



Estudo da estrutura eletrônica e da geometria da Dihidroquinolinona Sulfonamida utilizando Teoria do Funcional da Densidade

Fernanda Borges Carvalho^{1*} (PG), Ademir João Camargo¹ (PQ) e Solemar Silva Oliveira¹ (PQ)

¹ Grupo de Química Teórica e Estrutural de Anápolis (QTEA) – Campus de Ciências Exatas e Tecnológicas (CCET) – Universidade Estadual de Goiás (UEG)

fborgescarvalho@gmail.com

A dihidroquinolinona sulfonamida é um híbrido entre chalcona, sulfonamida e quinolinona. É uma classe de antibióticos que podem ser usados na terapêutica da pele, articulações, ossos, pulmões, parênquima renal e próstata. Possui atividade antioxidante, antiinflamatória, antibacteriana, dentre outras. As chalconas são precursoras dos flavonoides, compostos que apresentam uma grande variedade de atividades de interesses farmacológicos, e das quinolinonas, pois são formadas por um conjunto de dois anéis aromáticos e uma função cetona que conferem as propriedades dessa classe de compostos. A molécula contém um agrupamento sulfonamida, $-\text{SO}_2\text{NH}-$, que confere ampla utilidade como agente antibactericida devido seu baixo custo, baixa toxicidade e grande eficácia contra doenças bacterianas comuns. Neste trabalho apresentamos um estudo teórico das propriedades geométricas e eletrônicas da dihidroquinolinona sulfonamida no vácuo utilizando a Teoria do Funcional da Densidade (DFT). Analisamos o Mapa de Potencial Eletrostático (MPE) para compor as regiões de maiores e menores densidades eletrônicas, determinamos os orbitais de fronteira HOMO/LUMO para localizar regiões onde os elétrons de maior e menor energia estão concentrados, podendo assim descrever propriedades quânticas fundamentais no estudo de reações químicas. Propomos, também, o estudo das propriedades geométricas fazendo uso da Dinâmica Molecular de Car-Parrinello.

Palavras-chave: Sulfonamida, Quinolinona, Orbitais de fronteira, DFT, Dinâmica Molecular.

Introdução

O estudo da hibridação molecular tem ganhado bastante ênfase no cenário acadêmico devido sua grande importância para desenvolvimento de novos fármacos. Um híbrido é uma substância que consiste da conjugação de duas ou mais moléculas com atividades biológicas distintas para formação de uma nova molécula. Esta deve conter as características das moléculas precursoras de forma mais eficaz e/ou novas características. Devido ao grande interesse em compostos



com atividade biológica faz-se o estudo dos híbridos entre chalcona, quinolinonas e sulfonamidas (SEO *et al.*, 2005; SILVA *et al.*, 2013; DE CASTRO *et al.*, 2016).

Chalconas representam um grupo de substâncias naturais encontradas em flores, frutas, mel e em algumas substâncias processadas como chá e vinho (DOMINGUEZ *et al.*, 2001; ELSOHLY *et al.*, 2001). São precursoras dos flavonoides, compostos que apresentam uma grande variedade de atividades de interesses farmacológicos. Quimicamente, esses compostos são chamados de 1,3-difenil-2-propen-1-ona, classificados como cetonas α,β -insaturadas. A combinação entre carbonila e grupo olefínico cria uma reativa cadeia ceto-etileno que pode propiciar a conjugação entre dois anéis aromáticos. Esta característica lhe fornece potencial biológico e antioxidante. (PATIL, MAHAJAN, KATTI, 2009).

Compostos contendo agrupamento sulfonamida, $-\text{SO}_2\text{NH}-$, são amplamente utilizados como agentes antibactericidas devido seu baixo custo, baixa toxicidade e grande eficácia contra doenças bacterianas comuns (ÖZBECK, *et al.*, 2007). O grupo sulfonamida ocorre em compostos biologicamente ativos, que inclui drogas antimicrobiais, antitireóideais, antitumorais e antimalárias (OZDEMIR *et al.*, 2010) e também como recentemente descoberto, antidiuréticas e antiglaucomas (KASIMOĞULLARI *et al.*, 2010).

