

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

Rodrigo dos Santos

**ESTUDO TEÓRICO DOS MECANISMOS DAS REAÇÕES DE  
FORMAÇÃO DE SULFONILIDRAZONAS E AZINAS E  
RELAÇÕES DE ESTRUTURA-AATIVIDADE DE CHALCONAS  
COM POTENCIAL ANTIINFLAMATÓRIO**

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Química do Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Catarina como parte dos requisitos para a obtenção do grau de Doutor em Química.

Área de Concentração: Físico-Química  
Orientador: Prof. Dr. Carlos Alberto Kuhnen  
Co-orientador: Prof. Dr. Ricardo José Nunes

Florianópolis-SC

2010

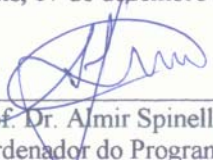


RODRIGO DOS SANTOS

**Estudo Teórico dos Mecanismos das Reações de Formação de  
Sulfonilidrazonas e Azinas e Relações de Estrutura-Atividade de  
Chalconas com Potencial Antiinflamatório**

Esta tese foi julgada e aprovada para a obtenção do título de  
**Doutor em Química no Programa de Pós-Graduação em Química**  
da Universidade Federal de Santa Catarina

Florianópolis, 17 de dezembro de 2010.

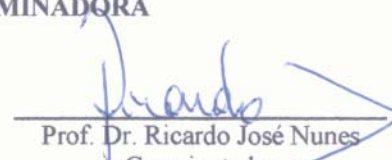


Prof. Dr. Almir Spinelli  
Coordenador do Programa

**BANCA EXAMINADORA**



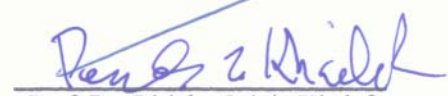
Prof. Dr. Carlos Alberto Kuhnen  
Orientador



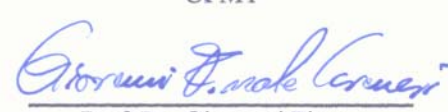
Prof. Dr. Ricardo José Nunes  
Co-orientador



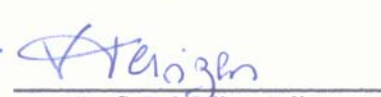
Prof. Dr. Evandro Dal'Oglio  
UFMT




Prof. Dr. Péricles Inácio Khalaf  
UTFPR



Prof. Dr. Giovanni Finoto  
Caramori  
UFSC



Prof.ª Dr.ª Vilma Edite  
Fonseca Heizen  
UFSC



Prof.ª Dr.ª Vera Lúcia Azzolin Frescura Bascuñan  
UFSC



## **AGRADECIMENTOS**

Aos professores Carlos Alberto Kuhnen e Ricardo José Nunes pelo apoio, pela confiança em meu trabalho e pela orientação;

Às colegas Louise D. Chiaradia, Kely Navakoski, Laize Zaramello e ao professor Evandro Dall'Oglio, pelos trabalhos realizados em parceria;

Aos demais membros da banca examinadora;

À CAPES pelo apoio financeiro.



*“Whatever you do, you need courage. Whatever course you decide upon, there is always someone to tell you you are wrong. There are always difficulties arising which tempt you to believe that your critics are right. To map out a course of action and follow it to an end requires some of the same courage which a soldier needs. Peace has its victories, but it takes brave men to win them.”*

*– Ralph Waldo Emerson*





## RESUMO

Nesta tese foram desenvolvidos dois estudos teóricos. No primeiro deles, foram estabelecidas relações quantitativas de estrutura-atividade para chalconas com potencial antiinflamatório, utilizando descritores quânticos. As melhores equações têm como variáveis os índices de reatividade do HOMO e do LUMO e levam a concluir que a atividade antiinflamatória das chalconas depende de uma nítida localização desses orbitais em partes diferentes das moléculas, a qual tende a ocorrer quando substituintes retiradores de elétrons estão ligados ao anel A da chalcona. No segundo estudo teórico, algumas possibilidades mecanísticas são exploradas na tentativa de explicar a formação de quantidades consideráveis de azina como subproduto na reação de formação de sulfonilidrazonas a partir de sulfonilidrazidas e benzaldeídos substituídos, através de cálculos *ab initio*. Ao todo, quatro mecanismos foram avaliados, dos quais um leva à sulfonilidrazona e os demais levam à formação da azina. As menores barreiras de energia calculadas foram as do mecanismo que leva à sulfonilidrazona. Entre os possíveis mecanismos para a formação de azina, destaca-se o mecanismo no qual ocorre o ataque nucleofílico do átomo de nitrogênio mais substituído da sulfonilidrazida ao carbono carbonílico do benzaldeído. O mecanismo mais provável para a saída do grupo arilsulfínico é o da solvólise do intermediário após a desidratação, formando uma fenilidrazona, a qual deve reagir com o benzaldeído presente no meio reacional para formar a azina.

**Palavras-chave:** Chalconas; Sulfonilidrazonas; Azinas.



## ABSTRACT

This thesis describes two theoretical studies. In the first theoretical study, quantitative structure-activity relationships were established for chalcones with anti-inflammatory potential using quantum descriptors. The best equations have indices of reactivity of HOMO and LUMO as variables and lead to the conclusion that the anti-inflammatory activity of chalcones depends on a definite location of these orbitals in different parts of the molecules, which tends to occur when electron withdrawing substituents are attached to the A ring of the chalcone. In the second theoretical study, some mechanistic possibilities are explored in an attempt to explain the formation of considerable amounts of azine as a byproduct in the reaction of formation of sulfonylhydrazones from sulfonylhydrazides and substituted benzaldehydes by means of ab initio calculations. In all, four mechanisms were evaluated, one of them leads to the sulfonylhydrazone and the remaining ones lead to the formation of azine. The lowest energy barriers were obtained for the mechanism that leads to the sulfonylhydrazone. Among the possible mechanisms for the formation of azine, it is worth of mention the mechanism of the nucleophilic attack of the most substituted nitrogen atom from the sulfonylhydrazide over the carbonyl carbon of the benzaldehyde. The most likely mechanism for the detachment of the arylsulphinic moiety is the solvolysis of the intermediate after dehydration, with formation of a phenylhydrazone, which should further react with benzaldehyde to form the azine.

**Keywords:** Chalcones; Sulfonylhydrazones; Azines.



## LISTA DE TABELAS

- Tabela 2.1** Expoentes orbitais,  $\xi$ , para os orbitais de Slater dos átomos das duas primeiras linhas da tabela periódica [McQuarrie, D. A. e Simon, J. D. 1997]..... 49
- Tabela 3.1** Propriedades moleculares calculadas das chalconas 1 a 14..... 70
- Tabela 3.2** Atividade calculada com as equações 3.6 e 3.7 e descritores quânticos relacionados à atividade antiinflamatória das chalconas (os grupos R e TMA são mostrados na figura 3.2)..... 72
- Tabela 3.3** Atividade biológica [ $\text{Log}(1/C)$ ,  $C = \text{IC}_{50}$ ], a atividade calculada com as equações 3.6 e 3.7 e os respectivos resíduos (= valor experimental – calculado. Os grupos R e TMA são mostrados na figura 3.2)..... 74
- Tabela 4.1** Energias totais, em Hartree, para intermediários e estados de transição da etapa de ataque nucleofílico aos benzaldeídos; energias relativas aos reagentes, em  $\text{kcal mol}^{-1}$ , e frequências imaginárias características dos estados de transição..... 92
- Tabela 4.2** Energias totais, em Hartree, para intermediários e estados de transição da etapa de desidratação dos intermediários tetraédricos; energias relativas ao intermediário inicial, em  $\text{kcal mol}^{-1}$ , e frequências imaginárias características dos estados de transição..... 103

|                   |  |            |
|-------------------|--|------------|
| <b>Tabela 4.3</b> | Energias totais, em Hartree, para intermediários e estados de transição da transferência de próton do etanol protonado para o grupo hidroxila do intermediário antes e depois da desprotonação do nitrogênio tetravalente e energias relativas ao intermediário inicial, em kcal mol <sup>-1</sup> ..... | <b>108</b> |
| <b>Tabela 4.4</b> | Energias totais, em Hartree, para intermediários e estados de transição da desidratação intramolecular e energias relativas ao intermediário inicial, em kcal mol <sup>-1</sup> e frequências imaginárias características dos estados de transição.....  | <b>110</b> |
| <b>Tabela 4.5</b> | Energias totais, em Hartree, para intermediários e estados de transição da etapa de quebra da ligação N(2)-S assistida por etanol; energias relativas ao intermediário inicial, em kcal mol <sup>-1</sup> , e frequências imaginárias características dos estados de transição.....                      | <b>121</b> |
| <b>Tabela 4.6</b> | Ordens de ligação para intermediários e estados de transição da etapa de quebra da ligação N(2)-S do intermediário 4, assistida por etanol.....  | <b>122</b> |
| <b>Tabela 4.7</b> | Energias totais, em Hartree, para intermediários e estados de transição da etapa de quebra da ligação N(2)-S assistida por etanol; energias relativas ao intermediário inicial, em kcal mol <sup>-1</sup> , e frequências imaginárias características dos estados de transição.....                      | <b>124</b> |
| <b>Tabela 4.8</b> | Ordens de ligação para intermediários e estados de transição da etapa de quebra da ligação N(2)-S do intermediário 13, assistida por etanol.....   | <b>128</b> |
| <b>Tabela 4.9</b> | Ordens de ligação para as sulfonilidrazonas (3) e seus respectivos ânions (14).....  | <b>129</b> |

|                    |   |            |
|--------------------|---|------------|
| <b>Tabela 4.10</b> | Energias totais, em Hartree, para intermediários e estados de transição da etapa de quebra da ligação N(2)-S nos ânions das sulfonilidrazonas; energias relativas ao intermediário inicial, em kcal mol <sup>-1</sup> , e frequências imaginárias características dos estados de transição..... | <b>130</b> |
| <b>Tabela 1A</b>   | Valores de F( $\nu_1, \nu_2$ ) referentes a um nível de confiança de 95%.....   | <b>149</b> |





## LISTA DE FIGURAS

|                   |   |           |
|-------------------|---|-----------|
| <b>Figura 1.1</b> | Superfície de Energia Potencial.....  | <b>28</b> |
| <b>Figura 1.2</b> | (a) diagrama de contorno da coordenada de reação para a adição de um reagente nucleofílico a um centro insaturado $>C=X$ , tal como um grupo carbonila, catalisado por um ácido geral HA. O movimento do próton é mostrado no eixo horizontal e a formação e quebra da ligação carbono-nucleófilo é mostrada no eixo vertical [Jencks, W.P. 1972]. (b) a superfície de energia potencial da reação..... | <b>30</b> |
| <b>Figura 1.3</b> | Gráfico de energia potencial para a rotação em torno da ligação carbono-carbono da molécula de 1,2-dicloro-etano.....   | <b>31</b> |
| <b>Figura 1.4</b> | Exemplo do procedimento de um algoritmo de otimização de geometria.....   | <b>32</b> |
| <b>Figura 2.1</b> | Uma comparação da função de onda tentativa gaussiana $\phi(r)$ e a função de onda exata do estado fundamental do hidrogênio, $\psi(r)$ , onde $a_0$ é o raio de Bohr.....   | <b>50</b> |
| <b>Figura 2.2</b> | O orbital de Slater $\phi_{1s}^{STO}$ é comparado com $\phi(r)$ , representado por somas de diferentes números de funções gaussianas.....   | <b>51</b> |
| <b>Figura 3.1</b> | Chalcona.....   | <b>60</b> |
| <b>Figura 3.2</b> | Chalconas avaliadas experimentalmente (1 a 14) e com atividade prevista (15 a 48).....  | <b>65</b> |
| <b>Figura 3.3</b> | Orbitais HOMO das chalconas 1 a 6.....  | <b>66</b> |
| <b>Figura 3.4</b> | Orbitais HOMO das chalconas 7 a 14.....   | <b>67</b> |

|                   |   |            |
|-------------------|---|------------|
| <b>Figura 3.5</b> | Orbitais LUMO das chalconas 1 a 8.....  | <b>68</b>  |
| <b>Figura 3.6</b> | Orbitais LUMO das chalconas 9 a 14.....   | <b>69</b>  |
| <b>Figura 3.7</b> | N-(3-(aminometil)benzil)acetamidina.....  | <b>77</b>  |
| <b>Figura 4.1</b> | Sulfonilidrazona.....   | <b>79</b>  |
| <b>Figura 4.2</b> | Estados de transição para o ataque da quinolina-8-sulfonilidrazida sobre o p-cloro-benzaldeído (TS <sub>1a-2a</sub> e TS <sub>1a-4a</sub> ).....  | <b>95</b>  |
| <b>Figura 4.3</b> | Intermediários formados na primeira etapa da reação (2a e 4a).....  | <b>96</b>  |
| <b>Figura 4.4</b> | Estados de transição para o ataque da quinolina-8-sulfonilidrazida sobre o p-metoxi-benzaldeído (TS <sub>1b-2b</sub> e TS <sub>1b-4b</sub> ).....   | <b>97</b>  |
| <b>Figura 4.5</b> | Intermediários formados na primeira etapa da reação (2b e 4b).....  | <b>98</b>  |
| <b>Figura 4.6</b> | (a) Quinolina-8-sulfonilidrazida e (b) Tosilidrazida.   | <b>99</b>  |
| <b>Figura 4.7</b> | Estados de transição para a transferência de próton dos intermediários formados na primeira etapa da reação para o solvente, etanol (TS <sub>8a-9a</sub> e TS <sub>11a-12a</sub> )....        | <b>105</b> |
| <b>Figura 4.8</b> | Estados de transição para a transferência de próton das moléculas de etanol protonado para o grupo hidroxila dos intermediários 9a e 12a (TS <sub>9a-10a</sub> e TS <sub>12a-13a</sub> )..... | <b>106</b> |
| <b>Figura 4.9</b> | Estados de transição para a desidratação intramolecular dos intermediários 2a e 2b (10a' e 10b' são os intermediários 10a e 10b sem água e etanol incluídos).....                             | <b>111</b> |

|                    |   |            |
|--------------------|---|------------|
| <b>Figura 4.10</b> | Intermediários 4a' e 4b' (intermediários 4a e 4b na conformação apropriada para a desidratação intramolecular).....   | <b>112</b> |
| <b>Figura 4.11</b> | Estados de transição para a desidratação intramolecular dos intermediários 4a' e 4b' (13a' e 13b' são os intermediários 13a e 13b sem água e etanol incluídos)..... | <b>113</b> |
| <b>Figura 4.12</b> | Perfil de energia das otimizações sistemáticas (AM1) aumentando a distância da ligação N(2)-S dos intermediários 4a e 4b.....                                       | <b>116</b> |
| <b>Figura 4.13</b> | Estados de transição para a migração do grupo arilsulfínico de N(2) para N(1).....  | <b>117</b> |
| <b>Figura 4.14</b> | Intermediários 4a e 4b no início da solvólise, antes da desidratação.....   | <b>118</b> |
| <b>Figura 4.15</b> | Estados de transição na solvólise antes da desidratação dos intermediários 4a e 4b.....   | <b>119</b> |
| <b>Figura 4.16</b> | Produtos formados na solvólise dos intermediários 4a e 4b: as carbinolaminas 5a e 5b e um éster.....  | <b>120</b> |
| <b>Figura 4.17</b> | Intermediários após a desidratação, 13a e 13b, no início da solvólise.....  | <b>125</b> |
| <b>Figura 4.18</b> | Estados de transição na solvólise após a desidratação.....  | <b>126</b> |
| <b>Figura 4.19</b> | Produtos formados na solvólise após a desidratação: as fenilidrazonas 6a e 6b e um complexo arilsulfínico.....  | <b>127</b> |
| <b>Figura 4.20</b> | Grupos de saída (a) Éster de quinolina e (b) Complexo do grupo tosil com etanol.....  | <b>128</b> |
| <b>Figura 4.21</b> | Sulfonilidrazonas.....  | <b>131</b> |

|                    |   |            |
|--------------------|---|------------|
| <b>Figura 4.22</b> | Ânions das sulfonilidrazonas.....   | <b>132</b> |
| <b>Figura 4.23</b> | Estados de transição para a saída do ânion quinolina-8-sulfinato (TS <sub>14a-15a</sub> e TS <sub>14b-15b</sub> ) e p-tolueno-sulfinato (TS <sub>14c-15c</sub> )..... | <b>133</b> |
| <b>Figura 4.24</b> | Intermediário cíclico hipotético, formado na substituição nucleofílica endocíclica.....   | <b>134</b> |

## LISTA DE ABREVIATURAS

|                        |  |
|------------------------|--|
| <b>AMI</b>             | Modelo de Austin 1 (do inglês, Austin Model 1)   |
| <b>ANOVA</b>           | Análise da Variância (do inglês, Analysis of Variance)   |
| <b>cLog P</b>          | O logaritmo do coeficiente de partição octanol-água (calculado)  |
| <b>CNDO</b>            | Negligência Total da Sobreposição Diferencial (do inglês, Complete Neglect of Differential Overlap)  |
| <b>DMAP</b>            | 4-(dimetilamino)piridina   |
| <b>GTO</b>             | Orbital do Tipo Gaussiana (do inglês, Gaussian Type Orbital)   |
| <b>HF</b>              | Hartree-Fock   |
| <b>HOMO</b>            | Orbital Molecular Mais Alto Ocupado (do inglês, Highest Occupied Molecular Orbital)  |
| <b>IC<sub>50</sub></b> | A concentração molar do fármaco capaz de provocar 50% de inibição da atividade fisiológica de um sistema biológico (do inglês, Inhibitory Concentration) |
| <b>INDO</b>            | Negligência Parcial da Sobreposição Diferencial (do inglês, Intermediate Neglect of Differential Overlap)  |
| <b>iNOS</b>            | Óxido Nítrico Sintase induzida (do inglês, induced Nitric Oxide Synthase)  |
| <b>IRC</b>             | Coordenada Intrínseca de Reação (do inglês, Intrinsic Reaction Coordinate)   |
| <b>LCAO</b>            | Combinação Linear de Orbitais Atômicos (do inglês, Linear Combination of Atomic Orbitals)  |

|                         |   |
|-------------------------|---|
| <b>LD<sub>100</sub></b> | A concentração molar do fármaco capaz de matar 100% dos indivíduos em que é administrado (do inglês, Lethal Dose) |
| <b>LPS</b>              | Lipopolissacarídeo de bactérias Gram-negativas  |
| <b>LUMO</b>             | Orbital Molecular Mais Baixo Desocupado (do inglês, Lowest Unoccupied Molecular Orbital)                          |
| <b>MNDO</b>             | Negligência Modificada da Sobreposição Diferencial (do inglês, Modified Neglect of Differential Overlap)          |
| <b>PM3</b>              | Modelo Parametrizado 3 (do inglês, Parameterized Model 3)   |
| <b>QSAR</b>             | Relações Quantitativas de Estrutura-Atividade (do inglês, Quantitative Structure-Activity Relationship)           |
| <b>RAW 264.7</b>        | Linhagem de células (macrófagos)  |
| <b>STO</b>              | Orbital do Tipo Slater (do inglês, Slater Type Orbital)   |
| <b>STQN</b>             | Método de Otimização Quasi-Newton (do inglês, Synchronous Transit-Guided Quasi-Newton)                            |
| <b>TMA</b>              | trimetoxi-acetofenona   |

## SUMÁRIO

|                                   |           |
|-----------------------------------|-----------|
| <b>RESUMO.....</b>                | <b>9</b>  |
| <b>ABSTRACT.....</b>              | <b>11</b> |
| <b>LISTA DE TABELAS.....</b>      | <b>13</b> |
| <b>LISTA DE FIGURAS.....</b>      | <b>17</b> |
| <b>LISTA DE ABREVIATURAS.....</b> | <b>21</b> |

### **CAPÍTULO 1 – PRINCÍPIOS BÁSICOS DOS ESTUDOS TEÓRICOS**

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1.1. SUPERFÍCIES DE ENERGIA POTENCIAL E PONTOS<br/>ESTACIONÁRIOS.....</b> | <b>27</b> |
| <b>1.2. OTIMIZAÇÃO DE GEOMETRIA.....</b>                                     | <b>30</b> |
| <b>1.3. BUSCA CONFORMACIONAL.....</b>  | <b>31</b> |
| <b>1.3.1. Método Sistemático.....</b>  | <b>33</b> |
| <b>1.3.2. Método de Monte Carlo.....</b>                                     | <b>33</b> |

### **CAPÍTULO 2 – MÉTODOS TEÓRICOS**

|   |           |
|---|-----------|
| <b>2.1. MECÂNICA QUÂNTICA E PRINCÍPIO<br/>VARIACIONAL.....</b>                    | <b>35</b> |
| <b>2.2. MÉTODO VARIACIONAL LINEAR.....</b>  | <b>39</b> |
| <b>2.2.1. Métodos Semi-empíricos.....</b>   | <b>42</b> |
| <b>2.2.2. Métodos Ab Initio.....</b>  | <b>43</b> |
| <b>2.2.2.1. Método Hartree-Fock.....</b>  | <b>44</b> |
| <b>2.2.3. Equações de Roothan-Hall.....</b>                                       | <b>45</b> |
| <b>2.2.4. Funções de Slater (STO) e Funções de Base<br/>Gaussianas (GTO).....</b> | <b>48</b> |
| <b>2.2.5. Conjuntos de Funções de Base.....</b>                                   | <b>51</b> |
| <b>2.2.5.1. Funções de Base Mínima.....</b>                                       | <b>52</b> |
| <b>2.2.5.2. Funções de Base de Valência Desdobrada.....</b>                       | <b>52</b> |
| <b>2.2.5.3. Funções de Polarização.....</b>                                       | <b>53</b> |
| <b>2.2.5.4. Funções Difusas.....</b>  | <b>53</b> |
| <b>2.3. ÍNDICES DE LIGAÇÃO DE WIBERG.....</b>                                     | <b>54</b> |
| <b>2.3.1. Densidade eletrônica.....</b>   | <b>54</b> |
| <b>2.3.2. Ordens de Ligação.....</b>  | <b>55</b> |
| <b>2.3.3. Relações entre Densidade Eletrônica e Ordem de<br/>Ligação.....</b>     | <b>55</b> |

### **CAPÍTULO 3 – RELAÇÕES DE ESTRUTURA- ATIVIDADE DE CHALCONAS COM POTENCIAL ANTIINFLAMATÓRIO**

|   |    |
|---|----|
| 3.1. RELAÇÕES QUANTITATIVAS DE ESTRUTURA-<br>ATIVIDADE..... | 57 |
| 3.2. ATIVIDADE BIOLÓGICA DE CHALCONAS<br>SUBSTITUÍDAS.....  | 59 |
| 3.3. PROCESSO INFLAMATÓRIO.....                             | 61 |
| 3.4. OBJETIVOS.....   | 62 |
| 3.5. METODOLOGIA.....                                       | 63 |
| 3.6. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....                            | 66 |
| 3.7. CONCLUSÕES.....  | 78 |

### **CAPÍTULO 4 – ESTUDO TEÓRICO DA REAÇÃO DE FORMAÇÃO DE SULFONILIDRAZONAS E AZINAS**

|   |     |
|---|-----|
| 4.1. REAÇÃO DE FORMAÇÃO DE<br>SULFONILIDRAZONAS E AZINAS.....                 | 79  |
| 4.2. OBJETIVOS.....   | 84  |
| 4.3. METODOLOGIA.....   | 85  |
| 4.3.1. Etapa de ataque da sulfonilidrazida aos benzaldeídos.                  | 85  |
| 4.3.2. Etapa de desidratação dos intermediários<br>tetraédricos.....          | 87  |
| 4.3.3. Saída do grupo arilsulfínico para a formação de azina                  | 90  |
| 4.3.4. Formação de azinas via íon diazônio.....                               | 90  |
| 4.3.5. Substituição nucleofílica endocíclica no átomo de<br>enxofre.....      | 91  |
| 4.4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....  | 92  |
| 4.4.1. Etapa de ataque da sulfonilidrazida aos benzaldeídos.                  | 92  |
| 4.4.2. Etapa de desidratação dos intermediários<br>tetraédricos.....          | 100 |
| 4.4.3. Saída do grupo arilsulfínico para a formação de azina                  | 114 |
| 4.4.3.1. Saída do grupo arilsulfínico antes da etapa de<br>desidratação.....  | 114 |
| 4.4.3.2. Saída do grupo arilsulfínico depois da etapa de<br>desidratação..... | 123 |
| 4.4.4. Formação de azinas via íon diazônio.....                               | 129 |



|  |            |
|--|------------|
| 4.4.4.1. Rompimento da ligação N(2)-H das sulfonilidrazonas (desprotonação)..... | 129        |
| 4.4.4.2. Rompimento da ligação N(2)-S nos ânions das sulfonilidrazonas.....      | 130        |
| <b>4.4.5. Substituição nucleofílica endocíclica no átomo de enxofre.....</b>     | <b>134</b> |
| 4.5. CONCLUSÕES.....   | 135        |
| <b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>   | <b>139</b> |
| <b>ANEXOS.....</b>   | <b>147</b> |



## CAPÍTULO 1

### PRINCÍPIOS BÁSICOS DOS ESTUDOS TEÓRICOS

Atualmente, é cada vez mais comum o uso de computadores para o cálculo de propriedades moleculares e simulação de reações químicas. O avanço tecnológico conseguido nos últimos anos, tanto em termos de *hardware* como de *softwares* desenvolvidos com base na teoria quântica, permite a realização de cálculos extremamente complexos de maneira rápida e eficiente. Os estudos teóricos de reações químicas com base em dados cinéticos obtidos experimentalmente têm se revelado bastante úteis na elucidação de mecanismos de reação.

#### 1.1. SUPERFÍCIES DE ENERGIA POTENCIAL E PONTOS ESTACIONÁRIOS

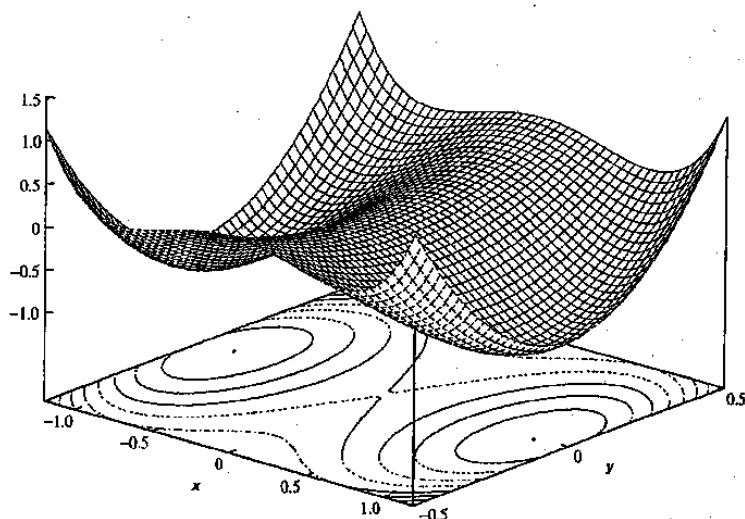
Superfícies de energia potencial ajudam a visualizar e compreender a relação entre energia potencial e geometria molecular, bem como compreender como os programas de química computacional localizam e caracterizam as estruturas de interesse. Entre as principais tarefas da química computacional está a determinação da estrutura e da energia de moléculas e dos estados de transição envolvidos nas reações químicas: as “estruturas de interesse” são moléculas e os estados de transição entre elas [Cramer, C.J. 2002].

Um *ponto estacionário* em uma superfície de energia potencial é um ponto em que a derivada primeira da energia potencial com respeito a cada parâmetro geométrico é zero:

$$\frac{\partial E}{\partial q_1} = \frac{\partial E}{\partial q_2} = \dots = 0 \quad (1.1)$$

Nesse caso, são escritas as derivadas parciais para enfatizar que cada derivada é com respeito a apenas uma das variáveis  $q$ , da qual  $E$  é uma função. Pontos estacionários que correspondem a moléculas reais com um tempo de vida finito (em contraste com os estados de transição, que existem apenas por um instante) são *mínimos*, ou *mínimos de energia*:

cada uma ocupa o ponto de energia mais baixa em sua região da superfície e qualquer pequena mudança na geometria aumenta a energia. A figura 1.1 mostra uma superfície de energia potencial que representa uma função de dois parâmetros  $x$  e  $y$ , que, no caso de reações químicas, geralmente são distâncias de ligação entre dois átomos, mas podem ser ângulos de ligação ou até mesmo ângulos de torção.



**Figura 1.1 – Superfície de Energia Potencial**

A função representada na figura 1.1 possui dois mínimos, um no ponto  $(-1,0)$  e outro em  $(1,0)$ . No ponto  $(0,0)$  situa-se o ponto de sela, que fica no centro da região em forma de sela e é também um ponto estacionário. Matematicamente, mínimos e pontos de sela, embora sejam pontos estacionários, diferem no fato de o mínimo ser um mínimo em todas as direções, e o ponto de sela ser um máximo ao longo da coordenada de reação, mas um mínimo em todas as outras direções [Cramer, C.J. 2002]. Relembrando que mínimos e máximos podem ser distinguidos pelas suas derivadas segundas, podemos escrever:

- Para um mínimo:  $\frac{\partial^2 E}{\partial q^2} > 0$  para todo o  $q$ .

- Para um estado de transição:  $\frac{\partial^2 E}{\partial q^2} > 0$  para todo o  $q$ , exceto ao longo da coordenada de reação, e  $\frac{\partial^2 E}{\partial q^2} < 0$  ao longo da coordenada de reação.

O ponto de sela, ponto na superfície de energia potencial onde a derivada segunda da energia com respeito a uma e somente uma coordenada geométrica é negativa, corresponde ao estado de transição [Cramer, C.J. 2002]. Algumas superfícies possuem pontos onde a derivada segunda da energia com respeito a mais de uma coordenada é negativa, que são os *pontos de sela de maior ordem* ou *topos*. A figura 1.2 mostra uma superfície de energia potencial para a adição de um reagente nucleofílico a um centro insaturado  $>C=X$ , tal como um grupo carbonila, catalisado por um ácido geral HA [Jencks, W.P. 1972]. O movimento do próton é mostrado no eixo horizontal e a formação e quebra da ligação carbono-nucleófilo é mostrada no eixo vertical. Na figura 1.2 observa-se que os dois topos da superfície aparecem como círculos completos na região central do diagrama de contorno da coordenada de reação (a). O caminho de mais baixa energia que liga dois mínimos, a coordenada de reação ou *coordenada intrínseca de reação*, ou simplesmente IRC (do inglês, *Intrinsic Reaction Coordinate*) [Fukui, K. 1981; Gonzalez, C. e Schlegel, H.B. 1990], é o caminho que seria seguido pela molécula ao ir de um mínimo para outro, caso possua energia suficiente para ultrapassar a barreira de ativação, passando pelo estado de transição e atingindo o outro mínimo. Os IRCs estão representados na figura 1.2(a) pelas linhas tracejadas e pela linha diagonal que vai do canto inferior esquerdo até o canto superior direito, as quais são representadas por flechas na superfície (b).

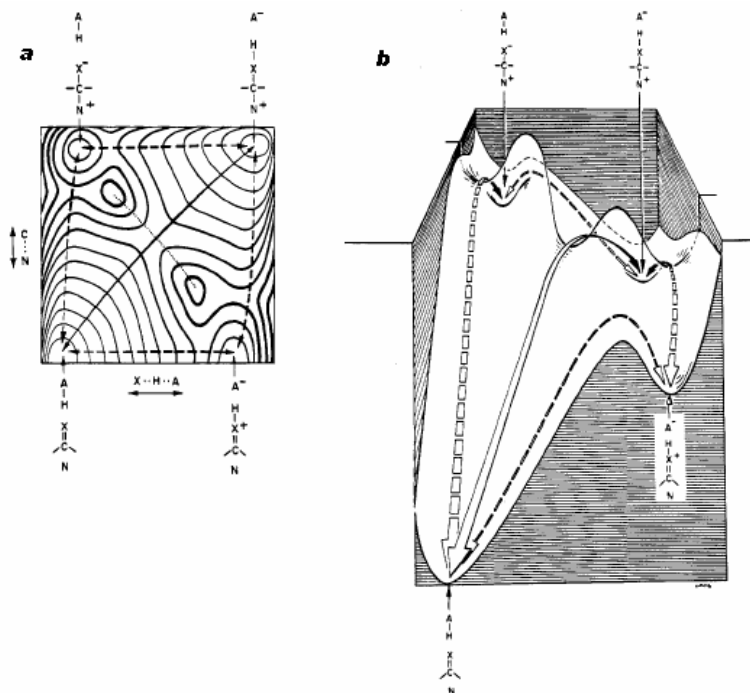


Figura 1.2 – (a) diagrama de contorno da coordenada de reação para a adição de um reagente nucleofílico a um centro insaturado  $>C=X$ , tal como um grupo carbonila, catalisado por um ácido geral HA. O movimento do próton é mostrado no eixo horizontal e a formação e quebra da ligação carbono-nucleófilo é mostrada no eixo vertical [Jencks, W.P. 1972]. (b) a superfície de energia potencial da reação.

## 1.2. OTIMIZAÇÃO DE GEOMETRIA

A caracterização (ou localização) de um ponto estacionário na superfície de energia potencial, isto é, demonstrar que a geometria correspondente é possível e calcular sua energia, é uma *otimização de geometria* [Cramer, C.J. 2002]. O ponto estacionário de interesse pode ser um mínimo, um estado de transição, ou, ocasionalmente, um ponto de sela de maior ordem. Otimizações de geometria são feitas a partir do “input”, que é um arquivo de texto que contém as coordenadas moleculares (distâncias de ligação e ângulos), a carga total e a

multiplicidade de spin de uma estrutura inicial cuja geometria deveria ser o mais semelhante possível à do ponto estacionário desejado. As coordenadas moleculares são submetidas a um algoritmo de cálculo, por meio de um computador, e a geometria molecular é sistematicamente alterada até que se encontre um ponto estacionário. A curvatura da superfície de energia no ponto estacionário, ou seja, as derivadas segundas da energia com respeito aos parâmetros geométricos podem então ser determinadas para caracterizar a estrutura como um mínimo ou algum tipo de ponto de sela.

### 1.3. BUSCA CONFORMACIONAL

Quando se pretende otimizar a geometria de moléculas com um ou mais ângulos de torção, deve-se ter em mente que existem barreiras energéticas à rotação em torno das ligações simples entre os vários grupos que constituem a molécula. Como exemplo, efetuamos a rotação em torno da ligação carbono-carbono da molécula do 1,2-dicloro-etano, cujos confôrmeros são mostrados na figura 1.3.

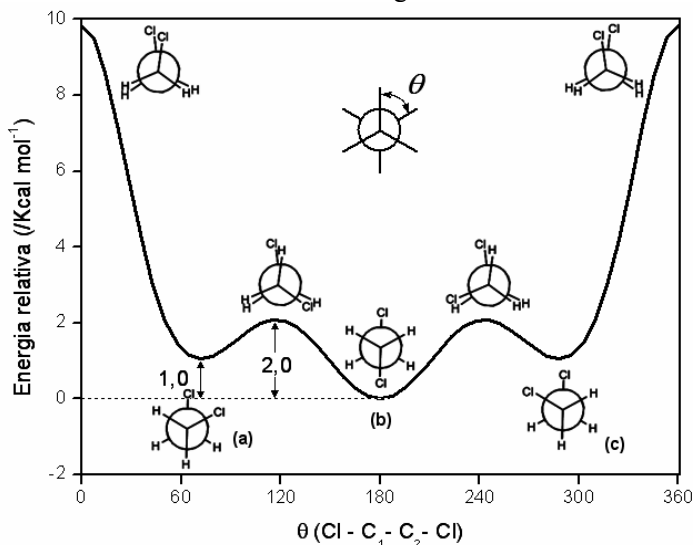
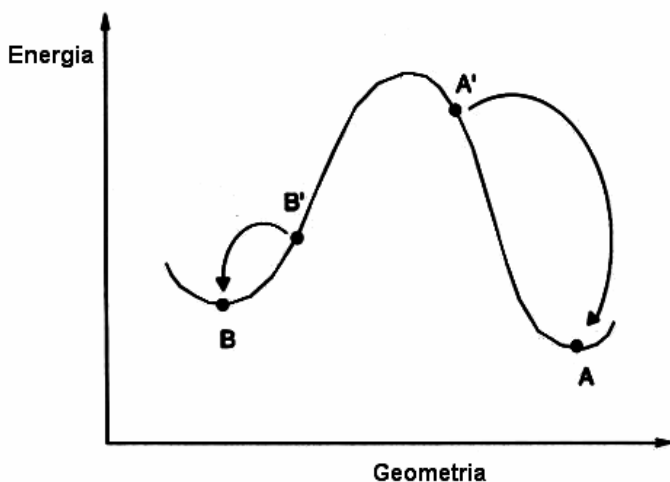


Figura 1.3 – Gráfico de energia potencial para a rotação em torno da ligação carbono-carbono da molécula de 1,2-dicloro-etano.

Observando-se os confôrmeros na direção do eixo da ligação carbono-carbono, nota-se que os de mais baixa energia correspondem às conformações *estreladas*, ou seja, aquelas em que os átomos ligados a cada carbono ocupam posições de maior afastamento angular possível ( $\theta \approx 60^\circ$ ). Já as conformações *eclipsadas*, ou seja, aquelas em que os átomos ligados ao carbono 1 estão totalmente alinhados com os que estão ligados ao carbono 2 ( $\theta = 0^\circ$ ), possuem maior energia, constituindo barreiras energéticas entre as conformações estreladas. Pode-se dizer, portanto, que as conformações estreladas são mínimos, e as eclipsadas, os estados de transição entre elas. No gráfico da figura 1.3 as estruturas *a* e *c* são *mínimos locais* de energia e a estrutura *b*, o *mínimo global*, pois é a estrutura de menor energia possível para essa molécula ( $\theta(\text{Cl} - \text{C}_1 - \text{C}_2 - \text{Cl}) = 180^\circ$ ).

Uma dificuldade quando se executa uma otimização de geometria em uma molécula como a do 1,2-dicloro-etano é que a estrutura resultante desse cálculo dependerá do ponto em que a estrutura inicial se encontra, no perfil de energia potencial (figura 1.4). Na figura 1.4, observa-se que uma otimização da estrutura A' conduzirá ao mínimo A e a estrutura B', ao mínimo B.



**Figura 1.4 – Exemplo do procedimento de um algoritmo de otimização de geometria.**

É relativamente fácil intuir qual seria o mínimo global de moléculas simples como o 1,2-dicloro-etano (pela disposição de maior afastamento possível entre os grupos mais volumosos), porém torna-se



bem mais difícil garantir que obtivemos o mínimo global quando tratamos de moléculas com mais de 1 ângulo de torção. Esse caso ilustra um princípio geral: a estrutura otimizada é sempre a do mínimo mais próximo à estrutura de partida (input). Isso se deve ao fato de que os algoritmos de otimização de geometria não são capazes de seguir caminhos de energia crescente na superfície de energia potencial da molécula (com exceção dos algoritmos de busca do estado de transição, que, mesmo assim, limitam-se a seguir um e somente um caminho de energia crescente). Essa limitação trata-se de um mal necessário, porque, do contrário, seria praticamente impossível encontrar qualquer ponto estacionário. Para garantir que o mínimo global seja alcançado, é necessário proceder a algum método de busca conformacional.

