



UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS

INSTITUTO DE CIENCIAS EXATAS

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

A INFLUÊNCIA DOS SUBSTITUINTES NAS PROPRIEDADES
ESPECTROSCÓPICAS, ELETRÔNICAS E FARMACÊUTICAS DE
ALCALOIDES DO TIPO 7,7-DIMETILAPORFÍNICOS

ADJANE DALVANA SAMPAIO GATO

MANAUS

2024

ADJANE DALVANA SAMPAIO GATO

A INFLUÊNCIA DOS SUBSTITUINTES NAS PROPRIEDADES
ESPECTROSCÓPICAS, ELETRÔNICAS E FARMACÊUTICAS DE
ALCALOIDES DO TIPO 7,7-DIMETILAPORFÍNICOS

Tese de doutorado apresentada ao curso de Pós-Graduação em Química (PPGQ) da Universidade Federal do Amazonas, como requisito para obtenção do título de Doutora em Química, área de concentração Química de Materiais e Interfaces.

ORIENTADOR: PROF. DR. KELSON MOTA TEIXEIRA DE OLIVEIRA

MANAUS

2024

Ficha Catalográfica

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

G261i Gato, Adjane Dalvana Sampaio
A influência dos substituintes nas propriedades espectroscópicas, eletrônicas e farmacêuticas de alcaloides do tipo 7,7-dimetilaporfínicos / Adjane Dalvana Sampaio Gato . 2024
178 f.: il. color; 31 cm.

Orientador: Kelson Mota Teixeira de Oliveira
Tese (Doutorado em Química) - Universidade Federal do Amazonas.

1. Alcaloides 7,7-dimetilaporfínicos. 2. dft. 3. Docking molecular.
4. Energia livre por MM/PBSA. I. Oliveira, Kelson Mota Teixeira de.
II. Universidade Federal do Amazonas III. Título

ADJANE DALVANA SAMPAIO GATO

A INFLUÊNCIA DOS SUBSTITUINTES NAS PROPRIEDADES
ESPECTROSCÓPICAS, ELETRÔNICAS E FARMACÊUTICAS DE
ALCALOIDES DO TIPO 7,7-DIMETILAPORFÍNICOS

Tese de doutorado apresentada ao curso de Pós-Graduação em Química (PPGQ) da Universidade Federal do Amazonas, como requisito para obtenção do título de Doutora em Química, área de concentração Química de Materiais e Interfaces.

Aprovado em 09 de abril de 2024.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Kelson Mota Teixeira de Oliveira (PPGQ/UFAM)

Prof. Dr. Emmanoel Vilaça Costa (PPGQ/UFAM)

Prof^a. Dra. Rita de Cássia Saraiva Nunomura (PPGQ/UFAM)

Prof. Dr. Puspitapallab Chauduri (DF/UFAM)

Prof^a. Dra. Cíntia Beatriz de Oliveira (UFRPE)

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Exemplos de alcaloides verdadeiros.	18
Figura 2. Exemplos de protoalcaloides.....	18
Figura 3. Exemplos de pseudoalcaloides.....	18
Figura 4. Fórmula estrutural dos dez alcaloides estudados nesse trabalho: 3-metoxi-demetoxiguadiscina (E1), demetoxiguadiscina (E2), guatteriscina (E3), 9-metoxiguatteriscina (E4), 3-metoxiguadiscina (E5), guatterfriesina (E6), 9-hidroxiguatteriscina (E7), 3-metoxiguadiscidina (E8), 9-hidroxiguatterfriesina (E9) e 6,6a-dehidroguatteriosciscina (E10).....	20
Figura 5. Volume anual geral de publicações DFT desde 1980. FONTE: Adaptada de HAUNSCHILD, et al., 2016.....	28
Figura 6. Publicações DFT em termos de tópicos de pesquisa. FONTE: Adaptado de HAUNSCHILD, et al., 2016.....	28
Figura 7. Publicações DFT em termos de investigação de compostos contendo certos elementos. FONTE: Adaptado de HAUNSCHILD, et al., 2016.	29
Figura 8. Estruturas otimizadas (em cima) e mapas de potencial eletrostático (em baixo) para as moléculas E1, E2 e E3.	47
Figura 9. Estruturas otimizadas (em cima) e mapas de potencial eletrostático (em baixo) para as moléculas E4 e E5.	47
Figura 10. Orbitais HOMO/LUMO e energia para E1, E2 e E3.....	56
Figura 11. Orbitais HOMO/LUMO e energia para E4 e E5.	56
Figura 12. Espectro de infravermelho calculado para a molécula E1 (verde) em comparação com o espectro experimental (preto).	58
Figura 13. Espectro de infravermelho calculado para a molécula E2 (verde) em comparação com o espectro experimental (preto).	60
Figura 14. Espectro de infravermelho calculado para a molécula E3 (verde) em comparação com o espectro experimental (preto).	62
Figura 15. Espectro de infravermelho calculado para a molécula E4 (verde) em comparação com o espectro experimental (preto).	64
Figura 16. Espectro de infravermelho calculado para a molécula E5 (verde) em comparação com o espectro experimental (preto).	66
Figura 17. Espectro de UV-Vis calculado para a molécula E1 (verde) em comparação com o experimental (preto).	67
Figura 18. Espectro de UV-Vis calculado para a molécula E2 (verde) em comparação com o experimental (preto).	69

Figura 19. Espectro de UV-Vis calculado para a molécula E3 (verde) em comparação com o experimental (preto).....	70
Figura 20. Espectro de UV-Vis calculado para a molécula E4 (verde) em comparação com o experimental (preto).....	71
Figura 21. Espectro de UV-Vis calculado para a molécula E5 (verde) em comparação com o experimental (preto).....	72
Figura 22. Docking e interações da molécula E1 no sítio ativo da <i>C. albicans</i> dihidrofolato redutase.....	87
Figura 23. Docking e interações da molécula E2 no sítio ativo da <i>C. albicans</i> dihidrofolato redutase.....	88
Figura 24. Docking e interações da molécula E3 no sítio ativo da <i>C. albicans</i> dihidrofolato redutase.....	88
Figura 25. Docking e interações da molécula E4 no sítio ativo da <i>C. albicans</i> dihidrofolato redutase.....	89
Figura 26. Docking e interações da molécula E5 no sítio ativo da <i>C. albicans</i> dihidrofolato redutase.....	89
Figura 27. Docking e interações da molécula E1 no sítio ativo da Topoisomerase I-DNA humana.....	91
Figura 28. Docking e interações da molécula E2 no sítio ativo da Topoisomerase I-DNA humana.....	91
Figura 29. Docking e interações da molécula E3 no sítio ativo da Topoisomerase I-DNA humana.....	92
Figura 30. Docking e interações da molécula E4 no sítio ativo da Topoisomerase I-DNA humana.....	92
Figura 31. Docking e interações da molécula E5 no sítio ativo da Topoisomerase I-DNA humana.....	93
Figura 32. Docking e interações da molécula E1 no sítio ativo da acetilcolinesterase.....	94
Figura 33. Docking e interações da molécula E2 no sítio ativo da acetilcolinesterase.....	95
Figura 34. Docking e interações da molécula E3 no sítio ativo da acetilcolinesterase.....	95
Figura 35. Docking e interações da molécula E4 no sítio ativo da acetilcolinesterase.....	96
Figura 36. Docking e interações da molécula E5 no sítio ativo da acetilcolinesterase.....	96
Figura 37. Docking e interações da molécula E1 no sítio ativo da spike SARS-CoV-2.	98
Figura 38. Docking e interações da molécula E2 no sítio ativo da spike SARS-CoV-2.	99
Figura 39. Docking e interações da molécula E3 no sítio ativo da spike SARS-CoV-2.	99
Figura 40. Docking e interações da molécula E4 no sítio ativo da spike SARS-CoV-2.	100
Figura 41. Docking e interações da molécula E5 no sítio ativo da spike SARS-CoV-2.	100
Figura 42. Estruturas otimizadas (em cima) e mapas de potencial eletrostático (em baixo) para as moléculas E6, E9 e E10.	107

Figura 43. Orbitais HOMO/LUMO e energia para E6, E9 e E10.....	111
Figura 44. Espectro teórico de infravermelho para o monômero (verde) e o dímero (azul) calculado para a molécula E6 em comparação com o espectro experimental (preto).	112
Figura 45. Espectro teórico de infravermelho para o monômero (verde) e o dímero (azul) calculado para a molécula E9 em comparação com o espectro experimental (preto).	114
Figura 46. Espectro teórico de infravermelho para o monômero (verde) e o dímero (azul) calculado para a molécula E10 em comparação com o espectro experimental (preto).	116
Figura 47. Espectro de UV-Vis calculado para a molécula E6 (verde) em comparação com o experimental (preto).	118
Figura 48. Espectro de UV-Vis calculado para a molécula E9 (verde) em comparação com o experimental (preto).	119
Figura 49. Espectro de UV-Vis calculado para a molécula E10 (verde) em comparação com o experimental (preto).	120
Figura 50. Docking e interações da molécula E6 no sítio ativo da <i>C. albicans</i> dihidrofolato redutase.	127
Figura 51. Docking e interações da molécula E9 no sítio ativo da <i>C. albicans</i> dihidrofolato redutase.	127
Figura 52. Docking e interações da molécula E10 no sítio ativo da <i>C. albicans</i> dihidrofolato redutase.	128
Figura 53. Docking e interações da molécula E6 no sítio ativo da Topoisomerase I-DNA humana.	129
Figura 54. Docking e interações da molécula E9 no sítio ativo da Topoisomerase I-DNA humana.	130
Figura 55. Docking e interações da molécula E10 no sítio ativo da Topoisomerase I-DNA humana.	130
Figura 56. Docking e interações da molécula E6 no sítio ativo da acetilcolinesterase.	131
Figura 57. Docking e interações da molécula E9 no sítio ativo da acetilcolinesterase.	132
Figura 58. Docking e interações da molécula E10 no sítio ativo da acetilcolinesterase.	132
Figura 59. Docking e interações da molécula E6 no sítio ativo da spike SARS-CoV-2.	133
Figura 60. Docking e interações da molécula E9 no sítio ativo da spike SARS-CoV-2.	134
Figura 61. Docking e interações da molécula E10 no sítio ativo da spike SARS-CoV-2.	134
Figura 62. Estruturas otimizadas (em cima) e mapas de potencial eletrostático (em baixo) para as moléculas E7 e E8.	137
Figura 63. Orbitais HOMO/LUMO e energia para E7 e E8.	140
Figura 64. Espectro teórico de infravermelho para o monômero (verde) e o dímero (azul) calculado para a molécula E7 em comparação com o espectro experimental (preto).	141

Figura 65. Espectro teórico de infravermelho para o monômero (verde) e o dímero (azul) calculado para a molécula E8 em comparação com o espectro experimental (preto).	143
Figura 66. Espectro de UV-Vis calculado para a molécula E7 (verde) em comparação com o experimental (preto).	145
Figura 67. Espectro de UV-Vis calculado para a molécula E8 (verde) em comparação com o experimental (preto).	146
Figura 68. Docking e interações da molécula E7 no sítio ativo da <i>C. albicans</i> dihidrofolato redutase.	151
Figura 69. Docking e interações da molécula E8 no sítio ativo da <i>C. albicans</i> dihidrofolato redutase.	152
Figura 70. Docking e interações da molécula E7 no sítio ativo da Topoisomerase I-DNA humana.	153
Figura 71. Docking e interações da molécula E8 no sítio ativo da Topoisomerase I-DNA humana.	153
Figura 72. Docking e interações da molécula E7 no sítio ativo da acetilcolinesterase.	154
Figura 73. Docking e interações da molécula E8 no sítio ativo da acetilcolinesterase.	155
Figura 74. Docking e interações da molécula E7 no sítio ativo da spike SARS-CoV-2.	156
Figura 75. Docking e interações da molécula E8 no sítio ativo da spike SARS-CoV-2.	156

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Coordenadas para os grids utilizados e valores de RMSD.	44
Tabela 2. Parâmetros geométricos teóricos obtidos para as estruturas E1 a E5 em comparação com o dado experimental para a (-)-N-acetilanonaína.	48
Tabela 3. Descritores de reatividade calculados para as estruturas E1 a E5.	55
Tabela 4. Atribuições de bandas de infravermelho obtidas usando DFT/B3LYP/6-311G (2d,p) em comparação com IR sólido e PED para E1.	58
Tabela 5. Atribuições de bandas de infravermelho obtidas usando DFT/B3LYP/6-311G (2d,p) em comparação com IR sólido e PED para E2.	60
Tabela 6. Atribuições de bandas de infravermelho obtidas usando DFT/B3LYP/6-311G (2d,p) em comparação com IR sólido e PED para E3.	62
Tabela 7. Atribuições de bandas de infravermelho obtidas usando DFT/B3LYP/6-311G (2d,p) em comparação com IR sólido e PED para E4.	64
Tabela 8. Atribuições de bandas de infravermelho obtidas usando DFT/B3LYP/6-311G (2d,p) em comparação com IR sólido e PED para E5.	66
Tabela 9. Resultados de NBO para E1.	74
Tabela 10. Resultados de NBO para E2.	75
Tabela 11. Resultados de NBO para E3.	76
Tabela 12. Resultados de NBO para E4.	78
Tabela 13. Resultados de NBO para E5.	79
Tabela 14. Propriedades não lineares ópticas para E1, E2 e E3.	83
Tabela 15. Propriedades não lineares ópticas para E4, E5 e E6.	84
Tabela 16. Energias livres de ligação obtidas por docking molecular para os alcaloides nos sítios das macromoléculas.	86
Tabela 17. Energias livres de ligação no sítio da topoisomerase I-DNA obtidas por MM/PBSA.	102
Tabela 18. . Energias livres de ligação no sítio da Spike SARS-CoV-2 obtidas por MM/PBSA.	103
Tabela 19. Energias livres de ligação no sítio da Cândida Albicans Dihidrofolato redutase obtidas por MM/PBSA.	104
Tabela 20. Energias livres de ligação no sítio da Acetilcolinesterase obtidas por MM/PBSA.	105
Tabela 21. Parâmetros geométricos teóricos obtidos para as estruturas E6 a E10 em comparação com o dado experimental para a (-)-N-acetilanonaína.	107

Tabela 22. Descritores de reatividade calculados para as estruturas E6 a E10.....	111
Tabela 23. Atribuições de bandas de infravermelho obtidas usando DFT/B3LYP/6-311G (2d,p) em comparação com IR sólido e PED para E6.....	112
Tabela 24. Atribuições de bandas de infravermelho obtidas usando DFT/B3LYP/6-311G (2d,p) em comparação com IR sólido e PED para E9.....	114
Tabela 25. Atribuições de bandas de infravermelho obtidas usando DFT/B3LYP/6-311G (2d,p) em comparação com IR sólido e PED para E10.....	116
Tabela 26. Resultados de NBO para E6.	120
Tabela 27. Resultados de NBO para E9.	122
Tabela 28. Resultados de NBO para E10.	123
Tabela 29. Propriedades não lineares ópticas para E6, E9 e E10.	124
Tabela 30. Atribuições de bandas de infravermelho obtidas usando DFT/B3LYP/6-311G (2d,p) em comparação com IR sólido e PED para E7.....	141
Tabela 31. Atribuições de bandas de infravermelho obtidas usando DFT/B3LYP/6-311G (2d,p) em comparação com IR sólido e PED para E8.....	143
Tabela 32. Resultados de NBO para E7.	146
Tabela 33. Resultados de NBO para E8.	148
Tabela 34. Propriedades não lineares ópticas para E7 e E8.....	149

LISTA DE ABREVIACÕES

ADTV	AutoDock Vina
B3LYP	Becke, <i>three parameter</i> , Lee-Yang-Parr
DFT	Teoria do Funcional de Densidade (<i>Density Functional Theory</i>)
HOMO	Orbital Ocupado de Maior Energia (<i>Highest Occupied Molecular Orbital</i>)
IV	Infravermelho
LUMO	Orbital Desocupado de Menor Energia (<i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>)
MEPs	Mapas de Potencial Eletrostático
MM/PBSA	Mecânica Molecular/Área de Superfície de Poisson-Boltzmann
NBO	Orbital de Ligação Natural (<i>Natural Bond Orbitals</i>)
NLO	Orbitais Não Lineares (<i>Nonlinear Orbitals</i>)
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RMSD	<i>root mean square deviation</i> (raíz do desvio quadrático médio)
TD-DFT	Teoria do Funcional de Densidade dependente do tempo
VMD	<i>Visual Molecular Dynamics</i>

RESUMO

O conhecimento disseminado ao longo das gerações de que plantas específicas possuem efeitos terapêuticos para doenças específicas gerou interesse científico no tocante à composição dessas plantas. Inerente a essa composição encontram-se os alcaloides, bases naturais com uma gama de utilidades farmacológicas. Dentre essas utilidades podemos citar propriedades antimicrobiana, antidepressiva, antimalárico, anticolinérgico, anestésico e vasodilatador. Tendo em vista as propriedades e aplicabilidades dos alcaloides, seu estudo ainda é um campo vasto em expansão. Neste contexto, está inserida a química teórica computacional que através do emprego de cálculos aliados à análise de dados experimentais já existentes (RMN, UV, IV e EM), tem se mostrado uma ferramenta que vem a somar aos estudos a respeito da estrutura e do comportamento espectral de tais moléculas. Por isso, a presente tese teve como objetivo caracterizar teoricamente (análises de comprimentos de ligação, MEPS, espectros teóricos de IV e UV, análises de HOMO/LUMO, NLO/NBO, estudo de *docking* molecular e análises de dinâmica molecular) dez alcaloides do tipo 7,7-dietilporfínicos que se diferenciam entre si pelos ligantes no seu esqueleto central e pela presença ou não do anel dióxido metileno, e observar a influência dos substituintes nas propriedades desses alcaloides. Nove dentre essas moléculas escolhidas só foram isoladas uma única vez e apresentam pouquíssimos dados na literatura, com uma imensa lacuna no tocante aos dados de química quântica molecular tornando esse estudo de extrema importância. A influência nas propriedades espectroscópicas foi analisada usando espectros teóricos de infravermelho e ultravioleta obtidos no software Gaussian 09 usando DFT e TD-DFT, respectivamente, e troca e correlação B3LYP funcional com o conjunto de bases 6-311G(2d,p). A influência nas propriedades eletrônicas foi analisada por ângulos e comprimentos de ligação, orbitais HOMO/LUMO e mapas de potencial eletrostático obtidos utilizando o mesmo nível teórico. As influências nos potenciais farmacológicos foram analisadas utilizando cálculos de *docking* molecular e análises de energia livre de ligação por MM/PBSA.

Palavras chave: Alcaloides 7,7-dimetilporfínicos; DFT; *Docking* molecular; Energia livre de ligação por MM/PBSA.

ABSTRACT

The knowledge disseminated over generations that specific plants have therapeutic effects for specific diseases generated scientific interest regarding the composition of these plants. Inherent to this composition are alkaloids, natural bases with a range of pharmacological uses. Among these uses we can mention antimicrobial, antidepressant, antimalarial, anticholinergic, anesthetic and vasodilatory properties. Considering the properties and applicability of alkaloids, their study is still a vast and expanding field. In this context, theoretical computational chemistry is inserted, which, using calculations combined with the analysis of existing experimental data (NMR, UV, IR and EM), has proven to be a tool that adds to studies relating to the structure and spectrum behavior of such molecules. Therefore, the present thesis aimed to theoretically characterize (bond length analyses, MEPs, theoretical IR and UV spectra, HOMO/LUMO, NLO/NBO analyses, molecular docking study and molecular dynamics analyses) ten alkaloids from type 7,7-diethylaporphinics that differ from each other by the ligands in their central skeleton and the presence or absence of the methylenedioxy ring and observe the influence of the substitutes on the properties of these alkaloids. Nine of these chosen molecules were only isolated once and present very little data in the literature, with a huge gap in molecular quantum chemistry data making this study extremely important. The influence on spectroscopic properties was analyzed using theoretical infrared and ultraviolet spectra obtained in Gaussian 09 software using DFT and TD-DFT, respectively, and B3LYP exchange and correlation functional with the 6-311G(2d,p) basis set. The influence on electronic properties was analyzed by bond angles and lengths, HOMO/LUMO orbitals and electrostatic potential maps obtained using the same theory level. The influences on pharmacological potentials were analyzed using molecular docking calculations and binding free energy analyzes by MM/PBSA.

Keywords: 7,7-dimethylaporphine alkaloids; DFT; Molecular docking; Binding free energy by MM/PBSA.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	17
1. OBJETIVOS.....	21
1.1. Geral	21
1.2. Específicos.....	21
2. REVISÃO DA LITERATURA	21
2.1. Considerações sobre a família <i>Annonaceae</i>	21
2.2. Alcaloides aporfínicos e seus subgrupos	23
2.2.1. Alcaloides 7,7-dimetilaporfínicos um breve resumo.....	24
2.3. Estudo teórico de moléculas e vantagens da Teoria do Funcional de Densidade (DFT) 25	
2.3.1. DFT e estudo teórico de moléculas.....	27
2.3.2. DFT: Definições matemáticas.....	29
2.3.2.1. O modelo Thomas-Fermi.....	30
2.3.2.2. Teoremas Hohenberg-Kohn.....	34
2.3.2.3. Equações de Khon-Sham	36
2.4. Descritores de reatividade	39
2.5. Mapas de potencial eletrostático.....	41
3. METODOLOGIA.....	42
3.1. Metodologia computacional	42
3.2. <i>Docking</i> molecular.....	42
3.3. Dinâmica Molecular	45
3.4. Cálculos de energia livre de ligação por MM/PBSA	45

4.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	46
4.1.	Quanto ao substituinte OCH ₃	46
4.1.1.	Parâmetros geométricos	46
4.1.2.	Mapas de potencial eletrostático	52
4.1.3.	Descritores de reatividade	54
4.1.4.	Análises de Infravermelho (IV)	56
4.1.5.	Análises de NBO (Natural Bond Orbital)	67
4.1.6.	Análises de efeitos ópticos não lineares (NLO)	80
4.1.7.	Resultados de docking molecular	85
4.1.8.	Energias livres de ligação por MM/PBSA	100
4.2.	Quanto ao substituinte OH	106
4.2.1.	Parâmetros geométricos	106
4.2.2.	Mapas de potencial eletrostático	109
4.2.3.	Descritores de reatividade	110
4.2.4.	Análises de Infravermelho (IV)	111
4.2.5.	Análises de NBO (Natural Bond Orbital)	117
4.2.6.	Análises de efeitos ópticos não lineares (NLO)	124
4.2.7.	Resultados de docking molecular	125
4.2.8.	Energias livres de ligação por MM/PBSA	134
4.3.	Quanto à presença do anel dióxido metileno nas posições 1 e 2	137

4.3.1.	Parâmetros geométricos	137
4.3.2.	Mapas de pontencial eletrostático	138
4.3.3.	Descritores de reatividade	139
4.3.4.	Análises de Infravermelho (IV)	140
4.3.5.	Análises de NBO (Natural Bond Orbital)	144
4.3.6.	Análises de efeitos ópticos não lineares (NLO)	149
4.3.7.	Resultados de docking molecular	150
4.3.8.	Energias livres de ligação por MM/PBSA	157
CONSIDERAÇÕES FINAIS		159
REFERÊNCIAS		161

INTRODUÇÃO

É de conhecimento público que existem plantas que são eficazes no auxílio de tratamento e, às vezes, até na cura de doenças. Existem plantas para curar enjoo, cicatrizar feridas e alguns chás que até são utilizados no tratamento de cânceres (Caetano et al., 2015; Carneiro et al., 2014; DA SILVA et al., 2012). Mesmo que para as pessoas que utilizam essas opções terapêuticas a composição química das plantas medicinais seja desconhecida, os resultados observados com o tempo atraíram a atenção de químicos experientes e se deu início a uma área da química que continua a crescer: a investigação de compostos com potencial farmacológico. Isso porque foi descoberto que as plantas possuíam substâncias que são hoje a matéria prima de fármacos amplamente utilizados no tratamento de diversas doenças (Rodrigues et al., 2010; Silva and Cechinel Filho, 2002; Silva et al., 2015).

Dentre essas substâncias encontram-se os alcaloides, que são bases naturais com uma gama de utilidades farmacológicas os quais podem ser classificados em alcaloides verdadeiros, protoalcaloides e pseudoalcaloides. Os alcaloides verdadeiros apresentam um nitrogênio cíclico e são derivados de aminoácidos; os protoalcaloides apresentam nitrogênio não cíclico e também são derivados de aminoácidos; já os pseudoalcaloides possuem nitrogênio cíclico e são derivados de terpenos ou esteróis (Prado, 2012; Teixeira, 2018). Como exemplos de alcaloides verdadeiros (Figura 1) pode-se citar a morfina, um forte analgésico, a vincristina, usada em pacientes com leucemia linfoblástica aguda, e a vimblastina, usada amplamente no tratamento de diferentes linfomas (Costa, 2018; Criado et al., 2010; Oksman-Caldentey and Inzé, 2004; Wink et al., 2005). Como exemplos de protoalcaloides (Figura 2) tem-se a mescalina, um forte alucinógeno, e a efedrina, usada no tratamento de pressão baixa. E como exemplos de pseudoalcaloides (Figura 3) podem ser citadas a cafeína, presente no café, e a tomatidina, presente no tomate. Esses, é claro, são alguns poucos exemplos dos mais de 3000 tipos de alcaloides existentes (Bailly, 2021; Faudone et al., 2021).

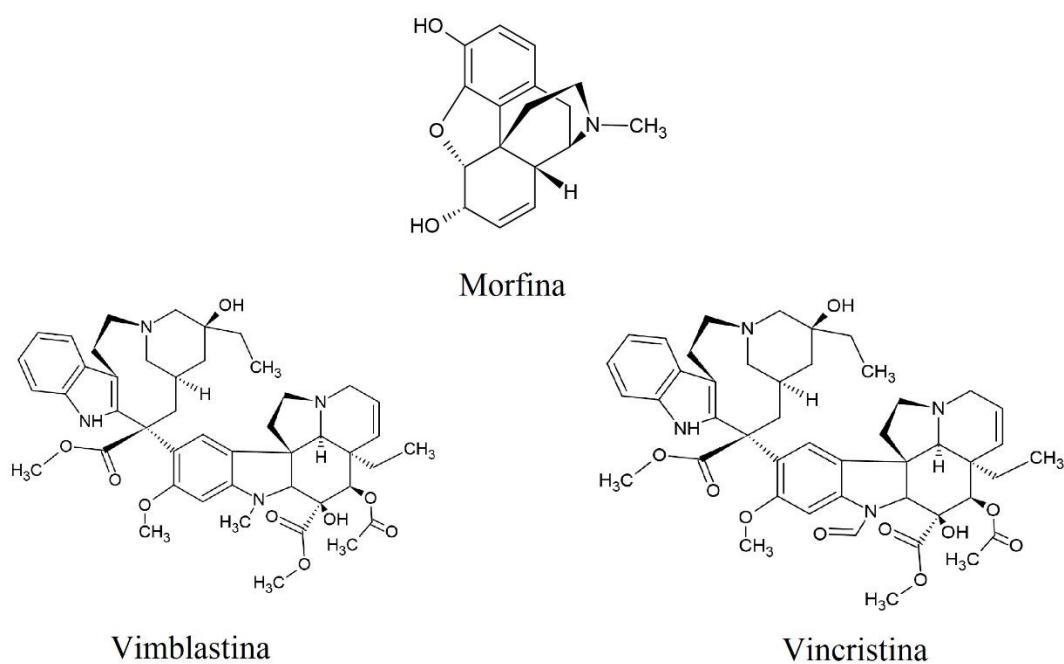


Figura 1. Exemplos de alcaloides verdadeiros.

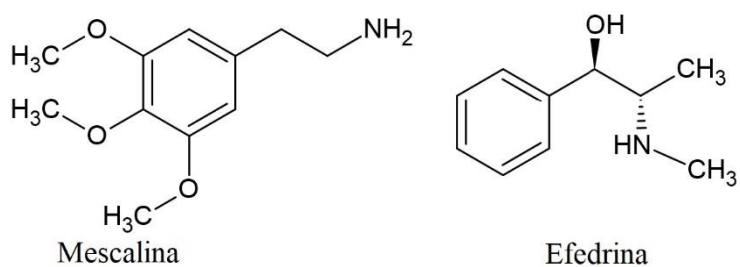


Figura 2. Exemplos de protoalcaloides.

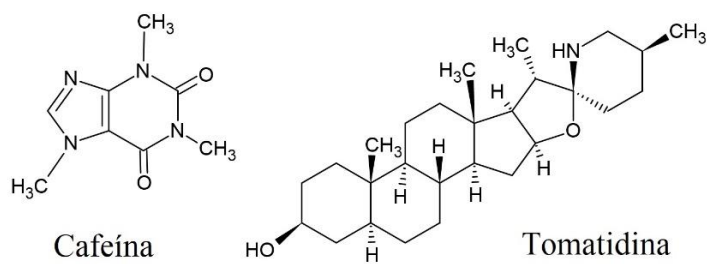


Figura 3. Exemplos de pseudoalcaloides.

Os alcaloides verdadeiros, protoalcaloides e pseudoalcaloides são ainda divididos em outros grupos que compreendem, dentre outras coisas, estruturas de esqueletos semelhantes. Os alcaloides aporfínicos formam um desses grupos existentes e os 7,7-dimetilaporfínicos diferenciam-se deles pela presença de um grupo dimetil no carbono C7 do seu esqueleto. Não há muita informação a respeito dos alcaloides 7,7-dimetilaporfínicos, mas presume-se que eles possam ser sintetizados a partir da apomorfina (Costa, 2009).