As chalconas são precursoras das quinolinonas, pois são formadas por um conjunto de dois anéis aromáticos e uma função cetona que conferem as características das quinolinonas. As quinolinonas são formadas através de modificações centrais das chalconas que alteram sua toxicidade, farmacocinética e espectro de ação. As quinolinonas têm alta absorção por diversas partes do organismo, sendo assim conseguem atingir níveis terapêuticos na pele, articulações, ossos, pulmões, parênquima renal e próstata. (TAVARES, 2014)

Devido ao alto potencial antioxidante é de suma importância determinar um estudo da reatividade química desses compostos. Métodos de modelagem molecular são amplamente utilizados na busca da compreensão de estruturas moleculares simples (pequenas moléculas) e complexas (enzimas, proteínas, polímeros). A estrutura química dos compostos bioativos determina as propriedades físico-químicas e pode ser descrita matematicamente através de modelos multidimensionais que correlacionam os descritores estruturais com a atividade



biológica. As propriedades moleculares e a simulação molecular são descritos por métodos matemáticos através da Química Teórica Computacional. No estudo teórico nota-se uma multidisciplinaridade que envolve ciências exatas e biológicas visando prever as atividades biológicas de compostos análogos e possibilitar modificações moleculares para planejar novos compostos químicos com maior atividade biológica, melhor eficácia terapêutica, menos toxicidade e o estudo dos possíveis mecanismos de ação dos compostos. A tecnologia computacional possibilita grandes avanços na obtenção de resultados em estruturas cada vez mais complexas. Dentre os métodos a Teoria do Funcional da Densidade (DFT) apresenta-se como um dos mais importantes e consolidados na literatura. A DFT é usada para estudar a estrutura eletrônica (principalmente no estado fundamental) de átomos, moléculas e sólidos. Através dessa teoria as propriedades de um sistema de muitos elétrons podem ser determinadas usando funcionais, isto é funções de outras funções, no caso, a densidade eletrônica. Neste trabalho estudamos ainda a estrutura geométrica da dihidroquinolinona sulfonamida através da simulação por dinâmica molecular de Car-Parrinello (DMCP), para a molécula no vácuo, comparamos com os resultados geométricos e eletrônicos obtidos por DFT e a resultados experimentais. Apresentaremos um estudo detalhado das propriedades geométricas e eletrônicas da molécula com objetivo de analisar distâncias e ângulos interatômicos, potencial eletrostático, interações intermoleculares e possível formação de ligações de hidrogênio.

Material e Métodos

No presente trabalho apresentamos um estudo teórico das propriedades geométricas e eletrônicas da dihidroquinolinona sulfonamida no vácuo utilizando a Teoria do Funcional da Densidade (DFT). Os cálculos de DFT foram realizados usando o nível de teoria em M062-X/6-311++G(2d,p), determinando as distâncias e os ângulos interatômicos.

Analizamos o Mapa de Potencial Eletrostático (MPE) para compor as regiões de maiores e menores densidades eletrônicas. O mapa do potencial eletrostático é obtido por DFT para mapear regiões de maiores e menores densidades eletrônicas

REALIZAÇÃO

PRG
Pró-Reitoria de
GraduaçãoPRP
Pró-Reitoria de
Pesquisa e
Pós-GraduaçãoPRE
Pró-Reitoria de
Extensão, Cultura e
Assuntos EstudantisUniversidade
Estadual de Goiás



refletindo as fronteiras da molécula. Através do cálculo do MPE pode-se obter uma região em três dimensões que demonstra como os elétrons estão energeticamente distribuídos em torno da molécula (SJOBERG; POLITZER, 1990).

O MPE sobre uma superfície pode ser uma quantidade positiva ou negativa. Será positivo quando as cargas positivas daquela região predominam sobre as cargas negativas. Sendo assim, este mapa é importante para descrever sítios moleculares de ataques eletrofílicos, reações nucleofílicas e ligações de hidrogênio. Além disso, é utilizado para descrever interações fármaco-receptor e enzima-substrato, porque denota uma força que age a longa distância. As regiões negativas estão correlacionadas com sítios de ataque eletrofílico e as regiões positivas são sítios de reação nucleofílica (LEWARDS, 2004). De modo geral, a finalidade de um MPE é fazer análise da distribuição de carga de uma molécula e explicar conceitos como polaridade, eletronegatividade, afinidade eletrônica, dentre outros (LEWARDS, 2004).