### **1.3.1. Método Sistemático**

A busca sistemática explora o espaço conformacional fazendo mudanças regulares e previsíveis na estrutura. Primeiro, todas as ligações rotacionáveis na molécula são identificadas. Os comprimentos e ângulos de ligação permanecem fixos durante o cálculo. Cada uma dessas ligações é rotacionada em  $360^\circ$  usando um incremento fixo. Cada conformação assim gerada é submetida a uma otimização para fornecer a conformação de energia mínima associada. A busca pára quando todas as possíveis combinações de ângulos de torção foram geradas e otimizadas. Esse método é mais adequado quando há poucos ângulos de torção relevantes na molécula [Billings, E. 2002].

### **1.3.2. Método de Monte Carlo**

O Método Metropolis Monte Carlo ou Monte Carlo é uma técnica de amostragem que combina seleção aleatória e o teorema de probabilidades de Boltzmann para explorar uma superfície de energia potencial. Esse método é um exemplo de processo estocástico, isto é, ele usa métodos probabilísticos como uma ferramenta para amostrar configurações acessíveis ao sistema [Metropolis, N. et al. 1953]. A seleção aleatória de configurações é um método aceitável para a geração de estruturas-amostra. Na busca pela estrutura de menor energia, cada configuração aleatória recebe uma quantidade igual de tempo de cálculo

[Billings, E. 2002]. Estruturas de alta e baixa energia são tratadas igualmente e cada configuração  $X_i$  é independente das outras. Cada vez que uma nova estrutura com uma energia mais baixa é gerada, ela é adotada como a melhor estrutura atual  $X_a$ . O Metropolis Monte Carlo introduz um viés na aceitação da estrutura atual que tem dois benefícios.

A primeira vantagem dos métodos de Monte Carlo é que eles permitem que uma configuração possa ser avaliada com base em sua energia relativa à configuração atual ( $X_a$ ). Isso tem o benefício de permitir que barreiras locais de energia sejam atravessadas, melhorando a busca do espaço de configuração local [Billings, E. 2002]. O método de Metropolis Monte Carlo introduz um viés baseado na distribuição de Boltzmann [Metropolis, N. et al. 1953]. Cada vez que uma nova configuração  $X_i$  é gerada, sua energia  $E(X_i)$  é comparada à energia da configuração atual,  $E(X_a)$ . Se essa energia for menor, a nova configuração é adotada. Se a energia de  $X_i$  é maior, a probabilidade de adotar a nova configuração é determinada pela equação 1.2.

$$p = e^{\frac{-(E(X_i) - E(X_a))}{kT}} \quad (1.2)$$

O valor de  $p$  é comparado a um número aleatório (entre 0 e 1). Se a probabilidade  $p$  é maior do que o número aleatório, a nova configuração é adotada.

A segunda vantagem do Monte Carlo é que mais tempo de cálculo é gasto na busca em regiões de baixa energia [Billings, E. 2002]. A extensão das mudanças nas configurações pode ser associada ao nível de energia de modo que, quando uma estrutura de baixa energia é localizada, mudanças menores na configuração são tentadas. Isso atribui um tempo maior de cálculo à exploração de mínimos locais na superfície de energia potencial. A intervalos regulares, mudanças maiores na conformação podem ser tentadas para buscar outros mínimos na região.

## CAPÍTULO 2

### MÉTODOS TEÓRICOS

#### 2.1. MECÂNICA QUÂNTICA E PRINCÍPIO VARIACIONAL

Os cálculos empregados para descrever estados quânticos moleculares têm como base teórica o método variacional linear. Mas para compreendê-lo é preciso recorrer aos pressupostos básicos que o norteiam.

Em primeiro lugar, deve-se ter em mente que o caráter das ligações químicas é essencialmente eletrônico, pois depende das interações entre os núcleos envolvidos e os elétrons, que por serem muito mais leves do que aqueles, possuem maior mobilidade, podendo ser considerados como nuvens eletrônicas. Assim sendo, as reações químicas poderiam ser interpretadas como um rearranjo dessas nuvens em torno dos núcleos dos átomos participantes das ligações. A compreensão dos eventos em nível molecular depende, pois, do conhecimento da distribuição eletrônica da molécula associada a uma dada configuração dos núcleos no espaço.

A teoria quântica, criada na primeira metade do século XX pelos físicos e matemáticos da época (Planck, Einstein, Bohr, De Broglie, Schrödinger, Heisenberg, Born, Dirac, Fermi e outros), proporcionou uma descrição probabilística do movimento de partículas subatômicas [Lowe, J. P. 1993]. De acordo com essa nova teoria, as propriedades físicas de sistemas moleculares são quantizadas, ou seja, só podem assumir valores discretos.

O comportamento de sistemas microscópicos (elétrons, núcleos, átomos, moléculas) passou a ser descrito por uma função matemática de suas coordenadas e do tempo, denominada *função de onda* ( $\Psi$ ). A interpretação física da função de onda foi dada por Max Born. Isto é, em um problema unidimensional (uma partícula restrita a mover-se em trajetória retilínea, por exemplo), a probabilidade de que a partícula seja encontrada no intervalo  $dx$  em torno do ponto  $x_1$  é dada por  $|\Psi(x_1)|^2 dx$ .

Ou seja, no caso de uma partícula no espaço, interpreta-se  $|\Psi(x, y, z, t)|^2 dv$  como a probabilidade de encontrá-la no volume  $dv$  no

instante  $t$ . A rigor,  $\Psi$  também é dependente de  $s$ , a coordenada de spin da partícula, a qual não tem análogo clássico [Lowe, J. P. 1993].

Assim, para uma partícula confinada em um volume, a soma das probabilidades de se encontrá-la em algum lugar dentro deste volume deve ser a unidade, isto é, uma certeza, matematicamente expressa como

$$\int_v |\Psi|^2 dv = 1, \quad (2.1)$$

que é a condição de normalização de  $\Psi$ . Como resultado dessa interpretação física de  $|\Psi|^2$ , ficou estabelecido que funções de onda aceitáveis devem ser unívocas (isto é, possuir apenas um valor no contradomínio associado a cada valor de seu domínio), finitas em todo espaço, contínuas e normalizáveis [Lowe, J. P. 1993]. No caso de sistemas moleculares,  $\Psi$  deve também ser anti-simétrica com respeito à troca de coordenadas de dois elétrons quaisquer, como uma exigência para satisfazer o *princípio de exclusão de Pauli*, que proíbe dois elétrons de ocuparem o mesmo estado quântico [McQuarrie, D. A. e Simon, J. D. 1997].

Na teoria quântica, o estado quântico do sistema é descrito por  $\Psi(x, y, z, t)$  e se o estado inicial do sistema em  $t = t_0$ ,  $\Psi(x, y, z, t_0)$  for conhecido, a evolução temporal é obtida pela *equação de Schrödinger*

$$i\hbar \frac{\partial \Psi}{\partial t} = H\Psi, \quad (2.2)$$

onde  $H$  é o *operador Hamiltoniano* do sistema, que, para uma partícula, aplica sobre  $\Psi$  a seguinte operação matemática

$$H = -\frac{\hbar^2}{2m} \left( \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2} \right) + V(x, y, z, t), \quad (2.3)$$

onde o primeiro termo está totalmente identificado com a grandeza clássica  $p^2/2m$ , que é a energia cinética do sistema. Assim, a derivada segunda de  $\Psi$  com respeito a uma dada direção é uma medida da velocidade da mudança da curvatura de  $\Psi$  naquela direção [Lowe, J. P.

1993]. A forma típica do operador Hamiltoniano para um sistema molecular leva em conta cinco contribuições à energia total de um sistema: a energia cinética dos elétrons e núcleos, a atração dos elétrons aos núcleos, as repulsões intereletrônicas e internucleares [Cramer, C.J. 2002].

Quando o potencial ( $V$ ) não depende do tempo,  $H\psi = E\psi$ , e nesse caso obtém-se *estados quânticos estacionários*, isto é, estados nos quais a densidade de probabilidade não varia com o tempo [McQuarrie, D. A. e Simon, J. D. 1997]. Isto é, quando  $V = V(x, y, z)$ , é possível separar  $\Psi$  em coordenadas espaciais e temporal, isto é,

$$\Psi(x, y, z, t) = \psi(x, y, z)f(t) \quad (2.4)$$

Substituindo a equação 2.4 na equação 2.2, vem

$$i\hbar\psi(x, y, z)\frac{df}{dt} = H\psi(x, y, z)f(t),$$

ou,

$$\frac{i\hbar}{f(t)}\frac{df}{dt} = \frac{H\psi(x, y, z)}{\psi(x, y, z)} = E \quad (2.5)$$

Pois o primeiro membro depende só do tempo e o segundo, só das coordenadas espaciais, assim a igualdade é válida somente se forem iguais a uma constante. Desse modo, duas equações emergem,

$$\frac{df}{f} = -\frac{iE}{\hbar}dt \quad (2.6)$$

e

$$H\psi = E\psi \quad (2.7)$$

Integrando a equação 2.6, obtém-se a eq. 2.8,

$$f = e^{-\frac{iE}{\hbar}t} \quad (2.8)$$

Uma vez que o produto de  $f$  pelo seu conjugado,  $f^*$ , é igual a 1, então:

$$|\Psi(x, y, z, t)|^2 = |\psi(x, y, z)|^2 \quad (2.9)$$

Estados quânticos em que a densidade de probabilidade não varia com o tempo são denominados de estados estacionários, assim, a equação 2.7 é a equação de Schrödinger para estados estacionários [McQuarrie, D. A. e Simon, J. D. 1997]. Uma função  $\psi$  que satisfaz a equação de Schrödinger é uma *autofunção* do operador  $H$ . A constante  $E$  é um *autovalor* associado à autofunção  $\psi$ . Em geral, a equação de Schrödinger tem muitas autofunções  $\psi$  aceitáveis para uma dada molécula, cada qual caracterizada por um diferente autovalor  $E$  associado [Cramer, C.J. 2002].

Obter funções de onda exatas para os sistemas moleculares é extremamente difícil, pois os termos que compõem o Hamiltoniano levam em conta atração e repulsão entre pares de partículas, implicando um movimento interdependente entre elas, denominado *correlação*. Para simplificar o problema, aplica-se a *aproximação de Born-Oppenheimer*, em que se considera os núcleos fixos no espaço e o movimento dos elétrons independente do movimento dos núcleos [Cramer, C.J. 2002]. Essa aproximação tem por base o fato de que os núcleos possuem massa muito maior que a dos elétrons.

A energia total de um sistema molecular descrito pela função de onda  $\Psi$  é dada por

$$E = \int_{\nu} \Psi^* H \Psi d\nu, \quad (2.10)$$

se  $\Psi$  é normalizada. Entretanto, na prática é impossível obter a solução exata da equação de Schrödinger. Um dos teoremas fundamentais da mecânica quântica, o *princípio variacional de Rayleigh-Ritz* [McQuarrie, D. A. e Simon, J. D. 1997], estabelece que não pode haver um autovalor de  $H$  mais baixo que  $E_0$ , a energia mínima do sistema, ou seja,

$$E = \int_{\nu} \Phi^* H \Phi d\nu \geq E_0, \quad (2.11)$$

onde  $\Phi$  é uma função normalizada, denominada *função tentativa*, que é uma estimativa da função  $\Psi$ , a solução exata da equação de Schrödinger

para o sistema. Quanto mais a função  $\Phi$  for semelhante a  $\Psi$ , menor será a diferença entre  $E$  e  $E_0$ .

Uma vez que a solução analítica para moléculas não existe, faz-se necessário utilizar algum método que permita obter funções de onda que descrevam adequadamente o sistema em estudo. O método utilizado neste estudo é o chamado *método variacional linear*. Esse método tem como base a Combinação Linear de Orbitais Atômicos, aproximação na qual o orbital molecular é representado como uma combinação dos orbitais atômicos envolvidos na ligação [Cramer, C.J. 2002]. Conhecidas as bases teóricas do procedimento, é possível agora detalhá-lo.

## 2.2. MÉTODO VARIACIONAL LINEAR

No método variacional linear, a função tentativa  $\phi$  é escrita como

$$\phi = c_1\varphi_1 + c_2\varphi_2 + \dots + c_n\varphi_n, \quad (2.12)$$

onde  $\varphi_1, \varphi_2, \dots, \varphi_n$  são funções conhecidas e normalizadas. Para obter a energia mínima da função estimada  $\phi$ , resolve-se a *equação secular* para o sistema,

$$E = \frac{\int \phi H \phi dv}{\int \phi^2 dv} \quad (2.13)$$

No caso de uma função  $\phi$  composta de apenas duas funções  $\varphi_1$  e  $\varphi_2$ ,

$$\phi = c_1\varphi_1 + c_2\varphi_2. \quad (2.14)$$

Ao substituir a equação 2.14 na equação 2.13, obtém-se a eq. 2.15,

$$E = \frac{c_1^2 \int \varphi_1 H \varphi_1 dv + 2c_1c_2 \int \varphi_1 H \varphi_2 dv + c_2^2 \int \varphi_2 H \varphi_2 dv}{c_1^2 \int \varphi_1^2 dv + 2c_1c_2 \int \varphi_1 \varphi_2 dv + c_2^2 \int \varphi_2^2 dv} \quad (2.15)$$

que pode ser reescrita como,

$$E = \frac{c_1^2 H_{11} + 2c_1 c_2 H_{12} + c_2^2 H_{22}}{c_1^2 + 2c_1 c_2 S_{12} + c_2^2} \quad (2.16)$$

Na equação 2.16,  $H_{ij}$  e  $S_{ij}$  são conhecidas respectivamente como *integrais de ressonância* e *integrais de overlap* e seu significado matemático pode ser inferido por comparação com a equação 2.15. A integral de overlap tem um significado físico bem claro, que é a extensão na qual duas funções de onda, em concordância de fase, se sobrepõem no espaço (quando a sobreposição é total, seu valor é igual a 1) [Cramer, C.J. 2002]. A integral de ressonância,  $H_{ii}$ , corresponde à energia de um único elétron ocupando o orbital  $i$ , ou seja, é essencialmente equivalente ao potencial de ionização do orbital atômico no ambiente da molécula circundante [Cramer, C.J. 2002].

Para se obter os melhores coeficientes, aplica-se a condição de minimização  $\frac{\partial E}{\partial c_1} = 0$  e  $\frac{\partial E}{\partial c_2} = 0$  à equação 2.16, o que leva ao sistema de equações

$$(H_{11} - E)c_1 + (H_{12} - ES_{12})c_2 = 0 \quad (2.17)$$

e

$$(H_{12} - ES_{12})c_1 + (H_{22} - E)c_2 = 0 \quad (2.18)$$

Da Álgebra Linear, sabe-se que um conjunto de  $N$  equações em  $N$  incógnitas tem uma solução não-trivial ( $c_1 \neq 0$  e  $c_2 \neq 0$ ) se e somente se o determinante formado pelos coeficientes das incógnitas (as várias quantidades  $H_{ij} - ES_{ij}$ ) for igual a zero. Assim,

$$\begin{vmatrix} H_{11} - E & H_{12} - ES_{12} \\ H_{12} - ES_{12} & H_{22} - E \end{vmatrix} = 0 \quad (2.19)$$

que é o *determinante secular* para o conjunto de equações 2.17 e 2.18. No caso de um sistema onde a função molecular é constituída por  $N$  orbitais  $\varphi_i$  ( $i = 1, 2, \dots, N$ ), o determinante secular tem a forma,



$$\begin{vmatrix} H_{11} - ES_{11} & H_{12} - ES_{12} & \cdots & H_{1N} - ES_{1N} \\ H_{21} - ES_{21} & H_{22} - ES_{22} & \cdots & H_{2N} - ES_{2N} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ H_{N1} - ES_{N1} & H_{N2} - ES_{N2} & \cdots & H_{NN} - ES_{NN} \end{vmatrix} = 0 \quad (2.20)$$

Em geral, haverá  $N$  raízes  $E$ , isto é, haverá  $N$  energias  $E_i$  (algumas das quais podem ser iguais uma a outra, caso em que as raízes são *degeneradas*) onde cada valor de  $E_i$  dará origem a um conjunto diferente de coeficientes  $c_i$ . Estes coeficientes definirão uma função de onda  $\phi$  que descreve o estado quântico do sistema [Cramer, C.J. 2002]. O menor valor de  $E_i$  é a energia mínima da função tentativa  $\phi$ . Os demais valores são as energias correspondentes aos estados excitados.

O método variacional linear constitui a base dos modernos métodos computacionais empregados no cálculo das propriedades moleculares. Os métodos de cálculo baseados em química quântica podem ser classificados em dois grupos: os métodos baseados em primeiros princípios ou *métodos ab initio* e os *métodos semi-empíricos* [Cramer, C.J. 2002]. Os *métodos ab initio* envolvem o cálculo de cada interação elétron-elétron e elétron-núcleo para a obtenção da energia total do sistema, ou seja, todos os elétrons são levados em conta com o mesmo rigor matemático [Cramer, C.J. 2002]. Assim, não são utilizados dados experimentais para a determinação da estrutura eletrônica da molécula. A única informação requerida é o conhecimento dos elementos químicos que a compõem e sua possível estrutura. Nos *métodos semi-empíricos* apenas os elétrons de valência entram no cálculo da energia total, enquanto os demais elétrons, das camadas internas, têm seus valores de energia de interação já previamente calculados e parametrizados em relação a dados experimentais (momentos de dipolo, potenciais de ionização, calores de formação, etc.) [Cramer, C.J. 2002]. A relativa imprecisão dos cálculos assim efetuados é compensada pela redução considerável do tempo gasto na sua execução e ainda permite tratar moléculas com um número de átomos bem maior do que seria viável usando métodos *ab initio*.

Portanto, a escolha do método de cálculo depende do equipamento e/ou do tempo disponível para a execução do cálculo para o sistema que está sendo considerado. Mas deve-se observar que quanto melhor o equipamento, menor é o tempo gasto nos cálculos ou maior pode ser o sistema tratado (considerando o mesmo nível de teoria). Deve ser observado também o objetivo do cálculo. Por exemplo, a geração de

superfícies de energia potencial objetivando o mapeamento de mecanismos de reações químicas, ou dinâmica molecular, em geral são extremamente dispendiosas em tempo e recursos computacionais.

### 2.2.1. Métodos Semi-empíricos

Os métodos semi-empíricos abrangem uma variedade de parametrizações, sendo comuns atualmente os modelos AM1, PM3, PM5 e MNDO [Cramer, C.J. 2002]. Embora o modelo MNDO ainda seja utilizado, apresenta alguns problemas: o impedimento estérico tende a ser muito fortemente desfavorecido bem como pequenos anéis são previstos como estáveis demais [Cramer, C.J. 2002]. O primeiro problema leva à calores de formação irreais, ou seja, com valores extremamente elevados, para moléculas estereamente impedidas e, similarmente, calores de ativação altos para reações caracterizadas por estruturas de estado de transição estereamente impedidas [Cramer, C.J. 2002]. Um defeito crítico desse modelo é a previsão errônea das geometrias e energias das ligações de hidrogênio [Cramer, C.J. 2002].

Em 1985, Dewar e colaboradores desenvolveram o modelo AM1 com o objetivo de eliminar os problemas com o MNDO, os quais eram oriundos de superestimar a repulsão entre átomos separados por distâncias praticamente iguais a soma de seus raios de van der Waals [Cramer, C.J. 2002; Dewar, M.J.S. et al. 1985]. Eles modificaram a forma funcional do modelo MNDO, cujo erro primário eram os comprimentos de ligação, mudando o termo de repulsão nuclear no Hamiltoniano. Originalmente, o modelo AM1 foi descrito para os elementos C, H, O e N, mas atualmente inclui parametrizações para B, F, Al, Si, P, S, Cl, Zn, Ge, Br, I e Hg [Cramer, C.J. 2002].

Um dos autores do artigo original sobre o AM1 e o principal criador dos códigos, James J. P. Stewart deixou o laboratório de Dewar subseqüentemente para trabalhar como pesquisador independente [Cramer, C.J. 2002]. Ele acreditava que, do ponto de vista estatístico, o desenvolvimento do AM1 deixou a desejar, devido aos erros acumulados durante a otimização dos parâmetros e à intervenção dos ‘critérios de razoabilidade química’, que ocorriam em muitas situações [Cramer, C.J. 2002]. Na tentativa de sanar esse problema, Stewart partiu para otimizar, simultaneamente, parâmetros para H, C, N, O, F, Al, Si, P, S, Cl, Br e I com a exceção de ter limitado a duas funções gaussianas por átomo ao invés de quatro no termo de repulsão nuclear [Cramer, C.J.

2002]. Stewart publicou seus resultados em 1989, chamando seu novo conjunto de parâmetros de PM3 (pois considerava ser esse o terceiro de sua classe, sendo os dois primeiros o MNDO e o AM1) [Cramer, C.J. 2002].

Entretanto, o modelo PM3 não necessariamente supera os modelos MNDO e AM1, embora provavelmente seja o melhor para sistemas muito parecidos com as moléculas do conjunto teste. No tocante às geometrias, o PM3 apresenta alguns problemas: átomos de nitrogênio com par isolado tendem a ser significativamente enviesados na direção de geometrias piramidais e, além disso, a interação entre átomos de hidrogênio não ligados é menos repulsiva do que no AM1 (em alguns casos, mais favorável do que a ligação de hidrogênio!) [Cramer, C.J. 2002]. Quanto às cargas atômicas parciais, enquanto MNDO e AM1 não apresentam questões preocupantes, o PM3 tende a prever os átomos de nitrogênio como sendo muito fracamente eletronegativos [Cramer, C.J. 2002].

### **2.2.2. Métodos Ab Initio**

O termo *ab initio*, do latim, significa “do início”. Esse nome é dado aos cálculos baseados em primeiros princípios, sem nenhuma inclusão de dados experimentais. Porém, do ponto de vista teórico, esse é um cálculo mecânico quântico aproximado. As aproximações feitas são usualmente aproximações matemáticas, tais como usar uma forma funcional mais simples para uma função ou achar uma solução aproximada para uma equação diferencial [Cramer, C.J. 2002].

### 2.2.2.1. Método Hartree-Fock

No método ab initio *Hartree-Fock* (HF) a aproximação primária é a aproximação do campo médio ( $V_i^{\text{HF}}$ ). O operador de 1 elétron de Fock é definido para cada elétron  $i$  como

$$f_i = -\frac{1}{2}\nabla_i^2 - \sum_k^{\text{nucleos}} \frac{Z_k}{r_{ik}} + V_i^{\text{HF}}\{j\} \quad (2.21)$$

onde o termo final representa um potencial de interação com todos os outros elétrons ocupando orbitais  $j$  – o *potencial de Hartree-Fock* – e pode ser calculado como

$$V_i\{j\} = \sum_{j \neq i} \int \frac{\rho_j}{r_{ij}} dr \quad (2.22)$$

onde  $\rho_j$  é a densidade de carga associada ao elétron  $j$ . Assim, nota-se que o terceiro termo no lado direito da equação 2.21 é análogo ao segundo termo atrativo, exceto que os núcleos são tratados como cargas pontuais; enquanto os elétrons, sendo tratados como funções de onda, têm sua carga espalhada, tornando necessária uma integração sobre todo o espaço. Isso significa que a repulsão elétron-elétron é levada em conta integrando-se o termo de repulsão [Cramer, C.J. 2002]. Isso dá o efeito médio da repulsão, mas não a interação explícita de repulsão. Esse é um cálculo variacional, o que significa que as energias aproximadas calculadas são todas iguais ou maiores do que a energia exata [Cramer, C.J. 2002]. As energias são calculadas em unidades chamadas de *Hartrees* (1 Hartree = 627,51 kcal/mol). Devido à aproximação do campo médio, as energias de cálculos HF são sempre maiores do que a energia exata e tendem a um valor limite chamado *limite de Hartree-Fock*, quanto melhor for o conjunto de funções de base utilizado [Cramer, C.J. 2002].

Uma das vantagens desse método é que ele particiona a “equação de Schrödinger para muitos elétrons” em muitas “equações de 1 elétron” mais simples. Cada “equação de 1 elétron” é resolvida para dar uma função de onda de 1 elétron, chamada de *orbital*, e uma energia, chamada de *energia orbital* [Cramer, C.J. 2002]. O orbital descreve o

comportamento de um elétron no campo total de todos os outros elétrons.

A segunda aproximação em cálculos HF é devida ao fato de que a função de onda deve ser descrita por alguma função matemática, que só é conhecida exatamente para poucos sistemas de 1 elétron [Cramer, C.J. 2002]. As funções mais freqüentemente usadas são combinações lineares de orbitais do tipo gaussiana  $\{\exp(-ar^2)\}$ , cuja abreviação é GTO (Gaussian-Type Orbital). A função de onda é formada de combinações lineares de funções de base. Por causa dessa aproximação, a maioria dos cálculos HF dá uma energia calculada maior do que o limite de Hartree-Fock. O conjunto de funções de base utilizado é designado por uma abreviação, tal como 3-21G ou 6-311++G(d,p).

Os passos em um cálculo Hartree-Fock começam com uma estimativa inicial para os coeficientes dos orbitais, comumente usando-se um método semi-empírico. Essa função é usada para calcular uma energia e um novo conjunto de coeficientes orbitais, que podem então ser usados para obter um novo conjunto, e assim por diante. Esse procedimento continua iterativamente até as energias e os coeficientes orbitais permanecerem praticamente constantes de uma iteração para a seguinte. Dizemos então que o cálculo “convergiu”. Esse procedimento iterativo chama-se método do *campo auto-consistente* [Cramer, C.J. 2002]. Alguns pesquisadores referem-se a esses cálculos como cálculos SCF (Self-Consistent Field) para distingui-los do método original de Hartree, mas a sigla HF é mais comumente usada.

### 2.2.3. Equações de Roothan-Hall

Os métodos semi-empíricos têm por base as equações de Roothan-Hall, que se baseiam na aproximação de Hartree-Fock apresentada na seção 2.2.2.1 [Cramer, C.J. 2002]. Na aproximação de Roothan, cada orbital de cada um dos elétrons da molécula é construído a partir de orbitais atômicos [Roothaan, C.C.J. 1951]. Assim, para uma molécula (camadas fechadas) com N elétrons,

$$\Psi_i = \sum_{\nu=1}^k C_{\nu i} \phi_{\nu} \quad i = 1, 2, 3, \dots, N/2 \quad (2.23)$$

Os orbitais de um elétron  $\phi_\nu$ , são chamados de *funções de base* (funções de Slater ou Gaussianas) [Cramer, C.J. 2002]. Quando o princípio variacional é aplicado na equação  $F\Psi = E\Psi$  (onde F é o operador de Fock, eq. 2.21) obtém-se  $FC = ESC$ , que leva ao determinante secular

$$|F - ES| = 0 \quad (2.24)$$

onde S é a matriz de overlap. Os elementos de matriz para F são

$$F_{\mu\nu} = H_{\mu\nu}^{caroço} + \sum_{\lambda=1}^k \sum_{\sigma=1}^k P_{\lambda\sigma} [(\mu\nu|\lambda\sigma) - \frac{1}{2}(\mu\lambda|\nu\sigma)] \quad (2.25)$$

Sendo  $P_{\lambda\sigma} = 2 \sum_{i=1}^{N/2} C_{\lambda i} C_{\sigma i}$  a matriz densidade de carga. Os elementos de matriz de caroço são

$$H_{\mu\nu}^{caroço} = \int dv_1 \phi_{\mu(1)} \left[ -\frac{1}{2} \nabla^2 - \sum_{\tau=1}^M \frac{Z_\tau}{|\vec{r}_1 - \vec{R}_\tau|} \right] \phi_{\nu(1)} \quad (2.26)$$

E os elementos de matriz  $(\mu\nu|\lambda\sigma)$  são as integrais de dois elétrons:

$$(\mu\nu|\lambda\sigma) = \iint dv_1 dv_2 \phi_{\mu(1)} \phi_{\nu(1)} \frac{1}{r_{12}} \phi_{\lambda(2)} \phi_{\sigma(2)} \quad (2.27)$$

$$(\mu\lambda|\nu\sigma) = \iint dv_1 dv_2 \phi_{\mu(1)} \phi_{\lambda(1)} \frac{1}{r_{12}} \phi_{\nu(2)} \phi_{\sigma(2)} \quad (2.28)$$

A energia eletrônica total do sistema é dada por

$$E = \frac{1}{2} \sum_{\mu=1}^k \sum_{\nu=1}^k P_{\mu\nu} [H_{\mu\nu}^{caroço} + F_{\mu\nu}] \quad (2.29)$$

Em métodos *ab initio* são calculados todos os elementos da matriz de Fock independentemente das funções de base  $\phi_\nu, \phi_\mu, \phi_\lambda, \phi_\sigma$  estarem centradas no mesmo átomo, ou em átomos próximos ou em

átomos mais afastados na molécula [Cramer, C.J. 2002]. Para sistemas com um grande número de elétrons, o cálculo se torna mais dispendioso face ao grande número de integrais a se calcular e manipular. Assim, uma maneira óbvia de reduzir o esforço computacional consiste em desprezar ou aproximar algumas integrais. Uma das formas de simplificação imediata é considerar somente os elétrons de valência do sistema, sendo os elétrons de caroço considerados como ligados ao caroço nuclear. Isto se justifica à medida em que as propriedades das ligações químicas dependem principalmente dos elétrons de valência [Cramer, C.J. 2002].

Uma característica dos métodos semi-empíricos é o uso de orbitais de Slater como funções de base e, em alguns casos, uma expansão gaussiana de orbitais de Slater é formalmente usada [Cramer, C.J. 2002]. Outra particularidade destes métodos é que a matriz de overlap  $S$  é tomada como a matriz identidade, ou seja, todos os elementos da diagonal são iguais a 1 e os elementos fora da diagonal são zero, isto é, o overlap entre dois orbitais atômicos centrados em átomos diferentes é desprezado [Cramer, C.J. 2002]. É importante observar que considerar  $S$  como matriz identidade não significa que todas as integrais de overlap serão tomadas como zero no cálculo dos elementos da matriz de Fock, ou seja, mesmo nos casos mais simples o overlap deve ser incluído em vários elementos de matriz [Cramer, C.J. 2002].

Neste sentido, vários métodos semi-empíricos são baseados no que se chama de *aproximação de overlap diferencial zero* (ZDO) [Cramer, C.J. 2002]. Neste caso, o overlap entre pares de diferentes orbitais é tomado como zero para todo elemento de volume  $d\nu$ , isto é,  $\phi_\mu \phi_\nu d\nu = 0$ , o que fornece para a matriz de overlap,  $S_{\mu\nu} = \delta_{\mu\nu}$ , com  $\delta_{\mu\nu} = 1$  se  $\mu = \nu$  e  $\delta_{\mu\nu} = 0$  se  $\mu \neq \nu$ . Logo  $S$  é a matriz identidade.

Agora, se dois orbitais atômicos  $\phi_\nu$  e  $\phi_\mu$  são localizados em diferentes átomos, então o overlap é denominado de *overlap diferencial diatômico*; se  $\phi_\nu$  e  $\phi_\mu$  estão no mesmo átomo o overlap é denominado *overlap diferencial monoatômico* [Cramer, C.J. 2002]. Se a aproximação ZDO é aplicada para as integrais de repulsão  $(\mu\nu|\lambda\sigma)$  teremos  $(\mu\nu|\lambda\sigma) = (\mu\mu|\lambda\lambda)\delta_{\mu\nu}\delta_{\lambda\sigma}$  e, portanto, todas as integrais de três e quatro centros são nulas nesta aproximação. Se usarmos ZDO para todos os pares de orbitais, as equações de Roothaan-Hall para uma molécula de camada fechada ficam mais simples, com  $F_{\mu\nu}$  dado por  $(\mu = \nu)$ ,

$$F_{\mu\mu} = H_{\mu\mu}^{\text{caroço}} + \sum_{\lambda=1}^k P_{\lambda\lambda}(\mu\mu|\lambda\lambda) - \frac{1}{2}P_{\mu\mu}(\mu\mu|\mu\mu) \quad (2.30)$$

A soma sobre  $\lambda$  inclui  $\mu = \lambda$  e portanto, é possível escrever

$$F_{\mu\mu} = H_{\mu\mu}^{\text{caroço}} + \frac{1}{2}P_{\mu\mu}(\mu\mu|\mu\mu) + \sum_{\substack{\lambda=1 \\ \lambda \neq \mu}}^k P_{\lambda\lambda}(\mu\mu|\lambda\lambda) \quad (2.31)$$

Para  $\nu \neq \mu$ , obtém-se

$$F_{\mu\nu} = H_{\mu\nu}^{\text{caroço}} - \frac{1}{2}P_{\mu\nu}(\mu\mu|\nu\nu) \quad (2.32)$$

Entretanto toda essa simplificação não permite que a aproximação ZDO forneça resultados mais finos da estrutura molecular. O primeiro motivo é que a função de onda total molecular e as propriedades calculadas a partir dela devem ser as mesmas quando o conjunto de funções de base sofre uma transformação, que pode ser feita através de uma mistura de orbitais, ou através de uma rotação dos eixos coordenados [Cramer, C.J. 2002]. Com a aproximação ZDO, resultados diferentes podem ser obtidos em diferentes sistemas coordenados. Outro fato é que o termo de caroço  $H_{\mu\nu}^{\text{caroço}}$  fornece a interação entre pares de orbitais e o caroço nuclear e não pode ser simplificado através da aproximação ZDO [Cramer, C.J. 2002].

#### 2.2.4. Funções de Slater (STO) e Funções de Base Gaussianas (GTO)

Nos métodos *ab initio*, todos os elementos da matriz de Fock são calculados independente do fato das funções de base estarem centradas no mesmo átomo, ou em átomos próximos ou em átomos mais afastados na molécula [Cramer, C.J. 2002]. Assim, o esforço computacional exigido em um cálculo *ab initio* é bastante elevado quando comparado a cálculos semi-empíricos. Como os elementos da matriz envolvem integrais com funções da base utilizada, o primeiro passo em métodos *ab initio* é definir este conjunto de funções que compõem os orbitais moleculares. Os métodos semi-empíricos avaliam



as integrais de um e dois centros que surgem nos elementos da matriz usando orbitais de Slater e métodos ab initio usam funções gaussianas. Os orbitais de Slater (STOs) são definidos por

$$S_{nlm}(r, \theta, \phi) = \frac{(2\xi)^{n+1/2}}{[(2n)!]^{1/2}} r^{n-1} e^{-\xi r} Y_l^m(\theta, \phi) \quad (2.33)$$

onde  $n$ ,  $l$  e  $m$  são os números quânticos do orbital. Os STOs não apresentam nodos e o parâmetro  $\xi$  (zeta) não é necessariamente igual a  $Z/n$  como em funções hidrogenóides [McQuarrie, D. A. e Simon, J. D. 1997]. Em princípio, os expoentes dos orbitais deveriam ser escolhidos de maneira a minimizar a energia, mas isto é inviável mesmo com o uso de computadores de alta capacidade. Na prática, um conjunto ótimo de expoentes de Slater ( $\xi$ ) tem sido utilizado em um grande número de cálculos moleculares [McQuarrie, D. A. e Simon, J. D. 1997]. A tabela 2.1 mostra alguns expoentes orbitais para orbitais de Slater, onde se observa que o expoente de Slater cresce com o número atômico mostrando a contração do orbital. O uso de funções Gaussianas como funções de base está no fato de que avaliar integrais usando STOs é bem mais complexo, em particular quando as integrais envolvem dois, três ou quatro centros [McQuarrie, D. A. e Simon, J. D. 1997].

**Tabela 2.1 – Expoentes orbitais,  $\xi$ , para os orbitais de Slater dos átomos das duas primeiras linhas da tabela periódica [McQuarrie, D. A. e Simon, J. D. 1997].**

| <i>Átomo</i> | $\xi_{1s}$ | $\xi_{2s} = \xi_{2p}$ |
|--------------|------------|-----------------------|
| H            | 1,24       |                       |
| He           | 1,69       |                       |
| Li           | 2,69       | 0,80                  |
| Be           | 3,68       | 1,15                  |
| B            | 4,68       | 1,50                  |
| C            | 5,67       | 1,72                  |
| N            | 6,67       | 1,95                  |
| O            | 7,66       | 2,25                  |
| F            | 8,56       | 2,55                  |
| Ne           | 9,64       | 2,88                  |

As funções do tipo Gaussianas (GTOs) são expressas por

$$G_{nlm}(r, \theta, \phi) = N_n r^{n-1} e^{-\alpha r^2} Y_l^m(\theta, \phi) \quad (2.34)$$

Orbitais STO e GTO diferem de forma mais apreciável para pequenos valores de  $r$ . A figura 2.1 mostra dois orbitais,  $S_{100}$  e  $G_{100}$  com expoentes  $\zeta = 1,24$  e  $\alpha = 0,4166$  (estes valores de  $\zeta$  e  $\alpha$  maximizam o overlap entre  $S_{100}$  e  $G_{100}$ ) [McQuarrie, D. A. e Simon, J. D. 1997].

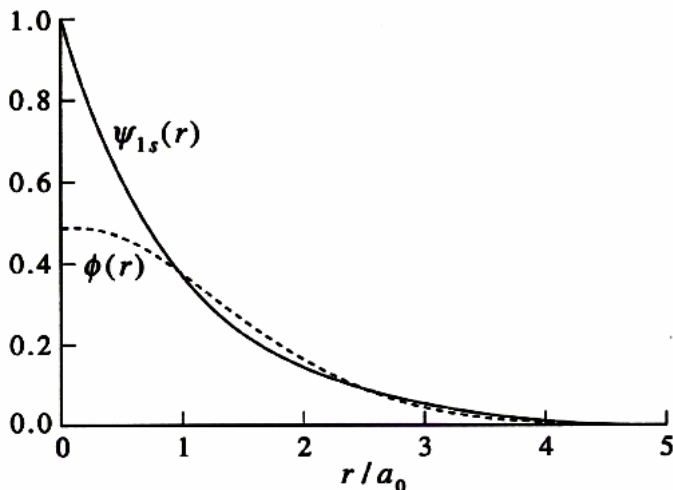


Figura 2.1 – Uma comparação da função de onda tentativa gaussiana  $\phi(r)$  e a função de onda exata do estado fundamental do hidrogênio,  $\psi(r)$ , onde  $a_0$  é o raio de Bohr.

As funções GTO simulam bem as STO para valores de  $r$  acima de  $a_0$ , mas fornecem valores baixos para  $r < a_0$ . Esta diferença é importante em cálculos de moléculas, pois na realidade os valores das integrais dependem dos orbitais atômicos utilizados [McQuarrie, D. A. e Simon, J. D. 1997]. Esta dificuldade foi superada expressando-se STOs como uma soma de  $N$  funções gaussianas. Por exemplo, para  $N = 3$  o orbital de Slater  $\phi_{1s}^{STO} = 0,779e^{-1,24r}$  é expresso como

$$\phi_{1s}^{STO}(r) = \sum_{i=1}^3 C_{1si} \Phi_{1s}^{GTO}(r, \alpha_{1si})$$

$$\phi_{1s}^{STO}(r) = 0,446\Phi_{1s}^{GTO}(r,0,168) + 0,535\Phi_{1s}^{GTO}(r,0,6239) + 0,1543\Phi_{1s}^{GTO}(r,3,425) \quad (2.35)$$

A figura 2.2 ilustra o desempenho da eq. 2.35

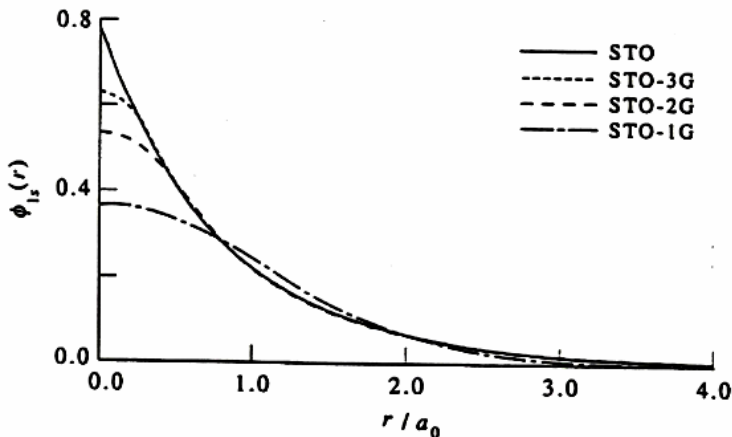


Figura 2.2 – O orbital de Slater  $\phi_{1s}^{STO}$  é comparado com  $\phi(r)$ , representado por somas de diferentes números de funções gaussianas.

