial. A dureza apresentou basicamente a mesma relação do potencial químico.

A eletrofilicidade apresentou a seguinte ordem para as moléculas estudadas: OMe > Br > Cl > NO₂(F) > NO₂(CH₃) > NO₂ (NO₂). A relação das propriedades estudadas podem ser correlacionadas com o mapa dos orbitais de fronteira. O desativante forte NO₂ é o único que apresenta diferença no orbital HOMO. Em todos os casos o orbital LUMO tem maior contribuição nos anéis conjugados. Enquanto que o HOMO corresponde ao anel do substituinte, com exceção para o NO₂, que se apresenta espalhado por toda a molécula. Isto se deve ao efeito do substituinte um desativante forte retirando elétrons

32ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

dos anéis. O mapa de potencial eletrostático demonstrou a mesma resposta, o desativante forte é o que apresenta menor densidade de carga no anel do substituinte. O OMe ativante forte apresentou maior densidade de carga no anel do substituinte. A eletrofilicidade é a que apresenta uma dependência com a reotimização. Portanto o nível de cálculo utilizado apresenta uma boa relação com os resultados esperados. A otimização da geometria utilizando o método de solvente CPCM não apresentou variação significativa com a geometria não otimizada.

Tabela 1. Valores das propriedades (eV) de derivados de nor- β -lapachonas com e sem (entre parênteses) otimização em solvente.

| * | Potencial Químico | Dureza | Eletrofilicidade |
|------------------------------------------|-------------------|------------------|------------------|
| R1=Br R3=Br | -4,50 (-4,51) | -2,31 (-2,33) | -4,37 (-4,36) |
| R2=Cl R3=Cl | -4,50 (-4,51) | -2,32 (-2,34) | -4,36 (-4,35) |
| R1=NO ₂ R4=CH ₃ | -4,58 (-4,61) | -2,46 (-2,49) | -4,26 (-4,26) |
| R2=NO ₂ R3=F | -4,56 (-4,57) | -2,43 (-2,45) | -4,27 (-4,25) |
| R1=NO ₂ R3=NO ₂ | -5,05 (-5,03) | -3,24 (-3,22) | -3,94 (-3,93) |
| R1=OMe R4=OMe | -4,20 (-4,22) | -1,77 (-1,81) | -4,97 (-4,91) |

*R=H para as demais posições.

Conclusões

A otimização da geometria utilizando o método de solvente CPCM não apresentou variação significativa dos resultados com a geometria não otimizada. Portanto resultados de correlação com a atividade poderiam ser desenvolvidos sem reotimização com métodos de solvente, para este conjunto de moléculas.

Agradecimentos

Os autores agradecem a UNB e ao CNPQ pelo apoio financeiro.

¹E. N. da Silva Júnior et al. Bioorg. Med. Chem. 16 (2008) 5030–5038..

²M. J. Frish et. al., Gaussian03, Rev. D1, Gaussian Inc, CT, 2004.