Em trabalho anterior (BRANCHES, A. D. S., 2019; BRANCHES, A.D.S. et al., 2019), na dissertação de mestrado, investigou-se a influência da aromaticidade dos anéis do esqueleto central nas propriedades estruturais, vibracionais e farmacológicas de três desses alcaloides, mas ainda há uma lacuna no que diz respeito à influência dos substituintes nessas mesmas propriedades. De forma que os dez novos alcaloides escolhidos só diferenciam-se entre si pelos substituintes em seus anéis principais. Dentre esses dez, nove foram isolados apenas uma vez e são produtos inéditos da *Guatteria friesiana*: Não havia registro de sua existência. Esses novos alcaloides receberam nomes derivados de outras estruturas do mesmo tipo de esqueleto como a guadiscidina e a guadiscina, e derivados do nome da planta *Guatteria friesiana* (Costa et al., 2013; R. A. Costa et al., 2021). A saber: 3-metoxidemetoxiguadiscina (E1), demetoxiguadiscina (E2), guatteriscina (E3), 9-metoxiguatteriscina (E4), 3-metoxiguadiscina (E5), guatterfriesina (E6), 9-hidroxiguattercina (E7), 3-metoxiguadiscidina (E8), 9-hidroxiguatterfriesina (E9) e 6,6a-dehidroguatteriopsiscina (E10) (figura 4). As moléculas escolhidas foram enumeradas de E1 a E10 a fim de facilitar a escrita do trabalho e leitura dos resultados. Conforme dito anteriormente, essas moléculas possuem uma lacuna no que diz respeito a descritores de química quântica molecular, por isso, a química teórica computacional, com o auxílio da Teoria do Funcional de Densidade (DFT) e do funcional de troca e correlação eletrônica B3LYP, é de extrema importância na contribuição para uma descrição mais completa dessas estruturas. Essa descrição pode ser obtida com a ajuda do pacote Gaussian® (Frisch et al., 2013) que tem se mostrado muito eficaz em prever comprimentos e ângulos de ligação, espectros de IV e UV, além da distribuição de potencial eletrostático de uma molécula, revelando sítios passíveis de ataques nucleofílicos e eletrofílicos (Branches et al., 2019; Costa et al., 2019; R. A. Costa et al., 2021; Shiva Prasad et al., 2019). Nesse trabalho, foi utilizado o pacote Gaussian® 09 (Frisch et al., 2013) com a DFT combinada com o funcional de troca B3LYP e o conjunto de bases 6-

311G(2d,p) para a obtenção dos comprimentos e ângulos de ligação, espectros teóricos de IV, NBO/NLO e mapas de potencial eletrostático. Já para a obtenção dos espectros teóricos de UV-Vis foi utilizada a DFT dependente do tempo, ou TD-DFT, combinada com o mesmo conjunto de funcional e bases.

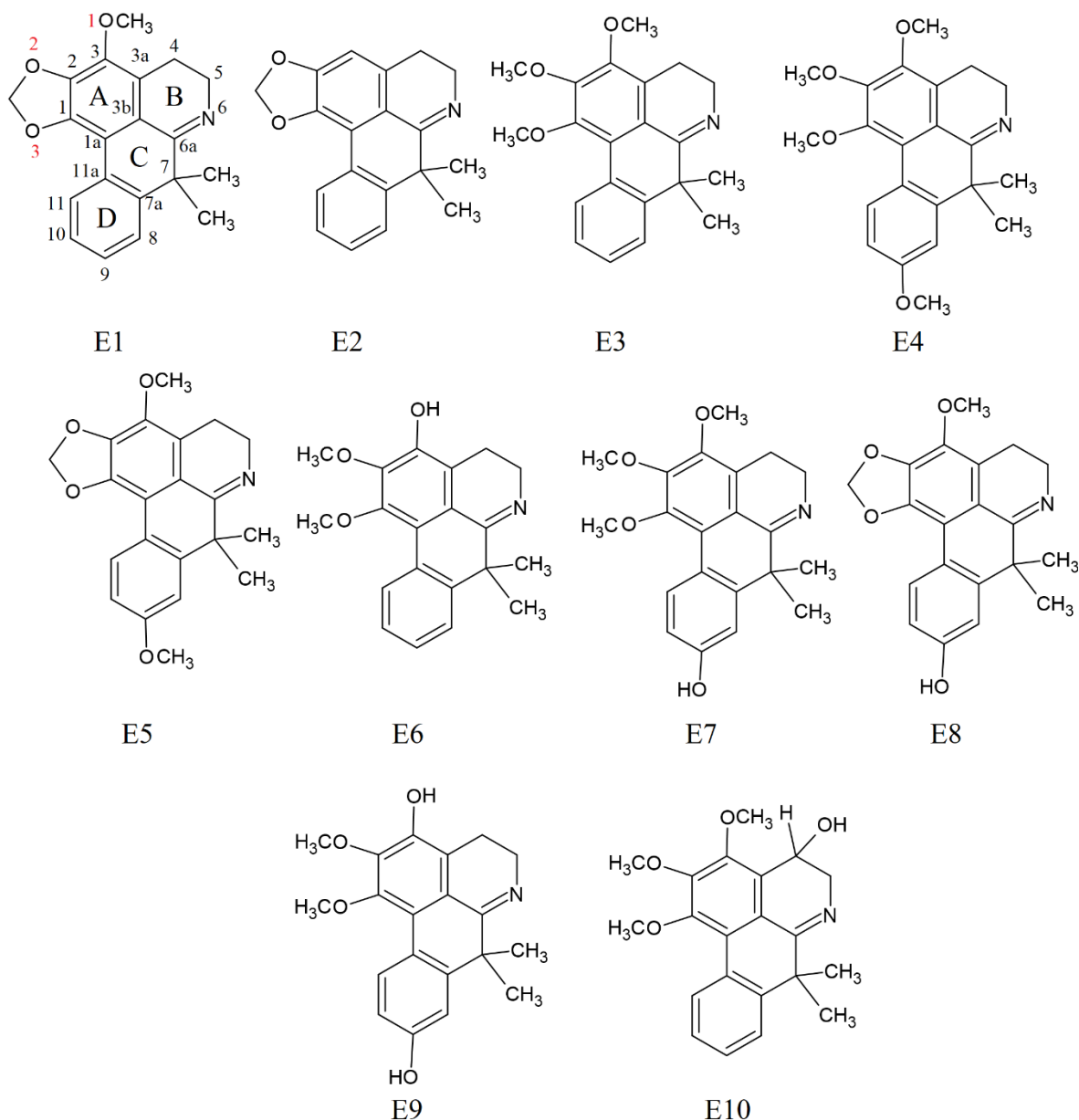


Figura 4. Fórmula estrutural dos dez alcaloides estudados nesse trabalho: 3-metoxidemetoxiguadiscina (E1), demetoxiguadiscina (E2), guatteriscina (E3), 9-metoxiguatteriscina (E4), 3-metoxiguadiscina (E5), guatterfriesina (E6), 9-hidroxi guattertercina (E7), 3-metoxiguadiscidina (E8), 9-hidroxi guatterfriesina (E9) e 6,6a-dehidroguatteripsiscina (E10).

1. OBJETIVOS

1.1. Geral

Investigar a influência dos substituintes nas propriedades espectroscópicas, eletrônicas, farmacêuticas e de dinâmica molecular de dez alcaloides do tipo 7,7-dimetilaporfínicos.

1.2. Específicos

- ✓ Descrever comprimentos e ângulos de ligação e as influências dos substituintes nesses 10 alcaloides;
- ✓ Analisar mapas de potencial eletrostático (MEPs) para as respectivas estruturas e prever os dímeros a serem formados, quando possível;
- ✓ Verificar a confiabilidade da predição a partir dos MEPs comparando com resultados mostrados nos espectros de IV teóricos e experimentais;
- ✓ Investigar por *docking* molecular as atividades antitumoral, antifúngica, antiparasitária e antiviral dos dez alcaloides;
- ✓ Investigar por dinâmica molecular a solvatação das moléculas a fim de prever como elas atuam em meio aquoso caso venham a ser utilizadas como fármacos.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Considerações sobre a família *Annonaceae*

A *Guatteria friesiana*, planta da qual foram isolados os dez alcaloides a serem abordados nesse trabalho, faz parte da família *Annonaceae*, que descreve mais de 40 gêneros de plantas na Região Neotropical e cerca de 900 espécies, sendo que, no Brasil, somam-se cerca de 29 gêneros e 392 espécies (Costa, 2009; Couvreur et al., 2012). Dentre os 40, apenas três produzem frutos comestíveis, a saber: *Annona*, *Rollinia* e *Duguetia*. No Brasil, os frutos cultivados comercialmente são a graviola, fruta-do-conde, a cherimóia e a fruta-da-condessa, todos provenientes de espécies do gênero *annona* (Mosca et al., 2006). O interessante nessa família, no entanto, não é os gêneros pertencentes que dão frutos ou o fato de que suas espécies também são utilizadas em construção em geral, produção de fragrâncias e cosméticos, mas sim seu uso na medicina popular porque substâncias isoladas de plantas

provenientes dela apresentam potencial biológico e farmacológico de uma variabilidade impressionante (PACHECO, 2014).

Isso não é um conhecimento novo, de forma que antes de existirem sequer os fármacos tais como os conhecemos hoje, povos indígenas da Amazônia utilizavam espécies de plantas da família anonácea, mais especificamente do gênero *Unonopsis*, no tratamento de demência senil e também como veneno na ponta de setas (COSTA, 2009). Não para por aí; o uso popular de espécies da família despertou o interesse científico na mesma, o que acabou resultando na comprovação de inúmeras atividades tais como atividade antitumoral *in vitro* (*Annona cherimolia*, *Annona muricata*, *Goniothalamus velutinus*), antimicrobiana (*Annona cherimolia*, *Rollinia mucosa*), anticonvulsiva (*Annona diversifolia*), leishmanicida (*Annona foetida*, *Guatteria boliviana*, *U. klaineana*), agregação antiplaquetária *in vivo* (*Rollinia mucosa*), antiprotozoário (*Xylopi aromática*), antimalárica *in vitro* (*Uvaria dependens*, *Xylopi aethiopica*, *Hexalobus crispiflorus*, *Pachpodanthium confine*), antibacteriana (*Goniothalamus velutinus*), antiviral (*Guatteria cardoniana*), anti HIV *in vitro* (*Annona squamosa*), antifúngica (*Rollinia mucosa*), dentre muitas outras (Alali et al., 1999; Boyom et al., 2003; Chang et al., 1998; González-Trujano et al., 2001; Jaramillo et al., 2000; Kuo et al., 2001; Paredes et al., 2001; Queiroz et al., 1996; Rupprecht et al., 1990; Wu et al., 1996, 1993).

Todas essas atividades devidamente comprovadas são resultado da pluralidade química encontrada nas mais diversas partes das plantas existentes nessa família, o que pode ser atribuída à produção de metabólitos secundários, que não são necessariamente essenciais para sua existência, mas contribuem para a perpetuação do indivíduo. São eles: alcaloides, flavonoides, acetogeninas, inerentes apenas às anonáceas, e terpenos (Cavé et al., 1997; Lúcio et al., 2015; Menezes et al., 2021; Santos and Salatino, 2000) Devido ao seu amplo histórico, as espécies anonáceas são consideradas fontes de alcaloides principalmente do tipo isoquinolínicos e aporfínicos. Em verdade, alcaloides como anonaina, asimilobina e liriodenina são considerados onipresentes em todos os gêneros desta, sendo a liriodenina o alcaloide oxaporfínico mais abundante da família. Era de se esperar que com o gênero *Guatteria* isso não fosse diferente. De fato, quando analisadas três espécies de “guatterias” o resultado foi uma grande quantidade de alcaloides aporfínicos isoladas que incluem alcaloides aporfínicos *sensu stricto*, oxaporfínicos, 7,7-dimetilaporfínicos e 7-hidroxi-7-metilaporfínicos (COSTA, 2009). Mais adiante, veremos a origem desses alcaloides.

2.2. Alcaloides aporfínicos e seus subgrupos

Os alcaloides aporfinos ou aporfínicos, são alcaloides que fazem parte dos então classificados como isoquinolínicos por derivarem do composto aromático isoquinolina. São bases tetracíclicas formadas pelo acoplamento dos anéis aromáticos A e D, vide figura 4. De maneira geral, essas estruturas possuem a aromaticidade completa nos anéis A e D, e em alguns casos a aromaticidade do anel B não é completa. Trabalhos recentes mostram que a aromaticidade no anel B pode influenciar de forma positiva nas propriedades farmacológicas para alcaloides desse tipo (Branches et al., 2019; R. A. Costa et al., 2021).

O termo aporfínico é derivado de aporfinoide e origina-se através de uma reação de catálise ácida da (-)-morfina a qual a partir de um rearranjo, dá origem à base (-)-apomorfina, que foi determinada por degradação e confirmada através de síntese por volta de 1900 (Shamma and Guinaudeau, 1984).

Os alcaloides aporfínicos, podem ser divididos em quatro subgrupos de acordo com seus substituintes ou o tipo de insaturações existentes em B e C. Os quatro grupos consistem em: (a) os *sensu stricto* que possuem esqueleto aporfino típico com O-substituição apenas no anel A ou nos anéis A e D, em geral grupos OH, OCH₃ ou OCH₂O; (b) os desidroaporfinos que diferem dos *sensu stricto* pela adição de uma instauração entre C6a e C7; (c) 7-alquilaporfinos em que o grupo alquil sempre aparece como uma metila substituinte, contém centro de instauração podendo aparecer como 6,6a-desidroaporfino, ou como 4,5,6,6a-tetradésidroaporfino que apresenta aromaticidade completa no anel B; e (d) aporfinos 7-oxigenados ou 4,7-dioxigenados que incluem alcaloides com metilas geminais ou duas hidroxilas no C7 ocasionando um 7,7-dihidroxiaporfino (Costa, 2009; Shamma and Guinaudeau, 1984)

Dentre os alcaloides do tipo *sensu stricto* conhecidos estão a annonáina, nornucilferina, talisopinina, isooconovina, baicalina, duguevanina, ocotominarina, boldina, isodomecicina, leucoxina e a norleucoxilonina (Guinaudeau et al., 1983). Os desidroaporfinos podem ser considerados como intermediários na rota de síntese de alcaloides oxaporfínicos, os quais possuem uma carboxila na posição C7 e um exemplo desse subgrupo é a dehidroisolaurelina e a cabudina (Guinaudeau et al., 1979). Dentre os alcaloides 7-alquilporfinos que se tem conhecimento, estão a guadiscidina, a 6,6a-dihidrogadiscina, a guadiscina, a

tetrahidromelosmina, N-metiltetrahidromelosmina, dihidromelasmina e os dez alcaloides escolhidos para esse trabalho. Dentre os alcaloides 7-oxigeanos que se tem conhecimento, estão os alcaloides dihidroguattescidina, guattescidina, dihidroguattescina, guattescina, dihidroguattouregidina, guattouregidina, guacolidina e guacolina (Guinaudeau et al., 1994, 1988, 1983)

Alcaloides aporfínicos estão frequentemente ligados às atividades antimicrobiana, antibacteriana, antiplasmódica e alguns artigos ainda relacionam alcaloides aporfínicos com uma boa atividade antitumoral (Branches, 2019; Branches et al., 2019; Chen et al., 2011; Rabelo et al., 2014; Siebra et al., 2009; Da Silva et al., 2009; de Souza et al., 2020). Isso agrega valor científico à classe e a torna um bom alvo de estudo para investigação de atividades desse tipo, uma vez que é comum observar certo padrão de comportamento dependendo do tipo de esqueleto químico que uma substância apresenta. Devido às inúmeras estruturas com esqueleto aporfino existentes e as rotas sintéticas que levam uma estrutura a se tornar outra, pode-se dizer que ainda há muitas estruturas a serem descobertas, identificadas e caracterizadas, merecendo destaque o subgrupo 7,7-dimetilaporfínicos que serão explorados a seguir.

2.2.1. Alcaloides 7,7-dimetilaporfínicos um breve resumo

Pertencentes ao grupo de alcaloides 7-alquilaporfínicos, os 7,7-dimetilaporfínicos são uma classe de alcaloides que possuem duas metilas no carbono C7 do seu esqueleto principal. Nesse grupo, o anel B pode ou não aparecer com a aromaticidade completa e pode ser que haja O-substituição nos anéis A, B e D com grupos do tipo OCH_3 e OH ; ou como um anel metileno dióxi ($-\text{OCH}_2\text{O}-$) na posição 1 e 2. Não há muita informação a respeito desse grupo na literatura, mas sabe-se que há registro de algumas moléculas identificadas por volta da década de 80, que em sua maioria são encontradas em espécies do gênero *Guatteria* (Guinaudeau et al., 1988, 1983). Por volta da década de 90, o grupo começou a crescer um pouco mais e a Journal Of Natural Products publicou mais outras estruturas identificadas em espécies de *Guatteria* (Guinaudeau et al., 1994). Dentre as primeiras estruturas identificadas e sintetizadas com esse esqueleto, estão a guadiscina, a guadiscidina e a 6,6a-dehidroguadiscina. Há ainda outras moléculas das quais se tem conhecimento como a 9-metoxiguatterfriesina, (R)-6,6a-dihidro-9-metoxiguatterfriesina, 4,5-dehidro-9-

metoxiguatterfriesina, tetrahidromelosmina, N-metiltetrahidromelosmina, melosmidina, O-metilmelosmidina, 6,6a-dihidroguadiscolina e a guadiscolina (Guinaudeau et al., 1994). As moléculas 9-metoxiguatterfriesina, (R)-6,6a-dihidro-9metoxiguatterfriesina e 4,5-dehidro-9-metoxiguatterfriesina estão entre os mais recentes alcaloides dessa classe descobertos e caracterizados através da química quântica molecular. Eles foram isolados pela primeira vez e receberam seu nome em um trabalho de doutorado desenvolvido em 2009 e foram publicados em revistas renomadas (Branches et al., 2019; Costa, 2009; Costa et al., 2013, 2019). Existem ainda outros alcaloides que também foram isolados e identificados pelo mesmo autor em 2009 os quais merecem destaque por não existirem trabalhos descrevendo suas características quânticas e por comporem o cerne desse trabalho. São dez alcaloides com os seguintes nomes: 3-metoxi-demetoxiguadiscina (E1), demetoxiguadiscina (E2), guatteriscina (E3), 9-metoxiguatteriscina (E4), metoxiguadiscina (E5), guatterfriesina (E6), 9-hidroxiguattercina (E7), 9-metoxiguadiscina (E8), 9-hidroxifriesina (E9) e 6,6a-dehidroguatteriopsiscina (E10) (ver figura 4). Dentre eles, sabe-se que as estruturas E1, E2, E5 e E8 apresentam substituição -OCH₂O- nas posições 1 e 2 e as demais apresentam O-substituições do tipo -OH e -OCH₃ nos anéis A, B e D, variando com substituições em A, em A e D; e em A e B. Dessa forma, o fato de as informações a sobre esses dez alcaloides com respeito aos dados que combinem resultados experimentais a dados de química quântica molecular serem inexistentes na literatura, faz deste trabalho de extrema importância para a contribuição da caracterização dessas moléculas, vindo a somar às informações já encontradas para o grupo 7,7-dimetilaporfínico.

2.3. Estudo teórico de moléculas e vantagens da Teoria do Funcional de Densidade (DFT)

O mundo contemporâneo é inegavelmente diferente do mundo de 50 anos atrás. O advento das tecnologias e a implementação da química teórica computacional trouxe consigo a possibilidade de explorar universos que antes eram considerados impossíveis de serem estudados (Tsuneda, 2014). A criação de softwares de modelagem e cálculos quânticos moleculares tornou a existência de uma ciência acessível, em termos de material, uma realidade. Com o auxílio de programas como o Gaussian (Frisch et al., 2013) é possível obter resultados que podem servir de confirmação pra dados obtidos de deduções experimentais, ou

um norte para realização de reações com determinados compostos (Chong, 1995; Li et al., 2014; De Proft and Geerlings, 2001; Tsuneda, 2014). São eles: mapas de potencial eletrostático, descritores de reatividade obtidos através de análises de orbitais de fronteira, atribuições PED de bandas no infravermelho e animação de estiramentos e dobramentos existentes nessas bandas, dentre outros (Branches et al., 2019; E. V Costa et al., 2021; Costa et al., 2018a, 2017a).

A utilização da DFT para obtenção desses resultados, em comparação com outros métodos, como os que utilizam o Hartree-Fock, diminuiu o custo computacional da ordem de N^4 para N^3 - onde N é o número de funções de base orbitalar - tornando-a preterível e contribuindo para sua popularidade. Há uma qualidade respeitável para cálculos DFT e predição de várias propriedades que incluem geometrias, constantes de forças e potenciais de ionização; a redução no tempo computacional é obtida com pouca ou até mesmo nenhuma deterioração desses resultados (Boukhvalov et al., 2012; Schwabe and Grimme, 2008; Smith et al., 2017).

Não obstante, é um desafio interpretar e transmitir as informações, geradas pelos cálculos teóricos, numa linguagem capaz de ser facilmente compreendida por um químico experimental. Mesmo assim, a Teoria do Funcional de Densidade apresenta uma grande vantagem com relação a esse último ponto. A descrição da energia eletrônica e das propriedades moleculares a partir de uma quantidade observável como a densidade eletrônica, permite uma comunicação mais objetiva entre teóricos e experimentais. Merecendo destaque o fato de que a Teoria do Funcional de Densidade levanta o véu sobre importantes aspectos da química que ainda eram vistos através de deduções empíricas. Conceitos como potencial químico, μ , maciez, dureza e índice de reatividade formalmente definidos a partir da DFT abriram uma nova perspectiva na compreensão de fenômenos químicos (Collins and Raghavachari, 2020; Inostroza-Rivera et al., 2015; Nguyen et al., 2004).

O fruto disso tudo para a ciência é o desenvolvimento da área farmacológica, estabelecendo, a partir do estudo teórico de moléculas, estratégias para aumentar a especificidade e desempenho de catalisadores e compreender mecanismos impossíveis de serem estudados experimentalmente (Khan et al., 2016; Wang et al., 2019). Isso decerto poupa muito tempo, permitindo que a melhoria na qualidade de vida para pessoas que dependem do desenvolvimento desses fármacos chegue muito mais rápido.

2.3.1. DFT e estudo teórico de moléculas

O início da popularidade da DFT começa com a publicação dos dois artigos mais importantes da teoria: o primeiro foi publicado em 9 de novembro de 1964, na *Physical Review* volume 136, com o título *Inhomogeneous Electron Gas* e nele Hohenberg e Kohn descrevem dois teoremas que são a base da teoria moderna; o segundo foi publicado em 15 de novembro de 1965, na *Physical Review* volume 140, com o título *Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects* e nele Kohn e Sham descrevem métodos de aproximação para tratar sistemas não homogêneos de elétrons interagindo, com valores exatos para sistemas de variação lenta ou alta densidade, envolvendo ainda os efeitos de troca e correlação eletrônica (HOHENBERG; KOHN, 1964; KOHN; SHAM, 1965).

Até que a DFT tomasse as proporções que tem hoje, demorou um pouco mesmo após a publicação desses dois artigos, mas pode-se dizer que esses dois trabalhos são as rochas sobre as quais a teoria se encontra edificada. Antes da década de 80, apenas 13 trabalhos mencionam a DFT, dos quais 11 tratam de moléculas (Haunschild et al., 2016). Após o ano de 1995, isso começa a mudar e há um pequeno vislumbre do que viria a seguir (Figura 5). Isso porque conforme foram surgindo funcionais de correlação e troca que também incluíam o gradiente (funcionais GGA) e a segunda derivada (funcionais meta-GGA) da densidade eletrônica, os cálculos quânticos passaram a ter uma melhor acuracidade. Após isso, com desenvolvimento de funcionais híbridos a exatidão e a popularidade da DFT aumentaram dramaticamente (Haunschild et al., 2016).

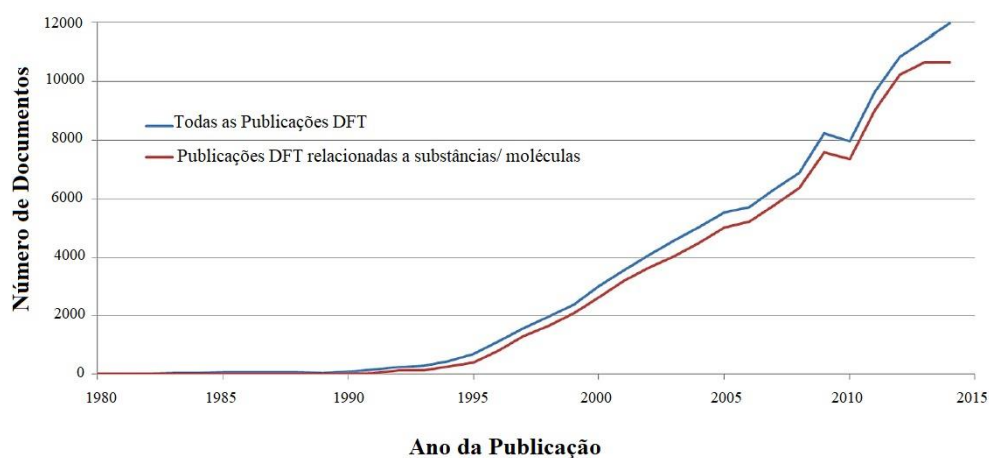


Figura 5. Volume anual geral de publicações DFT desde 1980. FONTE: Adaptada de HAUNSCHILD, et al., 2016.

Após o ano de 1995, o número anual de publicações que usam DFT como método ou referência aumentou de forma extraordinária, de maneira que a cada 5-6 anos é observado que esse valor é dobrado (Figura 5). Observe que na figura 5 há duas curvas de crescimento, em azul se tratando de todas as publicações envolvendo a teoria e em vermelho são as publicações envolvendo a teoria relacionadas a substâncias ou moléculas. Note que de 1995 a 2010 há um salto enorme em relação à quantidade de publicações (Haunschild et al., 2016).

Artigos envolvendo os tópicos estrutura e energia foram os primeiros a apresentar crescimento em detrimento de outros com espectroscopia, propriedades eletrônicas, termodinâmica, ligação, reações, relatividade e magnetismo. Isso pode ser visualizado melhor na figura adaptada (Figura 6). Os termos relatividade e magnetismo aumentam a um ritmo muito mais lento que os demais tópicos. Esses tópicos citados compreendem 86,5 % de todas as publicações relacionadas à DFT e 95,6% dos trabalhos relacionados à DFT e estudo de moléculas ou substâncias (Haunschild et al., 2016).

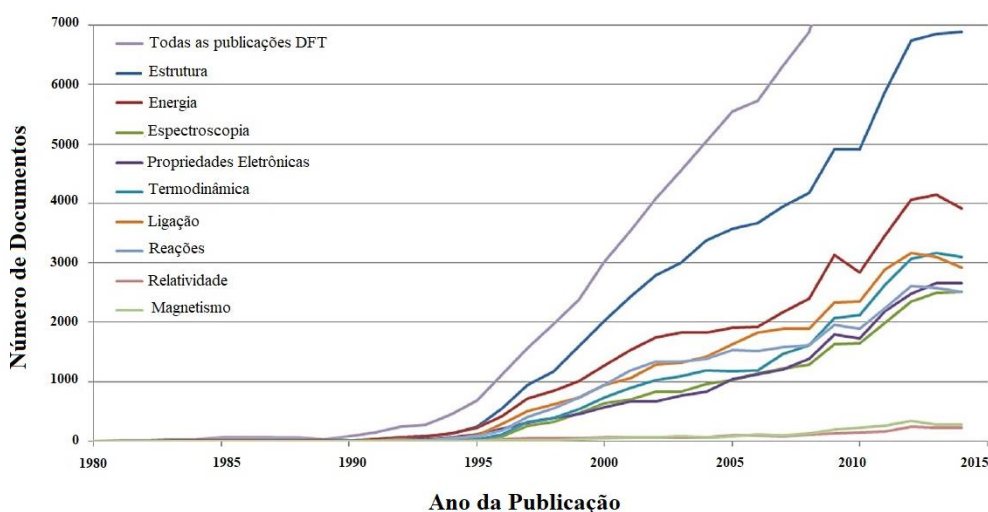


Figura 6. Publicações DFT em termos de tópicos de pesquisa. FONTE: Adaptado de HAUNSCHILD, et al., 2016.

A respeito dos trabalhos de estudos de moléculas ou substâncias à luz da teoria, os elementos mais frequentes na composição dessas estruturas são os átomos de carbono, hidrogênio, oxigênio e nitrogênio (Figura 7). Nesse contexto, os alcaloides se fazem bastante presentes uma vez que estes são os átomos que os compõem, em grande parte (Haunschild et al., 2016).

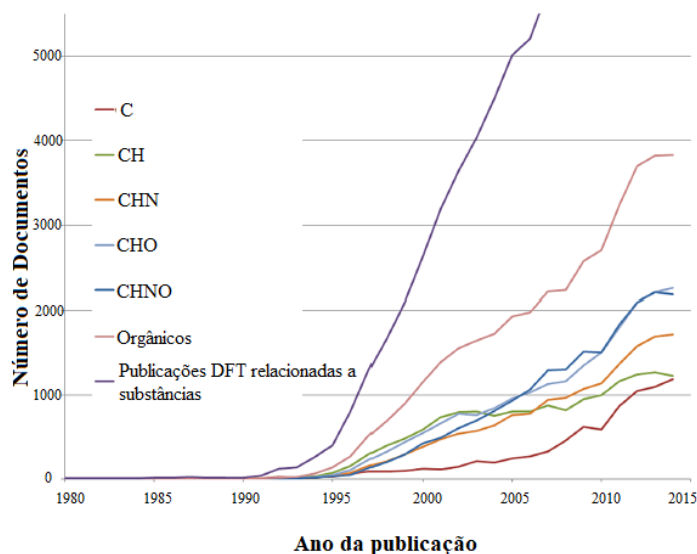


Figura 7. Publicações DFT em termos de investigação de compostos contendo certos elementos. FONTE: Adaptado de HAUNSCHILD, et al., 2016.

Assim, nota-se que a teoria tem sido amplamente utilizada no estudo de moléculas orgânicas trazendo resultados satisfatórios a prever comprimentos e ângulos de ligação, mapas de potencial eletrostático, bem como o perfil esperado para espectros de infravermelho e Ultravioleta de moléculas desse tipo (Branches et al., 2019; Costa et al., 2020, 2017a). Além disso, o volume anual de publicações da literatura DFT continua a crescer de forma constante e dobrando a cada 5-6 anos. Outro fator importante é que ao digitar as palavras *DFT calculations alkaloids* no periódico CAPES você obterá uma lista com mais de 3 mil publicações.

