

Descrição das propriedades relevantes para a atividade de nor-β-lapachonas.

Leandro S. Bergmann (IC)*, João B. L. Martins (PQ). leandro.bergmann@gmail.com

UnB, LQC, CP 4478, Brasília – DF, 70904970.

Palavras Chave: Lapachonas, Solvente, DFT.

Introdução

Derivados de nor-β-lapachonas têm encontrado ampla atividades biológica, principalmente em anti-leishmaniose e anti-câncer [1-2]. A modelagem molecular tem se mostrado uma ferramenta útil para o desenho de novas moléculas com potencial atividade biológica. Propriedades de estrutura eletrônica podem apresentar correlação direta ou indireta com índices de atividade.

Neste trabalho, uma série de derivados da nor-β-lapachona, com atividade determinada para linhas de câncer foram estudadas. Estas moléculas estão substituídas com grupos ativantes e desativantes em diferentes posições de um fragmento arilamina (Figura 1).

O objetivo deste estudo é encontrar relações de estrutura e atividade destes compostos. Para tanto, foram realizados cálculos de funcional de densidade B3LYP com função de base 6-311+G(2d). De acordo com a literatura, a influência do solvente é importante para a atividade destes sistemas, portanto, foi utilizado o método IEFPCM para simular o solvente água [3].

Resultados e Discussão

As propriedades eletrônicas estudadas foram: E(HOMO), E(LUMO), E(HOMO-1→HOMO-5), Dipolo, GAP, Frequência (C=O, N-H), Energia total. A análise destas propriedades não mostrou nenhuma correlação direta. Dividindo os grupos entre ativantes e desativantes obteve-se uma correlação parcial entre os desativantes e suas respectivas E(HOMO) e E(LUMO). Desta forma a análise de regressão linear múltipla é uma ferramenta importante para encontrar a correlação entre estas diversas propriedades e o IC₅₀.

Foram realizadas regressões para as atividades encontradas na literatura de linhas de câncer HL-60 e HCT-8. O R² das regressões foram 0,9997 e 0,9896, respectivamente. As equações que escrevem o IC₅₀ mostram uma maior contribuição do HOMO e do LUMO.

HL-60 = - 1153 + 90*E(HOMO) + 20766*E(LUMO) + 2*Dipolo + 7*Freq.CO_a - 4*Freq.CO_b.

HCT-8 = - 5059 - 67*E(HOMO) + 29873*E(LUMO) + 2*Dipolo + 8*Freq.CO_a - 3*Freq.CO_b.

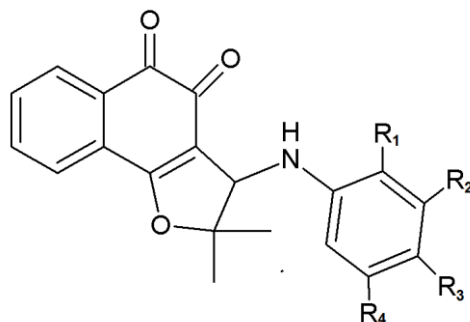


Figura 1. nor-β-lapachona com o fragmento de arilamina.

1, R₁=R₂=R₃=R₄=H,

2, R₁=R₂=R₄=H; R₃=F,

3, R₁=R₂=R₄=H; R₃=NO₂

4, R₁=R₂=R₄=H; R₃=OMe,

5, R₁=NO₂; R₂=R₄=H; R₃=OMe,

6, R₁=R₄=H; R₂=NO₂; R₃=F,

7, R₁=NO₂; R₂=R₃=R₄=H,

8, R₁=Me; R₂=R₄=H; R₃=NO₂,

9, R₁=R₄=OMe; R₂=R₃=H,

De acordo com os resultados da regressão linear, HOMO e LUMO são importantes atributos para a atividade destes compostos. A análise destes orbitais mostrou um interessante padrão, onde o HOMO está totalmente localizado no anel substituído, enquanto que o LUMO está totalmente localizado na nor-β-lapachona.

Resultados anteriores, sem o uso de solvente e com menor função de base, não apresentaram o mesmo perfil de HOMO e LUMO. Portanto, o cálculo da otimização das estruturas em meio de solvente foi um fator importante para a adequada descrição destas moléculas.

Conclusões

O uso da otimização em meio de solvente com função de base 6-311+G(2d) apresentou uma boa correlação do IC₅₀ com propriedades eletrônicas, além de mostrar uma relação da atividade destas moléculas com o perfil dos orbitais.

Agradecimentos

INCTNM, UnB, CNPq.

¹ E. N. S. Júnior, et al., J. Med. Chem., **2010**, 53, 504-508.

² E. N. S. Júnior, et al., Bioorg. Med. Chem., **2008**, 16, 5030-5038.

³ E. C. M. Nascimento; J. B. L. Martins. J. Mol. Mod., **2011**, 17, 1371-1379.