O conjunto de funções de base construído com o uso de três funções gaussianas para representar um STO é denominado STO-3G. Na base STO-3G, todos os orbitais atômicos são descritos por uma soma de três gaussianas. Naturalmente se uma base tipo STO-6G for usada, todos os coeficientes  $C_{1si}$  e  $\alpha_{1si}$  devem ser recalculados.

### 2.2.5. Conjuntos de funções de base

Um conjunto de funções de base é a descrição matemática dos orbitais dentro de um sistema (que por sua vez se combinam para se aproximar da função de onda eletrônica total) usados para efetuar o cálculo [Foresman, J.B. e Frisch, Æ. 1998]. Conjuntos de funções de base mais estendidos aproximam-se mais dos orbitais por imporem menores restrições sobre a localização dos elétrons no espaço. No panorama quântico real os elétrons têm uma probabilidade finita de estar

em algum lugar do espaço. Esse limite corresponde ao conjunto de funções de base infinito [Foresman, J.B. e Frisch, Æ. 1998].

Conjuntos de funções de base padrão para cálculos de estrutura eletrônica usam combinações lineares de funções gaussianas para formar os orbitais. Esses conjuntos podem ser classificados pelo número e tipo de funções de base que eles contêm. Eles atribuem um grupo de funções de base a cada átomo dentro de uma molécula para aproximar seus orbitais. Essas funções de base em si são compostas de uma combinação linear de funções gaussianas, caso em que são chamadas de *funções contraídas*, e as funções gaussianas componentes chamam-se *primitivas* [Foresman, J.B. e Frisch, Æ. 1998]. Uma função de base que consiste em uma única função gaussiana chama-se *não-contraída* [Foresman, J.B. e Frisch, Æ. 1998].

#### 2.2.5.1. Funções de Base Mínima

As *funções de base mínima* contêm o número mínimo necessário de funções de base para cada átomo, por exemplo: 1s para hidrogênio; 1s, 2s, 2p<sub>x</sub>, 2p<sub>y</sub> e 2p<sub>z</sub> para o carbono e assim por diante. As funções de base mínima usam orbitais do tipo atômico com tamanho fixo. A base STO-3G é uma função de base mínima (embora não seja a menor possível). Ela usa 3 gaussianas primitivas por função de base, o que justifica o “3G” em seu nome. A sigla “STO” significa “Slater-Type Orbitals” (orbitais de Slater) [Foresman, J.B. e Frisch, Æ. 1998].

#### 2.2.5.2. Funções de Base de Valência Desdobrada

A primeira maneira de estender uma função de base é aumentar o número de funções de base por átomo [Foresman, J.B. e Frisch, Æ. 1998]. As *bases de valência desdobrada*, tais como 3-21G e 6-31G, possuem 2 ou mais tamanhos de funções de base para cada orbital *de valência* [Foresman, J.B. e Frisch, Æ. 1998]. Em uma molécula de metano teríamos, por exemplo: 1s e 1s' para cada átomo de hidrogênio e, para o carbono, 1s, 2s, 2s', 2p<sub>x</sub>, 2p<sub>y</sub>, 2p<sub>z</sub>, 2p'<sub>x</sub>, 2p'<sub>y</sub> e 2p'<sub>z</sub>, onde os orbitais marcados com linha diferem dos não marcados em extensão espacial. Nesse exemplo, o orbital 1s do carbono não possui o correspondente 1s' porque não é um orbital de valência.

Os conjuntos *duplo-zeta* formam todos orbitais moleculares a partir de combinações lineares de funções com diferentes extensões espaciais para cada orbital atômico de valência. Do mesmo modo, os conjuntos *triplo-zeta*, como 6-311G, usam três tamanhos de funções para cada orbital de valência [Foresman, J.B. e Frisch, *Æ.* 1998].

### 2.2.5.3. Funções de Polarização

Conjuntos de funções de base de valência desdobrada permitem mudar o tamanho dos orbitais, mas não a sua forma. As *funções de polarização* removem essa limitação adicionando orbitais com momento angular além do que seria necessário para o estado fundamental para a descrição de cada átomo [Foresman, J.B. e Frisch, *Æ.* 1998]. Por exemplo, as funções de polarização adicionam funções *d* para átomos de carbono e funções *f* para metais de transição. Algumas adicionam funções *p* para os átomos de hidrogênio.

O nome 6-31G(d) indica que foram adicionadas funções *d* para átomos pesados nas funções de base do conjunto 6-31G. Esse conjunto também é conhecido como 6-31G\* (onde o asterisco pronuncia-se “estrela”). Outro conjunto de funções bastante popular é o 6-31G(d,p), ou 6-31G\*\*, que adiciona funções *p* para átomos de hidrogênio além das funções *d* para átomos pesados.

### 2.2.5.4. Funções Difusas

As *funções difusas* são versões aumentadas das funções do tipo *s* e *p* (ao contrário das funções de valência de tamanho fixo). Elas permitem que os orbitais ocupem uma região maior do espaço [Foresman, J.B. e Frisch, *Æ.* 1998]. Conjuntos de funções de base com funções difusas são importantes para sistemas onde os elétrons estão relativamente longe do núcleo: moléculas com pares solitários, ânions e outros sistemas com significativas cargas negativas, sistemas em estados excitados, sistemas com baixos potenciais de ionização, etc [Foresman, J.B. e Frisch, *Æ.* 1998].

O conjunto 6-31+G(*d*) é o conjunto 6-31G(*d*) acrescido de funções difusas em átomos pesados. A versão com duplo sinal de

adição, 6-31++G(d), adiciona funções difusas aos átomos de hidrogênio também.

## 2.3. ÍNDICES DE LIGAÇÃO DE WIBERG

### 2.3.1. Densidade eletrônica

Além de propriedades termodinâmicas e estruturais, a mecânica quântica fornece propriedades que dependem da distribuição eletrônica. Assim, é possível conhecer, por exemplo, a densidade eletrônica em cada ponto  $r$ , ou  $\rho(r)$ ,

$$\rho(\vec{r}) = 2 \sum_{i=1}^{N/2} |\Psi_i(\vec{r})|^2 \quad (2.36)$$

e expandindo o orbital molecular  $\Psi_i$  vem,

$$\rho(\vec{r}) = 2 \sum_{i=1}^{N/2} \sum_{\mu=1}^k C_{\mu i} C_{\mu i} \phi_{\mu}(\vec{r}) \phi_{\mu}(\vec{r}) + 2 \sum_{i=1}^{N/2} \sum_{\mu=1}^k 2 \sum_{\nu=\mu+1}^k C_{\mu i} C_{\nu i} \phi_{\mu}(\vec{r}) \phi_{\nu}(\vec{r}) \quad (2.37)$$

ou, em termos de matriz densidade,  $P_{\mu\nu} = 2 \sum_{i=1}^{N/2} C_{\mu i} C_{\nu i}$ ,

$$\rho(\vec{r}) = \sum_{\mu=1}^k P_{\mu\mu} \phi_{\mu}(\vec{r}) \phi_{\mu}(\vec{r}) + 2 \sum_{\mu=1}^k \sum_{\nu=\mu+1}^k P_{\mu\nu} \phi_{\mu}(\vec{r}) \phi_{\nu}(\vec{r}) \quad (2.38)$$

Esta densidade eletrônica pode ser visualizada de várias formas. Uma forma é a construção bidimensional que mostra as linhas de igual densidade eletrônica, isto é, “linhas de nível” de densidade eletrônica. Outra maneira de representar a densidade eletrônica é através de projeção isométrica ou mapeamento de relevo, que fornece uma visão tridimensional da densidade eletrônica onde a altura acima do plano representa o valor da densidade.

### 2.3.2. Ordens de Ligação

Da mesma forma que as cargas líquidas, a ordem de uma ligação não tem um operador correspondente (não é um observável quântico) e portanto vários métodos podem ser propostos para calcular estes parâmetros. Wiberg [Wiberg, K. 1968] sugeriu um índice de ligação, para dois átomos A e B pertencentes à molécula, dado por

$$W_{AB} = \sum_{\mu \in A} \sum_{\nu \in B} |P_{\mu\nu}|^2 \quad (2.39)$$

onde  $P_{\mu\nu}$  são os elementos da matriz densidade.

### 2.3.3. Relações entre Densidade Eletrônica e Ordem de Ligação

Seria de se esperar que houvesse uma relação entre a densidade eletrônica entre núcleos e o comprimento de ligação. Existe uma correlação entre o comprimento de ligação e a ordem de ligação: ligações ficam menores à medida que a ordem de ligação aumenta [Carey, F.A. e Sundberg, R.J. 2007].

O conceito de ordem de ligação ou índice de ligação pode ser particularmente útil na descrição de estruturas de transição, onde ligações estão sendo quebradas e formadas e a ordem de ligação pode fornecer uma medida da extensão da reação em ligações diferentes [Carey, F.A. e Sundberg, R.J. 2007].





## CAPÍTULO 3

### RELAÇÕES DE ESTRUTURA-ATIVIDADE DE CHALCONAS COM POTENCIAL ANTIINFLAMATÓRIO

#### 3.1. RELAÇÕES QUANTITATIVAS DE ESTRUTURA-ATIVIDADE

As relações quantitativas de estrutura-atividade, QSAR, são largamente utilizadas na indústria farmacêutica para compreender como as várias características de moléculas biologicamente ativas contribuem para sua atividade [Cramer, C.J. 2002]. As QSARs tomam a forma de equações, freqüentemente equações lineares, também chamadas de *modelos*, que quantificam a atividade como uma função das propriedades das moléculas [Gaudio, A. e Zandonade, E. 2001]. Uma vez que um modelo é desenvolvido, este pode ser usado para priorizar pesquisas posteriores mais aprofundadas primeiramente em moléculas cujas atividades previstas pelo modelo foram as mais altas [Cramer, C.J. 2002].

A maneira mais simples de se conseguir tais relações quantitativas é utilizar a regressão linear múltipla disponível em qualquer software estatístico. O modelo linear é uma combinação linear de variáveis independentes, também chamadas *explicativas*,  $X_1, X_2, \dots, X_k$  (os valores das propriedades moleculares), capaz de reproduzir da melhor forma possível os valores experimentais de um grupo de  $n$  observações do fenômeno  $Y$ , como mostra a equação 3.1. Valores aceitáveis para  $Y$  são  $\log(1/C)$ , com  $C = IC_{50}, LD_{100}$ , etc;  $\log(1/K_i)$ , onde  $K_i$  é a constante de inibição enzimática;  $\log k$ , onde  $k$  é a constante cinética ou de equilíbrio de uma reação; etc [Gaudio, A. e Zandonade, E. 2001; Kubinyi, H. 1993].

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_k X_k + \varepsilon \quad (3.1)$$

Na equação 3.1,  $\beta_0$  é o termo constante de ajuste,  $\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_k$  são os coeficientes das variáveis independentes e  $\varepsilon$  é o erro associado ao modelo. Na prática, os coeficientes verdadeiros permanecerão desconhecidos, pois o valor de  $\varepsilon$  dificilmente poderia ser determinado [Gaudio, A. e Zandonade, E. 2001]. O que se faz então é obter uma

*estimativa do modelo*. A estimativa do modelo é uma equação capaz de fornecer os valores previstos para  $Y$ , representados por  $\hat{Y}$  (equação 3.2).

$$\hat{Y} = b_0(\pm T_0) + b_1(\pm T_1)X_1 + \dots + b_i(\pm T_i)X_i + \dots + b_k(\pm T_k)X_k \quad (3.2)$$

onde  $b_0, b_1, \dots, b_k$  são estimativas para os valores dos coeficientes verdadeiros  $\beta_0, \beta_1, \dots, \beta_k$ , respectivamente. A significância estatística dos coeficientes da regressão é testada mediante o cálculo de seus intervalos de confiança ( $T$ ), geralmente referentes a um nível de confiança de 95% ( $t$ ). O resultado do teste é mostrado em associação com o respectivo coeficiente. Em Estatística, os coeficientes  $\beta$  são chamados de *parâmetros*. Em QSAR, a designação *parâmetro* costuma ser atribuída às variáveis independentes [Gaudio, A. e Zandonade, E. 2001]. Alguns autores referem-se às variáveis como *descritores* [Gaudio, A. e Zandonade, E. 2001].

Em termos de atividades biológicas, o ideal é que os dados sejam medidos através de um único protocolo, no mesmo laboratório e pelos mesmos analistas [Cronin, M.T.D. e Schultz, T.W. 2003]. Deve-se evitar usar compilações de dados obtidos de laboratórios diferentes, os quais freqüentemente utilizam protocolos diferentes, porque esses valores, ou não são comparáveis, ou estão sujeitos a grandes variações [Cronin, M.T.D. e Schultz, T.W. 2003]. De posse dos valores de  $\log(1/C)$  e das propriedades moleculares calculadas, procede-se a algum método de correlação estatística, nesse caso a regressão linear múltipla, para chegar a uma equação modelo que supostamente rege o fenômeno estudado. As propriedades calculadas de compostos não testados experimentalmente podem, então, ser substituídos na equação obtida, possibilitando a previsão da atividade.

Para se avaliar a qualidade estatística de um modelo, devem ser fornecidos os valores de  $n$ ,  $r$ ,  $s$  e  $F$  da equação, onde  $n$  é o número de compostos levados em conta na regressão,  $r$  é o coeficiente de correlação múltipla e  $s$  é o desvio padrão. Os valores de  $r$  e  $s$  são medidas do grau de ajuste do conjunto de dados ao modelo.  $F$  é o resultado do teste de Fischer, que é usado para se determinar a significância das variáveis escolhidas. Todos esses valores são obtidos através da análise da variância (ANOVA, fornecida em anexo). O valor de  $F_{(k, n-k-1)}$ , onde  $k$  é o número de variáveis da equação, deve ser comparado com um valor de referência que pode ser encontrado em tabelas específicas na literatura (uma tabela de valores de  $F$  para um nível de confiança de 95% é fornecida em anexo). O que se espera de

um modelo bem ajustado é que ele apresente  $r$  o mais próximo possível de 1, que o valor de  $s$  seja o mais próximo possível de zero e que  $F$  seja o maior possível (no mínimo, maior do que o valor de referência) [Gaudio, A. e Zandonade, E. 2001].

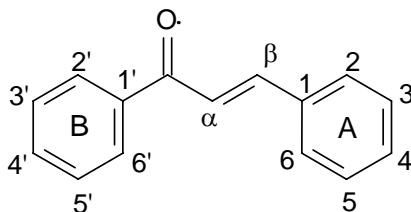
Quando são feitas comparações entre modelos com diferentes números de objetos e variáveis, deve ser fornecido também o  $p$ -valor ( $p$ ) e o coeficiente de correlação ajustado ( $r_{ajustado}$ ).  $p$  é a probabilidade associada aos valores de  $F$  e  $r_{ajustado}$  é calculado como mostra a equação 3.3.

$$r_{ajustado}^2 = r^2 - \left( \frac{k-1}{n-k} \right) (1 - r^2) \quad (3.3)$$

Os valores do teste  $F$  de dois ou mais modelos de regressão, que possuam diferentes valores de  $n$  e  $k$  não podem ser comparados. Em situações como essa, o coeficiente de correlação ajustado e o  $p$ -valor são mais adequados à comparação, pois seus valores consideram correções para o número de variáveis e para o número de compostos utilizados. Por exemplo, um valor de  $p = 0,0001$  significa que o valor de  $r^2$  é estatisticamente significativo e o erro envolvido na afirmação dessa hipótese é de 0,01%. Se para dois modelos  $M1$  e  $M2$  o  $p$ -valor for de 0,0001 e 0,0005, respectivamente, então  $M1$  terá maior significância estatística do que  $M2$ . Assim, a equação preferida seria aquela com o maior  $r_{ajustado}$  e o menor  $p$ -valor [Gaudio, A. e Zandonade, E. 2001].

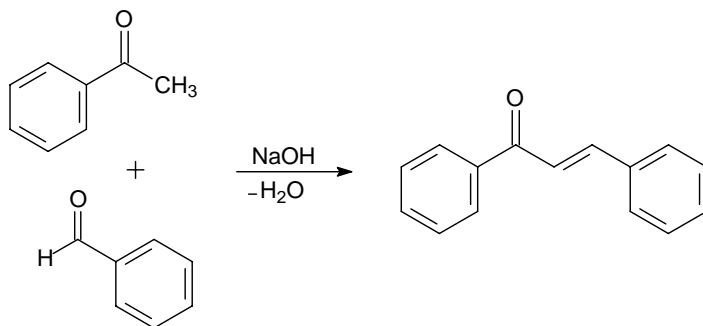
### 3.2. ATIVIDADE BIOLÓGICA DE CHALCONAS SUBSTITUÍDAS

As chalconas (figura 3.1) são compostos naturais pertencentes à família dos flavonóides e que possuem uma série de atividades biológicas (antiinflamatória, antiparasitária, antitumoral, antiviral, entre outras) [Chiaradia, L.D. 2006].



**Figura 3.1 – Chalcona.**

A presença da função enona e do grupo 2'-hidroxi são características estruturais importantes para a atividade biológica das chalconas [Chiaradia, L.D. 2006]. A importância das 2'-hidroxi-chalconas não está apenas nos seus vários tipos de atividade biológica, mas também por serem intermediários na síntese e biossíntese de muitos flavonóides, tais como flavanonas, flavonas, isoflavonas e auronas [Chiaradia, L.D. 2006]. As chalconas podem ser sintetizadas por uma reação de condensação aldólica entre uma acetofenona e um benzaldeído, conforme o esquema 3.1.



**Esquema 3.1**

As tentativas de encontrar modelos para as relações de estrutura-atividade com descritores quânticos têm resultado em várias publicações [Galeazzi, R. et al 2002; 2003; Santos, R. et al 2006; Chiaradia, L.D. et al 2008]. Recentemente, um estudo sobre a atividade antiinflamatória de chalconas trimetoxiladas, envolvendo modelos baseados em descritores obtidos por cálculos de estrutura eletrônica, resultou em um artigo publicado na revista *Bioorganic & Medicinal Chemistry* [Chiaradia, L.D. et al 2008]. Nele, os autores relatam a síntese de uma série de chalconas, bem como seus valores de IC<sub>50</sub> frente à produção de óxido nítrico (NO) em macrófagos. Esses valores

representam uma medida quantitativa da inibição promovida pelas chalconas e foram utilizadas para se obter os modelos.

Outros experimentos também citam a atividade antiinflamatória de chalconas hidroxiladas e cloradas, por inibição da produção de NO e/ou inibição da iNOS, frente a células RAW 264.7 estimuladas por LPS (lipopolissacarídeo bacteriano) [Won, S.J. et al 2005; Ko, H.H. et al 2003].

### 3.3. PROCESSO INFLAMATÓRIO

A inflamação é definida como uma reação defensiva local que pode ser desencadeada por estímulos nocivos de naturezas diversas, como físicos, químicos e por microorganismos [Rang, H. P. et al 2004]. No complexo sistema de reações que constituem a resposta do hospedeiro a patógenos invasores, os mediadores químicos desempenham papel fundamental, entre eles, o óxido nítrico [Rang, H. P. et al 2004].

O óxido nítrico (NO) é biossintetizado pela ação da enzima óxido nítrico sintase (NOS). Existem três isoformas conhecidas da NOS: uma forma induzível (iNOS), expressa nos macrófagos e nas células de Kupffer (macrófagos presentes no fígado), neutrófilos, fibroblastos, músculo liso vascular e células endoteliais em resposta a estímulos patológicos, e duas formas denominadas “constitutivas”, que estão presentes em condições fisiológicas no endotélio (eNOS) e nos neurônios (nNOS). A eNOS também é encontrada em miócitos cardíacos, células mesangiais renais, osteoblastos e osteoclastos e, em pequenas quantidades, nas plaquetas. As enzimas constitutivas produzem pequena quantidade de NO, enquanto a atividade da iNOS é aproximadamente mil vezes maior [Rang, H. P. et al 2004].

Os mecanismos através dos quais o NO provoca lesão dos patógenos invasores incluem nitrosilação dos ácidos nucléicos e combinação com enzimas que contêm o grupo heme, como as enzimas mitocondriais envolvidas na respiração celular [Zhai, L. et al 1995]. No entanto, a produção excessiva de NO pode ser prejudicial para as células do hospedeiro, podendo provocar injúria e destruição de tecidos, inclusive de tecidos funcionais e normais, durante a inflamação aguda e crônica [Won, S.J. et al 2005; Herencia, F. et al 1999; Rang, H. P. et al 2004].

### 3.4. OBJETIVOS

#### 3.4.1. Objetivo Geral

Estabelecer relações quantitativas de estrutura-atividade de chalconas com atividade antiinflamatória via descritores quânticos.

#### 3.4.2. Objetivos Específicos

- Executar cálculos de busca conformacional das chalconas.
- Otimizar as estruturas dos confôrmeros de menor energia das chalconas usando o método semi-empírico AM1 [Dewar, M.J.S. et al 1985].
- Obter os valores dos descritores moleculares que possam estar correlacionados com a atividade biológica das chalconas.
- Calcular os modelos de estrutura-atividade das chalconas e avaliar a qualidade estatística dos mesmos.
- Fazer previsões da atividade biológica de chalconas não-sintetizadas a partir das equações obtidas.

### 3.5. METODOLOGIA

Inicialmente, uma busca conformacional em nível AM1 [Dewar, M.J.S. et al 1985] foi feita para todas as chalconas com o programa Spartan'04 [Spartan'04]. As chalconas 1 a 13 foram submetidas ao método sistemático. Para a chalcona 14, o método de Monte Carlo [Metropolis, N. et al 1953] teve que ser empregado, porque o método sistemático demandava um tempo maior de cálculo. A configuração padrão do programa foi usada para as chalconas 15 a 48 (nesse caso, a escolha do método de busca depende da complexidade da molécula). Após a otimização de todos os confôrmeros, os de energia mais baixa foram otimizados usando o método AM1 e um gradiente de  $8,4 \cdot 10^{-6}$  Hartrees Bohr<sup>-1</sup> (o gradiente padrão do Spartan'04 é de  $4,5 \cdot 10^{-4}$  Hartrees Bohr<sup>-1</sup>). Os autovalores e autovetores foram usados no cálculo dos índices de reatividade do HOMO [Nakayama, A. et al 1993] e do LUMO [Santos, R. et al 2006; Santos, R. 2005] sobre cada átomo "i",  $R_H(i)$  e  $R_L(i)$ , respectivamente. Esses índices foram calculados de acordo com as equações 3.4 e 3.5.

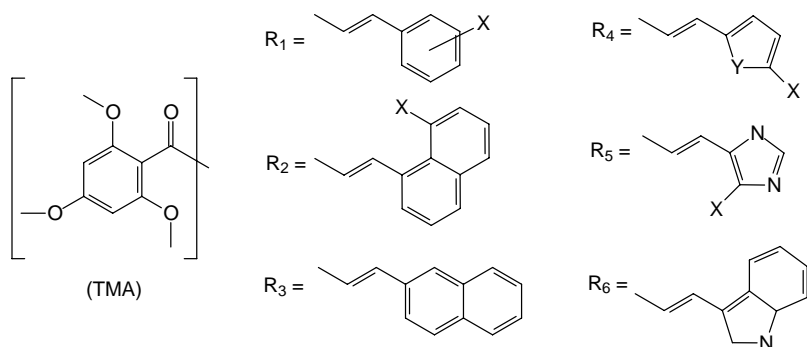
$$R_H(i) = \frac{f_r^E(i)}{-E_{HOMO}} \times 100 \quad f_r^E(i) = \sum (C_{HOMO,n})^2 \quad (3.4)$$

$$R_L(i) = \frac{f_r^N(i)}{E_{LUMO} - E_{HOMO}} \times 100 \quad f_r^N(i) = \sum (C_{LUMO,n})^2 \quad (3.5)$$

onde  $f_r^E$  e  $f_r^N$  são as densidades eletrônicas eletrofílica e nucleofílica de fronteira, respectivamente, e  $C_{HOMO,n}$  e  $C_{LUMO,n}$  são os coeficientes do orbital atômico  $X_n$  no HOMO e no LUMO, respectivamente [Karelson, M. et al 1996]. De modo a representar melhor quantitativamente as contribuições desses orbitais nas duas partes distintas das moléculas, as somas dos índices  $R_H$  e  $R_L$ ,  $\sum R_H$  e  $\sum R_L$ , foram calculadas sobre a parte 2',4',6'-trimetoxiacetofenona (TMA, figura 3.2), comum a todas as chalconas, e a parte R, fornecendo  $\sum R_H(TMA)$ ,  $\sum R_L(TMA)$ ,  $\sum R_H(R)$  e  $\sum R_L(R)$ . Essas somas foram usadas como descritores, pois se verifica uma alta colinearidade entre as variáveis  $R_H$  e  $R_L$  para vários átomos da mesma parte da molécula.

A utilização das somas dos índices de reatividade do HOMO e do LUMO sobre partes distintas de cada molécula foi motivada por um estudo teórico sobre a atividade antiespasmódica de derivados da xantoxilina [Santos, R. et al 2006], no qual esses descritores forneceram os melhores modelos. Outros descritores levados em conta foram cLog P, área superficial, volume molecular, as energias do HOMO e do LUMO em eV ( $E_{\text{HOMO}}$  e  $E_{\text{LUMO}}$ ), e a diferença entre elas ( $\Delta E$ , ou seja,  $E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}$ ). As equações de QSAR e estatísticas foram calculadas com o programa BuildQSAR [De Oliveira, D.B. e Gaudio, A.C. 2000].





- |  |  |
|--|--|
| 1) $R_1, X = 2\text{-Cl}$                    | 25) $R_1, X = 4\text{-Br}$                                       |
| 2) $R_1, X = 3\text{-NO}_2$                  | 26) $R_1, X = 2\text{-OH}$                                       |
| 3) $R_1, X = 3\text{-Cl}$                    | 27) $R_1, X = 2\text{-OH-4-OCH}_3$                               |
| 4) $R_1, X = 2\text{-NO}_2$                  | 28) $R_1, X = 3,4,5\text{-(OCH}_3)_3$                            |
| 5) $R_1, X = 4\text{-NO}_2$                  | 29) $R_1, X = 2,4,5\text{-(OCH}_3)_3$                            |
| 6) $R_1, X = 3,4\text{-Cl}_2$                | 30) $R_1, X = 2\text{-COOH}$                                     |
| 7) $R_1, X = 4\text{-Cl}$                    | 31) $R_1, X = 4\text{-COOH}$                                     |
| 8) $R_2, X = \text{H}$                       | 32) $R_1, X = 4\text{-NH}_2$                                     |
| 9) $R_1, X = 2,6\text{-Cl}_2$                | 33) $R_1, X = 3\text{-CH}_3\text{-4-N(CH}_3)_2$                  |
| 10) $R_3$                                    | 34) $R_1, X = 3\text{-N(CH}_3)_2$                                |
| 11) $R_1, X = 3,4\text{-OCH}_2\text{O-}$     | 35) $R_1, X = 3\text{-CF}_3$                                     |
| 12) $R_1, X = 4\text{-OCH}_3$                | 36) $R_1, X = 3\text{-CF}_3\text{-4-Cl}$                         |
| 13) $R_1, X = 4\text{-N(CH}_3)_2$            | 37) $R_1, X = 3\text{-CF}_3\text{-4-NO}_2$                       |
| 14) $R_1, X = 4\text{-O(CH}_2)_3\text{CH}_3$ | 38) $R_1, X = 4\text{-CF}_3$                                     |
| 15) $R_1, X = 3\text{-CH}_2\text{NH}_2$      | 39) $R_1, X = 3,5\text{-Cl}_2$                                   |
| 16) $R_1, X = 2,3\text{-(OH)}_2$             | 40) $R_1, X = 2,4\text{-Cl}_2$                                   |
| 17) $R_1, X = 4\text{-CH}_3$                 | 41) $R_2, X = \text{OH}$   |
| 18) $R_1, X = 3\text{-OCH}_3$                | 42) $R_1, X = 3\text{-OCH}_3\text{-4-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ |
| 19) $R_1, X = 2,6\text{-(OCH}_3)_2$          | 43) $R_4, Y = \text{S}, X = \text{H}$                            |
| 20) $R_1, X = 2,5\text{-(OCH}_3)_2$          | 44) $R_4, Y = \text{S}, X = \text{NO}_2$                         |
| 21) $R_1, X = 2,4,6\text{-(OCH}_3)_3$        | 45) $R_4, Y = \text{O}, X = \text{CH}_3$                         |
| 22) $R_1, X = 3\text{-OCH}_3\text{-4-OH}$    | 46) $R_5, X = \text{H}$  |
| 23) $R_1, X = 4\text{-F}$                    | 47) $R_5, X = \text{CH}_3$                                       |
| 24) $R_1, X = 2\text{-F}$                    | 48) $R_6$  |

**Figura 3.2 – Chalconas avaliadas experimentalmente (1 a 14) e com atividade prevista (15 a 48).**

## 3.6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Cálculos preliminares do HOMO e do LUMO para as chalconas 1 a 14 da figura 3.2 indicaram uma relação entre a atividade e a localização desses orbitais em partes distintas das moléculas (figuras 3.3 a 3.6).

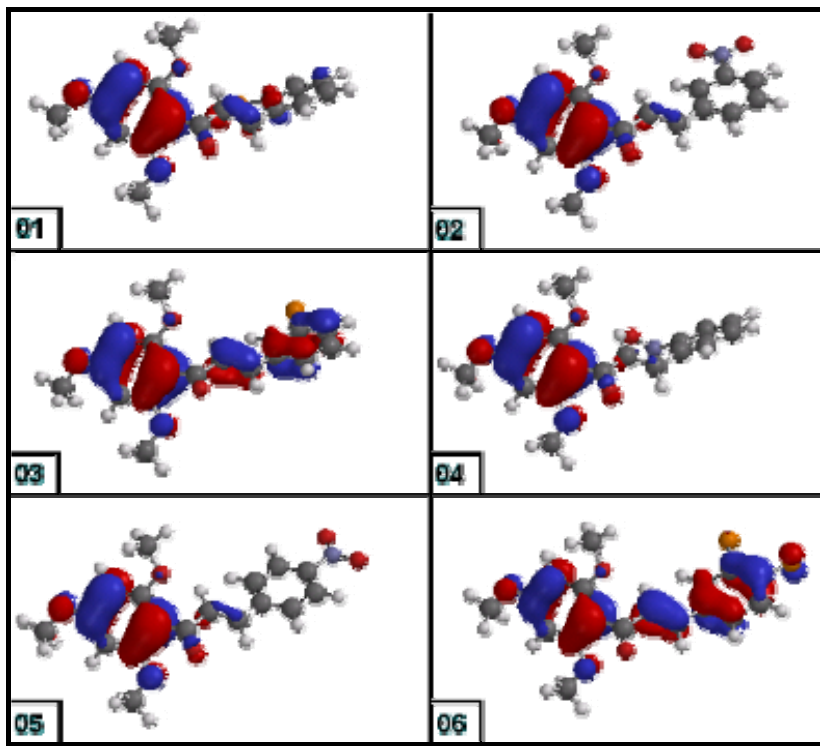


Figura 3.3 – Orbitais HOMO das chalconas 1 a 6.

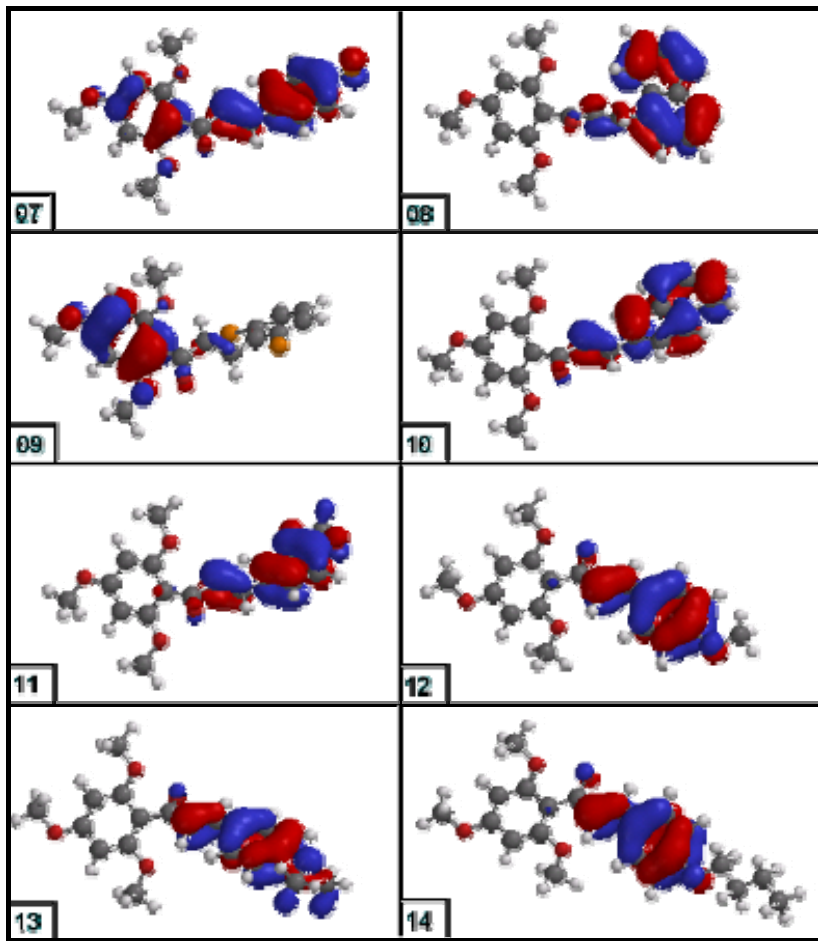


Figura 3.4 – Orbitais HOMO das chalconas 7 a 14.

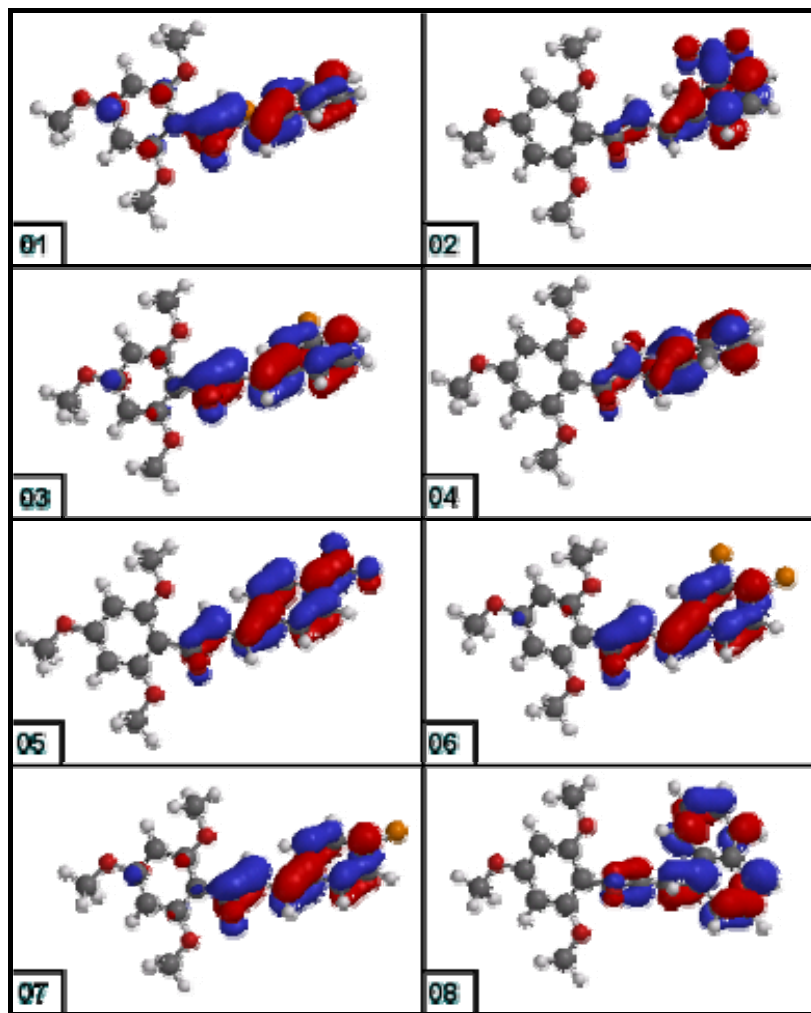
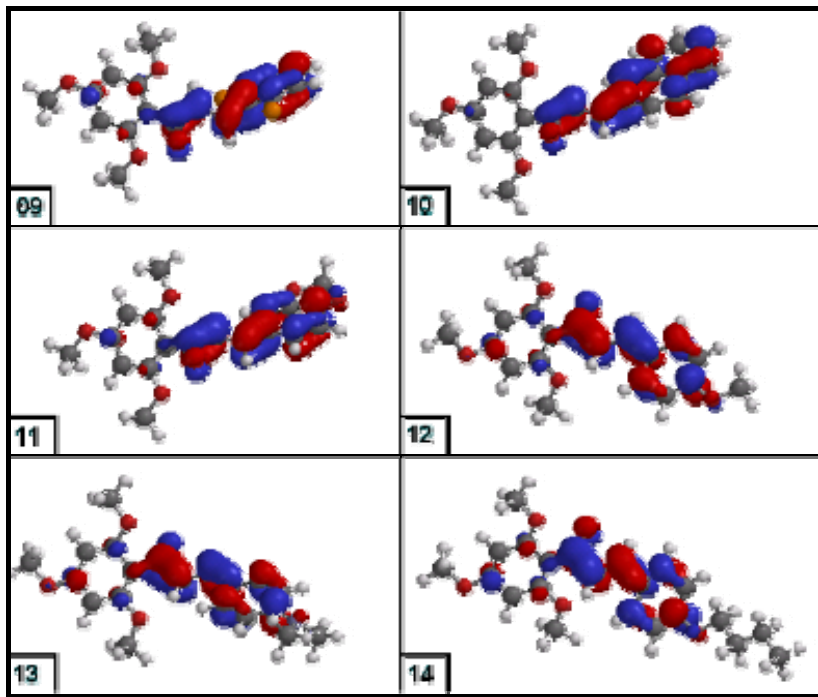


Figura 3.5 – Orbitais LUMO das chalconas 1 a 8.



**Figura 3.6 – Orbitais LUMO das chalconas 9 a 14.**

No caso das chalconas, uma potência maior parecia estar relacionada a uma contribuição maior do HOMO na parte TMA e LUMO na parte R. Uma tendência similar com outras classes de compostos foi notada em um estudo teórico sobre a atividade antiespasmódica de derivados da xantoxilina. Santos e colaboradores [Santos, R. et al 2006] encontraram uma relação entre essa atividade e os índices de reatividade do HOMO e do LUMO, bem como as somas deles sobre partes distintas das moléculas. Além disso, Galeazzi e colaboradores [Galeazzi, R. et al 2002; 2003] observaram a mesma tendência em estudos teóricos sobre a atividade herbicida de sulfoniluréias e imidazolinonas. Essas observações indicaram a possibilidade de um estudo similar sobre as chalconas.

