

MATEUS RIBEIRO LAGE

**QSAR, VOLTAMETRIA CÍCLICA E CÁLCULO DE POTENCIAIS DE
REDUÇÃO DE 4-ARIL-3-BROMO-5-ARILIDENOFURAN-2(5H)-ONAS
ANÁLOGAS AOS RUBROLÍDEOS**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Agroquímica, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

**VIÇOSA
MINAS GERAIS – BRASIL
2011**

MATEUS RIBEIRO LAGE

**QSAR, VOLTAMETRIA CÍCLICA E CÁLCULO DE POTENCIAIS DE
REDUÇÃO DE 4-ARIL-3-BROMO-5-ARILIDENOFURAN-2(5H)-ONAS
ANÁLOGAS AOS RUBROLÍDEOS**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Agroquímica, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

APROVADA: 01 de agosto de 2011.

Prof. José Walkimar de M. Carneiro
(Co-orientador)

Prof. Luiz Cláudio de A. Barbosa
(Co-orientador)

Prof. Efraim Lázaro Reis

Prof. Antônio Flávio de C. Alcântara

Prof^a. Célia Regina Álvares Maltha
(Orientadora)

“... Se teoria fornecesse apenas resultados exatos para qualquer propriedade de um sistema, ela não seria melhor que uma boa medida experimental. O que só a teoria fornece são os princípios qualitativos que controlam os resultados de um experimento ou de um cálculo computacional. Entendendo-se os princípios, tornamo-nos capazes de prever como novos sistemas se comportarão, antes de experimentos ou cálculos computacionais...” (GODDARD, 1985, traduzido por BARBOSA, 2009)

Dedico este trabalho aos meus pais

Juracy e Aparecida.

AGRADECIMENTOS

A Deus, sempre à frente do meu caminho, por me conduzir e conceder a força necessária para cumprir cada etapa deste trabalho.

A toda a minha família, pelo amor incondicional, em especial aos meus amados pais Juracy Ribeiro Lage e Aparecida Maria de Fátima Ribeiro, e a minha querida irmã Mayara Ribeiro Lage, pelo incentivo, pela dedicação e pela compreensão em todos os momentos.

À Universidade Federal de Viçosa, em especial ao Departamento de Química e ao Laboratório de Análise e Síntese de Agroquímicos (LASA), pela oportunidade.

À Universidade Federal Fluminense, em especial ao Departamento de Química Inorgânica e ao Laboratório de Química Computacional (LQC), pela colaboração e pela oportunidade concedida.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela concessão da bolsa de estudo.

À professora Célia Regina Álvares Maltha, pela orientação, amizade e apoio.

Ao professor José Walkimar de Mesquita Carneiro, pela amizade, co-orientação e colaboração no desenvolvimento da pesquisa.

Ao professor Luiz Cláudio de Almeida Barbosa pela co-orientação, amizade e apoio.

Ao professor Maurício Lanznaster, pela amizade e colaboração no desenvolvimento da pesquisa.

À professora Martha, ao professor Gláucio e ao professor Fábio pelas constantes discussões sobre o trabalho.

A todos os amigos do Laboratório de Análise e Síntese de Agroquímicos (LASA) da UFV.

A todos os amigos do Laboratório de Química Computacional (LQC) do Instituto de Química da UFF.

A todos os amigos do Laboratório Multiusuário de Eletroquímica do Instituto de Química da UFF.

BIOGRAFIA

MATEUS RIBEIRO LAGE, filho de Juracy Ribeiro Lage e Aparecida Maria de Fátima Ribeiro, nasceu em Belo Horizonte, Minas Gerais, em 19 de fevereiro de 1985.

Graduou-se em Licenciatura em Química na Universidade Federal de Viçosa (UFV), tendo ingressado no curso no ano de 2005 e concluído no ano de 2009. Enquanto estudante foi bolsista pela Divisão de Extensão da UFV por um ano, desenvolvendo trabalhos na área de Ensino de Química, como monitor, nos projetos “Química em Ação” e “Ensinando com Ciência”.

Em agosto de 2009 ingressou no curso de Mestrado (área de concentração: Química Orgânica) do Programa de Pós-Graduação em Agroquímica, da Universidade Federal de Viçosa, MG. Desenvolveu pesquisas nas áreas de Química Orgânica e Modelagem Molecular em uma parceria entre o Laboratório de Análise e Síntese de Agroquímicos (LASA) da UFV e o Laboratório de Química Computacional (LQC) da UFF. Em agosto de 2011, submeteu-se à defesa de dissertação para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

SUMÁRIO

	Página
LISTA DE ABREVIATURAS	viii
RESUMO	ix
ABSTRACT	x
1 – INTRODUÇÃO	01
1.1 - Os agroquímicos e a sociedade contemporânea	01
1.2 - O estudo de lactonas fitotóxicas	04
1.3 - A Química Computacional e a pesquisa em Química	10
1.4 - Aspectos teóricos em Química Computacional	12
1.4.1 - Mecânica Molecular	14
1.4.2 - Mecânica Quântica	16
1.4.3 - Aproximação de Hartree-Fock	19
1.4.4 - Teoria do Funcional de Densidade (DFT)	20
1.4.5 - Funcionais de densidade	22
1.4.6 - Estudo da relação quantitativa estrutura-atividade (QSAR)	24
1.5 - O emprego da voltametria cíclica no estudo de processos de oxidação-redução	31
2 - OBJETIVOS	33
2.1 - Objetivo geral	33
2.2 - Objetivos específicos	33
3 - MATERIAIS E MÉTODOS	34
3.1 - Cálculos computacionais	35
3.1.1 - Cálculos semi-empíricos e estudo QSAR	36
3.1.2 - Cálculos DFT e determinação dos potenciais de redução	37

3.2 - Determinação dos potenciais de redução por voltametria cíclica	39
4 - RESULTADOS E DISCUSSÃO	40
4.1 - Estudos QSAR	40
4.2 - Determinação dos potenciais de redução por voltametria cíclica	54
4.3 - Cálculos de potencial de redução por DFT	56
4.4 - Determinação da correlação entre os valores dos potenciais de redução obtidos por métodos teóricos e experimentais	62
5 - CONCLUSÕES	64
6 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	66
ANEXOS	77

Lista de abreviaturas

AM1	Austin Model 1
CODESSA	Comparative descriptors for structural and statistical analysis
CPCM	Polarizable conductor calculation model
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCM	Diclorometano
DFT	Density Functional Theory
DIPEA	Diisopropiletilamina
DMSO	Dimetilsulfóxido
FNSA3	Fractional atomic charge weighted partial negative surface area
HOMO	Highest occupied molecular orbital
LUMO	Lowest unoccupied molecular orbital
MOPAC	Molecular Orbital Package
QSAR	Quantitative structure-activity relationship
PNSA3	The atomic charge weighted partial negative surface area
TBDMSOTf	Trifluorometanosulfonato de <i>tert</i> -butildimetilsilila
THF	Tetraidrofurano
TMSA	Total molecular surface área

RESUMO

LAGE, Mateus Ribeiro, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, agosto de 2011. **QSAR, voltametria cíclica e cálculo de potenciais de redução de 4-aril-3-bromo-5-arilidenofuran-2(5H)-onas análogos aos rubrolídeos.** Orientadora: Célia Regina Álvares Maltha. Co-orientadores: Luiz Cláudio de Almeida Barbosa e José Walkimar de Mesquita Carneiro.

Os γ -alquilidenobutenolídeos são compostos orgânicos isolados de fontes naturais que possuem importantes atividades biológicas. Dentre estes compostos destacam-se os rubrolídeos, constituídos por um anel lactônico de cinco membros substituído. Os rubrolídeos são compostos que apresentam semelhanças estruturais com os nostoclídeos, que possuem reconhecida atividade herbicida. Nesta dissertação são analisadas propriedades estruturais, eletrônicas e termodinâmicas de uma série de rubrolídeos sintetizados previamente no Laboratório de Análise e Síntese de Agroquímicos (LASA) do Departamento de Química da UFV, que apresentam atividade fitotóxica. A atividade herbicida dos análogos aos rubrolídeos é proveniente da atuação dos mesmos na inibição da reação de Hill, que ocorre no fotossistema II da fotossíntese. No presente estudo foi realizada uma análise das propriedades estruturais e eletrônicas destes compostos com o intuito de extrair informações relevantes para a compreensão do mecanismo de ação destas substâncias. Foi realizada uma análise QSAR usando a atividade fitotóxica como variável dependente e vários descritores moleculares como variáveis independentes. Os estudos QSAR indicaram a existência de correlações entre a atividade biológica e o descritor molecular FNSA3 e com as energias dos orbitais de fronteira (HOMO e LUMO e LUMO +1). Maiores frações de área superficial negativa ou valores menores para as energias dos orbitais de fronteira resultam em compostos com maior atividade. Isto é conseguido com substituintes atratores de elétrons, conforme observado experimentalmente. Além do estudo QSAR foram realizados cálculos DFT para a determinação dos potenciais de redução, os quais foram determinados experimentalmente por Voltametria Cíclica. A metodologia B3LYP/6-31g(d,p) produz os melhores resultados para os potenciais de redução.

ABSTRACT

LAGE, Mateus Ribeiro, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, August of 2011. **QSAR, cyclic voltammetry and reduction potential's calculation of 4-aryl-3-bromo-5-arylidenofuran-2-(5H)-ones analogues of rubrolides.** Adviser: Célia Regina Álvares Maltha. Co-advisers: Luiz Cláudio de Almeida Barbosa and José Walkimar de Mesquita Carneiro.

The γ -alkylidenobutenolides are organic compounds isolated from natural sources that have important biological activities. Among these compounds the rubrolides, which consist of a five-member substituted lactone ring, are of high relevance. The rubrolides have structural similarity to the nostoclates, which have a well-recognized herbicidal activity. In this work we analyze structural, electronic and thermodynamic properties of a set of rubrolides that were previously synthesized in the Agrochemicals' Analysis and Synthesis Laboratory (LASA) of the Chemistry Department of UFV, which are known by their phytotoxic activities. Starting with the assumption that the herbicidal activity of the rubrolide's analogues arises from the same activity of inhibiting the Hill reaction, which occurs in photosystem II of the photosynthesis, in the present study the structural and electronic properties of these compounds were analysed in order to extract relevant information to the understanding of the mechanism of action of this class of substances. QSAR analysis was performed using the phytotoxic activity as the dependent variable and various molecular descriptors as independent variables. The QSAR studies indicated the existence of correlations between biological activity and the FNSA3 molecular descriptor and also with the energies of the frontier orbitals (HOMO, LUMO and LUMO+1). Larger fractions of negative surface area or more negative energy values for the frontier orbitals result in compounds with higher activity. This is achieved with electron-attractor substituents, as experimentally observed. Besides the QSAR study DFT calculations were performed for the determination of the reduction potentials, which were also experimentally determined by cyclic voltammetry. The B3LYP/6-31g(d,p) method reproduced the best results as compared to experimental data.

1 – INTRODUÇÃO

1.1 – Os agroquímicos e a sociedade contemporânea

Desde os tempos mais remotos a humanidade se depara com dificuldades na produção e no armazenamento dos alimentos para sua subsistência. A partir do momento em que o ser humano deixou de praticar o extrativismo como sua principal fonte de obtenção de alimentos, começou a busca por métodos para garantir a produção em seus cultivos (PASCHOAL, 1979; BARBOSA, 2004).

A redução da produtividade de plantas cultivadas ocorre normalmente pela ação de pragas, doenças e competição com plantas daninhas. Com o tempo estes problemas adquiriram dimensões devastadoras, comprometendo as lavouras e tornando necessária a utilização de tecnologia para evitar os prejuízos na agricultura (BARBOSA, 2004).

As técnicas de manejo de pragas evoluíram vigorosamente durante o século XX, sobretudo nos últimos 50 anos (WHEELER, 2002). Antes da década de 1950, apenas alguns produtos químicos sintéticos, incluindo sais de chumbo, cobre e arsênio, eram utilizados na proteção das lavouras (WHEELER, 2002; SCHRADER *et al.*, 2010). Porém, com o surgimento de novas fórmulas, a utilização de herbicidas para controle de pragas passou a ser a técnica mais utilizada comumente, por ser o controle químico rápido, eficiente e de custo atrativo (BARBOSA *et al.*, 2004). Embora alguns problemas ambientais estejam atrelados ao uso destes compostos químicos, os herbicidas são responsáveis por um aumento significativo na produtividade mundial de alimentos (PASCHOAL, 1979; GODFREY, 1994; BARBOSA *et al.*, 2004).

Embora produtos naturais tenham sido bastante empregados durante os primeiros anos da utilização do controle químico de pragas, após a metade do século XX é que a indústria de agroquímicos inseriu no mercado um vasto número de pesticidas sintéticos (WHEELER, 2002; SCHRADER *et al.*, 2010). A partir daí o mercado de agroquímicos tem apresentado grande êxito a nível mundial, movimentando anualmente, em média, U\$ 40 bilhões.

Somente no mercado brasileiro, onde a indústria de agroquímicos tem crescido vertiginosamente, as vendas desses produtos tem movimentado anualmente bilhões de dólares (ANVISA, 2010).

Segundo o estudo “Projeções do Agronegócio - 2008/09 a 2018/19”, elaborado pela Assessoria de Gestão Estratégica do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), há projeções de que o mercado brasileiro possua grande potencial de desenvolvimento. O mercado interno é expressivo em diversos produtos e o mercado internacional tem apresentado acentuado crescimento do consumo (ANDEF, 2010).

Como consequência do desenvolvimento agrícola brasileiro, tem sido constatado um grande aumento no consumo de insumos agrícolas no país, como pode ser observado na Figura 1 (ANVISA, 2010).

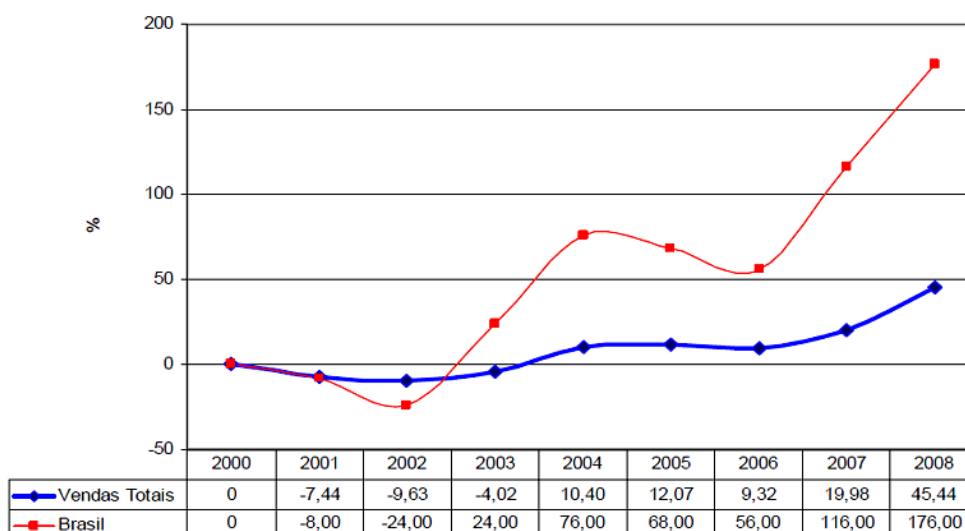


Figura 1. Taxas de crescimento de vendas mundiais de agroquímicos versus vendas no Brasil (ano base: 2000)

Considerando o panorama internacional, segundo previsão da FAO (Food and Agriculture Organization), órgão das Nações Unidas que lidera as ações internacionais para a erradicação da fome, a população mundial em 2025 será de 8 bilhões. Devido ao aumento populacional será necessário aumentar a produção de alimentos, sendo necessária também uma melhoria na dieta alimentar da população. Uma limitação na disponibilidade de terras aráveis ocorre concomitantemente ao apelo mundial para a preservação de

recursos naturais. Portanto, as populações necessitam de mais alimentos, sem aumento de áreas de cultivo. Assim, os defensivos agrícolas tornam-se imprescindíveis para este melhoramento na agricultura (ANDEF, 2010).

O que constitui um grande entrave ao desenvolvimento agrícola é o uso indiscriminado dos agroquímicos, provocando o surgimento de espécies de plantas daninhas resistentes aos seus efeitos. Esta resistência pode ocorrer devido a um ou a vários mecanismos de ação, dificultando o controle de determinadas espécies. Diante destes fatos, torna-se evidente a necessidade do desenvolvimento de novos compostos que sejam mais seletivos e com diferentes modos de ação (GODFREY, 1994; BARBOSA *et al.*, 2004).

A Figura 2 representa a disseminação global de espécies de plantas daninhas resistentes a herbicidas disponíveis no mercado. A catalogação foi efetuada com base no número de espécies resistentes por país, havendo países onde se verifica enorme resistência biológica, chegando a mais de cem espécies resistentes a um ou mais tipos de herbicida, como nos Estados Unidos e na Austrália (WEED SCIENCE, 2010).

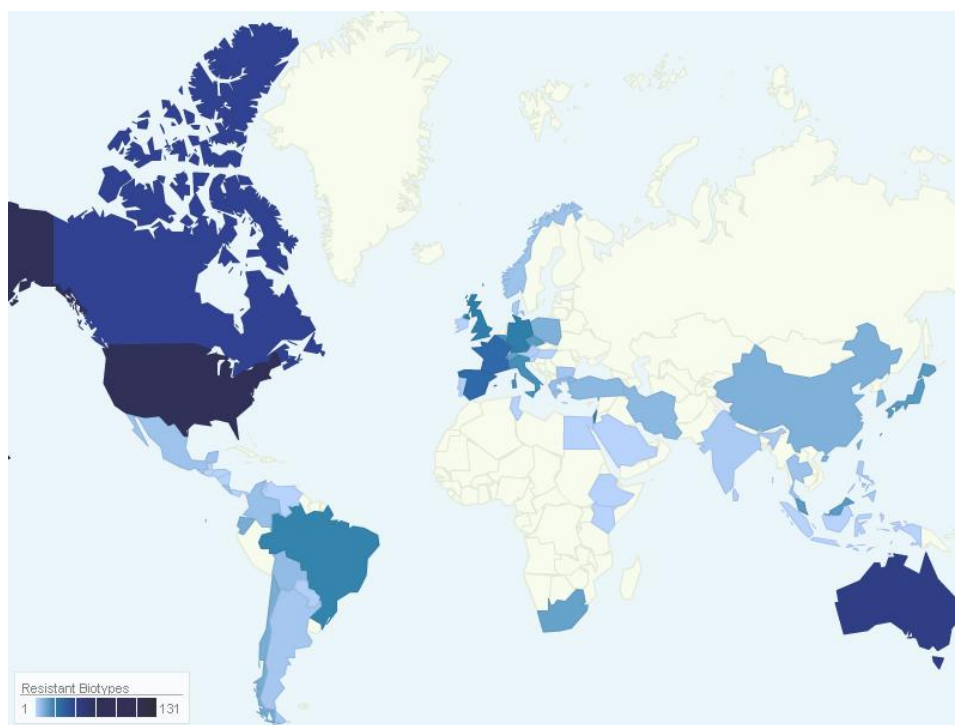


Figura 2. Distribuição mundial de espécies de plantas daninhas resistentes (WEED SCIENCE, 2010).

Embora existam muitos desafios a serem superados, é notável que as técnicas modernas de controle de pragas provocaram significativas mudanças na agricultura (WHEELER, 2002). A expectativa é de que no futuro seja ainda mais promissor o aperfeiçoamento das técnicas e dos recursos de manejo, atendo-se também à questão ambiental. Essa expectativa é suportada pelo contínuo avanço observado nas pesquisas relacionadas à busca de soluções para o controle de pragas na agricultura (WHEELER, 2002; SCHRADER *et al.*, 2010).

1.2 – O estudo de lactonas fitotóxicas

Nas últimas décadas, um grande número de butenolídeos foi isolado de diversas fontes naturais (MIAO *et al.*, 1991; ORTEGA *et al.*, 2000; PEARCE *et al.*, 2007; BARBOSA *et al.*, 2010). Muitos desses compostos apresentam importantes atividades biológicas (DE SOUZA, 2005; BARBOSA *et al.*, 2010). Dentre as diversas propriedades desses compostos, destaca-se a atividade fitotóxica que alguns apresentam, conforme relatado em diversos estudos descritos na literatura (DE SOUZA, 2005; MANZANARO *et al.*, 2006; BARBOSA *et al.*, 2007; TEIXEIRA *et al.*, 2008; BARBOSA, 2010).

Os butenolídeos (Figura 3) são γ -lactonas insaturadas, podendo apresentar-se como Δ^3 -butenolídeos ou Δ^4 -butenolídeos, de acordo com a posição da insaturação no anel lactônico. Os Δ^3 -butenolídeos são furan-2(5H)-onas com anel lactônico de estrutura α,β -insaturada e furan-2(5H)-onas que possuem um substituinte alquilideno na posição γ , conhecidas como γ -alquilidenobutenolídeos (BRÜCKNER, 2001; BARBOSA *et al.*, 2010).

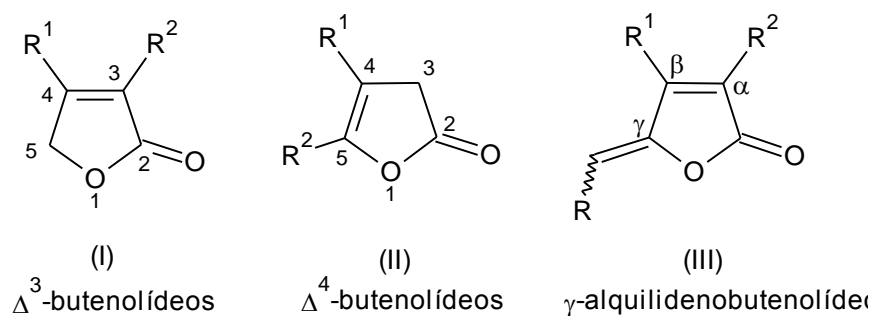


Figura 3. Estrutura geral dos anéis presentes em butenolídeos.

Dentre as substâncias isoladas de fontes naturais destaca-se a cianobacterina (Figura 4). Este composto, que apresenta significativa atividade fitotóxica, é um metabólito secundário da alga *Scytonema hofmanni*. Foi constatado que essa lactona, a uma concentração de 5 μM , é tóxica a outras cianobactérias e tem a capacidade de inibir o desenvolvimento de algas eucarióticas e de várias angiospermas monocotiledôneas e dicotiledôneas (PIGNATELO *et al.*, 1983; GLEASON *et al.*, 1984). Como resultados experimentais foi constatado também que esta substância atua na inibição do transporte de elétrons do fotossistema II, durante a fotossíntese, de maneira semelhante a outros herbicidas existentes no mercado, tais como os herbicidas 3-(3,4-diclorofenil)-1,1-dimetiluréia (DCMU) e atrazina (BARCELOS, 2009).

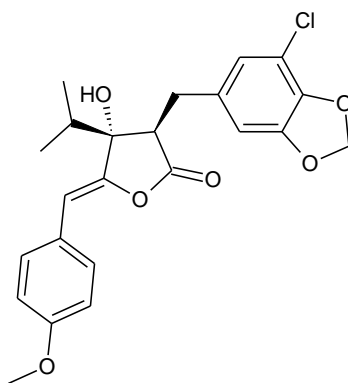


Figura 4. Fórmula estrutural da cianobacterina.

Outros compostos com estrutura química semelhante a da cianobacterina foram descritos também na literatura. Os nostoclídeos, em comum com a cianobacterina, possuem um substituinte benzila na posição α , um grupo isopropila na posição β e um grupo arilideno em γ . Devido a estas similaridades, estes compostos despertaram o interesse do grupo de pesquisa do Laboratório de Análise e Síntese de Agroquímicos (LASA) do Departamento de Química da Universidade Federal de Viçosa, onde diversos análogos aos nostoclídeos (Figura 5) foram sintetizados e tiveram suas atividades fitotóxicas quantificadas (BARBOSA *et al.*, 2007; BARBOSA *et al.*, 2008; TEIXEIRA *et al.*, 2008).

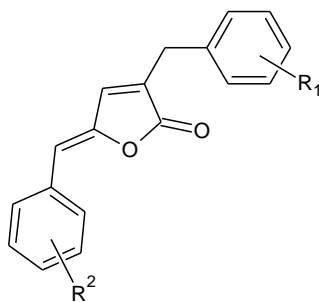


Figura 5. Estrutura básica dos análogos aos nostoclídeos sintetizados no LASA (BARBOSA *et al.*, 2008; TEIXEIRA *et al.*, 2008; BARBOSA *et al.*, 2007).

Os rubrolídeos são outros γ -alquilidenobutenolídeos descritos na literatura e são estruturalmente semelhantes à cianobacterina. Esses compostos são encontrados comumente em organismos marinhos, uma vez que são metabólitos secundários dos mesmos.

As ascídias marinhas constituem a principal fonte desses butenolídeos e de diversos outros produtos naturais bioativos (MIAO *et al.*, 1991; ORTEGA *et al.*, 2000; BELLINA *et al.*, 2002; SOFIKITI *et al.*, 2005; PEARCE *et al.*, 2007; BOUKOUVALAS *et al.*, 2010). Ascídias são organismos pertencentes ao filo Chordata e estão incluídas no subfilo Urochordata (Tunicata), conhecidos comumente como tunicados, devido ao corpo em formato de túnica, como pode ser observado na Figura 6 (DAVIDSON, 1993).



Figura 6. Ascídias marinhas (BBC, 2011).

Muitos compostos análogos aos rubrolídeos foram isolados das espécies *Synoicum blochmanni* e *Ritterella rubra*. A Figura 7 apresenta uma série de rubrolídeos de ocorrência natural (MIAO *et al.*, 1991; ORTEGA *et al.*, 2000).