2.3.2. DFT: Definições matemáticas

Com o intuito de conseguir descrever um sistema eletrônico, foi definida a função de onda Ψ através da qual é possível calcular várias propriedades moleculares. Embora ela não tenha significado físico, pode definir-se através dela uma quantidade física, a densidade eletrônica, ρ , que tem um valor definido, $\rho(r)$, em cada ponto de coordenadas r e que, na teoria das orbitais pode ser associada aos orbitais moleculares (Szabo and Ostlund, 2012), sendo:

$$\rho(r) = \sum_i n_i |\Psi_i(r)|^2 \quad (1)$$

Onde

$$\rho(r) = \sum_i^{oc} n_i |\Psi_i(r)|^2 \quad (2)$$

$$\int \rho(r) dr = N \quad (3)$$

A densidade eletrônica no ponto de coordenada r está associada ao orbital molecular $\psi_i(r)$ que supostamente está ocupado por n_i elétrons. A densidade eletrônica total será o somatório estendido a todos os orbitais ocupados. Dessa forma, a integral desse somatório resulta na quantidade de elétrons do sistema. Isso trouxe uma revolução muito grande para a mecânica quântica até que houvesse o desenvolvimento da DFT. Isso fez com que a teoria de densidade se tornasse predileta se tratando de descrição matemática de sistemas eletrônicos, isso porque esse valor matemático também agrega muitos ‘valores’ conceituais. Para um átomo em seu estado fundamental, a densidade decresce monoliticamente do núcleo de modo exponencial por partes. Para moléculas, de forma simples, as densidades eletrônicas soam como uma superposição das densidades eletrônicas atômicas. Com uma análise experimental ou teórica mais detalhada, acúmulos de densidade eletrônica são observados nas ligações atômicas (Oliveira et al., 2010).

A ideia de tornar a densidade eletrônica uma variável, existe desde antes de 1900. Entretanto apenas em 1964, com a publicação dos teoremas de Hohenberg e Kohn, esse uso da densidade eletrônica como variável básica foi finalmente legitimado. Eles forneceram as bases fundamentais da Teoria do Funcional de Densidade moderna DFT e mostraram que modelos baseados no funcional de energia devem ser vistos como uma aproximação de uma teoria exata (Epstein and Rosenthal, 1976; Hohenberg and Kohn, 1964). Os dois teoremas mostram que há um funcional de energia exato da densidade eletrônica $E[\rho]$ e um princípio variacional exato para este funcional, que pode ser representado como:

$$\delta\{E_{TDF}[\rho] - \mu N(\rho)\} = 0 \quad (4)$$

Mais tarde, em 1965, Kohn e Sham (Kohn and Sham, 1965) propuseram uma forma de contornar o problema de se encontrar o funcional de energia exato (o método KS). Desde que esses dois artigos foram publicados, a DFT se popularizou de forma impressionante e hoje é largamente utilizada para estudar e descrever sistemas cada vez mais complexos.

2.3.2.1. O modelo Thomas-Fermi

A história da DFT começa bem antes que seu perfil matemático e sua definição fossem elaborados. Ela tem bases concretas num modelo que foi de suma importância para que enfim a teoria chegasse ao que é hoje. Esse modelo é conhecido como o modelo de Thomas-Fermi e é considerado o precursor inicial da DFT. O modelo Thomas-Fermi utiliza a densidade eletrônica ρ que é definida em três dimensões ao invés de utilizar funções de onda que possuam $3N$ coordenadas. Desta forma, o número de integrais para a descrição de um sistema é reduzido e, conseqüentemente, o custo computacional também é reduzido (Harbola and Banerjee, 2003).

O modelo firmou-se na premissa de que os elétrons estão distribuídos no espaço de maneira uniforme e, a partir de alguns argumentos estatísticos para aproximar essa distribuição, foi desenvolvido o funcional de energia de Thomas-Fermi, TF. Nesse caso, qualquer sistema multieletrônico está sujeito à energia potencial resultante de todos os núcleos ali existentes (Harbola and Banerjee, 2003). Esse sistema multieletrônico pode ser uma molécula, superfície metálica, qualquer agrupamento de elétrons como até mesmo um gás de Fermi. Esse último é um gás composto por férmions que não interagem entre si, sendo que férmion é qualquer partícula que obedece ao princípio de exclusão de Pauli (Parr and Yang, 1989).

Desta forma, para um elemento de volume ΔV , considerando o átomo em seu estado fundamental, podemos definir um volume de espaço de momento esférico até o momento Fermi p_f para a partícula de forma que:

$$V_f = \frac{4}{3}\pi p_f^3(\vec{r}) \quad (5)$$

Na qual $\vec{r}$ é um ponto em ΔV . O correspondente volume de fase para o conjunto de partículas do sistema considerado é definido como:

$$\Delta V_{ph} = V_f \Delta V = \frac{4}{3}\pi p_f^3(\vec{r}) \Delta V \quad (6)$$

Os elétrons que ocupam o espaço ΔV_{ph} estão distribuídos uniformemente em dois elétrons por h^3 do volume considerado, onde h é a constante de Planck. Então o numero de elétrons pode ser descrito como:

$$\Delta N_{ph} = \frac{2}{h^3} \Delta V_{ph} = \frac{8\pi}{3h^3} p_f^3(\vec{r}) \Delta V \quad (7)$$

O número de elétrons em ΔV é definido como produto da densidade eletrônica, (ρ) ou $(\vec{n})$, pelo volume do sistema:

$$\Delta N = n(\vec{r}) \Delta V \quad (8)$$

Aplicando na equação (7) temos que $(\vec{n})$ é:

$$(\vec{n}) = \frac{8\pi}{3h^3} p_f^3(\vec{r}) \quad (9)$$

A fração de elétrons em $\vec{r}$ que possuem momento entre p e $p + dp$, ou seja, variando infinitesimalmente p , pode ser avaliado por elétron da seguinte forma:

$$F_{\vec{r}}(p) dp = \frac{(d\vec{n}/dp)}{2\vec{n}} = \frac{(dV_f/dp)}{\vec{n}} = \frac{4\pi p^2 dp}{\frac{4}{3}\pi p_f^3(\vec{r})} \quad (10)$$

Usando a expressão clássica da energia cinética de uma partícula, tomando a massa do elétron, variando em dp , a densidade de energia cinética de uma fração de um volume de elétrons pode ser obtida como:

$$t(\vec{r}) = \int_0^{p_f} \frac{p}{2m_e} n(\vec{r}) F_{\vec{r}}(p) dp \quad (11)$$

Substituindo as (9) e (10) e tendo que o momento de Fermi é dado por $p_f = \sqrt{2mE_F}$ (onde $E_F = \frac{h^2}{2m\pi^2} (\frac{3\pi^2 N}{V})^{\frac{2}{3}}$) a energia cinética por volume, ou a densidade de energia cinética é definida:

$$t(\vec{r}) = C_F [n(\vec{r})]^{\frac{5}{3}} \quad (12)$$

Integrando a energia cinética por unidade de volume $t(\vec{r})$ por todo o espaço (d^3r) obtêm-se a energia cinética total dos elétrons que não interagem (férmions que não interagem)

$$T = \int t(\vec{r}) d^3r, C_F = \frac{3}{10} (3\pi^2)^{2/3} = 2.871 \quad (13)$$

Substituindo na equação (12) a seguinte expressão para energia cinética para elétrons (férmions) no modelo Thomas-Fermi é obtida:

$$T = C_F \int [n(\vec{r})]^{5/3} d^3r \quad (14)$$

Na qual o limite $\Delta V \rightarrow 0$, com $n(\vec{r}) = \Delta N / \Delta V$ finito, foi tomada para dar uma integração em vez de um somatório. A expressão (14) é o funcional de energia cinética de Thomas-Fermi citado anteriormente, o qual Thomas e Fermi ousaram aplicar aos elétrons nos átomos em sistemas complexos.

A expressão (14) realiza a aproximação da energia cinética em termos da densidade eletrônica $n(\vec{r})$, também representada por $\rho(r)$, e partindo desta definição é possível montar um funcional da energia em termos da densidade eletrônica. A energia total é dada pela soma da energia cinética e energias potenciais:

$$E_{[\rho]} = T + U_{eN} + U_{ee} \quad (15)$$

Na qual:

$$U_{eN} = \int \rho(r) V_N(\vec{r}) d^3r \quad (16)$$

A equação (16) é a energia potencial devido à atração que o núcleo carregado positivamente exerce sobre os elétrons:

$$U_{ee} = \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{|\vec{r}_1 - \vec{r}_2|} d^3r_1 d^3r_2 \quad (17)$$

Substituindo as expressões (14), (15) e (16) na expressão (17) obtém-se a descrição da energia total em termos de $\rho(r)$:

$$E_{TF[\rho]} = C_F \int [n(\vec{r})]^{5/3} d^3r + \int \rho(r) V_N(\vec{r}) d^3r + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{|\vec{r}_1 - \vec{r}_2|} d^3r_1 d^3r_2 \quad (18)$$

A limitação dessa teoria, no entanto, é que ela não prevê a ligação entre átomos, resultado da aproximação grosseira na energia cinética, além de negligenciar a correlação eletrônica. Paralelo a isso, há a desvantagem de se tratar as interações elétron-elétron de

forma simplificada, não levando em conta o fenômeno quântico conhecido como interação de troca. Problemas esses que foram contornados posteriormente na teoria do funcional de Kohn-Sham, KS conforme será visto a seguir (Kohn and Sham, 1965; Parr and Yang, 1989).

2.3.2.2. Teoremas Hohenberg-Kohn

É inegável que a DFT foi fruto da teoria de Thomas e Fermi, mas ela foi primeiramente colocada em uma base teórica sólida no contexto de dois teoremas elaborados por Hohenberg e Kohn (KOHN; SHAM, 1965). Hohenberg e Kohn (Epstein and Rosenthal, 1976; Hohenberg and Kohn, 1964) mostraram através desses teoremas que, a partir da densidade eletrônica do sistema no estado fundamental, é possível obter a energia do estado fundamental de maneira exata. O primeiro teorema comprova que as propriedades de estado fundamental de um sistema de muitos elétrons são unicamente determinadas através da densidade eletrônica ou densidade de carga $\rho(r)$ dependente de três coordenadas espaciais (Epstein and Rosenthal, 1976; Hohenberg and Kohn, 1964).

A energia do estado fundamental e a função de onda do estado fundamental são determinadas pela minimização do funcional:

$$E[\psi] = \frac{\langle \psi | \hat{H} | \psi \rangle}{\langle \psi | \psi \rangle}, \text{ onde } \langle \psi | \hat{H} | \psi \rangle = \int \psi^* \hat{H} \psi dx \quad (19)$$

Dessa forma, cada medida de energia fornece um autovalor de $\hat{H}$ onde $E[\psi] \geq E_0$, ou seja, a energia mínima será maior que a verdadeira energia do estado fundamental. Em um sistema com N elétrons o potencial externo $v(r)$ conserta o hamiltoniano e dessa forma N e $v(r)$ determinam todas as propriedades do estado fundamental. No entanto, no lugar do número de elétrons e do potencial externo, o primeiro teorema de H-K torna legítimo o uso da densidade eletrônica $\rho(r)$ ou $n(\vec{r})$ como variável básica e diz que “a densidade eletrônica do estado fundamental de um sistema de muitos elétrons é determinada de maneira unívoca, a menos de uma constante aditiva, pelo potencial externo” (Parr and Yang, 1989).

O primeiro teorema tem como consequência fundamental a definição da densidade eletrônica ρ , que determina o número de elétrons com $\rho(r)$ encontrando o estado fundamental da função de onda ψ e todas as demais propriedades do sistema. Por outro lado, dois valores

diferentes de $v(r)$ e ψ não fornecem o mesmo ρ para seus estados fundamentais. Assim podemos expressar a equação (18) em dependência de $v(r)$ em termos de ρ da seguinte maneira:

$$\begin{aligned} E_v[\rho] &= T[\rho] + V_{ne}[\rho] + V_{ee}[\rho] \\ E_v[\rho] &= \int \rho(r)v(r)dr + F_{HK}[\rho] \end{aligned} \quad (20)$$

Com,

$$F_{HK}[\rho] = T[\rho] + V_{ee}[\rho] \quad (21)$$

O termo $V_{ee}[\rho]$ referente ao potencial de repulsão elétron-elétron tem como componentes:

$$V_{ee}[\rho] = J[\rho] + \text{termo não clássico} \quad (22)$$

O termo $J[\rho]$ refere-se a repulsão clássica dado por $J[\rho] = \frac{1}{2} \iint \frac{1}{r_{12}} \rho(r_1)\rho(r_2)dr_1dr_2$ e o termo não clássico refere-se à uma quantidade muito importante, que antes era desconsiderada no modelo Thomas-Fermi, a energia de troca e correlação.

O segundo teorema de H-K define uma energia funcional para o sistema e prova que a densidade eletrônica correta do estado fundamental minimiza essa energia funcional. Baseado no princípio variacional da energia, o segundo teorema diz que *para uma tentativa de densidade eletrônica $\check{\rho}(r)$, onde $\check{\rho}(r) \geq 0$ e $\int \check{\rho}(r)dr = N$, a energia total do sistema será sempre maior ou igual a energia exata do sistema, ou seja $E_0 \leq E_v[\check{\rho}]$, onde $E_v[\check{\rho}]$ é o funcional de energia da equação (18). De acordo com o primeiro teorema $\check{\rho}(r)$ determina seu próprio $\check{v}(r)$, $\check{H}$ e função de onda $\check{\psi}$. A função de onda, por sua vez, pode ser usada como uma função tentativa para um sistema com potencial externo v . De acordo com o segundo teorema tem-se (Hohenberg and Kohn, 1964).*

$$E_0 = E_v[\rho] = F_{HK}[\rho] + \int \rho(r)v(r)dr \leq E_v[\check{\rho}] = F_{HK}[\check{\rho}] + \int \check{\rho}(r)v(r)dr \quad (23)$$

2.3.2.3. Equações de Kohn-Sham

A equação de Kohn-Sham pode ser vista como sendo a equação de Schrodinger para um sistema fictício composto de partículas que não interagem entre si, de tal forma que a densidade gerada seja exatamente a do sistema real original com partículas que interagem entre si (Kohn and Sham, 1965).

Para um sistema de muitos elétrons o estado fundamental de energia pode ser obtido a partir do mínimo da energia do funcional:

$$E[\rho] = \int \rho(r)v(r)dr + F[\rho] \quad (24)$$

Com:

$$F[\rho] = T[\rho] + V_{ee}[\rho] \quad (25)$$

A densidade do estado fundamental é a densidade que minimiza $E[\rho]$, partindo do pressuposto que o número de elétrons por unidade de volume é a densidade eletrônica. Pode-se colocar:

$$N = N[\rho(r)] = \int \rho(r)dr \quad (26)$$

Pode-se inserir essa condição pelo método de Lagrange, onde a densidade eletrônica do estado fundamental deve satisfazer o seguinte princípio variacional.

$$\delta\{E[\rho] - \mu[\int \rho(r)dr - N]\} = 0 \quad (27)$$

Com:

$$\mu = \frac{\delta E[\rho]}{\delta \rho(r)} = v(r) + \frac{\delta F[\rho]}{\delta \rho(r)} \quad (28)$$

Neste caso, μ é o multiplicador de Lagrange e se refere ao potencial químico. Esse funcional tem como estrutura base o modelo Thomas-Fermi que consiste em uma

aproximação das formas da energia cinética $T[\rho]$ e potencial de repulsão eletrônica V_{ee} , no entanto essa aproximação impõe limitações a ele. Por isso, Kohn e Sham propuseram a introdução de orbitais no funcional de energia cinética, dessa forma poderia ser computado de modo simples, mas com uma boa precisão, deixando uma pequena correção residual que é tratada separadamente (Parr and Yang, 1989). É conveniente utilizar a fórmula exata da energia cinética para o estado fundamental:

$$T_s = \sum_i^N n_i \left\langle \psi_i \left| -\frac{1}{2} \nabla^2 \right| \psi_i \right\rangle \quad (29)$$

Na equação (44), ψ_i não é uma função de onda, mas sim o spin-orbital e n_i os números de ocupação (número partículas que ocupam um determinado estado quântico), onde de acordo com o princípio de Pauli, $0 \leq n_i \leq 1$. Segundo os princípios dos teoremas de Hohenberg-Kohn, T é um funcional da densidade eletrônica total que é dada por:

$$\rho(r) = \sum_i^N n_i \sum_s |\psi_i(r, s)|^2 \quad (30)$$

Para um sistema interativo, existem infinitos termos para as equações (29) e (30), entretanto Kohn e Sham mostraram um termo que poderia resolver o problema assumindo $n_i = 1$ para N orbitais e a representação da energia cinética se torna válida para a função de onda determinante que descreve elétrons não interativos, onde se tem:

$$T_s[\rho] = \sum_i^N \left\langle \psi_i \left| -\frac{1}{2} \nabla^2 \right| \psi_i \right\rangle \quad (31)$$

Onde:

$$\rho(r) = \sum_i^N \sum_s |\psi_i(r, s)|^2 \quad (32)$$

O que é válido para a função de onda determinante que descreve elétrons não interativos:

$$\Psi = \frac{1}{\sqrt{N!}} \det[\psi_1 \psi_2 \psi_3 \dots \psi_N] \quad (33)$$

E

$$T_S[\rho] = \left\langle \Psi \left| \sum_i^N \left(-\frac{1}{2} \nabla^2 \right) \right| \Psi \right\rangle = \sum_i^N \left\langle \psi_i \left| -\frac{1}{2} \nabla^2 \right| \psi_i \right\rangle \quad (34)$$

Na fórmula (34), ψ_i se refere aos N estados referentes aos autovalores da função de onda. Entretanto a energia cinética definida $T_S[\rho]$ continua não sendo o exato funcional da energia cinética que foi idealizado no modelo Thomas-Fermi. A fim de ter uma única decomposição em termos de orbitais que fornecessem um único valor de $T_S[\rho]$, Kohn e Sham propuseram que $T[\rho]$ fosse o funcional de cinética puro e exato de um sistema em que os elétrons não interagissem, desta forma a teoria acaba sendo de partículas independentes (Kohn and Sham, 1965; Parr and Yang, 1989). Para isso é necessário invocar o funcional $F[\rho]$ (25) de modo que:

$$F[\rho] = T_S[\rho] + J[\rho] + E_{xc}[\rho] \quad (35)$$

Com:

$$E_{xc}[\rho] = T[\rho] - T_S + V_{ee}[\rho] - J[\rho] \quad (36)$$

Assim, o funcional $E_{xc}[\rho]$ reflete a diferença entre $T[\rho]$ e T_S , refletindo a diferença entre o termo calculado e o termo puro (que se refere ao estado fundamental). Aplicando tal premissa na equação (28):

$$\mu = v_{\text{eff}}(r) + \frac{\delta T_S[\rho]}{\delta \rho(r)} \quad (37)$$

Na qual $v_{\text{eff}}(r)$ é o potencial efetivo de Kohn-Sham, que é definido por:

$$v_{\text{eff}} = v(r) + \frac{\delta J[\rho]}{\delta \rho(r)} + \frac{\delta E_{xc}[\rho]}{\delta \rho(r)} = v(r) + \int \frac{\rho(r')}{|r-r'|} dr' + v_{xc}(r) \quad (38)$$

Onde v_{xc} é o potencial de troca de correlação e é dado por

$$v_{xc}(r) = \frac{\delta E_{xc}[\rho]}{\delta \rho(r)} \quad (39)$$

O potencial efetivo possui uma densidade eletrônica que satisfaz a equação (37) pela simples relação de N elétrons:

$$\left[-\frac{1}{2}\nabla^2 + v_{\text{eff}}(r)\right]\psi_i(r) = \varepsilon_i\psi_i \quad (40)$$

$$\rho(r) = \sum_i^N \sum_s |\psi_i(r, s)|^2 \quad (41)$$

Esse conjunto de equações trabalha de forma autoconsistente, onde a partir de uma ρ tentativa é obtido um v_{eff} (38) que aplicado nas equações (40) e (41) geram uma nova $\rho(r)$, onde um valor ideal que satisfaça as condições (valor da convergência) é utilizado na equação (24) computando-se assim a energia total mínima do sistema em questão. Todas essas equações de Kohn-Sham deram base à teoria do funcional de densidade (Kohn, 2019). Para sistemas multieletrônicos o aspecto de suma importância é a aplicação de funcionais de troca e de correção como os expressos nas equações (35), (36), (37) e (38).

O funcional mais utilizado atualmente é utilizado neste trabalho, o funcional B3LYP o qual tem três parâmetros de Becke e mais outros três de Lee, Yang e Parr:

$$E_{xc}^{B3LYP} = E_{xc}^{LDA} + a_0(E_X^{HF} - E_X^{LDA}) + a_x(E_X^{GGA} - E_X^{LDA}) + a_c(E_C^{GGA} - E_C^{LDA}) \quad (42)$$

No qual $a_0=0.20$, $a_x=0.72$ e $a_c=0.81$, E_X^{HF} é o funcional de troca e correlação de Hartree-Fock, E_X^{GGA} é o funcional de troca de Axel Becke e E_C^{GGA} é o funcional de correlação eletrônica de C.Lee, Weitao Yang e Robert Parr (Kohn et al., 1996; Parr and Yang, 1989).

2.4. Descritores de reatividade

Os descritores de reatividade surgiram como uma necessidade de matematizar definições químicas já existentes, como dureza e potencial químico, para sistemas moleculares. Essa necessidade surge quando se precisam determinar fatores condicionantes para reações químicas, interações intermoleculares ou comportamento de uma determinada estrutura quando exposta a uma determinada carga. Para que a mecânica quântica pudesse descrever essas características, foram necessárias algumas manipulações matemáticas e aproximações que resultou no que hoje é conhecida como Teoria do Funcional de Densidade Conceitual (*Conceptual Density Functional Theory- CDFT*). Mulliken definiu uma forma de estimar a eletronegatividade χ usando potenciais de ionização (I) e afinidade eletrônica (A) uma vez que realizar interações entre dois sistemas moleculares e simulações de etapas de

reação eram inviáveis. De forma que a eletronegatividade χ foi definida como (Mulliken, 1934):

$$\chi = \frac{(I+A)}{2} \quad (43)$$

Dentro desse mesmo contexto, Fukui usou teoria da perturbação para estudar as principais influências para a variação de energia quando dois sistemas interagem, isso se tratando de sistemas contendo elétrons pi (FUKUL et al., 1997). Com seus estudos, mais tarde, Fukui daria origem à teoria dos elétrons de fronteira (Fukui and Fujimoto, 1997). Os elétrons de fronteiras são importantes para compreender a teoria criada por Pearson dos ácidos e bases duros e moles (Pearson, 1963), que mostra uma tendência de ácidos duros interagirem com bases duras, e ácidos moles interagirem com ácidos moles. Esse conceito recebeu uma definição matemática dentro da DFT como:

$$\eta = \frac{(I-A)}{2} \quad (44)$$

Outra definição que também foi adaptado à DFT foi o potencial químico, o primeiro descritor global a ser definido como a derivada da energia eletrônica em respeito à variação do número de elétrons (Pearson, 1990). Posteriormente viria a ser definido em termos de afinidade eletrônica e potencial de ionização o que levaria à equivalência desse termo com a eletronegatividade de Mulliken, a saber:

$$\mu = \frac{-(I+A)}{2} = -\chi \quad (45)$$

Essa equivalência só é possível pelo teorema de Koopmans que estabelece que o potencial de ionização (I) pode ser aproximado pela energia do orbital molecular ocupado de maior (HOMO) energia e a afinidade eletrônica A com a energia do orbital desocupado de menor energia (LUMO). De forma que de acordo com o teorema de Janak e Perdew, as energias são dadas como $I = -E_{HOMO}$ e $A = -E_{LUMO}$ (Janak, 1978; Perdew et al., 1982). Outra relação que pode ser obtida a partir desses valores de I e A, é o índice de eletrofilicidade, um descritor de reatividade máxima global que mede a redução de energia devido à transferência de carga (R. A. Costa et al., 2021) e é definido como a relação entre a dureza e o potencial químico que é dada como:

$$\omega = \mu^2/2\eta \quad (46)$$

Todos esses valores obtidos a partir das energias do HOMO e do LUMO são de suma importância na caracterização de uma molécula sobre a qual ainda não se tem valores de definições de mecânica quântica definidos.

2.5. Mapas de potencial eletrostático

Com a DFT também é possível obter mapas de potencial eletrostático em softwares como o Gaussian. Um mapa de potencial eletrostático (Ver seção 4.1.2), de maneira simplificada, é um gráfico 3D que é plotado sobre uma constante de densidade eletrônica resultando em um potencial que pode ser positivo ou negativo. Num mapa, as regiões com potenciais negativos apresentam coloração avermelhado; quanto mais negativo o potencial, mais vermelho a coloração. Já as regiões com potenciais positivos apresentam uma coloração azul e quanto mais positiva, mais próxima de azul marinho será a coloração. Regiões com potencial neutro apresentam coloração verde (Costa et al., 2020, 2017b, 2017a).

Esses mapas são uma poderosa ferramenta que fornecem informações a respeito da molécula com bastante precisão. Sendo útil em estudos de conhecimento biológico, predição de interação entre as mesmas moléculas (prevendo formação de dímeros e clusters) ou com outras moléculas, na avaliação de fármacos e na predição de regiões suscetíveis a ataque nucleofílico ou eletrofílico, útil para reações químicas (Coulibaly et al., 2019; Fonseca et al., 2022; Gadre et al., 2021).

A confiabilidade dos mapas tem se consolidado porque se mostram eficazes na predição de dímeros que levam a alterações em bandas de absorção no infravermelho e em propriedades farmacológicas de algumas estruturas, principalmente se tratando de alcaloides (BRANCHES et al., 2019; COSTA et al., 2017a, 2017b, 2018, 2018, 2020). Arelado a outros resultados como orbitais de fronteira e descritores de reatividade, é possível prever alguns estudos e interações reacionais que possam ser convenientes para o trabalho que se deseja desenvolver (Estácio et al., 2019; Kaya Kınaytürk et al., 2021; Lucio et al., 2020). Além disso, com essa ferramenta, é possível observar semelhanças entre moléculas e agrupá-las de acordo com elas determinando funções escalares que podem ser definidas como índices de similaridades. Isso é de grande aplicação, uma vez que moléculas com diferentes

estruturas são capazes de interagir em um mesmo sítio, dando respostas fisiológicas diferentes (Tasi and Pálinkó, 1995).

3. METODOLOGIA

3.1. Metodologia computacional

Os cálculos quânticos foram realizados em PC INTEL Quadcore TM PC (16 GB RAM) usando plataforma Debian LINUX (versão 5.0) e o software Gaussian® 09 (Frisch et al., 2013). Os cálculos de otimização geométrica foram realizados a nível DFT usando funcional B3LYP e a função de base 6-311G(2d,p) e esses resultados são usados na obtenção dos mapas de potencial eletrostático. Os espectros UV-Vis teóricos foram calculados usando as respectivas bases para cada alcaloide a nível TD-DFT. Os cálculos NBO (Natural Bond Orbitals) e de NLO (Non Linear Optics) foram realizados nas mesmas bases. As atribuições das bandas teóricas calculadas com as bandas IV-FT obtidas experimentalmente foram realizadas através da opção de animação oferecida pelo software Gaussian, o qual possibilita a apresentação visual dos modos vibracionais e pelo cálculo do potencial de distribuição de energia provido pelo software VEDA4 (Jamróz, 2013).

3.2. Docking molecular

As estruturas cristalinas dos receptores escolhidos para o cálculo de varredura de *docking* foram obtidos no site Protein Data Bank (PDB) (<http://www.rcsb.org/pdb/>). Os receptores foram escolhidos de acordo com as propriedades farmacológicas que se desejava investigar, são eles: *Candida albicans* Dihidrofolato Redutase complexada com NADPH com o intuito de avaliar a propriedade antifúngica dos alcaloides, Topoisomerase I DNA humana complexada com Topotecan a fim de verificar a atividade antitumoral, Acetilcolinesterase complexada com rivastigmina com o intuito de avaliar a atividade anti alzheimer e receptor Spike SARS-CoV-2 a fim de verificar a atividade antiviral, mais especificamente anticovid.

A enzima diidrofolato redutase (DHFR) representa um alvo válido e promissor para o desenvolvimento de antifúngicos em *Candida albicans* devido ao seu papel essencial no metabolismo do folato, conservação entre espécies de fungos, eficácia estabelecida em outros patógenos e potencial de sinergia com antifúngicos existentes. Ao inibir seletivamente a

DHFR fúngica, novos agentes antifúngicos têm o potencial de interromper processos celulares críticos, inibir o crescimento e combater eficazmente cepas resistentes a medicamentos, fornecendo novas opções de tratamento para infecções por *Candida albicans*. Além disso, o direcionamento de outras enzimas na via biossintética do folato também pode servir como uma estratégia promissora para desenvolver terapias novas e eficazes para combater infecções fúngicas invasivas potencialmente fatais (Bush et al., 1982; Chan et al., 1995; DeJarnette et al., 2020; Emami et al., 2023; Kuyper et al., 1996; Sehwat et al., 2023). Moléculas com bom potencial inibitório para esta enzima poderão servir como uma nova alternativa de tratamento para candidíase no futuro.

A topoisomerase I-DNA humana (Topo-I) desempenha um papel crucial na replicação, transcrição e processos de reparo do DNA dentro das células. É uma enzima responsável por regular o estado topológico do DNA, controlando o grau de superenrolamento e removendo nós e emaranhados do DNA. A sua importância no combate ao câncer decorre do seu papel central nos processos de replicação, transcrição e reparação do ADN. A segmentação do Topo-I oferece uma oportunidade de interromper funções críticas relacionadas ao DNA nas células cancerígenas, levando a danos no DNA, interrupção do ciclo celular, comprometimento da expressão genética e aumento da suscetibilidade ao tratamento. O desenvolvimento de inibidores de Topo-I demonstrou seu potencial como agentes anticancerígenos eficazes na prática clínica e a busca por novos inibidores com menos efeitos colaterais continua (Elshazly et al., 2023; Ganguly et al., 2007; Pommier, 2006; Pommier and Thomas, 2023; Tsai et al., 2023).

A acetilcolinesterase (AChE) e a doença de Alzheimer estão intimamente ligadas devido ao papel da acetilcolina (ACh) na função cognitiva e à hipótese colinérgica da doença de Alzheimer. Os inibidores da AChE podem aliviar temporariamente os sintomas, não alteram a progressão da doença subjacente nem proporcionam uma cura para a mesma. No entanto, os inibidores da AChE continuam a ser uma estratégia terapêutica importante para gerir os sintomas cognitivos da doença de Alzheimer e melhorar a qualidade de vida dos indivíduos afetados (Anand et al., 2012; Mehta et al., 2012; Peitzika and Pontiki, 2023; Rees and Brimijoin, 2003; Talesa, 2001).