De modo a avaliar o efeito de vários substituintes sobre a atividade, equações foram calculadas com base nas chalconas 1 a 14 da figura 3.2. A busca sistemática para seleção de variáveis [Ferreira, M.M. et al 2002] implementada no programa BuildQSAR foi utilizada para se

obter uma lista com as possíveis combinações de variáveis que poderiam render bons modelos para a atividade. As tentativas de correlacionar a atividade com  $c\text{Log P}$ , área superficial, volume molecular, energias do HOMO e do LUMO,  $E_{\text{HOMO}}$  e  $E_{\text{LUMO}}$ , e a diferença entre elas,  $\Delta E$  ( $= E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}$ ), não foram bem-sucedidas. A tabela 3.1 mostra os valores dessas propriedades.

**Tabela 3.1 – Propriedades moleculares calculadas das chalconas 1 a 14.**

| Nº | Grupos R                                 | $c\text{Log P}$ | Área ( $\text{Å}^2$ ) | Volume ( $\text{Å}^3$ ) |
|----|--|-----------------|-----------------------|-------------------------|
| 1  | $R_1, X = 2\text{-Cl}$                   | -1,053          | 326,50                | 251,62                  |
| 2  | $R_1, X = 3\text{-NO}_2$                 | -1,645          | 324,45                | 261,38                  |
| 3  | $R_1, X = 3\text{-Cl}$                   | -1,053          | 328,22                | 254,63                  |
| 4  | $R_1, X = 2\text{-NO}_2$                 | -1,645          | 333,89                | 253,64                  |
| 5  | $R_1, X = 4\text{-NO}_2$                 | -1,645          | 331,32                | 261,90                  |
| 6  | $R_1, X = 3,4\text{-Cl}_2$               | -1,275          | 343,94                | 271,02                  |
| 7  | $R_1, X = 4\text{-Cl}$                   | -1,053          | 329,96                | 255,98                  |
| 8  | $R_2, X = \text{H}$                      | -0,755          | 337,79                | 274,55                  |
| 9  | $R_1, X = 2,6\text{-Cl}_2$               | -1,275          | 344,93                | 268,82                  |
| 10 | $R_3$                                    | -0,755          | 353,57                | 276,45                  |
| 11 | $R_1, X = 3,4\text{-OCH}_2\text{O-}$     | -2,627          | 334,08                | 260,92                  |
| 12 | $R_1, X = 4\text{-OCH}_3$                | -1,824          | 338,65                | 244,55                  |
| 13 | $R_1, X = 4\text{-N(CH}_3)_2$            | -1,779          | 361,32                | 261,52                  |
| 14 | $R_1, X = 4\text{-O(CH}_2)_3\text{CH}_3$ | -0,616          | 400,36                | 292,36                  |

| Nº | Grupos R                                 | $E_{\text{HOMO}}$ (eV) | $E_{\text{LUMO}}$ (eV) | $\Delta E$ (eV) |
|----|--|------------------------|------------------------|-----------------|
| 1  | $R_1, X = 2\text{-Cl}$                   | -9,057                 | -0,418                 | 8,639           |
| 2  | $R_1, X = 3\text{-NO}_2$                 | -9,185                 | -1,103                 | 8,082           |
| 3  | $R_1, X = 3\text{-Cl}$                   | -9,061                 | -0,494                 | 8,567           |
| 4  | $R_1, X = 2\text{-NO}_2$                 | -9,114                 | -1,099                 | 8,015           |
| 5  | $R_1, X = 4\text{-NO}_2$                 | -9,287                 | -1,328                 | 7,959           |
| 6  | $R_1, X = 3,4\text{-Cl}_2$               | -9,092                 | -0,697                 | 8,395           |
| 7  | $R_1, X = 4\text{-Cl}$                   | -9,002                 | -0,544                 | 8,458           |
| 8  | $R_2, X = \text{H}$                      | -8,519                 | -0,556                 | 7,963           |
| 9  | $R_1, X = 2,6\text{-Cl}_2$               | -9,062                 | -0,324                 | 8,738           |
| 10 | $R_3$                                    | -8,591                 | -0,571                 | 8,020           |
| 11 | $R_1, X = 3,4\text{-OCH}_2\text{O-}$     | -8,705                 | -0,487                 | 8,218           |
| 12 | $R_1, X = 4\text{-OCH}_3$                | -8,602                 | -0,305                 | 8,297           |
| 13 | $R_1, X = 4\text{-N(CH}_3)_2$            | -8,073                 | -0,194                 | 7,879           |
| 14 | $R_1, X = 4\text{-O(CH}_2)_3\text{CH}_3$ | -8,569                 | -0,291                 | 8,279           |

Os principais problemas encontrados com os modelos que continham os descritores mostrados na tabela 3.1 foram os intervalos de confiança dos coeficientes das variáveis (T), maiores do que os valores dos próprios coeficientes e a baixa correlação com a atividade (valores de  $r$  bem abaixo de 0,7), em vários modelos testados. A seleção levando em conta apenas descritores eletrônicos ( $E_{\text{HOMO}}$ ,  $E_{\text{LUMO}}$ ,  $\Delta E$ ,  $\sum R_H(TMA)$ ,  $\sum R_L(TMA)$ ,  $\sum R_H(R)$  e  $\sum R_L(R)$ ) resultou em 19 combinações de variáveis, duas a duas, com coeficiente de correlação  $r$  estimado acima de 0,7. Após várias tentativas de elaboração de equações com as combinações sugeridas, constatou-se que as melhores equações correlacionavam a atividade com as somas dos índices de reatividade do HOMO e do LUMO. Esses descritores fornecem uma medida quantitativa da magnitude dos orbitais de fronteira em partes diferentes das moléculas. Considerando as interações fármaco-receptor, pode-se dizer que as regiões das moléculas que contêm uma contribuição maior do HOMO funcionariam como “âncoras” doadoras de elétrons ao sítio receptor, e as regiões que contêm uma maior contribuição de LUMO tendem a ser “âncoras” receptoras de elétrons. Isso significa que a localização desses orbitais em regiões distintas pode estar, de certa forma, aumentando a eficiência da interação das chalconas com o sítio receptor. Na tentativa de quantificar a tendência observada nas figuras 3.3 a 3.6, as equações 3.6 e 3.7 foram selecionadas como as melhores.

$$\text{Log}(1/C) = -0,024 (\pm 0,007) \left[ \sum R_H(TMA) \right]^2 + 0,307 (\pm 0,081) \sum R_H(TMA) + 0,154 (\pm 0,073) \sum R_L(R) + 3,185 (\pm 0,711) \quad (3.6)$$

$$n = 12; r = 0,980; r_{\text{ajustado}} = 0,9755; s = 0,103; F_{3,8} = 63,55 (F_{\text{ref}} = 4,07) \\ p < 0,0001; \sum R_H(TMA)_{\text{ótimo}} = 6,356$$

$$\text{Log}(1/C) = 0,095 (\pm 0,028) \sum R_H(TMA) + 4,799 (\pm 0,185) \quad (3.7)$$

$$n = 12; r = 0,919; r_{\text{ajustado}} = 0,919; s = 0,193; \\ F_{1,10} = 54,08 (F_{\text{ref}} = 4,96) p < 0,0001$$

Nas equações 3.6 e 3.7,  $\sum R_H(TMA)$  é a soma dos índices de reatividade do HOMO dos átomos da parte TMA (figura 3.2),  $\sum R_L(R)$  é a soma dos índices de reatividade do LUMO dos átomos da parte R, o número

entre parênteses é o intervalo de confiança associado ao coeficiente,  $n$  é o número de compostos levados em conta na regressão,  $r$  é o coeficiente de correlação múltipla,  $r_{ajustado}$  é o coeficiente de correlação ajustado,  $s$  é o desvio padrão,  $F_{k,n-k-1}$  é o resultado do teste de Fischer, onde  $k$  é o número de variáveis da equação,  $p$  é a probabilidade associada aos valores de F e  $F_{ref}$  é o valor de F de referência para um nível de confiança de 95%. Os valores de atividade calculados para as 48 chalconas encontram-se na tabela 3.2.

**Tabela 3.2 – Atividade calculada com as equações 3.6 e 3.7 e descritores quânticos relacionados à atividade antiinflamatória das chalconas (os grupos R e TMA são mostrados na figura 3.2).**

| (continua) |   |        |        |                          |                        |
|------------|---|--------|--------|--------------------------|------------------------|
| Nº         | Grupos R  | Eq 3.6 | Eq 3.7 | $\Sigma R_H(\text{TMA})$ | $\Sigma R_1(\text{R})$ |
| 1          | R <sub>1</sub> , X = 2-Cl   | 5,391  | 5,668  | 9,108                    | 9,109                  |
| 2          | R <sub>1</sub> , X = 3-NO <sub>2</sub>                                  | 5,658  | 5,773  | 10,206                   | 11,964                 |
| 3          | R <sub>1</sub> , X = 3-Cl   | 5,521  | 5,564  | 8,018                    | 9,197                  |
| 4          | R <sub>1</sub> , X = 2-NO <sub>2</sub>                                  | 5,632  | 5,794  | 10,430                   | 12,076                 |
| 5          | R <sub>1</sub> , X = 4-NO <sub>2</sub>                                  | 5,651  | 5,766  | 10,132                   | 11,835                 |
| 6          | R <sub>1</sub> , X = 3,4-Cl <sub>2</sub>                                | 5,728  | 5,370  | 5,986                    | 10,124                 |
| 7          | R <sub>1</sub> , X = 4-Cl   | 5,352  | 5,075  | 2,892                    | 9,552                  |
| 8          | R <sub>2</sub> , X = H  | 4,986  | 4,816  | 0,178                    | 11,276                 |
| 9          | R <sub>1</sub> , X = 2,6-Cl <sub>2</sub>                                | 5,204  | 5,804  | 10,535                   | 9,445                  |
| 10         | R <sub>3</sub>  | 4,972  | 4,825  | 0,272                    | 11,010                 |
| 11         | R <sub>1</sub> , X = 3,4-OCH <sub>2</sub> O-                            | 4,789  | 4,833  | 0,353                    | 9,673                  |
| 12         | R <sub>1</sub> , X = 4-OCH <sub>3</sub>                                 | 4,710  | 4,851  | 0,539                    | 8,822                  |
| 13         | R <sub>1</sub> , X = 4-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | 4,648  | 4,823  | 0,248                    | 8,960                  |
| 14         | R <sub>1</sub> , X = 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> | 4,690  | 4,843  | 0,461                    | 8,829                  |
| 15         | R <sub>1</sub> , X = 3-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                  | 5,473  | 5,315  | 5,406                    | 8,595                  |
| 16         | R <sub>1</sub> , X = 2,3-(OH) <sub>2</sub>                              | 4,229  | 4,799  | 0,001                    | 6,737                  |
| 17         | R <sub>1</sub> , X = 4-CH <sub>3</sub>                                  | 4,849  | 4,906  | 1,125                    | 8,704                  |
| 18         | R <sub>1</sub> , X = 3-OCH <sub>3</sub>                                 | 4,659  | 4,848  | 0,511                    | 8,543                  |
| 19         | R <sub>1</sub> , X = 2,6-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>               | 4,918  | 4,896  | 1,014                    | 9,334                  |
| 20         | R <sub>1</sub> , X = 2,5-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>               | 4,745  | 4,819  | 0,206                    | 9,672                  |
| 21         | R <sub>1</sub> , X = 2,4,6-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>             | 4,702  | 4,852  | 0,552                    | 8,745                  |
| 22         | R <sub>1</sub> , X = 3-OCH <sub>3</sub> -4-OH                           | 4,698  | 4,829  | 0,310                    | 9,168                  |
| 23         | R <sub>1</sub> , X = 4-F  | 5,159  | 4,972  | 1,808                    | 9,659                  |
| 24         | R <sub>1</sub> , X = 2-F  | 5,650  | 5,393  | 6,224                    | 9,597                  |
| 25         | R <sub>1</sub> , X = 4-Br   | 5,568  | 5,205  | 4,259                    | 9,752                  |
| 26         | R <sub>1</sub> , X = 2-OH   | 4,177  | 4,815  | 0,165                    | 6,080                  |



**Tabela 3.2 – Atividade calculada com as equações 3.6 e 3.7 e descritores quânticos relacionados à atividade antiinflamatória das chalconas (os grupos R e TMA são mostrados na figura 3.2).**

| (conclusão) |   |        |        |                   |                 |
|-------------|---|--------|--------|-------------------|-----------------|
| Nº          | Grupos R  | Eq 3.6 | Eq 3.7 | $\Sigma R_H(TMA)$ | $\Sigma R_L(R)$ |
| 27          | R <sub>1</sub> , X = 2-OH-4-OCH <sub>3</sub>  | 4,186  | 4,818  | 0,198             | 6,074           |
| 28          | R <sub>1</sub> , X = 3,4,5-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>                                   | 4,768  | 4,843  | 0,458             | 9,340           |
| 29          | R <sub>1</sub> , X = 2,4,5-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>                                   | 4,832  | 4,832  | 0,346             | 9,961           |
| 30          | R <sub>1</sub> , X = 2-COOH   | 5,500  | 5,767  | 10,148            | 10,873          |
| 31          | R <sub>1</sub> , X = 4-COOH   | 5,574  | 5,727  | 9,730             | 10,888          |
| 32          | R <sub>1</sub> , X = 4-NH <sub>2</sub>  | 4,691  | 4,830  | 0,319             | 9,107           |
| 33          | R <sub>1</sub> , X = 3-CH <sub>3</sub> -<br>4-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                | 4,690  | 4,828  | 0,298             | 9,141           |
| 34          | R <sub>1</sub> , X = 3-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                       | 4,536  | 4,808  | 0,095             | 8,532           |
| 35          | R <sub>1</sub> , X = 3-CF <sub>3</sub>  | 5,369  | 5,771  | 10,190            | 10,079          |
| 36          | R <sub>1</sub> , X = 3-CF <sub>3</sub> -4-Cl  | 5,517  | 5,758  | 10,050            | 10,872          |
| 37          | R <sub>1</sub> , X = 3-CF <sub>3</sub> -4-NO <sub>2</sub>                                     | 5,757  | 5,776  | 10,240            | 12,642          |
| 38          | R <sub>1</sub> , X = 4-CF <sub>3</sub>  | 5,453  | 5,755  | 10,025            | 10,427          |
| 39          | R <sub>1</sub> , X = 3,5-Cl <sub>2</sub>  | 5,421  | 5,721  | 9,667             | 9,831           |
| 40          | R <sub>1</sub> , X = 2,4-Cl <sub>2</sub>  | 5,600  | 5,627  | 8,682             | 10,120          |
| 41          | R <sub>2</sub> , X = OH   | 5,087  | 4,803  | 0,041             | 12,198          |
| 42          | R <sub>1</sub> , X = 3-OCH <sub>3</sub> -<br>4-OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> | 4,640  | 4,828  | 0,302             | 8,809           |
| 43          | R <sub>4</sub> , Y = S, X = H   | 5,104  | 4,932  | 1,391             | 9,926           |
| 44          | R <sub>4</sub> , Y = S, X = NO <sub>2</sub>   | 5,767  | 5,749  | 9,958             | 12,379          |
| 45          | R <sub>4</sub> , Y = O, X = CH <sub>3</sub>   | 4,650  | 4,842  | 0,454             | 8,588           |
| 46          | R <sub>5</sub> , X = H  | 4,551  | 4,849  | 0,526             | 7,818           |
| 47          | R <sub>5</sub> , X = CH <sub>3</sub>  | 4,550  | 4,840  | 0,431             | 7,988           |
| 48          | R <sub>6</sub>  | 5,100  | 4,827  | 0,290             | 11,802          |

A equação 3.6 é a que melhor quantifica as contribuições de HOMO e LUMO na série de chalconas testadas experimentalmente. Os valores de  $r$  e  $r_{ajustado}$  foram os maiores entre todas as equações consideradas e o valor de F (63,55) está bem acima do valor de referência (4,07). De acordo com a equação 3.6,  $\sum R_H(TMA)$  deve ter um valor ideal para a atividade máxima, pois a equação é parabólica em relação a esse descritor e  $\sum R_L(R)$  deveria ser o mais alto possível. O coeficiente de correlação entre variáveis na equação 3.6 é de 0,154, um valor que indica baixa colinearidade (como se espera de um bom modelo). A tabela 3.3 mostra os valores da atividade antiinflamatória obtidos experimentalmente (Log(1/C)) [Chiaradia, L.D. 2006], os valores calculados com as equações 3.6 e 3.7 e os respectivos resíduos.

**Tabela 3.3 – Atividade biológica [ $\text{Log}(1/C)$ ,  $C = \text{IC}_{50}$ ], a atividade calculada com as equações 3.6 e 3.7 e os respectivos resíduos (= valor experimental – calculado. Os grupos R e TMA são mostrados na figura 3.2).**

| Nº | Grupos R  | Log   | Eq    | Res    | Eq    | Res    |
|----|---|-------|-------|--------|-------|--------|
|    |   | (1/C) | 3.6   | Eq 3.6 | 3.7   | Eq 3.7 |
| 1  | R <sub>1</sub> , X = 2-Cl   | 5,77  | 5,391 | 0,378  | 5,668 | 0,102  |
| 2  | R <sub>1</sub> , X = 3-NO <sub>2</sub>                                  | 5,75  | 5,658 | 0,092  | 5,773 | -0,023 |
| 3  | R <sub>1</sub> , X = 3-Cl   | 5,65  | 5,521 | 0,128  | 5,564 | 0,085  |
| 4  | R <sub>1</sub> , X = 2-NO <sub>2</sub>                                  | 5,61  | 5,632 | -0,023 | 5,794 | -0,184 |
| 5  | R <sub>1</sub> , X = 4-NO <sub>2</sub>                                  | 5,61  | 5,651 | -0,042 | 5,766 | -0,156 |
| 6  | R <sub>1</sub> , X = 3,4-Cl <sub>2</sub>                                | 5,61  | 5,728 | -0,119 | 5,370 | 0,239  |
| 7  | R <sub>1</sub> , X = 4-Cl   | 5,37  | 5,352 | 0,017  | 5,075 | 0,294  |
| 8  | R <sub>2</sub> , X = H  | 5,34  | 4,986 | 0,354  | 4,816 | 0,523  |
| 9  | R <sub>1</sub> , X = 2,6-Cl <sub>2</sub>                                | 5,14  | 5,204 | -0,064 | 5,804 | -0,664 |
| 10 | R <sub>3</sub>  | 4,96  | 4,972 | -0,013 | 4,825 | 0,134  |
| 11 | R <sub>1</sub> , X = 3,4-OCH <sub>2</sub> O-                            | 4,88  | 4,789 | 0,090  | 4,833 | 0,047  |
| 12 | R <sub>1</sub> , X = 4-OCH <sub>3</sub>                                 | 4,82  | 4,710 | 0,109  | 4,851 | -0,031 |
| 13 | R <sub>1</sub> , X = 4-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | 4,60  | 4,648 | -0,048 | 4,823 | -0,223 |
| 14 | R <sub>1</sub> , X = 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> | 4,56  | 4,690 | -0,130 | 4,843 | -0,284 |

Quanto maior o valor de  $\text{log}(1/C)$ , maior a atividade biológica, pois é necessária uma concentração menor do fármaco para se atingir o mesmo efeito (nesse caso, 50% de inibição da atividade). Na tabela 3.3, os valores de  $\text{log}(1/C)$  estão dispostos em ordem decrescente de potência antiinflamatória. Assim, observa-se que a chalcona mais ativa é a chalcona 1 e a menos ativa, a chalcona 14. Os resíduos são a diferença entre o valor da atividade biológica obtida experimentalmente e o valor calculado com a equação.

Em relação à equação 3.6, os dois compostos mais discrepantes foram as chalconas 1 e 8 da tabela 3.3. Compostos que não se ajustam ao modelo ou cuja atividade é precariamente prevista por ele são chamados de “*outliers*”. Sem a retirada dos outliers, a equação 3.8 é obtida. Comparando a eq. 3.8 com a eq. 3.6, observa-se que os coeficientes da equação permanecem praticamente inalterados. Isso mostra, além da melhoria da qualidade estatística, que a eq. 3.6 é um modelo estável.

$$\text{Log}(1/C) = -0,024 (\pm 0,013) \left[ \sum R_H(TMA) \right]^2 + 0,305 (\pm 0,135) \sum R_H(TMA) + 0,156 (\pm 0,102) \sum R_L(R) + 3,230 (\pm 1,038) \quad (3.8)$$

$$n = 14; r = 0,932; r_{\text{ajustado}} = 0,919; s = 0,178; F_{3,10} = 22,11 (F_{\text{ref}} = 3,71) \\ p < 0,0001; \sum R_H(TMA)_{\text{ÓTIMO}} = 6,354$$

Uma tentativa para encontrar um modelo linear para a atividade com as variáveis da equação 3.6 resultaram na equação 3.9, cujo intervalo de confiança do coeficiente de  $\sum R_L(R)$  inclui o valor do próprio coeficiente. Isso compromete a confiabilidade do modelo, pois um intervalo de confiança que inclui o valor do coeficiente significa que o mesmo pode assumir o valor zero, o que indica que a variável é pouco significativa.

$$\text{Log}(1/C) = 0,064 (\pm 0,039) \sum R_H(TMA) + 0,087 (\pm 0,145) \sum R_L(R) \\ + 4,068 (\pm 1,416) \quad (3.9)$$

$$n = 14; r = 0,812; r_{\text{ajustado}} = 0,794; s = 0,273; \\ F_{2,11} = 10,64 (F_{\text{ref}} = 3,98) p = 0,00269$$

Nem mesmo a retirada de outliers (compostos 1 e 9 da tabela 3.3) resolve o problema, como mostra a eq. 3.10.

$$\text{Log}(1/C) = 0,071 (\pm 0,046) \sum R_H(TMA) + 0,074 (\pm 0,161) \sum R_L(R) \\ + 4,174 (\pm 1,548) \quad (3.10)$$

$$n = 12; r = 0,867; r_{\text{ajustado}} = 0,853; s = 0,242; \\ F_{2,9} = 13,57 (F_{\text{ref}} = 4,26) p = 0,00192$$

Embora as eqs. 3.9 e 3.10 pareçam sugerir que a variável  $\sum R_L(R)$  não é significativa, a tentativa de obter um novo modelo parabólico retirando essa variável resultou na eq 3.11, cujo intervalo de confiança do coeficiente de  $[\sum R_H(TMA)]^2$  inclui o valor do próprio coeficiente.

$$\text{Log}(1/C) = -0,016 (\pm 0,017) [\sum R_H(TMA)]^2 \\ + 0,245 (\pm 0,178) \sum R_H(TMA) + 4,783 (\pm 0,246) \quad (3.11)$$

$$n = 14; r = 0,850; r_{\text{ajustado}} = 0,836; s = 0,246; F_{2,11} = 14,33 (F_{\text{ref}} = 3,98) \\ p = 8,6 \cdot 10^{-4}; \sum R_H(TMA)_{\text{ÓTIMO}} = 7,377$$

A remoção dos outliers 1 e 8 resultou na equação 3.12, cujo intervalo de confiança do coeficiente ainda é muito próximo ao valor do coeficiente.

$$\text{Log}(1/C) = -0,015 (\pm 0,010) \left[ \sum R_H(TMA) \right]^2 \\ + 0,253 (\pm 0,105) \sum R_H(TMA) + 4,680 (\pm 0,152) \quad (3.12)$$

$$n = 12; r = 0,965; r_{\text{ajustado}} = 0,961; s = 0,134; F_{2,9} = 61,70 (F_{\text{ref}} = 4,26) \\ p < 0,0001; \sum R_H(TMA)_{\text{ÓTIMO}} = 8,220$$

A tentativa de obter um modelo linear apenas com a variável  $\sum R_H(TMA)$ , eliminando a variável quadrática da eq. 3.11, deu origem à eq. 3.13, que após a remoção dos outliers (compostos 8 e 9 da tabela 3.3) tornou-se a eq. 3.7, a melhor equação de uma variável encontrada, considerando todos os descritores. Embora todas as equações tenham apresentado valores de F maiores do que os respectivos  $F_{\text{ref}}$ , para avaliar a significância das variáveis é preciso observar também os intervalos de confiança associados a cada variável.

$$\text{Log}(1/C) = 0,073 (\pm 0,036) \sum R_H(TMA) + 4,901 (\pm 0,243) \quad (3.13)$$

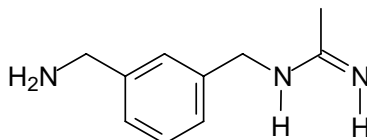
$$n = 14; r = 0,779; r_{\text{ajustado}} = 0,779; s = 0,281; \\ F_{1,12} = 18,51 (F_{\text{ref}} = 4,75) p = 0,00103$$

Apesar da boa qualidade estatística da equação 3.7, a ausência de uma variável que possa contrabalançar os valores de  $\sum R_H(TMA)$  acaba gerando previsões otimistas demais para a atividade, pois para algumas chalconas há valores previstos até maiores do que o da chalcona mais ativa (a chalcona 1), fato que não ocorre com a eq. 3.6. Na tabela 3.3 também se observa que a eq. 3.6 deu 9 previsões mais próximas do valor experimental do que a eq. 3.7, que deu apenas 5 previsões mais próximas.

Os outliers mais freqüentes nas equações foram os compostos 1, 8 e 9. No caso do composto 8, com R = 1-naftil, observa-se que tanto o HOMO como o LUMO estão localizados na parte R (figuras 3.4 e 3.5),

o que explica a baixa atividade prevista para esse composto. No caso dos compostos 1 e 9 (figuras 3.3 a 3.6), com X = 2-cloro e 2,6-dicloro respectivamente, observa-se que os orbitais HOMO e LUMO não estão nitidamente localizados em partes diferentes, o que é mais visível no caso do orbital LUMO. Esse orbital recebe uma considerável contribuição de alguns átomos de carbono da parte TMA, enquanto o HOMO recebe uma pequena contribuição de alguns átomos da parte R.

A potência antiinflamatória das chalconas pode ser avaliada por comparação dos valores da tabela 3.2 com o valor da atividade do inibidor padrão, *1400W* ou N-(3-(aminometil)benzil)acetamidina (figura 3.7), um inibidor altamente seletivo da iNOS, que é 5000 vezes mais seletivo para esta isoforma que para a eNOS e 200 vezes mais que para a nNOS, e cujo valor de  $pIC_{50} = 5,42$ . Todos os compostos com valores de atividade maior que 5,42 podem ser considerados mais ativos do que a *1400W*. Assim, como se observa na tabela 3.3 em relação à atividade determinada experimentalmente, as chalconas 1 a 6 são mais ativas do que a *1400W*, e as chalconas 7 a 14 são menos ativas.



**Figura 3.7 – N-(3-(aminometil)benzil)acetamidina.**

No caso das chalconas não-sintetizadas, a equação 3.6 indicou 11 compostos mais ativos do que a *1400W*, contra apenas 9 indicados pela equação 3.7. Os compostos mais ativos, indicados unanimemente pelas equações 3.6 e 3.7, são 30, 31, 36 a 40 e 44. A equação 3.6 prevê também como mais ativos os compostos 15, 24, 25 e 35. Portanto, observa-se que a presença de substituintes retiradores de elétrons (como  $-Cl$ ,  $-CF_3$ ,  $-NO_2$  e  $-COOH$ ) na parte R deve aumentar a atividade.

### 3.7. CONCLUSÕES

De acordo com os estudos de QSAR, a presença de substituintes retiradores de elétrons na parte R das chalconas deve aumentar a atividade antiinflamatória. Tais substituintes exercem influência sobre a localização do HOMO e do LUMO nas moléculas e uma correlação com a atividade é sugerida. Esses resultados, juntamente com os resultados de estudos anteriores, demonstram que os índices de reatividade do HOMO e do LUMO trazem informações importantes sobre os compostos, em relação à atividade biológica destes.

Entre as propriedades testadas nos cálculos de regressão linear, as somas dos índices de reatividade do HOMO da parte TMA e do LUMO da parte R,  $\sum R_H(TMA)$  e  $\sum R_L(R)$ , resultaram nas melhores equações. A equação 3.6 é a que melhor quantifica as contribuições de HOMO e LUMO na série de chalconas testadas experimentalmente. A equação 3.7 foi a melhor equação de uma variável obtida, que apesar da boa qualidade estatística, gera previsões otimistas demais para a atividade.

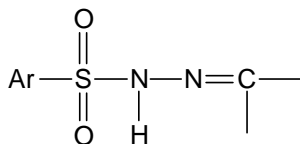
Entre as chalconas não testadas experimentalmente, as previstas como mais ativas foram as chalconas 30, 31, 36 a 40 e 44, unanimemente pelas equações 3.6 e 3.7. Observou-se que a presença de substituintes retiradores de elétrons (como  $-Cl$ ,  $-CF_3$ ,  $-NO_2$  e  $-COOH$ ) na parte R deve aumentar a atividade.

## CAPÍTULO 4

### ESTUDO TEÓRICO DA REAÇÃO DE FORMAÇÃO DE SULFONILIDRAZONAS E AZINAS

#### 4.1. REAÇÃO DE FORMAÇÃO DE SULFONILIDRAZONAS E AZINAS

As sulfonilidrazonas são compostos caracterizados pela presença do grupo sulfonil (SO<sub>2</sub>) acoplado a uma hidrazona (>C=N-NH<sub>2</sub>) como mostrado na figura 4.1. As mais conhecidas e utilizadas são as tosílidrazonas (Ar = p-toluil), geralmente como intermediários nas reações de desoxigenação redutiva de carbonila (redução do grupo C=O para CH<sub>2</sub> ou um alceno) [Smith, M.B. e March, J. 2001].

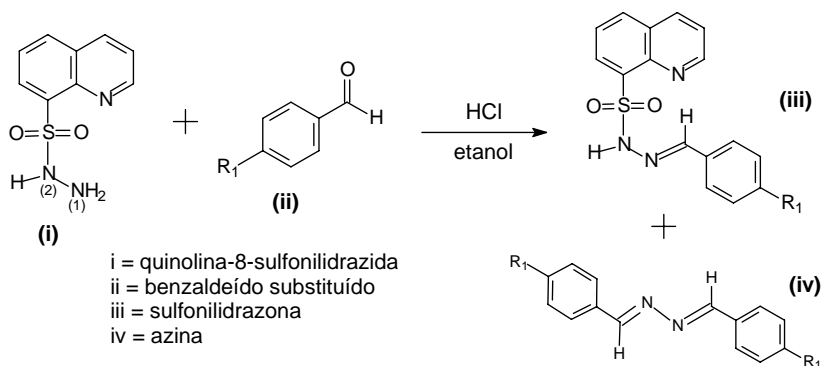


**Figura 4.1 – Sulfonilidrazona.**

As sulfonilidrazonas possuem várias atividades biológicas [Anand, N. 1996; Tarko, L. 2007; Winum, J.Y. et al 2007; Chohan, Z.H. et al 2006]. Por exemplo, as imidosulfonilidrazonas têm propriedades antibacteriais e antinociceptivas [Silva, L.L. et al 2006]. Os derivados ácidos das sulfonilidrazonas possuem atividades antiinflamatória e analgésica [Lima, L.M. et al 1999]. Já foram descobertas benzenosulfonilidrazonas 4-substituídas com atividade antibacteriana [Zimmer, H. et al 1959]. N-arilsulfonilidrazonas foram identificadas como novos inibidores da IMP-1, uma enzima metalo-β-lactamase (produzidas por algumas bactérias, as β-lactamases são enzimas capazes de hidrolisar antibióticos β-lactâmicos, dificultando a atuação destes) [Siemann, S. et al 2002].

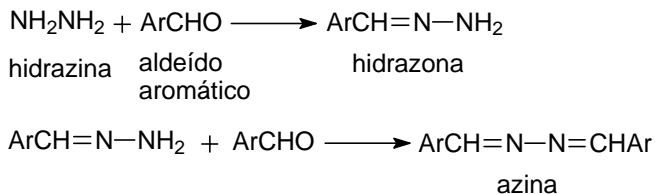
Recentemente, uma série de sulfonilidrazonas foram sintetizadas para testes de atividade antiparasitária [Oliveira, K.N. 2009]. O procedimento geral utilizado para as sínteses das sulfonilidrazonas foi feito pela condensação da sulfonilidrazida com os benzaldeídos apropriados em etanol à temperatura ambiente, além da

adição de duas gotas de ácido clorídrico como catalisador (esquema 4.1), conforme descrito na literatura para outras sulfonilidrazonas [Lima, L.M. et al 1999; Oliveira, K.N. e Nunes, R.J. 2006]. Porém, quando a reação é feita com quinolina-8-sulfonilidrazida, obtém-se uma mistura contendo a sulfonilidrazona esperada e a azina correspondente [Oliveira, K.N. 2009].



**Esquema 4.1**

As hidrazonas podem ser obtidas pela condensação de hidrazina ( $\text{NH}_2\text{NH}_2$ ) com uma arilcetona. Com outros aldeídos e cetonas, ou nenhum produto útil pode ser isolado, ou o grupo  $\text{NH}_2$  remanescente condensa com um segundo mol do composto carbonílico para dar uma azina, conforme o esquema 4.2 [Smith, M.B. e March, J. 2001]. Esse produto é especialmente importante para aldeídos aromáticos.

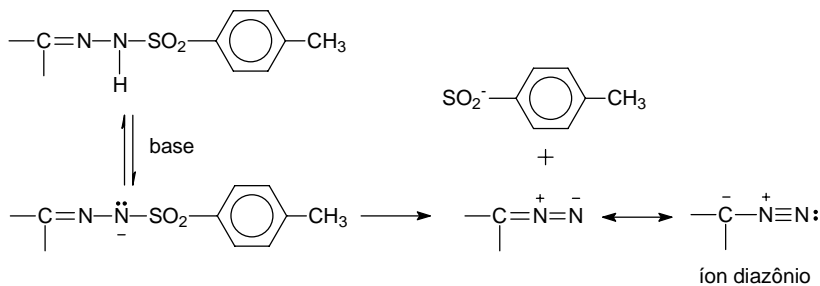


**Esquema 4.2**

Entretanto, nenhuma explicação existe para a formação de azinas a partir da condensação de sulfonilidrazidas com benzaldeídos. Uma possibilidade é que tal reação se inicie como a reação de Bamford-Stevens [Smith, M.B. e March, J. 2001]. Nela, as p-tolueno

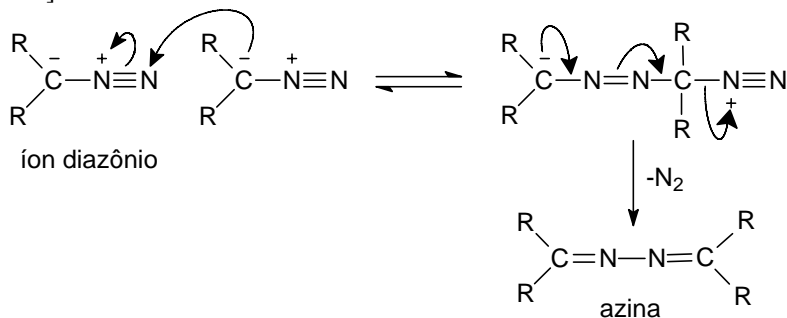


sulfonilidrazonas (tosilidrazonas) de interesse reagem com uma base forte a alta temperatura provocando a eliminação do ânion p-toluenossulfinato e formando um íon diazônio (esquema 4.3). Neste caso, o próton ligado ao átomo de nitrogênio da sulfonilidrazona poderia ser abstraído pela sulfonilidrazida. Além disso, sabe-se que a formação do íon diazônio é favorecida por solventes próticos [Atici, O. 1997], que no presente caso foi o etanol.



**Esquema 4.3**

Shastin e colaboradores explicaram a formação de quantidades consideráveis de azinas (de 17 a 80%) durante a síntese de dicloroestirenos pela interação entre duas moléculas de um diazo composto (íon diazônio), em uma reação paralela (esquema 4.4) [Shastin, A.V. et al 2000].

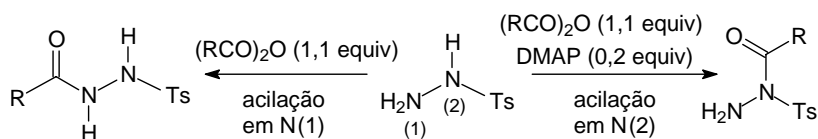


**Esquema 4.4**

Considerando a seqüência de passos formada pelos esquemas 4.3 e 4.4, a sulfonilidrazona poderia ser decomposta no decorrer da reação para formar também a azina. Entretanto, para que a formação da sulfonilidrazona ocorra, o meio deveria estar suficientemente ácido para

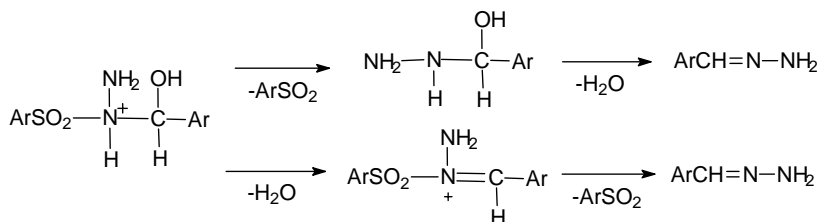
que houvesse a protonação do benzaldeído, mas não da sulfonilidrazida. Outro fato ainda obscuro se refere à basicidade da sulfonilidrazida frente ao próton ligado ao átomo de nitrogênio da sulfonilidrazona. Como não existem estudos cinéticos sobre reações semelhantes à do esquema 4.1 e a sulfonilidrazida é a única base presente no meio reacional, é possível supor que a reação ocorra conforme os esquemas 4.3 e 4.4.

Outra possibilidade seria a formação de azina na reação do esquema 4.1 por um ataque nucleofílico do nitrogênio 2 (esquema 4.1) ao aldeído. Namba e colaboradores conseguiram controlar a reatividade de cada nitrogênio na tosilidrazida em uma reação com anidrido hexanóico (esquema 4.5) [Namba, K. et al 2009].



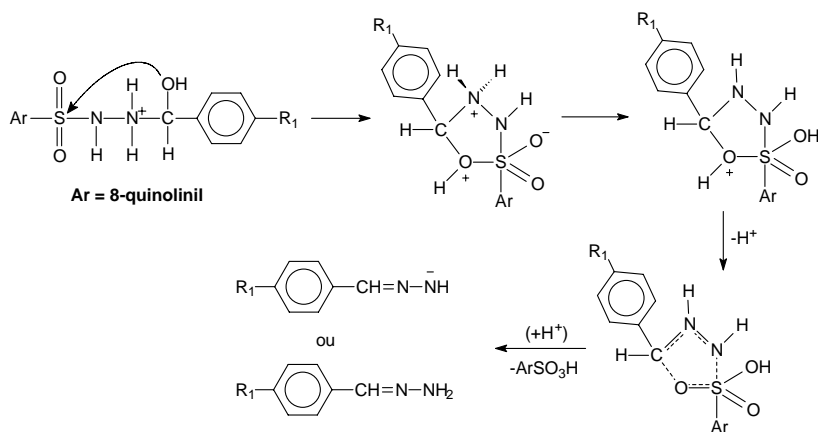
**Esquema 4.5**

Quando a reação é realizada sem catalisadores, forma-se predominantemente a N-ácil-N'-tosilidrazida. Ao adicionarem 4-aminopiridina ou 4-(dimetilamino)piridina (DMAP) como catalisador, obtiveram predominantemente a N,N-áciltosilidrazida, ou seja, a introdução do grupo acil ocorreu sobre o átomo de nitrogênio mais substituído. O mecanismo da reação ainda não foi esclarecido, mas é possível que envolva um ataque nucleofílico do nitrogênio ligado ao grupo tosil sobre o anidrido. Na hipótese de um mecanismo com ataque nucleofílico por N(2) ocorrer na reação do esquema 4.1, formar-se-ia um intermediário como o do esquema 4.6, em que o destacamento do grupo arilsulfínico levaria à formação de uma arilidrazona intermediária capaz de reagir novamente com o aldeído e formar a azina.