Determinamos os orbitais de fronteira HOMO/LUMO para localizar regiões onde os elétrons de maior e menor energia estão concentrados, podendo assim descrever propriedades quânticas fundamentais no estudo de reações químicas. Suas energias descrevem as propriedades eletrônicas de uma molécula. A formação dos estados de transição se deve à interação entre os orbitais de fronteira das espécies reagentes. A energia do HOMO está relacionada ao potencial de ionização e a energia do LUMO a afinidade eletrônica. A diferença entre eles é um importante indicador de estabilidade ou reatividade química. As densidades eletrônicas nos orbitais de fronteira são uma maneira de caracterização das possíveis interações entre doadores e receptores de elétrons. A região do LUMO mostra onde a população de elétrons é menor e o HOMO indica maior população eletrônica. A energia do HOMO mede a capacidade elétron doadora e a energia do LUMO a capacidade elétron receptora.

Propomos o estudo das propriedades geométricas fazendo uso da Dinâmica Molecular de Car-Parrinello. Este método realiza simulações *ab initio* utilizando a Mecânica Clássica através das equações de Newton para descrever o movimento iônico e a aproximação Born-Oppenheimer para separar as coordenadas nucleares e eletrônicas. O movimento eletrônico é descrito quanticamente utilizando a função

de onda obtida da equação de Schroedinger. Podemos fazer a comparação do resultado experimental com o resultado teórico em DMCP com a análise das distancias e ângulos com maiores variações.

Resultados e Discussão

Verificamos através dos nossos cálculos que os resultados para as distâncias intermoleculares e os ângulos de ligações concordam bem com os resultados experimentais obtidos por difração de raios X. A maior diferença relativa percentual referente às distâncias intermoleculares acontece entre o N26-S23 e a menor entre os átomos C46-C41. Em relação aos ângulos intermoleculares temos uma maior diferença relativa percentual entre os átomos C24-N26-S23 e C24-N26-C31. Os gráficos abaixo retratam a concordância entre os resultados experimentais e teóricos. A figura 1 (a) mostra o gráfico das distâncias de ligações e a figura 1 (b) dos ângulos de ligações.

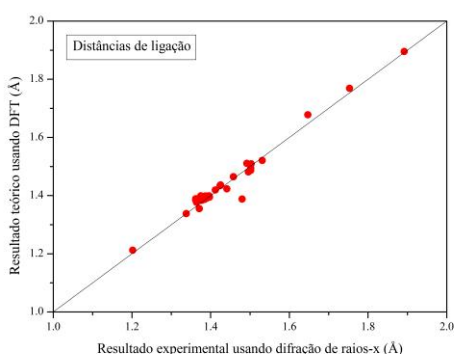


Figura 1(a)

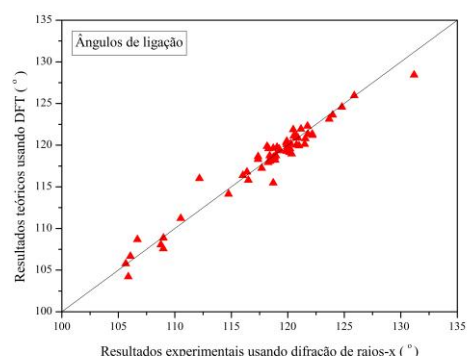


Figura 1 (b)

Na Fig. 2 (a), MPE da molécula, as regiões negativas (vermelho, amarelo) representam os sítios de ataque eletrofílicos e as regiões positivas com densidades eletrônicas inferiores (azul, verde) representam os sítios de ataque nucleofílicos. Os orbitais HOMO e LUMO (Fig. 2 b e c) da molécula de Bromo-chalcona Sulfonamida, encontram-se envolvendo toda molécula, exceto no anel aromático ligado ao grupo sulfonamida e no grupo metila ligado ao C15. Sobre a simetria, as ligações dos orbitais HOMO e LUMO (Fig. 2 b e c) são do tipo π ligante (π ligante). Os orbitais

HOMO apresentam energia de aproximadamente -7,69810 eV e os orbitais LUMO - 1,80085 eV. O gap HOMO-LUMO foi obtido com DFT usando o funcional M062-X/6-311++G(2d,p), e tem energia de aproximadamente, 5,897 eV que corresponde a um comprimento de onda de 203 nm.