A proteína spike do SARS-CoV-2 desempenha um papel central na entrada viral e na infecciosidade. Compreender a sua estrutura e função é vital para o desenvolvimento de vacinas eficazes, terapêuticas com anticorpos e estratégias para combater a COVID-19. A

investigação e vigilância contínuas da proteína spike e das suas variantes são cruciais para monitorizar a evolução do vírus e garantir a eficácia contínua das intervenções destinadas a derrotar a doença (Focosi et al., 2023; Perico et al., 2023; Smit et al., 2023; Upasani et al., 2023). Como a covid-19 se tornou uma preocupação mundial, conhecer os possíveis inibidores da Spike é de suma importância.

Os códigos de acesso do PDB para as estruturas cristalizadas dos receptores citados são, respectivamente, 4HOE, 1K4T, 1GQR e 6M0J. Essas enzimas foram tratadas no programa Visual Molecular Dynamics (VMD), sendo retiradas as moléculas de água existentes nos arquivos e os ligantes que já vêm complexados nesses receptores. Após isso, utilizando o software *AutoDock Tools* (Huey et al., 2012) foram feitos os gridboxes que melhor encaixavam os possíveis sítios ativos de cada receptor e essa área é onde é realizado o cálculo em que o programa busca a menor energia de ligação entre o ligante e a macromolécula (Trott and Olson, 2010).

Uma vez que se tem as coordenadas que melhor compreendem o sítio ativo de determinado receptor, é feito um processo chamado *redocking*, no qual os ligantes originais previamente separados no processo de limpeza da macromolécula são reinseridos no sítio ativo utilizando essas coordenadas. Após isso, foi feita a superposição do resultado do *redocking* com o arquivo da macromolécula inicial complexada com o ligante padrão a fim de gerar um valor de RMSD (root mean square deviation) para validar as coordenadas do gridbox e dar prosseguimento aos dockings dos alcaloides investigados. Valores de até 2 Å de RMSD são considerados aceitáveis (Kirchmair et al., 2008). Os valores para as coordenadas dos grids e os respectivos RMSDs utilizados estão expressos na tabela 1.

Tabela 1. Coordenadas para os grids utilizados e valores de RMSD.

Código	Dimensões do grid(Å)	Coordenadas do grid(Å)	RMSD (Å)
4HOE	X= 40	x=8,628	0,559
	Y=40	y=-32,171	
	Z=40	z=17,340	
1GQR	X= 40	x=4,426	0,8672
	Y=40	y=68,486	
	Z=40	z=63,569	
1K4T	X= 40	x=21,261	0,3125
	Y=40	y=-3,517	
	Z=40	z=28,108	

6M0J	X=126	x=-32,514	-
	Y=126	y=26,089	
	Z=126	z=20,981	

3.3. Dinâmica Molecular

Para investigar a estabilidade e flexibilidade de complexos moleculares em ambiente hidratado, foram realizados estudos de simulação de dinâmica molecular. As simulações foram realizadas utilizando o software Gromacs 2019 (<http://manual.gromacs.org/documentation/2019/manual-2019.pdf>, n.d.) e o campo de força CHARMM 36 (Huang and MacKerell Jr, 2013). Para gerar arquivos de Topologia de Ligantes, utilizamos o CHARMM General Force Field Server (CgenFF) (<https://cgenff.umaryland.edu/>, n.d.). Os complexos proteína-ligante foram solvatados em caixa cúbica utilizando moléculas de água com três pontos de potencial intermolecular transferível (TIP3P). Para neutralizar a carga líquida do sistema, foram adicionados contra-íons. A força iônica foi ajustada para 0,150 M de NaCl para corresponder às condições fisiológicas. Para cada sistema, foi realizada uma minimização de 50.000 passos, seguida por uma execução de equilíbrio NVT de 125 ps com um tamanho de passo de 1 fs. A próxima etapa envolveu a produção de uma simulação NPT a 300 K e 1 bar utilizando o método de Berendsen (BERENDSEN et al., 1984) por 20 ns, com acoplamento a cada 2 ps e passo de tempo de 2 fs. Interações de curto alcance, como interações de Lennard-Jones e Coulomb, foram calculadas usando um raio de corte de 12 Å, enquanto o método Particle Mesh Ewald (PME) (Essmann et al., 1995) foi usado para eletrostática de longo alcance. A temperatura do sistema foi mantida constante usando o método do termostato de Berendsen modificado (Hess et al., 1997). Por fim, foi realizada uma etapa de produção de simulação de dinâmica molecular por 20 ns com intervalo de tempo de 2 fs.

3.4. Cálculos de energia livre de ligação por MM/PBSA

A energia livre de ligação dos complexos foi calculada usando conjuntos obtidos a partir de simulações de dinâmica molecular (MD) através da abordagem Mecânica Molecular/Área de Superfície de Poisson-Boltzmann (MMPBSA) (Kollman et al., 2000). A trajetória derivada do estado de equilíbrio estável foi utilizada para estimar a energia livre de ligação dos complexos proteína-ligante. Em termos gerais, a equação abaixo foi utilizada para

calcular a energia livre de ligação (ΔG_{bind}) entre a proteína não ligada (G_{pro}) e o ligante (G_{lig}) com base na energia livre do complexo proteína-ligante (G_{plc}).

$$\Delta G_{bind} = G_{plc} - (G_{pro} + G_{lig})$$

O MM/PBSA é um método que permite o cálculo da energia associada à ligação de um ligante a uma proteína, considerando diversos fatores, incluindo energias de dessolvatação. Esta abordagem segue um ciclo termodinâmico abrangente, incorporando energia potencial, bem como a energia envolvida na solvatação polar e não polar. Neste estudo, o MM/PBSA foi aplicado para prever a energia livre de ligação usando instantâneos tirados entre 10 e 20 nanossegundos no estado de equilíbrio.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Como o objetivo central da tese é analisar o efeito dos substituintes nas propriedades dos dez alcaloides estudados, é conveniente separá-los de acordo com o objetivo. Dessa forma, os resultados foram segregados em três tópicos: quanto ao substituinte do tipo OCH_3 , quanto ao substituinte OH e quanto à presença do anel dióxido metileno nas posições 1 e 2.

4.1. Quanto ao substituinte OCH_3

Para analisar a influência do substituinte do tipo OCH_3 cinco moléculas foram selecionadas, dentre elas E1, E2 e E5 possuem anel dióxido metileno e as estruturas E3 e E4 não possuem. Essas estruturas possuem diferentes quantidades do substituínte, dessa forma é possível analisar a influência dele na estrutura com o anel e sem o anel dióxidometileno nas posições 1 e 2.

4.1.1. Parâmetros geométricos

Os parâmetros geométricos (Figuras 8 e 9) encontrados para as estruturas E1 a E5 estão dispostos na tabela 2.

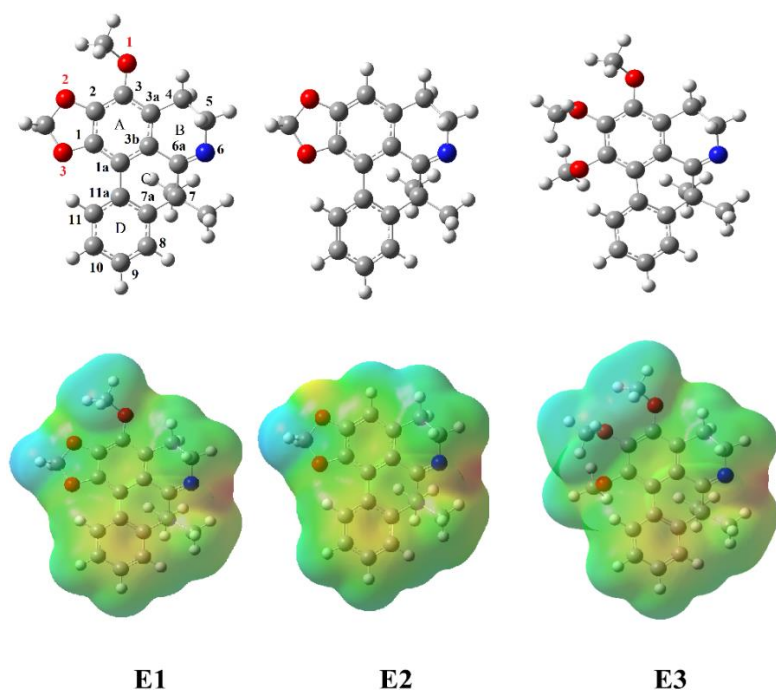


Figura 8. Estruturas otimizadas (em cima) e mapas de potencial eletrostático (em baixo) para as moléculas E1, E2 e E3.

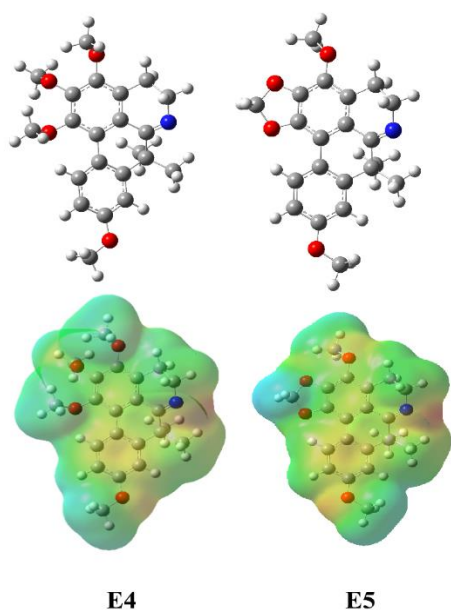


Figura 9. Estruturas otimizadas (em cima) e mapas de potencial eletrostático (em baixo) para as moléculas E4 e E5.

A estrutura E1 apresentou-se com uma conformação quase planar devido aos anéis aromáticos A e D presentes na estrutura. Entretanto, no anel A, há pequenas distorções no tocante aos comprimentos de ligação, de forma que as ligações C1-C2, C1-C1a, C2-C3 apresentaram comprimentos de 1,39Å; já a C3-C3a e a C3a-C3b apresentaram o valor de

1,40 Å, enquanto que a ligação C3b-C1a apresentou o valor de 1,42 Å. Acredita-se que a distorção de maior valor estar agregada à ligação C3b-C1a deve-se ao fato de esta mesma ligação fazer parte do anel A simultaneamente ao anel C, uma vez que, teoricamente, era pra essa ligação se caracterizar como ligação simples, faz sentido ela ter um comprimento maior, mesmo sabendo que no anel aromático as ligações não são separadamente simples e duplas, mas algo entre uma e outra devido à deslocalização eletrônica. O Anel aromático D também apresentou distorções em duas ligações; as ligações que seguem de C11 até C7a apresentaram o mesmo valor de 1,39 Å, já a ligação C11-C11a apresentou o valor de 1,40 Å e a ligação C11a-C7a apresentou o valor de 1,41 Å. Percebe-se que a ligação que possui maior distorção é a ligação que pertence de forma simultânea aos anéis D e C.

Os anéis B e C da molécula E1 apresentaram conformação quase planar devido à sua ligação com anéis aromáticos, e distorções em suas ligações. Para o anel B os comprimentos foram de 1,48 Å para a ligação C6a-C3b, 1,46 Å para a ligação C5-N6, 1,27 Å para N6-C6a e 1,52 Å para C4-C5. Para o anel C os comprimentos foram de 1,53 Å para C7-C6a, 1,53 Å para C7a-C7 e 1,47 Å para C11a-C1a. Com relação aos ângulos de ligação, o anel A apresentou distorções em todos eles, com valores de 122,12° para o ângulo C1-C2-C3, de 116,32° para C2-C3-C3a, de 120,87° para C3-C3a-C3b e de 114,25° para C1-C1a-C3b. O anel D também apresentou distorções em todos os seus ângulos com valores de 121,25° para o ângulo C10-C11-C11a, de 119,68° para C9-C10-C11, de 119,63 para C10-C9-C8, de 121,75° para C9-C8-C7a e de 119,14° para C7a-C11a-C11. Os ângulos encontrados para os anéis B e C foram todos de valores diferentes, conforme esperado porque não se trata de dois anéis aromáticos, e seus valores podem ser vistos na seção E1 da tabela 2.

Tabela 2. Parâmetros geométricos teóricos obtidos para as estruturas E1 a E5 em comparação com o dado experimental para a (-)-N-acetilanonaína.

Parâmetro	E1	E2	E3	E4	E5	Experimental
<i>Comprimento de ligação</i>						
C1-C2	1,39	1,39	1,40	1,40	1,39	1,39
C1-C1a	1,39	1,39	1,40	1,41	1,39	1,37
C2-C3	1,39	1,37	1,40	1,40	1,39	1,36
C3-C3a	1,40	1,40	1,39	1,39	1,40	1,41
C3a-C4	1,51	1,51	1,50	1,50	1,51	--
C3a-C3b	1,40	1,40	1,39	1,40	1,40	1,39

C4-C5	1,52	1,52	1,52	1,52	1,52	--
C5-N6	1,46	1,46	1,46	1,46	1,46	--
N6-C6a	1,27	1,27	1,27	1,27	1,27	--
C6a-C3b	1,48	1,48	1,48	1,48	1,48	--
C3b-C1a	1,42	1,42	1,41	1,41	1,42	1,43
C1a-C11a	1,47	1,47	1,48	1,48	1,47	1,48
C11a-C7a	1,41	1,41	1,41	1,42	1,41	1,41
C7a-C7	1,53	1,52	1,53	1,53	1,53	1,51
C7-C6a	1,53	1,53	1,53	1,53	1,53	1,53
C11-C11a	1,40	1,40	1,40	1,40	1,40	1,40
C10-C11	1,39	1,38	1,39	1,39	1,38	1,38
C9-C10	1,39	1,39	1,39	1,39	1,39	1,38
C9-C8	1,39	1,39	1,39	1,39	1,39	1,37
C8-C7a	1,39	1,39	1,39	1,39	1,40	1,39
<i>Ângulo de ligação</i>						
C1-C2-C3	122,12	122,74	120,19	121,09	122,27	121,3
C2-C3-C3a	116,32	116,75	119,05	119,32	116,32	120,4
C3-C3a-C3b	120,87	120,71	119,98	119,37	120,83	119,5
C1-C1a-C3b	114,25	114,85	116,66	116,58	114,15	118,5
C4-C5-N6	113,27	112,85	112,96	112,52	113,19	109,0
C5-N6-C6a	117,36	117,41	117,12	117,31	117,32	118,4
C3b-C1a-C11a	120,12	119,80	118,50	118,30	120,15	119,3
C1a-C11a-C7a	119,48	119,61	119,47	119,76	119,83	118,6
C11a-C7a-C7	120,65	120,71	120,57	120,73	120,63	120,6
C7a-C7-C6a	110,29	110,26	109,24	109,23	110,44	121,5
C7-C6a-C3b	116,81	116,95	116,30	116,43	116,94	118,6
C1a-C3b-C6a	119,36	119,60	120,23	120,53	119,39	119,3
C10-C11-C11a	121,25	121,24	121,48	122,83	121,82	119,6
C9-C10-C11	119,68	119,63	119,78	119,11	119,64	120,7
C10-C9-C8	119,63	119,69	119,45	119,19	119,48	119,4
C9-C8-C7a	121,75	121,74	121,77	121,95	121,24	121,3
C7a-C11a-C11	119,14	119,20	118,61	117,42	118,42	120,8

A estrutura E2, que se diferencia de E1 pela ausência do grupo OCH₃ no anel A, apresentou-se como uma estrutura quase planar, semelhante a E1, devido à presença dos anéis aromáticos A e D. Com relação aos aromáticos, o anel A apresentou distorções em suas ligações com valores de 1,39 Å para as ligações C1-C2 e C1-C1a, 1,40 Å para as ligações C3-

C3a e C3a-Cb, 1,37 Å para a ligação C2-C3 e 1,42 Å para C3b-C1a. A ligação que apresentou maior distorção, de forma semelhante ao visto em E1, foi a ligação que está presente de forma simultânea em A e C. No anel D houve uma maior uniformidade, que pode ser atribuída ao fato de que esse anel só está ligado ao anel C, diferente de A que se liga ao B, C e ao anel de 5 membros. Os comprimentos de ligação em D tiveram valores de 1,39 Å nas ligações C8-C7a, C9-C8 e C9-C10, de 1,38 Å para C10-C11, 1,40 Å para C11-C11a e 1,41 Å para C11a-C7a. Para o anel B, os comprimentos foram todos diferentes, conforme esperado; para C3a-C4 o valor foi de 1,51 Å, para C3a-C3b o valor foi 1,40 Å, para C4-C5 o valor foi 1,52 Å, para C5-N6 o valor foi 1,46 Å, para N6-C6a o valor foi 1,27 Å e para C6a-C3b o valor foi 1,48 Å. Para o anel C, os valores encontrados foram de 1,47 Å para C1a-C11a, de 1,53 Å para C6a-C7 e 1,52 Å para C7a-C7.

Com relação aos ângulos de ligação em E2, o anel A apresentou distorções em todos os seus ângulos, com valores de 122,7a° para C1-C2-C3, 116,75° para C2-C3-C3a, 120,71° para C3-C3a-C3b e 114,85° para C1-C1a-C3b. O anel D apresentou certa uniformidade em seus ângulos internos, com valores de 119,20° para C7a-C11a-C11, de 119,69° para C10-C9-C8, de 119,63° para C9-C10-C11; de 121,74° para C9-C8-C7a e 121,24° para C10-C11-C11a. Os demais anéis apresentaram todos os seus ângulos diferentes, conforme o esperado e os valores podem ser visto na seção E2 da tabela 2.

A estrutura E3, que se diferencia de E1 por ter o anel de cinco membros substituídos por duas metoxilas, apresentou uma conformação quase planar, uma vez que os substituintes não alteram de forma significativa a conformação do esqueleto da estrutura. Com relação aos aromáticos A e D, houve pequenas distorções em relação aos comprimentos de ligação. No anel A, as ligações C1-C2, C1-C1a e C2-C3 apresentaram comprimento de 1,40 Å, já C3-C3a e C3a-C3b apresentaram o valor de 1,39 Å e a ligação C3b-C1a apresentou valor de 1,41 Å. Como era o esperado, a ligação que apresentou a maior distorção, foi a ligação que pertence de forma simultânea ao anel A e C. No anel D, as ligações apresentaram uma maior conformidade que no anel A, com um valor de 1,39 Å para C7a-C8, C8-C9, C9-C10 e C10-C11, 1,40 Å para C11-C11a e 1,41 Å para C11a-C7a. No anel B os valores foram de 1,50 Å para C3a-C4, de 1,39 Å para C3a-C3b, de 1,52 Å para C4-C5, 1,46 Å para C5-N6, 1,27 Å para

N6-C6a e 1,48 Å para C6a-C3b. No anel C os valores foram de 1,53 Å para C6a-C7 e C7a-C7 e 1,48 Å para C1a-C11a.

Com relação aos ângulos de ligação dos aromáticos em E3, no anel A é possível observar pequenas distorções com valores de 120,19° para C1-C2-C3, de 119,05° para C2-C3-C3a, de 119,98° para C3-C3a-C3b e de 116,66° para C1-C1a-C3b. No anel D os valores obtidos foram de 119,78° para C9-C10-C11, de 119,45° para C10-C9-C8, de 121,48° para C10-C11-C11a, de 121,77° para C9-C8-C7a e de 118,61° para C7a-C11a-C11. Os ângulos para os demais anéis podem ser consultados na seção E3 da tabela 2.

A estrutura E4 apresentou uma conformação quase planar devido aos anéis aromáticos A e D. O anel A apresentou distorções em suas ligações, com valores de 1,40 Å para a ligação C1-C2, de 1,41 Å para C1-C1a, de 1,40 Å C2-C3, 1,39 Å para C3-C3a, 1,40 Å para C3a-C3b e de 1,41 Å C3b-C1a. O anel aromático D também apresentou distorções, com valores de 1,39 Å para as ligações C10-C11, C9-C10, C9-C8, C8-C7a, de 1,40 Å para C8-C7a e de 1,42 Å para C11a-C7a. No anel B, as ligações tiveram comprimentos de 1,50 Å para C3a-C4, 1,52 Å para C4-C5, 1,46 Å para C5-N6, 1,27 Å para N6-C6a e 1,48 Å para C6a-C3b. No anel C, as ligações C7a-C7 e C7-C6a tiveram comprimentos de 1,53 Å e a ligação C1a-C11a de 1,48 Å.

Com relação aos ângulos dos aromáticos de E4, foram identificadas distorções. No anel A, os valores foram de 121,09° para C1-C2-C3, de 119,32° para C2-C3-C3a, de 119,37° para C3-C3a-C3b e de 116,58° para C1-C1a-C3b. No anel D, os valores foram de 122,83° para C10-C11-C11a, de 119,11° para C9-C10-C11, de 119,19° para C10-C9-C8, 121,95° para C9-C8-C7a e 117,42° C7a-C11a-C11. Os demais ângulos para os demais anéis podem ser consultados na seção E4 da tabela 2.

A estrutura E5 apresentou uma conformação quase planar por conta dos anéis aromáticos A e D. Com relação às ligações do anel A, houve algumas distorções de forma que os valores foram de 1,39 Å para as ligações C1-C2, C1-C1a e C2-C3, de 1,40 Å para C3-C3a e C3a-C3b e de 1,42 Å para C3b-C1a. Com relação às ligações presentes no anel D, também houve distorções com valores de 1,39 Å para C9-C10 e C9-C8, de 1,40 Å para C8-C7a e C11-C11a, de 1,38 Å para C10-C11 e 1,41 Å para C7a-C11a. As ligações do anel B apresentaram

valores de 1,51 Å para C3a-C4, 1,52 Å para C4-C5, 1,46 Å para C5-N6, 1,27 Å para N6-C6a e 1,48 Å para C6a-C3b. As ligações do anel C apresentaram valores de 1,53 Å para C6a-C7, de 1,53 Å para C7-C7a e 1,47 Å para C11a-C1a.

Com relação aos ângulos dos anéis aromáticos de E5, é possível identificar distorções em todos eles. Os valores dos ângulos de A, foram de 122,27 ° para C1-C2-C3, de 116,32° para C2-C3-C3a, de 120,83° para C3-C3a-C3b e de 114,15° para C1-C1a-C3b. Os valores para D foram de 121,82° para C10-C11-C11a, de 119,64° para C9-C10-C11, de 119,48° para C10-C9-C8, 121,24° para C9-C8-C7a e de 118,42° para C7a-C11a-C11. Os demais ângulos podem ser consultados na seção E5 da tabela 2.

Analisando a tabela 2 é possível perceber que os valores encontrados tanto para comprimentos de ligação, quanto para ângulos são muito próximos nas cinco estruturas. Dessa forma, pode-se inferir que o substituinte OCH₃ exerce pouca e até nenhuma influência na conformação do esqueleto central dos alcalóides 7,7-dimetilaporfínicos com e sem o anel dióxidometileno nas posições 1 e 2.

4.1.2. Mapas de pontencial eletrostático

Os mapas obtidos para as moléculas E1 a E5, utilizando as estruturas otimizadas usando a DFT em conjunto com o funcional B3LYP/6-311G(2d,p), podem ser observados nas figuras 8 e 9 na seção 4.1.1.

Para E1 (Figura 8) o resultado mostrou regiões positivas sobre os hidrogênios ligados ao anel de cinco membros (H1= 0,028 a.u. ou 0,777 eV; e H2= 0,021 a.u. ou 0,583 eV) e sobre os hidrogênios da metoxila (H1=0,018 a.u. ou 0,499 eV; H2= 0,015 a.u. ou 0,41eV; e H3= 0,017 a.u. ou 0,472 eV). As regiões negativas foram observadas sobre o nitrogênio 6 (N6= -0,044 a.u. ou -1,221 eV), sobre o anel A (-0,013 a.u. ou -0,36 eV) e sobre o anel D (-0,028 a.u. ou -0,777 eV). Indicando uma possível interação entre os hidrogênios do anel de 5 membros e o nitrogênio em meio aquoso.

Para E2 (Figura 8) o resultado mostrou regiões positivas sobre os hidrogênios do anel de 5 membros (H1= 0,028 a.u. ou 0,777 eV e H2= 0,024 a.u. ou 0,666 eV) e regiões com potencial negativo sobre o nitrogênio (N6= - 0,043 a.u. ou 1,19 eV), sobre ao anel A (-0,014

a.u. ou -0,38 eV) e sobre o anel D (-0,024 a.u. ou -0,666 eV). Indicando uma possível interação entre essas regiões em meio aquoso, mais provável entre os hidrogênios do anel de 5 membros e o nitrogênio.

Para E3 (Figura 8) há potenciais positivos sobre os hidrogênios das metoxilas (os hidrogênios da metoxila na posição orto, apresentaram potenciais em torno de 0,018 a.u. ou 0,49 eV; em meta em torno de 0,016 a.u. ou 0,444 eV; e para em torno de 0,020 a.u. ou 0,555 eV) e potenciais negativos sobre os oxigênios das metoxilas (O em para = -0,028 a.u. ou -0,777 eV; O em orto = -0,025 a.u. ou -0,694 eV; e O em meta = -0,015 a.u. ou 0,416 eV). Indicando que se em meio aquoso essa molécula forma dímeros, provavelmente envolverão essas regiões.

Para E4 (Figura 9), o mapa indicou potenciais positivos sobre os hidrogênios das metoxilas do anel A (na posição para em torno de 0,013 a.u. ou 0,361 eV; em orto em torno de 0,014 a.u. ou 0,388 eV; e em meta em torno de 0,014 a.u. ou 0,388 eV) e sobre os hidrogênios na metoxila do anel D (todos com 0,017 a.u. ou 0,472 eV). O mapa indicou ainda potenciais negativos presentes sobre o nitrogênio (N6= -0,046 a.u. ou -1,277 eV), sobre os oxigênios das metilas (do anel D: -0,029 a.u. ou 0,805 eV; do anel A: em para= -0,023 a.u. ou -0,638 eV, em orto= -0,013 a.u. ou -0,361 eV e em meta= -0,031 a.u. ou 0,860 eV), sobre o anel A (-0,025 a.u. ou -0,694 eV) e sobre o anel D (-0,025 ou -0,694 eV). O mais provável é que haja interação entre o nitrogênio e o oxigênio da metoxila do anel D, uma vez que esse oxigênio encontra-se mais disponível de acordo com a estereoquímica encontrada pela otimização da estrutura.

Para a molécula E5 (Figura 9), o mapa indicou potenciais positivos sobre os hidrogênios do anel de 5 membros (H1= 0,023 a.u. ou 0,638 eV e H2= 0,028 a.u. ou 0,777 eV), sobre os hidrogênios da metoxila no anel A (em torno de 0,016 a.u. ou 0,444 eV) e sobre os hidrogênios da metoxila do anel D (em torno de 0,017 a.u. ou 0,472 eV). O mapa indicou ainda regiões com potenciais negativos sobre o nitrogênio (N6= -0,045 a.u. ou -1,249 eV), sobre o oxigênio da metoxila no anel A (-0,027 a.u. ou -0,749 eV) e sobre o oxigênio da metoxila no anel D (-0,029 a.u. ou -0,805 eV). As mais prováveis regiões para acontecer a interação intermolecular em meio aquoso envolvem os hidrogênios do anel de cinco membros e o nitrogênio.

A representação dos mapas de potencial eletrostático obtidos para as cinco moléculas (Figuras 8 e 9) demonstram pouca diferença de uma para a outra, com o surgimento de alguns pontos de potencial negativo devido à presença dos oxigênios dos grupos OCH₃, entretanto os potenciais observados mostram que é pouco provável que essas moléculas formem dímeros a ponto de interferir no perfil do seu espectro de absorção no infravermelho.

4.1.3. Descritores de reatividade

Os resultados obtidos que demonstram os elementos que compõem os orbitais HOMO/LUMO para as moléculas de E1 a E5, bem como o gap de energia, foram agrupados nas Figuras 9 e 10. Os descritores de reatividade que foram obtidos a partir das energias desses orbitais estão dispostos na tabela 3.

As imagens com os resultados mostram que os orbitais HOMO e LUMO têm contribuições provenientes de quase toda a estrutura, com exceção dos carbonos das metoxilas e do carbono do anel de cinco membros o que foi observado em todas as estruturas. Com respeito ao gap de energia, observa-se que os valores ficaram em torno de 4,3 eV, com as moléculas E4 e E5 apresentando o menor valor de 4,22 eV e a molécula E1 com o maior valor, o que mostra que E4 e E5 são as mais reativas e E1 a mais estável entre as cinco. Dessa forma E4 e E5 são moles em comparação às demais, enquanto que a molécula E1 é considerada dura em comparação às demais. Pecerbe-se por esses valores que os substituintes influenciam menos do que a aromaticidade total no anel B conforme observado em trabalho anterior (BRANCHES, A. D. S., 2019; BRANCHES, A.D.S. et al., 2019).

Ainda com relação ao gap, observa-se que E4 e E5 apresentaram o mesmo valor, o que indica que o fato de ter o anel de cinco membros ou as metoxilas na posição 1 e 2 não influencia na estabilidade e possivelmente na reatividade da estrutura de alcaloides do tipo 7,7-dimetilaporfínicos, uma vez que essa é a única diferença de uma para outra.

Com relação aos descritores de reatividade, os valores de dureza sugerem E1 como mais dura e menos polarizável, portanto menos reativa e E4 e E5 como sendo mais moles, mais polarizáveis e portanto mais reativa. Em contrapartida, os potenciais químicos indicam a molécula E2 como sendo mais estável e a E5 como menos estável. As moléculas podem ser consideradas ainda como duras em relação às moléculas 9-metoxiguatterfriesina ($\eta=2,02\text{eV}$) e 4,5-dehidro-9-metoxiguatterfriesina ($\eta=1,88\text{eV}$) e moles com relação à molécula (R)-6,6a-dihidro-9-metoxiguatterfriesina ($\eta=2,34\text{eV}$) (Branches et al., 2019). O índice de

eletrofilicidade permite a classificação em forte para valores superiores a 1,5eV, fraco para valores abaixo de 0,8eV e moderado para valores intermediários. Como todas as cinco moléculas apresentaram índices superiores a 1,5eV, todas podem ser classificadas como fortes, com um poder significativo para agir como nucleófilos em reação.

Tabela 3. Descritores de reatividade calculados para as estruturas E1 a E5.