**Esquema 4.6**

Além das possibilidades anteriores, cogita-se também a chance de uma substituição nucleofílica endocíclica (intramolecular) sobre o átomo de enxofre, logo após a formação de um intermediário tetraédrico, como mostrado no esquema 4.7. Segundo essa perspectiva, o grupo hidroxila do intermediário recém formado atacaria o átomo de enxofre, formando um anel de 5 átomos, mas logo em seguida (ou simultaneamente) quebrando a ligação com N(2). Em seguida, a quebra da ligação C–O levaria à formação de um intermediário arilidrazonato ou arilidrazona (esquema 4.7) que reagiria com o aldeído formando a azina. É evidente que tal mecanismo exigiria uma conformação adequada, que favorecesse o ataque.



**Esquema 4.7**

Entretanto, um estudo a respeito da substituição nucleofílica endocíclica em enxofre mostrou que ela é mais provável quando há formação de anéis de 4 átomos [Andersen, K.K. et al 1988]. Quando há formação de anéis de 6 átomos, a substituição se dá preferencialmente pela via exocíclica (intermolecular) [Andersen, K.K. et al 1988]. Os resultados das tentativas de substituição nucleofílica em enxofre com formação de anéis de 5 átomos não permitem concluir se a reação é ou não intramolecular [Andersen, K.K. et al 1988].

Além dos possíveis mecanismos já citados, existem trabalhos mostrando a formação de azinas a partir de hidrazonas em reações radiculares [Kolb, V.M. et al 1989; Sugimoto, H. e Uchida, T. 1980; Barton, D.H.R. et al 1962]. No entanto, tais mecanismos não serão tratados aqui, por envolverem múltiplos caminhos possíveis

(normalmente com formação de mais de dois produtos) e também porque requerem condições bem diferentes das utilizadas na reação do esquema 4.1.

## 4.2. OBJETIVOS

### 4.2.1. Objetivo Geral

Investigar, por meio de cálculos *ab initio*, possíveis mecanismos para a reação de formação de sulfonilidrazonas e azinas a partir de sulfonilidrazidas e benzaldeídos substituídos em meio alcoólico (etanol), de modo a explicar satisfatoriamente as diferenças no rendimento dos produtos obtidos.

### 4.2.2. Objetivos Específicos

- Mapear os possíveis caminhos de reação de formação das sulfonilidrazonas e azinas e otimizar as estruturas de mínimos e estados de transição.
- Calcular as energias de ativação para a reação, em kcal mol<sup>-1</sup>, utilizando os valores de energia total calculados.

### 4.3. METODOLOGIA

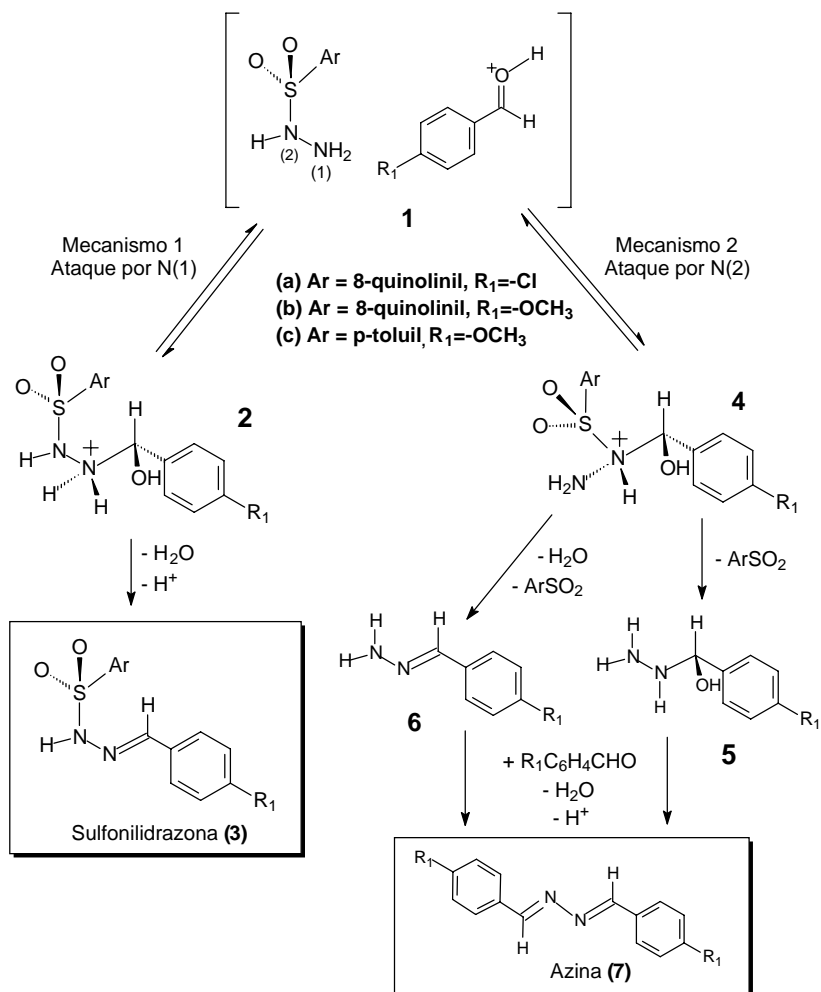
No desenvolvimento deste trabalho, três hipóteses mecanísticas foram abordadas. A primeira delas é o ataque nucleofílico por cada um dos átomos de nitrogênio das sulfonilidrazidas. O esquema 4.8 mostra como a sulfonilidrazona e a respectiva azina poderiam ser obtidas, de acordo com essa hipótese. A segunda delas é a desprotonação da sulfonilidrazona pela sulfonilidrazida durante a reação e a formação do íon diazônio com a saída do grupamento arilsulfínico, como tratado na seção 4.1. A terceira é a substituição nucleofílica endocíclica sobre o átomo de enxofre, também já tratado na seção 4.1. Em todos os casos, utilizou-se o programa Gaussian03 [Frisch, M.J. et al 2004] para as otimizações de geometria. Os estados de transição otimizados foram verificados através de cálculos IRC.

#### 4.3.1. Etapa de ataque da sulfonilidrazida aos benzaldeídos

Nessa primeira etapa da reação, duas hipóteses foram consideradas. O ataque da sulfonilidrazida aos benzaldeídos: 1) via ataque nucleofílico por N(1) e 2) via ataque nucleofílico por N(2) (conforme esquema 4.8). Inicialmente, pretendia-se determinar o custo energético para cada ataque e a reação inversa. As reações calculadas foram a da quinolina-8-sulfonilidrazida com (a) o 4-cloro-benzaldeído e (b) o 4-metoxi-benzaldeído e (c) da tosildrazida (p-toluil-sulfonilidrazida) com o 4-metoxi-benzaldeído.

Antes da otimização, fez-se uma busca conformacional nos intermediários 2 e 4 em nível AM1 [Dewar, M.J.S. et al 1985], por meio do programa Spartan'04 [Spartan'04], de modo a se obter as conformações de menor energia para cada um deles. As estruturas 1, 2 e 4, bem como os estados de transição TS<sub>1-2</sub> e TS<sub>1-4</sub>, foram otimizadas em nível HF/6-31+G(d). As estruturas dos estados de transição foram obtidas utilizando-se o método Quasi-Newton (STQN) [Peng, C. et al 1996; Peng, C. et al 1994] implementado no programa Gaussian03 [Frisch, M.J. et al 2004], a partir das estruturas otimizadas dos intermediários 2 e 4. Os cálculos das barreiras de energia para a primeira etapa da reação foram feitos tendo como referência as energias da sulfonilidrazida com um benzaldeído, ambos no mesmo input (o

conjunto de estruturas 1 do Esquema 4.8, que são as mesmas para os dois caminhos de reação).

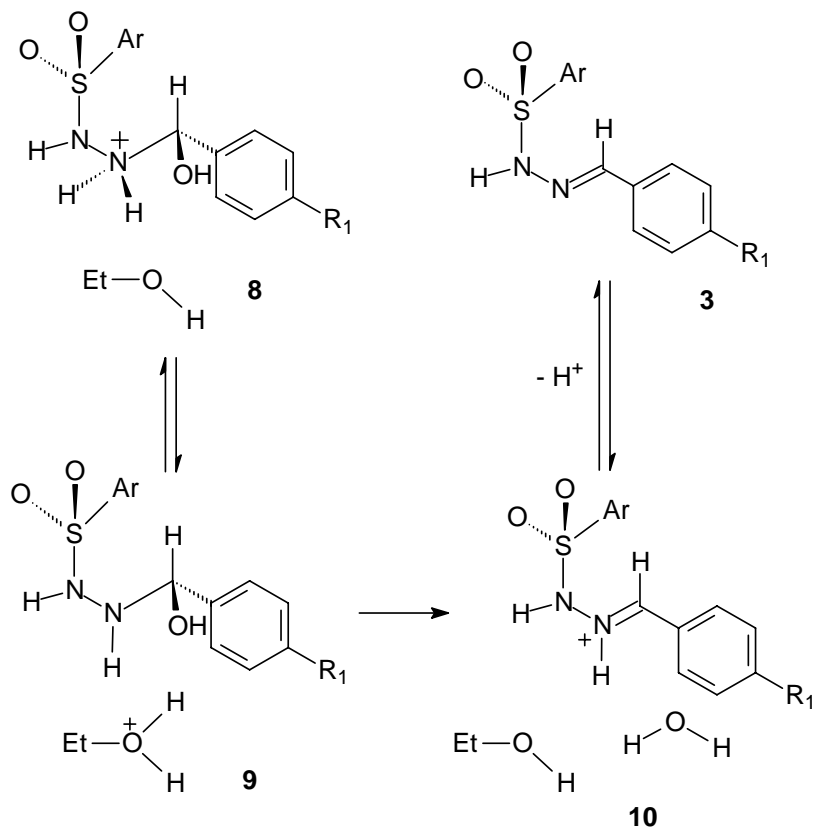


Esquema 4.8

### 4.3.2. Etapa de desidratação dos intermediários tetraédricos

Para calcular as barreiras de energia da etapa de desidratação dos intermediários tetraédricos, foram calculadas as energias dos intermediários 2 e 4 juntamente com uma molécula de etanol, estruturas 8 (esquema 4.9) e 11 (esquema 4.10). Em seguida, calculou-se os estados de transição para a transferência do próton excedente do átomo de nitrogênio, N(1) no mecanismo 1 ou N(2) no mecanismo 2, para o átomo de oxigênio da molécula de etanol, resultando nos intermediários 9 (esquema 4.9) e 12 (esquema 4.10), com uma molécula de etanol protonada. Posteriormente, calculou-se os estados de transição para a transferência de próton da molécula de etanol protonada para o grupo hidroxila do intermediário, resultando nos intermediários 10 (esquema 4.9) e 13 (esquema 4.10). Nesse ponto, é importante salientar que, após várias tentativas, não foi possível obter um estado de transição no qual a transferência de prótons ocorresse em um único passo, isto é, com o nitrogênio transferindo um próton ao etanol e este, ao grupo hidroxila do intermediário. Todos foram realizados em nível HF/6-31+G(d). Além disso, foram feitos cálculos para determinar possíveis barreiras de energia para o desprendimento da molécula de água, levando aos intermediários 10 e 13. Para esse fim, executou-se, em cada um deles, otimizações sistemáticas (relaxed scan), em nível AM1, aumentando a distância da ligação C-O em 60 passos de 0,01 Å. Em todos os casos, houve apenas um decréscimo na energia, indicando a inexistência de um custo energético para a saída de água.

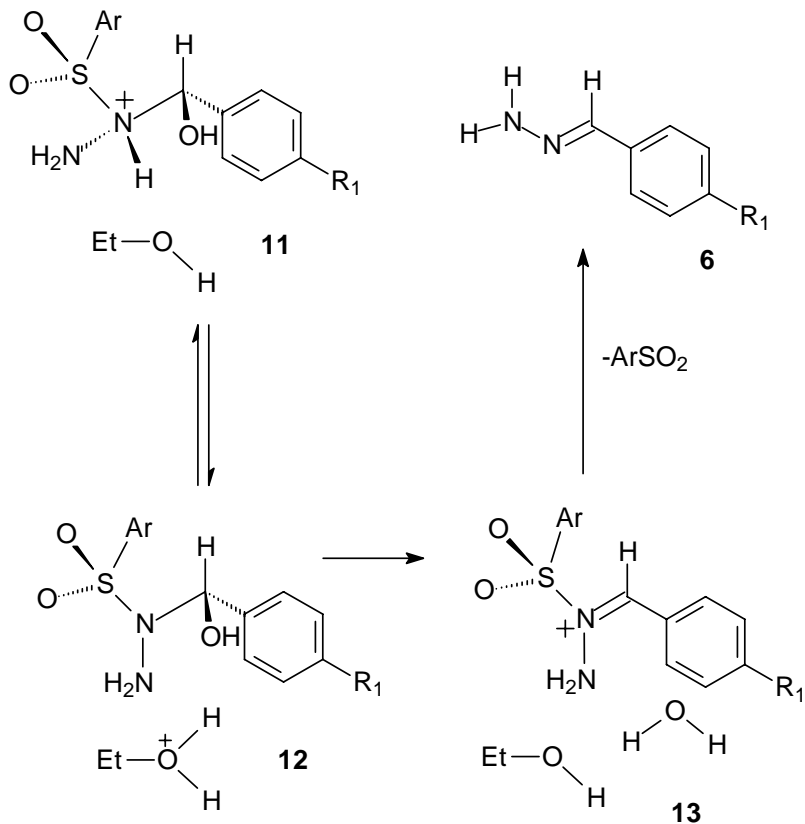
Tendo em vista que as transferências de próton entre os intermediários e o solvente não ocorreram de maneira concertada, considerou-se também a possibilidade da desidratação ocorrer antes da saída do próton ligado ao átomo de nitrogênio tetraédrico. Inicialmente, foram otimizados os intermediários 2 e 4 juntamente com uma molécula de etanol protonada. A seguir, otimizou-se os estados de transição para a transferência de próton da molécula de etanol protonada para o grupo hidroxila do intermediário. Estas otimizações foram feitas em nível AM1, em caráter exploratório. Também foram calculados os estados de transição para a desidratação intramolecular nos mecanismos 1 e 2 em nível HF/6-31+G(d).



- (a) Ar = 8-quinolinil, R<sub>1</sub> = -Cl  
 (b) Ar = 8-quinolinil, R<sub>1</sub> = -OCH<sub>3</sub>  
 (c) Ar = p-toluil, R<sub>1</sub> = -OCH<sub>3</sub>

Esquema 4.9 – Desidratação do intermediário 2 no mecanismo 1 (intermediário 8 = int. 2 + etanol).





(a) Ar = 8-quinolinil, R<sub>1</sub>=-Cl

(b) Ar = 8-quinolinil, R<sub>1</sub>=-OCH<sub>3</sub>

(c) Ar = p-toluil, R<sub>1</sub>=-OCH<sub>3</sub>

Esquema 4.10 – Desidratação do intermediário 4 no mecanismo 2 (intermediário 11 = int. 4 + etanol).

### 4.3.3. Saída do grupo arilsulfínico para a formação de azina

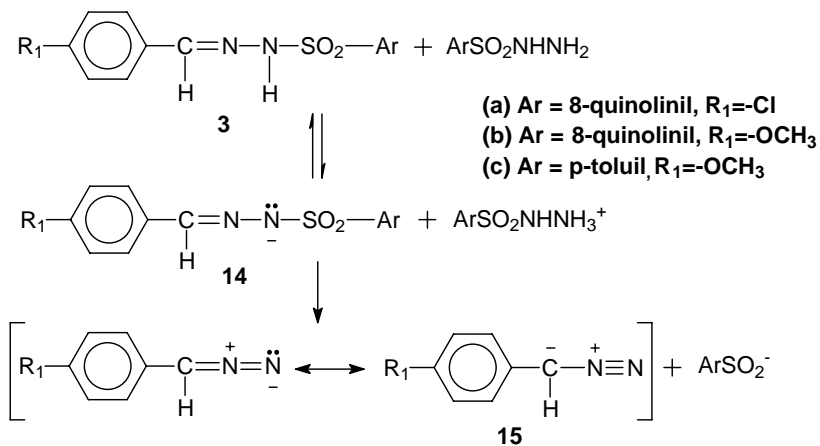
Para que ocorra a formação de azina, é necessário o despreendimento do grupo arilsulfínico (esquema 4.8) em algum momento da reação. Por isso, além dos cálculos anteriores, tentou-se determinar possíveis barreiras de energia para a saída do grupo arilsulfínico. Para esse fim, foram executadas otimizações sistemáticas (relaxed scan) nos intermediários 4 e 13 (esquemas 4.8 e 4.10, respectivamente), em nível HF/6-31+G(d), aumentando a distância da ligação N(2)-S em 50 passos de 0,02 Å. As otimizações foram feitas na ausência e na presença de uma molécula de solvente (etanol) próxima ao átomo de enxofre. Ao tentar a otimização sistemática na ausência dessa molécula de solvente, ocorreu uma migração do átomo de enxofre de N(2) para N(1), indicando a possibilidade de existência de um estado de transição para o processo. Os estados de transição para a migração foram otimizados em nível HF/6-31+G(d). Além disso, calculou-se também os orbitais naturais de ligação, para determinar as ordens de ligação (índices de ligação de Wiberg [Wiberg, K. 1968]), também com o programa Gaussian03 [Frisch, M.J. et al 2004].

### 4.3.4. Formação de azinas via íon diazônio

Os cálculos para a formação de azinas via íon diazônio, como mostrado no esquema 4.11, foram feitos apenas para a etapa de saída do grupo arilsulfinato. No caso da desprotonação do nitrogênio N(2) pela base, supostamente as sulfonilidrazidas, não foi possível calcular as energias para a transferência de próton da sulfonilidrazona para o nitrogênio da sulfonilidrazida. Pois há dificuldade na otimização de compostos dipolares com carga total zero. As sulfonilidrazonas (3, esquema 4.8) foram otimizadas em nível HF/6-31+G(d) com o intuito de se calcular os índices de ligação de Wiberg.

Os ânions das sulfonilidrazonas foram otimizados em nível HF/6-31+G(d) a partir das estruturas otimizadas das respectivas sulfonilidrazonas. Em seguida, foram feitas otimizações sistemáticas, com o mesmo conjunto de funções de base, aumentando a distância da ligação N(2)-S em 10 passos de 0,1 Å de modo a localizar aproximadamente o estado de transição dessa ruptura. Os estados de transição foram otimizados e caracterizados por suas frequências

imaginárias. Também foram calculados os índices de ligação de Wiberg para os compostos 14 do esquema 4.11.



Esquema 4.11

#### 4.3.5. Substituição nucleofílica endocíclica no átomo de enxofre

As tentativas para otimizar o intermediário 2 com uma estrutura cíclica como mostrado no esquema 4.7, em nível HF/6-31+G(d), resultaram na estrutura aberta. Em outra tentativa, feita imobilizando a ligação entre o oxigênio do grupo hidroxila do intermediário e o enxofre, não foi possível concluir a otimização. Uma nova tentativa de otimização foi feita com estrutura cíclica utilizando o método de mecânica molecular. A estrutura cíclica resultante, com enxofre pentacoordenado, foi otimizada novamente, desta vez em nível HF/6-31+G(d). Entretanto, as ligações ao enxofre tiveram que ser imobilizadas, caso contrário ocorria abertura do anel de 5 átomos.

#### 4.4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

##### 4.4.1. Etapa de ataque da sulfonilidrazida aos benzaldeídos

Os resultados dos cálculos de energia para o ataque nucleofílico da quinolina-8-sulfonilidrazida (Ar = 8-quinolinil) e tosilidrazida (Ar = p-toluil) aos benzaldeídos, para cada mecanismo de reação, conforme o esquema 4.8, são mostrados na tabela 4.1.

**Tabela 4.1 – Energias totais, em Hartree, para intermediários e estados de transição da etapa de ataque nucleofílico aos benzaldeídos; energias relativas aos reagentes, em kcal mol<sup>-1</sup>, e frequências imaginárias características dos estados de transição (1 Hartree = 627,5 kcal mol<sup>-1</sup>).**

| Composto  | Energia total (H)<br>HF/6-31+g(d) | ΔE<br>(kcal mol <sup>-1</sup> ) | Freqs<br>(cm <sup>-1</sup> ) |
|-----------|-----------------------------------|---------------------------------|------------------------------|
| 1a        | -1859,261235                      | 0                               |                              |
| TS(1a-2a) | -1859,225270                      | 22,6                            | -123,56                      |
| 2a        | -1859,252323                      | 5,6                             |                              |
| TS(1a-4a) | -1859,224669                      | 22,9                            | -222,79                      |
| 4a        | -1859,239445                      | 13,7                            |                              |
| 1b        | -1514,261985                      | 0                               |                              |
| TS(1b-2b) | -1514,223150                      | 24,4                            | -215,53                      |
| 2b        | -1514,244805                      | 10,8                            |                              |
| TS(1b-4b) | -1514,220016                      | 26,3                            | -290,54                      |
| 4b        | -1514,231052                      | 19,4                            |                              |
| 1c        | -1384,650600                      | 0                               |                              |
| TS(1c-2c) | -1384,608968                      | 26,1                            | -232,47                      |
| 2c        | -1384,628797                      | 13,7                            |                              |
| TS(1c-4c) | -1384,602018                      | 30,5                            | -313,03                      |
| 4c        | -1384,610085                      | 25,4                            |                              |

As barreiras de energia para os mecanismos 1 e 2 da reação da **quinolina-8-sulfonilidrazida** com o p-cloro-benzaldeído, nas seqüências 1a→TS<sub>1a-2a</sub>→2a e 1a→TS<sub>1a-4a</sub>→4a respectivamente, foram de 22,6 e 22,9 kcal mol<sup>-1</sup> em relação aos reagentes otimizados conjuntamente. Na reação da quinolina-8-sulfonilidrazida com o p-metoxi-benzaldeído, nas seqüências 1b→TS<sub>1b-2b</sub>→2b e 1b →TS<sub>1b-4b</sub>→

4b respectivamente, foram de 24,4 e 26,3 kcal mol<sup>-1</sup> em relação aos reagentes. De acordo com esses dados, o p-metoxi-benzaldeído é menos reativo do que o p-cloro-benzaldeído em ambos os caminhos de reação, pois as energias de ativação para o substituinte metoxi são um pouco mais altas. Experimentalmente, verificou-se que, com ambos os benzaldeídos, obteve-se mais sulfonilidrazona do que azina [Oliveira, K.N. 2009]. Na síntese com o p-cloro-benzaldeído, obteve-se uma proporção de 85% de sulfonilidrazona para 15% de azina, enquanto na síntese com o p-metoxi-benzaldeído, obteve-se uma proporção de 60% de sulfonilidrazona para 40% de azina [Oliveira, K.N. 2009]. As energias de ativação calculadas são um pouco menores para o ataque por N(1), o que talvez explique o fato de as sulfonilidrazonas se formarem em maior quantidade do que as azinas, mas as diferenças de energia entre as barreiras para o ataque por N(1) e o ataque por N(2) são muito pequenas. Enquanto para o ataque sobre o p-metoxi-benzaldeído essa diferença é de 1,9 kcal mol<sup>-1</sup>, para o ataque sobre o p-cloro-benzaldeído essa diferença é de apenas 0,3 kcal mol<sup>-1</sup>, o que deveria favorecer uma proporção mais equilibrada, em torno de 50%, da cloro-sulfonilidrazona (3a) e da respectiva azina (7a).

As barreiras de energia para os mecanismos 1 e 2 da reação da **tosilidrazida** com o p-metoxi-benzaldeído também foram calculadas com o intuito de compará-las com as energias de ativação das reações anteriores. Acreditava-se que tal comparação pudesse esclarecer as diferenças de reatividade, uma vez que na síntese da tosilidrazona do p-metoxi-benzaldeído aparentemente não houve formação de azina, ou ela ocorreu em quantidade indetectável [Oliveira, K.N. 2009]. Na reação da tosilidrazida com o p-metoxi-benzaldeído, nas seqüências 1c→TS<sub>1c-2c</sub>→2c e 1c→TS<sub>1c-4c</sub>→4c as energias de ativação foram, respectivamente, de 26,1 e 30,5 kcal mol<sup>-1</sup> em relação aos reagentes. As diferenças nas energias de ativação para os mecanismos 1 e 2 confirmam a maior tendência de formação de sulfonilidrazona também nesse caso. A diferença de energia entre as barreiras para o ataque por N(1) e o ataque por N(2) da tosilidrazida sobre o p-metoxi-benzaldeído foi de 4,4 kcal mol<sup>-1</sup>, que é maior em relação às reações anteriores.

Uma maior compreensão das proporções dos produtos obtidos talvez possa ser atingida considerando a reversibilidade das reações. As barreiras de energia para as reações inversas podem ser obtidas a partir dos dados da tabela 4.1 pela diferença entre o valor da energia do intermediário e do respectivo estado de transição. As barreiras de energia para a reação inversa nos mecanismos 1 e 2 da reação da

quinolina-8-sulfonilidrazida com o p-cloro-benzaldeído, seqüências  $2a \rightarrow TS_{1a-2a} \rightarrow 1a$  e  $4a \rightarrow TS_{1a-4a} \rightarrow 1a$  respectivamente, foram de 17,0 e 9,2 kcal mol<sup>-1</sup> em relação aos intermediários. Para a reação com o p-metoxi-benzaldeído, seqüências  $2b \rightarrow TS_{1b-2b} \rightarrow 1b$  e  $4b \rightarrow TS_{1b-4b} \rightarrow 1b$ , as barreiras foram, respectivamente, de 13,6 e 6,9 kcal mol<sup>-1</sup> em relação aos intermediários. Observa-se que os intermediários 2a e 2b são bem mais estáveis do que 4a e 4b, pois para 2a e 2b é necessário mais energia para que a reação inversa aconteça. Novamente, esse fato confirma a maior tendência de formação de sulfonilidrazona em ambos os casos. Entretanto, mais uma vez se constata que a formação da azina do p-cloro-benzaldeído parece ser mais favorável do que a azina do p-metoxi-benzaldeído (a barreira da reação inversa para o intermediário 4a é maior; 9,2 kcal mol<sup>-1</sup> contra 6,9 kcal mol<sup>-1</sup> do intermediário 4b), o que contraria o experimento.

Outro resultado surpreendente foi que as barreiras de energia calculadas para a reação inversa nos mecanismos 1 e 2 da reação da tosilidrazida com o p-metoxi-benzaldeído, seqüências  $2c \rightarrow TS_{1c-2c} \rightarrow 1c$  e  $4c \rightarrow TS_{1c-4c} \rightarrow 1c$  respectivamente, foram de 12,4 e 5,1 kcal mol<sup>-1</sup> em relação aos intermediários. Apesar de fornecer praticamente apenas a sulfonilidrazona, essa reação tem os intermediários mais instáveis, pois possui as menores energias de ativação para as reações inversas. O esperado seria que a barreira inversa para o mecanismo 1 fosse de, no mínimo, 17 kcal mol<sup>-1</sup>, que é o valor da barreira inversa para o intermediário 2a, pois este leva à sulfonilidrazona de maior rendimento, 85% (a cloro-sulfonilidrazona 3a).

Na tabela 4.1 também são mostradas as freqüências imaginárias características dos estados de transição, sendo todas elas correspondentes ao estiramento da ligação de N(1) ou N(2) ao carbono carbonílico do aldeído, C(1). As figuras 4.2 a 4.5 mostram os estados de transição, com os principais comprimentos de ligação, e os respectivos intermediários.

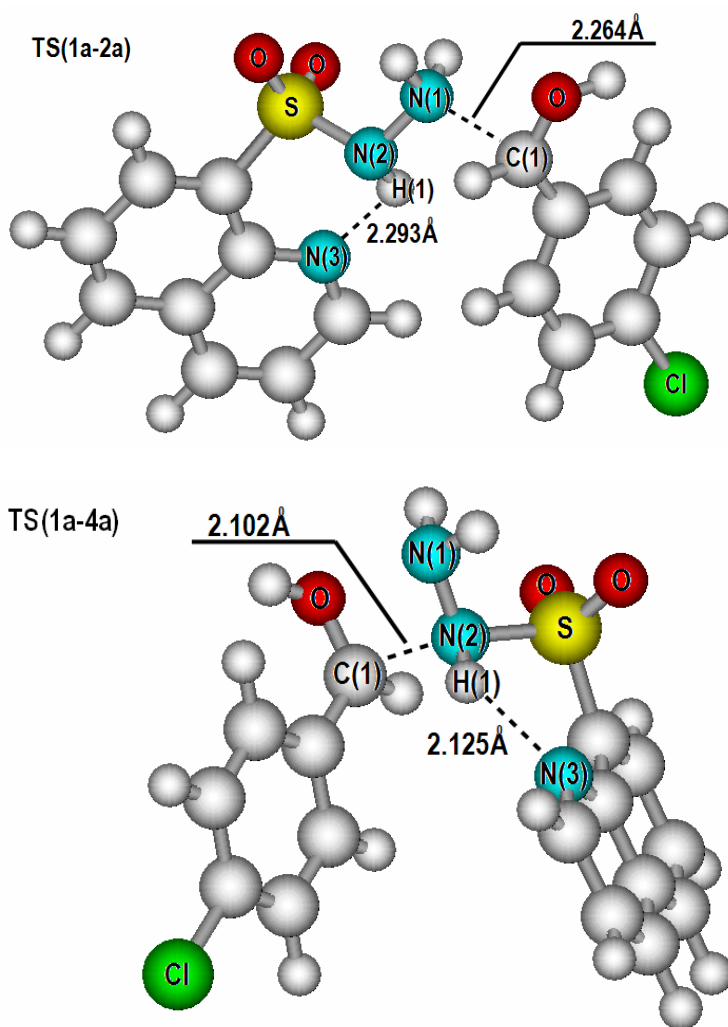


Figura 4.2 – Estados de transição para o ataque da quinolina-8-sulfonilidrazida sobre o p-cloro-benzaldeído (TS<sub>1a-2a</sub> e TS<sub>1a-4a</sub>).

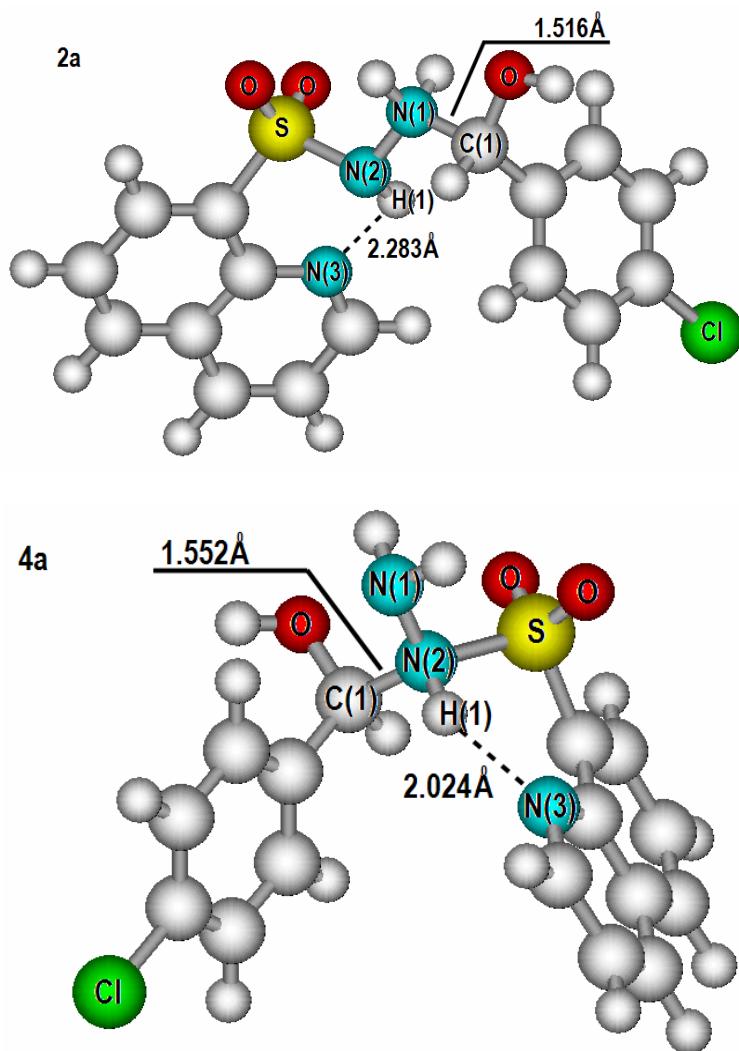


Figura 4.3 – Intermediários formados na primeira etapa da reação (2a e 4a).



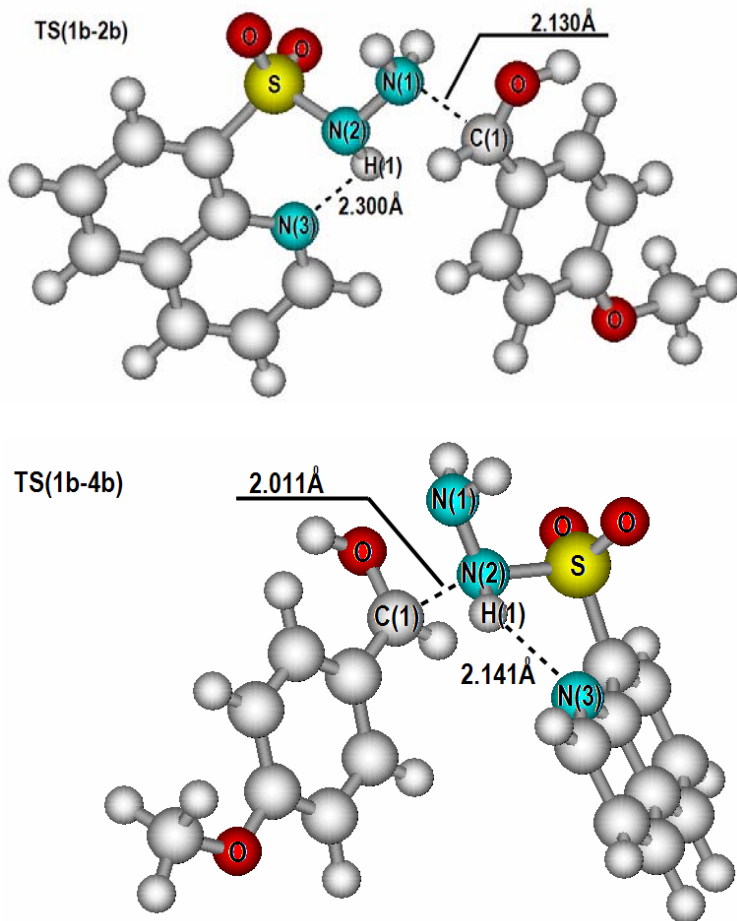


Figura 4.4 – Estados de transição para o ataque da quinolina-8-sulfonilidrazida sobre o p-metoxi-benzaldeído (TS<sub>1b-2b</sub> e TS<sub>1b-4b</sub>).

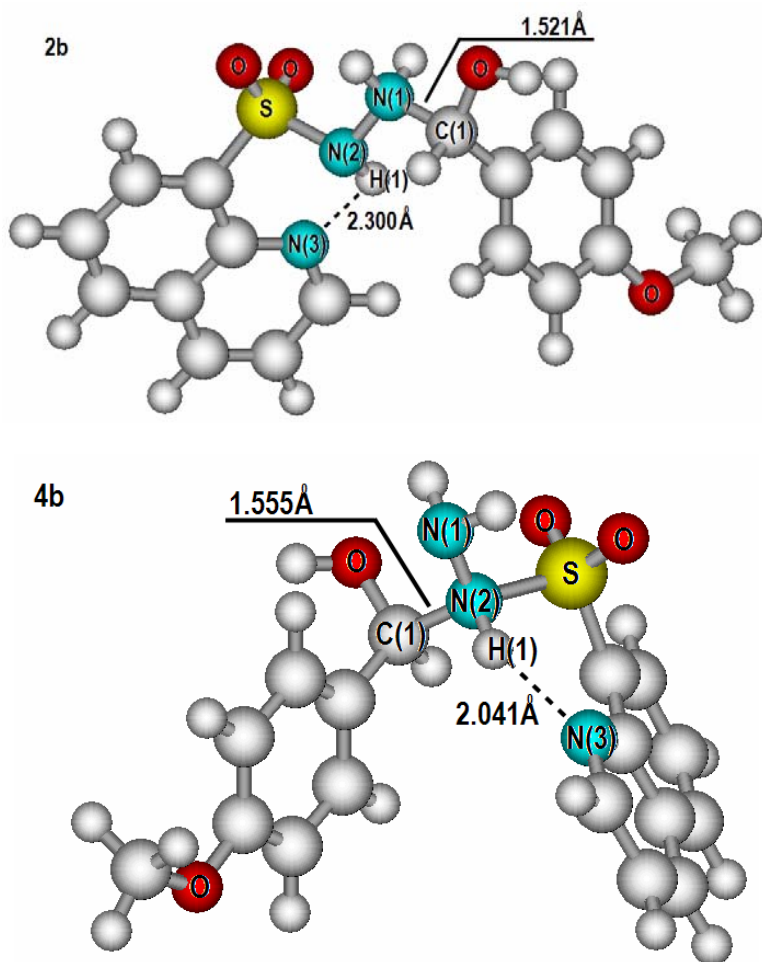
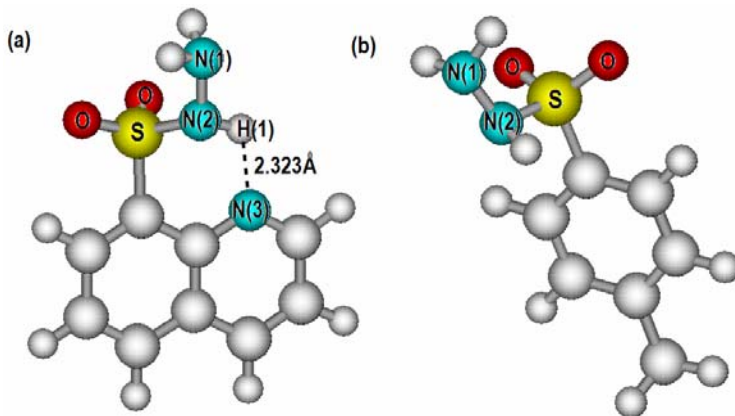


Figura 4.5 – Intermediários formados na primeira etapa da reação (2b e 4b).