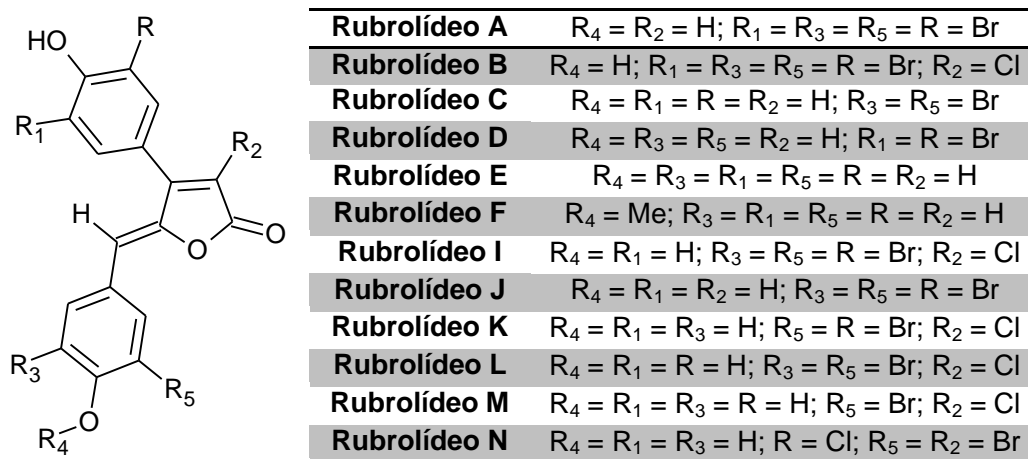


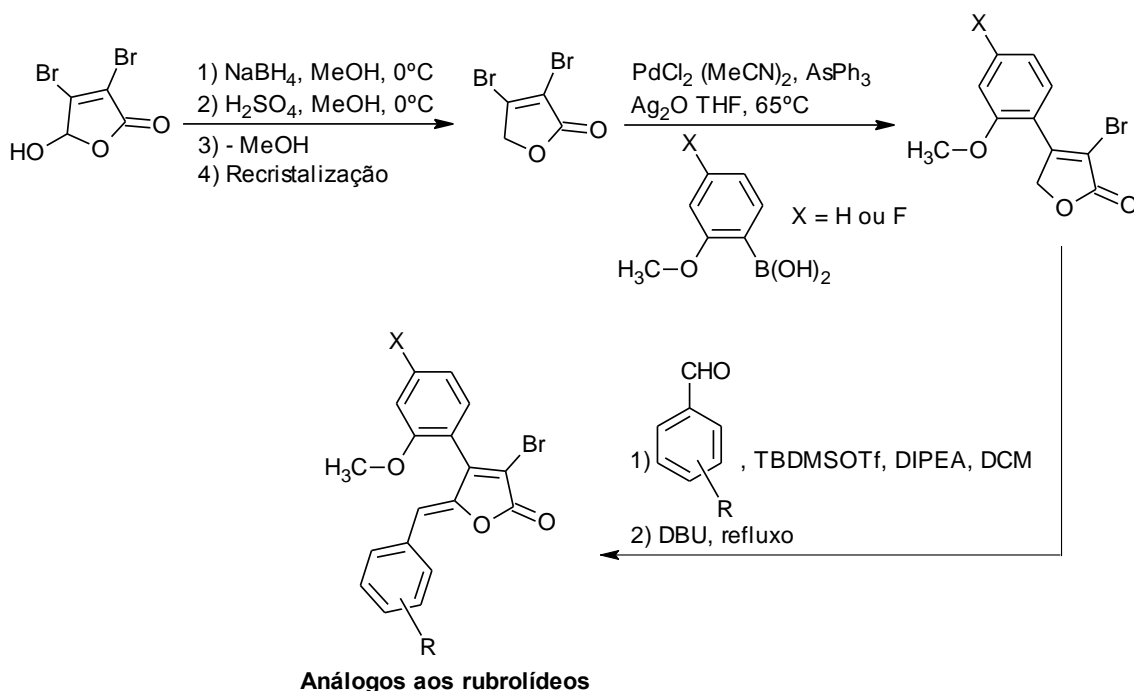
Figura 7. Rubrolídeos de ocorrência natural

Uma característica comum na estrutura dos rubrolídeos é a presença de um núcleo butenolídeo central e de dois grupos fenila substituídos, sendo os estes halogenados ou não (CHAVAN, 2007).

O processo de síntese de γ -alquilidenobutenolídeos tem sido reportado em diversas publicações (PRIM *et al.*, 1999; BRÜCKNER *et al.*, 2001; DE SOUZA, 2005; MARGAROS *et al.*, 2006; BOUKOUVALAS *et al.*, 2010; BARBOSA *et al.*, 2010). A partir da similaridade estrutural entre os rubrolídeos e os nostoclídeos, foram sintetizados recentemente no LASA treze análogos aos rubrolídeos para avaliação do potencial fitotóxico dos mesmos.

A síntese dos rubrolídeos foi planejada de acordo com os resultados obtidos com os nostoclídeos. Análogos foram sintetizados contendo o anel benzilideno com os mesmos substituintes presentes nos compostos que apresentaram resultados mais promissores para a atividade herbicida, como os que possuem os grupos nitro e trifluorometil. Ainda neste planejamento, objetivou-se monitorar a influência do átomo de bromo na posição α e de um grupo fenil na posição β (BARCELOS, 2009).

A rota sintética para a síntese das 4-aryl-3-bromo-5-arylidenofuran-2(5*H*)-onas análogas aos rubrolídeos, que é baseada nos trabalhos publicados por BELLINA *et al.* (2001) e TEIXEIRA *et al.* (2008), está apresentada no Esquema 1.



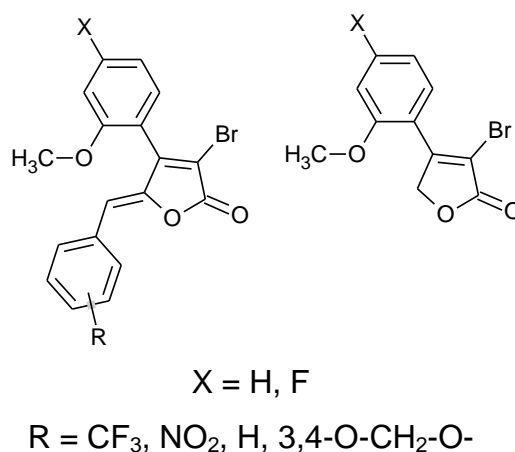
Esquema 1. Rota para síntese de análogos aos rubrolídeos.

Foi empregado como material de partida o ácido mucobromídico, que é reduzido à lactona dibromada empregando-se boridreto de sódio (NaBH_4) em meio ácido e metanol como solvente. A segunda etapa do processo sintético consiste em um acoplamento de Suzuki entre um ácido arilborônico e o composto dibromado, o que leva à formação das 4-aryl-3-bromofuran-2(5*H*)-onas. A última etapa da síntese consiste na alquilidação entre aldeídos aromáticos apropriados e as lactonas produzidas anteriormente, obtendo-se as novas arilidenofuranonas desejadas, análogas aos rubrolídeos (BARCELOS, 2009).

Uma importante etapa do processo é a formação da ligação dupla carbono-carbono exocíclica no anel lactônico, ocorrendo a possibilidade da formação dos dois estereoisômeros *Z* ou *E* (Figura 3) (BARBOSA *et al.*, 2010). Porém, no processo sintético citado, foram formados apenas os

isômeros *Z*, uma vez que estes são mais estáveis, o que foi comprovado através de cálculos computacionais (BARCELOS, 2009).

A estrutura básica dos análogos aos rubrolídeos sintetizados é apresentada no esquema 2, abaixo.



Esquema 2. Estrutura básica dos análogos aos rubrolídeos em estudo.

Nos ensaios biológicos realizados, com os compostos de estrutura básica mostrada no Esquema 2, foram utilizados cloroplastos ativos, isolados de espinafre. Nestes testes pôde-se constatar que, do grupo de substâncias sintetizadas, todas aquelas que possuem o substituinte arilideno foram capazes de inibir o transporte de elétrons *in vitro* da água para o ferricianato de potássio ($K_3Fe[CN]_6$), (reação de Hill), apresentando diferenças na eficiência de acordo com o substituinte presente em cada uma delas (TEIXEIRA, 2008).

A interferência das lactonas no processo fotossintético pode ser explicada pela ligação dos mesmos a uma plastoquinona do fotossistema II, vinculada ao processo de transferência de elétrons. Através da ligação do composto fitotóxico a essa plastoquinona, a mesma é reduzida, o que bloqueia sua ação e interrompe o transporte de elétrons no fotossistema em questão (KRIEGER *et al.*, 1998).

Portanto, torna-se necessária a realização de estudos destes compostos para possibilitar uma compreensão do mecanismo de ação dos mesmos. No presente trabalho são apresentados resultados de análise estrutural, estudos QSAR, determinação dos potenciais de redução e

correlação com potência biológica da série de rubrolídeos sintetizada. Estes resultados serão úteis no planejamento sintético de novos compostos com atividade fitotóxica potencializada.

1.3 – A pesquisa em química teórica e modelagem molecular

A possibilidade de se obter informações de fenômenos químicos em nível molecular tem permitido o desenvolvimento de importantes áreas da Ciência. Analisar os fundamentos de processos bioquímicos e compreender mecanismos difíceis de serem entendidos experimentalmente constituem grandes avanços proporcionados pelo desenvolvimento da Química Computacional (ABREU, 2004).

A mecânica quântica, considerada uma das maiores realizações intelectuais do século XX, consiste em uma teoria que permite um entendimento dos fenômenos químicos com uma profundidade bem maior do que as idéias existentes até os anos 20, antes da formulação dos conceitos de quantização da energia (ARROIO *et al.*, 2005).

A partir dos princípios gerados com base na mecânica quântica, é constante a implementação de novos modelos, com diferentes características e aplicabilidades. A teoria do funcional da densidade (DFT), por exemplo, é uma das ferramentas mais utilizadas entre os métodos de estrutura eletrônica na atualidade, devido à sua eficiência em variadas aplicações e a seu menor custo computacional em relação a métodos baseados na teoria de orbitais moleculares (ZHAO *et al.*, 2008).

Neste contexto, o desenvolvimento da química teórica nos últimos anos, aliado às melhorias e à viabilidade econômica dos recursos computacionais, tem permitido grande avanço na utilização dos métodos teóricos, envolvendo, inclusive, diversas pesquisas de caráter multidisciplinar.

O sucesso dos métodos de simulação computacional é justificado pelo grande potencial das metodologias teóricas como instrumento para a realização de cálculos de uma infinidade de propriedades dos sistemas químicos. O cálculo de parâmetros como energia de orbitais, momento dipolar de moléculas, carga eletrônica, frequência vibracional, espectro no

infravermelho e raman, potencial eletrostático e densidade eletrônica são viabilizados pela utilização das técnicas de química computacional. Deste modo, esta quantidade de informações pode ser utilizada para relacionar a teoria quântica com conhecimentos de diversas áreas da Química, permitindo uma ampla interpretação de fenômenos no meio científico.

Vários aspectos da química orgânica podem ser elucidados e demonstrados pela utilização de métodos de mecânica quântica. Apesar dos resultados teóricos apresentarem diferenças quantitativas, dependendo das especificidades de cada método, eles apontam para os mesmos modelos de compreensão dos conhecimentos de Química. Como exemplo, o Gráfico 1 mostra uma representação para a energia potencial para dissociação da molécula de H₂. Fica evidente que, embora ocorram algumas divergências quantitativas entre os métodos, o resultado qualitativo é o mesmo (LEAL *et al.*, 2010).

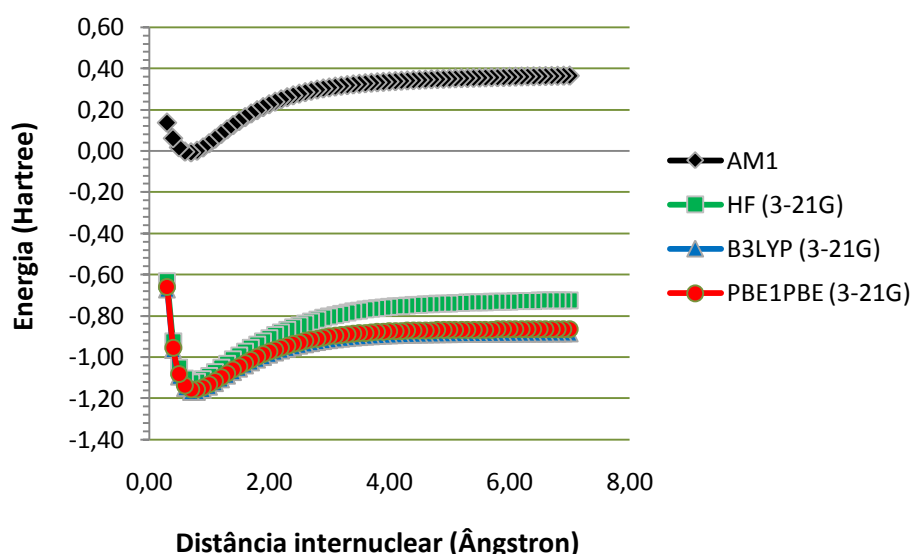


Gráfico 1. Gráfico da energia (Hartrees) da molécula de H₂ em função da distância internuclear (Å), onde R_{H-H} é o valor para o comprimento da ligação.

Outra importante vertente da Química Computacional é a área de investigação de mecanismos de ação de substâncias bioativas. Diversas variáveis, como parâmetros eletrônicos, espaciais, hidrofóbicos e topológicos podem ser calculados e também utilizados em estudos de correlação

estrutura-atividade (SAR, QSAR e QSPR) e em estudos de Docking Molecular (ARROIO *et al.*, 2005).

A atividade biológica de uma substância está intimamente relacionada às suas propriedades físicas e químicas, uma vez que a atividade ocorre pela interação das moléculas bioativas com os sistemas biológicos dos organismos. Como uma alteração na estrutura molecular de um composto acarreta determinada modificação em suas propriedades físicas e químicas, a busca por novas substâncias bioativas consiste na realização de modificações estruturais nas moléculas de maneira a potencializar determinadas propriedades físicas e químicas, com o intuito de maximizar a potência de um composto na sua atuação em algum processo biológico.

A metodologia do estudo das relações quantitativas estrutura-atividade (QSAR) constitui-se em uma importante ferramenta nesta busca por novos compostos bioativos. O estudo emprega informações relativas à estrutura molecular contidas em diversos descritores moleculares, que são determinados e correlacionados com a eficiência biológica dos compostos. Assim, é possível obter relações matemáticas que fornecem indicações importantes para potencializar a ação dos compostos químicos nos sistemas biológicos (TAVARES, 2004).

1.4 - Aspectos teóricos em Química Computacional

A Química Computacional engloba um conjunto de técnicas para a investigação de problemas químicos com o auxílio do computador. O princípio fundamental é que a Química pode ser entendida como a manifestação do comportamento de átomos e moléculas e que estas são entidades reais e não apenas modelos intelectuais. Para a simulação do comportamento de entidades físicas reais, quanto mais aperfeiçoado for o modelo, maior será a precisão na interpretação do comportamento dos átomos e moléculas no mundo real (LEWARS, 2003).

Para realizar uma simulação computacional, os softwares utilizados são implementados com base em teorias científicas desenvolvidas ao longo de muitos anos, permitindo a simulação de fenômenos que ocorrem em nível molecular. O emprego destas teorias científicas leva a um grande volume de

cálculos, que são mais facilmente efetuados com a utilização de computadores (CRAMER, 2002).

Dentre os diferentes programas existentes, estão disponíveis aqueles que utilizam metodologias fundamentadas na mecânica clássica. Estas metodologias empregam parâmetros empíricos e realizam cálculos matemáticos de menor complexidade em relação aos outros métodos existentes, de maneira que exigem menor poder de processamento das máquinas. Esta metodologia é conhecida como Mecânica Molecular, que considera as moléculas simplesmente como um conjunto de átomos conectados, sendo desprezados os efeitos eletrônicos nos sistemas químicos (LEWARS, 2003). Porém, devido à simplicidade destes modelos, são verificadas grandes limitações em suas aplicações (LEAL *et al.*, 2010).

Existem também os métodos fundamentados na mecânica quântica, que são empregados para a resolução da equação de Schrödinger ($\hat{H}\Psi = E\Psi$). Nestes métodos, conhecidos como métodos de estrutura eletrônica, diferentemente da Mecânica Molecular, o efeito eletrônico é considerado como um dos principais fatores para os cálculos (LEAL *et al.*, 2010).

Para os modelos de estrutura eletrônica, existem dois principais tipos de aproximação utilizados: os métodos semi-empíricos e os métodos *ab initio*. Embora ambos tenham como base a utilização de aproximações para a resolução das equações da mecânica quântica, existem importantes diferenças entre eles. Os métodos semi-empíricos possuem alguns valores parametrizados, com hamiltoniano simplificado e com menor custo computacional. Já os métodos *ab initio*, partem do cálculo de todos os parâmetros, garantindo maior rigor e abolindo a utilização de valores empíricos. Porém, como consequência, estes últimos apresentam um custo computacional bem maior (CRAMER, 2002; LEWARS, 2003).

Os métodos de mecânica molecular e de mecânica quântica constituem, portanto, as duas principais vertentes das teorias de cálculos de química computacional.

1.4.1 - Mecânica Molecular

O modelo de mecânica molecular considera uma molécula como um conjunto de esferas (correspondendo aos átomos) unidas por molas (correspondendo às ligações químicas). As principais influências no valor das energias potenciais das moléculas, portanto, são atribuídas à resistência destas molas (das ligações químicas) ao estiramento, à compressão, à flexão e à torção, sendo empregadas equações para cálculos de energia e para a determinação de parâmetros moleculares, tais como comprimento de ligação, ângulo de ligação e ângulo diedro. Além destas influências, são quantificadas as atrações e repulsões entre os próprios átomos em uma molécula (LEWARS, 2003).

O emprego da parametrização de certas propriedades para a simplificação de cálculos teóricos é viável devido à permanência de propriedades associadas a certos conjuntos de átomos, mesmo em sistemas diferentes. Isto pode ser observado quando o elemento químico e a hibridação são os mesmos em ambas as situações. Uma vez que valores empíricos de diversas propriedades podem ser encontrados facilmente na literatura química, os mesmos são empregados no desenvolvimento dos modelos de Mecânica Molecular, conhecidos como Campos de Força. Com esta metodologia pode-se determinar valores de energia considerando-se desvios na estrutura molecular a partir de valores padrões (SANT'ANNA, 2009).

Na prática, uma rotina muito comum é a construção de superfícies de energia potencial pertinentes a uma molécula em suas diferentes conformações. Para a construção desses diagramas, é realizada uma rotação em torno das ligações simples, variando-se ângulos diedros geralmente em intervalos de 30° , cobrindo uma rotação completa em torno de cada ligação. Quanto menores forem as repulsões inter-atômicas e as tensões angulares resultantes das rotações, menor será a energia potencial atribuída a uma determinada conformação de uma molécula.

Para a quantificação das energias moleculares, são empregadas equações matemáticas como a apresentada abaixo, tendo-se como

variáveis os parâmetros que influem no valor da energia potencial inerente a uma molécula.

$$E = \sum_{\text{ligações}} E_{\text{estiramento}} + \sum_{\text{ângulos}} E_{\text{deformação}} + \sum_{\text{diedros}} E_{\text{torção}} + \sum_{\text{átomos não ligados}} E_{\text{interação}}$$

No primeiro termo, relativo ao estiramento das ligações, é contabilizada a energia referente às alterações no comprimento das ligações químicas em relação ao seu estado de equilíbrio, sendo este considerado como um ponto zero de energia potencial. O segundo termo está relacionado com a variação de energia causada pelas modificações nas tensões angulares geradas a partir da deformação dos ângulos formados entre as ligações de átomos adjacentes. A energia é aproximadamente uma função quadrática da alteração dessas propriedades.

O terceiro termo é referente à energia torcional dos ângulos diedros, formados pelas ligações sequenciais entre quatro átomos distintos. Neste caso, a energia varia em função da resistência à rotação da ligação química em relação ao seu estado de equilíbrio, e o diagrama de energia é uma curva periódica, oscilando em função do ângulo diedro.

Por fim, o último termo se refere à energia da interação entre átomos que não se encontram diretamente ligados, mas sim separados por, pelo menos, dois outros átomos, sendo chamados de átomos não ligados. Nesta interação, os dois átomos em questão atraem-se mutuamente até um ponto de energia potencial mínima. A partir deste ponto, ao ocorrer mais aproximação entre estes núcleos atômicos, ocorrerá uma repulsão entre os mesmos, com elevação brusca na energia potencial.

A partir do estabelecimento destes termos na equação matemática, pode ser realizada uma parametrização de valores, usando-se dados determinados experimentalmente ou por meio de cálculos *ab initio*. Parâmetros como as constantes de força e de tensões angulares de ligações químicas são padronizados e, assim, contribuem para a redução do custo computacional dos métodos de Mecânica Molecular.

Com todas estas peculiaridades, os métodos de mecânica molecular possuem um vasto número de aplicações em rotinas de investigação

química, sendo viável sua aplicação inclusive para moléculas com grande número de átomos. Atualmente, uma importante aplicação da técnica está na pré-otimização de geometrias moleculares para a realização de cálculos *ab initio*, que pode fornecer também valores de energias e propriedades químicas do composto otimizado. Sem dúvidas, é notável a importância destes métodos no acompanhamento de procedimentos de sínteses orgânicas, que fornecem importantes características sobre as substâncias e suas reatividades.

Além destas aplicações, esses métodos são utilizados para gerar funções de energia potencial para cálculos de dinâmica molecular e, com menor frequência, para cálculos de geometria e energia de estados de transição (LEWARS, 2003).

1.4.2 - Mecânica quântica

A ocorrência de muitas descobertas científicas contribuiu, significativamente, para o desenvolvimento da teoria quântica. As pesquisas de Max Planck datadas de 1900, que levaram à Lei de Planck, para as radiações do corpo negro, culminaram no estabelecimento dos princípios de quantização da energia e foram o ponto de partida para uma série de outras constatações no campo da mecânica quântica.

Em seguida, Albert Einstein, empregando os princípios de quantização da energia propostos por Planck, propôs a quantização da radiação eletromagnética, explicando o efeito fotoelétrico. Estas descobertas causaram grande especulação no meio científico e trouxeram inovações tecnológicas para a sociedade contemporânea.

A partir do aprimoramento destes conhecimentos foi possível a concepção, mais tarde, da existência do dualismo partícula-onda pertinente ao comportamento de partículas como o elétron. A luz ou até mesmo partículas materiais como os elétrons, que, embora se propaguem como ondas, possuem comportamento de partículas quando são emitidas ou absorvidas. Essa constitui provavelmente a constatação mais fundamental da teoria quântica (LEWARS, 2003; ALCÁCER, 2007).

Com a evolução do conhecimento dos aspectos quânticos da matéria, surgiram pesquisas inovadoras relativas às propriedades atômicas. O modelo atômico proposto por Niels Böhr, por exemplo, emprega princípios da quantização de energia proposta por Planck, sugerindo uma explicação para a descontinuidade no espectro do átomo de hidrogênio.

Embora tenha obtido sucesso na explicação de alguns fenômenos em nível atômico, o modelo de Böhr é considerado atualmente um modelo semi-clássico, por acrescentar ao tratamento convencional do átomo, fundamentado na mecânica clássica, a condição de quantização do momento angular orbital atômico, o que não representa uma descrição quantum-mecânica completa. Porém, o modelo de Böhr é considerado ainda uma grande evolução da teoria atômica para a sua época, o que vem assegurar a sua importância histórica (EISBERG, 1979).

As inovações científicas subsequentes são provenientes da teoria de Louis De Broglie, que forneceram argumentos concretos para uma explicação dos estados discretos de energia, propostos por Bohr.

Os conhecimentos desenvolvidos até a teoria de De Broglie constituem a base da chamada “Antiga Teoria dos Quanta ou Mecânica Quântica Antiga”, que explicava muitos fenômenos até então incompreendidos, mas falhava na explicação de fenômenos mais abrangentes, no que se refere a aspectos eletrônicos dos átomos. Após estes trabalhos pioneiros, novas pesquisas relacionadas à teoria quântica surgiram, como a mecânica ondulatória de Schrödinger, originando, assim, o que ficou conhecido como Mecânica Quântica Moderna (EISBERG, 1979; HUSSEIN *et al.* 2001).

Schrödinger mostrou que, para descrever corretamente a energia de um sistema, seria necessária uma equação que incorporasse informações referentes ao comportamento ondulatório de todas as partículas do sistema. Para tanto, foi formulada uma equação capaz de determinar a energia total de um sistema, a qual é apresentada abaixo.

$$\hat{H}\Psi = E\Psi$$

Ao serem aplicados os operadores energia cinética e energia potencial (que formam o operador Hamiltoniano, \hat{H}) nesta equação, obtém-se como resultado a própria função de onda multiplicada pela energia total do sistema. Porém, devido à complexidade da resolução desta equação, foi necessário o desenvolvimento de uma série de aproximações para possibilitar a aplicação da mesma a sistemas de interesse (SANT'ANA, 2009).

A forma típica do operador Hamiltoniano para a aplicação em cálculos computacionais leva em conta cinco contribuições para a energia total de um sistema: a energia cinética dos elétrons e dos núcleos, a atração dos elétrons aos núcleos e as repulsões intereletrônica e internuclear. Essas variáveis estão conjuntamente relacionadas na equação abaixo (CRAMER, 2002).

$$H = - \sum_i \frac{\hbar^2}{2m_e} \nabla^2 - \sum_k \frac{\hbar^2}{2m_k} \nabla^2 + \sum_i \sum_k \frac{e^2 Z_k}{r_{ik}} + \sum_{i < j} \frac{e^2}{r_{ij}} + \sum_{k < l} \frac{e^2 Z_k Z_l}{r_{kl}}$$

na equação \hbar é a constante de Planck dividida por 2π , e é a carga do elétron, m_e é a massa do elétron, m_k é a massa do núcleo k , ∇^2 é o operador Laplaciano, Z é o número atômico e r_{ab} é a distância entre as partículas a e b .