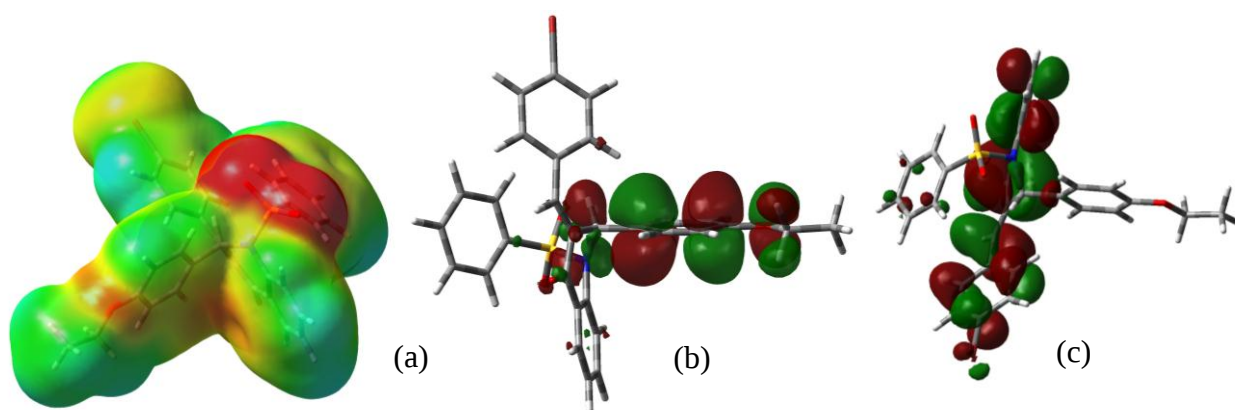


Figura 2 a) MPE, b) HOMO e c) LUMO da molécula de Chalcona.

Considerações Finais

Uma análise do Mapa de Potencial mostra claramente que os potenciais negativos eletrostáticos estão nos átomos eletronegativos, principalmente nos oxigênios e os locais de potenciais positivos estão nos átomos de hidrogênio. Essa análise sugere que um estudo com um solvente, como a água, possa fornecer resultados interessantes tal como formação de ligações de hidrogênio.

Agradecimentos

Agradecimento a CAPES.

Referências

REALIZAÇÃO

PRG
Pró-Reitoria de
Graduação

PRP
Pró-Reitoria de
Pesquisa e
Pós-Graduação

PRE
Pró-Reitoria de
Extensão, Cultura e
Assuntos Estudantis



Universidade
Estadual de Goiás



DOMINGUEZ, J. N.; CHARRIS, J. E.; LOBO, G. Eur. J. Med. Chem. 2001, 36, 555.

ELSOHLY, H. N.; JOSHI, A. S.; NIMROD, A. C.; WALKER, L. A.; CLARK, A. M. Plant Med. 2001, 67,87.

LEWARS, E. G. "Computacional Quemistry: Introduction to the Teory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics". 2^a ed., Kluwer Academic Publishers, New York, 2004.

ÖZBEK, N.; KARTICIOGLU, H.; KARACAN, N.; BAYKAL, T;"Synthesis, characterization and antimicrobial activity of new aliphatic sulfonamide". Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2007, v. 15, p. 5105-5109.

OZDEMIR, U. O.; GUVENÇ, P.; SAHIN, E.; HAMURCU, F.; "Synthesis, characterization and antibacterial activity of new sulfonamide derivatives and their nickel (II), cobalt (II) complexes". Inorganica Chimica Acta, 2009, v. 362, p. 2613-2

P. SJOBERG, J. S. MURRAY, T. BRINCK and P. POLITZER, J. MOL. Grafics 8, 81 (1990).

PATIL, C. B.; MAHAJAN, S. K.; KATTI, S. A. J. *Pharm. Sci and Res* v.3, p.11 – 22, 2009.

SEO, W. D.; KIM, J. H.; KANG, J. E.; RYU, H. W.; CURTIS-LONG, M. J.; LEE, H. S.;YANG, M. S.; PARK, K. H. Sulfonamide chalcone as a new class of α -glucosidase inhibitors. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, v. 15, n. 24, p. 5514–5516,2005.

SILVA, W. A.; ANDRADE, C. K. Z.; NAPOLITANO, H. B.; VENCATO, I.; LARIUCCI,C.; DE CASTRO, M. M. R. C.; CAMARGO, A. J. Biological and structure-activity evaluation of chalcone derivatives against bacteria and fungi. Journal of the Brazilian Chemical Society, v. 24, n. 1, p. 133–144, 2013.

TAVARES, W. Antibióticos e quimioterápicos para o clínico. 3. ed. rev. e atual. São Paulo: Editora Atheneu, 2014.

KASIMOGULLARI, R.; BULBUL, M.; ARSLAN, B. S.; GOKÇE, B.; "Syntheses, characterization and antiglaucoma activity of some novel pyrazole derivatives of 5-amino1,3,4-thiadiazole-2-sulfonamide". European Journal of Medicinal Chemistry, 2010, p.1-5.