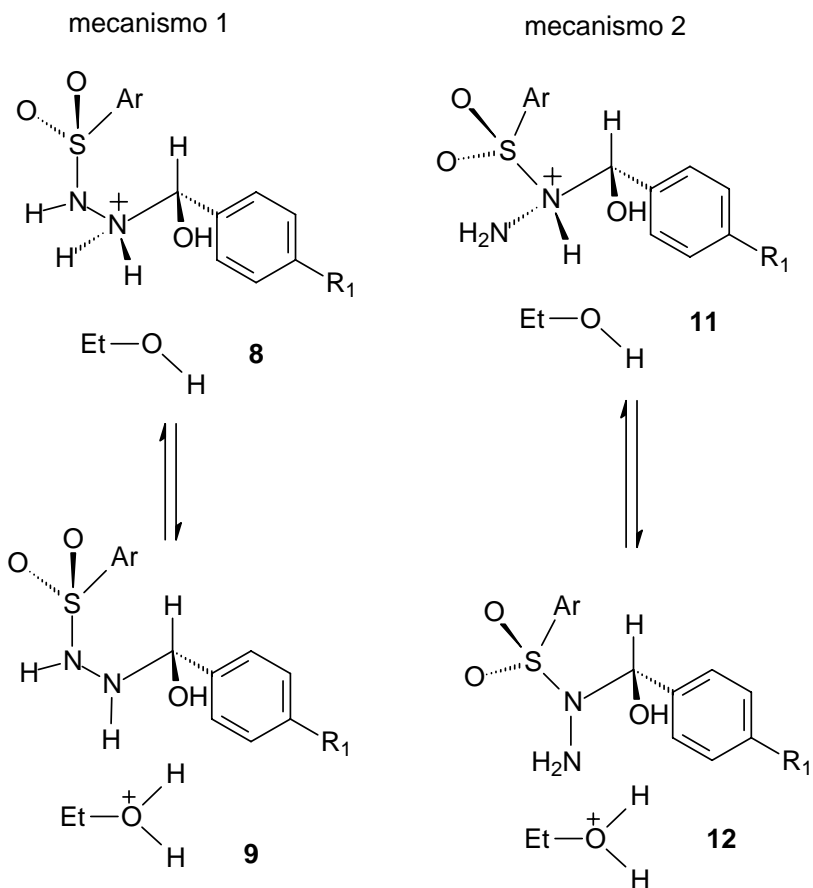


**Figura 4.6 – (a) Quinolina-8-sulfonilidrazida e (b) Tosilidrazida.**

As distâncias entre o próton H(1) e o nitrogênio quinolínico N(3) nos intermediários 4a e 4b, 2,024Å e 2,041Å respectivamente, indicam uma possível ligação de hidrogênio intramolecular. Por outro lado, essa mesma distância no reagente quinolina-8-sulfonilidrazida é de 2,323Å (figura 4.6a), consideravelmente maior do que a distância esperada para a ligação de hidrogênio, cerca de 1,9Å. As ordens de ligação (índices de Wiberg) entre o próton ligado a N(2) e o nitrogênio quinolínico para os intermediários 4a e 4b são de 0,0420 e 0,0392, mas de apenas 0,0098 para a quinolina-8-sulfonilidrazida, ou seja, essa interação é bem mais fraca no reagente. Comparando as cargas atômicas em N(2) da quinolina-8-sulfonilidrazida e da tosilidrazida, -0,526 e -0,506 u.a. respectivamente, observa-se que há muito pouca influência da interação já citada sobre a reatividade de N(2). Isso indica que o nitrogênio quinolínico pode estar apenas exercendo um efeito de ancoragem, melhorando a exposição de N(2) ao carbono carbonílico do benzaldeído, C(1), o que não seria possível com a tosilidrazida (figura 4.6b).

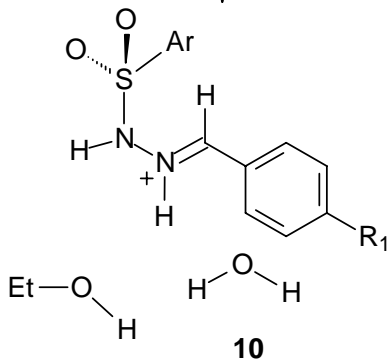
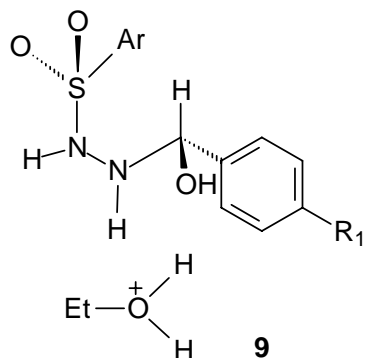
#### 4.4.2. Etapa de desidratação dos intermediários tetraédricos

Uma vez que a reação é conduzida em solvente prótico (etanol), considera-se que a desidratação dos intermediários tetraédricos possa ocorrer mais facilmente com assistência do solvente. Por esse motivo, incluiu-se nos cálculos dessa etapa uma molécula de etanol. Como mostram os esquemas 4.12 e 4.13, essa etapa deve ocorrer em dois passos: primeiro o próton excedente em N(1) do intermediário 2, no mecanismo 1, ou N(2) do intermediário 4, no mecanismo 2, é capturado pelo etanol (esquema 4.12) e, em seguida, a molécula de etanol protonada transfere seu próton excedente para o grupo hidroxila do intermediário, que se desprende de C(1) como água (esquema 4.13). Não houve sucesso nas tentativas de encontrar estados de transição para a transferência de próton concertada. Os resultados dos cálculos de energia para a desidratação dos intermediários tetraédricos, para cada caminho de reação, são mostrados na tabela 4.2.

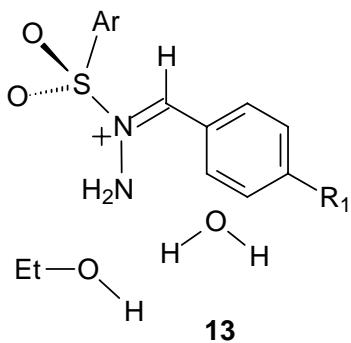
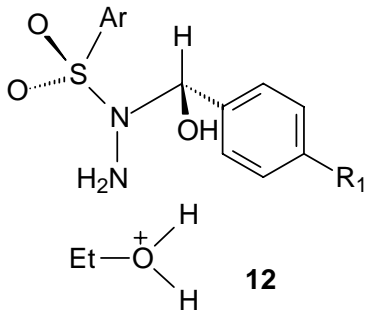


**Esquema 4.12 - 1ª etapa da desidratação: transferência de próton de N para o solvente (intermediário 8 = int. 2 + etanol; intermediário 11 = int. 4 + etanol).**

mecanismo 1



mecanismo 2



**Esquema 4.13 - 2ª etapa da desidratação: transferência de próton do solvente para o grupo OH do intermediário.**

**Tabela 4.2 – Energias totais, em Hartree, para intermediários e estados de transição da etapa de desidratação dos intermediários tetraédricos; energias relativas ao intermediário inicial, em kcal mol<sup>-1</sup>, e frequências imaginárias características dos estados de transição (1 Hartree = 627,51 kcal mol<sup>-1</sup>).**

| Composto    | Energia (H)<br>hf/6-31+G(d) | $\Delta E$<br>(kcal mol <sup>-1</sup> ) | Freqs<br>(cm <sup>-1</sup> ) |
|-------------|-----------------------------|---|------------------------------|
| 8a          | -2013,359716                | 0                                       |                              |
| TS(8a-9a)   | -2013,340406                | 12,1                                    | -1251,71                     |
| 9a          | -2013,356763                | 1,8                                     |                              |
| TS(9a-10a)  | -2013,339526                | 12,7                                    | -400,84                      |
| 10a         | -2013,375142                | -9,7                                    |                              |
| 11a         | -2013,332261                | 0                                       |                              |
| TS(11a-12a) | -2013,308263                | 15,1                                    | -492,33                      |
| 12a         | -2013,334620                | -1,5                                    |                              |
| TS(12a-13a) | -2013,323879                | 5,3                                     | -316,82                      |
| 13a         | -2013,346227                | -8,8                                    |                              |
| 8b          | -1668,351048                | 0                                       |                              |
| TS(8b-9b)   | -1668,330772                | 12,7                                    | -1177,87                     |
| 9b          | -1668,345934                | 3,2                                     |                              |
| TS(9b-10b)  | -1668,330326                | 13,0                                    | -670,89                      |
| 10b         | -1668,372330                | -13,4                                   |                              |
| 11b         | -1668,317057                | 0                                       |                              |
| TS(11b-12b) | -1668,293820                | 14,6                                    | -680,02                      |
| 12b         | -1668,316987                | 0,04                                    |                              |
| TS(12b-13b) | -1668,314038                | 1,9                                     | -557,16                      |
| 13b         | -1668,343965                | -16,9                                   |                              |
| 8c          | -1538,735663                | 0                                       |                              |
| TS(8c-9c)   | -1538,716634                | 11,9                                    | -1244,17                     |
| 9c          | -1538,732164                | 2,2                                     |                              |
| TS(9c-10c)  | -1538,715877                | 12,4                                    | -636,01                      |
| 10c         | -1538,757462                | -13,7                                   |                              |
| 11c         | -1538,707044                | 0                                       |                              |
| TS(11c-12c) | -1538,684853                | 13,9                                    | -930,53                      |
| 12c         | -1538,711885                | -3,0                                    |                              |
| TS(12c-13c) | -1538,704365                | 1,7                                     | -473,58                      |
| 13c         | -1538,730876                | -15,0                                   |                              |

Em todos os casos, a primeira etapa da desidratação, que seria a captura do próton H(1) pela molécula de etanol (figura 4.7), ocorre com energias de ativação de cerca de 12 até 15 kcal mol<sup>-1</sup> (passos 8→9 e 11→12, figura 4.7), que representam barreiras de energia bem menores do que as da etapa de ataque aos benzaldeídos. As energias de ativação para a transição 9→10 são de cerca de 10 kcal mol<sup>-1</sup> (contados a partir do intermediário 9) em todos os casos e para a transição 12→13 são ainda menores (figura 4.8). A transição 12a→13a exige cerca de 7 kcal mol<sup>-1</sup>; a transição 12b→13b, cerca de 2 kcal mol<sup>-1</sup> e a transição 12c→13c, cerca de 5 kcal mol<sup>-1</sup> (contados a partir do intermediário 12 em todos os casos).

A figura 4.7 mostra as transferências de próton dos intermediários 2a e 4a para o solvente, etanol. Essa etapa ocorre de maneira muito semelhante com os compostos b e c. Na tabela 4.2 são mostradas as frequências imaginárias características dos estados de transição. As frequências imaginárias dos estados de transição TS<sub>8,9</sub> e TS<sub>11-12</sub> correspondem, respectivamente, ao estiramento da ligação de N(1) e N(2) com o próton H(1). É interessante notar que as frequências imaginárias dos estados de transição TS<sub>9-10</sub> e TS<sub>12-13</sub> estão associadas não só ao estiramento da ligação O(1)-H(2), mas também a um suave estiramento da ligação C(1)-O(2), indicando que a segunda transferência de próton provavelmente ocorre simultaneamente com a saída de água. Otimizações sistemáticas aumentando a distância da ligação C(1)-OH<sub>2</sub> revelaram que não há barreira de energia para a quebra da ligação com C(1). A desidratação pode ser considerada irreversível, pois em meio alcoólico a reação inversa se torna muito difícil.



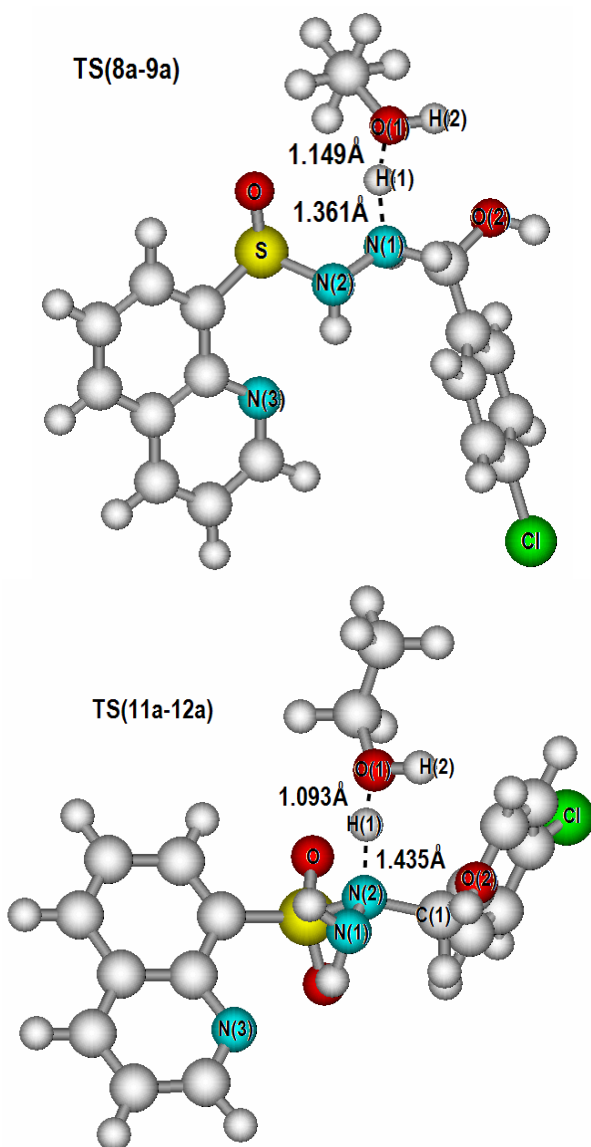


Figura 4.7 – Estados de transição para a transferência de próton dos intermediários formados na primeira etapa da reação para o solvente, etanol (TS<sub>8a-9a</sub> e TS<sub>11a-12a</sub>).

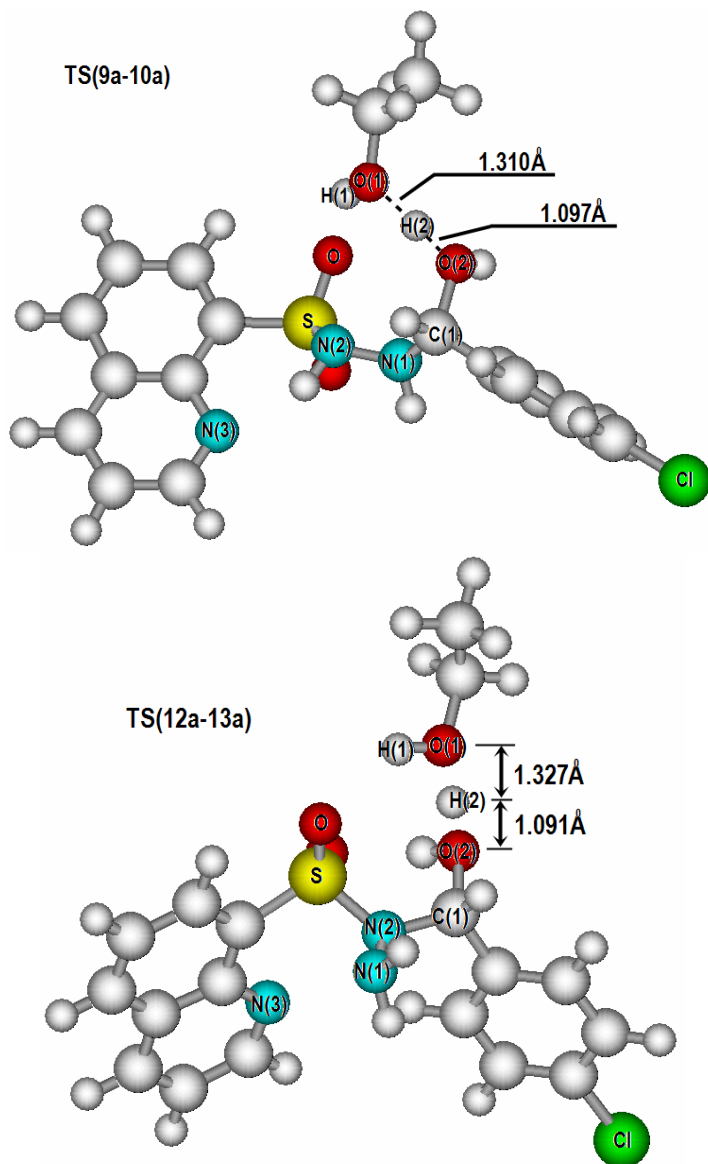
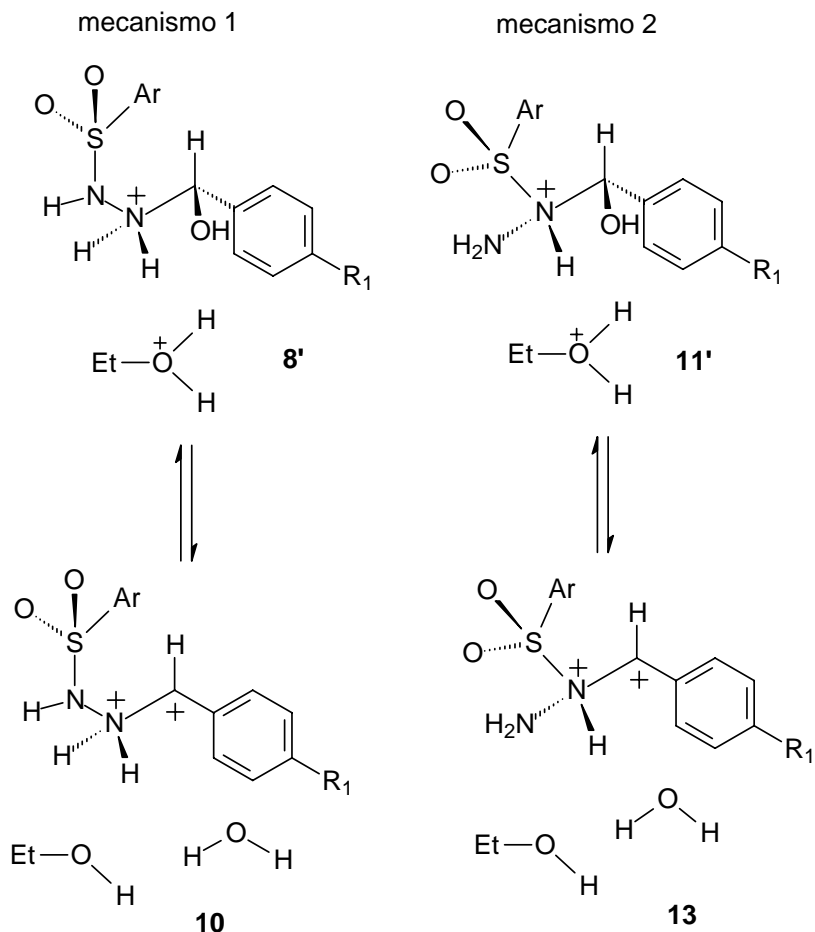


Figura 4.8 – Estados de transição para a transferência de próton das moléculas de etanol protonado para o grupo hidroxila dos intermediários 9a e 12a (TS<sub>9a-10a</sub> e TS<sub>12a-13a</sub>).

Uma vez que as transferências de próton entre os intermediários e o solvente não ocorreram de maneira concertada, considerou-se também a possibilidade de a desidratação ocorrer antes da saída do próton H(1), nos dois mecanismos (esquema 4.14).



**Esquema 4.14 - Desidratação dos intermediários antes da desprotonação de N (intermediário 8' = int. 2 + etanol protonado; intermediário 11' = int. 4 + etanol protonado).**

Por isso, foram feitos cálculos, em nível AM1, de modo a explorar essa possibilidade. A tabela 4.3 mostra os valores das energias de ativação

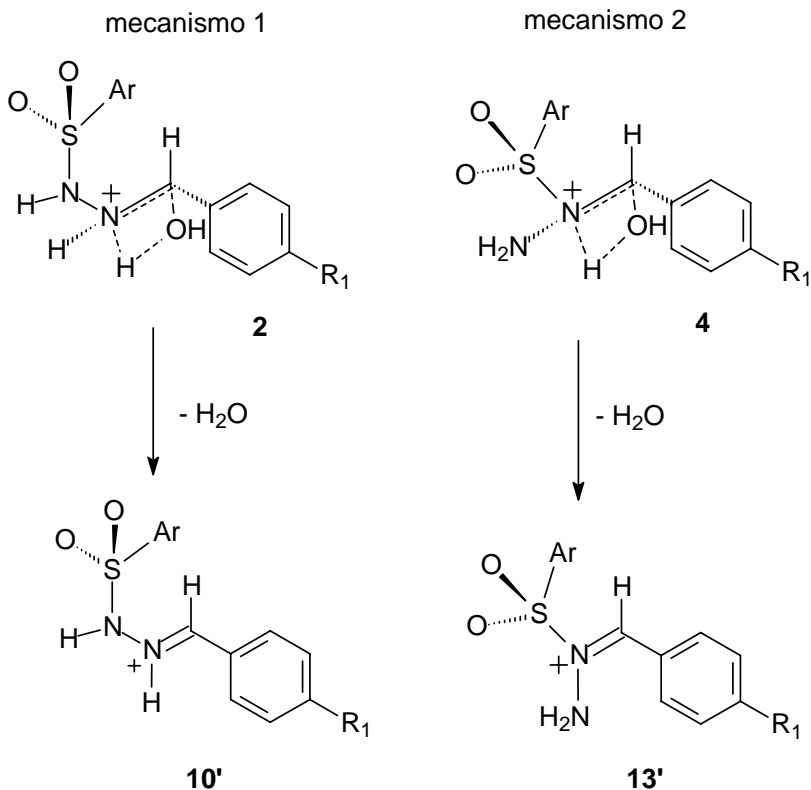
para a transferência do próton excedente de uma molécula de etanol protonada para o grupo hidroxila dos intermediários 2 e 4 em comparação com a mesma etapa, mas depois da perda do próton H(1). Como a reação é conduzida em presença de um ácido como catalisador, é mais razoável supor que uma molécula de etanol protonada transfira o seu próton excedente do que uma molécula de etanol transferir um próton, dando origem a um ânion etóxido. As energias de ativação para a protonação do grupo hidroxila dos intermediários antes da desprotonação do nitrogênio tetravalente são cerca de duas vezes maiores do que depois dela, exceto para a transição 11a'→13a, que está apenas 2,4 kcal mol<sup>-1</sup> acima da energia de ativação para a transição 12a→13a. Mesmo assim, esse caminho não é plausível, porque levaria à formação de uma espécie duplamente carregada.

**Tabela 4.3 – Energias totais, em Hartree, para intermediários e estados de transição da transferência de próton do etanol protonado para o grupo hidroxila do intermediário antes e depois da desprotonação do nitrogênio tetravalente e energias relativas ao intermediário inicial, em kcal mol<sup>-1</sup> (1 Hartree = 627,51 kcal mol<sup>-1</sup>).**

| Espécies N-protonadas (cf. esquema 4.14) | Energia (H) AM1 | ΔE (kcal mol <sup>-1</sup> ) | Compostos (cf. esquema 4.13) | Energia (H) AM1 | ΔE (kcal mol <sup>-1</sup> ) |
|--|-----------------|------------------------------|------------------------------|-----------------|------------------------------|
| 8a'                                      | 0,465180        | 0                            | 9a                           | 0,109767        | 0                            |
| TS(8a'-10a)                              | 0,515720        | 31,7                         | TS(9a-10a)                   | 0,131737        | 13,8                         |
| 11a'                                     | 0,483873        | 0                            | 12a                          | 0,122762        | 0                            |
| TS(11a'-13a)                             | 0,525741        | 26,3                         | TS(12a-13a)                  | 0,160856        | 23,9                         |
| 8b'                                      | 0,397300        | 0                            | 9b                           | 0,054671        | 0                            |
| TS(8b'-10b)                              | 0,454732        | 36,0                         | TS(9b-10b)                   | 0,077723        | 14,5                         |
| 11b'                                     | 0,423716        | 0                            | 12b                          | 0,069072        | 0                            |
| TS(11b'-13b)                             | 0,492739        | 43,3                         | TS(12b-13b)                  | 0,107324        | 24,0                         |

**Obs.: intermediário 8' = int. 2 + etanol protonado; intermediário 11' = int. 4 + etanol protonado.**

A possibilidade de uma desidratação intramolecular dos intermediários 2 e 4 também foi considerada (esquema 4.15).



**Esquema 4.15 – Desidratação intramolecular dos intermediários 2 e 4 (intermediário 10' = int. 10 sem etanol nem água; intermediário 13' = int. 13 sem etanol nem água).**

Dada a proximidade existente entre o próton excedente (qualquer um dos prótons ligados a N(1)) e a hidroxila nos intermediários 2a e 2b (figuras 4.3 e 4.5), havia a suspeita de que a desidratação poderia ocorrer sem assistência do solvente. Entretanto, verificou-se que as barreiras de energia foram de cerca de  $44 \text{ kcal mol}^{-1}$ , para as transições  $2a \rightarrow 10a'$  e  $2b \rightarrow 10b'$  (figura 4.9). No caso dos intermediários 4a e 4b, verificou-se ser impossível ocorrer uma desidratação intramolecular na conformação de mínimo global, pois o próton excedente (ligado a N(2)) e o grupo hidroxila formam entre si um ângulo de torção de cerca de  $160^\circ$ , desfavorável à transferência de próton (figuras 4.3 e 4.5). Calculou-se, então, as barreiras de energia em relação a uma

conformação mais apropriada à transferência de próton intramolecular (figura 4.10). A tabela 4.4 mostra as energias de ativação para a desidratação intramolecular.

**Tabela 4.4 – Energias totais, em Hartree, para intermediários e estados de transição da desidratação intramolecular e energias relativas ao intermediário inicial, em kcal mol<sup>-1</sup> (1 Hartree = 627,51 kcal mol<sup>-1</sup>) e frequências imaginárias características dos estados de transição.**

| Composto     | Energia (H)<br>hf/6-31+G(d) | $\Delta E$<br>(kcal mol <sup>-1</sup> ) | Freqs<br>(cm <sup>-1</sup> ) |
|--------------|-----------------------------|---|------------------------------|
| 2a           | -1859.252324                | 0                                       |                              |
| TS(2a-10a')  | -1859.181501                | 44.4                                    | -2082                        |
| 2b           | -1514.244805                | 0                                       |                              |
| TS(2b-10b')  | -1514.173652                | 44.6                                    | -2080                        |
| 4a           | -1859.239445                |   |                              |
| 4a'          | -1859.226205                | 0                                       |                              |
| TS(4a'-13a') | -1859.156784                | 43.6                                    | -2083                        |
| 4b           | -1514.231052                |   |                              |
| 4b'          | -1514.211381                | 0                                       |                              |
| TS(4b'-13b') | -1514.149204                | 39.0                                    | -2703                        |

**Obs.: os intermediários 4a' e 4b' são as conformações dos intermediários 4a e 4b mais apropriadas à transferência de próton intramolecular. Os intermediários 10a', 10b', 13a' e 13b' equivalem aos respectivos intermediários, porém sem água e etanol incluídos.**

As frequências imaginárias na tabela 4.4 correspondem ao estiramento da ligação O(2)-H(1) em todos os casos.

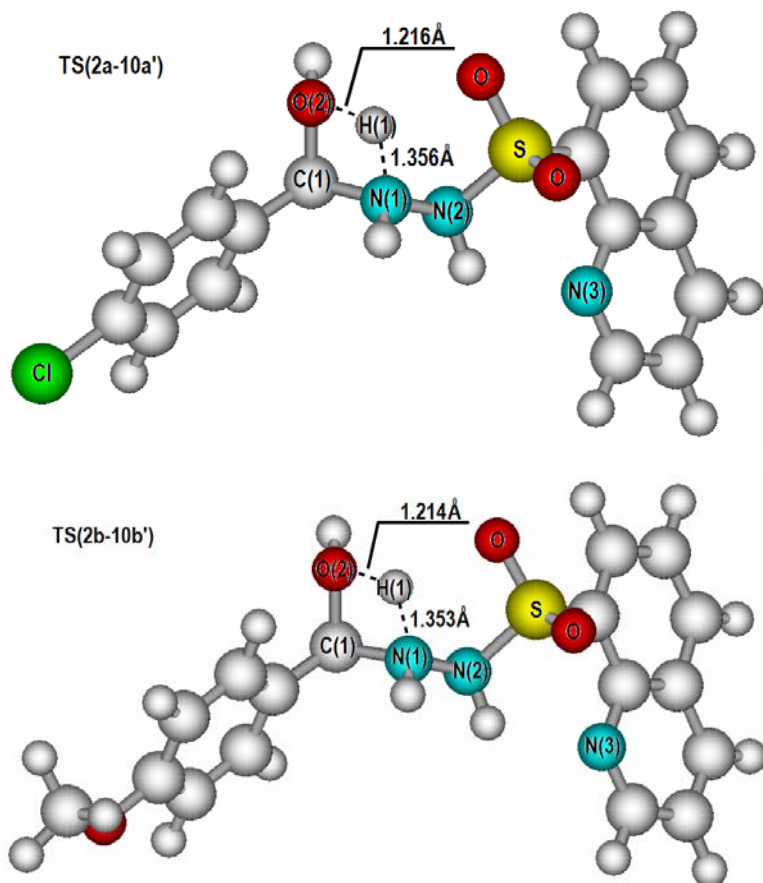


Figura 4.9 – Estados de transição para a desidratação intramolecular dos intermediários 2a e 2b (10a' e 10b' são os intermediários 10a e 10b sem água e etanol incluídos).

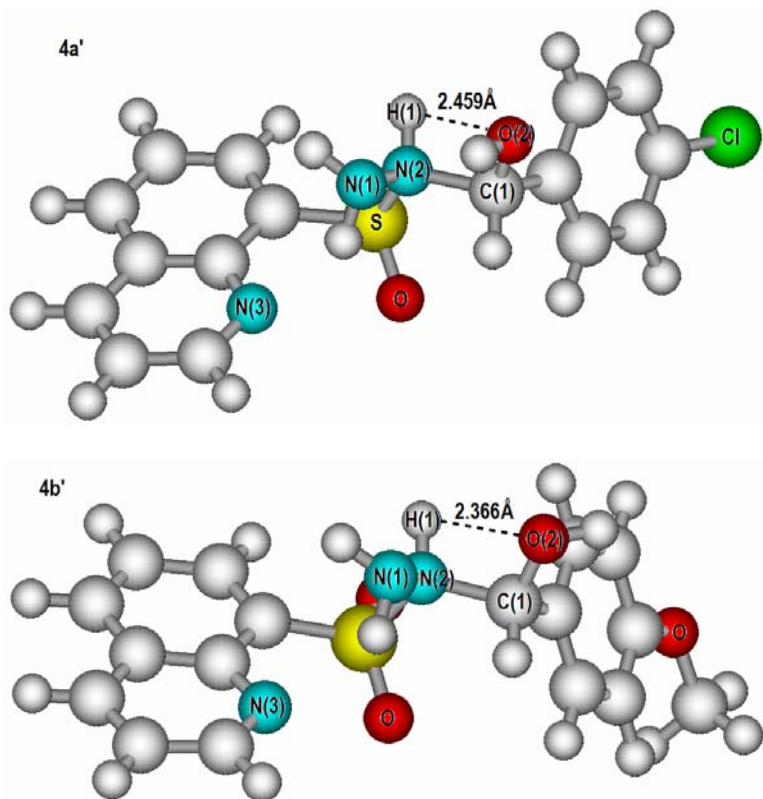
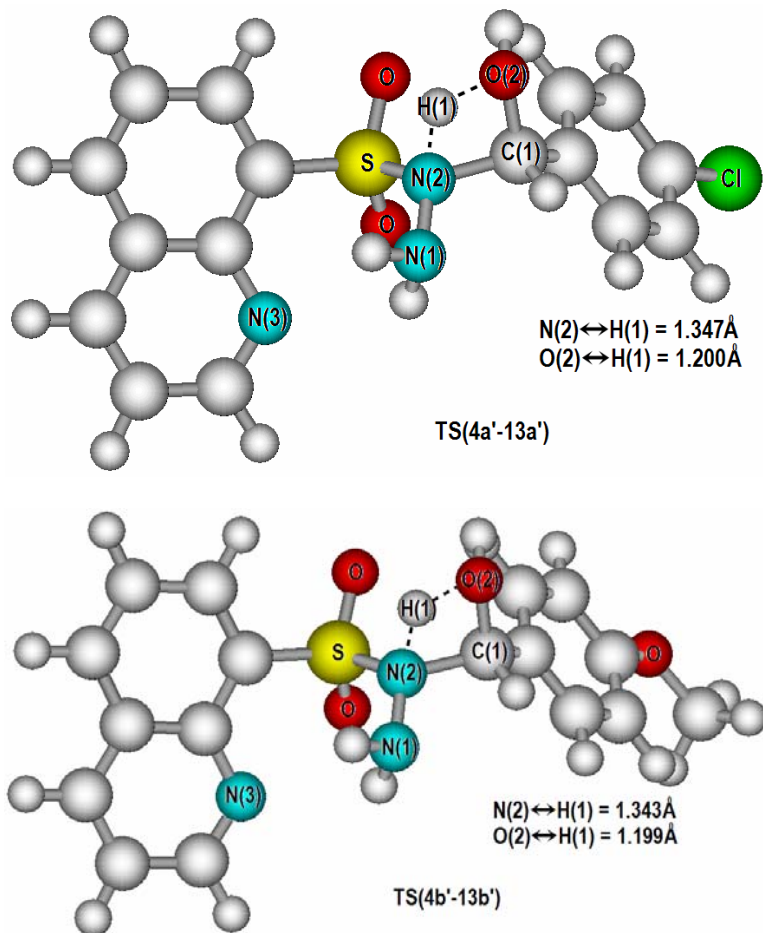


Figura 4.10 – Intermediários 4a' e 4b' (intermediários 4a e 4b na conformação apropriada para a desidratação intramolecular).





**Figura 4.11** – Estados de transição para a desidratação intramolecular dos intermediários 4a' e 4b' (13a' e 13b' são os intermediários 13a e 13b sem água e etanol incluídos).

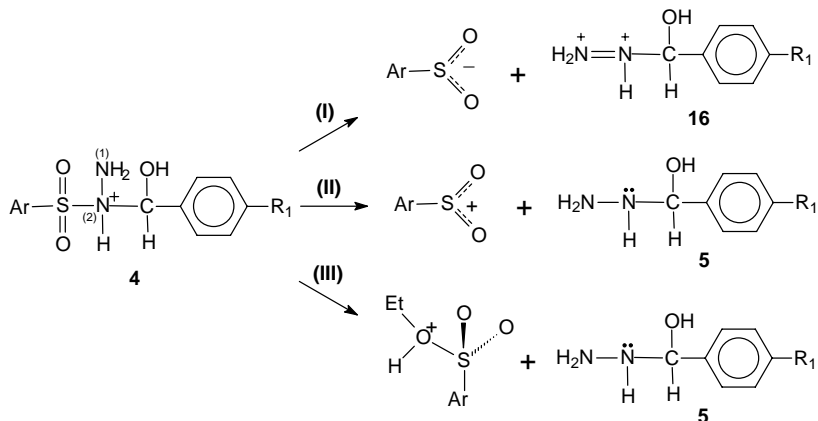
Após a desidratação e a desprotonação do intermediário 10 (esquema 4.9), o mecanismo 1 conduziria à sulfonilidrazona 3 (esquemas 4.8 e 4.9). Porém, para que a respectiva azina, 7, seja formada através do mecanismo 2, é necessário que ocorra a saída do grupo arilsulfínico ( $\text{ArSO}_2$ ).

### 4.4.3. Saída do grupo arilsulfínico para a formação de azina

Considerando que o nitrogênio N(2) da sulfonilidrazida ataca o carbono carbonílico do benzaldeído, C(1), formando o intermediário 4 (esquema 4.8), surgem duas possibilidades nesse ponto da reação. Uma delas é a desidratação, que já foi abordada na seção 4.4.2. A outra seria o rompimento da ligação N(2)-S do intermediário 4, levando ao intermediário 5 (esquema 4.8) e um composto arilsulfínico ( $\text{ArSO}_2$ ). O rompimento dessa mesma ligação no intermediário 13 (após a desidratação, esquema 4.10) conduziria ao intermediário 6 (esquema 4.8) e um composto arilsulfínico ( $\text{ArSO}_2$ ). As etapas para a saída desse composto arilsulfínico, bem como sua natureza, serão discutidas a seguir.

#### 4.4.3.1. Saída do grupo arilsulfínico antes da etapa de desidratação

O rompimento da ligação N(2)-S do intermediário 4 (esquema 4.8) levaria ao intermediário 5 e um composto arilsulfínico ( $\text{ArSO}_2$ ). O intermediário 5, uma carbinolamina, poderia então reagir com outra molécula de benzaldeído e sofrer desidratação, perdendo duas moléculas de água e formando a azina 7 (esquema 4.8). Apesar de aparentemente simples, a quebra da ligação N(2)-S só poderia ocorrer com a formação de um éster, ou com o solvente (solvólise), ou, supondo a presença de água no meio, com formação de um ácido arilsulfônico ( $\text{ArSO}_3\text{H}$ ), o que seria mais difícil de acontecer. Uma terceira possibilidade seria a formação de um complexo de  $\text{ArSO}_2$  com uma molécula de etanol, no qual o oxigênio do etanol estaria fracamente ligado ao enxofre. Isso porque, sem assistência do solvente, a quebra da ligação N(2)-S daria origem uma carga positiva sobre o enxofre, o que é impossível quando se considera as cargas formais dos compostos formados (esquema 4.16).



Esquema 4.16

O esquema 4.16 mostra de que maneira poderia ocorrer a cisão da ligação N(2)-S. O caminho **I** é o da cisão da ligação com formação de um ânion arilsulfinato ( $\text{ArSO}_2^-$ ), que é um conhecido grupo de saída em reações orgânicas (geralmente na forma de p-toluenossulfinato), e do improvável intermediário 16, que estaria duplamente carregado. Por outro lado, o caminho **II** resultaria no intermediário 5, que é bastante razoável, porém ao custo da formação de um cátion  $\text{ArSO}_2^+$ , o que é impossível. Nesse ponto, convém deixar claro que, em termos de preparação do input do cálculo, os caminhos **I** e **II** são indistinguíveis, pois só é possível definir a carga total e a multiplicidade de spin, mas não qual dos átomos ficará com os elétrons da ligação. Casos como esses quase sempre resultam em perfis de energia sempre crescentes, quando se aumenta a distância de ligação. O perfil de energia das otimizações sistemáticas aumentando a distância da ligação N(2)-S a partir do intermediário 4 (figura 4.12) mostra que, a partir de aproximadamente  $2,3\text{\AA}$ , a energia aumenta gradativamente até que sofre um repentino decréscimo a partir de  $2,48\text{\AA}$ , onde se observa uma migração do átomo de enxofre de N(2) para N(1), originando o intermediário 2 (esquema 4.8) através do estado de transição mostrado na figura 4.13. Calculou-se então as energias de ativação para essa migração em nível HF/6-31+G(d).