Uma das aproximações mais fundamentais da mecânica quântica é a de Born-Oppenheimer, que consiste no desacoplamento entre o movimento dos elétrons e do núcleo. Por ser a massa do núcleo muito maior que a massa dos elétrons, sua velocidade é proporcionalmente menor, o que permite considerar que os elétrons movem-se em um campo fixo formado pelos núcleos. Assim, o termo correspondente à energia cinética dos núcleos pode ser desprezado e a energia potencial de repulsão núcleo-núcleo considerada como constante (SANT'ANA, 2009).

Por mais que essa simplificação seja considerada, a solução exata da equação de Schödinger só é possível para sistemas monoelétrônicos, sendo necessário recorrer a outras aproximações, como o método de Hartree-Fock,

o método de Hartree-Fock-Roothaan e o método DFT (Density Functional Theory – Teoria do Funcional de Densidade).

1.4.3 - Aproximação de Hartree-Fock

Dentre os diversos métodos utilizados atualmente para cálculo de estrutura molecular, o mais popular é o método de Hartree-Fock (HF). Além de fornecer uma solução aproximada da equação de onda para sistemas multieletrônicos, o método é considerado um ponto de partida para diferentes metodologias de cálculos quânticos. Fornece as bases conceituais para a implementação de métodos semi-empíricos, nos quais são adicionadas aproximações, incluídas com o propósito de reduzir o custo computacional e de outros métodos de estrutura eletrônica onde à solução HF são acrescentadas correções que permitem maior aproximação da solução exata (SZABO, 1996; MORGON, 2007).

No modelo de Hartree-Fock cada elétron é considerado imerso em um campo médio dos outros elétrons, não assumindo que eles evitem uns aos outros. Assim, em 1927, Hartree propôs que a função de onda eletrônica poderia ser escrita como um produto de funções de onda monoelétrônicas e ortogonais, de tal modo que cada elétron interage com o potencial médio formado pelos núcleos fixos e por todos os outros elétrons do sistema, como descrito na equação a seguir:

$$\Psi_R(\mathbf{r}) = \prod_i \phi_i(\mathbf{r}_i)$$

onde $\Psi_R(\mathbf{r})$ é uma função de onda eletrônica total do sistema e as $\phi_i(\mathbf{r}_i)$'s representam as funções de onda monoelétrônicas e independentes, as quais são funções das coordenadas espaciais e de spin de cada um dos n elétrons (CRAMER, 2002; LEWARS, 2003).

Acrescentando a estes conceitos o princípio da indistinguibilidade, que postula que a função de onda para um sistema multieletrônico seja antissimétrica perante a troca das coordenadas de dois elétrons, é definida a equação abaixo, que expande a função de onda eletrônica num conjunto completo de funções determinantis, conhecidas como determinantes de

Slater, a qual garante a antissimetria, que é uma característica dos determinantes.

$$\Phi_0 = \frac{1}{\sqrt{n!}} \det |\chi_1(\mathbf{x}_1) \chi_2(\mathbf{x}_2) \dots \chi_n(\mathbf{x}_n)|$$

Nesta expressão, os χ 's são funções das coordenadas espaciais e de spin de um único elétron, chamadas spin-orbitais. Admitindo que os χ 's são ortonormais, o fator $1/\sqrt{n!}$ é uma constante de normalização para Φ_0 .

A simplificação resultante da aproximação por um determinante único é a substituição do problema de se encontrar uma função de onda, que depende das coordenadas de N elétrons, pelo problema de se encontrar N funções de onda de um elétron (os spins-orbitais moleculares) (MORGON, 2007).

$$\Phi_0 = \frac{1}{\sqrt{n!}} \det (A')$$

Assim, a função total para um sistema molecular pode ser escrita como um produto de funções de onda monoelétrônicas, os quais são escritos como uma combinação linear de orbitais atômicos (CLOA).

Porém, considerando a correlação entre os movimentos eletrônicos existente nos sistemas reais, que minimiza a repulsão intereletrônica, novas equações foram desenvolvidas nos métodos pós-Hartree-Fock, como os baseados na teoria da perturbação de Møller-Plesset (MPn) (SANT'ANA, 2009).

1.4.4 - Teoria do Funcional de Densidade (DFT)

A Teoria do Funcional de Densidade emprega a densidade eletrônica - $\rho(r)$ como parâmetro fundamental, sendo esta utilizada na descrição da distribuição de carga em uma molécula (MORGON, 1995). Nessa teoria, a energia total de um sistema, incluindo todas as interações (troca e correlação), é um funcional único desta propriedade, e o mínimo desse funcional é a energia do estado fundamental (ALCÁCER, 2007).

A densidade eletrônica é considerada como um parâmetro de características mais concretas que, sendo adotada como variável mecânico-quântica, permite a obtenção de conceitos que exigem menor nível de abstração, ao contrário do que ocorre nos modelos que empregam a função de onda multieletrônica total, presentes em métodos de estrutura eletrônica para a resolução da equação de Schrödinger (MORGON, 1995).

O interesse pelos métodos DFT reside nos seus aspectos práticos. Em princípio, a função de onda para um sistema com N elétrons, que é uma função de 4N coordenadas (3N coordenadas espaciais e N coordenadas de spin) pode ser substituída pela densidade eletrônica, que é função apenas das três coordenadas espaciais (LEWARS, 2003; ALCÁCER, 2007). Porém, embora ocorra, de fato, uma simplificação dos cálculos a partir destes aperfeiçoamentos, nas derivações do funcional de densidade não ocorre nenhum ajustamento de parâmetros ou utilização de dados empíricos, sendo considerada uma teoria de natureza *ab initio*. Com estas características, o método permite a realização de cálculos com um custo computacional bem menor em relação a outros métodos (MORGON, 1995).

Quanto a aspectos matemáticos, por ser a energia de uma molécula um funcional da densidade eletrônica, e sendo esta, por sua vez, dependente das coordenadas espaciais x, y e z, pode-se escrever:

$$\text{Densidade eletrônica} = \rho(x,y,z)$$

$$\text{Energia} = F[\rho(x, y, z)]$$

onde o objetivo torna-se a determinação do valor de F, sendo necessárias algumas aproximações para obtenção deste termo. É a partir das várias formas diferentes de aproximação do funcional que surgem os diversos métodos de DFT.

Em 1960, Hohenberg e Khon usaram o Teorema de Thomas-Fermi para desenvolver uma versão mais detalhada da Teoria do Funcional de Densidade. A partir destes princípios, algumas adaptações foram realizadas por Khon e Sham, que descreveram a matemática da densidade de elétrons e suas correlações posteriores com a energia, a qual pode ser apresentada na sua versão mais simples da seguinte forma:

$$E_{\text{dft}}[\rho] = T[\rho] + E_{\text{ne}}[\rho] + J[\rho] + E_{\text{xc}}[\rho]$$

onde E_{dft} é a energia do sistema, T é a energia cinética dos elétrons, E_{ne} é a energia de atração entre núcleo e elétron, J é a energia de repulsão elétron-elétron e E_{xc} é a energia de troca-correlação elétron-elétron (GOTWALS, 2007; RAMACHANDRAN, 2008).

Assim, empregando-se conceitos matemáticos mais avançados, a energia do estado fundamental de um sistema multieletrônico sob um dado potencial externo $V(r)$ pode ser escrita como:

$$E_v[\rho(r)] = \int v(r) \rho(r) dr + F[\rho]$$

onde F é denominado de funcional universal de ρ , que independe do funcional externo $v(\rho)$. Fazendo-se a substituição do funcional $F[\rho]$ pela soma dos funcionais de energia cinética $T[\rho]$ e de repulsão eletrônica $V_{\text{ee}}[\rho]$ a energia eletrônica total torna-se:

$$E_v[\rho(r)] = \int v(r) \rho(r) dr + T[\rho] + V_{\text{ee}}[\rho]$$

Existem vários modelos para representar os diferentes componentes da equação acima, resultando nos diferentes funcionais.

1.4.5 - Funcionais de densidade

A partir do desenvolvimento da Teoria do Funcional de Onda (WFT) e da Teoria do Funcional de Densidade (DFT), emergiu uma nova linha de pesquisa de grande relevância, que consiste na implementação de novos funcionais para a realização de cálculos teóricos de sistemas químicos. Esses novos funcionais possibilitam o emprego dessas teorias em cálculos de propriedades de diversos sistemas (ZHAO *et al.*, 2004).

Em resultados de publicações recentes foi constatado que, dentre os funcionais testados para cálculos de potenciais de redução, os métodos mPWB1K e B3LYP foram os que apresentaram melhores resultados (ZHAO

et al., 2004). Portanto, estes métodos foram adotados no presente trabalho, com o intuito de determinar os potenciais de redução dos análogos aos rubrolídeos em estudo.

O funcional híbrido (HF/DFT) B3LYP é um dos funcionais mais populares atualmente (ZHAO *et al.*, 2008; ZHANG *et al.*, 2010). Embora o mesmo possa apresentar limitações em alguns cálculos específicos, este funcional é bastante versátil, apresentando resultados satisfatórios para muitos sistemas de interesse (ZHANG *et al.*, 2010).

A denominação B3LYP é proveniente das letras iniciais dos nomes dos cientistas que contribuíram com algum parâmetro da implementação do método, referenciando os cientistas Becke, Lee, Yang e Parr. Este funcional leva em consideração nos cálculos uma combinação ponderada entre a teoria de Hartree Fock e a teoria de troca e correlação de DFT. A equação matemática que representa essa combinação ponderada dos termos no funcional B3LYP, que é empregada nos cálculos de energia, está apresentada abaixo, onde os termos E_x correspondem aos operadores de troca e os termos E_c referem-se aos operadores de correlação inter-eletrônica (HERTWIG *et al.*, 1997):

$$E_{B3LYP} = 0,2E_{HF} + 0,8E_x^{Slater} + E_x^{B88} + 0,81E_c^{LYP} + 0,19E_c^{VWN}$$

O método MPWB1K é baseado nas modificações do funcional de troca por Perdew e Wang (mPW) e no funcional de correlação de Becke. Como apresentado na literatura, este funcional apresenta bons resultados para cálculos de propriedades termoquímicas, o que é muito importante neste trabalho, uma vez que o cálculo destas propriedades é essencial para a determinação dos potenciais de redução (ZHAO *et al.*, 2004).

Para este método, a equação matemática que representa a combinação Fock-Kohn-Sham está descrita abaixo:

$$E = E^H + (44/100) E^{HFE} + [1 - 44/100] (E^{SE} + E^{GCE}) + E^{Cor}$$

onde: E^H é o operador de Hartree

E^{HFE} é o operador de troca de Hartree-Fock

44/100 é o percentual de troca de Hartre-Fock

E^{SE} Densidade local funcional para troca de Dirac-Slater

E^{GCE} é a correção do gradiente para funcional de troca

E^{Cor} é a correlação funcional total

1.4.6 – Estudo da relação quantitativa estrutura-atividade (QSAR)

O emprego das técnicas de QSAR permite uma análise da correlação entre as atividades biológicas de uma molécula e a sua estrutura química, objetivando-se estabelecer relações matemáticas simples para descrever e, conseqüentemente, prever uma dada propriedade para um conjunto de compostos, geralmente pertencentes a uma mesma família química. Desse modo, o estudo compreende também a definição de descritores moleculares capazes de caracterizar satisfatoriamente conjuntos moleculares diferentes e o tratamento estatístico que pode ser aplicado a esses descritores a fim de melhorar sua capacidade preditiva.

O estudo QSAR possibilita a determinação de propriedades químicas intimamente relacionadas com a distribuição das substâncias nos sistemas biológicos e com o mecanismo de ação dos mesmos, o que conduz a importantes informações para a elucidação desses fenômenos. Esta metodologia reduz os custos das pesquisas e direciona a síntese, permitindo a obtenção de novos compostos com propriedades químicas bem definidas e com maior potência biológica. Por estes motivos, esse é um ramo da química de grande interesse na atualidade, que possibilita o planejamento de substâncias bioativas com o auxílio de ferramentas computacionais (MARTINS, 2010).

Embora apenas nos dias atuais o emprego de técnicas de Química Teórica tenha alcançado grande êxito, os fundamentos dessas técnicas, incluindo os de QSAR, foram desenvolvidos há muitas décadas. O que veio potencializar estes estudos, portanto, foi o advento de computadores, com capacidades de processamento cada vez maiores (BELL *et al.*, 2007).

Ao final do século XIX, por exemplo, foram realizadas pesquisas que buscavam relacionar as estruturas químicas com propriedades biológicas. A partir disso, estudos como os de Meyer e Overton estabeleceram relações

lineares entre a ação narcótica de alguns compostos orgânicos e uma distribuição de coeficientes de partição em água e em lipídeos, descrevendo um parâmetro que pode ser considerado como um precursor do atual log P, o coeficiente de partição octanol-água.

A partir destes estudos, surgiram muitas pesquisas relacionadas ao tema, com análises do comportamento de diversas propriedades (solubilidade em água, partição, capilaridade e pressão de vapor) em relação à atividade tóxica de diferentes séries homólogas de compostos.

Por mais que estes procedimentos sejam considerados como as raízes do atual QSAR, foi apenas no final da década de 30 que Hammett propôs o primeiro procedimento metodológico relacionado à análise de estrutura-atividade. Foi verificado que havia uma correlação entre as constantes de equilíbrio de ionização dos ácidos benzóicos *meta* e *para* substituídos, o que levou à definição da chamada constante de Hammett. Este foi identificado como um importante descritor, capaz de caracterizar a atividade de muitos conjuntos de moléculas, e sua abordagem influenciou na proposição de novos descritores (MARTINS, 2010).

Grande impulso nas pesquisas voltadas para o desenvolvimento de compostos bioativos ocorreu em 1964, quando Hansch e Fujita propuseram um método voltado para o estudo de relações quantitativas entre estrutura química e atividade biológica (MASUNARI *et al.*, 2006).

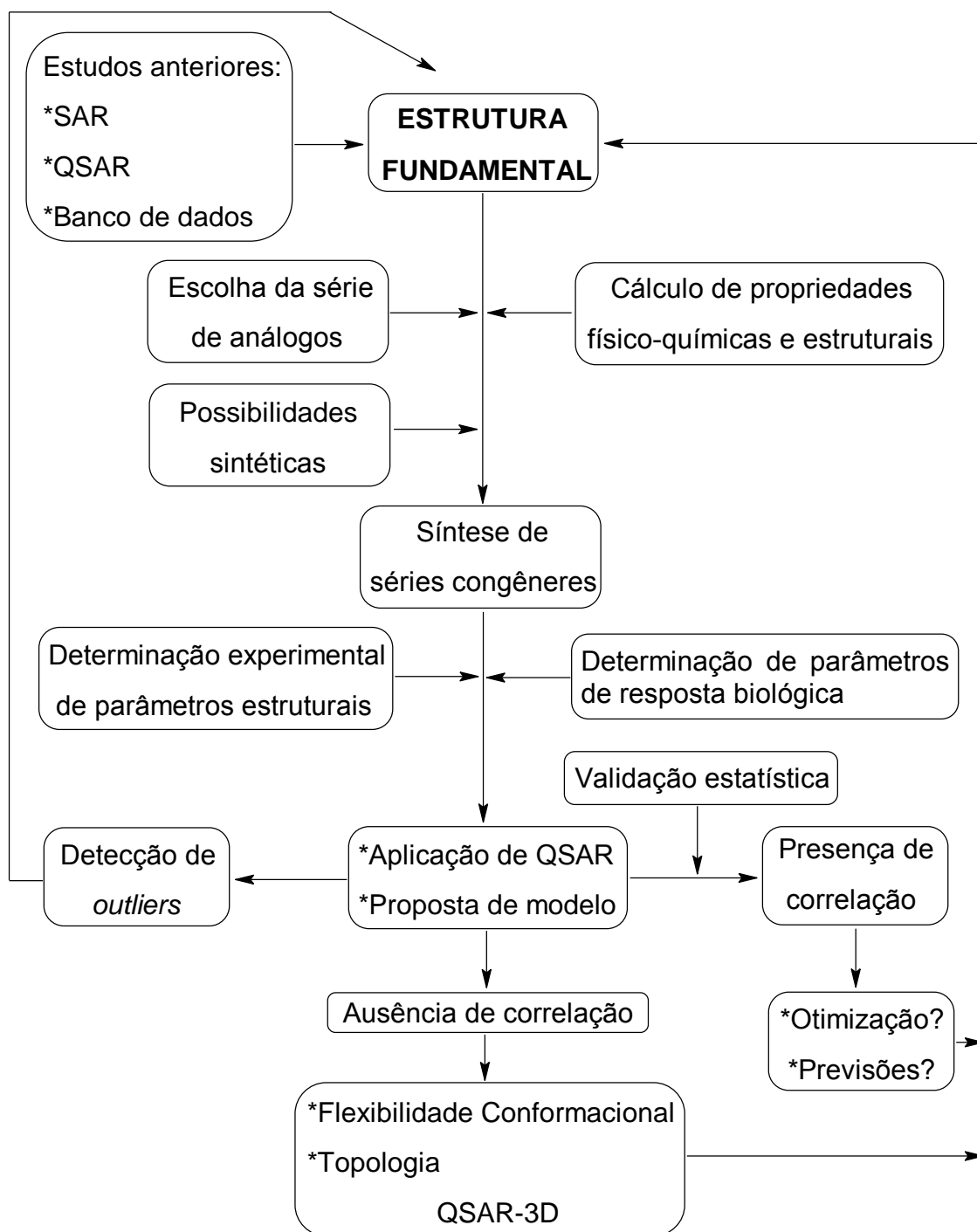
Com o desenvolvimento de pesquisas sobre a atuação das substâncias químicas nos sistemas biológicos, foi constatado que as principais classes de propriedades físicas e químicas relevantes para o estudo destes sistemas são relacionadas à distribuição eletrônica, hidrofobicidade e estereoquímica. Para a análise deste conjunto de propriedades são calculados diversos parâmetros como: polaridade, potencial de ionização e constante de Hammett de substituintes " σ " nos estudos da distribuição eletrônica; coeficiente de partição (P) e constante de hidrofobicidade do substituinte (π) para estudos relativos à hidrofobicidade e Fator de Taft (E_s), Refratividade Molar (MR) e parâmetros estéricos de Verloop, para estudos voltados à estereoquímica. O principal foco da pesquisa nesta área é voltado para a análise da influência destes fatores na potência biológica dos compostos (TAVARES, 2004).

A análise de Hansch-Fujita aplica-se em estudos de séries de compostos pertencentes, geralmente, a uma mesma família de compostos químicos, sendo que tais estruturas diferem-se entre si por variações em seus grupos substituintes. Neste modelo há a correlação entre valores de atividade biológica de séries de compostos com suas respectivas propriedades físico-químicas, na tentativa de identificar e caracterizar a influência de cada fator físico-químico envolvido no desencadeamento da atividade biológica. A correlação pode se dar por regressão linear, regressão linear múltipla ou regressão não-linear.

Quanto ao estabelecimento dos modelos, é importante ressaltar que a proposição e a validação das equações matemáticas que correlacionam estrutura química e atividade biológica são regidas por métodos estatísticos rigorosos, de maneira a garantir a consistência matemática dos dados. Para tanto, parâmetros matemáticos tais como coeficiente de correlação (r), desvio-padrão (s), variância (s^2), teste F de Fisher (F) e coeficiente de validação cruzada (Q) são determinados precisamente para garantir a fidelidade do modelo (GAUDIO *et al.*, 2001).

Embora diversos estudos complementares ao modelo clássico de QSAR de Hansch-Fujita tenham sido desenvolvidos, este é ainda muito utilizado, sendo útil na realização de estudos QSAR multidimensionais (QSAR-3D e QSAR-4D). Assim, pode-se afirmar que estudos realizados em QSAR clássico constituem uma base para a aplicação complementar de técnicas em outros níveis de complexidade. Como principais vantagens da metodologia proposta por Hansch-Fujita tem-se a predição da atividade biológica de compostos análogos desconhecidos ainda e a potencialização de propriedades de interesse (MASUNARI *et al.*, 2006).

A partir do conjunto de conhecimentos e da diversidade de técnicas disponíveis atualmente, o desenvolvimento de novas substâncias bioativas pode ser orientada como no planejamento sintético mostrado no Esquema 5 (AMARAL *et al.*, 2002).



Esquema 3. Planejamento de compostos biologicamente ativos (AMARAL *et al.*, 2002).

- **O modelo linear**

Um modelo matemático pode ser empregado para representar a tendência observada na resposta de um sistema biológico. Ao construir modelos que correlacionam uma única propriedade físico-química com a atividade biológica, Hansch encontrou uma equação equivalente a um modelo linear simples. Nestas correlações foram empregadas propriedades como o Log P, o coeficiente de partição octanol-água, e a potência biológica representada pelo termo Log 1/C, em que C é a concentração molar em que o composto desempenha determinado efeito biológico.

$$\text{Log}1/C = a\text{Log}P + b$$

(modelo de Hansch para correlação linear simples)

$$y = \beta_1 x_1 + e$$

(modelo de regressão linear simples)

Ao avançarem em seus trabalhos, Hansch e Fujita correlacionaram o valor da atividade biológica de compostos orgânicos a um número maior de parâmetros físico-químicos moleculares, considerando-se haver uma contribuição relativa linear e aditiva de cada parâmetro, o que caracteriza um modelo linear múltiplo, como disposto nas equações abaixo:

$$AB = a\pi + b\sigma + cEs + d$$

(modelo linear de Hansch para correlação com múltiplas propriedades)

$$y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_i x_i, \text{ com } i = 1, \dots, n$$

(modelo de regressão linear múltipla)

onde AB é a atividade biológica em questão, os parâmetros σ , π e Es são constantes de substituintes referentes aos efeitos eletrônico, hidrofóbico e espacial, respectivamente. Os termos a, b, c e d são constantes determinadas pela análise de regressão para o conjunto de dados.

Para a equação que ficou conhecida como Análise de Hansch, o termo AB do modelo de regressão linear múltiplo foi substituído por Log 1/C. O termo π é substituído por Log P, o coeficiente de partição octanol-água, obtendo-se o modelo apresentado abaixo (TAVARES, 2004):

$$\text{Log } 1/C = a \text{ Log } P + b\sigma + cEs + d$$

- **O modelo parabólico**

Embora o modelo linear tenha sido eficiente para equacionar a relação linear que ocorre entre parâmetros moleculares e uma determinada resposta biológica, Hansch propôs uma extensão do modelo linear para o modelo parabólico. Essa proposta vem da constatação de que a correlação entre as variáveis não assume a linearidade de maneira indefinida, apresentando certos limites.

Tomando como exemplo parâmetros hidrofóbicos, pode-se constatar que o modelo parabólico representa mais adequadamente o crescimento da atividade biológica que é favorecida pelo aumento na hidrofobicidade. Embora o aumento na hidrofobicidade seja favorável, este atingirá um ponto máximo e, a partir de então, o aumento nesta propriedade físico-química provocaria um decréscimo na resposta biológica, o que comprova o perfil parabólico do modelo descrito abaixo.

$$\text{Log } 1/C = a (\text{Log } P)^2 + b \text{ log } P + c \sigma + d Es + e$$

onde os termos Log 1/C e Log P representam a potência biológica e o coeficiente de partição octanol-água. Os termos a, b, c, d e e são constantes determinadas pela análise de regressão linear e os parâmetros σ e Es são as constantes de substituintes referentes aos efeitos eletrônico e estérico.

- **O modelo bilinear**

Além dos modelos linear e parabólico, implementados para estudos com diferentes tendências e variáveis, foi definido também outro modelo que

apresenta ajustamento ainda maior às determinações experimentais de certos processos biológicos. Kubinyi, em suas pesquisas na década de 70, observou que, como no modelo parabólico, as propriedades realmente possuem um limite máximo, a partir do qual o aumento nessa propriedade induz a uma diminuição da potência biológica. Porém, constatou que o incremento nessa propriedade até alcançar este ponto ótimo corresponderia a uma relação linear. A partir destas constatações, foi desenvolvido o primeiro modelo bilinear, que tem apresentado melhor ajuste a conjuntos de dados experimentais como apresenta a equação abaixo.

$$\text{Log } 1/C = a \text{ Log}P - b \text{ Log} (\beta P + 1)$$

Este modelo apresenta portanto uma função de formato característico, sendo uma porção linear ascendente, de coeficiente angular (a) e uma porção linear descendente, de coeficiente angular (a-b), onde (b) é sempre maior que (a).

- **O software CODESSA e a construção dos modelos QSAR**

A construção dos modelos QSAR envolve o cálculo preciso de descritores moleculares e a validação estatística dos modelos obtidos com o emprego destes descritores, o que possibilita a seleção de propriedades que apresentam maior correlação com a atividade biológica de interesse e assegura a validade das equações como modelos matemáticos preditivos (GAUDIO *et al.*, 2001). O software CODESSA (COmparative DEscriptors for Statistical and Structure Analysis) é uma eficiente ferramenta utilizada na realização destes procedimentos (KATRITZKY *et al.*, 2004).

O emprego deste programa possibilita o cálculo de um grande número de descritores moleculares dos compostos de interesse, a partir das informações da geometria molecular, da estrutura eletrônica e das propriedades termodinâmicas previamente calculadas na etapa de otimização das diferentes geometrias moleculares (análise conformacional). Os cálculos destas propriedades são realizados empregando-se métodos semi-empíricos, com o software MOPAC (XIA *et al.*, 2008).

Dentre as principais classes de descritores gerados com o programa encontram-se os descritores constitucionais, topológicos, quânticos, geométricos, eletrostáticos e termodinâmicos (SEMICHEM, 2011).