Parâmetros	E1	E2	E3	E4	E5
Energia (a.u)	-1054,25	-939,70	-1094,77	-1209,33	-1168,81
Momento dipolar (Debye)	3,74	2,51	3,31	3,65	2,34
E _{HOMO} (eV)	-5,73	-5,78	-5,75	-5,49	-5,41
E _{LUMO} (eV)	-1,28	-1,40	-1,33	-1,27	-1,19
E _{HOMO-LUMO} (eV)	4,45	4,38	4,42	4,22	4,22
E _{HOMO-1} (eV)	-5,83	-6,07	-6,24	-6,21	-5,75
E _{LUMO+1} (eV)	-0,68	-0,77	-0,77	-0,64	-0,53
E _{(HOMO-1)-(LUMO+1)} (eV)	5,15	5,30	5,47	5,57	5,22
Dureza (η)	2,22	2,19	2,21	2,11	2,11
Potencial químico (μ)	-3,51	-3,59	-3,54	-3,38	-3,30
Eletronegatividade (χ)	3,51	3,59	3,54	3,38	3,30
Índice de eletrofilicidade(ω)	2,77	2,94	2,83	2,71	2,58

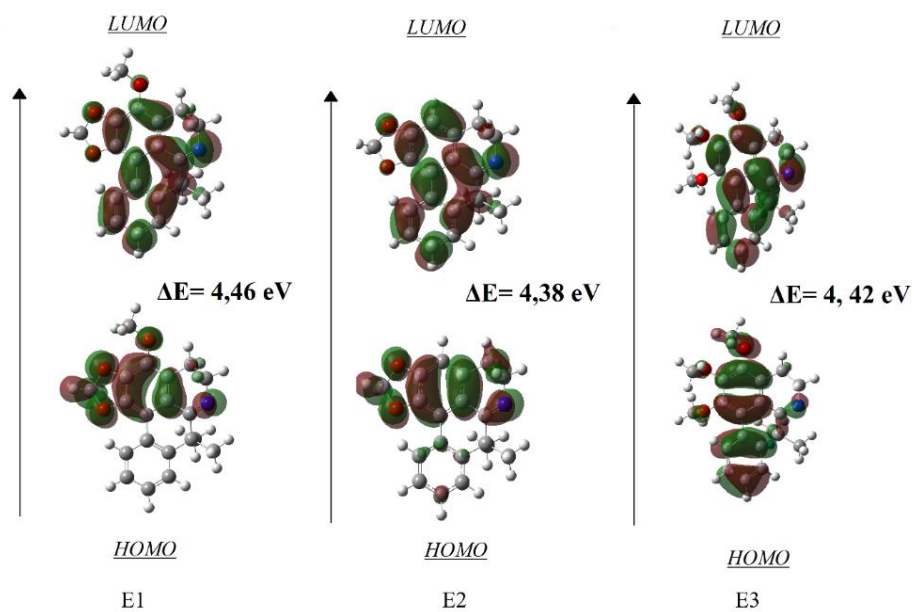


Figura 10. Orbitais HOMO/LUMO e energia para E1, E2 e E3.

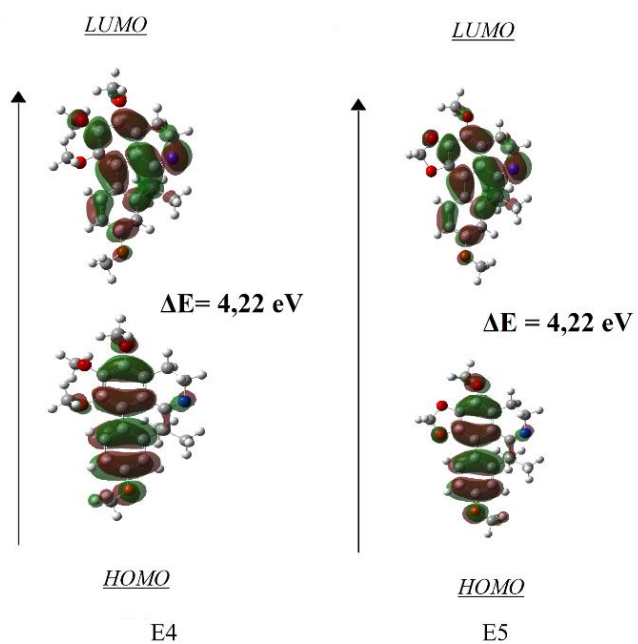


Figura 11. Orbitais HOMO/LUMO e energia para E4 e E5.

4.1.4. Análises de infravermelho (IV)

Os modos vibracionais teóricos foram calculados para as dez moléculas usando o mesmo nível de cálculo utilizado na otimização geométrica: DFT e conjunto de bases B3LYP/6-311G(2d,p). A atribuição das bandas experimentais para os modos normais de vibração foram feitas utilizando o cálculo de distribuição de energia potencial (PED) para as estruturas otimizadas com a menor energia potencial para esse nível de cálculo. Para melhores resultados, um fator de escala de 0,98 foi adicionado às bandas teóricas calculadas (Scott and Radom, 1996). Em média um total de 125 modos normais de vibração foram obtidos para os alcaloides E1 a E10, mas somente os modos entre 400 e 4000 cm^{-1} foram comparados com o espectro experimental e os valores teóricos citados são os valores escalados.

Para o composto E1, tabela 4 e figura 12, o espectro teórico previu bandas entre 3000-3200 cm^{-1} referentes a estiramentos C-H provenientes dos anéis aromáticos A e D. O espectro experimental apresenta bandas entre 1600-2999 cm^{-1} as quais no espectro teórico aparecem como referentes a estiramentos do tipo C-H (bandas experimentais em 2938 cm^{-1} , 2987 cm^{-1} e em 2844 cm^{-1} correspondentes às bandas teóricas calculadas 2994,88 cm^{-1} , 2992,23 cm^{-1} e em 2979,49 cm^{-1} , respectivamente) e do tipo N-C (banda experimental em 1636 cm^{-1} correspondente à banda teórica em 1687,17 cm^{-1}) do anel B que possui aromaticidade incompleta. As bandas experimentais entre 1500-1000 cm^{-1} são referentes às vibrações de dobramento do tipo H-C-H das metilas e da metoxila presente na estrutura (bandas experimentais em 1482 cm^{-1} e 1366 cm^{-1} correspondentes às bandas teóricas em 1476,89 cm^{-1} e 1390,94 cm^{-1}), do tipo H-C-H referente ao anel B (banda em 1456 cm^{-1} correspondente à banda teórica calculada 1450,31 cm^{-1}) e do tipo H-C-O referente ao anel dióxido metileno existente na posição 1 e 2 (banda em 1206 cm^{-1} referente à banda teórica calculada 1199,22 cm^{-1}). As bandas entre 800-1000 cm^{-1} são referentes à torções do tipo H-CCC do anel aromático D e do grupo dimetil na posição 7 (bandas experimentais em 905 cm^{-1} e 831 cm^{-1} que correspondem às bandas teóricas calculadas 931,04 cm^{-1} e 866,20 cm^{-1}).

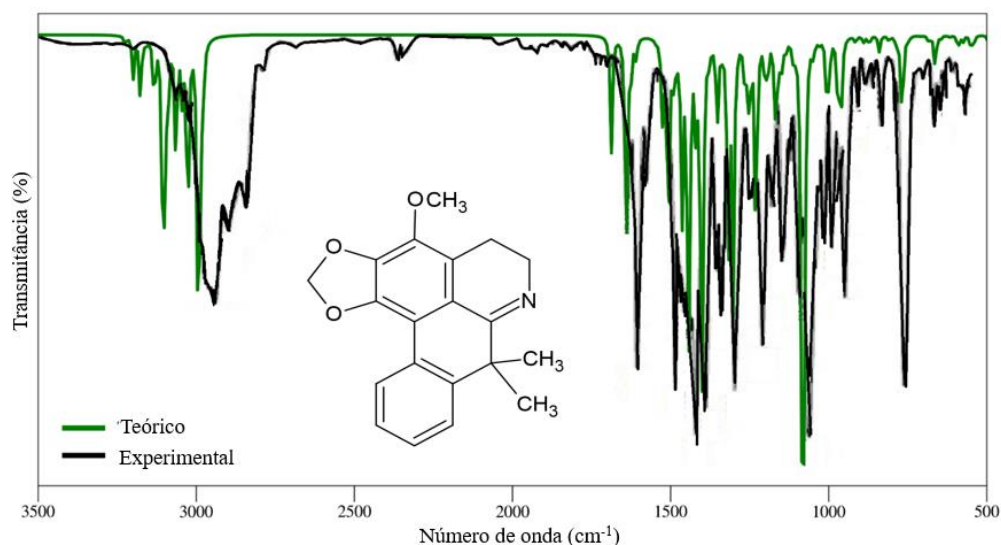


Figura 12. Espectro de infravermelho calculado para a molécula E1 (verde) em comparação com o espectro experimental (preto).

Tabela 4. Atribuições de bandas de infravermelho obtidas usando DFT/B3LYP/6-311G (2d,p) em comparação com IR sólido e PED para E1.

IR sólido	IR calculado (sem escala)	IR calculado (com escala)	PED
-	3224,7	3160,21	STRE C11-H (97%)
-	3199,24	3135,26	STRE C8-H (90%)
-	3176,46	3112,93	STRE C9-H (38%) + STRE C10-H (53%)
-	3160,02	3096,82	STRE C10-H (53%) + STRE C9-H (44%)
-	3133,7	3071,03	STRE C _{metila} -H (86%)
-	3132,23	3069,59	STRE C _{metoxila} -H (23%) + STRE C _{metoxila} -H (75%)
-	3107,66	3045,51	STRE C-H (94%)
-	3104,05	3041,97	STRE C _{metila} -H (40%) + STRE C _{metila} -H (41%) + STRE C _{metila} -H (12%)
-	3102,48	3040,43	STRE C _{metoxila} -H (33%) + STRE C _{metila} -H (56%) + STRE C _{metila} -H (11%)
-	3088,49	3026,72	STRE C4-H (97%)
-	3064	3002,72	STRE C5-H (96%)
2938	2994,88	2934,98	STRE C4-H (22%) + STRE C5-H (72%)
2987	2992,23	2932,39	STRE C-H (94%)
2844	2979,49	2919,90	STRE C5-H (74%) + STRE C4-H (24%)
1636	1687,17	1653,43	STRE N6-C6a (68%)
1603	1546,63	1515,70	BEND H-C-H (90%)
-	1526,21	1495,69	BEND H-C11-C11a (27%) + BEND H-C8-C7a (28%)
1482	1507,03	1476,89	BEND H-C _{metoxila} -H (53%) + BEND H-C _{metoxila} -H (24%) + TORS H-C _{metoxila} -O-C3 (14%)
1456	1479,91	1450,31	BEND H-C4-H (73%)
1418	1436,37	1407,64	TORS H-C-O1-C (23%) + TORS H-C-O2-C (40%)
1366	1419,33	1390,94	BEND H-C _{metila} -H (19%) + BEND H-C _{metila} -H (28%) + BEND H-C _{metila} -H (23%) + BEND HCH (10%)
1206	1223,69	1199,22	BEND H-C-O1 (50%) + TORS H-C-O2-C2 (27%)

1144	1203,51	1179,44	BEND H-C5-N6 (11%) + BEND H-C5-C4 (22%) + TORS H-C5-N6-C6a (11%) + TORS H-C5-C4-C3a (12%)
905	950,04	931,04	STRE C7-C _{metila} (23%) + TORS H-C _{metila} -C7-C _{metila} (13%) + TORS H-C _{metila} -C7-C _{metila} (11%)
831	883,88	866,20	TORS H-C8-C9-C10 (23%) + TORS H-C9-C10-C11 (28%) + TORS H-C10-C11-C11a (15%)

Para o composto E2, tabela 5 e figura 13, o espectro teórico de infravermelho prevê bandas entre 3100-3300 cm^{-1} referentes a vibrações de estiramento C-H dos anéis aromáticos A e D, e das metilas presentes na posição 7. O espectro experimental mostra absorções nos comprimentos de entre 3000-2800 cm^{-1} para estiramento C-H do anel B (absorções em 2962 cm^{-1} referente à absorção teórica em 3001,25 cm^{-1} , em 2923 cm^{-1} referente à banda teórica 2934,33 cm^{-1} , e em 2848 cm^{-1} referente à banda teórica em 2920,91 cm^{-1}). A banda em 1630 cm^{-1} no espectro experimental diz respeito à banda calculada em 1650,62 cm^{-1} que é referente à vibração de estiramento C-C de do anel aromático A e estiramento N-C do anel B. As bandas entre 1600-1300 cm^{-1} diz respeito à vibrações de dobramento H-C-H das metilas na posição 7 (banda em 1495 cm^{-1} correspondente à banda teórico em 1481,51 cm^{-1}) e H-C-H do anel B (banda em 1570 cm^{-1} correspondente à banda teórica prevista em 1518,76 cm^{-1} , banda em 1454 cm^{-1} que corresponde à banda 1462,29 cm^{-1} e a banda em 1422 cm^{-1} que corresponde à banda teórica calculada em 1444,85 cm^{-1}). Os valores que parecem entre 1000-800 cm^{-1} são correspondentes à torções H-CCC e CCCC dos anéis aromáticos A e D, e C-NCC do anel B (banda em 946 cm^{-1} correspondente à banda calculada 1007,46 cm^{-1} , e banda em 820 cm^{-1} que corresponde à banda 846,16 cm^{-1}). Além desses, uma torção do tipo H-COC, envolvendo o grupo dióxido metileno nas posições 1 e 2, aparece em 1382 cm^{-1} que diz respeito à banda teórica calculada em 1408,28 cm^{-1} .

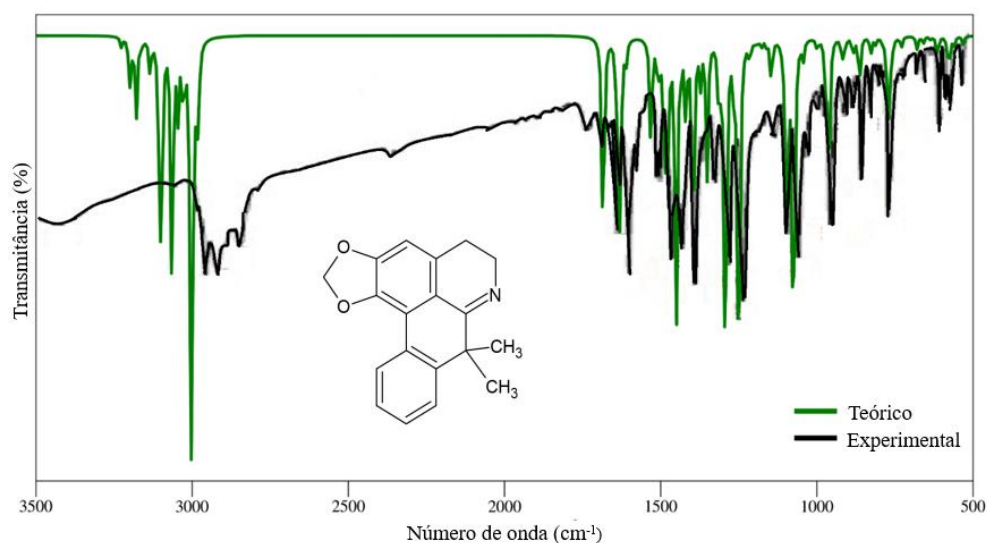


Figura 13. Espectro de infravermelho calculado para a molécula E2 (verde) em comparação com o espectro experimental (preto).

Tabela 5. Atribuições de bandas de infravermelho obtidas usando DFT/B3LYP/6-311G (2d,p) em comparação com IR sólido e PED para E2.

IR sólido (cm ⁻¹)	IR calculado (sem escala)	IR calculado (com escala)	PED
3433	3226,57	3162,04	STRE C11-H (97%)
-	3199,91	3135,91	STRE C8-H (90%)
-	3189,46	3125,67	STRE C3-H (100%)
-	3178,33	3114,76	STRE C9-H (35%) + STRE C10-H (57%)
-	3161,85	3098,61	STRE C9-H (56%) + STRE C10-H (40%)
-	3134,58	3071,89	STRE C _{metila} -H (86%)
-	3104,86	3042,76	STRE C _{metila} -H (39%) + STRE C _{metila} -H (40%) + STRE C _{metila} -H (13%)
-	3102,4	3040,35	STRE C _{metila} -H (10%) + STRE C _{metila} -H (61%) + STRE C _{metila} -H (13%)
-	3098,73	3036,76	STRE C-H (92%)
-	3065,41	3004,10	STRE C5-H (95%)
2962	3062,5	3001,25	STRE C4-H (92%)
-	3003,46	2943,39	STRE C-H (92%)
2923	2994,21	2934,33	STRE C4-H (26%) + STRE C5-H (65%)
2848	2980,52	2920,91	STRE C4-H (70%) + STRE C5-H (28%)
1630	1684,31	1650,62	STRE N6-C6a (63%)
-	1641,06	1608,24	STRE C11-C10 (18%) + STRE C8-C7a (16%)
1594	1639,09	1606,31	STRE N6-C6a (13%) + STRE C3a-C3b (32%)
1570	1549,76	1518,76	BEND H-C-H (87%)
1495	1511,74	1481,51	BEND H-C _{metila} -H (25%) + BEND H-C _{metila} -H (21%) + BEND H-C _{metoxila} -H (10%)
1454	1492,13	1462,29	BEND H-C5-H (62%)
-	1486,72	1456,99	BEND H-C _{metila} -H (16%) + BEND H-C _{metila} -H (20%) + BEND H-C _{metila} -H (21%)
1422	1474,34	1444,85	BEND H-C4-H (83%)
-	1450,54	1421,53	STRE O2-C (13%) + TORS H-C-O2-C2 (11%)
1382	1437,02	1408,28	TORS H-C-O1-C1 (21%) + TORS H-C-O2-C2 (36%)

1317	1372,5	1345,05	BEND H-C5-N6 (13%) + TORS H-C5-C4-C3a (13%) + TORS H-C3-C3a-C3b (11%)
-	1217,38	1193,03	BEND H-C-O1 (51%) + TORS H-C-O2-C (28%)
-	1196,07	1172,15	STRE C8-C9 (12%) + BEND H-C10-C9 (25%) + BEND H-C11-C10 (29%)
-	1146,29	1123,36	BEND H-C-O1 (37%) + TORS H-C-O2-C (31%) + TORS C-O1-C1-C2 (14%)
1061	1077,8	1056,24	STRE N6-C5 (12%) + TORS C-N6-C-C (10%) + OUT CCCC (15%)
946	1028,02	1007,46	TORS H-C9-C10-C11 (24%) + TORS H-C11-C10-C9 (19%)
820	863,43	846,16	TORS H-C5-C4-C3a (78%)

Para o alcaloide E3, tabela 6 e figura 14, o espectro experimental apresenta bandas entre 3000-2800 cm^{-1} referentes às vibrações de estiramento do tipo C-H dos anéis aromáticos A e D (bandas experimentais em 3000 cm^{-1} , 2960 cm^{-1} e 2938 cm^{-1} correspondente às bandas calculadas 3168,82 cm^{-1} , 3136,53 cm^{-1} e 3095,86 cm^{-1}) e estiramento do tipo C-H das metilas na posição 7 (banda experimental em 2844 cm^{-1} que corresponde ao valor teórico de 2983,38 cm^{-1}). Há ainda bandas teóricas previstas em 2937,25 cm^{-1} e 2922,02 cm^{-1} que são provenientes de estiramentos C-H do anel B nas posições 4 e 5. As bandas de absorções entre 1000-1500 cm^{-1} são referentes às vibrações de dobramento do tipo H-C-H das metilas na posição 7 (bandas experimentais em 1469 cm^{-1} e 1414 cm^{-1} referentes às bandas teóricas em 1489,76 cm^{-1} e 1482,04 cm^{-1}), das metoxilas nas posições 1, 2 e 3 (banda em 1379 cm^{-1} que corresponde à banda teórica em 1475,15 cm^{-1}) e das ligações H-C4-H e H-C5-H no anel B (banda em 1351 cm^{-1} e banda em 1338 cm^{-1} que são correspondentes às bandas teóricas em 1463,69 cm^{-1} e em 1447,84 cm^{-1}). As bandas entre 1100-700 cm^{-1} aparecem como torções do tipo H-CCC dos anéis aromáticos (bandas em 965 cm^{-1} , 948 cm^{-1} e em 757 cm^{-1} que são correspondentes às bandas teóricas em 965,43 cm^{-1} , 944,06 cm^{-1} e 755,85 cm^{-1}), torções do tipo CCCC e CNCC do anel B (banda experimental em 1037 cm^{-1} que corresponde à banda teórica 1055,70 cm^{-1}).

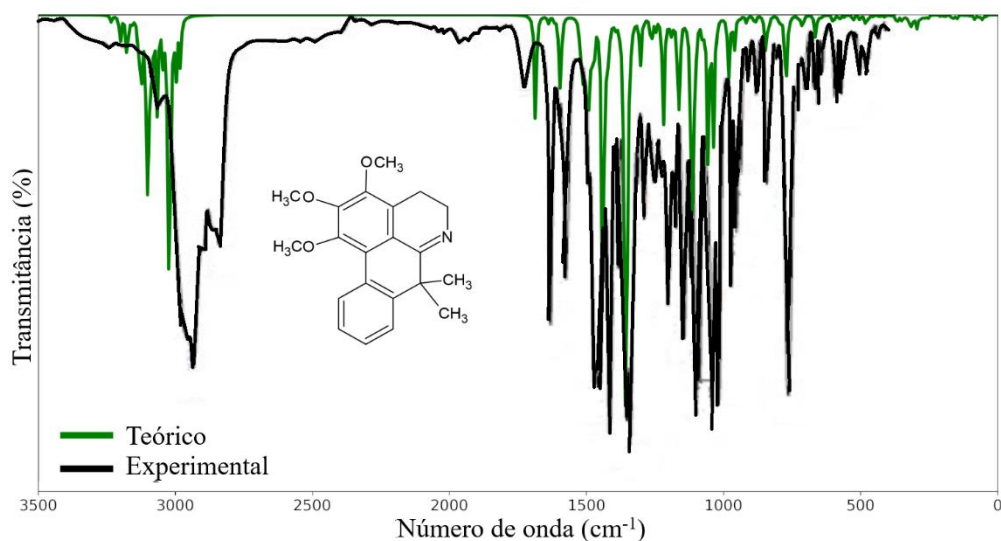


Figura 14. Espectro de infravermelho calculado para a molécula E3 (verde) em comparação com o espectro experimental (preto).

Tabela 6. Atribuições de bandas de infravermelho obtidas usando DFT/B3LYP/6-311G (2d,p) em comparação com IR sólido e PED para E3.

IR sólido	IR calculado (Sem escala)	IR calculado (Com escala)	PED
3000	3233,49	3168,82	STRE C11-H (98%)
2960	3200,54	3136,53	STRE C8-H (91%)
-	3175,63	3112,12	STRE C10-H (42%) + STRE C9-H (51%)
2938	3159,04	3095,86	STRE C10-H (50%) + STRE C9-H (47%)
-	3133,18	3070,52	STRE C _{metila} -H (47%) + STRE C _{metila} -H (52%)
-	3131,64	3069,01	STRE C _{metila} -H (85%)
-	3125,21	3062,71	STRE C _{metoxila} -H (41%) + STRE C _{metoxila} -H (59%)
-	3122,13	3059,69	STRE C _{metoxila} -H (11%) + STRE C _{metoxila} -H (84%)
-	3104,76	3042,66	STRE C _{metila} -H (29%) + STRE C _{metila} -H (31%) + STRE C _{metila} -H (28%) + STRE C _{metila} -H (10%)
-	3102,96	3040,90	STRE C _{metila} -H (17%) + STRE C _{metila} -H (20%) + STRE C _{metila} -H (48%)
-	3090,24	3028,44	STRE C4-H (97%)
-	3083,88	3022,20	STRE C _{metoxila} -H (45%) + STRE C _{metoxila} -H (54%)
-	3065,75	3004,44	STRE C5-H (96%)
2844	3044,27	2983,38	STRE C _{metila} -H (14%) + STRE C _{metila} -H (46%) + STRE C _{metila} -H (38%)
-	2997,19	2937,25	STRE C5-H (21%) + STRE C4-H (74%)
-	2981,65	2922,02	STRE C5-H (75%) + STRE C4-H (23%)
1629	1685,68	1651,97	STRE N6-C6a (80%)
1572	1638,74	1605,97	STRE C7a-C8 (13%) + STRE C8-C9 (14%) + STRE C9-C10 (21%) + BEND H-C10-C11 (11%) + BEND H-C11-C11a (12%)
1469	1520,16	1489,76	BEND H-C _{metoxila} -H (45%) + BEND H-C _{metoxila} -H (25%) + TORS H-C _{metoxila} -O2-C2 (10%)
1414	1512,29	1482,04	BEND H-C _{metila} -H (22%) + BEND H-C _{metila} -H (11%) + BEND H-

1379	1505,26	1475,15	C _{metila} -H (20%) + BEND H-C _{metila} -H (13%)
1351	1493,56	1463,69	BEND H-C _{metoxila} -H (50%) + BEND H-C _{metoxila} -H (22%) + TORS H-C _{metoxila} -O1-C1 (13%)
1338	1477,39	1447,84	BEND H-C5-H (80%)
1266	1377,53	1349,98	BEND H-C4-H (68%)
1199	1219,38	1194,99	STRE C4-C5 (11%) + BEND H-C5-N6 (20%) + TORS H-C5-N6-C6a (17%)
1138	1198,98	1175,00	TORS H-C-O3-C3 (20%) + TORS H-C-O1-C1 (13%) + TORS H-C-O2-C2 (14%)
1094	1194,34	1170,45	BEND H-C5-N6 (12%) + BEND H-C5-C4 (30%) + TORS H-C4-N6-C6a (10%) + TORS H-C6a-N6-C5 (17%)
1037	1077,24	1055,70	BEND H-C8-C9 (10%) + BEND H-C10-C11 (12%) + BEND H-C11-C11a (31%) + BEND H-C9-C10 (31%)
965	985,13	965,43	STRE N6-C6a (11%) + TORS C6a-N6-C5-C4 (21%) + OUT C5-C4-C3a-C3b (24%)
948	963,33	944,06	TORS H-C10-C11-C11a (40%) + TORS H-C9-C8-C7a (34%)
836	960,16	940,96	TORS HCCC (16%) + TORS HCCC (35%) + TORS HCCC (26%)
757	771,28	755,85	STRE O1-C1 (27%) + BEND C6a-N6-C5 (10%)
			TORS HCCC (12%) + TORS HCCC (26%) + TORS HCCC (27%)

Para E4, tabela 7 e figura 15, o espectro experimental apresenta uma banda em 2937 cm^{-1} (que corresponde à banda calculada em 3069,44 cm^{-1}) e uma banda em 2837 cm^{-1} (que corresponde à banda teórica em 2984,29 cm^{-1}) que são referentes à vibrações de estiramento do tipo C-H das metilas na posição 7. O espectro experimental apresenta bandas em 1606 cm^{-1} , 1575 cm^{-1} e 1461 cm^{-1} (que correspondem às bandas teórica 1614,20 cm^{-1} , 1579,38 cm^{-1} e em 1579,38 cm^{-1}) que dizem respeito às vibrações de estiramento do tipo C-C nos anéis aromáticos A e D. As bandas abaixo de 1400 cm^{-1} aparecem como bandas de vibração de dobramentos e torções; dobramentos referentes à ligações do HCH das metilas, metoxilas e do anel B da estrutura 7,7-dimetilaporfina (bandas experimentais em 1352 cm^{-1} , 1336 cm^{-1} , 1294 cm^{-1} e 1092 cm^{-1} que correspondem às bandas teóricas em 1488,82 cm^{-1} , 1485,51 cm^{-1} , 1447,61 cm^{-1} e 1141,41 cm^{-1}), e torções referentes às ligações do tipo H-CCC dos anéis aromáticos A e D e também do grupo dimetil na posição 7 (bandas experimentais em 1046 cm^{-1} , 911 cm^{-1} , 823 cm^{-1} e 595 cm^{-1} referentes às bandas teóricas 1051,95 cm^{-1} , 909,86 cm^{-1} , 878,07 cm^{-1} e 625,00 cm^{-1}). Há ainda a presença de uma banda de dobramento em 470 cm^{-1} (336,56 cm^{-1} no espectro teórico previsto) referente aos grupos metóxidos nas posições 1 e 2.

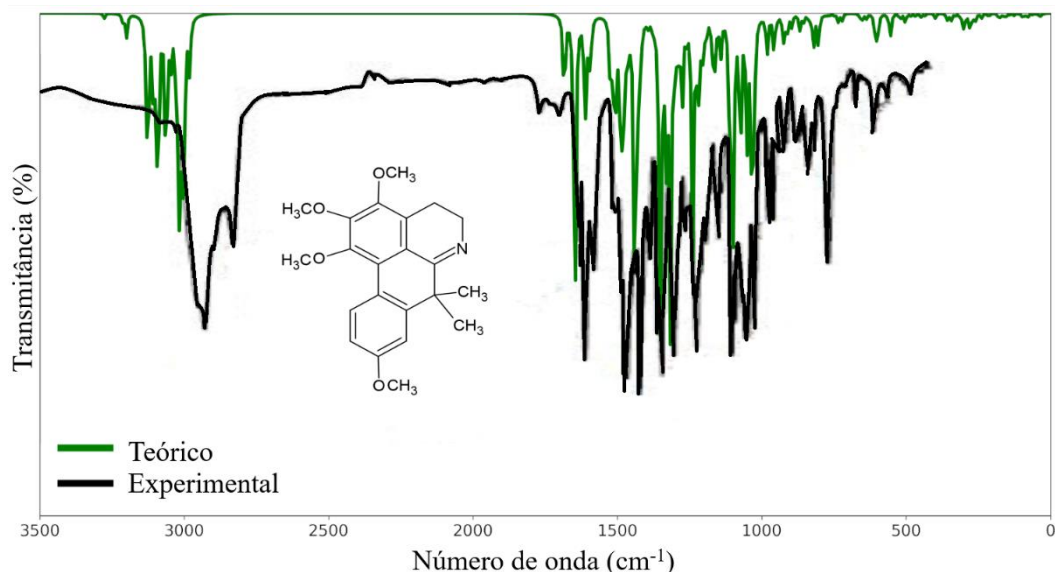


Figura 15. Espectro de infravermelho calculado para a molécula E4 (verde) em comparação com o espectro experimental (preto).

Tabela 7. Atribuições de bandas de infravermelho obtidas usando DFT/B3LYP/6-311G (2d,p) em comparação com IR sólido e PED para E4.