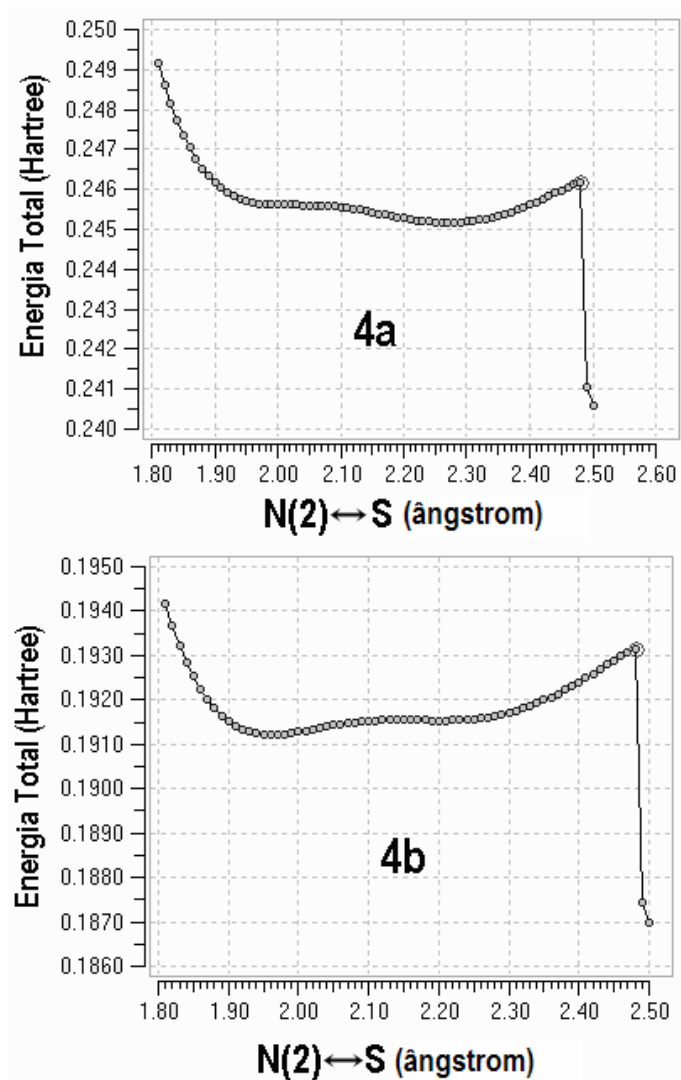
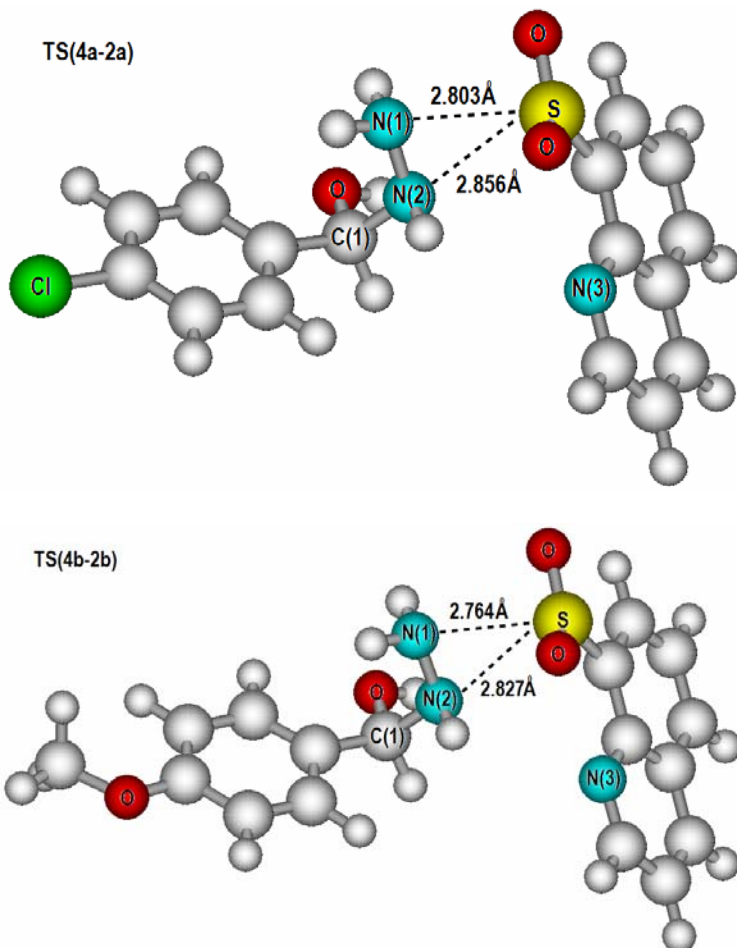


Figura 4.12 – Perfil de energia das otimizações sistemáticas (AM1) aumentando a distância da ligação N(2)-S dos intermediários 4a e 4b.



**Figura 4.13 – Estados de transição para a migração do grupo arilsulfínico de N(2) para N(1).**

As energias foram de 39,2 e 41,6 kcal mol<sup>-1</sup> para as transições 4a→2a e 4b→2b, respectivamente. Entretanto, esse fenômeno mais parece uma consequência da otimização na busca de um mínimo de energia. Caso alguns ângulos fossem imobilizados de modo a manter a ligação N(2)-S na mesma direção inicial, seria obtido um perfil sempre crescente de energia. Tendo em vista que, em uma reação química, as moléculas de soluto estão cercadas pelo solvente, seria mais plausível admitir que a

quebra da ligação N(2)-S ocorra com assistência do solvente, como mostra o caminho **III** do esquema 4.16 e figuras 4.14 a 4.16.

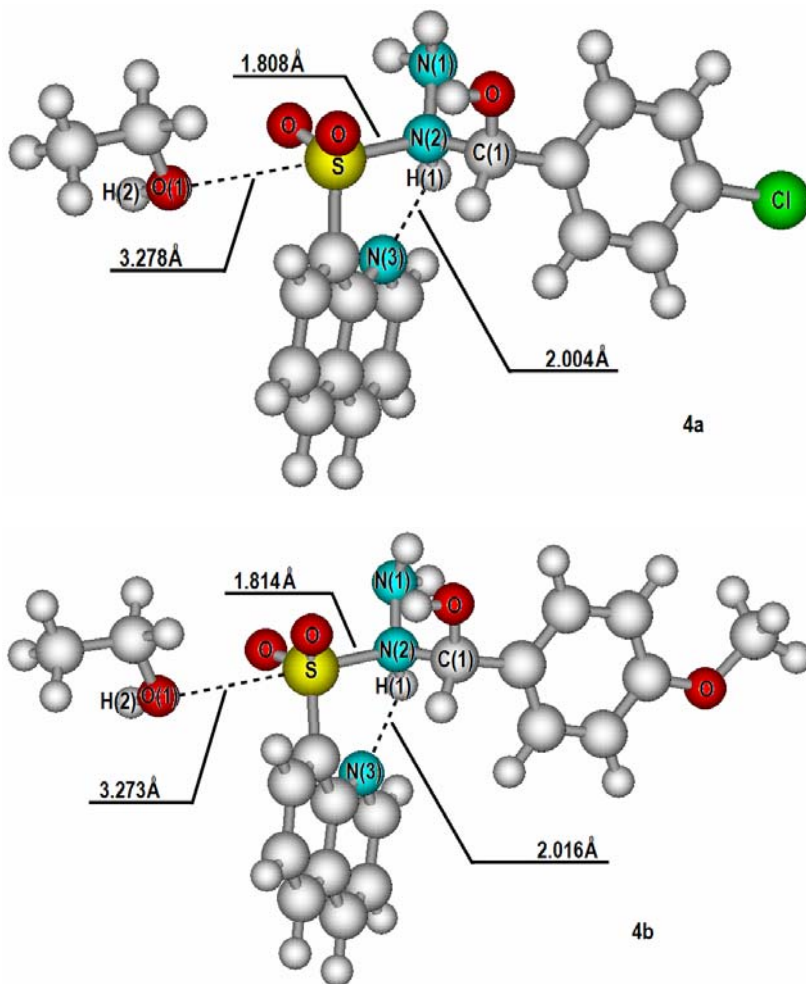


Figura 4.14 – Intermediários 4a e 4b no início da solvólise, antes da desidratação.

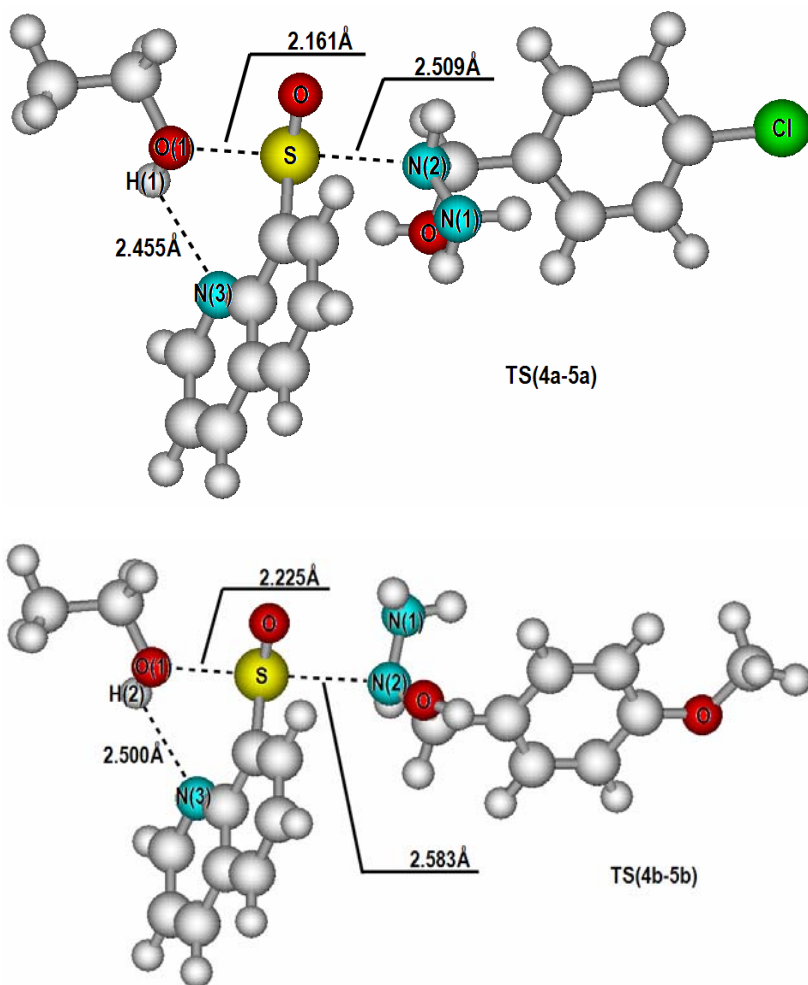


Figura 4.15 – Estados de transição na solvólise antes da desidratação dos intermediários 4a e 4b.

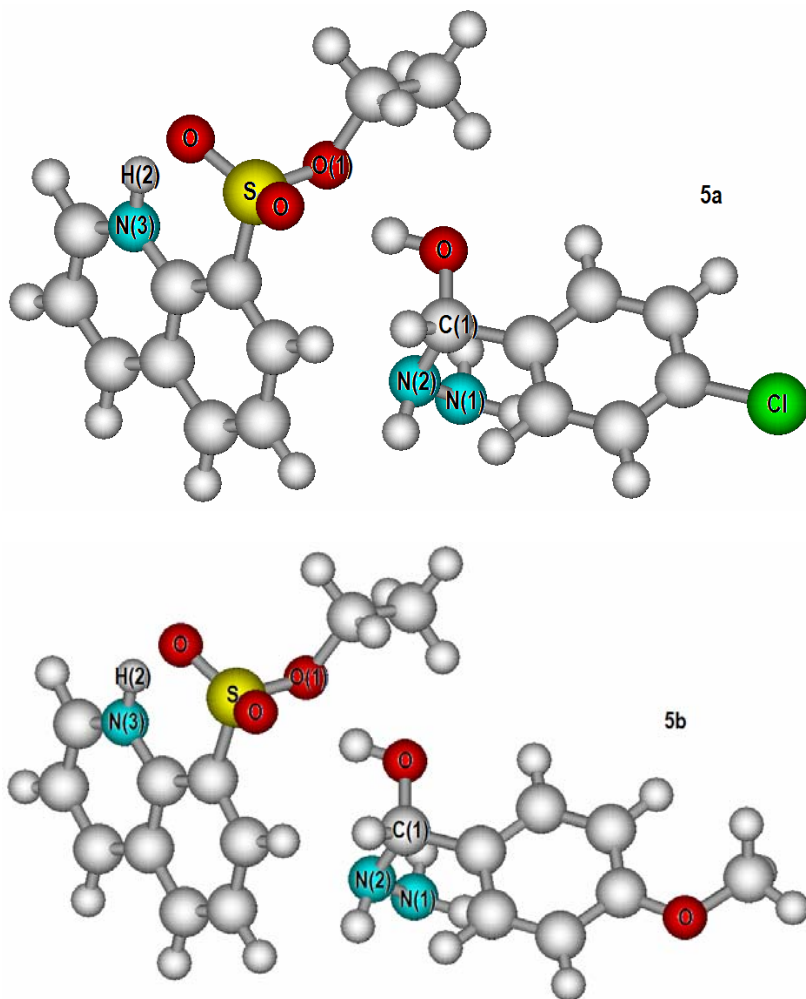


Figura 4.16 – Produtos formados na solvólise dos intermediários 4a e 4b: as carbinolaminas 5a e 5b e um éster.

As figuras 4.14 a 4.16 mostram que o caminho **III** do esquema 4.16 ocorre de modo semelhante a uma reação de substituição nucleofílica bimolecular ( $S_N2$ ) sobre o átomo de enxofre, através de um estado de transição em que o enxofre está pentacoordenado (figura 4.15). Em ambos os estados de transição, a frequência imaginária está associada a um movimento de inversão da configuração espacial do



enxofre, semelhante à que ocorre em uma reação  $S_N2$ . Os valores encontram-se na tabela 4.5. O átomo de nitrogênio do grupo quinolinil parece ter um papel importante na formação de um éster com o etanol, retirando o próton H(2) e assim fortalecendo a ligação de O(1) com o enxofre, pois a otimização dos produtos revelou que o próton H(2) do etanol é transferido ao nitrogênio quinolinílico N(3), como mostra a figura 4.16.

**Tabela 4.5 – Energias totais, em Hartree, para intermediários e estados de transição da etapa de quebra da ligação N(2)-S assistida por etanol; energias relativas ao intermediário inicial, em kcal mol<sup>-1</sup>, e frequências imaginárias características dos estados de transição (1 Hartree = 627,51 kcal mol<sup>-1</sup>).**

| Composto  | Energia (H)<br>hf/6-31+g(d) | $\Delta E$<br>(kcal mol <sup>-1</sup> ) | Freqs<br>(cm <sup>-1</sup> ) |
|-----------|-----------------------------|---|------------------------------|
| 4a        | -2013,335075                | 0                                       |                              |
| TS(4a-5a) | -2013,295047                | 25,1                                    | -183,95                      |
| 5a        | -2013,366955                | -20,0                                   |                              |
| 4b        | -1668,319368                | 0                                       |                              |
| TS(4b-5b) | -1668,280971                | 24,1                                    | -138,21                      |
| 5b        | -1668,352837                | -21,0                                   |                              |

As energias de ativação para a saída do grupo arilsulfínico foram de 25,1 e 24,1 kcal mol<sup>-1</sup> para as transições 4a→5a e 4b→5b (tabela 4.5). Nesse ponto, observa-se uma maior tendência de formação do intermediário metoxilado 5b, o que aumentaria a chance de obtenção da azina metoxilada 7b e, portanto, está de acordo com o experimento [Oliveira, K.N. 2009]. Porém, não foi possível otimizar uma estrutura para a transição 4c→5c, mesmo com assistência do solvente. A otimização sistemática do intermediário 4c, aumentando a distância da ligação N(2)-S, resultou num perfil de energia sempre crescente. Aparentemente existe uma ligação de hidrogênio entre H(1) e N(3) nos intermediários 4a e 4b (figura 4.14), o que poderia facilitar a saída do éster de sulfato. O mesmo não ocorre com o intermediário 4c, o que talvez explique a dificuldade nos cálculos para a transição 4c→5c, bem como a quase total ausência de azina na reação do p-metoxi-benzaldeído com a tosilidrazida.

A tabela 4.6 mostra os resultados dos cálculos das ordens de ligação para o rompimento da ligação N(2)-S e formação da ligação S-O(1) com o etanol. À medida que a ligação N(2)-S é rompida, sua densidade eletrônica diminui. O oposto acontece com a ligação S-O(1), que se fortalece e chega a ficar um pouco mais intensa do que era a ligação N(2)-S, em ambos os casos. O próton H(2) do etanol é transferido ao nitrogênio quinolínico N(3), formando uma ligação simples. Observa-se também uma possível ligação de hidrogênio entre o próton H(1) e o nitrogênio N(3) nos intermediários 4a e 4b (ordem de cerca de 0,04, tabela 4.6), que se desfaz imediatamente após o ataque nucleofílico do etanol, pois a ordem de ligação passa de 0,04 para 0 nos estados de transição TS<sub>4a-5a</sub> e TS<sub>4b-5b</sub>. Essa ligação é muito fraca na hidrazida, mas ganha força quando esse reagente ataca o benzaldeído, porque os índices da ligação N(3)-H(1) aumentam na seqüência quinolina-8-sulfonilidrazida→TS<sub>1,4</sub>→4 (tabela 4.6). O contrário acontece com a ligação N(2)-S, que se enfraquece um pouco.

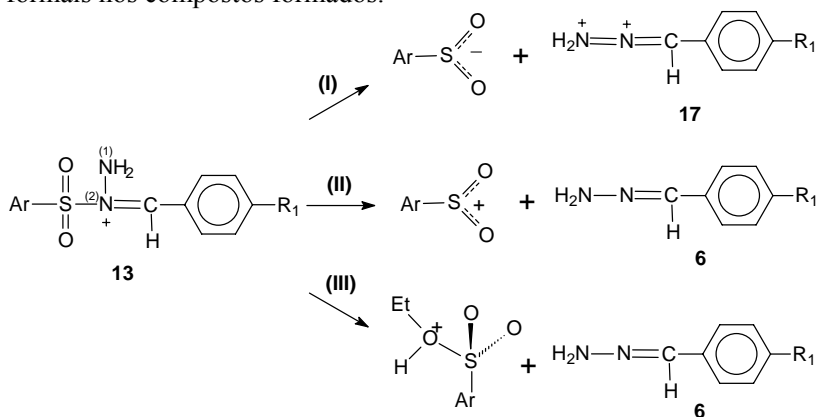
**Tabela 4.6 – Ordens de ligação para intermediários e estados de transição da etapa de quebra da ligação N(2)-S do intermediário 4, assistida por etanol.**

| Composto                     | N(2)-S | S-O(1) | H(2)-N(3) | N(3)-H(1) |
|------------------------------|--------|--------|-----------|-----------|
| 4a                           | 0,6004 | 0,0040 | 0         | 0,0426    |
| TS(4a-5a)                    | 0,1264 | 0,1658 | 0,0070    | 0         |
| 5a                           | 0,0003 | 0,7796 | 0,6785    | 0         |
| 4b                           | 0,5846 | 0,0043 | 0         | 0,0419    |
| TS(4b-5b)                    | 0,0927 | 0,1349 | 0,0059    | 0         |
| 5b                           | 0,0003 | 0,7794 | 0,6777    | 0         |
| Quinolina-8-sulfonilidrazida | 0,8247 | –      | –         | 0,0098    |
| TS(1a-4a)                    | 0,7186 | –      | –         | 0,0255    |
| 4a                           | 0,5889 | –      | –         | 0,0420    |
| TS(1b-4b)                    | 0,7055 | –      | –         | 0,0246    |
| 4b                           | 0,5949 | –      | –         | 0,0392    |

É importante observar que, caso a reação esteja seguindo esse caminho, algum vestígio do intermediário 5 deveria ser encontrado entre os produtos da reação. O ataque do intermediário 5 a uma molécula de benzaldeído levaria à formação de uma carbinolamina, que por desidratação produziria a azina 7 (esquema 4.8).

## 4.4.3.2. Saída do grupo arilsulfínico depois da etapa de desidratação

O rompimento da ligação N(2)-S do intermediário 13 (esquema 4.10) conduziria ao intermediário 6 (esquemas 4.8 e 4.10) e um composto arilsulfínico ( $\text{ArSO}_2$ ). Nesse caso também deve ser considerada a ocorrência de solvólise com formação de um éster ou de um complexo fracamente ligado. Isso porque, sem assistência do solvente, a quebra da ligação N(2)-S daria origem uma carga positiva sobre o enxofre, o que é impossível. O esquema 4.17 mostra as cargas formais nos compostos formados.



Esquema 4.17

Assim como o esquema 4.16, o esquema 4.17 também mostra três situações possíveis para a cisão da ligação N(2)-S. Novamente se observa que os caminhos **I** e **II** são inviáveis, então apenas o caminho **III** foi considerado. Nesse caso, o perfil de energia das otimizações sistemáticas aumentando a distância da ligação N(2)-S a partir do intermediário 13 juntamente com uma molécula de etanol revelou máximos de energia para as transições 13a→6a e 13b→6b. De modo semelhante ao que ocorreu no caso da transição 4c→5c (seção 4.4.3.1), não foi possível otimizar uma estrutura para a transição 13c→6c. Uma possível explicação para isso, também nesse caso, seria a ausência do nitrogênio quinolínico. Porém, após a otimização dos produtos das transições 13a→6a e 13b→6b, além de 6a e 6b, observou-se a formação de um complexo de  $\text{ArSO}_2$  com uma molécula de etanol em que H(2)

não é transferido para o nitrogênio quinolínico (figuras 4.17 a 4.19). Também nesse caso, a reação ocorre de modo semelhante a uma reação de substituição nucleofílica bimolecular ( $S_N2$ ) sobre o átomo de enxofre, através de um estado de transição em que o enxofre está pentacoordenado (figura 4.18). Em ambos os estados de transição, a frequência imaginária está associada a um movimento de inversão da configuração espacial do enxofre, semelhante à que ocorre em uma reação  $S_N2$ . Os valores encontram-se na tabela 4.7.

**Tabela 4.7 – Energias totais, em Hartree, para intermediários e estados de transição da etapa de quebra da ligação N(2)-S assistida por etanol; energias relativas ao intermediário inicial, em kcal mol<sup>-1</sup>, e frequências imaginárias características dos estados de transição.**

| Composto   | Energia (H)<br>hf/6-31+g(d) | $\Delta E$<br>(kcal mol <sup>-1</sup> ) | Freqs<br>(cm <sup>-1</sup> ) |
|------------|-----------------------------|---|------------------------------|
| 13a        | -1937,312798                | 0                                       |                              |
| TS(13a-6a) | -1937,267881                | 28,2                                    | -202,97                      |
| 6a         | -1937,276980                | 22,5                                    |                              |
| 13b        | -1592,311661                | 0                                       |                              |
| TS(13b-6b) | -1592,257669                | 33,9                                    | -200,51                      |
| 6b         | -1592,264422                | 29,6                                    |                              |

As energias de ativação para a saída do grupo arilsulfínico foram de 28,2 e 33,9 kcal mol<sup>-1</sup> para as transições 13a→6a e 13b→6b. Comparando com os dados da tabela 4.5, observa-se que as energias de ativação são maiores para a saída do grupo arilsulfínico depois da desidratação. Antes da desidratação, as barreiras foram de 25,1 e 24,1 kcal mol<sup>-1</sup>. Por outro lado, as energias de ativação para a desidratação são menores (tabela 4.2) e ela é praticamente irreversível em meio alcoólico. Outra diferença em relação aos casos tratados na seção 4.4.3.1 é que nesse caso a substituição sobre o enxofre não chega a formar um éster. Os dados da tabela 4.8 mostram que, com o rompimento da ligação N(2)-S, ocorre a formação de uma ligação entre S e O(1) que não é tão intensa quanto a ligação N(2)-S no início, e ainda menos intensa do que a ligação S-O(1) analisada na seção 4.4.3.1 (dados da tabela 4.6). Também é possível observar na tabela 4.8 que a ligação N(2)-S parece não se romper totalmente, talvez porque, sendo um mínimo de energia, um afastamento maior provocaria um aumento da

energia. Na realidade, é possível que o solvente separe mais as duas espécies.

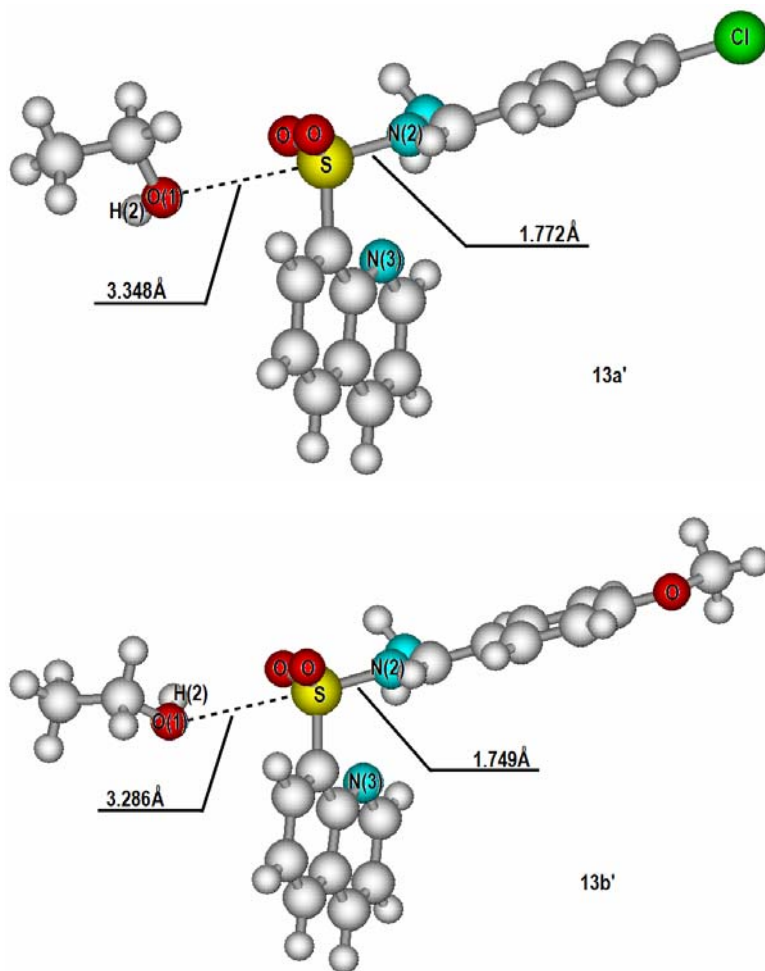


Figura 4.17 – Intermediários após a desidratação, 13a e 13b, no início da solvólise.

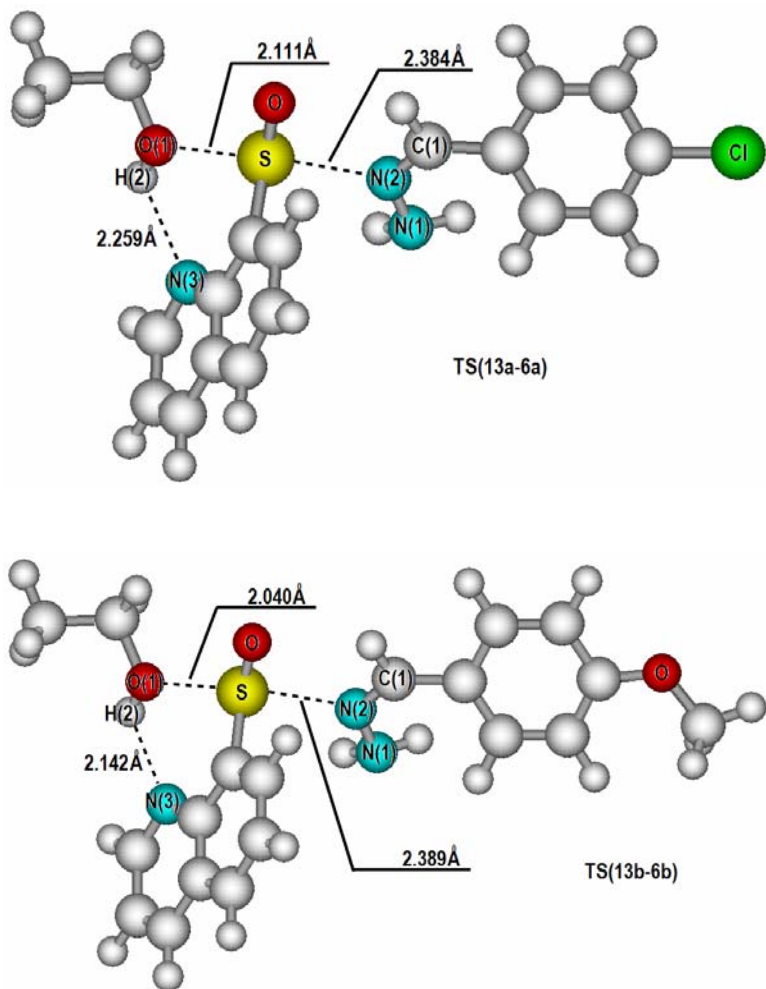


Figura 4.18 – Estados de transição na solvólise após a desidratação.

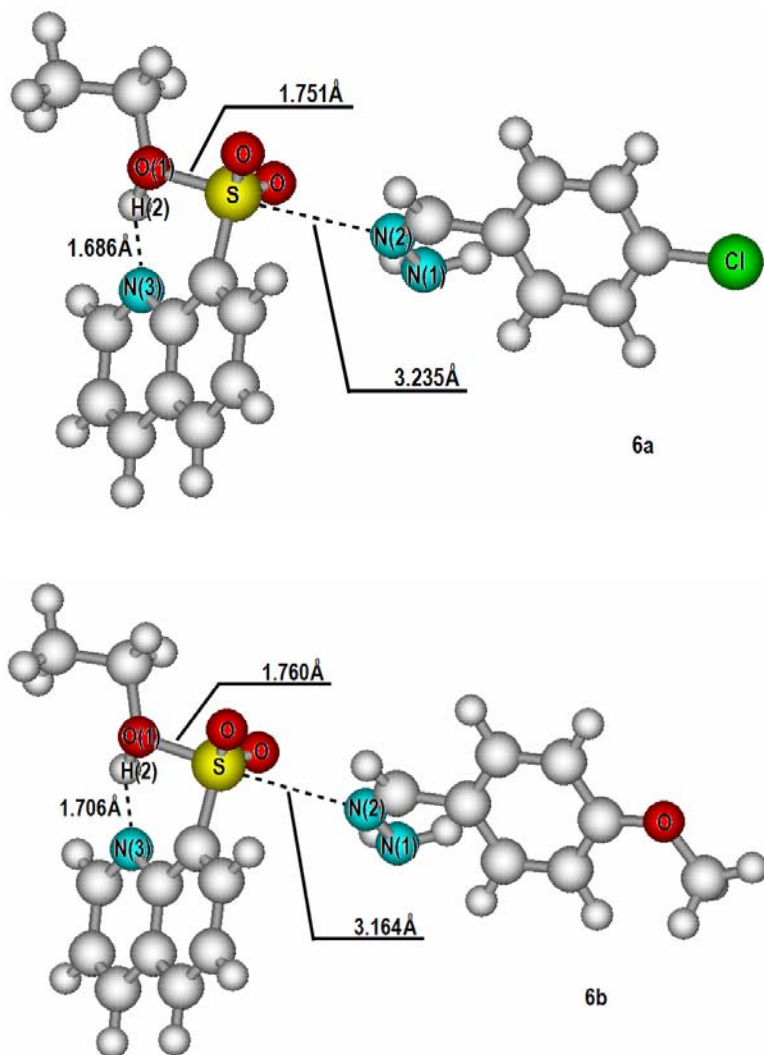
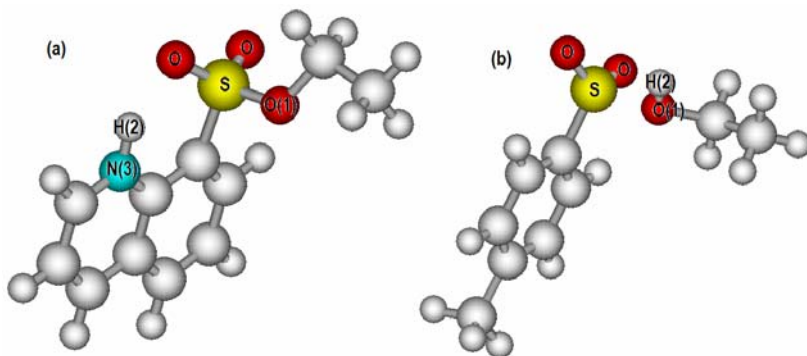


Figura 4.19 – Produtos formados na solvólise após a desidratação: as fenilidrazonas 6a e 6b e um complexo arilsulfônico.

**Tabela 4.8 – Ordens de ligação para intermediários e estados de transição da etapa de quebra da ligação N(2)-S do intermediário 13, assistida por etanol.**

| Composto          | N(2)-S | S-O(1) | H(2)-N(3) |
|-------------------|--------|--------|-----------|
| 13a               | 0,6055 | 0,0031 | 0         |
| TS(13a-6a)        | 0,1461 | 0,1936 | 0,0134    |
| 6a                | 0,0067 | 0,4608 | 0,1242    |
| 13b               | 0,6365 | 0,0042 | 0         |
| TS(13b-6b)        | 0,1475 | 0,2334 | 0,0208    |
| 6b                | 0,0090 | 0,4508 | 0,1157    |
| Éster (quinolina) | –      | 0,7752 | 0,6754    |
| Complexo (tosil)  | –      | 0,3420 | –         |

Quando os grupos de saída são otimizados apenas com uma molécula de etanol coordenada com o enxofre e com carga total +1, observa-se a formação do éster de sulfato com quinolina, mas apenas um complexo fraco com o grupo tosil, como mostra a figura 4.20. Nesse caso, também se observa a saída do próton para o nitrogênio quinolínico.



**Figura 4.20 – Grupos de saída (a) Éster de quinolina e (b) Complexo do grupo tosil com etanol.**

Por fim, deve-se observar que, caso a reação esteja seguindo esse caminho, algum vestígio do intermediário 6, uma fenilidrazona, deveria ser encontrado entre os produtos da reação. O ataque da fenilidrazona 6 a uma molécula de benzaldeído, seguido de desidratação, levaria à formação da azina 7 (esquema 4.8).



#### 4.4.4. Formação de azinas via íon diazônio

##### 4.4.4.1. Rompimento da ligação N(2)-H das sulfonilidrazonas (desprotonação)

A tabela 4.9 mostra algumas ordens de ligação para as sulfonilidrazonas e seus respectivos ânions por abstração do próton ligado a N(2), conforme o esquema 4.11. Como não foi possível calcular as energias para a desprotonação das sulfonilidrazonas pelas respectivas sulfonilidrazidas, esperava-se que o cálculo das ordens de ligação pudesse fornecer estimativas sobre as energias de ativação para a desprotonação, mas isso não aconteceu, porque os índices da ligação N(2)-H para as sulfonilidrazonas são muito próximos entre si (tabela 4.9).

**Tabela 4.9 – Ordens de ligação para as sulfonilidrazonas (3) e seus respectivos ânions (14).**

| Composto | N(2)-S | N(2)-H |
|----------|--------|--------|
| 3a       | 0,7966 | 0,7686 |
| 14a      | 0,9996 | –      |
| 3b       | 0,8029 | 0,7705 |
| 14b      | 1,0170 | –      |
| 3c       | 0,7869 | 0,8012 |
| 14c      | 1,0119 | –      |

Comparando as intensidades da ligação N(2)-S entre as sulfonilidrazonas e seus respectivos ânions, observa-se que a ligação se intensifica com a perda do próton. Esses resultados lançam dúvidas sobre a necessidade da desprotonação para que ocorra a saída do ânion arilsulfinato ( $\text{ArSO}_2^-$ ). As ínfimas diferenças nos índices das ordens de ligação entre 3a, 3b e 3c e entre 14a, 14b e 14c parecem sugerir que há pouca influência do substituinte  $\text{R}_1$  nesse mecanismo.

## 4.4.4.2. Rompimento da ligação N(2)-S nos ânions das sulfonilidrazonas

O ânion p-tolueno sulfinato ( $p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2^-$ ) é um dos produtos esperados na reação de tosilidrazonas com base. Assim sendo, calculou-se as energias de ativação para a quebra da ligação N(2)-S nos ânions das sulfonilidrazonas, cujos valores encontram-se na tabela 4.10.

**Tabela 4.10 – Energias totais, em Hartree, para intermediários e estados de transição da etapa de quebra da ligação N(2)-S nos ânions das sulfonilidrazonas; energias relativas ao intermediário inicial, em kcal mol<sup>-1</sup>, e frequências imaginárias características dos estados de transição.**

| Composto    | Energia (H)<br>hf/6-31+g(d) | $\Delta E$<br>(kcal mol <sup>-1</sup> ) | Freqs<br>(cm <sup>-1</sup> ) |
|-------------|-----------------------------|---|------------------------------|
| 14a         | -1782,302387                | 0                                       |                              |
| TS(14a-15a) | -1782,253975                | 30,4                                    | -326,61                      |
| 15a         | -1782,315161                | -8,0                                    |                              |
| 14b         | -1437,277955                | 0                                       |                              |
| TS(14b-15b) | -1437,227867                | 31,4                                    | -332,19                      |
| 15b         | -1437,291058                | -8,2                                    |                              |
| 14c         | -1307,679820                | 0                                       |                              |
| TS(14c-15c) | -1307,625383                | 34,2                                    | -325,45                      |
| 15c         | -1307,686391                | -4,1                                    |                              |

A energia de ativação para a quebra da ligação N(2)-S, no caso da sulfonilidrazona 14a, foi de 30,4 kcal mol<sup>-1</sup>, ou seja, um pouco maior do que a calculada para o caminho **III** do esquema 4.17, cujo valor foi 28,2 kcal mol<sup>-1</sup>. No caso da sulfonilidrazona 14b, a energia de ativação foi de 31,4 kcal mol<sup>-1</sup> contra 33,9 kcal mol<sup>-1</sup> para o caminho **III** do esquema 4.17. Felizmente, foi possível obter a energia de ativação também para a sulfonilidrazona 4c, tendo sido a mais alta, 34,2 kcal mol<sup>-1</sup>. As estruturas são mostradas nas figuras 4.21 a 4.23.

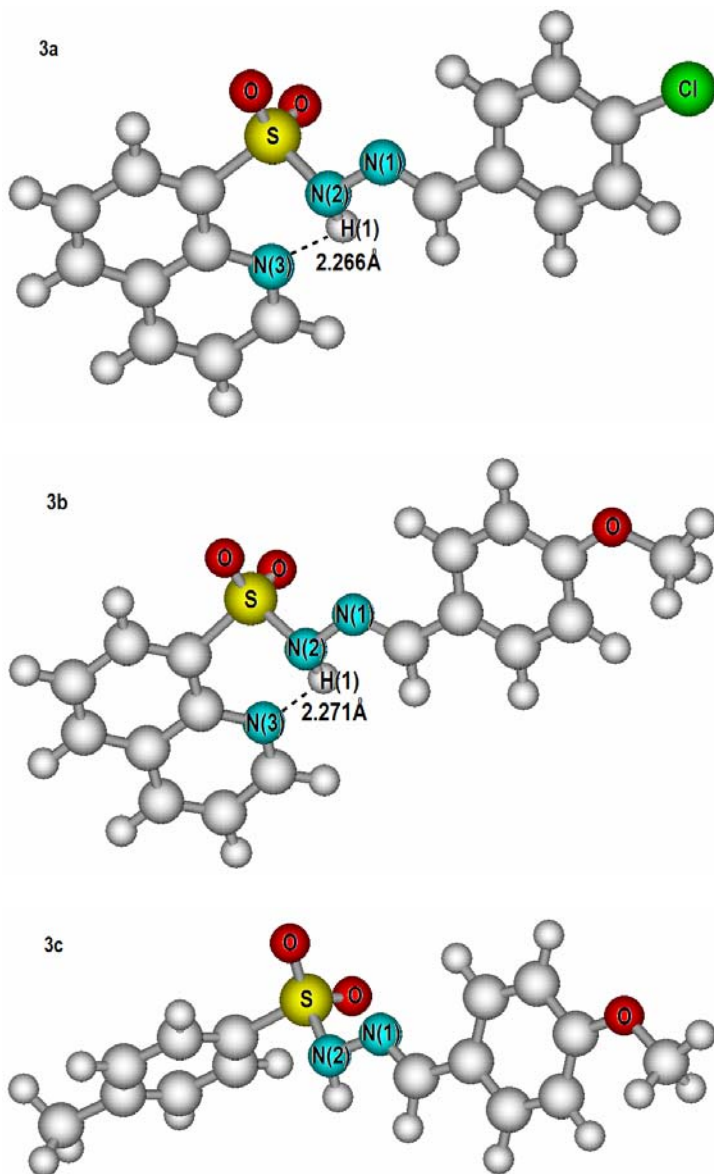


Figura 4.21 – Sulfonilidrazonas.