Geradas essas informações, é construída uma matriz de dados pelo programa, contendo as atividades biológicas e o valor determinado dos descritores moleculares para cada composto analisado. A partir dessa matriz de dados é que são construídos os modelos QSAR, onde a eficiência biológica dos compostos é correlacionada com os valores encontrados para cada descritor molecular, de maneira a se obter diversos modelos matemáticos e possibilitar a definição do descritor molecular de maior correlação com a atividade (KATRITZKY et al., 2004).

Todos os modelos QSAR apresentados neste trabalho foram desenvolvidos com o emprego do software CODESSA. Nos capítulos a seguir serão comentados estes resultados.

1.5 – O emprego da voltametria cíclica no estudo de processos de oxidação-redução

A química eletroanalítica engloba um conjunto de técnicas analíticas quantitativas baseadas nas propriedades elétricas de soluções eletrolíticas. Estas técnicas constituem um grande avanço no campo da Química Analítica, uma vez que fornecem limites de detecção excepcionalmente baixos, gerando um grande número de informações sobre o sistema químico em estudo e apresentando um custo operacional relativamente baixo.

Dentre as técnicas eletroanalíticas existentes, destacam-se as de voltametria, que constituem um grupo de métodos nos quais os resultados são obtidos através de medidas de corrente em função do potencial aplicado no sistema em questão. Deste modo, as técnicas de voltametria são constantemente utilizadas pelos químicos para estudos fundamentais de processos de redução e de oxidação em diversas situações.

No caso específico da voltametria cíclica, a resposta da corrente de um eletrodo estacionário é excitada por um potencial de onda que varia, de forma linear, até que seja atingido um valor máximo e, neste ponto, a varredura seja invertida e o potencial volte ao valor mínimo, inicial. Os

valores de potencial máximo e de potencial mínimo são convencionalmente chamados de potenciais de inversão (SKOOG, 2002).

As técnicas eletroquímicas são, portanto, importantes para o desenvolvimento racional de substâncias que atuam em processos de transferência de elétrons, constituindo um novo campo de pesquisa, embora os mecanismos de ação que envolvam transferência de elétrons e espécies reativas de oxigênio tenham sido reconhecidos até mesmo para substâncias há muito conhecidas e de prolongada utilização clínica (HILLARD *et al.*, 2008).

Muitos processos fisiológicos importantes são baseados em reações de transferência de elétrons, envolvendo numerosas e sucessivas etapas de catálise enzimática (DE ABREU *et al.*, 2002; HILLARD *et al.*, 2008). Como exemplo, a respiração celular, onde se tem a conversão da energia biológica para a forma de ATP útil, ocorre pela cadeia mitocondrial da célula respiratória, envolvendo uma série de reações de oxi-redução (HILLARD *et al.*, 2008).

A partir dos potenciais de redução, obtidos pela aplicação da técnica de voltametria cíclica, objetivou-se estabelecer uma correlação entre estes valores e a potência biológica dos mesmos. Além desta análise, também foram realizados cálculos teóricos (DFT) dos potenciais de redução dos mesmos compostos. Este conjunto de dados permitiu que fosse investigada a influência de cada grupo substituinte sobre a atividade biológica das substâncias estudadas.

2 - OBJETIVOS

2.1 – Objetivos gerais

Realização de estudos teóricos de compostos fitotóxicos análogos aos rubrolídeos empregando-se métodos semi-empíricos e DFT, com o propósito de determinar propriedades eletrônicas moleculares que estejam correlacionadas com a atividade biológica. A partir de informações provenientes dos cálculos teóricos e dos ensaios biológicos, identificar a correlação entre as estruturas moleculares e as respectivas potências biológicas. Além disso, determinar, por voltametria cíclica, os potenciais de redução das substâncias em estudo e a correlação entre estes potenciais e a fitotoxicidade.

2.2 – Objetivos específicos

Efetuar a análise conformacional dos rubrolídeos empregando o método semi-empírico AM1 do software SPARTAN'06. A partir dos dados obtidos nesta etapa inicial, calcular, empregando-se o software CODESSA, os descritores moleculares, que são utilizados para a construção dos modelos QSAR, permitindo a identificação dos descritores que apresentam maior correlação com a atividade biológica. Explorar a equação matemática que melhor descreva quantitativamente e qualitativamente a potência biológica. Efetuar a otimização de geometria das conformações de menor energia das moléculas utilizando o software GAUSSIAN 03W, empregando a metodologia DFT nos níveis B3LYP/6-31g(d,p) e mPWB1K/6-31+g(d,p). Determinar os potenciais de redução das substâncias em estudo a partir das propriedades físico-químicas obtidas nos cálculos. Determinar, experimentalmente, os potenciais de redução, utilizando a técnica de voltametria cíclica.

3 - MATERIAIS E MÉTODOS

Todos os estudos do presente trabalho foram voltados para a análise do conjunto de substâncias análogas aos rubrolídeos, mostradas na Figura 8.

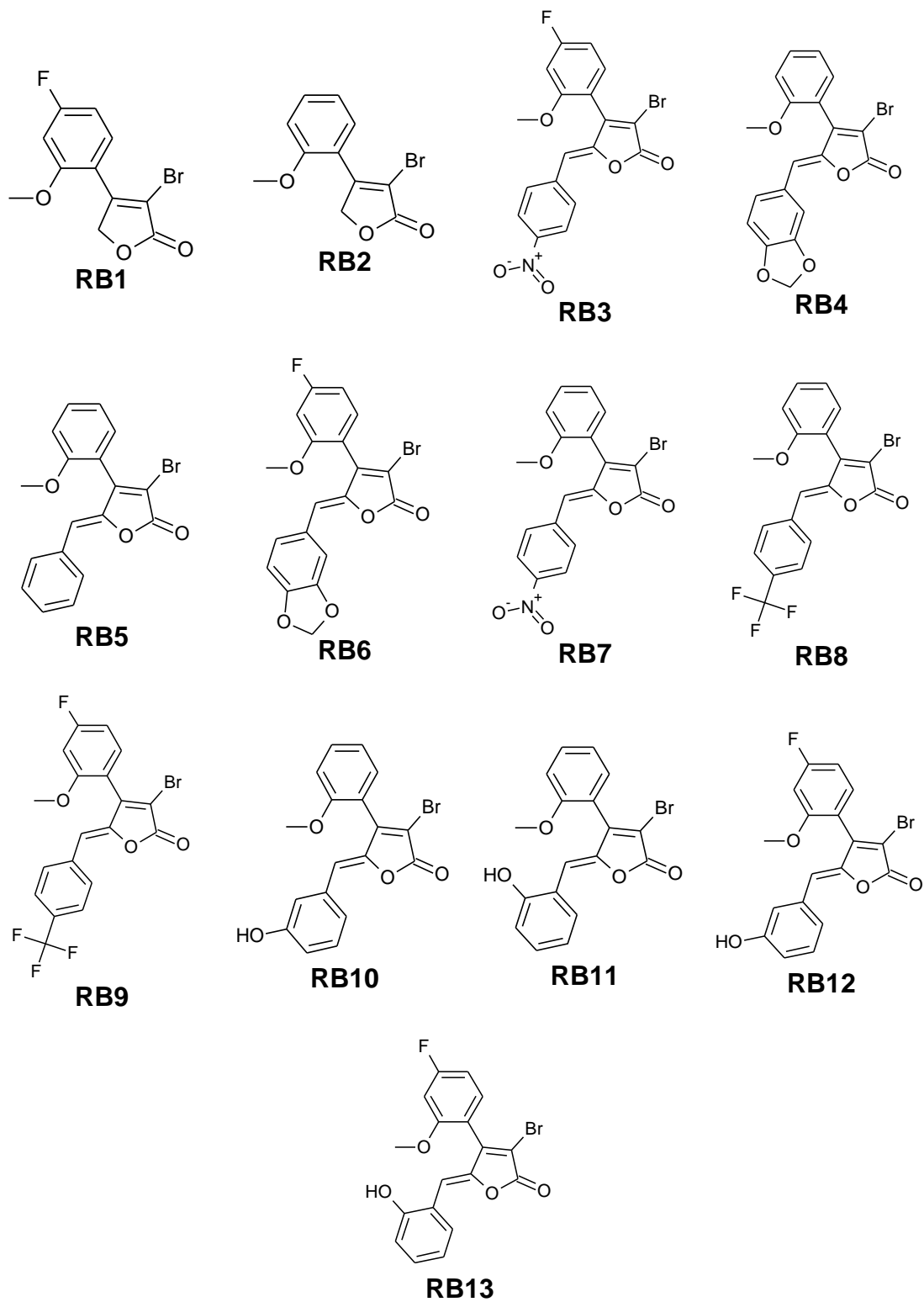


Figura 8. Estrutura dos rubrolídeos RB1 a RB13.

Estes compostos foram empregados nos testes biológicos realizados na Universidade de Ferrara, Itália, tendo sido avaliada a eficiência dos mesmos na inibição, *in vitro*, da reação de Hill, o que indica a capacidade de cada composto de inibir o transporte de elétrons no fotossistema II da fotossíntese. Esses experimentos foram realizados com cloroplastos ativos isolados de pepino, e ferricianeto de potássio foi utilizado como acceptor não biológico de elétrons. Os dados obtidos nesses ensaios biológicos foram empregados no presente trabalho para a construção dos modelos QSAR conforme Tabela 2.

Tabela 1. Valores de IC_{50} e de $\log 1/IC_{50}$ determinados nos ensaios biológicos

Composto	IC_{50} (μM)	Log $1/IC_{50}$
RB1	--	--
RB2	--	--
RB3	1,1 +/- 0,2	5,96
RB4	39,5 +/- 8,6	4,40
RB5	20,5 +/- 5,2	4,69
RB6	12,6 +/- 0,9	4,90
RB7	1,3 +/- 0,3	5,89
RB8	8,1 +/- 2,1	5,09
RB9	3,5 +/- 0,4	5,46
RB10	> 1000	--
RB11	12,6 +/- 1,2	4,90
RB12	9,2 +/- 4,7	5,04
RB13	5,9 +/- 0,9	5,54

3.1 - Cálculos computacionais

Os cálculos foram realizados no Laboratório de Química Computacional do Departamento de Química Inorgânica do Instituto de Química da Universidade Federal Fluminense. Para a realização dos mesmos foram utilizados diferentes computadores AMD e Intel (AMD Athlon(tm) 64, AMD Athlon(tm) 64 x 2 dual core e Intel Core 2 Quad).

Para a realização dos cálculos semi-empíricos foram utilizados os softwares MOPAC (OPENMOPAC, 2011) e SPARTAN'06 (WAVEFUN, 2011), enquanto o software GAUSSIAN 03W (FRISCH *et al.*, 2003) foi utilizado para a realização dos cálculos de DFT. Os modelos QSAR foram obtidos com o software CODESSA (KATRITZKY *et al.*, 2007).

3.1.1 - Cálculos semi-empíricos e estudo QSAR

O estudo QSAR foi realizado com os compostos descritos na Figura 8. Estes compostos possuem similaridades estruturais e suas atividades biológicas foram medidas seguindo um mesmo procedimento de ensaio biológico, em que os valores de IC₅₀ foram registrados em unidades logarítmicas.

O software SPARTAN' 06 foi utilizado para o “desenho” das estruturas moleculares e para a realização da análise conformacional dos rubrolídeos, usando a sub-rotina “conformer distribution”. Nesta etapa foram determinadas as conformações de menor energia, que foram empregadas na “criação” dos inputs para os demais cálculos computacionais.

Com o programa MOPAC 2006 foram realizados os cálculos semi-empíricos, fazendo uso das seguintes “key words” para o cálculo de otimização de geometria: AM1, PRECISE, XYZ, EF, ENPART, VECTORS, BONDS, PI e POLAR. Para o cálculo das funções termodinâmicas foi empregado o seguinte conjunto de “key words”: AM1, PRECISE, THERMO, ROT=1 e XYZ. Estes cálculos forneceram os valores de propriedades moleculares necessários para o estudo QSAR.

O procedimento para obtenção dos modelos matemáticos no estudo QSAR foi realizado com a utilização do pacote CODESSA – “Comprehensive Descriptors for Structural and Statistical Analysis” - para o cálculo dos descritores moleculares, sendo utilizados como dados de entrada os parâmetros obtidos com o MOPAC. Centenas de descritores moleculares foram calculados e, de posse também dos valores de IC₅₀ dos compostos, foi construída a matriz de dados para a execução dos procedimentos de regressão linear (KATRITSKY *et al.*, 2004). O método Heurístico foi empregado na pré-seleção dos descritores para a construção dos modelos

lineares, sendo empregados os seguintes parâmetros na construção dos modelos:

Número máximo de descritores por modelo: 1

Critério de significância do parâmetro: 0,01

Nível de alta correlação: 0,99

Nível de inter-correlação significativa: 0,8

Esse método, além de fornecer uma boa estimativa da qualidade da correlação dos dados, deriva diversos modelos de regressão, indicando aqueles que apresentam maior significância estatística (XIA *et al.*, 2008).

3.1.2 - Cálculos DFT e determinação dos potenciais de redução

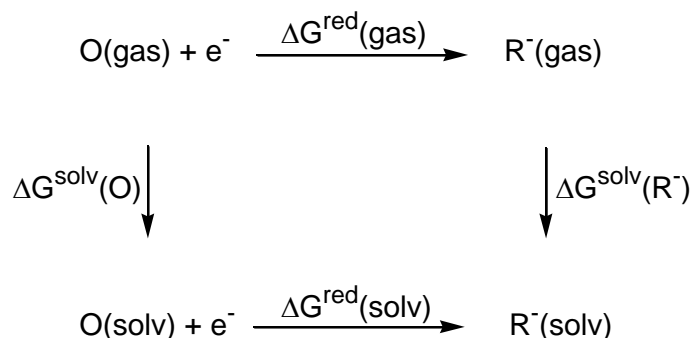
Tendo em vista que os análogos aos rubrolídeos atuam na inibição de processos de transferência de elétrons do fotossistema II, este trabalho fundamentou-se na análise das propriedades redutoras destes compostos. Portanto, com o intuito de quantificar a capacidade de redução destes compostos, foram calculados os potenciais de redução dos mesmos, empregando-se cálculos computacionais com o uso da metodologia DFT.

Os cálculos *ab initio* foram realizados com o programa GAUSSIAN 03W, fazendo uso dos seguintes conjuntos de bases sugeridos na literatura: mPWB1K/TZVP e B3LYP/6-31G(d,p). Nestes cálculos foram determinados os valores da variação da energia-livre de Gibbs para o processo de redução e para o processo de solvatação dos rubrolídeos. Os valores de energia-livre foram empregados na determinação dos potenciais de redução destas substâncias (ZUBATYUK *et al.*, 2009).

Para a realização destes cálculos foram utilizadas conformações de menores energias determinadas pela análise conformacional. Estas estruturas foram pré-otimizadas pelo método semi-empírico AM1 e foram utilizadas como input para a otimização de geometria pela metodologia DFT.

Inicialmente, para calcular os potenciais de redução dos rubrolídeos, foram realizados os cálculos para a obtenção da energia-livre de Gibbs para o processo de redução dos rubrolídeos (ΔG^{red}), com o emprego do ciclo

termodinâmico descrito a seguir (Esquema 4). Como pode ser observado no esquema, duas são etapas necessárias para o cálculo do parâmetro ΔG^{red} : cálculo da energia-livre de redução em fase gás e cálculo da energia livre de solvatação das formas oxidadas e reduzidas.



Esquema 4: Ciclo termodinâmico utilizado para cálculo dos potenciais de redução dos rubrolídeos. O é a forma oxidada e R^- é a forma reduzida de cada espécie (ZUBATYUK *et al.*, 2009).

A partir do ciclo termodinâmico pode-se chegar à seguinte equação para a determinação da energia-livre de redução em solução:

$$\Delta G_{\text{solv}}^{\text{red}}(\text{O}) = \Delta G_{\text{gas}}^{\text{red}} + \Delta G^{\text{solv}}(\text{R}^-) - \Delta G^{\text{solv}}(\text{O})$$

Os valores dos potenciais de redução, por sua vez, foram calculados a partir da substituição destes valores na equação da Lei de Faraday, descrita a seguir (LEWIS *et al.*, 2004):

$$E_r^0 = \frac{-\Delta G_{\text{solv}}^{\text{red}}}{nF} + E_H$$

onde (LEWIS *et al.*, 2004):

E_r^0 é o potencial padrão de redução.

ΔG^{red} é a variação da energia livre de Gibbs do processo de redução em solução.

n é o número de elétrons envolvido no processo de redução (1).

F é a constante de Faraday (96485 C/mol).

E_H é o potencial absoluto do eletrodo de hidrogênio (4,36 V).

3.2- Determinação dos potenciais de redução por voltametria cíclica

Os valores de potenciais de redução foram determinados também por métodos experimentais, empregando-se a técnica de voltametria cíclica. Os experimentos de voltametria foram realizados no Laboratório Multiusuário de Eletroquímica do Departamento de Química Inorgânica do Instituto de Química da Universidade Federal Fluminense.

Os experimentos foram realizados em um potenciostato-galvanostato BASi modelo Epsilon, com uma célula de três componentes regulares: carbono vítreo como eletrodo de trabalho, Ag/AgCl imerso em 0,1 mol/L de TBAClO₄ em DMSO como eletrodo de referência e um fio de platina como contra eletrodo. Os compostos foram dissolvidos em DMSO anidro (Sigma-Aldrich) com 0,1 mol/L de TBAClO₄ (Sigma-Aldrich, grau eletroquímico), em uma concentração de 1-2 mg/mL, e purgada com argônio ultrapuro antes de cada medição. Ferroceno foi adicionado em cada experimento, como referência interna (GAGNE *et al.*, 1980). Seu potencial de meia-onda foi determinado a partir da média aritmética dos valores determinados experimentalmente, onde $E_{1/2} = 0,34 \pm 0,01$ V. Todas as análises foram realizadas com uma velocidade de varredura igual a 100 mV/s.

4 - RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente serão apresentados os resultados do estudo QSAR. Em seguida, serão abordados os resultados da determinação dos potenciais de redução, obtidos pela aplicação da técnica de voltametria cíclica. Por fim, serão apresentados os resultados dos cálculos DFT para os potenciais de redução.

4.1 - Estudos QSAR

Para a obtenção de modelos QSAR fez-se necessário dispor de um conjunto de dados experimentais referentes à variável dependente. No presente caso, foi investigada a eficiência de um conjunto de moléculas que atuam na inibição do processo de transferência eletrônica do fotossistema II do processo de fotossíntese.

Com as informações experimentais e um conjunto de descritores, construiu-se uma matriz de dados que foi empregada para obtenção dos modelos QSAR. Os dados de ensaios biológicos foram obtidos de trabalhos realizados na Universidade de Ferrara, Itália, onde foi avaliada a eficiência destes compostos na inibição da síntese de ATP no fotossistema II da fotossíntese (BARCELOS, 2009). Como as moléculas possuem solubilidades em água relativamente elevadas, a maioria delas pôde ser analisada na faixa de concentração entre 1 e 100 μM . Foram empregados derivados que possuem diferenças significativas quanto à eficácia, variando-se de substâncias totalmente inativas a compostos capazes de interferir com o transporte de elétrons fotossintético na faixa de concentração de cerca de 1 μM .

Os compostos RB1 e RB2 não apresentaram atividade nos ensaios biológicos, enquanto que o composto RB10 apresentou somente atividade em uma faixa de concentração muito alta. Para os estudos QSAR, estes compostos não foram considerados, por não apresentarem atividade biológica significativa.

Os dados dos 10 valores de $\log 1/IC_{50}$ mostrados na Tabela 2 (página 35) possuem média igual a 5,19 e desvio padrão igual a 0,51, com 60% dos valores no intervalo $\pm\sigma$, característico de uma distribuição normal. A diferença máxima nos valores de $\log IC_{50}$ é de 1,56 unidades logarítmicas.

A primeira etapa da análise estrutural consistiu na otimização das geometrias das espécies químicas estudadas (Figura 8, página 34). Nesta etapa foi empregado o software SPARTAN'06, utilizando o método semi-empírico AM1. As conformações mais estáveis são aquelas em que o anel lactônico é coplanar ao anel arilideno, apresentando um ângulo diedro em torno de 60° entre o plano do anel lactônico e o plano do substituinte arila. Porém, a energia envolvida na rotação desta ligação é muito pequena e o composto pode apresentar dois rotâmeros, ora com o substituinte metóxi voltado para uma das faces do plano do anel lactônico ora para outra.

Após a determinação da conformação mais estável de cada composto, foi realizada uma re-otimização da conformação de menor energia, empregando o programa MOPAC e, novamente, o método AM1. Com isto, são gerados arquivos que são empregados como dados de entrada para o software CODESSA. Foram gerados dois arquivos para cada molécula, um contendo as informações geométricas e eletrônicas (obtidas com o uso das key words: AM1, PRECISE, XYZ, EF, ENPART, VECTORS, BONDS, PI e POLAR) e o outro contendo informações termodinâmicas (obtidas com o uso das key words: AM1, PRECISE, THERMO, ROT=1 e XYZ).

As informações dos arquivos de otimização de geometria, juntamente com os dados de $\log 1/IC_{50}$ para cada molécula, foram então colocados em um terceiro arquivo que serve de input para o programa CODESSA. Com o emprego deste programa, foram calculados os descritores moleculares (cerca de 480 para cada molécula), utilizando as informações contidas nos arquivos referidos acima. Os descritores calculados pelo CODESSA e os parâmetros estatísticos empregados para obtenção dos modelos foram descritos na seção de materiais e métodos.

Diversos modelos foram gerados pelo CODESSA, com alta significância estatística e apontando diversas propriedades altamente correlacionadas com a fitotoxicidade. Dentre os modelos com maior

representatividade estatística, destacam-se as correlações obtidas entre a potência biológica e o descritor molecular FN3SA (área superficial negativa ponderada pela carga), e entre a potência biológica e os valores de energia dos orbitais de fronteira.

Os melhores modelos de regressão linear obtidos apresentam alto coeficiente de correlação linear (r^2), valor elevado para o critério de Fischer (F), baixo desvio padrão (s), baixa variância (s^2) e alto coeficiente de correlação co-validado (R^2_{cv}). O descritor molecular estatisticamente mais significativo é o FN3SA (FN3SA/TMSA). O modelo com os parâmetros estatísticos e os respectivos gráficos construídos com o emprego deste descritor são mostrados nos gráficos 2 e 3.

$$\text{Log}(1/IC_{50}) = -4,50e+01(\pm 7,24e+00)(\text{FN3SA}) + 1,81e+00(\pm 5,48e-01)$$

$$(n = 10; r^2 = 0,83; F = 38,65; s^2 = 0,0504; R^2_{cv} = 0,75)$$

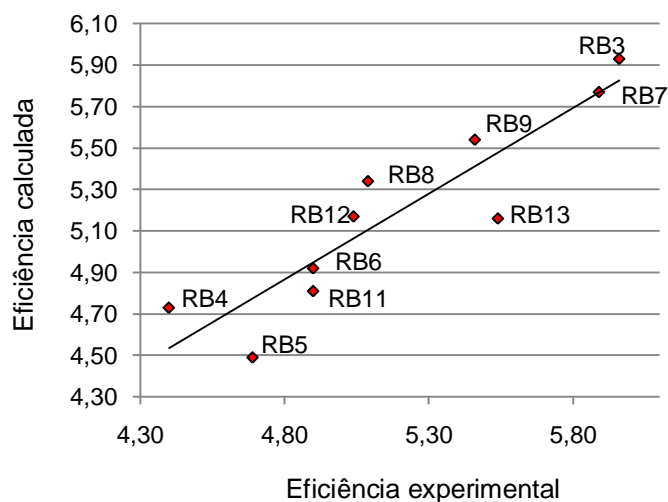


Gráfico 2. Gráfico eficiência experimental *versus* eficiência calculada para o modelo de regressão obtido com o descritor FN3SA.

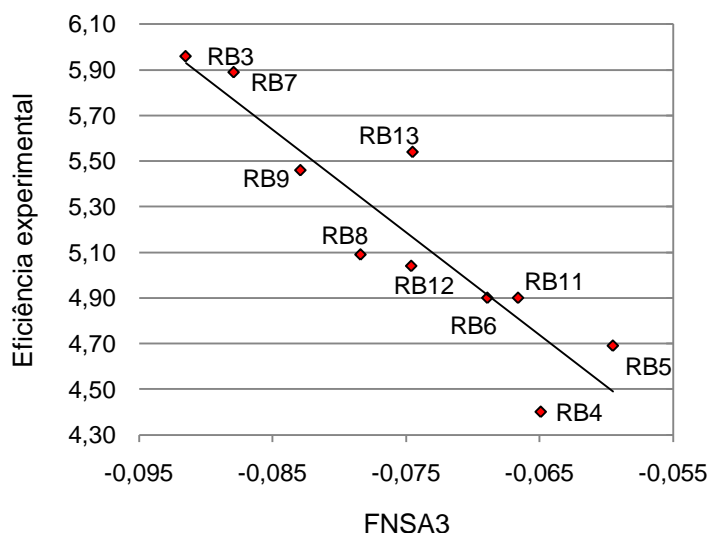


Gráfico 3. Gráfico FNSA3 *versus* eficiência experimental.

O descritor molecular FNSA3 reporta a fração da área superficial carregada negativamente e está associado à polaridade da molécula. Ele é obtido como um quociente entre dois outros descritores moleculares, tendo no numerador o PNSA3 (área superficial negativa ponderada pela carga) e no denominador o TMSA (área total da superfície molecular), de forma que (KATRITZKY *et al.*, 2007):

$$\text{FNSA3} = \frac{\text{PNSA 3}}{\text{TMSA}}$$

onde:

$$\text{PNSA3} = \sum_A q_A S_A \quad A \in \{q_A < 0\}$$

q_A - carga atômica parcial no átomo A

S_A - área da superfície de um dado átomo A carregada negativamente.

TMSA = área da superfície molecular total.