IR sólido	IR calculado (sem escala)	IR calculado (com escala)	PED
-	3277,38	3211,83	STRE C11-H (99%)
-	3211,77	3147,53	STRE C8-H (99%)
-	3199,89	3135,89	STRE C10-H (99%)
2937	3132,08	3069,44	STRE C _{metila} -H (85%)
-	3128,77	3066,19	STRE C _{metoxila} -H (92%)
-	3128,18	3065,62	STRE C _{metoxila} -H (53%) + STRE C _{metoxila} -H (46%)
-	3126,54	3064,01	STRE C _{metoxila} -H (71%) + STRE C _{metoxila} -H (27%)
-	3122,87	3060,41	STRE C _{metoxila} -H (84%)
-	3107,01	3044,87	STRE C _{metila} -H (10%) + STRE C _{metila} -H (10%) + STRE C _{metila} -H (16%) + STRE C _{metila} -H (59%)
-	3104,76	3042,66	STRE C _{metila} -H (41%) + STRE C _{metila} -H (36%) + STRE C _{metila} -H (17%)
-	3095,71	3033,80	STRE C _{metoxila} -H (34%) + STRE C _{metoxila} -H (24%) + STRE C _{metoxila} -H (41%)
-	3095,12	3033,22	STRE C _{metila} -H (48%) + STRE C _{metila} -H (49%)
-	3090,67	3028,86	STRE C _{metoxila} -H (17%) + STRE C _{metoxila} -H (14%) + STRE C _{metoxila} -H (46%) + STRE C _{metoxila} -H (22%)
-	3089,64	3027,85	STRE C4-H (80%) + STRE C _{metoxila} -H (10%)
-	3087,31	3025,56	STRE C _{metoxila} -H (48%) + STRE C _{metoxila} -H (51%)
-	3065,39	3004,08	STRE C5-H (96%)
-	3058,16	2997,00	STRE C _{metoxila} -H (50%) + STRE C _{metoxila} -H (50%)
2837	3045,19	2984,29	STRE C _{metila} -H (14%) + STRE C _{metila} -H (38%) + STRE C _{metila} -H (46%)
-	3028,81	2968,23	STRE C _{metila} -H (42%) + STRE C _{metila} -H (34%) + STRE C _{metila} -H (23%)
-	3020,6	2960,19	STRE C _{metoxila} -H (15%) + STRE C _{metoxila} -H (44%) + STRE C _{metoxila} -H (40%)
-	3014,51	2954,22	STRE C _{metoxila} -H (17%) + STRE C _{metoxila} -H (10%) + STRE C _{metoxila} -H (58%)

-	3013,66	2953,39	STRE C _{metoxila} -H (12%) + STRE C _{metoxila} -H (56%) + STRE C _{metoxila} -H (17%)
-	3002,73	2942,68	STRE C _{metoxila} -H (46%) + STRE C _{metoxila} -H (46%)
-	2998,62	2938,65	STRE C4-H (79%) + STRE C5-H (16%)
-	2981,39	2921,76	STRE C4-H (17%) + STRE C5-H (81%)
1630	1683,86	1650,18	STRE N6-C6a (74%)
1606	1647,14	1614,20	STRE C7a-C8 (20%) + STRE C10-C11 (13%) + STRE C8-C9 (11%) + STRE C11-C11a (16%) + BEND H-C8-C9 (11%)
1575	1611,61	1579,38	STRE C9-C10 (26%)
1461	1598,11	1566,15	STRE C3b-C3a (25%) + STRE C1a-C1 (16%)
1414	1524,19	1493,71	BEND H-C8-C9 (11%) + BEND H-C11-C10 (18%)
1352	1519,2	1488,82	BEND H-C _{metoxila} -H (27%) + BEND H-C _{metoxila} -H (45%) + TORS H-C-O-C1 (12%)
1336	1515,83	1485,51	BEND H-C _{metoxila} -H (25%) + BEND H-C _{metoxila} -H (49%) + TORS H-C-O-C3 (13%)
-	1511,4	1481,17	BEND H-C _{metila} -H (20%) + BEND H-C _{metila} -H (11%) + BEND H-C _{metila} -H (19%) + BEND H-C _{metila} -H (15%)
-	1508,27	1478,10	BEND H-C _{metoxila} -H (11%) + BEND H-C _{metoxila} -H (55%)
-	1505,62	1475,51	BEND H-C _{metoxila} -H (16%) + BEND H-C _{metoxila} -H (12%) + BEND H-C _{metoxila} -H (51%) + TORS H-C-O-C2 (10%)
-	1493,39	1463,52	BEND H-C5-H (71%)
-	1492,59	1462,74	BEND H-C _{metoxila} -H (34%) + BEND H-C _{metoxila} -H (41%) + TORS H-C-O-C9 (16%)
1294	1477,15	1447,61	BEND H-C4-H (44%)
1139	1197,33	1173,38	BEND H-C4-C3a (29%) + BEND H-C5-N6 (30%)
-	1168,75	1145,38	TORS H-C-O-C3 (18%) + TORS H-C-O-C3 (10%) + TORS H-C-O-C3 (11%) + TORS H-C-O-C1 (11%)
1092	1164,7	1141,41	BEND H-C _{metoxila} -H (12%) + BEND H-C _{metoxila} -H (13%) + TORS H-C _{metoxila} -O-C2 (33%) + TORS H-C-O-C2 (17%) + TORS H-C-O-C2 (15%)
-	1142,22	1119,38	STRE C _{metila} -C7 (14%) + STRE C7-C _{metila} (10%) + TORS H-C _{metila} -C7-C _{metila} (15%)
1046	1073,42	1051,95	STRE C8-C9 (10%) + STRE O-C _{metoxila} (52%)
966	1032,75	1012,10	STRE O-C (34%) + STRE O-C (27%)
911	928,43	909,86	TORS H-C11-C10-C9 (41%) + TORS H-C10-C9-C8 (29%)
823	895,99	878,07	TORS H-C8-C9-C10 (52%) + TORS H-C _{metila} -C7-C _{metila} (10%)
756	855,38	838,27	STRE C _{metila} -C7 (12%) + OUT O-C1-C1a-C2 (14%) + OUT O-C3-C2-C1 (10%)
595	637,76	625,00	TORS H-C10-C9-C8 (11%) + TORS C8-C9-C10-C11 (12%) + OUT O-C10-C9-C8 (17%)
470	343,43	336,56	BEND O-C2-C1 (32%) + BEND O-C1-C2 (16%)

Para a estrutura E5, tabela 8 e figura 16, o espectro experimental apresenta bandas em 2958 cm⁻¹, 2938 cm⁻¹ e 2840 cm⁻¹ (correspondem às bandas do espectro teórico em 3039,45 cm⁻¹, 3002,83 cm⁻¹ e 2934,37 cm⁻¹) referentes às vibrações de estiramento do tipo C-H dos aromáticos A e D. A banda em 1603 cm⁻¹ (que corresponde à banda teórica 1591,32 cm⁻¹) que são provenientes de estiramento do tipo CC do anel aromático A. As bandas entre 1500-1300 cm⁻¹ no espectro experimental são referentes aos dobramentos H-C-H do anel B (bandas em 1479 cm⁻¹ e 1430 cm⁻¹ referentes às bandas teóricas 1517,92 cm⁻¹ e 1450,82 cm⁻¹). Há uma banda experimental em 1327 cm⁻¹ (corresponde à banda teórica 1324,47 cm⁻¹) referente à

torções do tipo HCNC e HCCC no anel B. A banda em 596 cm^{-1} que corresponde à banda do espectro teórico previsto em $487,77\text{ cm}^{-1}$ diz respeito às vibrações de dobramento do tipo OCC do grupo metóxido na posição 9.

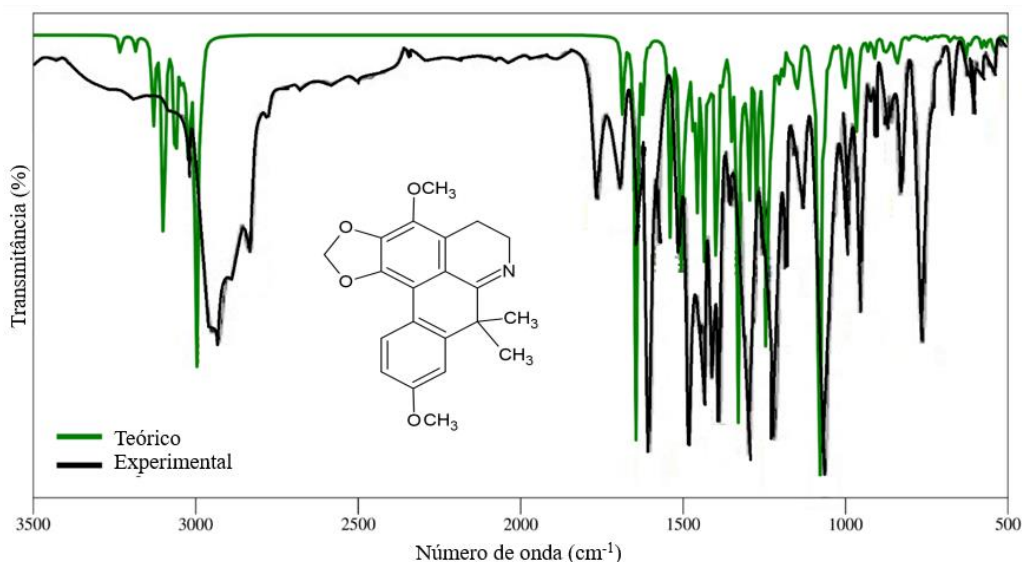


Figura 16. Espectro de infravermelho calculado para a molécula E5 (verde) em comparação com o espectro experimental (preto).

Tabela 8. Atribuições de bandas de infravermelho obtidas usando DFT/B3LYP/6-311G (2d,p) em comparação com IR sólido e PED para E5.

IR sólido	IR calculado (sem escala)	IR calculado (com escala)	PED
-	3232,72	3168,07	STRE C8-H (96%)
-	3228,69	3164,12	STRE C11-H (93%)
-	3185,89	3122,17	STRE C10-H (97%)
-	3134,59	3071,90	STRE C _{metila} -H (87%)
-	3130,72	3068,11	STRE C _{metoxila} -H (23%) + STRE C _{metoxila} -H (75%)
-	3128,15	3065,59	STRE C _{metoxila} -H (92%)
-	3103,54	3041,47	STRE C _{metila} -H (67%) + STRE C _{metila} -H (16%)
2958	3101,48	3039,45	STRE C-H (94%)
-	3100,4	3038,39	STRE C _{metila} -H (39%) + STRE C _{metila} -H (47%)
-	3097,55	3035,60	STRE C _{metoxila} -H (58%) + STRE C _{metoxila} -H (29%) + STRE C _{metoxila} -H (12%)
-	3093,93	3032,05	STRE C4-H (87%)
2938	3064,11	3002,83	STRE C5-H (96%)
-	3041,87	2981,03	STRE C _{metila} -H (12%) + STRE C _{metila} -H (49%) + STRE C _{metila} -H (37%)
-	3021,02	2960,60	STRE C _{metoxila} -H (18%) + STRE C _{metoxila} -H (69%) + STRE C _{metoxila} -H (12%)
2840	2994,26	2934,37	STRE C5-H (29%) + STRE C4-H (65%)
1603	1623,8	1591,32	STRE C1a-C1 (21%) + STRE C3-C3a (19%)
-	1603,38	1571,31	STRE C9-C10 (25%) + STRE C7a-C11a (14%)

1479	1548,9	1517,92	BEND H-C-H (86%)
-	1502,82	1472,76	STRE O _{metoxila} -C (10%) + BEND H-C-H (24%)
1430	1480,43	1450,82	BEND H-C4-H (68%)
1327	1351,5	1324,47	TORS H-C5-N6-C6a (30%) + TORS H-C5-C4-C3a (18%)
596	497,72	487,77	BEND O-C9-C8 (21%) + BEND C9-O-C (15%)

4.1.5. Análises de ultravioleta visível (UV-Vis)

Os espectros UV-Vis foram calculados usando o TD-DFT em PCM model com solvente metanol utilizando o conjunto de bases B3LYP-6311G (2d, p) e comparado com os espectros eletrônicos registrados em solução de metanol. O espectro experimental para a molécula E1 (Figura 17) apresenta uma banda forte em aproximadamente 215 nm e uma banda mais fraca em aproximadamente 269 nm, bandas essas características de anéis aromáticos que possuem substituintes do tipo OCH₃ e COC, algumas outras bandas aparecem em 204 e 336 nm. Devido à presença de dois anéis aromáticos na estrutura desse e dos outros demais alcaloides estudados nesse trabalho, há um deslocamento batocrômico das bandas primárias e secundárias referentes às transições $\pi \rightarrow \pi^*$, e o fato de no anel B haver apenas uma aromaticidade parcial (há a falta da terceira dupla ligação) permite que haja transições do tipo $n \rightarrow \pi^*$ envolvendo os pares de elétrons livres do átomo de nitrogênio.

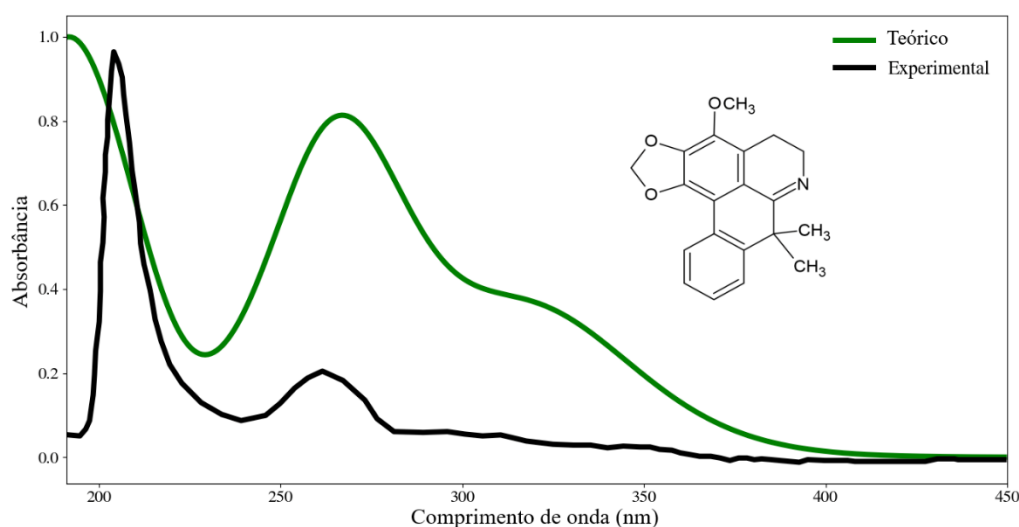


Figura 17. Espectro de UV-Vis calculado para a molécula E1 (verde) em comparação com o experimental (preto).

No espectro teórico calculado esses valores correspondem às bandas 198,77 nm (força do oscilador $f=0,1268$), 261,45 nm (força do oscilador $f=0,2784$) e 331,41 nm (com força $f=0,1225$). O espectro teórico prevê ainda bandas em 271,85 nm ($f=0,2509$) e 314,47 nm ($f=0,1546$) características de um esqueleto do tipo 7,7-dimetilaporfínico. Em relação às

transições eletrônicas os comprimentos de onda calculados correspondem a contribuições de HOMO-6→LUMO (13%), HOMO-5→LUMO+1 (5%), HOMO-3→LUMO+2 (14%), HOMO-1→LUMO+3 (3%), HOMO-1→LUMO+4 (50%), HOMO→LUMO+3 (3%) e HOMO→LUMO+4 (12%) para 198,77 nm (204 nm no experimental); HOMO-3→LUMO (40%), HOMO-2→LUMO (4%), HOMO-1→LUMO+1 (30%), HOMO-1→LUMO+2 (12%), HOMO→LUMO (4%), HOMO→LUMO+1 (5%) e HOMO→LUMO+2 (5%) para 261,45 nm (269 nm no experimental); HOMO-3→LUMO (23%), HOMO-1→LUMO+1 (50%), HOMO-1→LUMO+2 (10%), HOMO→LUMO (5%), HOMO→LUMO+1 (8%) e HOMO→LUMO+2 (2%) para a banda em 271,85 nm; HOMO-1→LUMO (80%) e HOMO→LUMO (20%) para a banda em 314,47 nm; HOMO-1→LUMO (19%), HOMO-1→LUMO+1 (10%) e, por fim, HOMO→LUMO (70%) para 331,41 nm (336 nm no experimental). Assim, a banda em 331 nm, característica do alcaloides com esqueleto 7,7-dimetilaporfínico, aparece como tendo a maior contribuição da transição do orbital ocupado de maior energia, para o orbital ocupado de menor energia. Essa transição é a mais observada na maioria das moléculas por conta da barreira energética apresentada ser a menor, e referente à molécula E1 ela aparece contribuindo em todas as bandas de absorção no do espectro teórico de ultravioleta.

O espectro experimental de E2 (Figura 18) apresentou uma banda pequena em aproximadamente 198 nm, uma banda forte em 212 nm e em 260, uma em 300 nm e outra em 337 nm. Um espectro característico de uma estrutura com anéis aromáticos e um sistema conjugado, como é o caso dessa molécula. A banda em 337 mostra que a estrutura possui um esqueleto do tipo 7,7-dimetilaporfínico. Essas bandas citadas correspondem às bandas teóricas calculadas 198,15 nm (força do oscilador $f = 0,2136$), 254,90 nm (força do oscilador $f = 0,3474$), 302,90 nm ($f = 0,1257$) e 332,32 nm ($f = 0,1381$).

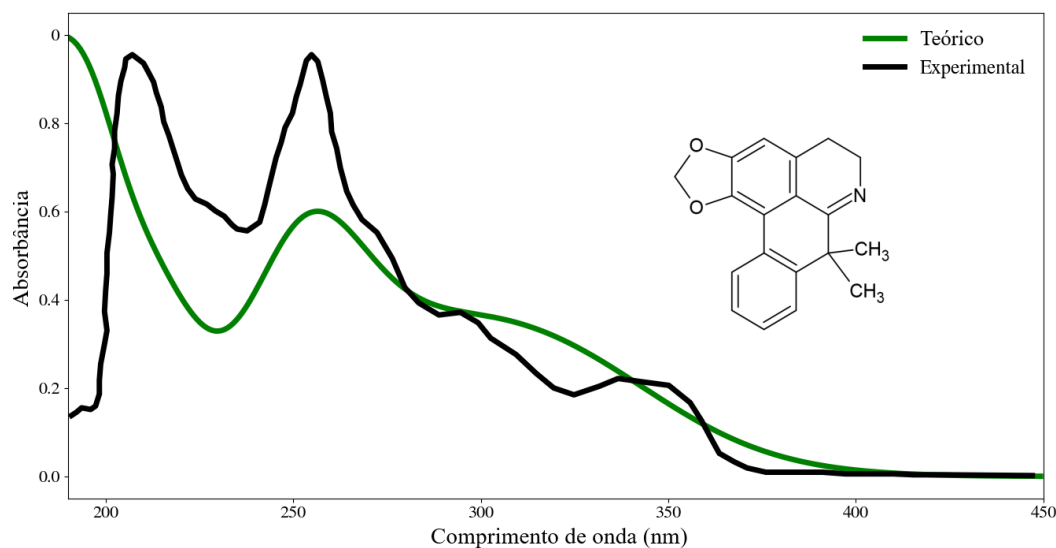


Figura 18. Espectro de UV-Vis calculado para a molécula E2 (verde) em comparação com o experimental (preto).

Em relação aos máximos de comprimento de onda observados no espectro teórico calculado as transições eletrônicas correspondem a contribuições de HOMO-6→LUMO (18%), HOMO-5→LUMO+1 (3%), HOMO-4→LUMO+1 (19%), HOMO-3→LUMO+2 (33%), HOMO-1→LUMO+3 (9%), e HOMO→LUMO+4 (17%) para a banda teórica 198,15 nm (198 nm no experimental); HOMO-3→LUMO (18%), HOMO-1→LUMO+1 (69%), HOMO-1→LUMO+2 (3%), HOMO→LUMO (4%) e HOMO→LUMO+2 (5%) para a banda 254,90 nm (260 nm no experimental); HOMO-2→LUMO (15%), HOMO-1→LUMO (76%), HOMO→LUMO (2%) e HOMO→LUMO+1 (6%) para a banda 302,90 nm (300 nm no experimental); HOMO-1→LUMO (2%), HOMO-1→LUMO+1 (6%) e HOMO→LUMO (91%) para a banda 332,32 nm (337 no experimental). Como foi observado em E1, a banda 337 características de 7,7-dimetilaporfínicos tem sua maior contribuição proveniente da transição do orbital ocupado de maior energia para o desocupado de menor energia.

O espectro experimental de E3 (Figura 19) apresentou uma banda fraca em 198 nm, uma banda forte em 205 nm e em 260 nm, uma banda em 295 nm e uma em 333nm. Em concordância com os resultados das moléculas anteriores, visto que há pequenas mudanças na estrutura em comparação umas às outras. As bandas teóricas de absorção calculadas foram 187,64 nm (com força do oscilador $f = 0,2197$), 265,14 nm ($f = 0,3683$) e 326,40 ($f = 0,1455$), mostrando boa acuracidade em relação aos valores experimentais. Os máximos observados no espectro teórico correspondem a contribuições das transições HOMO-10→LUMO (4%), HOMO-8→LUMO (10%), HOMO-7→LUMO+1 (13%), HOMO-6→LUMO+1 (8%),

HOMO-5→LUMO+2 (28%), HOMO-3→LUMO+2 (5%), HOMO-2→LUMO+3 (4%), HOMO-1→LUMO+4 (16%) e HOMO-1→LUMO+5 (11%) para a banda 187,64 nm (198 nm no experimental); HOMO-3→LUMO (30%), HOMO-2→LUMO (10%), HOMO-1→LUMO (13%), HOMO→LUMO+1 (41%) e HOMO→LUMO+2 (5%) para 265,14 nm (260 nm no experimental); HOMO-1→LUMO (6%), HOMO→LUMO (88%) e HOMO→LUMO+1 (5%) para 326,40 nm (333 nm no experimental). Mesma situação de E1 e E2 observada referente à contribuição da transição HOMO→LUMO na banda referente à estrutura 7,7-dimetilaporfínica na molécula E3.

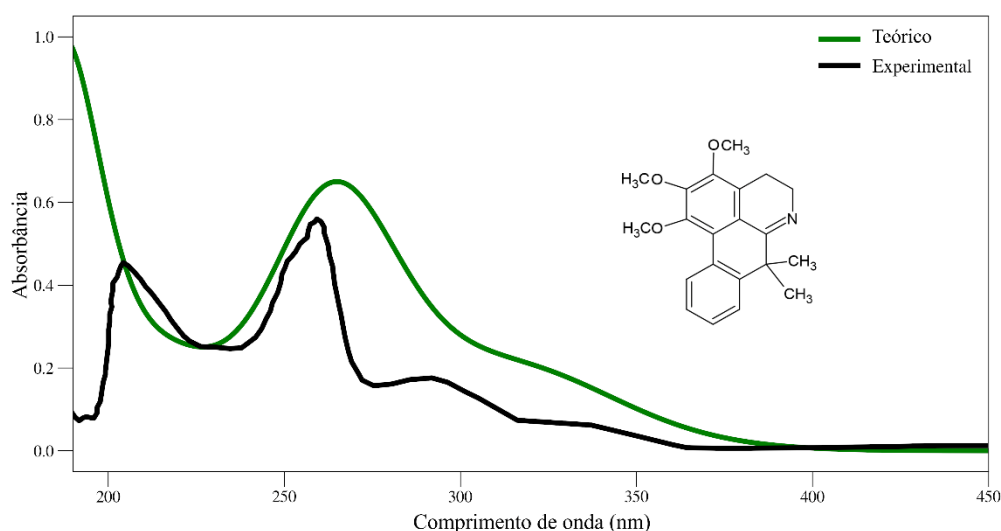


Figura 19. Espectro de UV-Vis calculado para a molécula E3 (verde) em comparação com o experimental (preto).

O espectro experimental de E4 (Figura 20), que diferencia de E3 apenas pela existência de um substituinte OCH_3 a mais, apresenta um espectro experimental muito semelhante ao de E3 com bandas de absorção em 198 nm, 204 nm, 260 nm, 300 nm e 330 nm. Bandas essas que correspondem às bandas do espectro teórico calculado com valores de 187,21 nm (força do oscilador $f = 0,1890$), 218,66 nm ($f = 0,2169$), 265, 53 nm ($f = 0,2814$), 277,66 nm ($f = 0,2572$) e 344,93 nm ($f = 0,1778$).

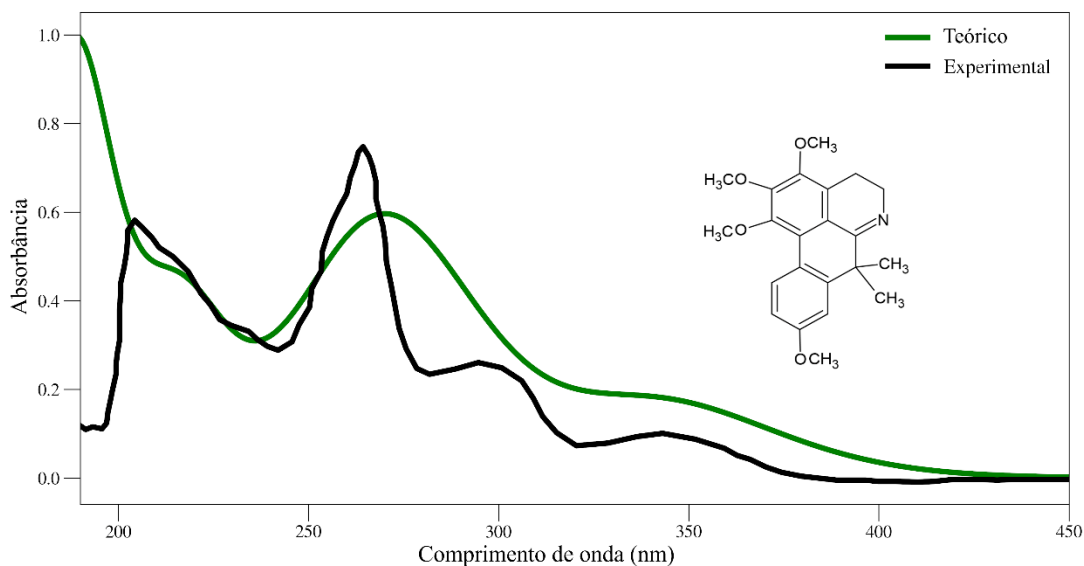


Figura 20. Espectro de UV-Vis calculado para a molécula E4 (verde) em comparação com o experimental (preto).

Com relação às interações contribuintes aos máximos de absorção calculados, são observadas transições do tipo HOMO-6→LUMO+2 (3%), HOMO-5→LUMO+1 (3%), HOMO-5→LUMO+2 (60%), HOMO-3→LUMO+2 (16%) e HOMO-1→LUMO+5 (18%) para 187,21 nm (198 nm no experimental); HOMO-6→LUMO (4%), HOMO-3→LUMO+1 (79%), HOMO-3→LUMO+2 (3%), HOMO-2→LUMO+1 (4%) e HOMO→LUMO+2 (11%) para 218,66 nm (204 nm no experimental); HOMO-4→LUMO (8%), HOMO-3→LUMO (28%), HOMO-2→LUMO+1 (2%), HOMO-1→LUMO (12%), HOMO→LUMO+1 (18%) e HOMO→LUMO+2 (32%) para 265,53 nm (260 nm no experimental); HOMO-3→LUMO (12%), HOMO-1→LUMO (28%), HOMO→LUMO+1 (43%) e HOMO→LUMO+2 (16%) para 277,66 nm (300 nm no experimental); HOMO→LUMO (98%) e HOMO→LUMO+1 (2%) para 344,93 nm (330 nm no experimental). No caso de E4 a contribuição da transição HOMO→LUMO para a banda de absorção característica de 7,7-dimetilaporfirinas é ainda mais expressivas que nas moléculas anteriores, aparecendo com 98% de influência.

O espectro experimental de E5 (Figura 21) apresentou bandas em 205 nm, 260 nm, em 300nm e em 350 nm, bandas próximas às das moléculas anteriores. No espectro teórico calculado esses valores correspondem às bandas 201,23 nm (com força do oscilador $f = 0,2463$), 267,00 nm (com $f = 0,2428$), 279,33 nm ($f = 0,3336$) e 347,34 nm ($f = 0,1692$). Em relação às transições que originam essas bandas de absorção no espectro UV-Vis teórico, as contribuições correspondem a HOMO-4→LUMO+2 (14%), HOMO-1→LUMO+3 (26%), HOMO-1→LUMO+4 (11%), HOMO→LUMO+4 (22%) e HOMO→LUMO+5 (26%) para

201,23 nm (correspondente a 205 nm no experimental); HOMO-4→LUMO (9%), HOMO-3→LUMO (10%), HOMO-1→LUMO (3%), HOMO-1→LUMO+1 (7%), HOMO→LUMO+1 (26%) e HOMO→LUMO+2 (46%) para 267,00 nm (correspondente a 260 nm no experimental); HOMO-4→LUMO (9%), HOMO-1→LUMO (5%), HOMO→LUMO+1 (63%) e HOMO→LUMO+2 (23%) para a banda 279,33nm (300 nm no experimental); HOMO-1→LUMO (2%), HOMO-1→LUMO+1 (3%), HOMO→LUMO (92%) e HOMO→LUMO+1 (3%) para a banda de absorção em 347,34nm (referente à banda 350 no experimental).