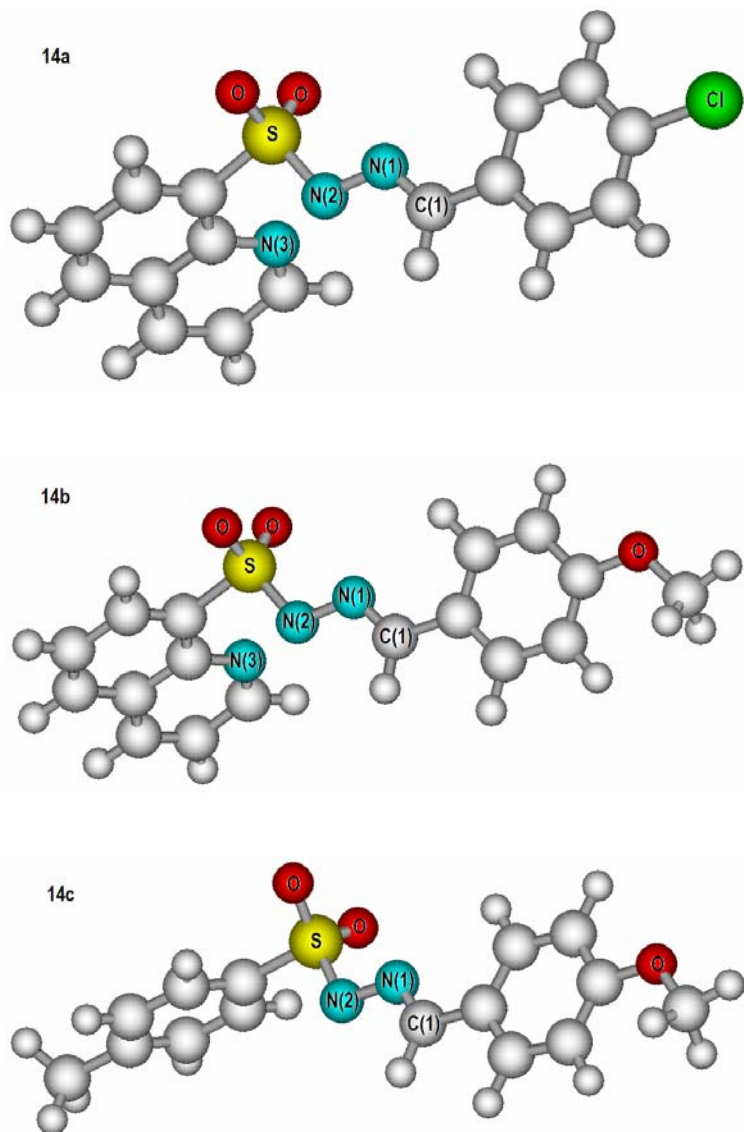


Figura 4.22 – Ânions das sulfonilidrazonas.

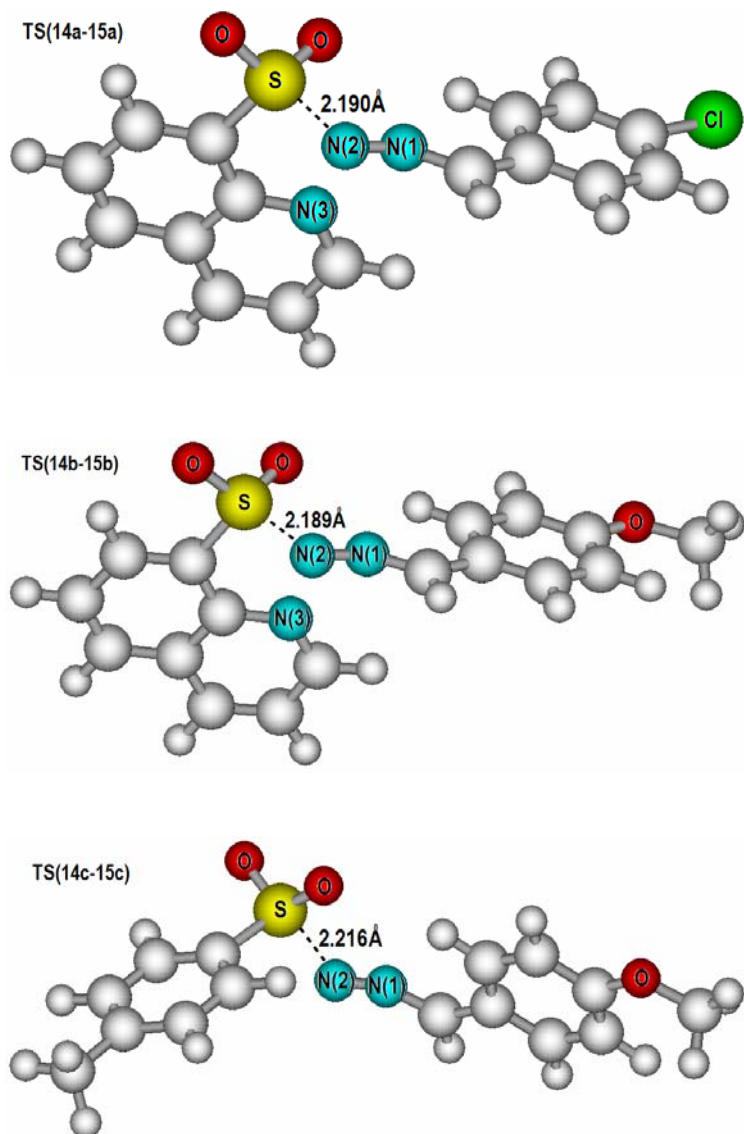


Figura 4.23 – Estados de transição para a saída do ânion quinolina-8-sulfinato (TS<sub>14a-15a</sub> e TS<sub>14b-15b</sub>) e p-tolueno-sulfinato (TS<sub>14c-15c</sub>).

#### 4.4.5. Substituição nucleofílica endocíclica no átomo de enxofre

As tentativas para o cálculo de um estado de transição para a substituição nucleofílica endocíclica no átomo de enxofre, conforme o esquema 4.7, não foram bem-sucedidas. Conseguiu-se obter um intermediário cíclico, porém com as ligações ao enxofre imobilizadas (figura 4.24), devido às tensões angulares na estrutura, que sempre provocam a abertura do anel durante a otimização. Porém, qualquer resultado obtido com uma estrutura imobilizada dificilmente poderia ser levado a sério, pois a precisão do cálculo fica comprometida. Otimizações sistemáticas nesse caso também são problemáticas, porque costumam falhar durante a execução.

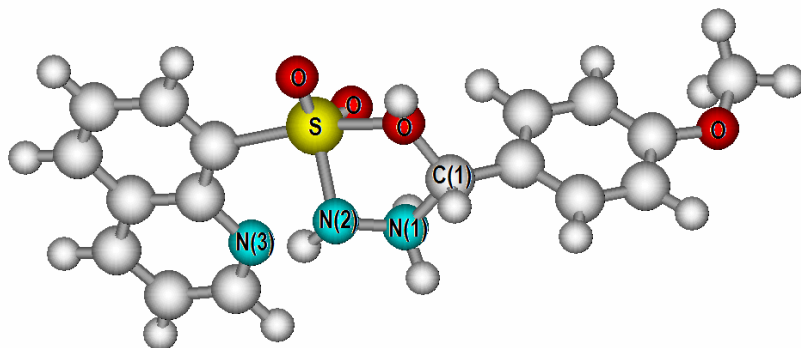


Figura 4.24 – Intermediário cíclico hipotético, formado na substituição nucleofílica endocíclica.

#### 4.5. CONCLUSÕES

Na reação da quinolina-8-sulfonilidrazida com benzaldeídos substituídos, o p-metoxi-benzaldeído é menos reativo do que o p-cloro-benzaldeído em dois mecanismos: um em que o carbono carbonílico do benzaldeído é atacado pelo nitrogênio N(1) e outro em que é atacado por N(2) da hidrazida, pois as energias de ativação são um pouco mais altas no caso do p-metoxi-benzaldeído.

As energias de ativação calculadas são um pouco menores para o ataque por N(1), explicando o fato de as sulfonilidrazonas se formarem em maior quantidade do que as azinas, mas as diferenças de energia entre as barreiras para o ataque por N(1) e o ataque por N(2) são muito pequenas, o que deveria favorecer uma proporção mais equilibrada entre os dois produtos principais da reação. A diferença de energia entre as barreiras para o ataque por N(1) e o ataque por N(2) da tosilidrazida sobre o p-metoxi-benzaldeído é um pouco maior em relação às reações com a quinolina-8-sulfonilidrazida.

Os intermediários 2a e 2b são bem mais estáveis do que 4a e 4b, pois para 2a e 2b é necessário mais energia para que a reação inversa aconteça. Novamente, esse fato confirma a maior tendência de formação de sulfonilidrazona em ambos os casos. Apesar de fornecer praticamente apenas a sulfonilidrazona, a reação da tosilidrazida com o p-metoxi-benzaldeído tem os intermediários mais instáveis, pois possui as menores energias de ativação para as reações inversas.

Uma análise das distâncias e das ordens de ligação entre o próton ligado a N(2) e o nitrogênio quinolínico nos intermediários 4a, 4b e na quinolina-8-sulfonilidrazida indica que o nitrogênio quinolínico pode estar apenas exercendo um efeito de ancoragem, melhorando a exposição de N(2) ao contato com o carbono carbonílico do benzaldeído, o que não seria possível com a tosilidrazida.

Na etapa de desidratação, não houve sucesso nas tentativas de encontrar estados de transição para a transferência de próton concertada. Em todos os casos, a primeira etapa da desidratação, que seria a captura do próton H(1) dos intermediários 2 e 4 pela molécula de etanol, ocorre com energias de ativação bem menores do que as da etapa de ataque das sulfonilidrazidas aos benzaldeídos. As frequências imaginárias dos estados de transição da segunda transferência de próton estão associadas não só ao estiramento da ligação O(1)-H(2), mas também a um suave estiramento da ligação C(1)-O(2), indicando que a segunda transferência de próton provavelmente ocorre simultaneamente com a saída de água.

Otimizações sistemáticas aumentando a distância da ligação C(1)-OH<sub>2</sub> revelaram que não há barreira de energia para a quebra da ligação com C(1).

Otimizações sistemáticas dos intermediários 4a e 4b aumentando a distância da ligação N(2)-S revelaram que a quebra dessa ligação no mecanismo 2 só pode ocorrer com assistência do solvente. As estruturas otimizadas nessa etapa mostraram que ela ocorre de modo semelhante a uma reação de substituição nucleofílica bimolecular (S<sub>N</sub>2) sobre o átomo de enxofre, com formação de um éster de sulfato e liberação de uma carbinolamina, através de um estado de transição em que o enxofre está pentacoordenado.

O átomo de nitrogênio do grupo quinolinil N(3) parece ter um papel importante na formação de um éster com o etanol, retirando o próton do oxigênio e assim fortalecendo a ligação deste com o enxofre, pois a otimização dos produtos revelou que o próton do etanol é transferido ao nitrogênio quinolinico. Os índices de ligação de Wiberg mostram que existe uma interação entre o próton H(1) e o nitrogênio quinolinico N(3) nos intermediários 4a e 4b, o que pode estar facilitando a saída do éster de sulfato. O mesmo não ocorre com o intermediário derivado da tosildrazida (4c), o que talvez explique a dificuldade nos cálculos com esse derivado, bem como a quase total ausência de azina na reação do p-metoxi-benzaldeído com a tosildrazida.

No caso da saída do grupo arilsulfínico (ArSO<sub>2</sub>) depois da desidratação, a reação também ocorre de modo semelhante a uma reação de substituição nucleofílica bimolecular (S<sub>N</sub>2) sobre o átomo de enxofre, através de um estado de transição em que o enxofre está pentacoordenado. Nesse caso, a substituição sobre o enxofre não chega a formar um éster, mas um complexo do grupo arilsulfínico com uma molécula de etanol em que H(2) não é transferido para o nitrogênio quinolinico.

Não foi possível calcular as energias para a desprotonação das sulfonilidrazonas pelas respectivas sulfonilidrazidas. Suspeitava-se que o cálculo das ordens de ligação pudesse fornecer estimativas sobre as energias de ativação para a desprotonação, mas isso não aconteceu, porque os índices da ligação N(2)-H para as sulfonilidrazonas são muito próximos entre si. Uma comparação dos índices da ligação N(2)-S entre as sulfonilidrazonas e seus respectivos ânions mostrou que a ligação se intensifica com a perda do próton. Esses resultados lançam dúvidas sobre a necessidade da desprotonação para que ocorra a saída do ânion arilsulfinato (ArSO<sub>2</sub><sup>-</sup>). As ínfimas diferenças nos índices das ordens de



ligação entre 3a, 3b e 3c e entre 14a, 14b e 14c parecem sugerir que há pouca influência do substituinte R<sub>1</sub> nesse mecanismo.

As menores barreiras de energia calculadas foram as do mecanismo que leva à sulfonilidrazona. Entre os possíveis mecanismos para a formação de azina, o mais provável é o ataque nucleofílico de N(2) da sulfonilidrazida ao grupo carbonila dos benzaldeídos. De acordo com os valores das barreiras de energia, a seqüência 1 → 4 → 5 do esquema 4.8, em que a saída do grupo arilsulfínico ocorre antes da desidratação, é a mais coerente com os dados experimentais (menor barreira para a formação da carbinolamina metoxilada), porém a seqüência 1 → 4 → 6 (esquema 4.8), em que a saída do grupo arilsulfínico ocorre depois da desidratação, é a mais provável porque a desidratação possui uma barreira menor e é praticamente irreversível.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANAND, N. **Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery**, in: *M.E. Wolff (Ed.), Therapeutic Agents*, fifth ed., J Wiley & Sons, New York, **1996**, v. 2, pp. 527–544.

ANDERSEN, K.K.; CHUMPRADIT, S.; MCINTYRE, D.J. **Endocyclic Nucleophilic Substitution at Tetracoordinate Sulfur(VI)**. *J. Org. Chem.*, n. 53, pp. 4667-4675, **1988**.

ATICI, O. **Decomposition of cyclohexyl phenyl ketone via their polymeric sulfonyl hydrazones and tosyl hydrazones**. *Reactive & Functional Polymers*. n. 34, pp. 175-182, **1997**.

BARTON, D.H.R.; O'BRIEN, R.E.; STERNHELL, S. **A new reaction of hydrazones**. *Journal of the Chemical Society*, pp. 470-476, **1962**.

BILLINGS, E. **Molecular Modelling and Drug Design** in: *Foye's principles of medicinal chemistry*. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, c**2002**, 1114p.

CAREY, F.A.; SUNDBERG, R.J. *Advanced Organic Chemistry Part A: Structure and Mechanisms*. 5<sup>th</sup> ed. Springer: New York, **2007**.

CHIARADIA, L.D.; DOS SANTOS, R.; VITOR, C.E.; VIEIRA, A.A.; LEAL, P.C.; NUNES, R.J.; CALIXTO, J.B.; YUNES, R.A. **Synthesis and pharmacological activity of chalcones derived from 2,4,6-trimethoxyacetophenone in RAW 264.7 cells stimulated by LPS: Quantitative structure activity relationships**. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. n. 16, pp. 658–667, **2008**.

CHIARADIA, L.D. **Obtenção de chalconas sintéticas com potencial atividade biológica.** *Dissertação de Mestrado em Química.* Programa de Pós-Graduação em Química, UFSC. Florianópolis, SC, **2006.** 198 f.

CHOHAN, Z.H.; SHAIKH, A.U.; RAUF, A.; SUPURAN, C.T. **Antibacterial, antifungal and cytotoxic properties of novel N-substituted sulfonamides from 4-hydroxycoumarin.** *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* n. 21, pp. 741–748, **2006.**

CRAMER, C.J. *Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models.* Chichester: John Wiley & Sons, **2002.**

CRONIN, M.T.D.; SCHULTZ, T.W. **Pitfalls in QSAR.** *J. Mol. Struct. (Theochem)*, v. 622, p. 39-51, **2003.**

DE OLIVEIRA, D.B.; GAUDIO, A.C. **BuildQSAR: a new computer program for QSAR analysis.** *Quant. Struct.-Act. Relat.* n. 19, pp. 599–601, **2000.**

DEWAR, M.J.S.; ZOEIBISCH, E.G.; HEALY, E.F.; STEWART, J.J.P. **AM1: A New General Purpose Quantum Mechanical Molecular Model.** *J. Am. Chem. Soc.* n. 107, pp. 3902-3909, **1985.**

FERREIRA, M.M.; MONTANARI, C.A.; GAUDIO, A.C. **Seleção de Variáveis em QSAR.** *Quím. Nova*, v. 25, n. 3, p. 439-448, **2002.**

FORESMAN, J.B.; FRISCH, Æ. *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods.* Pittsburg: Gaussian Inc., **1998.**

FORESMAN, J.B.; FRISCH, Æ. *Gaussian User's Reference*, **2003.**

FRISCH, M.J., G.E.S.H.B. S.G.W. TRUCKS, M.A. ROBB, J.R. CHEESEMAN, J.A. MONTGOMERY, JR., T. VREVEN, K.N. KUDIN, J.C. BURANT, J.M. MILLAM, S.S. IYENGAR, J. TOMASI, V. BARONE, B. MENNUCCI, M. COSSI, G. SCALMANI, N. REGA, G.A. PETERSSON, H. NAKATSUJI, M. HADA, M. EHARA, K. TOYOTA, R. FUKUDA, J. HASEGAWA, M. ISHIDA, T. NAKAJIMA, Y. HONDA, O. KITAO, H. NAKAI, M. KLENE, X. LI, J.E. KNOX, H.P. HRATCHIAN, J.B. CROSS, V. BAKKEN, C. ADAMO, J. JARAMILLO, R. GOMPERTS, R.E. STRATMANN, O. YAZYEV, A.J. AUSTIN, R. CAMMI, C. POMELLI, J.W. OCHTERSKI, P.Y. AYALA, K. MOROKUMA, G.A. VOTH, P. SALVADOR, J.J. DANNENBERG, V.G. ZAKRZEWSKI, S. DAPPRICH, A.D. DANIELS, M.C. STRAIN, O. FARKAS, D.K. MALICK, A.D. RABUCK, K. RAGHAVACHARI, J.B. FORESMAN, J.V. ORTIZ, Q. CUI, A.G. BABOUL, S. CLIFFORD, J. CIOSLOWSKI, B.B. STEFANOV, G. LIU, A. LIASHENKO, P. PISKORZ, I. KOMAROMI, R.L. MARTIN, D.J. FOX, T. KEITH, M.A. AL-LAHAM, C.Y. PENG, A. NANAYAKKARA, M. CHALLACOMBE, P.M.W. GILL, B. JOHNSON, W. CHEN, M.W. WONG, C. GONZALEZ, AND J.A. POPLER. GAUSSIAN 03, Revision E.02, Vol. Gaussian, Inc., Wallingford, CT, **2004**.

FUKUI, K. **The Path of Chemical Reactions – The IRC Approach.** *Accounts of Chemical Research.* v. 14, n.12, pp.363-368, **1981**.

GALEAZZI, R.; MARUCCHINI, C.; ORENA, M.; ZADRA, C. **Molecular structure and Stereoelectronic Properties of Herbicide Sulphonylureas.** *Bioorg. Med. Chem.* n. 10, pp. 1019-1025, **2002**.

GALEAZZI, R.; MARUCCHINI, C.; ORENA, M.; ZADRA, C. **Stereoelectronic properties and activity of some imidazolinone herbicides: a computational approach.** *J. Mol. Struct. (Theochem)*, v. 640, p. 191-200, **2003**.

GAUDIO, A.C.; ZANDONADE, E. **Proposição, validação e análise dos modelos que correlacionam estrutura química e atividade biológica.** *Quim. Nova*, v. 24, n. 5, p. 658-671, **2001**.

GAUSSVIEW 3.0. Gaussian, Inc. Pittsburgh PA 15106 USA.  
Semichem, Inc. Copyright (c) 2000-2003.

GONZALEZ, C.; SCHLEGEL, H.B. **Reaction Path Following in Mass-Weighted Internal Coordinates.** *J. Phys. Chem.* n. 94, pp. 5523-5527, 1990.

HERENCIA, F.; FERRÁNDIZ, M. L.; UBEDA, A.; GUILLÉN, I.; DOMÍNGUEZ, J.N.; CHARRIS, J. E.; LOBO, G. M.; ALCARAZ, M. J. **Novel anti-inflammatory chalcone derivatives inhibit the induction of nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in mouse peritoneal macrophages.** *FEBS Letters*, v. 453, p. 129-134, 1999.

JENCKS, W.P. **General Acid-Base Catalysis of Complex Reactions in Water.** *Chem. Rev.* v. 72, n. 6, pp. 705-718, 1972.

KARELSON, M.; LOBANOV, V.S.; KATRITZKY, A.R. **Quantum-chemical descriptors in QSAR/QSPR studies.** *Chem. Rev.*, v. 96, p. 1027-1043, 1996.

KO, H. H.; TSAO, L. Y.; YU, K. L.; LIU, C. T.; WANG, J. P.; LIN, C. N. **Structure-Activity Relationship Studies on Chalcone Derivatives: The Potent Inhibition of Chemical Mediators Release.** *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, v. 11, p. 105-111, 2003.

KOLB, V.M.; KUFFEL, A.C.; SPIWEK, H.O.; JANOTA, T.E. **On mechanism of formation of azines from hydrazones.** *J. Org. Chem.*, n. 11, pp. 2771-75, 1989.

KUBINYI, H. **QSAR: Hansch Analysis and Related Approaches.** In: *Methods and Principles in Medicinal Chemistry.* R.Mannhold, P. Krogsgaard-Larsen e H. Timmerman Eds. v. 1, VCH: Weinheim, 1993.

LIMA, L.M.; AMARANTE, E.G.; MIRANDA, A.L.P.; FRAGA, C.A.M.; BARREIRO, E.J. **Synthesis and Antinociceptive Profile of Novel Acidic Sulphonylhydrazone Derivatives From Natural Safrole.** *Pharm. Pharmacol. Commun.* n. 5, pp. 673–678, **1999**.

LOWE, J. P. *Quantum Chemistry*. 2<sup>nd</sup> ed. San Diego: Academic Press, **1993**. 711 p.

MCQUARRIE, D. A.; SIMON, J. D. *Physical chemistry: a molecular approach*. Sausalito: University Science Books, c**1997**.1270p.

METROPOLIS, N.; ROSENBLUTH, A.W.; ROSENBLUTH; M.N.; TELLER, A.H.; TELLER, E. **Equation of state calculations by fast computing machines.** *J. Chem. Phys.* n. 21, pp. 1087-92, **1953**.

NAKAYAMA, A.; HAGIWARA, K.; HASHIMOTO, S.; SHIMODA, S. **QSAR of fungicidal  $\Delta^3$ -1,2,4-Thiadiazolines: reactivity-activity correlation of SH-Inhibitors.** *Quant. Struct.-Act. Relat.*, v. 12, p. 251-255, **1993**.

NAMBA, K.; SHOJI, I.; NISHIZAWA, M.; TANINO, K. **4-Aminopyridine Catalyzed Direct and Regioselective Acylation of N-Tosylhydrazide.** *Org. Lett.*, v. 11, n. 21, pp. 4970-4973, **2009**.

OLIVEIRA, K.N.; NUNES, R.J. **Synthesis and Characterization of Benzenesulfonyl Hydrazones and Benzenesulfonamides.** *Synthetic Communications*. v. 36, n. 22, pp. 3401-3409, **2006**.

OLIVEIRA, K.N. **Síntese de sulfonamidas e sulfonilidrazonas e avaliação de suas propriedades terapêuticas.** *Tese de Doutorado em Química*. Programa de Pós-Graduação em Química, UFSC. Florianópolis, SC, **2009**. 1 v.

ORIGIN®, Microcal™, Release 7.0, Microcal Software, Inc. Northampton, MA, **2002**.

PENG, C.; AYALA, P.Y.; SCHLEGEL, H.B.; FRISCH, M.J. **Using redundant internal coordinates to optimize geometries and transition states.** *J. Comp. Chem.* n. 17, p. 49, **1996**.

PENG, C.; SCHLEGEL, H.B. **Combining synchronous transit and quasi-Newton methods to find transition states.** *Israel J. Chem.* n. 33, p. 449, **1994**.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M; MOORE, P. K. *Farmacologia.* 5 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, **2004**. Cap. 15, p. 246-275.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M; MOORE, P. K. *Farmacologia.* 5 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, **2004**. Cap. 14, p. 136-242.

ROOTHAAN, C.C.J. **New Developments in Molecular Orbital Theory.** *Reviews of Modern Physics.* v. 23, n. 2, pp. 69-89, **1951**.

SANTOS, R.; KUHNEN, C.A.; YUNES, R.A. **Molecular Structure and QSAR Study on Antispasmodic Activity of some Xanthoxyline Derivatives.** *Arch. Pharm.Chem.Life Sci.* n. 339, pp. 227-237, **2006**.

SANTOS, R. **Estudo teórico baseado em cálculos semi-empíricos da atividade antiespasmódica de derivados da xantoxilina.** *Dissertação de Mestrado em Química.* Programa de Pós-Graduação em Química, UFSC. Florianópolis, **2005**. 97 f.



SHASTIN, A.V., KOROTCHENKO, V.N., NENAJDENKO, V.G., BALENKOVA, E.S. **A Novel Synthetic Approach to Dichlorostyrenes.** *Tetrahedron*, 56, pp. 6557-6563, **2000**.

SIEMANN, S.; EVANOFF, D.P.; MARRONE, L.; CLARKE, A.J.; VISWANATHA, T.; DMITRIENKO, G.I. **Arylsulfonyl hydrazones as inhibitors of IMP-1 metallo- $\beta$ -lactamase.** *Antimicrob. Agents Chemother.* n. 46, pp. 2450–2457, **2002**.

SILVA, L.L.; OLIVEIRA, K.N.; NUNES, R.J. **Synthesis and characterization of chloromaleimidobenzenesulfonylhydrazones.** *Arkivoc.* n. 13, pp. 124-129, **2006**.

SMITH, M.B.; MARCH, J. *March's Advanced Organic Chemistry: reactions, mechanisms and structure.* 5<sup>th</sup> ed. New York: John Wiley & Sons, **2001**.

SPARTAN'04, Wavefunction Inc., Irvine, CA.

SUGINOME, H.; UCHIDA, T. **Monochromatic Light-induced Reactions of Benzophenone Hydrazones and the N-Acetyl Derivatives in Carbon Tetrachloride in the Presence of Oxygen.** *Bull. Chem. Soc. Jpn.* n. 53, pp. 3225-3231, **1980**.

TARKO, L.; SUPURAN, C.T. **QSAR studies for the inhibition of the transmembrane isozymes XII and XIV of human carbonic anhydrase with a series of sulfonamides.** *Bioorg. Med. Chem.* n. 15, pp. 5666–5671, **2007**.

WIBERG, K. **Application of the pople-santry-segal CNDO method to the cyclopropylcarbanyl and cyclobutyl cation and to bicyclobutane.** *Tetrahedron.* v. 24, pp. 1083-1096, **1968**.

WINUM, J.Y.; THIRY, A.; ELCHEIKH, K.; DOGNE, J.M.; MONTERO, J.L.; VULLO, D.; SCOZZAFAVA, A.; MASEREEL, B.; SUPURAN, C.T. **Carbonic anhydrase inhibitors. Inhibition of isoforms I, II, IV, VA, VII, IX, and XIV with sulfonamides incorporating fructopyranose-thioureido tails.** *Bioorg. Med. Chem. Lett.* n. 17, pp. 2685–2691, **2007**.

WON, S. J.; LIU, C. T.; TSAO, L. T.; WENG, J. R.; KO, H. H.; WANG, J. P.; LIN, C.N. **Synthetic chalcones as potential anti-inflammatory and cancer chemopreventive agents.** *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 40, p. 103-112, **2005**.

ZHAI, L.; BLOM, J.; CHEN, M.; CHRISTENSEN, S. B.; KHARAZMI, A. **The antileishmanial agent licochalcone A interferes with the function of parasite mitochondria.** *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 39, n. 12, p. 2742-2748, **1995**.

ZIMMER, H.; BENJAMIN, B.H.; GERLACH, E.H.; FRY, K.; PRONAY, A.C.; SCHMANK, H. **Synthesis and Antibacterial Activity of Some 4-Substituted Benzenesulfonylhydrazones.** *J. Org. Chem.* n. 24, pp. 1667–1673, **1959**.

## ANEXOS

**Quadro 1A – Análise da variância (ANOVA) do modelo de regressão linear múltipla.**

| Fonte     | <sup>a</sup> <i>df</i> | <sup>b</sup> <i>SS</i>         | <sup>c</sup> <i>MS</i>    |                           |
|-----------|------------------------|--------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Regressão | $k$                    | $\sum (\hat{Y}_i - \bar{Y})^2$ | $SS_{reg}/df_{reg}$       | $F = MS_{reg}/s^2$        |
| Resíduo   | $n - k - 1$            | $\sum (Y_i - \hat{Y}_i)^2$     | $s^2 = SS_{res}/df_{res}$ | $R^2 = SS_{reg}/SS_{tot}$ |
| Total     | $n - 1$                | $\sum (Y_i - \bar{Y})^2$       | $SS_{tot}/df_{tot}$       |                           |

$Y$  = valor observado (obtido experimentalmente);

$\hat{Y}$  = valor previsto (calculado com a equação);

$\bar{Y}$  = média global dos valores de  $Y$ ;

<sup>a</sup>*df* = Graus de liberdade (*degrees of freedom*);

<sup>b</sup>*SS* = Soma dos quadrados (*sum of squares*);

<sup>c</sup>*MS* = Média da soma dos quadrados (*mean square*).



Tabela 1A – Valores de  $F(v_1, v_2)$  referentes a um nível de confiança de 95%.

|          | $v_1 =$ graus de liberdade do numerador |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      | $\infty$ |
|----------|---|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|----------|
|          | 1                                       | 2    | 3    | 4    | 5    | 6    | 7    | 8    | 9    | 10   | 12   | 15   | 20   | 24   | 30   | 40   | 60   | 120  |      |          |
| 1        | 161                                     | 200  | 216  | 225  | 230  | 234  | 237  | 239  | 241  | 242  | 244  | 246  | 248  | 249  | 250  | 251  | 252  | 253  | 254  |          |
| 2        | 185                                     | 190  | 192  | 193  | 193  | 193  | 194  | 194  | 194  | 194  | 194  | 194  | 194  | 194  | 19,5 | 19,5 | 19,5 | 19,5 | 19,5 |          |
| 3        | 10,1                                    | 9,55 | 9,28 | 9,12 | 9,01 | 8,94 | 8,89 | 8,85 | 8,81 | 8,79 | 8,74 | 8,70 | 8,66 | 8,64 | 8,62 | 8,59 | 8,57 | 8,55 | 8,53 |          |
| 4        | 7,71                                    | 6,94 | 6,59 | 6,39 | 6,26 | 6,16 | 6,09 | 6,04 | 6,00 | 5,96 | 5,91 | 5,86 | 5,80 | 5,77 | 5,75 | 5,72 | 5,69 | 5,66 | 5,63 |          |
| 5        | 6,61                                    | 5,79 | 5,41 | 5,19 | 5,05 | 4,95 | 4,88 | 4,82 | 4,77 | 4,74 | 4,68 | 4,62 | 4,56 | 4,53 | 4,50 | 4,46 | 4,43 | 4,40 | 4,37 |          |
| 6        | 5,99                                    | 5,14 | 4,76 | 4,53 | 4,39 | 4,28 | 4,21 | 4,15 | 4,10 | 4,06 | 4,00 | 3,94 | 3,87 | 3,84 | 3,81 | 3,77 | 3,74 | 3,70 | 3,67 |          |
| 7        | 5,59                                    | 4,74 | 4,35 | 4,12 | 3,97 | 3,87 | 3,79 | 3,73 | 3,68 | 3,64 | 3,57 | 3,51 | 3,44 | 3,41 | 3,38 | 3,34 | 3,30 | 3,27 | 3,23 |          |
| 8        | 5,32                                    | 4,46 | 4,07 | 3,84 | 3,69 | 3,58 | 3,50 | 3,44 | 3,39 | 3,35 | 3,28 | 3,22 | 3,15 | 3,12 | 3,08 | 3,04 | 3,01 | 2,97 | 2,93 |          |
| 9        | 5,12                                    | 4,26 | 3,86 | 3,63 | 3,48 | 3,37 | 3,29 | 3,23 | 3,18 | 3,14 | 3,07 | 3,01 | 2,94 | 2,90 | 2,86 | 2,83 | 2,79 | 2,75 | 2,71 |          |
| 10       | 4,96                                    | 4,10 | 3,71 | 3,48 | 3,33 | 3,22 | 3,14 | 3,07 | 3,02 | 2,98 | 2,91 | 2,85 | 2,77 | 2,74 | 2,70 | 2,66 | 2,62 | 2,58 | 2,54 |          |
| 11       | 4,84                                    | 3,98 | 3,59 | 3,36 | 3,20 | 3,09 | 3,01 | 2,95 | 2,90 | 2,85 | 2,79 | 2,72 | 2,65 | 2,61 | 2,57 | 2,53 | 2,49 | 2,45 | 2,40 |          |
| 12       | 4,75                                    | 3,89 | 3,49 | 3,26 | 3,11 | 3,00 | 2,91 | 2,85 | 2,80 | 2,75 | 2,69 | 2,62 | 2,54 | 2,51 | 2,47 | 2,43 | 2,38 | 2,34 | 2,30 |          |
| 13       | 4,67                                    | 3,81 | 3,41 | 3,18 | 3,03 | 2,92 | 2,83 | 2,77 | 2,71 | 2,67 | 2,60 | 2,53 | 2,46 | 2,42 | 2,38 | 2,34 | 2,30 | 2,25 | 2,21 |          |
| 14       | 4,60                                    | 3,74 | 3,34 | 3,11 | 2,96 | 2,85 | 2,76 | 2,70 | 2,65 | 2,60 | 2,53 | 2,46 | 2,39 | 2,35 | 2,31 | 2,27 | 2,22 | 2,18 | 2,13 |          |
| 15       | 4,54                                    | 3,68 | 3,29 | 3,06 | 2,90 | 2,79 | 2,71 | 2,64 | 2,59 | 2,54 | 2,48 | 2,40 | 2,33 | 2,29 | 2,25 | 2,20 | 2,16 | 2,11 | 2,07 |          |
| 16       | 4,49                                    | 3,63 | 3,24 | 3,01 | 2,85 | 2,74 | 2,66 | 2,59 | 2,54 | 2,49 | 2,42 | 2,35 | 2,28 | 2,24 | 2,19 | 2,15 | 2,11 | 2,06 | 2,01 |          |
| 17       | 4,45                                    | 3,59 | 3,20 | 2,96 | 2,81 | 2,70 | 2,61 | 2,55 | 2,49 | 2,45 | 2,38 | 2,31 | 2,23 | 2,19 | 2,15 | 2,10 | 2,06 | 2,01 | 1,96 |          |
| 18       | 4,41                                    | 3,55 | 3,16 | 2,93 | 2,77 | 2,66 | 2,58 | 2,51 | 2,46 | 2,41 | 2,34 | 2,27 | 2,19 | 2,15 | 2,11 | 2,06 | 2,02 | 1,97 | 1,92 |          |
| 19       | 4,38                                    | 3,52 | 3,13 | 2,90 | 2,74 | 2,63 | 2,54 | 2,48 | 2,42 | 2,38 | 2,31 | 2,23 | 2,16 | 2,11 | 2,07 | 2,03 | 1,98 | 1,93 | 1,88 |          |
| 20       | 4,35                                    | 3,49 | 3,10 | 2,87 | 2,71 | 2,60 | 2,51 | 2,45 | 2,39 | 2,35 | 2,28 | 2,20 | 2,12 | 2,08 | 2,04 | 1,99 | 1,95 | 1,90 | 1,84 |          |
| 21       | 4,32                                    | 3,47 | 3,07 | 2,84 | 2,68 | 2,57 | 2,49 | 2,42 | 2,37 | 2,32 | 2,25 | 2,18 | 2,10 | 2,05 | 2,01 | 1,96 | 1,92 | 1,87 | 1,81 |          |
| 22       | 4,30                                    | 3,44 | 3,05 | 2,82 | 2,66 | 2,55 | 2,46 | 2,40 | 2,34 | 2,30 | 2,23 | 2,15 | 2,07 | 2,03 | 1,98 | 1,94 | 1,89 | 1,84 | 1,78 |          |
| 23       | 4,28                                    | 3,42 | 3,03 | 2,80 | 2,64 | 2,53 | 2,44 | 2,37 | 2,32 | 2,27 | 2,20 | 2,13 | 2,05 | 2,01 | 1,96 | 1,91 | 1,86 | 1,81 | 1,76 |          |
| 24       | 4,26                                    | 3,40 | 3,01 | 2,78 | 2,62 | 2,51 | 2,42 | 2,36 | 2,30 | 2,25 | 2,18 | 2,11 | 2,03 | 1,98 | 1,94 | 1,89 | 1,84 | 1,79 | 1,73 |          |
| 25       | 4,24                                    | 3,39 | 2,99 | 2,76 | 2,60 | 2,49 | 2,40 | 2,34 | 2,28 | 2,24 | 2,16 | 2,09 | 2,01 | 1,96 | 1,92 | 1,87 | 1,82 | 1,77 | 1,71 |          |
| 30       | 4,17                                    | 3,32 | 2,92 | 2,69 | 2,53 | 2,42 | 2,33 | 2,27 | 2,21 | 2,16 | 2,09 | 2,01 | 1,93 | 1,89 | 1,84 | 1,79 | 1,74 | 1,68 | 1,62 |          |
| 40       | 4,08                                    | 3,25 | 2,84 | 2,61 | 2,45 | 2,34 | 2,25 | 2,18 | 2,12 | 2,08 | 2,00 | 1,92 | 1,84 | 1,79 | 1,74 | 1,69 | 1,64 | 1,58 | 1,51 |          |
| 60       | 4,00                                    | 3,15 | 2,76 | 2,53 | 2,37 | 2,25 | 2,17 | 2,10 | 2,04 | 1,99 | 1,92 | 1,84 | 1,75 | 1,70 | 1,65 | 1,59 | 1,53 | 1,47 | 1,39 |          |
| 120      | 3,92                                    | 3,07 | 2,68 | 2,45 | 2,29 | 2,18 | 2,09 | 2,02 | 1,96 | 1,91 | 1,83 | 1,75 | 1,66 | 1,61 | 1,55 | 1,50 | 1,43 | 1,35 | 1,25 |          |
| $\infty$ | 3,84                                    | 3,00 | 2,60 | 2,37 | 2,21 | 2,10 | 2,01 | 1,94 | 1,88 | 1,83 | 1,75 | 1,67 | 1,57 | 1,52 | 1,46 | 1,39 | 1,32 | 1,22 | 1,00 |          |

 $v_2 =$  graus de liberdade do denominador