Este descritor está relacionado à existência de átomos na superfície molecular com carga negativa. Os valores de FNSA-3 para cada composto são dados na Tabela 2. São negativos devido à carga negativa que entra em seu cálculo. Segundo este modelo, quanto maior for a fração negativa da

superfície total, maior será a eficiência do composto. Portanto, os compostos mais eficientes serão aqueles que tiverem grupos mais eletronegativos expostos na superfície molecular.

Tabela 2. Valores encontrados para o descritor molecular FNSA 3

Composto	FNSA 3
RB3	-0,0915
RB4	-0,0649
RB5	-0,0595
RB6	-0,0689
RB7	-0,0879
RB8	-0,0784
RB9	-0,0829
RB11	-0,0666
RB12	-0,0746
RB13	-0,0745

O segundo melhor modelo foi obtido com o descritor atração máxima elétron-núcleo para uma ligação carbono-oxigênio (Max e-n attraction for a C-O Bond). A equação obtida com o descritor Max e-n está apresentada abaixo, bem como os gráficos obtidos com este modelo (Gráficos 4 e 5).

$$\text{Log}(1/IC_{50}) = -4,47e+00(\pm 8,38e-01)(\text{Max e-n}) + 1,84e+03(\pm 3,45e+02)$$

$$(n = 10; r^2 = 0,78; F = 28,48; s^2 = 0,06; R^2_{cv} = 0,66)$$

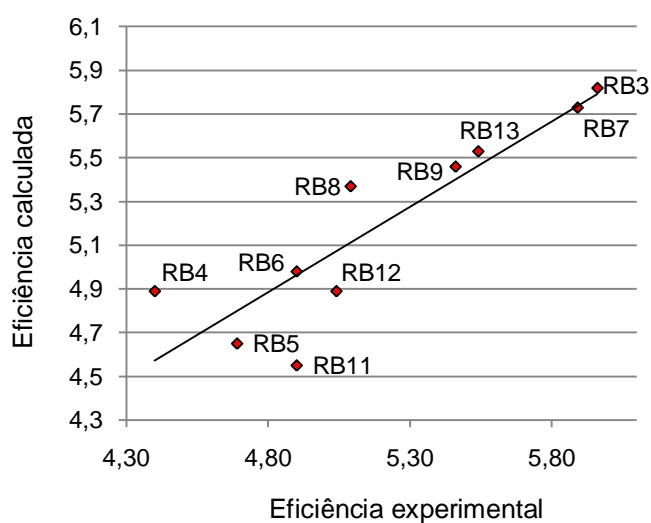


Gráfico 4. Gráfico da eficiência experimental *versus* eficiência calculada para o modelo de regressão obtido com o descritor atração máxima e-n.

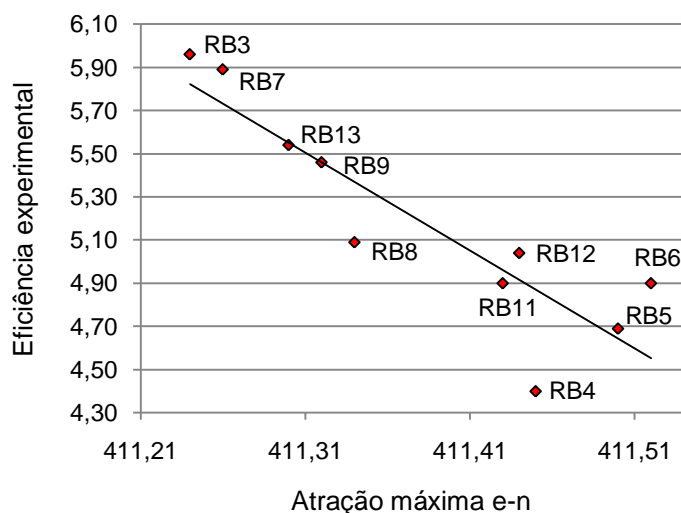


Gráfico 5. Gráfico da atração máxima e-n *versus* eficiência experimental.

Os valores deste descritor molecular para cada uma das moléculas são apresentados na Tabela 3. Os valores deste descritor apresentam baixa variação, sendo, na prática, constante para todos os compostos. Adicionalmente, quando colocados na equação do modelo, levam a valores previstos para a eficiência que são fortemente dependentes do termo constante. Com base nestes fatos, assumimos que este descritor, embora estatisticamente significante, não tem significado físico real e não será mais discutido.

Tabela 3. Valores para o descritor molecular atração máxima e-n

Composto	Max e-n atracción for a C-O Bond (eV)
RB3	411,24
RB4	411,45
RB5	411,50
RB6	411,43
RB7	411,26
RB8	411,34
RB9	411,32
RB11	411,52
RB12	411,44
RB13	411,30

Além dos dois modelos comentados anteriormente, foram obtidos modelos, também com alta significância estatística, que correlacionam a atividade biológica às energias dos orbitais de fronteira (HOMO, LUMO e LUMO+1), os quais são apresentados a seguir.

Equação, parâmetros estatísticos e gráficos para o modelo obtido com o descritor LUMO+1:

$$\text{Log}(1/IC_{50}) = -1,58e+00(\pm 2,99e-01)(\text{LUMO}+1) + 4,28e+00(\pm 1,90e-01)$$

(n = 10; $r^2 = 0,78$; F = 28,07; $s^2 = 0,07$; $R^2_{cv} = 0,66$)

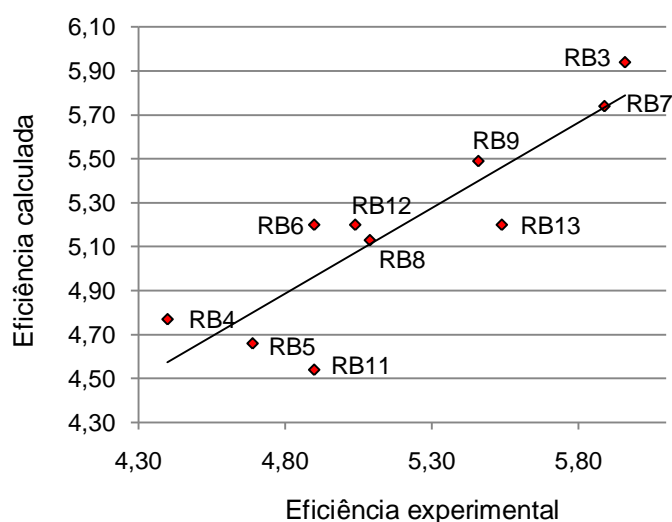


Gráfico 6. Gráfico da eficiência experimental *versus* a eficiência calculada para o modelo de regressão obtido com o descritor energia de LUMO +1.

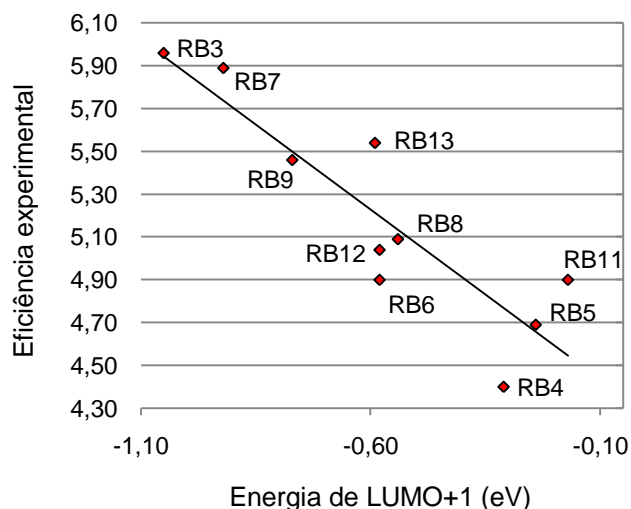


Gráfico 7. Gráfico da correlação entre energia de LUMO +1 e eficiência.

Equação, parâmetros estatísticos e gráficos para o modelo obtido com o descritor energia de HOMO:

$$\text{Log}(1/IC_{50}) = -1,38e+00(\pm 2,75e-01)(\text{HOMO}) - 7,21e+00(\pm 2,47e+00)$$

$n = 10$; $r^2 = 0,76$; $F = 25,27$; $s^2 = 0,07$; $R^2_{cv} = 0,65$;

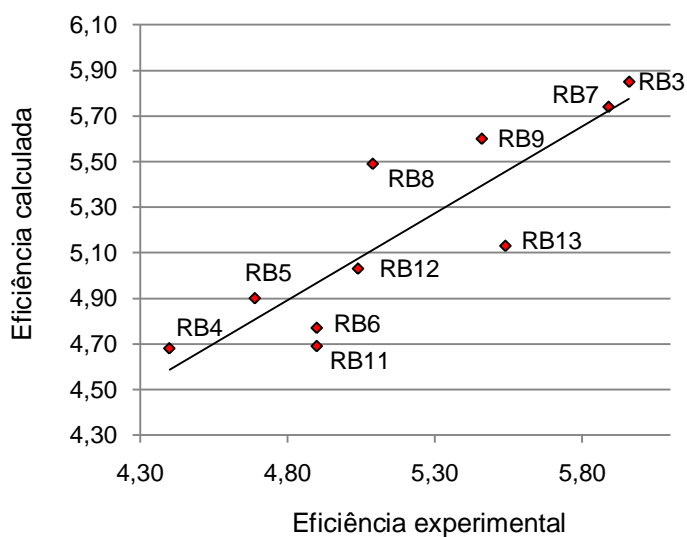


Gráfico 8. Gráfico da eficiência experimental *versus* a eficiência calculada para o modelo de regressão obtido com o descritor energia de HOMO.

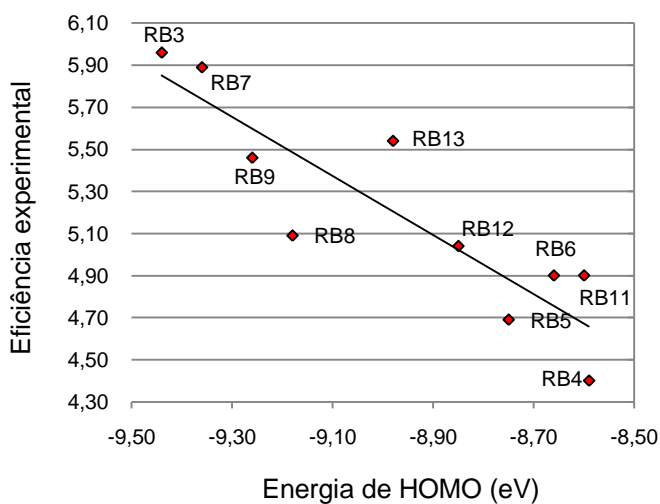


Gráfico 9. Gráfico da correlação entre energia de HOMO e eficiência.

Equação, parâmetros estatísticos e gráficos para o modelo obtido com o descritor energia de LUMO:

$$\text{Log}(1/IC_{50}) = -1,78e+00(\pm 4,16e-01)(\text{LUMO}) + 2,37e+00(\pm 6,65e-01)$$

$n = 10$; $r^2 = 0,70$; $F = 18,35$; $s^2 = 0,09$; $R^2_{cv} = 0,56$;

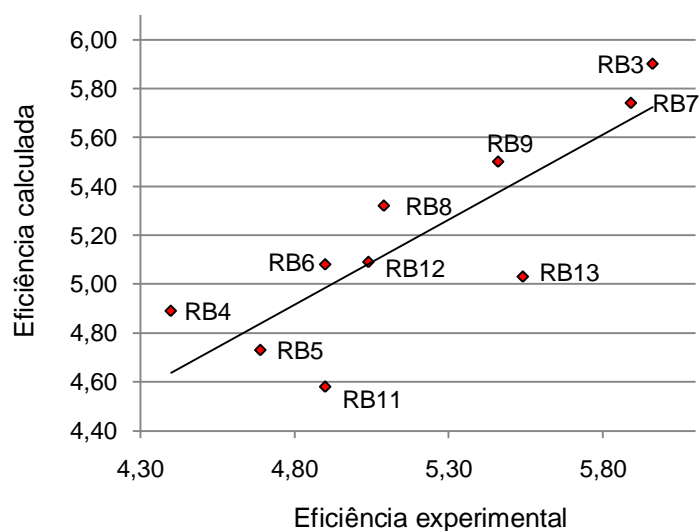


Gráfico 10. Gráfico da eficiência experimental *versus* eficiência calculada do modelo de regressão obtido para o descritor energia de LUMO.

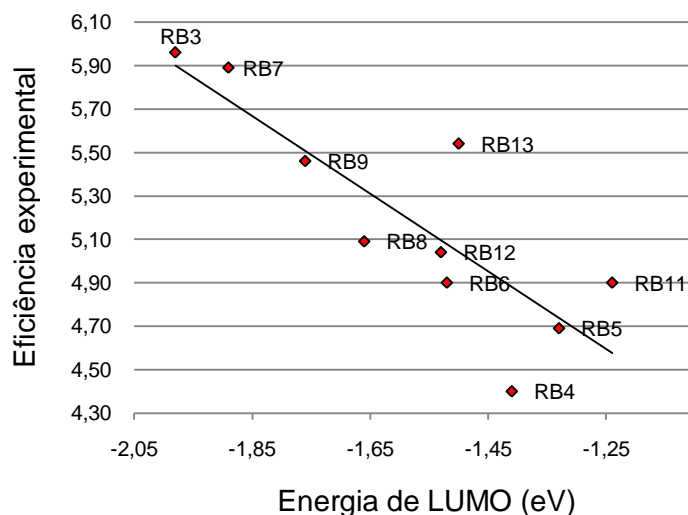


Gráfico 11. Gráfico da correlação entre energia de LUMO e eficiência.

Os acrônimos HOMO e LUMO referem-se a “Highest Occupied Molecular Orbital” (orbital molecular ocupado de mais alta energia) e “Lowest Unoccupied Molecular Orbital” (orbital molecular desocupado de mais baixa energia), respectivamente. Todos os modelos envolvendo energia dos orbitais de fronteira indicam que valores menores para a energia destes orbitais resultam em compostos mais eficientes. Não é surpreendente que se encontre correlações com diferentes orbitais, visto que a energia dos mesmos são frequentemente correlacionadas (FRAGOSO *et al.*, 2010). Embora as melhores correlações tenham sido obtidas com o descritor LUMO +1, daqui para frente discutiremos apenas os valores de HOMO e LUMO, uma vez que estes são quimicamente mais indicativos.

As energias dos orbitais de fronteira, calculadas com método semi-empírico e com métodos DFT são mostradas nas Tabelas 4 a 6, respectivamente. Também adicionamos nestas tabelas a diferença LUMO-HOMO, um termo que está associado a vários índices de reatividade.

Tabela 4. Valores das energias de HOMO, LUMO e $\Delta E_{\text{LUMO-HOMO}}$ obtidos com os cálculos semi-empíricos (AM1)

Composto	Energia de HOMO (eV)	Energia de LUMO (eV)	$\Delta E_{\text{LUMO-HOMO}}$ (eV)
RB1	-9,51	-1,13	7,46
RB2	-9,42	-0,93	7,18
RB3	-9,44	-1,98	7,42
RB4	-8,59	-1,41	7,14
RB5	-8,75	-1,33	7,47
RB6	-8,66	-1,52	7,52
RB7	-9,36	-1,89	7,50
RB8	-9,18	-1,66	7,36
RB9	-9,26	-1,76	7,32
RB10	-8,78	-1,42	7,48
RB11	-8,60	-1,24	7,46
RB12	-8,85	-1,53	7,18
RB13	-8,98	-1,50	7,42

Tabela 5. Valores das energias de HOMO, LUMO e $\Delta E_{\text{LUMO-HOMO}}$ obtidos com os cálculos DFT (B3LYP/6-31g(d,p))

Composto	Energia de HOMO (eV)	Energia de LUMO (eV)	$\Delta E_{\text{LUMO-HOMO}}$ (eV)
RB1	-6,39	-1,83	4,56
RB2	-6,34	-1,77	4,57
RB3	-6,47	-3,08	3,39
RB4	-5,44	-2,23	3,21
RB5	-5,85	-2,32	3,53
RB6	-5,49	-2,30	3,19
RB7	-6,41	-3,02	3,39
RB8	-6,17	-2,61	3,56
RB9	-6,23	-2,68	3,55
RB10	-5,81	-2,37	3,44
RB11	-5,63	-2,21	3,42
RB12	-5,87	-2,43	3,44
RB13	-5,77	-2,49	3,28

Tabela 6. Valores das energias de HOMO, LUMO e $\Delta E_{\text{LUMO-HOMO}}$ obtidos com o método DFT (mPWB1K/6-31+g(d,p))

Composto	Energia de HOMO (eV)	Energia de LUMO (eV)	$\Delta E_{\text{LUMO-HOMO}}$ (eV)
RB1	-7,70	-1,14	6,56
RB2	-7,60	-1,08	6,52
RB3	-7,60	-2,52	5,08
RB4	-6,58	-1,71	4,87
RB5	-6,95	-1,76	5,19
RB6	-6,65	-1,79	4,86
RB7	-7,52	-2,46	5,06
RB8	-7,33	-2,09	5,24
RB9	-7,41	-2,17	5,24
RB10	-6,93	-1,83	5,10
RB11	-6,75	-1,67	5,08
RB12	-7,01	-1,92	5,09
RB13	-6,98	-1,97	5,01

Um aspecto importante é saber se os orbitais de fronteira são equivalentes nas diferentes moléculas. Para confirmar este fato foram analisadas imagens para os orbitais HOMO e LUMO de todas as moléculas. Exemplos das imagens destes orbitais são dadas abaixo (imagens de orbitais

moleculares do RB8). Uma análise visual indica que estes orbitais são sempre equivalentes nas diferentes estruturas. Nos Anexos B e C são apresentadas as imagens dos orbitais moleculares HOMO e LUMO para os demais rubrolídeos.

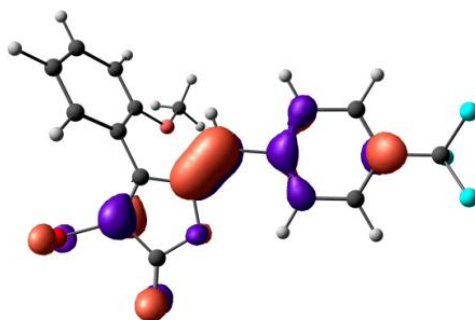


Figura 9. Imagem do orbital molecular HOMO do rubrolídeo 8 obtida com o método DFT mPWB1K/6-31+g(d,p).

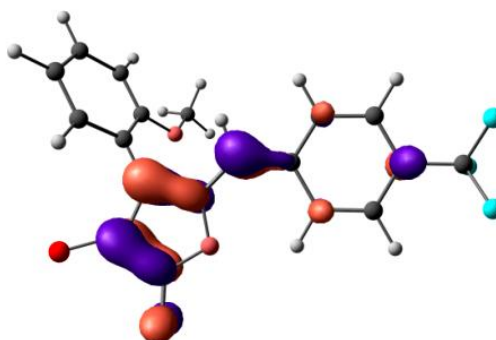


Figura 10. Imagem do orbital molecular LUMO do rubrolídeo 8 obtida com o método DFT mPWB1K/6-31+g(d,p).

Estas imagens mostram que o orbital HOMO é um orbital que está associado principalmente à ligação dupla exocíclica do grupo arilideno. O orbital LUMO é um orbital associado ao sistema π do anel lactônico, com forte participação do carbono da ligação dupla exocíclica. Portanto, a reatividade nestes compostos está fortemente associada ao anel lactônico e à ligação dupla exocíclica a este anel. Como a energia dos orbitais de fronteira está fortemente relacionada com a eficiência, isto sugere que o mecanismo de ação destes compostos deve envolver esta região da

molécula. Uma racionalização para o mecanismo passa então por uma análise destes orbitais.

De acordo com a teoria dos orbitais de fronteira, um ataque nucleofílico ocorre por fluxo de elétrons do orbital HOMO de um nucleófilo para o orbital LUMO de um eletrófilo. Em moléculas estáveis, os elétrons sempre residem em orbitais ocupados com energias negativas, e orbitais desocupados têm energias positivas ou levemente negativas. Portanto, as energias de HOMO e LUMO estão relacionadas com a reatividade da molécula: moléculas com elétrons em orbitais HOMO de alta energia tendem a ser bons nucleófilos porque os elétrons estão mais disponíveis para a formação de uma nova ligação. Da mesma forma, moléculas com energias de LUMO baixas tendem a ser bons eletrófilos porque liberam grande quantidade de energia ao receber um elétron no respectivo orbital.

Traduzindo para o presente sistema, isto indica que estes compostos devem agir por um mecanismo de adição nucleofílica, visto que os compostos mais eficientes são aqueles que possuem as energias de LUMO mais negativas. Portanto, aceitação de elétrons, provavelmente na região do anel lactônico, deve ser uma etapa importante no mecanismo de ação destes compostos.

A análise dos modelos QSAR mostrados acima indica as seguintes constatações: O aumento da área superficial com carga negativa contribui para o aumento da eficiência, conforme representado pelo descritor FNSA3.

Isto pode ser interpretado em termos de um aumento na polaridade da molécula, com a parte negativa da molécula estendendo-se por uma grande região e estando facilmente acessível. Grupos fortemente retiradores de elétrons tendem a aumentar a polaridade das moléculas, levando a um aumento no número de átomos com carga negativa e a um valor mais negativo para o descritor FNSA3. A consequência é que moléculas com grupos mais eletronegativos tendem a ser mais eficientes, o que é o caso dos rubrolídeos contendo os substituintes NO_2 e CF_3 , que estão entre os mais ativos.

Além disso, os orbitais HOMO e LUMO mostram excelente correlação com a eficiência. Valores menores destes orbitais resultam em moléculas mais ativas.

A diminuição da energia dos orbitais é provocada pela presença de substituintes retiradores de elétrons que, ao diminuir a densidade de carga na molécula, reduzem a repulsão elétron-elétron e, conseqüentemente, a energia dos orbitais. Isto é o que se pode observar para o caso dos substituintes NO₂ e CF₃, portanto, em comum acordo com o observado para o descritor FNSA3. Substituintes mais eletronegativos aumentam a eficiência. A diminuição da energia dos orbitais de fronteira como indutor da eficiência pode indicar algumas alternativas de mecanismo.

A redução da energia dos orbitais LUMO aumenta a capacidade da molécula sofrer um ataque nucleofílico. Isto pode estar associado por exemplo a um ataque nucleofílico no carbono da dupla exocíclica ou em algum dos átomos de carbono em destaque do anel lactônico, como ilustrado na Figura 11. Substituintes atratores de elétrons aumentam a eletrofilicidade nestes átomos de carbono.

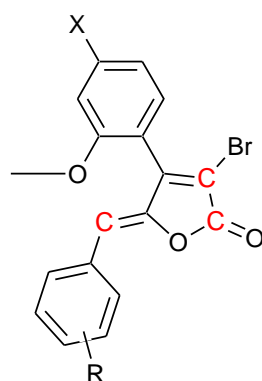


Figura 11. Átomos suscetíveis à adição nucleofílica nos rubrolídeos.

Conforme apontam os dados da literatura, ao ocorrer a ligação do composto fitotóxico à plastoquinonas do fotossistema II, ocorre um abaixamento no potencial de redução da mesma, o que causa a interrupção da transferência de elétrons no processo (KRIEGER *et al.*, 1998). Em virtude disso, decidimos por medir e calcular o potencial de redução destes compostos com o objetivo de identificar se há alguma correlação entre potencial de redução e eficiência.

4.2 - Determinação dos potenciais de redução por voltametria cíclica

A técnica de voltametria cíclica foi empregada para a obtenção dos voltamogramas dos compostos RB1 a RB13, sendo que todos foram analisados seguindo um mesmo protocolo, como descrito no Capítulo 3. Os voltamogramas obtidos estão apresentados no Anexo D e mostraram um mesmo padrão, com picos de redução semelhantes, possibilitando a interpretação direta dos resultados. A Figura 11 apresenta o voltamograma correspondente ao rubrolídeo RB8.

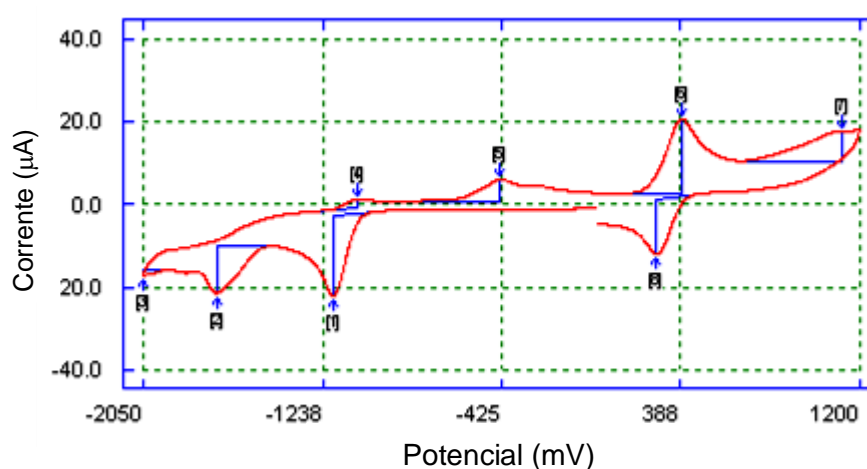


Figura 12. Voltamograma do RB8.

A partir dos voltamogramas, foram obtidos os parâmetros necessários para a determinação dos valores dos potenciais de redução. O potencial de pico catódico (E_{pc}) correspondente a cada rubrolídeo e o potencial de meia-onda para o ferroceno ($E_{1/2}$) foram empregados na determinação dos valores dos potenciais de redução. Este valor foi calculado subtraindo-se o valor de $E_{1/2}$ do valor encontrado para o E_{pc} , como descrito na equação abaixo. Os valores de potencial são apresentados na Tabela 7.

$$E_r^\circ = E_{pc} - E_{1/2} \text{ (ferroceno)}$$

Tabela 7. Potenciais de pico catódico *versus* ferroceno para o primeiro processo de redução (E_{pc} I) obtidos pela análise de voltametria cíclica. $E_{1/2}$ (ferroceno) = $0,34 \pm 0,01$ V

Composto	E_r° (V)
RB1	-2,08
RB2	-2,04
RB3	-1,28
RB4	-1,69
RB5	-1,67
RB6	-1,68
RB7	-1,29
RB8	-1,54
RB9	-1,53
RB10	-1,74
RB11	-1,72
RB12	-1,70
RB13	-1,71

Esses resultados foram utilizados para analisar a correlação entre os potenciais de redução e as respectivas atividades biológicas apresentadas pelos rubrolídeos. O Gráfico 12 ilustra a correlação existente estas propriedades.