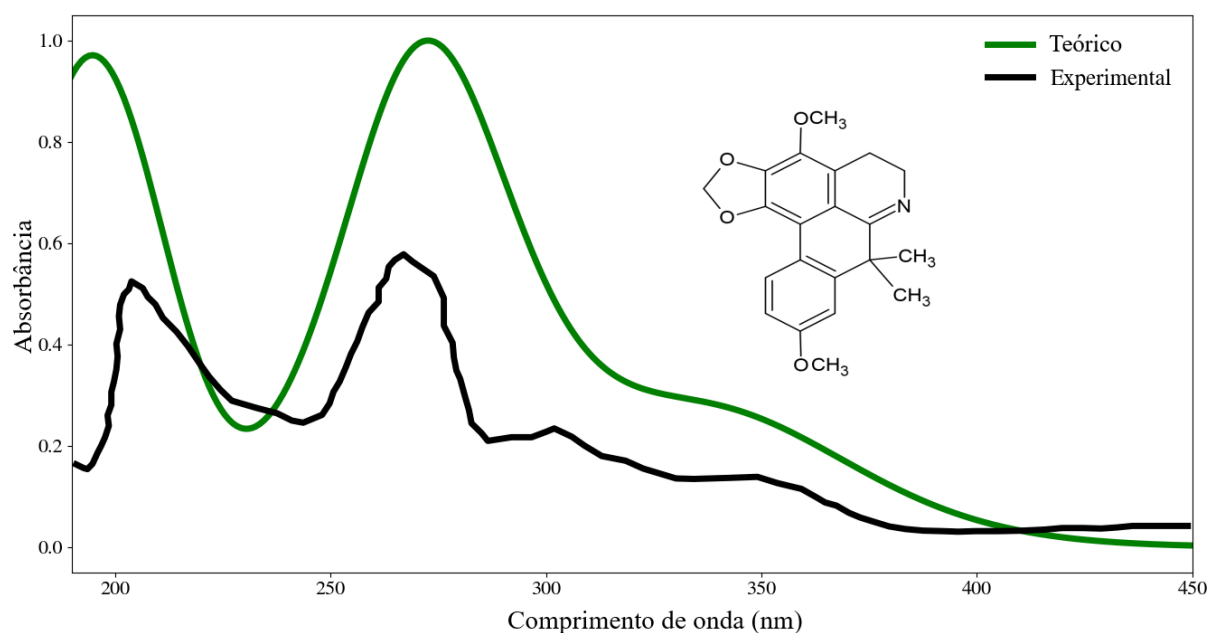


Figura 21. Espectro de UV-Vis calculado para a molécula E5 (verde) em comparação com o experimental (preto).

É notável que o perfil para os espectros de ultravioleta são bem semelhantes nas cinco moléculas, dessa forma os substituintes tiveram pouca a nenhuma influência sobre o mesmo.

4.1.6. Análises de NBO (Natural Bond Orbital)

Nos resultados obtidos para os orbitais de ligação natural são observadas todas as possíveis interações entre os NBOs preenchidos (doadores) do tipo Lewis e NBOs vazios (receptores) do tipo não-Lewis, estimando sua importância energética pela teoria da perturbação de 2ª ordem. Uma vez que essas interações levam à doação de ocupação dos NBOs localizados da estrutura de Lewis idealizada para os orbitais vazios do tipo não-Lewis (e, portanto, leva a desvios da descrição da estrutura de Lewis idealizada), elas são referidas

como correções de "deslocalização" para a estrutura natural de Lewis de ordem zero. A energia de estabilização associada a essas deslocalizações é dada como (Carlson and Keller, 1957; Davidson, 2012; Reed and Weinhold, 1983):

$$E^{(2)} = \Delta E_{ij} = q_i \frac{F_{ij}^2}{\varepsilon_j - \varepsilon_i} \quad (47)$$

Na qual i diz respeito ao NBO doador, j diz respeito ao NBO receptor e $E^{(2)}$ é a energia de estabilização associada à mais importante deslocalização ($i \rightarrow j$) estimada. Esses valores são dados em kcal/mol e ajudam a compreender efeitos de deslocalização que contribuem, por exemplo, para a formação de dímeros, bem como para manter uma molécula estável como monômero. Além disso, por estarem intimamente ligados aos conceitos clássicos de estrutura de Lewis, os NBOs podem ser um importante auxílio na compreensão da deslocalização de densidade eletrônica, uma vez que fornecem uma descrição do tipo de ligação de valência da função de onda (Kanagathara et al., 2022; Malik et al., 2022a, 2022b; Sharma et al., 2022).

Os resultados obtidos mostram uma predominância para interações do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \sigma^*$ (ou $LP \rightarrow \sigma^*$, LP são os elétrons não ligantes da estrutura) para as dez estruturas. Essas interações ocorrem em todas elas porque envolvem o esqueleto 7,7-dimetilaporfínico que nesse caso não possui aromaticidade total no anel B, permitindo que haja interação dos pares de elétrons livres do N6 com o orbital σ^* vizinho. As interações $\pi \rightarrow \pi^*$ dizem respeito às ligações C=C presentes nos anéis aromáticos. Esses dois tipos de deslocalização exercem uma maior contribuição na estabilização das estruturas.

Das tabelas 9 a 13 é possível consultar todas as hiperconjugações com valores acima de 5 kcal/mol obtidas nos outputs dos cálculos realizados usando o DFT com conjunto de bases 6-311G(2d,p) e funcional de correlação eletrônica B3LYP para as moléculas E1, E2, E3, E4 e E5.

Para E1, tabela 9, as interações mais energéticas (com valores de $E^{(2)}$ acima de 100 kcal/mol) são referentes às transições do tipo $\pi^* \rightarrow \pi^*$, transições mais difíceis de ocorrer, C2-C3 $\rightarrow$ C1-C1a (281,91 kcal/mol), C2-C3 $\rightarrow$ C3a-C3b (125,97 kcal/mol), C1-C1a $\rightarrow$ C11-C11a (174,5 kcal/mol) e C1-C1a $\rightarrow$ C3a-C3b (215,07 kcal/mol), envolvendo as conjugações existentes nos anéis aromáticos A e D. As deslocalizações com valores de $E^{(2)}$ acima de 20

kcal/mol são referentes às interações do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$ que ocorrem entre C11-C11a $\rightarrow$ C9-C10 (20, 44 kcal/mol), C11-C11a $\rightarrow$ C7a-C8 (20,89 kcal/mol), C9-C10 $\rightarrow$ C11-C11a (21,03 kcal/mol), C7-C8 $\rightarrow$ C9-C10 (21,48 kcal/mol), C2-C3 $\rightarrow$ C1-C1a (20,22 kcal/mol), C1-C1a $\rightarrow$ C2-C3 (20,08 kcal/mol), às interações do tipo $n \rightarrow \pi^*$ envolvendo O1 $\rightarrow$ C1-C1a (23,65 kcal/mol), O2 $\rightarrow$ C2-C3 (23,74 kcal/mol) e O3 $\rightarrow$ C2-C3 (23,72 kcal/mol). As deslocalizações do tipo $n \rightarrow \sigma^*$ apresentaram valores abaixo de 20 kcal/mol, como por exemplo N6 $\rightarrow$ C3b-C6a (14,27 kcal/mol) e O3 $\rightarrow$ C2-C3 (7,58 kcal/mol).

Tabela 9. Resultados de NBO para E1.

Donor NBO (i)	Type	Acceptor NBO (j)	Type	E(j)-E(i) a.u.	E(2) kcal/mol
C11 - C11a	σ	C7 - C11a	σ^*	1,26	5,17
C11 - C11a	π	C9 - C10	π^*	0,28	20,44
C11 - C11a	π	C7a - C8	π^*	0,29	20,89
C11 - C11a	π	C1 - C1a	π^*	0,27	15,5
C9 - C10	π	C11 - C11a	π^*	0,29	21,03
C9 - C10	π	C7a - C8	π^*	0,29	19,56
C7 - C8	π	C11 - C11a	π^*	0,28	19,42
C7 - C8	π	C9 - C10	π^*	0,28	21,48
C7 - H	σ	C7a - C11a	σ^*	1,09	5,05
C2 - C3	σ	C3 - C3a	σ^*	1,29	5,05
C2 - C3	σ	C1 - C2	σ^*	1,27	5,15
C2 - C3	π	C1 - C1a	π^*	0,31	20,22
C2 - C3	π	C3b - C3a	π^*	0,32	18,25
C3 - C3a	σ	O3 - C3	σ^*	1,01	5,99
C1 - C2	σ	C2 - C3	σ^*	1,27	5,69
C1 - C2	σ	C1 - C1a	σ^*	1,3	6,35
C1 - C1a	σ	C1 - C2	σ^*	1,25	5,37
C1 - C1a	π	C11 - C11a	π^*	0,31	11,65
C1 - C1a	π	C2 - C3	π^*	0,28	20,08
C1 - C1a	π	C3b - C3a	π^*	0,31	18,4
C1a - C3b	σ	O1 - C1	σ^*	0,98	7,02
C3b - C3a	π	C3 - C2	π^*	0,27	19,4
C3b - C3a	π	C1 - C1a	π^*	0,28	17,88
C3b - C3a	π	C6a - N6	π^*	0,3	15,61
C6a - N6	π	C3a - C3b	π^*	0,35	6,52
O1	LP (2)	C1 - C1a	π^*	0,37	23,65
O2	LP (2)	Cdioxi. - H	σ^*	0,7	6,16
O2	LP (2)	C2 - C3	π^*	0,36	23,74
N6	LP (1)	C6a	RY*(1)	1,22	5,67
N6	LP (1)	C3b - C6a	σ^*	0,81	14,27

O3	LP (1)	C2 - C3	σ^*	1,1	7,58
O3	LP (2)	Cmetoxi. - H	σ^*	0,71	5,01
O3	LP (2)	Cmetoxi - H	σ^*	0,72	5,17
O3	LP (2)	C2 - C3	π^*	0,34	23,72
C2 - C3	π^*	C1- C1a	π^*	0,01	281,91
C2 - C3	π^*	C3a - C3b	π^*	0,03	125,97
C1 - C1a	π^*	C11 - C11a	π^*	0,01	174,5
C1 - C1a	π^*	C3a - C3b	π^*	0,02	215,07

Para E2, tabela 10, as deslocalizações com valores de energia acima de 100 kcal/mol são do tipo $\pi^* \rightarrow \pi^*$ envolvendo C2-C3 $\rightarrow$ C3a-C3b (155,82), C1-C1a $\rightarrow$ C11-C11a (190,86 kcal/mol) e C1-C1a $\rightarrow$ C3a-C3b (210,79 kcal/mol). As energias de perturbação de segunda ordem com valores superiores a 20 kcal/mol são referentes às hiperconjugações do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$ envolvendo C11-C11a $\rightarrow$ C9-C10 (20,14 kcal/mol), C11-C11a $\rightarrow$ C7a-C8 (21,01 kcal/mol), C9-C10 $\rightarrow$ C11-C11a (21,36 kcal/mol), C7a-C8 $\rightarrow$ C9-C10 (21,68 kcal/mol), C2-C3 $\rightarrow$ C3a-C3b (21,14 kcal/mol) e C1-C1a $\rightarrow$ C2-C3 (22,43 kcal/mol), às hiperconjugações do tipo $n \rightarrow \pi^*$ entre O2 $\rightarrow$ C1-C2 (24,33 kcal/mol) e O2 $\rightarrow$ C2-C3 (27,18 kcal/mol).

Tabela 10. Resultados de NBO para E2.

Donor NBO (i)	Type	Acceptor NBO (j)		E(j)- E(i) a.u.	E(2) kcal/mol
		Type			
C11 - C11a	σ	C7a - C11a	σ^*	1,26	5,18
C11 - C11a	π	C9 - C10	π^*	0,28	20,14
C11 - C11a	π	C7a - C8	π^*	0,29	21,01
C11 - C11a	π	C1 - C1a	π^*	0,27	16,02
C9 - C10	π	C11 - C11a	π^*	0,29	21,36
C9 - C10	π	C7a - C8	π^*	0,29	19,38
C7a - C8	π	C11 - C11a	π^*	0,28	19,34
C7a - C8	π	C9 - C10	π^*	0,28	21,68
C8 - H	σ	C7a - C11a	σ^*	1,09	5,05
C7 - C6a	σ	N6 - C5	σ^*	0,97	5,15
C2 - C3	σ	C1 - C2	σ^*	1,26	5,1
C2 - C3	π	C1 - C1a	π^*	0,3	18,25
C2 - C3	π	C3a - C3b	π^*	0,31	21,14
C3 - C3a	σ	O2 - C2	σ^*	1,02	6,27
C1 - C2	σ	C2 - C3	σ^*	1,29	5,51
C1 - C2	σ	C1 - C1a	σ^*	1,3	6,34
C1 - C1a	σ	C1 - C2	σ^*	1,25	5,42

C1 - C1a	π	C11 - C11a	π^*	0,31	11,22
C1 - C1a	π	C2 - C3	π^*	0,29	22,43
C1 - C1a	π	C3a - C3b	π^*	0,31	16,9
C1a - C3b	σ	O1 - C1	σ^*	0,98	6,99
C3b - C3a	π	C2 - C3	π^*	0,27	17,14
C3b - C3a	π	C1 - C1a	π^*	0,28	19,75
C3b - C3a	π	C6a - N6	π^*	0,3	16,5
C6a - N6	π	C3a - C3b	π^*	0,35	6,41
N6 - C5	σ	C7 - C6a	σ^*	1,09	6,7
O1	LP (2)	Cdioxi - H	σ^*	0,7	5,97
O2	LP (2)	C1 - C2	π^*	0,36	24,33
O2	LP (2)	Cdioxi - H	σ^*	0,7	5,94
O2	LP (2)	C2 - C3	π^*	0,36	27,18
N6	LP (1)	C6a	RY*(1)	1,22	5,68
N6	LP (1)	C3b - C6a	σ^*	0,82	14,2
C2 - C3	π^*	C3a - C3b	π^*	0,02	155,82
C1 - C1a	π^*	C11 - C11a	π^*	0,01	190,86
C1 - C1a	π^*	C3a - C3b	π^*	0,01	210,79

Para E3, tabela 11, os valores de energia superiores a 100 kcal/mol também dizem respeito às deslocalizações do tipo $\pi^* \rightarrow \pi^*$ envolvendo C2-C3 $\rightarrow$ C1-C1a (343,06 kcal/mol), C2-C3 $\rightarrow$ C3a-C13b (145,18 kcal/mol), C1-C1a $\rightarrow$ C11-C11a (161,97 kcal/mol) e C1-C1a $\rightarrow$ C3b-C3a (218,61 kcal/mol). As deslocalizações do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$ com energia superior a 20 kcal/mol são C11-C11a $\rightarrow$ C7a-C8 (21,19 kcal/mol), C9-C10 $\rightarrow$ C11-C11a (21,32 kcal/mol), C2-C3 $\rightarrow$ C1-C1a (20,4 kcal/mol), C1-C1a $\rightarrow$ C3a-C3b (20,17 kcal/mol) e C3a-C3b $\rightarrow$ C2-C3 (21,08 kcal/mol). A deslocalização do tipo $n \rightarrow \pi^*$ acima de 20 kcal/mol é referente a O3 $\rightarrow$ C2-C3 (20,23 kcal/mol).

Tabela 11. Resultados de NBO para E3.

Donor NBO (i)	Type	Acceptor NBO (j)	Type	E(j)-E(i)	E(2)
				a.u.	kcal/mol
C11 - C11a	σ	C7a - C11	σ^*	1,25	5,05
C11 - C11a	π	C7a - C8	π^*	0,29	21,19
C11 - C11a	π	C1 - C1a	π^*	0,27	14,85
C9 - C10	π	C11 - C11a	π^*	0,29	21,32
C9 - C10	π	C7a - C8	π^*	0,29	19,58
C7a- C8	π	C11 - C11a	π^*	0,28	18,99
C7a- C8	π	C9 - C10	π^*	0,28	21,52
C7a - H	σ	C7a - C11a	σ^*	1,08	5,11
C7- C6a	σ	N6 - C5	σ^*	0,97	5,09

C2 - C3	σ	C3 - C3a	σ^*	1,28	5,16
C2 - C3	π	C1 - C1a	π^*	0,3	20,4
C2 - C3	π	C3a - C3b	π^*	0,31	19,59
C1 - C1a	π	C11 - C 11a	π^*	0,3	10,81
C1 - C1a	π	C3a - C3b	π^*	0,28	20,17
C1 - C1a	π	C3a - C3b	π^*	0,3	18,94
C1a - C3b	σ	C3a - C3b	σ^*	1,27	5,27
C3a - C3b	σ	C1a - C3b	σ^*	1,27	5,24
C3a - C3b	π	C2 - C3	π^*	0,27	21,08
C3a - C3b	π	C1 - C1a	π^*	0,28	19,93
C3a - C3b	π	C6a - N6	π^*	0,3	15,22
C6a - N6	π	C3a - C3b	π^*	0,36	6,26
N6 - C5	σ	C6a - C7	σ^*	1,1	6,83
O3	LP (1)	C2 - C3	σ^*	1,07	7,48
O3	LP (2)	Cmetoxi- H	σ^*	0,73	5,48
O3	LP (2)	C2 - C3	π^*	0,35	20,23
O1	LP (2)	C1 - C2	σ^*	0,88	5,04
O1	LP (2)	C1 - C1a	σ^*	0,9	7,4
O1	LP (2)	Cmetoxi - H	σ^*	0,72	6,05
O2	LP (1)	C1 - C2	σ^*	1,07	5,77
O2	LP (2)	C2 - C3	σ^*	0,9	5,06
O2	LP (2)	C2 - C3	π^*	0,38	8,84
O2	LP (2)	Cmetoxi - H	σ^*	0,74	5,84
N6	LP (1)	C6a	$\text{RY}^*(1)$	1,22	5,71
N6	LP (1)	C3b - C6a	σ^*	0,81	14,35
C2 - C3	π^*	C1 - C1a	π^*	0,01	343,06
C2 - C3	π^*	C3a - C3b	π^*	0,03	145,18
C1- C1a	π^*	C11 - C11a	π^*	0,01	161,97
C1- C1a	π^*	C3b - C3a	π^*	0,02	218,61

Para E4, tabela 12, é possível observar mais interações do tipo $\pi^* \rightarrow \pi^*$ com valores energéticos acima de 100 kcal/mol, para as interações C1-C2 $\rightarrow$ C3-C3a (176,33 kcal/mol), C1-C2 $\rightarrow$ C1a-C3b (181,38 kcal/mol), C1a-C3b $\rightarrow$ N6-C6a (131,39 kcal/mol), C10-C9 $\rightarrow$ C11-C11a (256,43 kcal/mol) e C10-C9 $\rightarrow$ C7a-C8 (185,54 kcal/mol). Interações do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$ com valores acima de 20 kcal/mol dizem respeito a C3-C3a $\rightarrow$ C1-C2 (22,15 kcal/mol), C1a-C3b $\rightarrow$ C1-C2 (21,20 kcal/mol), C1a-C3b $\rightarrow$ C3-C3a (21,81 kcal/mol), C11-C11a $\rightarrow$ C7a-C8 (22,41 kcal/mol), C7a-C8 $\rightarrow$ C9-C10 (23,18 kcal/mol) e C8-C9 $\rightarrow$ C11-C11a (23,26 kcal/mol). Uma interação do tipo $n \rightarrow \pi^*$ apresentou um valor de energia de perturbação de 30,61 kcal/mol e diz respeito a O4 $\rightarrow$ C9-C10, no anel aromático D.

Tabela 12. Resultados de NBO para E4.

Donor NBO (i)	Type	Acceptor NBO (j)	Type	E(j)-E(i) a.u.	E(2) kcal/mol
C1 - C2	π	C3 - C3a	π^*	0.31	18.69
C1 - C2	π	C3b - C1a	π^*	0.31	17.76
C3 - C3a	π	C1 - C2	π^*	0.28	22.15
C3 - C3a	π	C3b - C1a	π^*	0.30	19.75
C3a - C3b	σ	C3b - C1a	σ^*	1.26	5.00
C1a - C3b	π	C1 - C2	π^*	0.26	21.20
C1a - C3b	π	C3 - C3a	π^*	0.28	21.81
C1a - C3b	π	N6 - C6a	π^*	0.30	14.29
C1a - C3b	π	C11 - C11a	π^*	0.29	13.71
C5 - N6	σ	C6a - C7	σ^*	1.10	6.71
N6 - CC6a	π	C3b - C1a	π^*	0.35	6.80
C6a - C7	σ	C5 - N6	σ^*	0.97	5.14
C11 - C11a	σ	C7a - C11a	σ^*	1.25	5.00
C11 - C11a	π	C3b - C1a	π^*	0.28	15.52
C11 - C11a	π	C7a - C8	π^*	0.29	22.41
C11 - C11a	π	C9- C10	π^*	0.27	17.35
C7a - C8	π	C11 - C11a	π^*	0.29	15.87
C7a - C8	π	C9- C10	π^*	0.28	23.18
C7 - Cdimetil	σ	N6 - C6a	π^*	0.63	5.00
C8 - C9	π	C11 - C11a	π^*	0.30	23.26
C8 - C9	π	C7a - C8	π^*	0.30	15.74
C8 - H	σ	C11a - C7a	σ^*	1.08	5.17
N6	LP (1)	C3b - C6a	σ^*	0.81	14.39
O4	LP (1)	C9- C10	σ^*	1.12	7.27
O4	LP (2)	C9- C10	π^*	0.35	30.61
O3	LP (1)	C2 - C3	σ^*	1.07	6.07
O3	LP (2)	C3 - C3a	σ^*	0.95	5.02
O3	LP (2)	C3 - C3a	π^*	0.39	8.59
O3	LP (2)	Cmetoxi- H	σ^*	0.74	5.87
O2	LP (1)	C1 - C2	π^*	0.59	5.46
O2	LP (2)	C1 - C2	σ^*	0.87	6.51
O2	LP (2)	C2 - C3	σ^*	0.87	7.27
O2	LP (2)	Cmetoxi - H	σ^*	0.71	5.70
O2	LP (2)	metoxi - H	σ^*	0.71	5.10
O1	LP (1)	C1 - C2	σ^*	1.06	5.43
O1	LP (2)	C1 - C2	π^*	0.38	8.39
O1	LP (2)	C1 - C1a	σ^*	0.92	5.26
O1	LP (2)	Cmetoxi - H	σ^*	0.74	5.91
C1 - C2	π^*	C3 - C3a	π^*	0.02	176.33

C1 - C2	π^*	C1a - C3b	π^*	0.02	181.38
C1a - C3b	π^*	N6 - C6a	π^*	0.01	131.39
C10 - C9	π^*	C11 - C11a	π^*	0.01	256.43
C10 - C9	π^*	C7a - C8	π^*	0.02	185.54

Para E5, tabela 13, as interações mais energéticas também foram referentes a $\pi^* \rightarrow \pi^*$ envolvendo C8-C9 $\rightarrow$ C10-C11 (264,69 kcal/mol), C8-C9 $\rightarrow$ C7a-C11a (204,37 kcal/mol), C2-C3 $\rightarrow$ C1-C1a (301,07 kcal/mol), C2-C3 $\rightarrow$ C3a-C3b (133,34 kcal/mol), C1-C1a $\rightarrow$ C7a-C11a (126,82) e C1-C1a $\rightarrow$ C7a-C11a (126,82 kcal/mol) e C1-C1a $\rightarrow$ C3a-C3b (224,14 kcal/mol). As deslocalizações do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$ mais energéticas foram C11-C10 $\rightarrow$ C8-C9 (22,48 kcal/mol), C8-C9 $\rightarrow$ C7a-C11a (23,23 kcal/mol), C7a-C11a $\rightarrow$ C10-C11 (21,99 kcal/mol) e C1-C1a $\rightarrow$ C2-C3 (20,9 kcal/mol). As deslocalizações do tipo $n \rightarrow \pi^*$ com valores energéticos acima de 20 kcal/mol foram O1 $\rightarrow$ C1-C1a (23,18 kcal/mol), O2 $\rightarrow$ C2-C3 (24,4 kcal/mol) e O4 $\rightarrow$ C8-C9 (30,42 kcal/mol).

Tabela 13. Resultados de NBO para E5.

Donor NBO (i)	Type	Acceptor NBO (j)	Type	E(j)-E(i) a.u.	E(2) kcal/mol
C10 - C11a	σ	C7a - C11a	σ^*	1,26	5,18
C11 - C10	π	C8 - C9	π^*	0,28	22,48
C11 - C10	π	C7a - C11a	π^*	0,29	16,05
C8 - C9	π	C10 - C11	π^*	0,3	15,82
C8 - C9	π	C7a - C11a	π^*	0,3	23,12
C6a - C7	σ	N6 - C5	σ^*	0,97	5,13
C7a - C11a	π	C10- C11	π^*	0,28	21,99
C7a - C11a	π	C8 - C9	π^*	0,27	17,41
C2 - C3	σ	C1 - C2	σ^*	1,27	5,19
C2 - C3	π	C1 - C1a	π^*	0,31	19,74
C2 - C3	π	C3a - C3b	π^*	0,32	19,06
C3 - C3a	σ	O2 - C2	σ^*	1,01	5,87
C1 - C2	σ	C2 - C3	σ^*	1,27	5,67
C1 - C2	σ	C1 - C1a	σ^*	1,3	6,36
C1 - C1a	σ	C1 - C2	σ^*	1,25	5,41
C1 - C1a	π	C7a - C11a	π^*	0,31	12,37
C1 - C1a	π	C2 - C3	π^*	0,28	20,9
C1 - C1a	π	C3a - C3b	π^*	0,31	18,07
C1a - C3b	σ	O3 - C3	σ^*	0,98	7,05
C3a - C3b	π	C2 - C3	π^*	0,27	19
C3a - C3b	π	C1 - C1a	π^*	0,28	18,23
C3a - C3b	π	C6a - N6	π^*	0,3	16,07

C6a - N6	π	C3a - C3b	π^*	0,35	6,47
N6- C5	σ	C6a - C7	σ^*	1,09	6,75
O1	LP (2)	Cdioxi - H	σ^*	0,69	6,37
O1	LP (2)	C1 - C1a	π^*	0,37	23,18
O2	LP (2)	Cdioxi - H	σ^*	0,7	5,98
O2	LP (2)	C2 - C3	π^*	0,36	24,4
N6	LP (1)	C 6 ^a	σ^*	1,22	5,7
N6	LP (1)	C3b - 6a	σ^*	0,82	14,2
O4	LP (1)	C8 - C9	σ^*	1,12	7,36
O4	LP (2)	Cmetoxi - H	σ^*	0,69	5,72
O4	LP (2)	Cmetoxi - H	σ^*	0,69	5,75
O4	LP (2)	C8 - C9	π^*	0,35	30,42
O3	LP (1)	C2 - C3	σ^*	1,09	7,41
O3	LP (2)	Cmetoxi - H	σ^*	0,72	5,46
O3	LP (2)	C2 - C3	π^*	0,35	18,78
C8 - C9	π^*	C10- C11	π^*	0,01	264,69
C8 - C9	π^*	C7a - C11a	π^*	0,02	204,37
C2 - C3	π^*	C1 - C1a	π^*	0,01	301,07
C2 - C3	π^*	C3a - C3b	π^*	0,03	133,34
C1 - C1a	π^*	C7a - C11a	π^*	0,02	126,82
C1 - C1a	π^*	C3a - C3b	π^*	0,01	224,14

Pode-se notar que as hiperconjugações não mudam muito quando comparadas as cinco moléculas, as que possuem o substituinte OCH₃ em maior número apenas apresentam interações do tipo $n \rightarrow \pi^*$ em maior quantidade.

4.1.7. Análises de efeitos ópticos não lineares (NLO)

De forma simplificada, podemos afirmar que um sistema não-linear quando exposto a um estímulo de entrada responde com uma mudança de saída não proporcional ao estímulo. A óptica não linear é descrita como o ramo da óptica que descreve a trajetória e comportamento da luz em meios não lineares, ou seja, a polarização dielétrica não é proporcional ao campo elétrico da luz (Castet et al., 2013). Em contrapartida, em sistemas moleculares lineares a resposta à exposição de luz é proporcional ao campo elétrico, ou seja, a polarização eletrônica é diretamente proporcional à força desse campo. Se para um sistema linear a resposta à polarização induzida é uma função linear do campo aplicado, no sistema molecular não linear a resposta será uma função não linear (Marder et al., 1997). Frequentemente as possíveis aplicações de materiais não lineares são no ramo da tecnologia de telecomunicações, na

optoeletrônica, que é um campo da tecnologia relacionado com dispositivos eletrônicos capazes de obter, detectar e controlar a luz; os materiais não lineares podem ser importantes ainda na corrida para se alcançar o desenvolvimento de dispositivos inteiramente fotônicos, dispositivos de armazenamento óptico, gatilhos ópticos, além de serem capazes de expandir faixas de frequência de lasers e muito mais (Chen et al., 1990; Huang et al., 2012; Marder, 2006; Munn and Ironside, 1993; Nandhini et al., 2018; Wang et al., 2021; Wang and Pan, 2016).

A resposta óptica não-linear de uma molécula exposta à luz pode ser descrita como uma expansão da série de Taylor da energia no campo elétrico externo (Geskin et al., 2003):

$$U(\vec{E}) = U(0) - \sum_i \mu_i E_i - \frac{1}{2!} \sum_{ij} \alpha_{ij} E_i E_j - \frac{1}{3!} \sum_{ijk} \beta_{ijk} E_i E_j E_k - \dots \quad (48)$$

Os subscritos i,j e k representam respectivamente os diferentes componentes X, Y e Z sendo do plano Cartesiano de coordenadas, U (0) é a energia de compostos nas ausência de campo elétrico ($\vec{E}$), μ_i é o momento de dipolo elétrico permanente ao longo da direção i, E_i sendo i o componente cartesiano do $\vec{E}$ aplicado, α e β são os componentes tensores de polarizabilidade linear e primeira hiperpolarizabilidade, respectivamente.

O momento dipolar estático total μ , a anisotropia da polarizabilidade $\Delta\alpha$, a polarizabilidade média α e a média da primeira hiperpolarizabilidade β_0 , usando os componentes x,y e z são definidos como:

O momento dipolo:

$$\mu = (\mu_x^2 + \mu_y^2 + \mu_z^2)^{1/2} \quad (49)$$

Polarizabilidade estática:

$$\alpha_0 = (\alpha_{xx} + \alpha_{yy} + \alpha_{zz})/3 \quad (50)$$

Polarizabilidade total :

$$\Delta\alpha = 2^{-1/2} [(\alpha_{xx} - \alpha_{yy})^2 + (\alpha_{yy} - \alpha_{zz})^2 + (\alpha_{zz} - \alpha_{xx})^2 + 6\alpha_{xz}^2]^{1/2} \quad (51)$$

A hiperpolarizabilidade de primeira ordem como:

$$\beta = (\beta_x^2 + \beta_y^2 + \beta_z^2)^{1/2} \quad (52)$$

No qual:

$$\beta_x = (\beta_{xxx} + \beta_{xyy} + \beta_{xzz})$$

$$\beta_y = (\beta_{yyy} + \beta_{yzz} + \beta_{yxx})$$

$$\beta_z = (\beta_{zzz} + \beta_{zxx} + \beta_{zyy})$$

Os resultados de polarizabilidade do output do programa Gaussian são dados em unidades atômicas (a.u.), na tabela os valores calculados foram convertidos em unidades eletrostáticas (esu), (para cada α ; 1 a.u equivale a $0,1482 \times 10^{-24}$ esu e para cada β ; 1 a.u equivale a $8,639 \times 10^{-33}$ esu). O mesmo nível de cálculo utilizado na obtenção dos dados de otimização foi aplicado para prever o momento dipolo, a polarizabilidade e a hiperpolarizabilidade de primeira ordem para as moléculas que podem ser consultados nas tabelas 14, 29 e 34.