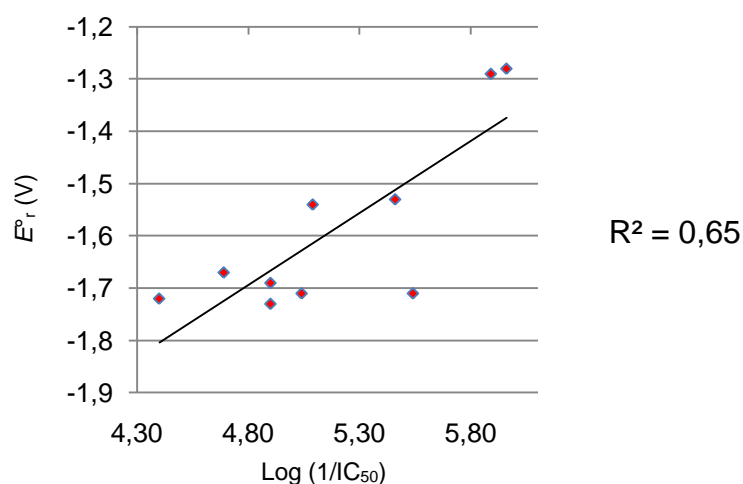


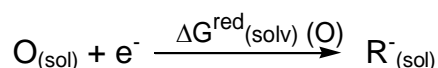
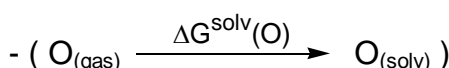
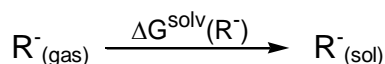
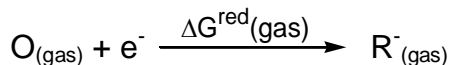
Gráfico 12. Correlação entre os valores de E_r° e a atividade biológica.

4.3 - Cálculos dos potenciais de redução por DFT

Uma das ferramentas mais importantes da Química Computacional é a possibilidade de cálculo de propriedades moleculares que são difíceis de serem obtidas experimentalmente. Cálculo de potenciais de redução tem sido publicados (ZUBATYUK *et al.*, 2009), mas não são tão comuns. Nesta etapa foi desenvolvida uma metodologia para obter os valores dos potenciais de redução do conjunto de rubrolídeos estudados.

Os cálculos computacionais foram realizados com base na Teoria do Funcional de Densidade e permitiram a obtenção de parâmetros físico-químicos necessários para a determinação dos potenciais de redução dos rubrolídeos. Foram determinados os valores da variação de energia-livre de Gibbs para a redução dos rubrolídeos, bem como os valores da variação da energia-livre de Gibbs para a solvatação das espécies estudadas, em suas formas neutras e em formas reduzidas, com carga -1.

Os valores de ΔG foram determinados conforme as equações abaixo:



$$\Delta G^{\text{red}}_{\text{solv}}(\text{O}) = \Delta G^{\text{red}}_{\text{gas}} + \Delta G^{\text{solv}}(\text{R}^{-}) - \Delta G^{\text{solv}}(\text{O})$$

onde O representa a forma oxidada (ou neutra) dos rubrolídeos e R^{-} é a forma reduzida (carga -1).

Os valores para as variações das energias-livres de Gibbs da redução e da solvatação foram inseridos na equação descrita acima, possibilitando a determinação do potencial de redução de cada substância.

Na Tabela 8 são mostrados os valores de variação da energia-livre de Gibbs correspondente à redução em fase gasosa, obtidos com os dois funcionais DFT.

Tabela 8. Valores da variação da energia-livre de Gibbs para o processo de redução dos rubrolídeos em fase gasosa, determinadas por métodos DFT

Composto	$\Delta G^{\text{red}}_{(\text{gas})}$ (kcal/mol) B3LYP/6-31g(d,p)	$\Delta G^{\text{red}}_{(\text{gas})}$ (kcal/mol) mPWB1K/6-31+g(d,p)
RB1	-14,76	-19,14
RB2	-13,92	-17,88
RB3	-45,01	-48,67
RB4	-25,56	-31,26
RB5	-26,66	-31,97
RB6	-27,05	-32,11
RB7	-43,66	-47,11
RB8	-34,15	-39,48
RB9	-35,60	-41,75
RB10	-28,06	-33,59
RB11	-24,82	-29,88
RB12	-29,57	-35,06
RB13	-30,93	-37,08

Foram determinadas também as energias de solvatação dos mesmos compostos, empregando-se o método de solvatação CPCM (Polarizable Conductor Calculation Model), em suas formas oxidadas e reduzidas, cujos valores estão mostrados nas Tabelas 9 a 12 (BARONE *et al.*, 1998).

Tabela 9. Valores da variação da energia-livre de Gibbs de solvatação em água e em DMSO das espécies neutras, determinadas por DFT em nível B3LYP/6-31g(d,p) e utilizando o método de solvatação CPCM

Composto	ΔG^{soliv} (kcal/mol) Em água	ΔG^{soliv} (kcal/mol) Em DMSO
RB1	1,23	-1,01
RB2	0,77	-1,46
RB3	3,58	0,22
RB4	4,37	0,82
RB5	4,23	1,63
RB6	4,92	1,38
RB7	3,07	-0,21
RB8	6,34	3,08
RB9	6,89	3,59
RB10	-0,20	-2,59
RB11	-0,52	-3,15
RB12	0,38	-2,20
RB13	4,45	1,37

Tabela 10. Valores da variação da energia-livre de Gibbs de solvatação em água e em DMSO das espécies reduzidas, determinados por DFT em nível B3LYP/6-31g(d,p) e utilizando o método de solvatação CPCM

Composto	ΔG^{soliv} (kcal/mol) Em água	ΔG^{soliv} (kcal/mol) Em DMSO
RB1	-40,27	-42,08
RB2	-41,84	-43,62
RB3	-31,27	-33,32
RB4	-36,37	-38,22
RB5	-36,73	-38,57
RB6	-34,53	-36,49
RB7	-32,95	-34,98
RB8	-30,71	-32,64
RB9	-28,94	-31,00
RB10	-39,68	-41,29
RB11	-42,59	-44,38
RB12	-38,07	-39,58
RB13	-33,85	-35,97

Tabela 11. Valores da variação da energia-livre de Gibbs de solvatação em água e em DMSO das espécies neutras, determinados por DFT em nível mPWB1K/6-31+g(d,p) e utilizando o método de solvatação CPCM

Composto	ΔG^{soliv} (kcal/mol) Em água	ΔG^{soliv} (kcal/mol) Em DMSO
RB1	-0,59	-2,62
RB2	-0,88	-2,94
RB3	0,53	-1,91
RB4	1,92	-0,65
RB5	1,94	-0,37
RB6	2,23	-0,27
RB7	0,20	-2,06
RB8	3,58	1,20
RB9	3,77	1,38
RB10	-2,66	-7,27
RB11	-2,85	-5,28
RB12	-2,37	-4,55
RB13	2,37	0,08

Tabela 12. Valores da variação da energia-livre de Gibbs de solvatação em água e em DMSO das espécies reduzidas, determinados por DFT em nível mPWB1K/6-31+g(d,p) e utilizando o método de solvatação CPCM

Composto	ΔG^{soliv} (kcal/mol) em água	ΔG^{soliv} (kcal/mol) em DMSO
RB1	-42,17	-43,98
RB2	-43,75	-45,52
RB3	-33,58	-35,77
RB4	-39,36	-41,39
RB5	-39,84	-41,56
RB6	-37,37	-39,48
RB7	-35,36	-37,50
RB8	-33,39	-35,44
RB9	-31,57	-33,65
RB10	-42,80	-44,31
RB11	-45,52	-47,23
RB12	-40,88	-42,48
RB13	-36,62	-38,79

Uma vez obtidos esses valores da variação de energia livre de Gibbs para os processos de redução em fase gás e de solvatação (em água e em dimetilsulfóxido), determinou-se a variação da energia livre de Gibbs total para o processo de redução dos rubrolídeos solvatados ($\Delta G^{\text{red}}_{(\text{sol})}$),

empregando-se a equação estabelecida através do ciclo terodinâmico construído. Os valores de $\Delta G^{\text{red}}_{(\text{sol})}$ são apresentados nas tabela 13 e 14:

Tabela 13. Valores calculados de $\Delta G^{\text{red}}_{(\text{sol})}$ em água

Composto	$\Delta G^{\text{red}}_{\text{sol}}$ (B3LYP/6-31g(d,p)) em água	$\Delta G^{\text{red}}_{\text{sol}}$ (mPWB1K/6-31+g(d,p)) em água
RB1	-56,26	-60,72
RB2	-56,53	-60,75
RB3	-79,86	-82,78
RB4	-66,30	-72,54
RB5	-67,62	-73,75
RB6	-66,50	-71,71
RB7	-79,68	-82,67
RB8	-71,20	-76,45
RB9	-71,43	-77,09
RB10	-67,54	-73,73
RB11	-66,89	-72,55
RB12	-68,02	-73,57
RB13	-69,23	-76,07

Tabela 14. Valores calculados de $\Delta G^{\text{red}}_{(\text{sol})}$ em DMSO

Composto	$\Delta G^{\text{red}}_{\text{sol}}$ (B3LYP/6-31g(d,p)) em DMSO	$\Delta G^{\text{red}}_{\text{sol}}$ (mPWB1K/6-31+g(d,p)) em DMSO
RB1	-55,83	-60,50
RB2	-56,08	-60,46
RB3	-78,55	-82,53
RB4	-64,60	-72,00
RB5	-66,86	-73,16
RB6	-64,92	-71,32
RB7	-78,43	-82,55
RB8	-69,87	-76,12
RB9	-70,19	-76,78
RB10	-66,76	-70,63
RB11	-66,05	-71,83
RB12	-66,95	-72,99
RB13	-68,27	-75,95

Com base nestes valores calculados, foram determinados os potenciais de redução, empregando-se a variação da energia-livre de Gibbs do processo de redução dos compostos solvatados e usando a equação (LEWIS *et al.*, 2004):

$$E_r^0 = \frac{-\Delta G_{\text{solv}}^{\text{red}}}{nF} + E_H$$

onde (LEWIS *et al.*, 2004):

E_r^0 é o potencial padrão de redução.

ΔG^{red} é a variação da energia livre de Gibbs do processo de redução em solução.

n é o número de elétrons envolvido no processo de redução (1).

F é a constante de Faraday (96485 C/mol).

E_H é o potencial absoluto do eletrodo de hidrogênio (4,36 V).

Os valores obtidos para os potenciais de redução dos rubrolídeos são mostrados na Tabela 15.

Tabela 15. Valores dos potenciais de redução calculados para os rubrolídeos

Composto	$E^{\circ r}$ (V)			
	Em água		Em DMSO	
	B3LYP/ 6-31g(d,p)	mPWB1K/ 6-31+g(d,p)	B3LYP/ 6-31g(d,p)	mPWB1K/ 6-31+g(d,p)
RB1	-1,92	-1,73	-1,94	-1,74
RB2	-1,91	-1,73	-1,93	-1,74
RB3	-0,90	-0,77	-0,96	-0,79
RB4	-1,49	-1,22	-1,56	-1,24
RB5	-1,43	-1,16	-1,46	-1,19
RB6	-1,48	-1,25	-1,55	-1,27
RB7	-0,91	-0,78	-0,96	-0,78
RB8	-1,28	-1,05	-1,33	-1,06
RB9	-1,27	-1,02	-1,32	-1,03
RB10	-1,43	-1,17	-1,47	-1,30
RB11	-1,46	-1,22	-1,50	-1,25
RB12	-1,41	-1,17	-1,46	-1,20
RB13	-1,36	-1,06	-1,40	-1,07

4.4 - Determinação da correlação entre os valores dos potenciais de redução obtidos por métodos teóricos e experimentais.

Os valores dos potenciais de redução foram determinados com o emprego da técnica de voltametria cíclica e por cálculos teóricos, empregando-se a metodologia DFT. Os valores determinados com o emprego destas técnicas estão apresentados na Tabela 16, e a correlação entre os valores teóricos e experimentais foi determinada através de gráficos construídos com os valores teóricos *versus* valores experimentais, também mostrados nos gráficos 12 e 13.

Tabela 16. Valores dos potenciais de redução dos rubrolídeos em DMSO obtidos por métodos teóricos (DFT) e experimentais (voltametria cíclica)

Composto	E_r° (V) experimental Fc/Fc ⁺	E_r° (V) teórico (B3LYP/6-31g(d,p))	E_r° (V) teórico (mPWB1K/6-31+g(d,p))
RB1	-2,08	-1,94	-1,74
RB2	-2,04	-1,93	-1,74
RB3	-1,28	-0,96	-0,79
RB4	-1,72	-1,56	-1,24
RB5	-1,67	-1,46	-1,19
RB6	-1,69	-1,55	-1,27
RB7	-1,29	-0,96	-0,78
RB8	-1,54	-1,33	-1,06
RB9	-1,53	-1,32	-1,03
RB10	-1,73	-1,47	-1,30
RB11	-1,73	-1,50	-1,25
RB12	-1,71	-1,46	-1,20
RB13	-1,71	-1,40	-1,07

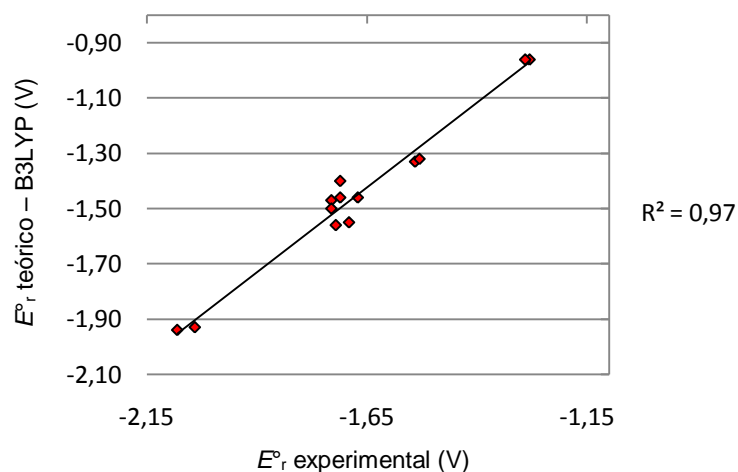


Gráfico 13. Gráfico de correlação entre os valores dos potenciais de redução dos rubrolídeos obtidos por método teórico DFT (B3LYP/6-31g(d,p)) e experimental (voltametria cíclica).

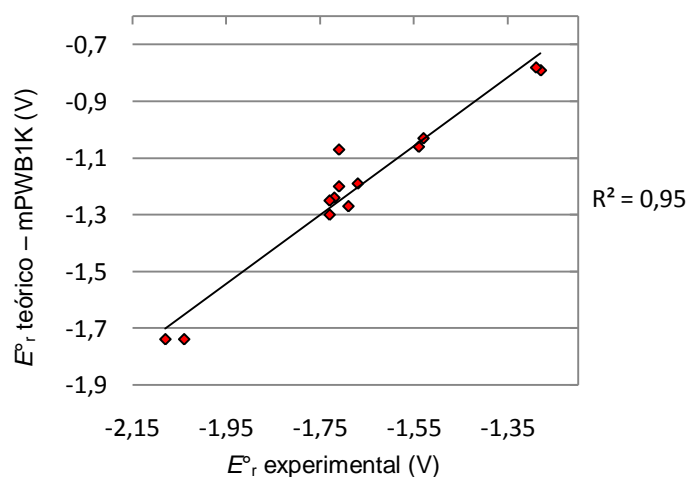


Gráfico 14. Gráfico de correlação entre os valores dos potenciais de redução dos rubrolídeos obtidos por método teórico DFT (mPWB1K/6-31+g(d,p)) e experimental (voltametria cíclica).

A partir destes resultados, pôde-se inferir que os cálculos teóricos reproduzem satisfatoriamente os valores de potencial de redução experimentais encontrados para os rubrolídeos. No presente caso, o método B3LYP/6-31g(d,p) apresentou resultados mais concordantes com os valores experimentais obtidos por voltametria cíclica.

5 - CONCLUSÕES

A partir da análise estrutural dos rubrolídeos, foi constatado que em todos os compostos analisados o anel lactônico permanece no mesmo plano do grupo arilideno. Já o substituinte arila permanece em outro semi-plano, o qual forma um ângulo diedro que varia em torno de 60° com o anel lactônico.

O modelo construído com o descritor FNSA3 no estudo QSAR indicou que o aumento da superfície molecular com carga negativa (aumento na polaridade) contribui para o aumento da eficiência, o que pode ser conseguido com substituintes mais eletronegativos. Em concordância com este resultado, os substituintes mais eletronegativos contribuem para o abaixamento nas energias dos orbitais de fronteira, resultando em moléculas mais ativas, como foi constatado nos modelos construídos com os descritores moleculares relativos às energias dos orbitais HOMO e LUMO. Portanto, moléculas com grupos atratores de elétrons, como NO_2 e CF_3 , tendem a ser mais eficientes. Adicionalmente, baseando-se nestes aspectos, foi constatada a possibilidade dessas moléculas reagirem por um mecanismo de adição nucleofílica.

Nas análises de voltametria cíclica, em geral foram obtidos voltamogramas com picos irreversíveis, sendo determinados os potenciais de redução e foram encontrados valores correlacionados com a atividade biológica. A partir destes resultados, foi reforçada a hipótese de que estes compostos ligam-se a uma plastoquinona do fotossistema II, influenciando no abaixamento do potencial de redução da mesma e impedindo a continuação do transporte de elétrons no processo fotossintético.

As substâncias que não possuem o substituinte arilideno apresentaram valores de potencial de redução discrepantes em relação aos demais compostos, e não possuem atividade biológica, o que reforça a proposta de mecanismo de ação destes compostos.

Os cálculos de DFT reproduziram satisfatoriamente os valores de potencial de redução medidos nos experimentos de voltametria cíclica. Isto assegura que os funcionais empregados, B3LYP e mPWB1K, são adequados para o cálculo dos potenciais de redução da classe de

compostos estudada. No presente trabalho, o funcional B3LYP foi o que apresentou resultados mais concordantes com os valores experimentais obtidos por voltametria cíclica.

A partir destes resultados, conclui-se que foi estabelecida uma nova metodologia para o cálculo de potenciais de redução dos rubrolídeos.

6 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

ABREU, H. A.; Estudos de Sistemas Químicos Aplicando-se a Teoria do Funcional de Densidade. Tese de Doutorado apresentada à UFMG, Universidade Federal de Minas Gerais, 2004.

ALCÁCER, L. *Introdução à Química Quântica Computacional*. Lisboa: IST Press, 304p., 2007.

AMARAL, A. T.; MONTANARI, C. A.; Química Medicinal: 25 Anos de Planejamento Racional de Fármacos. *Química Nova*, v. 25, p. 39-44, 2002.

ANDEF – Associação Nacional de Defesa Vegetal, 2010. Online. Internet. 04 agosto, 2010. Disponível em: <http://www.andef.com.br/>.

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Online. Internet. 15 janeiro, 2011. Disponível em: <http://www.scribd.com/doc/44540909/estudo-monitoramento>.

ARROIO, A.; HONÓRIO, K. M.; WEBER, K. C.; HOMEM-DE-MELO, P.; SILVA, ALBÉRCIO B. F.; O Ensino de Química Quântica e o Computador na Perspectiva de Projetos. *Química Nova*, v. 28, p. 360-363, 2005.

BARBOSA, L.C.A. Os pesticidas, o homem e o meio ambiente. Editora UFV, Viçosa, 215 p., 2004.

BARBOSA, L. C. A.; DEMUNER, A. J.; COSTA, A. V.; BORGES, E. E. L.; MANN, J.; Síntese e Atividade Fitotóxica de 2-fenil-6,7-exo-isopropilidenodioxo-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-2-eno. *Química Nova*, v. 23, p. 461-465, 2000.

BARBOSA, L. C. A.; MALTHA, C. R. A.; DEMUNER, A. J.; FILOMENO, C. A.; SILVA A. A.; Síntese de Novos Herbicidas Derivados do 1,2a,4a,5-

tetrametil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona. *Química Nova*, v. 27, p. 241-146, 2004

BARBOSA, L. C. A.; ROCHA, M. E.; TEIXEIRA, R. R.; MALTHA, C. R. A.; FORLANI G.; Synthesis of 3-(4-Bromobenzyl)-5-(arylmethylene)-5H-furan-2-ones and Their Activity as Inhibitors of the Photosynthetic Electron Transport Chain. *Journal of Agriculture And Food Chemistry*, v. 55, p. 8662-8569, 2007.

BARBOSA, L. C. A.; TEIXEIRA, R. R.; PINHEIRO, P. F.; MALTHA, C. R. A.; DEMUNER, A. J. Estratégias para a Síntese de γ -alquilidenobutenolídeos. *Química Nova*. v. 33, p. 1163-1174, 2010.

BARCELOS, R. C.; Síntese de 4-aril-3bromo-5-arilidenofuran-2(5H)-onas Análogas aos Rubrolídeos. Dissertação de Mestrado apresentada à UFV, Universidade Federal de Viçosa, 2009.

BARONE, V.; COSSI, M.; Quantum calculation of molecular energies and energy gradients in solution by a conductor solvent model. *J. Phys. Chem. A*, v. 102, p. 1995-2001, 1998.

BECKE, A. D.; Density-fnncional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior. *Physical Review A*, v. 38, p. 3098-3100, 1988.

BELL, S.; DINES, T. J.; CHOWDHRY, B. Z.; WITHNALL, R.; Computational Chemistry Using Modern Electronic Structure Methods. *Journal of Chemical Education*. v. 84, p. 1364-1370, 2007.

BELLINA, F.; ANSELMINI, C.; ROSSI, R. Total Synthesis of Rubrolide M and Some of its Unnatural Congeners. *Tetrahedron Letters*, v. 43, p. 2023-2027, 2002.

BOUKOUVALAS J.; MCCANN, L. C.; Synthesis of the human aldose reductase inhibitor rubrolide L. *Tetrahedron Letters*, v. 51, p. 4636-4639, 2010.

BRÜKNER, R.; The synthesis of γ -alkylidenebutenolides. *Current Organic Chemistry*, v. 5, p. 679-718, 2001.

BBC http://www.bbc.co.uk/portuguese/lg/ciencia/2010/02/100120_fotogaleriamarebc.shtml Acessado em: 01/07/2011.

CHAVAN, S. P.; PATHAK A. B.; PANDEY A.; KALKOTE U. R. Short and efficient synthesis of Rubrolide E. *Synthetic Communications*, v. 37, p. 4253–4263, 2007.

CODESSA 2.7.10. Katritsky, A.; Karelson, M.; Lobanov, V. S.; Dennington, R.; Keith, T. Semichem, Inc., Shawnee , KS , 2004.

COPPING, L. G.; HEWITT, H. G.; Chemistry and mode of action of crop protection agents. The Royal Society of Chemistry, 1998.

CRAMER, C. J. Essentials of Computational Chemistry Theories and Models. Inglaterra: John Wiley & Sons, Inc, 542p, 2003.

DAVIDSON, B. S.; Ascidiars: Producers of Amino Acid Derived Metabolites. *Chem. Rev.*, v. 93, p. 1771-1991, 1993.

DE ABREU, F. C.; FERRAZ, P. A. de L.; GOULART, M. O. F.; Some Applications of Electrochemistry in Biomedical Chemistry. Emphasis on the Correlation of Electrochemical and Bioactive Properties. *J. Braz. Chem. Soc.*, v. 13, p. 19-35, 2002.

DE SOUZA, M. V. N.; The Furan-2(5H)-ones: Recent Synthetic Methodologies and its Application in Total Synthesis of Natural Products. *Mini-Reviews in Organic Chemistry*, v. 2, p. 139-145, 2005.

EISBERG, R. R.; Física Quântica. Editora Campus, Rio de Janeiro, 15^a Edição. 1979.

FRAGOSO, T. P.; CARNEIRO, J. W. M.; VARGAS, M. D.; Aminequinone-hydroxylquinoneimine tautomeric equilibrium revisited: molecular modeling study of the tautomeric equilibrium and substituent effects in 4-(4-R-phenylamino)naphthalene-1,2-diones. *Journal of Molecular Modeling*, v. 16, p. 825-830, 2010.

GAGNE, R. R.; KOVAL, C. A.; LISENSKY, G. C.; Ferrocene as an Internal Standard for Electrochemical Measurements. *Inorganic Chemistry*, v. 19, p. 2854-2855, 1980.

GAUDIO, A. C.; ZANDONADE, E.; Proposição, Validação e Análise dos Modelos que Correlacionam Estrutura Química e Atividade Biológica. *Química Nova*, v. 24, p. 658-671, 2001.

Gaussian 03, Revision A.01; FRISCH, M. J.; TRUCKS, J. G. W.; SCHLEGEL, H. B.; SCUSERIA, G. E.; ROBB, M. A.; CHEESEMAN, J. R.; MONTGOMERY, J. A.; VREVEN, Jr. T.; KUDIN, K. N.; BURANT, J. C.; MILLAM, J. M.; LYENGAR, S. S.; TOMASI, J.; BARONE, V.; MENNUCCI, B.; COSSI, M.; SCALMANI, G.; REGA, N.; PETERSSON, G. A.; NAKATSUJI, H.; HADA, M.; EHARA, M.; TOYOTA, K.; FUKUDA, R.; HASEGAWA, J.; ISHIDA, M.; NAKAJIMA, T.; HONDA, Y.; KITAO, O.; NAKAI, H.; KLENE, M.; Li, X.; KNOX, J. E.; HRATCHIAN, H. P.; CROSS, J. B.; ADAMO, C.; JARAMILLO, J.; GOMPERTS, R.; STRATMANN, R. E.; YAZYEV, O.; AUSTIN, A. J.; CAMMI, R.; POMELLI, C.; OCHTERSKI, J. W.; AYALA, P. Y.; MOROKUMA, K.; VOTH, G. A.; SALVADOR, P.; DANNENBERG, J. J.; ZAKRZEWSKI, V. G.; DAPPRICH, S.; DANIELS, A. D.; STRAIN, M. C.; FARKAS, O.; MALICK, D. K.; RABUCK, A. D.; RAGHAVACHARI, K.; FORESMAN, J. B.; ORTIZ, J. V.; CUI, Q.; BABOUL, A. G.; CLIFFORD, S.; CIOSLOWSKI, J.; STEFANOV, B. B.; Liu, G.; LIASHENKO, A.; PISKORZ, P.; KOMAROMI, I.; MARTIN, R. L.; FOX, D. J.; KEITH, T.; AL-LAHAM, M. A.; PENG, C. Y.; NANAYAKKARA, A.; CHALLACOMBE, M.; Gill, P. M. W.; JOHNSON, B.; CHEN, W.; WONG, M. W.; GONZALEZ, C. and POPLE, J. A. Gaussian 03, Revision A.01; Gaussian, Inc.: Pittsburgh PA, 2003.

GLEASON, F. K.; PAULSON, J. L. Site of Action of The Natural Algicide, Cyanobacterin in the Blue-green Alga, *Synechococcus* sp. *Arch. Microbiol.* v. 138, p. 273–277, 1984.

GODFREY, C. R. A.; Natural Pesticides. II Series. SB951.145.N37a37, 1994.

GOTWALS, R. R. J.; SENDLINGER, S. C.; *A Chemistry Educator's Guide to Molecular Modeling*. The North Carolina School of Science and Mathematics, 2008.

HERTWIG, R. H.; KOCH, W.; On the Parametrization on the Local Correlation Functional. O que é Becke-3-LYP? *Chemical Physics Letters*, v. 268, 345-351, 1997.

HILLARD, E. A.; ABREU, F. C.; FERREIRA, D. C. M.; JAOUEN, G.; GOULART, M. O. F.; AMATORE, C. Electrochemical Parameters and Techniques in Drug Development, with an Emphasis on Quinones and Related Compounds. *Chem. Commun.*, p. 2612–2628, 2008.

HOLMWOOD, G.; SCHINDLER, M. Protein Structure Based Rational Design of Ecdysone Agonists. *Bioorganic e Medicinal Chemistry*. v. 17, p. 4064-4070, 2009.

HUSSEIN, M. S.; SALINAS, S. R. A.; 100 Anos de Física Quântica. Editora Livraria da Física, São Paulo, 2001.

KATRITZKY, A.; KARELSON, M.; LOBANOV, V. S.; DENNINGTON, R.; KEITH, T. User's Manual Codessa. Semichem, Inc., Shawnee, KS, 2004.

KATRITZKY, A. R.; KULSHYN, V.; STOYANOVA-SLAVOVA, I.; DOBCHEV, D. A.; KUANAR, M.; FARA, D. C.; KARELSON, M. Antimalarial activity: a QSAR modeling using CODESSA PRO software. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 14, p. 2333-2357, 2006.

KATRITZKY, A. R.; PACUREANU, L.; DOBCHEVA, D.; KARELSON, M. QSPR Modeling of Hyperpolarizabilities. *Journal of Molecular Modeling*, v. 13, p. 951-963, 2007.

KRIEGER, A.; RUTHERFORD, A. W.; Influence of Herbicide Binding on the Redox Potential of the Quinone Acceptor in Photosystem II: Relevance to Photodamage and Phytotoxicity. *Biochemistry*, v. 37, p. 17339-17344, 1998.

LEAL, R. C.; NETO, J. M. M.; LIMA, F. C. A.; FEITOSA, C. M.; A Química Quântica na Compreensão de Teorias de Química Orgânica. *Química Nova*, v. 33, p. 1211-1215, 2010.

LEE, C.; YANG, W.; PARR, R. G.; Development of the Colic-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Physical Review B*, v. 37, p. 785-789, 1988.

LEWARS, E.; Computational Chemistry – Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics. Kluwer Academic Publishers. 471p. 2003.

LEWIS, A.; BUMPUS, J.; TRUHLAR, D.; CRAMER, C. Molecular Modeling of Environmentally Important Process: Reduction Potentials. *J. Chem. Ed.*, v. 81, p. 596-604, 2004.

MALVEZZI, A.; Estudo Comparativo de Parâmetros Hidrofóbicos e Relacionados à Ionização, de Série de Derivados da Procaína com Atividade Bloqueadora Neuromuscular. Dissertação de Mestrado apresentada à USP, Universidade de São Paulo, 2003.

MANZANARO, S.; SALVÁ, J.; FUENTE, J. A.; Phenolic Marine Natural Products as Aldose Reductase Inhibitors. *Journal of Natural Products*, v. 69, p. 1485-1487, 2006.

MARGAROS, I.; MONTAGNON, T.; TOFI, M.; PAVLAKOS, E.; VASSILIKOGIANNAKIS, G.; The Power of Singlet Oxygen Chemistry in Biomimetic Syntheses. *Tetrahedron*, v. 62, p. 5308-5317, 2006.

MARTINS, J. P. A.; Química Computacional Aplicada a QSAR. CENAPAD-SP, 52 p., 2010.

MASUNARI, A.; TAVARES, L. C.; Aplicação de Estudos de QSAR-2D em Derivados 5-nitro-2-tiofilidênicos com Atividade Antimicrobiana Frente a *Staphylococcus aureus* Multi-resistente (MRSA). *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. v. 42, p. 203-214 , 2006.

MIAO S.; ANDERSEN, R. J.; Rubrolides A-H, Metabolites of the Colonial Tunicate *Ritterella Rubra*. *Journal of Organic Chemistry*, v. 56, p. 6275-6280, 1991.

MORGON, N. H.; Computação em Química Teórica: Informações Técnicas. *Quím. Nova*, v. 24, p. 676-682, 2001.

MORGON, N. H.; Coutinho, K.; Métodos de Química Teórica e Modelagem Molecular. Livraria da Física. São Paulo. 539p, 2007.

MORGON, N. H.; Custodio, R.; Teoria do Funcional de Densidade. *Quím. Nova*, v. 18, p. 44-55, 1995.

OPENMOPAC <http://openmopac.net/manual/index.html> Acessado em: 01/07/2011.

ORTEGA, M. J.; ZUBÍA, E.; OCAÑA, J. M.; NARANJO, S.; SALVÁ, J. New Rubrolides from the Ascidian *Synoicum blochmanni*. *Tetrahedron*, v. 56, p. 3963-3967, 2000.

PASCHOAL, A. D.; Pragas, praguicidas e a crise ambiental: problemas e soluções. – Rio de Janeiro: Fundação Getúlio Vargas, 1979.

PEARCE, A. N.; CHIA, E. W.; BERRIDGE, M. V.; MAAS, E. W.; PAGE, M. J.; WEBB, V. L.; HARPER, J. L.; COPP, B. R.; E/Z-rubrolide O, an Anti-inflammatory Halogenated Furanone from the New Zealand Ascidian *Synoicum* n. sp. *J. Nat. Prod.*, v. 70, p. 111-113, 2007.

PIGNATELLO, J. J.; PORWOLL, J.; CARLSON, R. E.; XAVIER A.; GLEASON, F. K.; WOOD, J. M.; Structure of the Antibiotic Cyanobacterin, a Chlorine-Containing γ -Lactone from the Freshwater Cyanobacterium *Scytonema Hofmanni*. *American Chemical Society*, v. 48, p. 4035-4038, 1983.

PINHEIRO, P. F.; Estudo da Relação Quantitativa Estrutura-atividade de Compostos Análogos aos Nostoclídeos e Síntese de Precursores para o Preparo de Novos γ -alquilidenobutenólídeos. Tese de doutorado apresentada à UFV, Universidade Federal de Viçosa, 2009.

PRIM, D.; FUSS A.; KIRSCH G.; SILVA, A. M. S. Synthesis and Stereochemistry of β -aryl- β -haloacroleins: Useful Intermediates for the Preparation of (Z) and (E)-2-en-4-yne-carbaldehydes and for the Synthesis of Rubrolides. *J. Chem. Soc.*, v. 2, p. 1175-1180, 1999.

RAMACHANDRAN, K. I.; DEEPA, G.; NAMBOORI, K.; Computational Chemistry and Molecular Modeling: Principles and Applications. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, 397p., 2008.

SANT'ANNA, C. M. R.; Métodos de Modelagem Molecular para Estudo e Planejamento de Compostos Bioativos: Uma introdução. *Rev. Virtual Quím.*, v. 1, p. 49-57. 2009.

SBQT, <http://congress.drslucoes.com.br/meeting/visualizacongresso.do?c=4&p=17&i=1> Acessado em: 15/05/2011.

SCHRADER, K. K.; ANDOLFI, A.; CANTRELL, C. L.; CIMMINO, A.; DUKE, S. O.; OSBRINK, W.; WEDGE, D. E.; EVIDENTE, A. A Survey of Phytotoxic Microbial and Plant Metabolites as Potential Natural Products for Pest Management. *Chemistry & Biodiversity*, v. 7, p. 2261-2280, 2010.

SELASSIE, C. D. *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*. John Wiley&Sons, Inc., 6^a ed., vol 1, 2003.

SEMICHEM, <http://www.semichem.com/codessa/cfeatures.php> Acessado em: 13/07/2011.

SILVA, A. L. B. B.; *Introdução à Química Quântica*. IFSC/USP; 86p. 2003.

SKOOG, D. A.; HOLLER, F. J.; NIEMAN, T. A.; Princípios de análise instrumental; 5.ed. – Porto Alegre: Bookman, 2002.

SOFIKITI, N.; TOFI M.; MONTAGNON T.; VASSILIKOGIANNAKIS, G.; STRATAKIS, M.; Synthesis of the Spirocyclic Core of the Prunolides Using a Singlet Oxygen-Mediated Cascade Sequence. *Organic Letters*, v.7, p. 2357-2359, 2005.

SZABO, A.; OSTLUND, N. S. Modern Quantum Chemistry: Introduction to Advanced Electronic Structure Theory. Nova Yorke: Dover, 446p., 1996.

TAVARES, L. C. QSAR: A Abordagem de Hansch. *Química Nova*, v. 27, p. 631-639, 2004.

TEIXEIRA, R. R. Síntese e Avaliação das Atividades Fitotóxica e Citotóxica de Compostos Análogos aos Nostoclídeos. Tese de doutorado apresentada à UFMG, Universidade Federal de Minas Gerais, 2008.

TEIXEIRA, R. R.; BARBOSA, L. C. A.; FORLANI, G.; VELOSO, D. P.; CARNEIRO, J. W. M. Synthesis of Photosynthesis-Inhibiting Nostoclídeo

Analogues. *Journal of Agriculture and Food Chemistry*, v. 56, p. 2321-2329, 2008.

WAVEFUN, <http://www.wavefun.com/products/spartan.html> Acessado em: 01/07/2011.

WEED SCIENCE – Online. Internet. 15 fevereiro, 2011. Disponível em: <http://www.weedscience.org/>.

WHEELER, W. B.; Role of Research and Regulation in 50 Years of Pest Management in Agriculture. *Journal of Agriculture and Food Chemistry*, v. 50, p. 4151–4155, 2002.

XIA, B.; MA, W.; ZHENG, B.; ZHANG, X.; FAN, B. Quantitative Structure-activity Relationship Studies of a Series of Non-benzodiazepine Structural Ligands Binding to Benzodiazepine Receptor. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 43, p. 1489-1498, 2008.

ZHANG, I. Y.; WU, J.; XU, X. Extending the Reliability and Applicability of B3LYP. *Chem. Commun.*, v. 46, p. 3057-3070, 2010.

ZHAO, Y.; TRUHLAR, D. G. Benchmark Databases for Nonbonded Interactions and Their Use To Test Density Functional Theory. *J. Chem. Theory Comput.*, v. 1, p. 415-432, 2005.

ZHAO, Y.; TRUHLAR, D. G. Density Functionals with Broad Applicability in Chemistry. *Accounts of Chemical Research*, v. 41, p. 157-167, 2008.

ZHAO, Y.; TRUHLAR, D. G. Hybrid Meta Density Functional Theory Methods for Thermochemistry, Thermochemical Kinetics, and Noncovalent Interactions: The MPW1B95 and MPWB1K Models and Comparative Assessments for Hydrogen Bonding and van der Waals Interactions. *J. Phys. Chem. A*, v. 108, p. 6908-6918, 2004.

ZUBATYUK, R. I.; GORB, L.; SHISHKIN, V. O.; QASIM, M.; LESZCZYNSKI, H. Exploration of Density Funtional Methods for One-Electron Reduction Potential of Nitrobenzenes. *Journal of Computational Chemistry*, v. 31, p. 144-150, 2009.

ANEXOS

ANEXO A

Tabela 18. Tabela com valores de energia livre de Gibbs calculadas para os rubrolídeos.

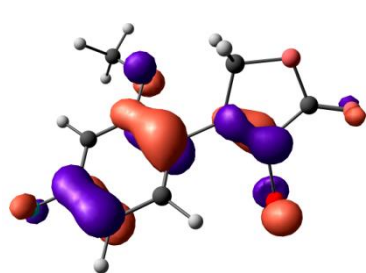
Soma de energia livre térmica e eletrônica das espécies neutras		
Composto	B3LYP/6-31G(d)	mPWB1K/TZVP
RB1	-3321,066764	-3323,782785
RB2	-3221,825635	-3224,519836
RB3	-3794,651250	-3797,289207
RB4	-3679,424957	-3682,048600
RB5	-3490,908542	-3493,537195
RB6	-3778,666294	-3781,312493
RB7	-3695,410126	-3698,027370
RB8	-3827,945721	-3830,621492
RB9	-3927,187127	-3929,883561
RB10	-3566,127239	-3568,758758
RB11	-3566,126399	-3568,758252
RB12	-3665,368415	-3668,022450
RB13	-3665,370326	-3668,020452

Tabela 19. Tabela com valores de energia livre de Gibbs calculadas para os rubrolídeos.

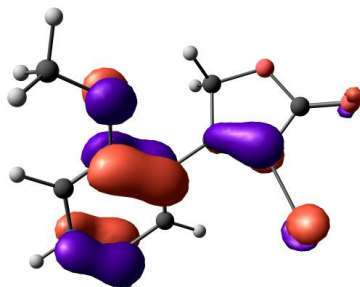
Soma de energia livre térmica e eletrônica das espécies carregadas (carga=-1)		
Composto	B3LYP/6-31G(d)	mPWB1K/TZVP
RB1	-3321,090282	-3323,813281
RB2	-3221,84782	-3224,548337
RB3	-3794,722983	-3797,366764
RB4	-3679,465691	-3682,098423
RB5	-3490,951032	-3493,588136
RB6	-3778,709402	-3781,363666
RB7	-3695,479704	-3698,102438
RB8	-3828,000139	-3830,684410
RB9	-3927,243864	-3929,950091
RB10	-3566,171962	-3568,812294
RB11	-3566,165952	-3568,805874
RB12	-3665,415535	-3668,078316
RB13	-3665,419618	-3668,079541

ANEXO B

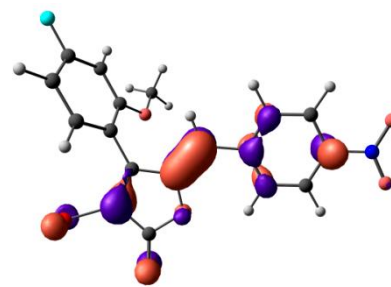
Imagens dos orbitais moleculares HOMO obtidas nos cálculos DFT.



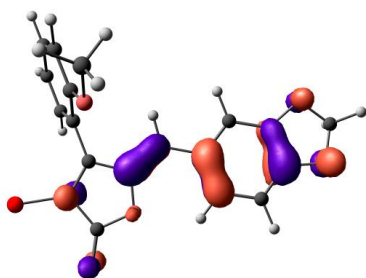
RB1



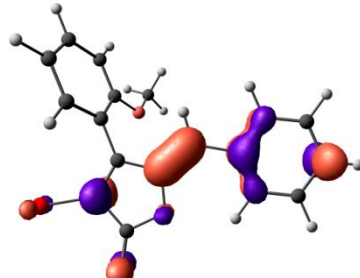
RB2



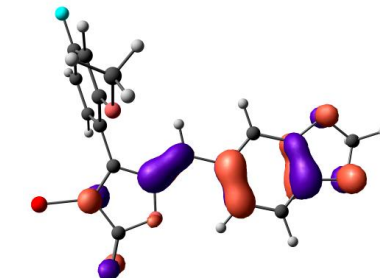
RB3



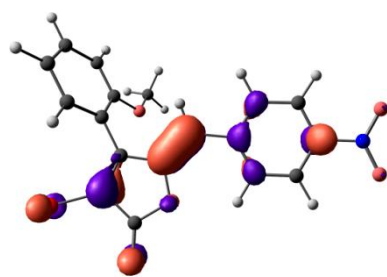
RB4



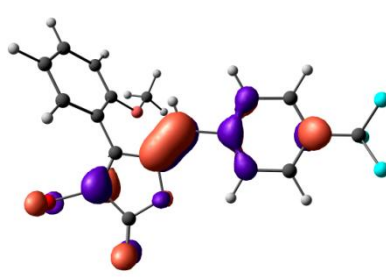
RB5



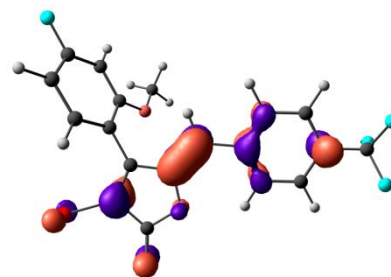
RB6



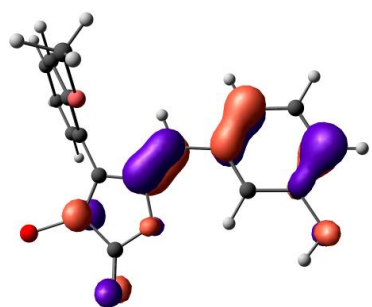
RB7



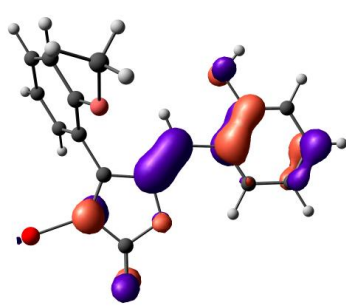
RB8



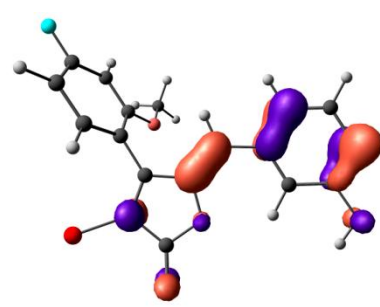
RB9



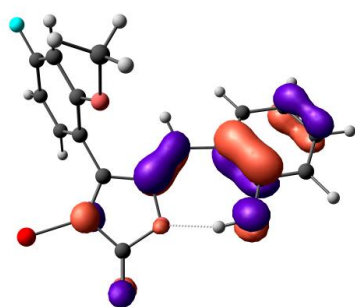
RB10



RB11



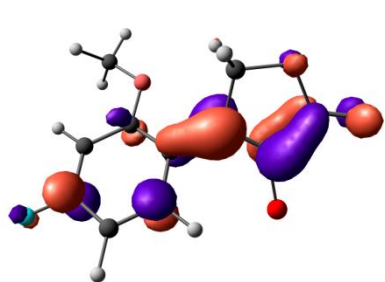
RB12



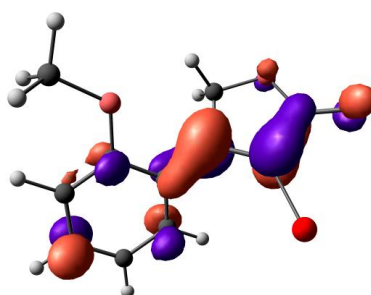
RB13

ANEXO C

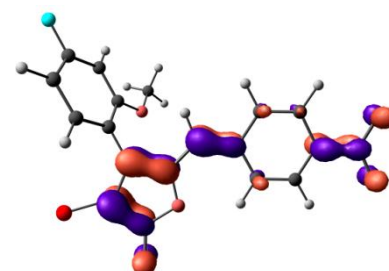
Imagens dos orbitais moleculares LUMO obtidas nos cálculos DFT.



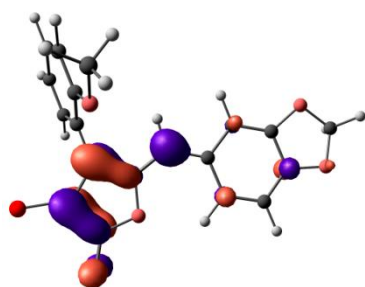
RB1



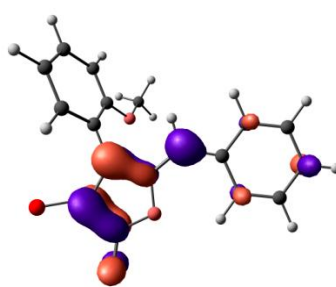
RB2



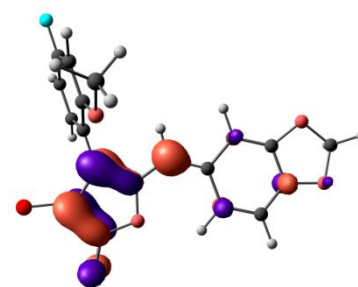
RB3



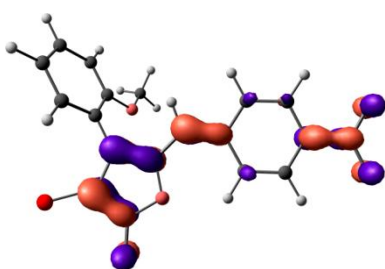
RB4



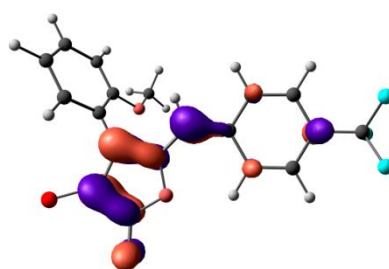
RB5



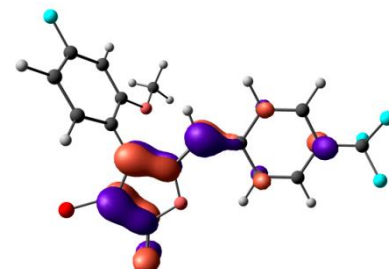
RB6



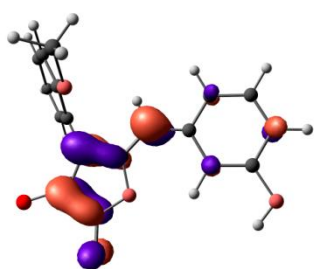
RB7



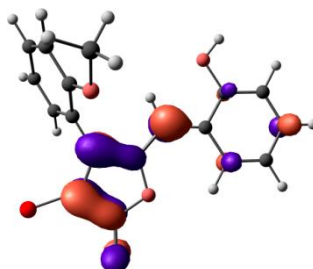
RB8



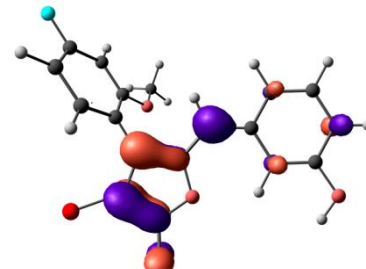
RB9



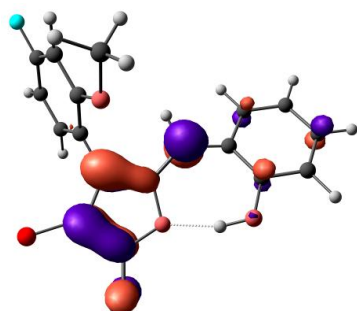
RB10



RB11



RB12



RB13

ANEXO D

Voltamogramas obtidos nas análises de voltametria cíclica (a velocidade de varredura em todas as análises foi de 100 mV/s).

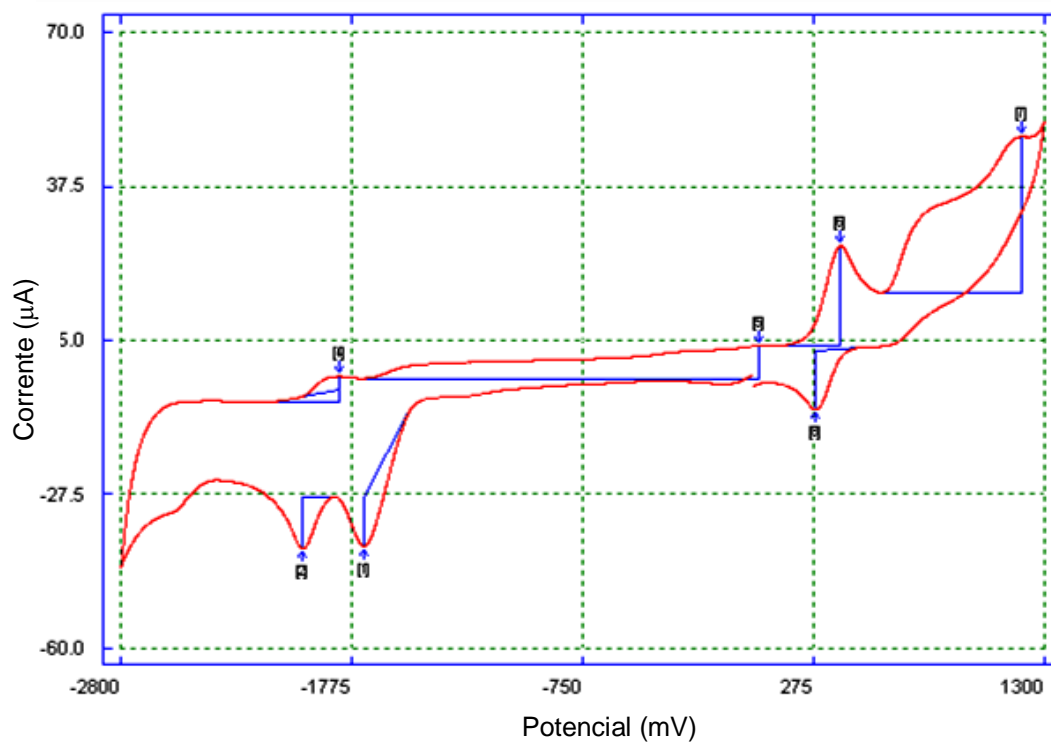


Figura 12. Voltamograma cíclico do rubrolídeo 1.

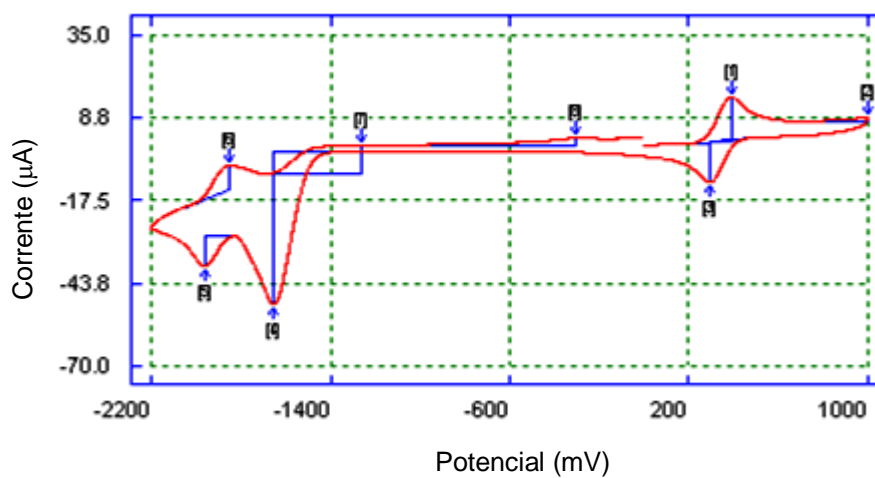


Figura 13. Voltamograma cíclico do rubrolídeo 2.

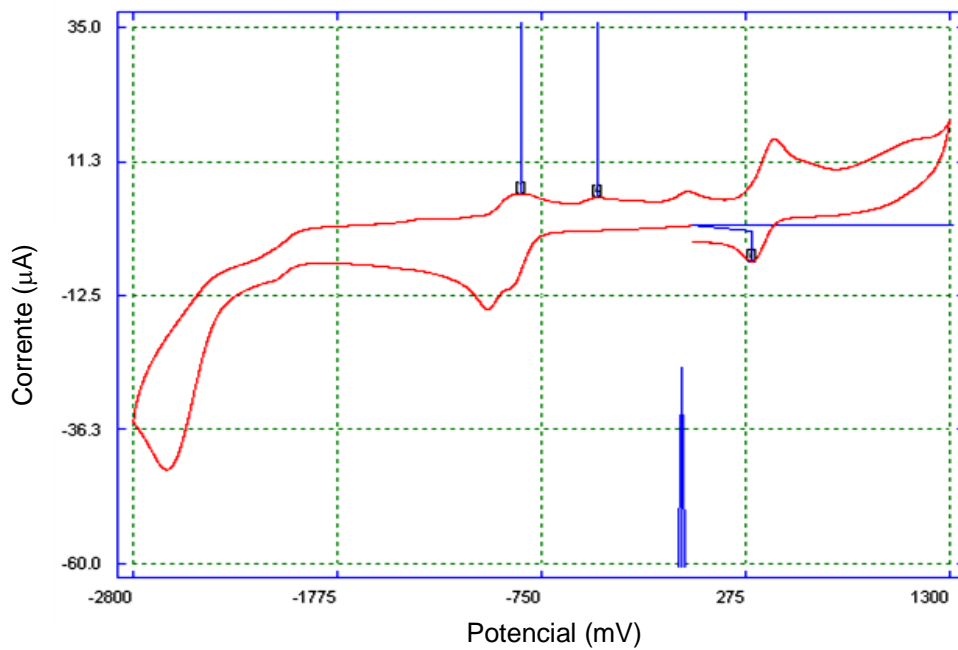


Figura 14. Voltamograma cíclico do rubrolídeo 3.

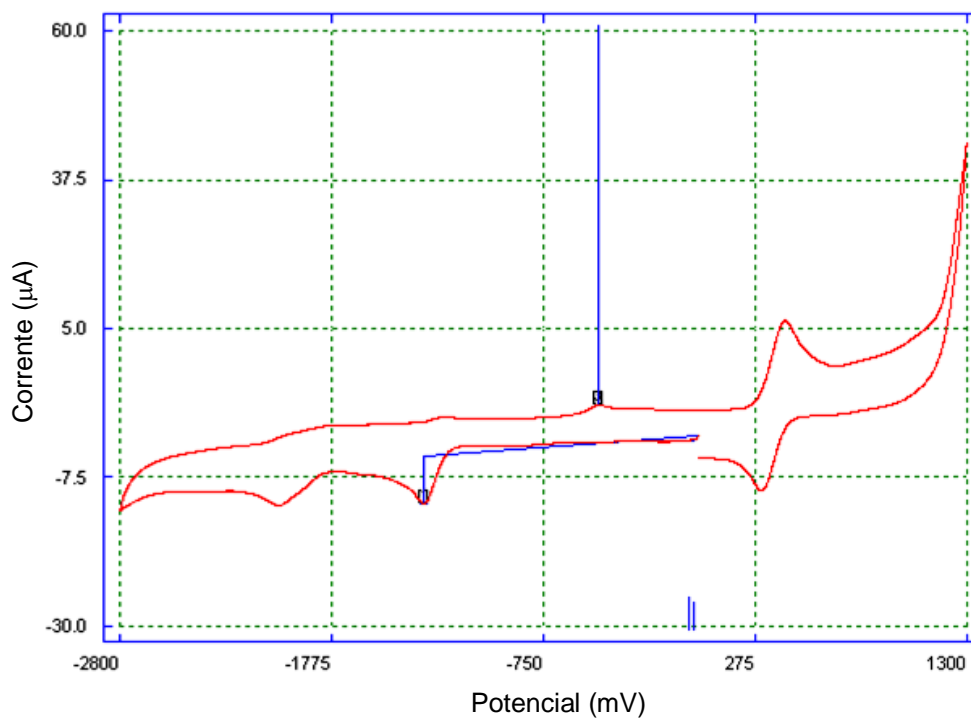


Figura 15. Voltamograma cíclico do rubrolídeo 4.

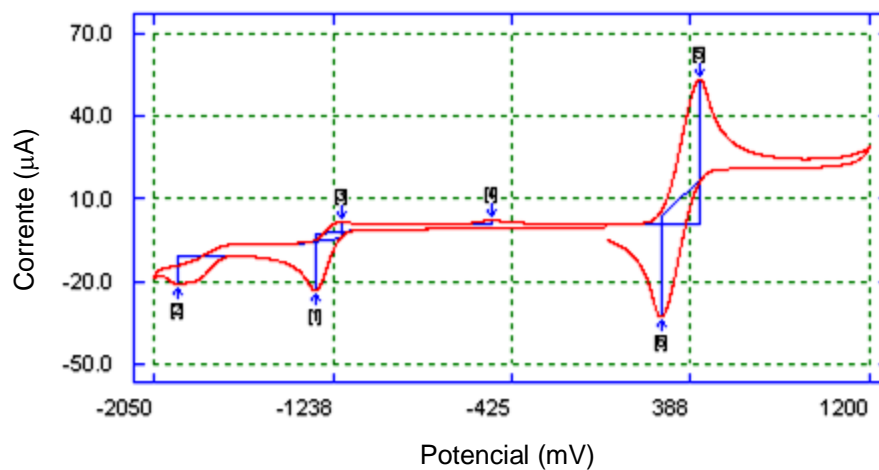


Figura 16. Voltamograma cíclico do rubrolídeo 5.

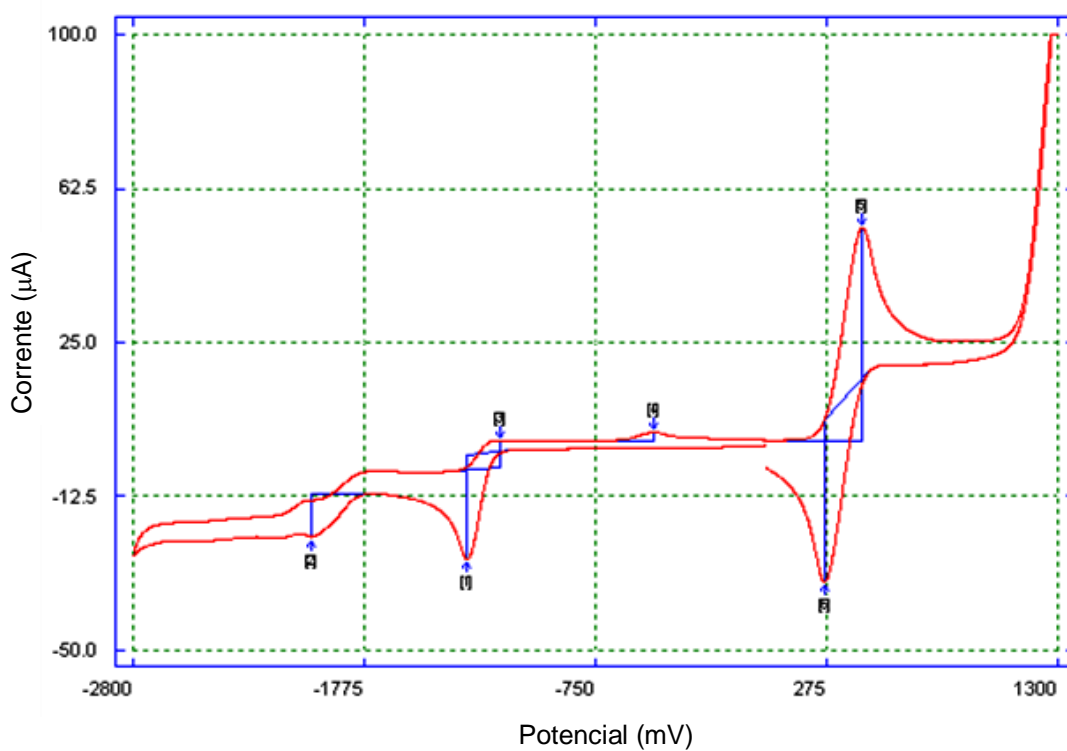


Figura 17. Voltamograma cíclico do rubrolídeo 6.

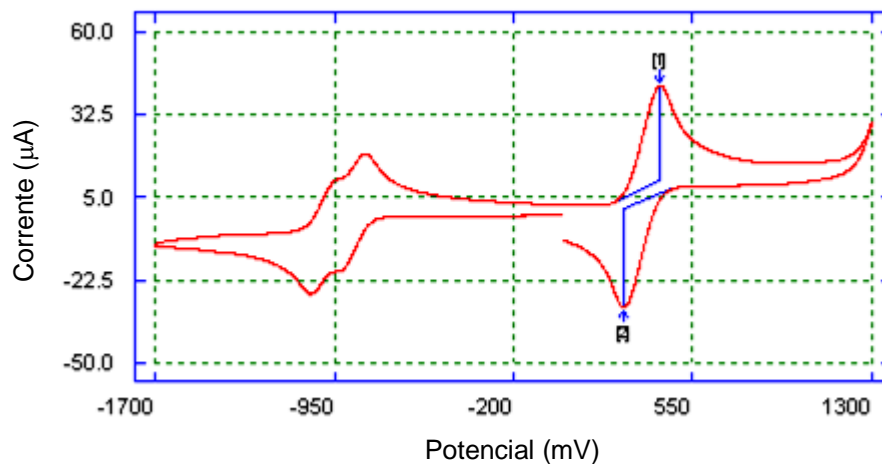


Figura 18. Voltamograma cíclico do rubrolídeo 7.

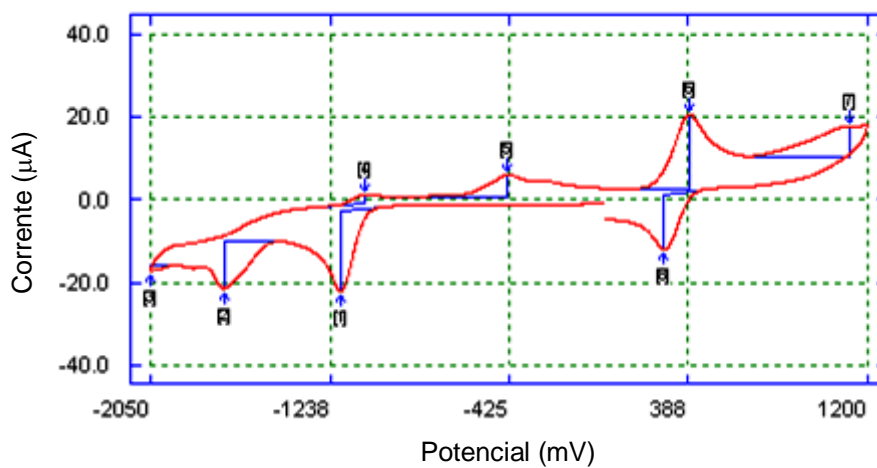


Figura 19. Voltamograma cíclico do rubrolídeo 8.

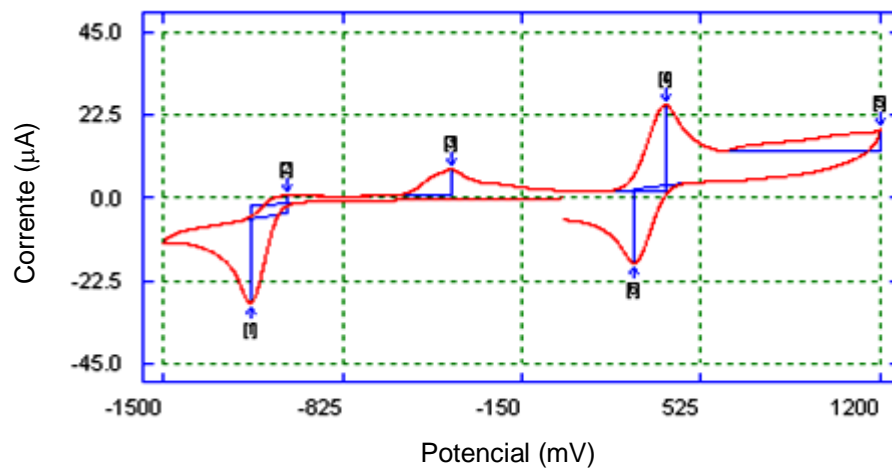


Figura 20. Voltamograma cíclico do rubrolídeo 9.

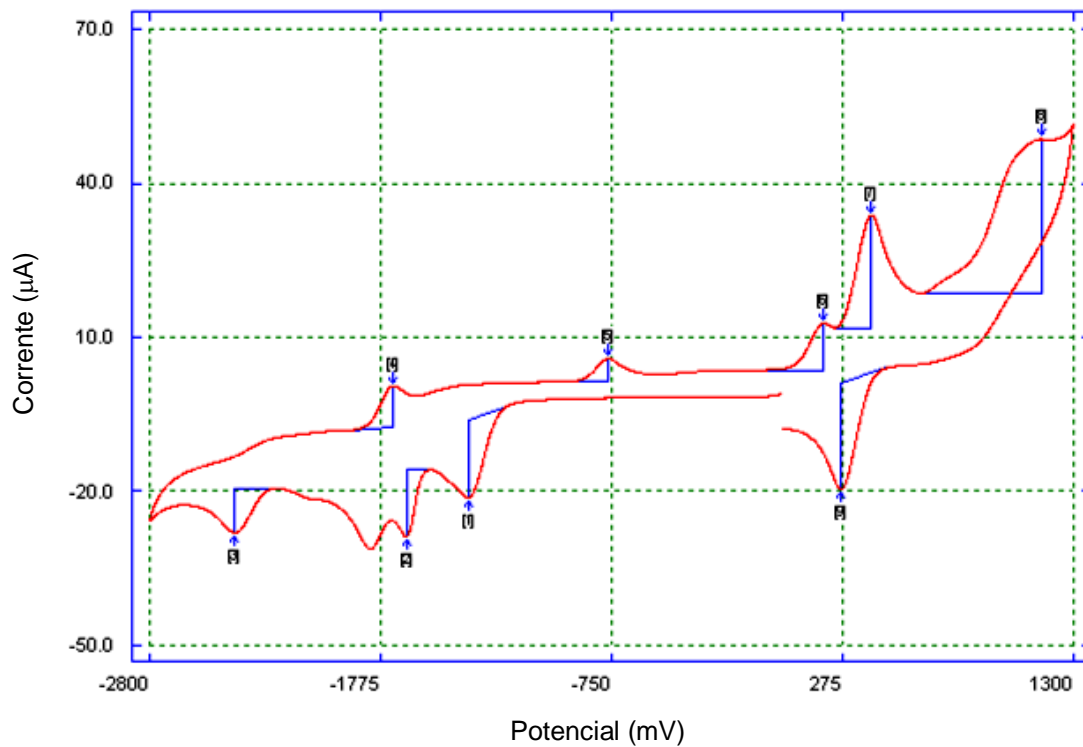


Figura 21. Voltamograma cíclico do rubrolídeo 10.

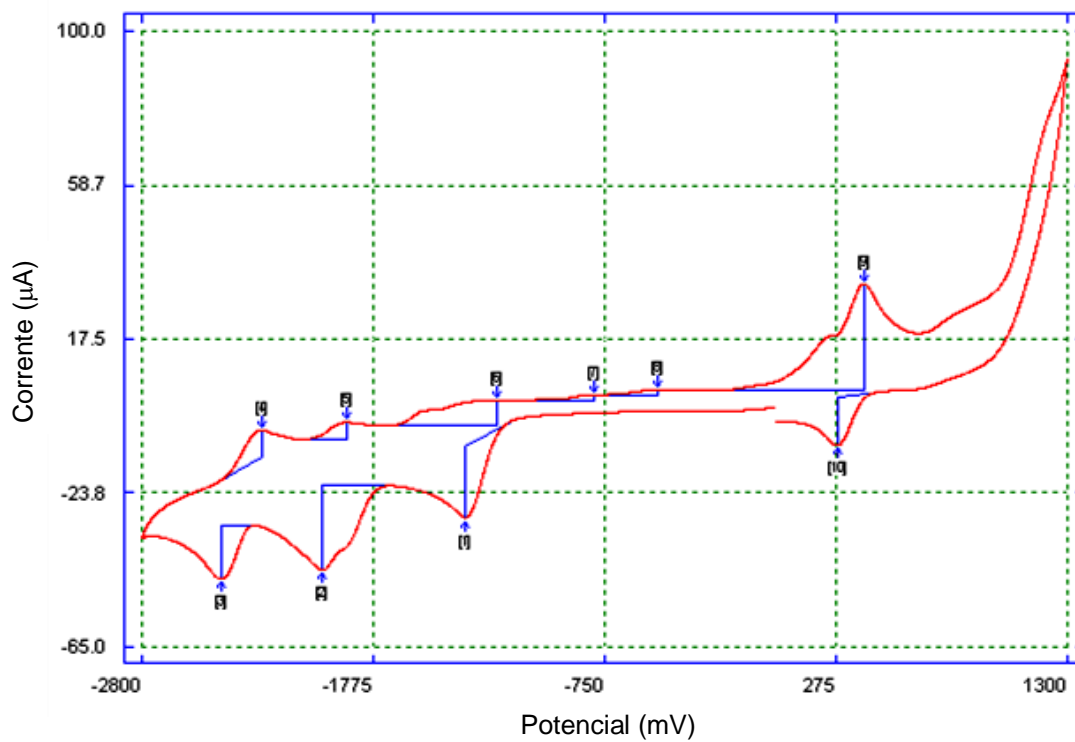


Figura 22. Voltamograma cíclico do rubrolídeo 11.

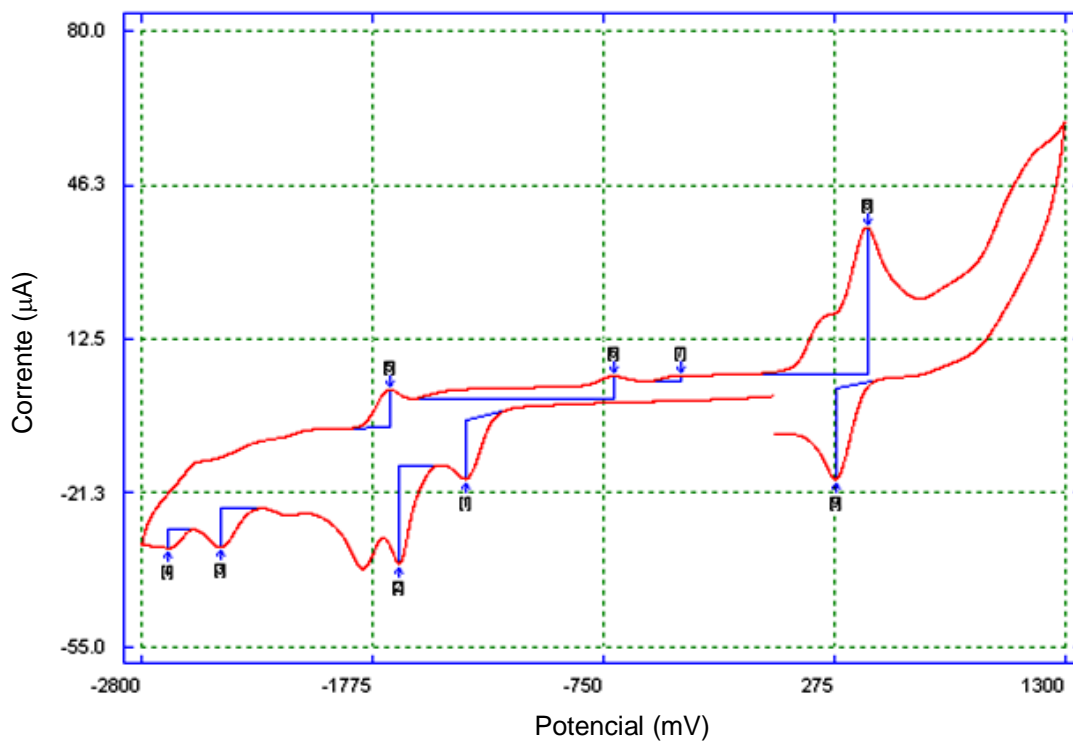


Figura 23. Voltamograma cíclico do rubrolídeo 12.

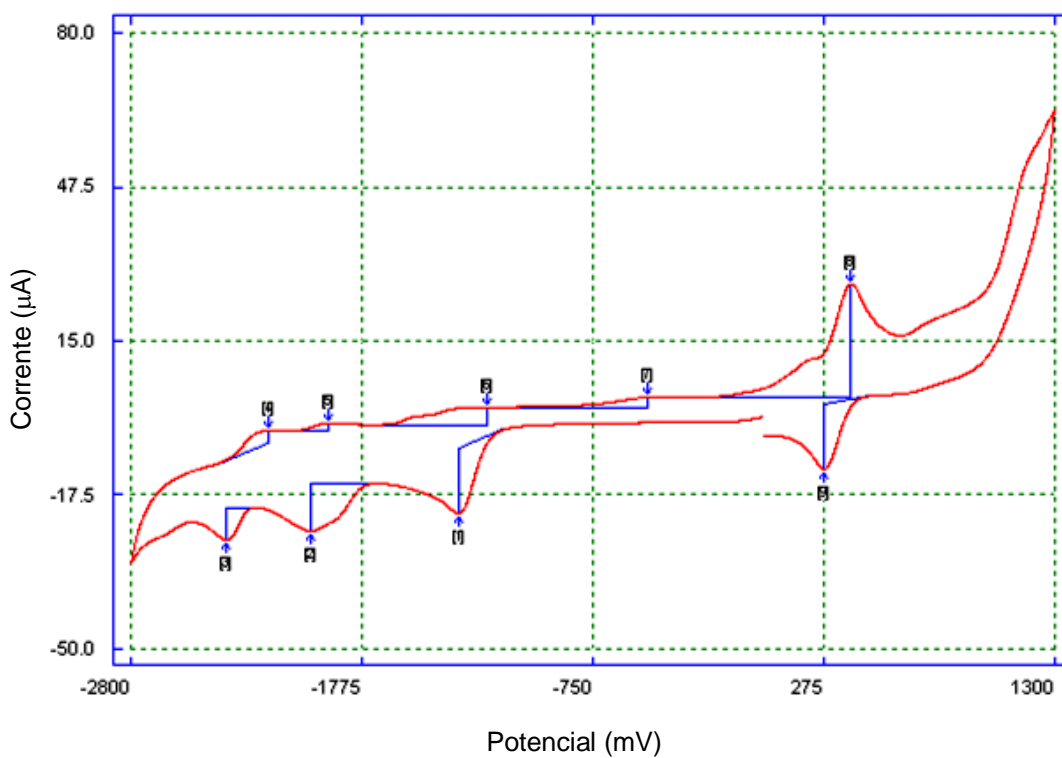


Figura 24. Voltamograma cíclico do rubrolídeo 13.