Para que a discussão não se torne repetitiva demais, serão explorados apenas os resultados que apresentaram valor de hiperpolarizabilidade de primeira ordem acima de $6,0 \times 10^{-30}$ esu, que é cerca de 30 vezes o valor para a ureia ($\sim 0,2 \times 10^{-30}$ esu) (Geskin et al., 2003) a qual será a referência utilizada nesse trabalho. Satisfazem essa condição as moléculas E1, E4, E5, E7 e E8. Esses foram os maiores valores previstos para os alcaloides aqui estudados. Já o menor valor de hiperpolarizabilidade de primeira ordem foi previsto para a molécula E10 (Tabela 28), com valor de $3,21612 \times 10^{-30}$ esu, valor próximo aos alcaloides do tipo 7,7-dimetilaporfínicos que não possuem anel dióxido metileno na posição 1 e 2 investigados em estudo anterior (Branches et al., 2019).

Para E1, tabela 14, o componente dipolar com valor mais elevado é o $\mu_x = 1,13648875$ D e o momento dipolar total é $\mu_{total} = 1,473065574$ D. A polarizabilidade média calculada, α_0 , e anisotropia da polarizabilidade, $\Delta\alpha_{total}$, são $3,64242 \times 10^{-23}$ esu e $4,77414 \times 10^{-23}$ esu, respectivamente. O valor da hiperpolarizabilidade de primeira ordem calculado, $\beta =$

$6,43481 \times 10^{-30}$ esu, 32 vezes maior que o valor da ureia, apresentando um bom potencial para aplicações na óptica não linear.

Tabela 14. Propriedades não lineares ópticas para E1, E2 e E3.

Dipolo, D	Polarizabilidade, a.u.	Hyperpolarizabilidade, a.u.
E1		
$\mu_x=1,13648875$	$\alpha_{xx} = 318,956264$	$\beta_{xxx} = -550,857925$
$\mu_y=-0,931098661$	$\alpha_{xy} = 9,85081417$	$\beta_{xxy} = 32,5409479$
$\mu_z=0,106633911$	$\alpha_{yy} = 277,243507$	$\beta_{xyy} = -182,584176$
$\mu_{total} = 1,473065574$	$\alpha_{xz} = 3,19763032$	$\beta_{yyy} = 190,906743$
	$\alpha_{yz} = 1,17424607$	$\beta_{xxz} = -61,586063$
	$\alpha_{zz} = 141,132254$	$\beta_{xyz} = -13,6418479$
	$\alpha_{total} = 3,64242 \times 10^{-23}$ esu	$\beta_{yyz} = 2,05257615$
	$\Delta\alpha_{total} = 4,77414 \times 10^{-23}$ esu	$\beta_{xzz} = 23,6126775$
		$\beta_{yzz} = 0,220606417$
		$\beta_{zzz} = 29,115841$
		$\beta_{total} = 6,43481 \times 10^{-30}$ esu
E2		
$\mu_x=83,9191039$	$\alpha_{xx} = 275,374809$	$\beta_{xxx} = -410,13648$
$\mu_y=-45,0549211$	$\alpha_{xy} = 6,20599727$	$\beta_{xxy} = 318,345059$
$\mu_z=26,5308874$	$\alpha_{yy} = 272,07278$	$\beta_{xyy} = -14,4482611$
$\mu_{total} = 98,87492$	$\alpha_{xz} = 3,28626482$	$\beta_{yyy} = 81,2772698$
	$\alpha_{yz} = 1,84453649$	$\beta_{xxz} = -12,4904175$
	$\alpha_{zz} = 129,416843$	$\beta_{xyz} = -5,28756021$
	$\alpha_{total} = 3,34371 \times 10^{-23}$ esu	$\beta_{yyz} = -1,52708249$
	$\Delta\alpha_{total} = 5,97529 \times 10^{-23}$ esu	$\beta_{xzz} = 2,34324312$
		$\beta_{yzz} = 21,0786365$
		$\beta_{zzz} = 50,4603924$
		$\beta_{total} = 5,1589 \times 10^{-30}$ esu
E3		
$\mu_x=1,02894609$	$\alpha_{xx} = 332,796929$	$\beta_{xxx} = -400,760866$
$\mu_y=-0,795391079$	$\alpha_{xy} = 11,7662662$	$\beta_{xxy} = -65,6048319$
$\mu_z=-0,0332585054$	$\alpha_{yy} = 291,142001$	$\beta_{xyy} = -100,56085$
$\mu_{total} = 1,300955$	$\alpha_{xz} = 0,876922579$	$\beta_{yyy} = 39,7649735$
	$\alpha_{yz} = 5,68552843$	$\beta_{xxz} = -78,7902115$
	$\alpha_{zz} = 159,727195$	$\beta_{xyz} = -29,7103126$
	$\alpha_{total} = 3,87131 \times 10^{-23}$ esu	$\beta_{yyz} = -6,63053804$
	$\Delta\alpha_{total} = 4,01099 \times 10^{-23}$ esu	$\beta_{xzz} = 38,2563125$
		$\beta_{yzz} = -3,91667878$
		$\beta_{zzz} = -9,71728293$
		$\beta_{total} = 4,09206 \times 10^{-30}$ esu

Para a molécula E4, tabela 15, o componente dipolar com valor mais elevado é $\mu_x = 0,4257$ D e o momento dipolar total é $\mu_{total} = 1,4371$ D. A polarizabilidade média calculada, α_0 , e anisotropia da polarizabilidade, $\Delta\alpha_{total}$, são $1,8819 \times 10^{-23}$ esu e $5,6451 \times 10^{-23}$ esu, respectivamente. O valor da hiperpolarizabilidade de primeira ordem calculado, $\beta = 9,02634 \times 10^{-30}$ esu, aproximadamente 45 vezes o valor da ureia, sendo dentre as dez moléculas o que apresenta o maior potencial para aplicações em materiais ópticos não lineares.

Para E5 (Tabela 15), o componente dipolar com valor mais elevado é $\mu_x = 0,4355$ D e o momento dipolar total é $\mu_{total} = 0,91997$ D. A polarizabilidade média calculada, α_0 , e anisotropia da polarizabilidade, $\Delta\alpha_{total}$, são $3,98874 \times 10^{-23}$ esu e $7,19052 \times 10^{-23}$ esu, respectivamente. O valor da hiperpolarizabilidade de primeira ordem calculado, $\beta = 6,9562 \times 10^{-30}$ esu, aproximadamente 35 vezes o valor da ureia, também tendo um bom potencial para aplicação em materiais que utilizem tecnologia não linear óptica.

As moléculas E2 e E3, apresentaram valores abaixo de $6,0 \times 10^{-30}$ (30 vezes o valor da ureia) e podem ser consultados na tabela 14. Dentre as moléculas que possuem substituintes do tipo OCH_3 a que apresentou um maior potencial para aplicação em tecnologia não linear óptica foi a molécula E4, com valor de hiperpolarizabilidade cerca de 45 vezes o valor da ureia. Essa molécula possui o maior número de substituintes do tipo OCH_3 o que leva à conclusão de que esse grupo favorece as propriedades não lineares de alcaloides do tipo 7,7-dimetilaporfínicos que possuem e que não possuem anel dióxido metileno, conforme visto no artigo publicado sobre essa tese (BRANCHES et al., 2024).

Tabela 15. Propriedades não lineares ópticas para E4, E5 e E6.

Dipolo, D	Polarizabilidade, a.u.	Hyperpolarizabilidade, a.u.
E4		
$\mu_x = 0,425716255$	$\alpha_{xx} = 380,904676$	$\beta_{xxx} = 1067,52076$
$\mu_y = -1,34588851$	$\alpha_{xy} = 13,0306861$	$\beta_{xxy} = 219,115386$
$\mu_z = -0,269469116$	$\alpha_{yy} = 0,0300558278$	$\beta_{xyy} = -86,3659183$
$\mu_{total} = 1,437102577$	$\alpha_{xz} = -1,3054941$	$\beta_{yyy} = 48,9350264$
	$\alpha_{yz} = 0,199768336$	$\beta_{xxz} = -17,3133952$
	$\alpha_{zz} = 0,0172653684$	$\beta_{xyz} = -14,3804113$
	$\alpha_{total} = 1,8819 \times 10^{-23}$ esu	$\beta_{yyz} = -2,81285674$
	$\Delta\alpha_{total} = 5,6451 \times 10^{-23}$ esu	$\beta_{xzz} = 29,9587709$

		$\beta_{yzz} = -20,0004013$
		$\beta_{zzz} = -68,2136279$
		$\beta_{total} = 9,02634 \times 10^{-30} \text{esu}$
E5		
$\mu_x = 0,435498916$	$\alpha_{xx} = 370,601057$	$\beta_{xxx} = 668,070966$
$\mu_y = -0,69788705$	$\alpha_{xy} = 2,82789786$	$\beta_{xxy} = 309,64766$
$\mu_z = 0,411876055$	$\alpha_{yy} = 285,228819$	$\beta_{xyy} = -202,878629$
$\mu_{total} = 0,919971481$	$\alpha_{xz} = 0,715487076$	$\beta_{yyy} = 288,185744$
	$\alpha_{yz} = 0,789006898$	$\beta_{xxz} = 60,4718446$
	$\alpha_{zz} = 151,607697$	$\beta_{xyz} = -12,4310008$
	$\alpha_{total} = 3,98874 \times 10^{-23} \text{esu}$	$\beta_{yyz} = -44,6789874$
	$\Delta\alpha_{total} = 7,19052 \times 10^{-23} \text{esu}$	$\beta_{zzz} = 16,0853659$
		$\beta_{yzz} = 43,8297563$
		$\beta_{zzz} = 54,9305672$
		$\beta_{total} = 6,9562 \times 10^{-30} \text{esu}$

4.1.8. Resultados de *docking* molecular

As proteínas selecionadas para realização dos *dockings* com os dez alcaloides 7,7-dimetilaporfínicos foram escolhidas com o intuito de verificar a influência dos diferentes substituintes em diferentes propriedades farmacológicas. Foram selecionadas quatro proteínas, as chamadas macromoléculas, para verificar as atividades antifúngica, antitumoral, antialzheimer e antiviral: *Candida albicans* dihidrofolatoredutase, Topoisomerase I DNA humana, acetilcolinesterase e spike SARS-CoV-2, respectivamente. Cada protocolo de ancoragem foi definido de forma a melhor encaixar o sítio ativo do inibidor padrão, com exceção da proteína Spike SARS-CoV-2 com o qual, por não ter inibidor padrão, foi utilizada a técnica de *blind docking* posicionado no centro da proteína. Os protocolos foram testados e os valores de RMSD obtidos com o processo *redocking* ficaram em 0,5590Å para o NADPH no sítio da *Candida albicans* dihidrofolato redutase, 0,3124Å para o Topotecan no sítio da Topoisomerase I-DNA humana e 0,8672 Å para o a rivastigmina (SAF) sítio da Acetilcolinesterase, valores até 2 Å de RMSD são aceitáveis para um protocolo de ancoragem molecular (Kirchmair et al., 2008). É importante ressaltar que não há valor de RMSD para o SARS-CoV-2 porque não há ainda dados de inibidor padrão cristalizado para a proteína spike, por ser um vírus relativamente novo. Os resultados obtidos para as energias livres de ligação em kcal/mol para a interação dos dez alcaloides em cada sítio podem ser consultados na tabela 16.

Tabela 16. Energias livres de ligação obtidas por docking molecular para os alcaloides nos sítios das macromoléculas.

Macromolécula	Ligantes e energia de interação no sítio (kcal/mol)										
	E1	E2	E3	E4	E5	E6	E7	E8	E9	E10	Padrão
<i>Candida albicans</i> dihidrofolatoredutase	-9,8	-9,4	-8,7	-8,8	-9,4	-8,9	-8,9	-9,6	-8,8	-8,4	-11,2
Topoisomerase I-DNA humana	-9,1	-10	-8,5	-8,1	-9,4	-9,4	-8,8	-9,4	-9,5	-8,7	-10,5
Acetilcolinesterase	-10,6	-11,2	-9,6	-9,3	-10,5	-9,7	-9,7	-10,5	-9,5	-10,2	-6,7
Spike SARS-CoV-2	-7,1	-7,6	-6,5	-6,6	-7,1	-7,3	-7	-7,7	-7	-6,6	-

Na tabela 16 é possível ver os valores de energias livres de ligação dos alcaloides 7,7-dimetilaporfínicos estudados no sítio de cada proteína; em comparação aos padrões são encontrados valores promissores. Veremos a relação dessas energias quando considerados os substituintes no esqueleto 7,7-dimetilaporfínico.

Com relação ao substituinte OCH₃, levando em consideração as moléculas E1 a E5, a molécula com menor energia e consequentemente melhor afinidade no sítio da *C. albicans* foi a molécula E1, com afinidade no sítio que decrescem na ordem **E1>E2=E5>E4>E3**, com energias de ligação de -9,8, -9,4, -9,4, -8,8 e -8,7 kcal/mol, respectivamente, enquanto o ligante padrão NADPH apresentou energia de -11,2 kcal/mol. Esses resultados apontam que todas as cinco moléculas apresentam um bom potencial inibitório para essa enzima. Entretanto, foram detalhadas apenas as interações para o ligante com o maior potencial (Figura 22). As principais interações para as demais estruturas podem ser consultadas nas figuras 23, 24, 25 e 26. Esses resultados apontam as estruturas com o maior número de substituinte como tendo menores potenciais antifúngico, enquanto que as estruturas com anel dióxido metileno (E1, E2 e E5) e menores quantidades de substituintes aparecem com os maiores potenciais, vale ressaltar que a molécula E1 possui anel metilenodioxo e um grupo OCH₃, enquanto a molécula E2 possui anel e nenhum grupo.

É interessante notar que esses resultados evidenciam que a presença do anel metilenodioxo e a presença de um grupo, e até dois grupos OCH₃, favorecem o potencial farmacológico antifúngico de alcaloides 7,7-dimetilapofínicos. Isso porque a presença do anel faz com que a estrutura tenha sua conformação mais plana, o que facilita a entrada e algumas interações favoráveis no sítio ativo da *C. albicans* dihidrofolato redutase.

Analisando as interações no sítio que justificam as energias, é possível ver que para E1 (Figura 22) no sítio da *C. albicans*, há interações fracas do tipo van der Waals com os resíduos de aminoácidos THR na posição B:58, GLY na posição B:113, GLU na posição B:32 e ILE na posição B:9 e B:19; apresentou ainda interação forte do tipo ligação de hidrogênio convencional na região do anel dióxido metileno com o grupo ALA na posição B:11 e TYR na posição B:118; apresentou ligação de carbono hidrogênio com o resíduo VAL na posição B:10; uma interação do tipo pi-sulfur envolvendo o anel A e o resíduo MET (B:25) foi observada; está presente ainda uma interação do tipo pi-pi com o resíduo PHE (B:36); além dessas é possível visualizar no sítio interações do tipo alquil e pi-alquil com grupos ILE (B:33, B:62 e B:112) e LEU (B:69). É digno de nota que as interações mais fortes, potencialmente contribuindo mais para a energia de ligação favorável, envolvem os elétrons pi dos anéis aromáticos, o anel metilenodioxi e o grupo metoxi. Por outro lado, na estrutura E2 (Figura 23), apenas uma ligação de hidrogênio forte é prevista, elevando a sua energia em comparação com a estrutura E1. Na estrutura E2, o segundo grupo metoxi parece impedir o acesso do ligante ao sítio da proteína, aumentando assim a sua energia em contraste com a estrutura E1.

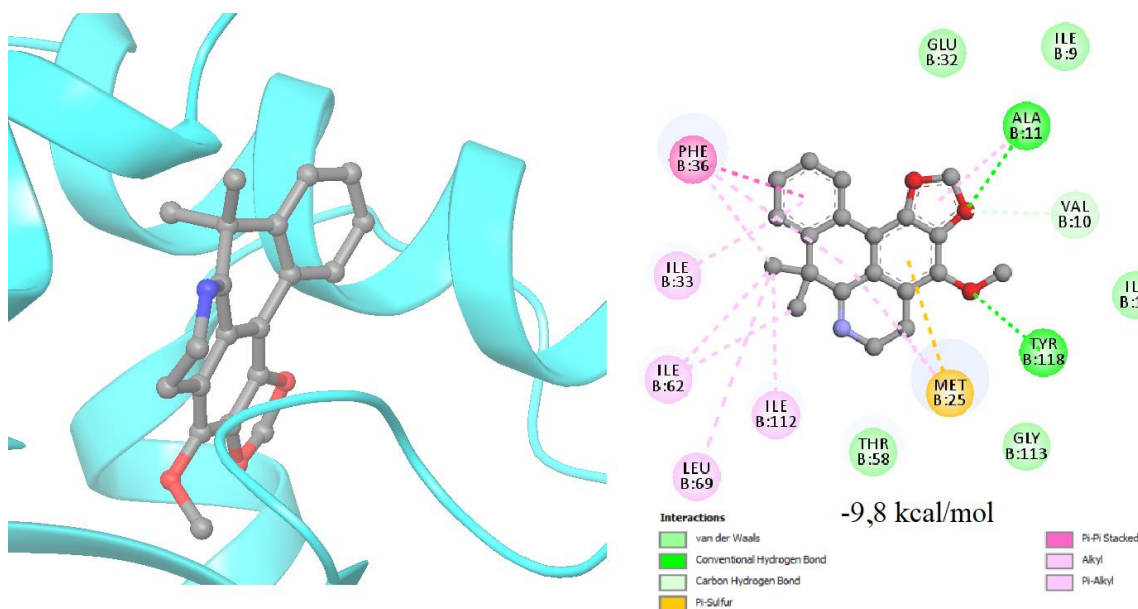


Figura 22. Docking e interações da molécula E1 no sítio ativo da *C. albicans* dihidrofolato redutase.

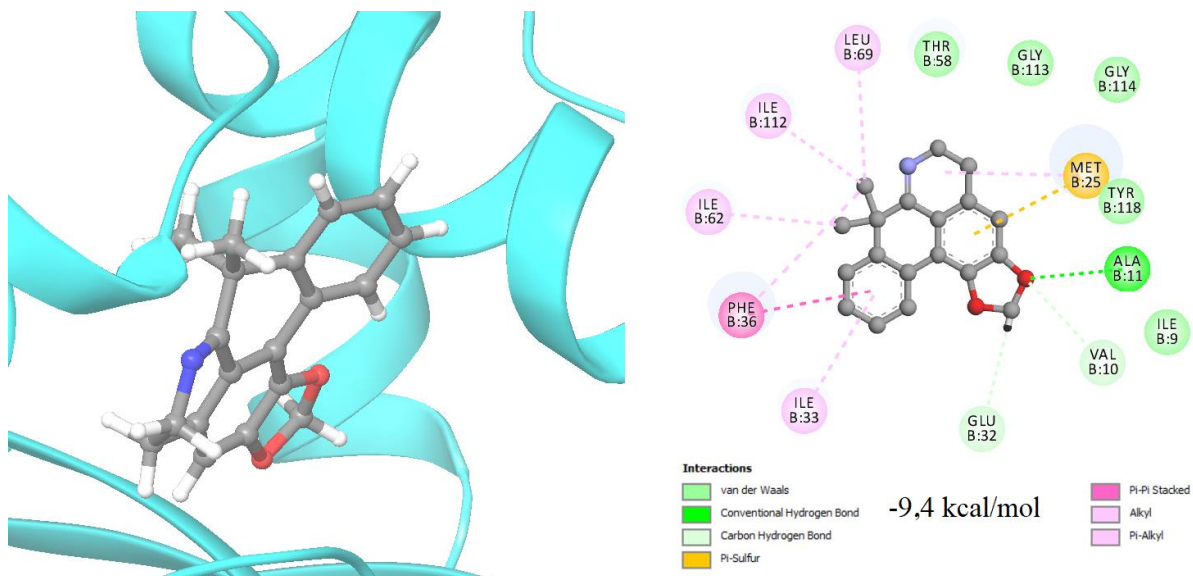


Figura 23. Docking e interações da molécula E2 no sítio ativo da *C. albicans* dihidrofolato redutase.

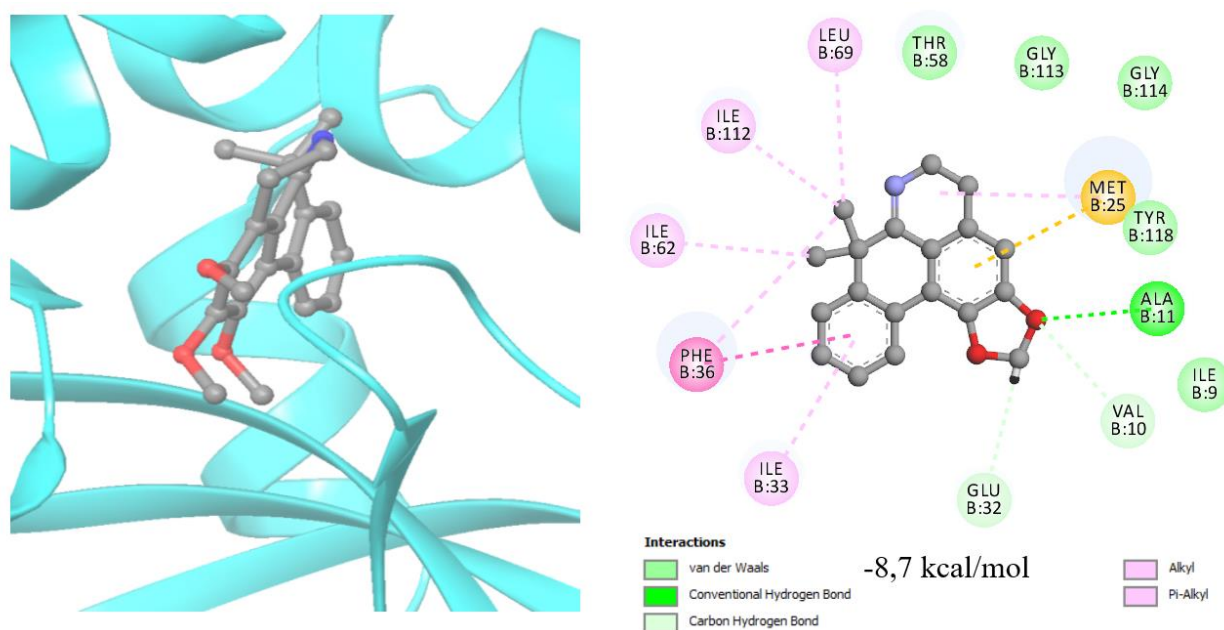


Figura 24. Docking e interações da molécula E3 no sítio ativo da *C. albicans* dihidrofolato redutase.

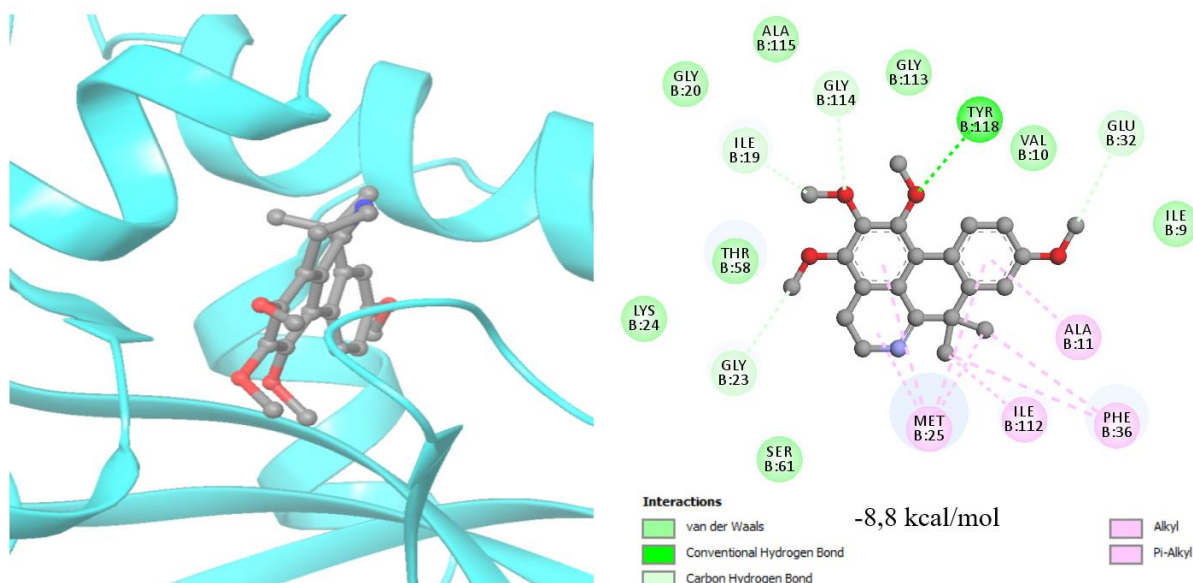


Figura 25. Docking e interações da molécula E4 no sítio ativo da *C. albicans* dihidrofolato redutase.

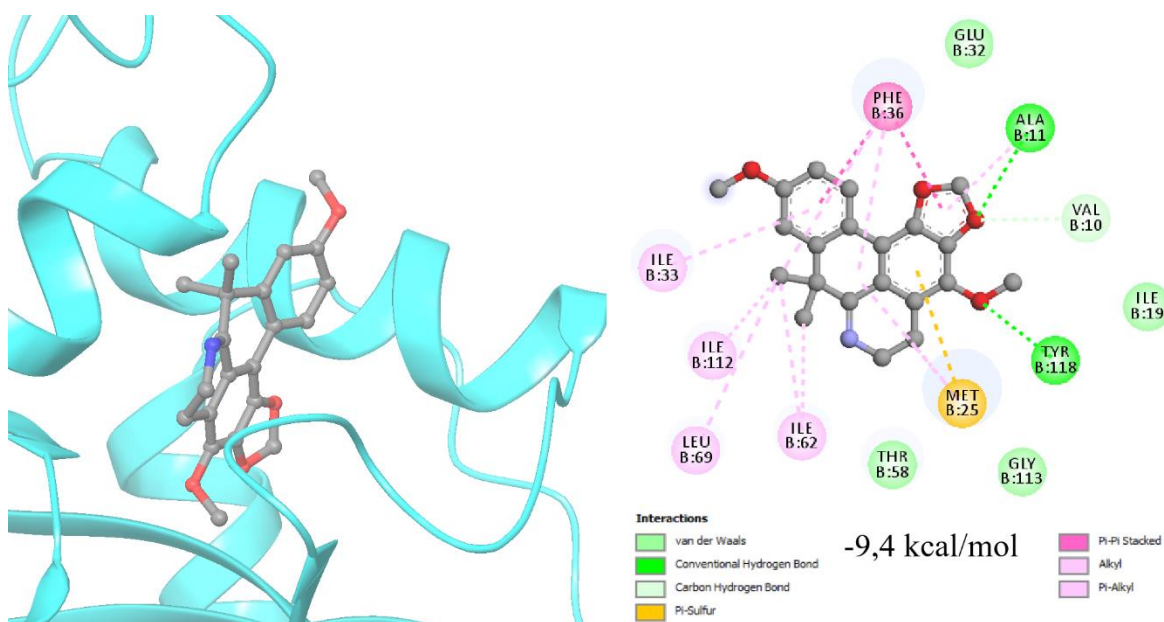


Figura 26. Docking e interações da molécula E5 no sítio ativo da *C. albicans* dihidrofolato redutase.

A molécula com maior afinidade na topoisomerase I DNA (Topo-I DNA) foi a E2 com energia de -10 kcal/mol enquanto o Topotecan (TTC) docou com -10,5 kcal/mol no mesmo sítio; a ordem de afinidade no sítio decresce da seguinte forma E2>E5>E1>E3>E4, com energias livres de ligação com valores de -10, -9,4, -9,1, -8,5 e -8,1 kcal/mol. Novamente a mesma tendência observada no sítio da *C. albicans* é observada no sítio da topoisomerase-I DNA: as estruturas com anel metilenodioxi e com menos grupos OCH₃ apresentaram maior

afinidade no sítio e consequentemente maior potencial anticâncer. A molécula E2 possui anel nas posições 1 e 2 e não possui nenhum grupo OCH_3 em seu esqueleto e o resultado a preveu como o ligante com maior potencial nesse sítio, seguida da molécula E5 que possui anel e dois grupos OCH_3 . A molécula E5 apresentou energia bem próxima da molécula E1 que possui anel e apresenta apenas um grupo OCH_3 (-9,4 kcal/mol para E5 e -9,1 kcal/mol para E1). É interessante notar que esta estrutura não possui substituintes e apresentou melhor afinidade de sítio em comparação com as demais, embora elas tenham um número ligeiramente maior de interações no sítio (Figuras 27 a 31).

Entre as cinco estruturas a com melhor potencial anticâncer não possui grupos OCH_3 e a com pior potencial possui o maior número de grupos OCH_3 , o que demonstra que esse grupo é desfavorável ao potencial farmacológico anticâncer em alcaloides 7,7-dimetilaporfínicos com aromaticidade parcial no anel B. Esses resultados podem ser confirmados pelas energias de ligação por MM/PBSA na seção 4.1.9 e apontam que todas as cinco ligantes apresentam um bom potencial inibitório para essa enzima. Entretanto, foram detalhadas apenas as interações para o ligante com o maior potencial. As principais interações que justificam as afinidades no sítio para os demais podem ser consultadas nas figuras 28 a 31.

As interações existentes entre E2 e o sítio da topoisomerase I DNA foram do tipo van der Waals com resíduos GLU (A:356 e A:418), PRO (A:357), ARG (A:375), ASN (A:419), ILE (A:420), PHE (A:361) e DA (D:113); alquil e alquil-pi com os resíduos LYS (A:425 e A:374), ILE (A:377 e A:355) e TRP (A:416). Curioso notar que o E2 apresentou uma energia de ligação excelente comparada com o topotecan, mas as interações no sítio que a justificam são todas do tipo fraca.

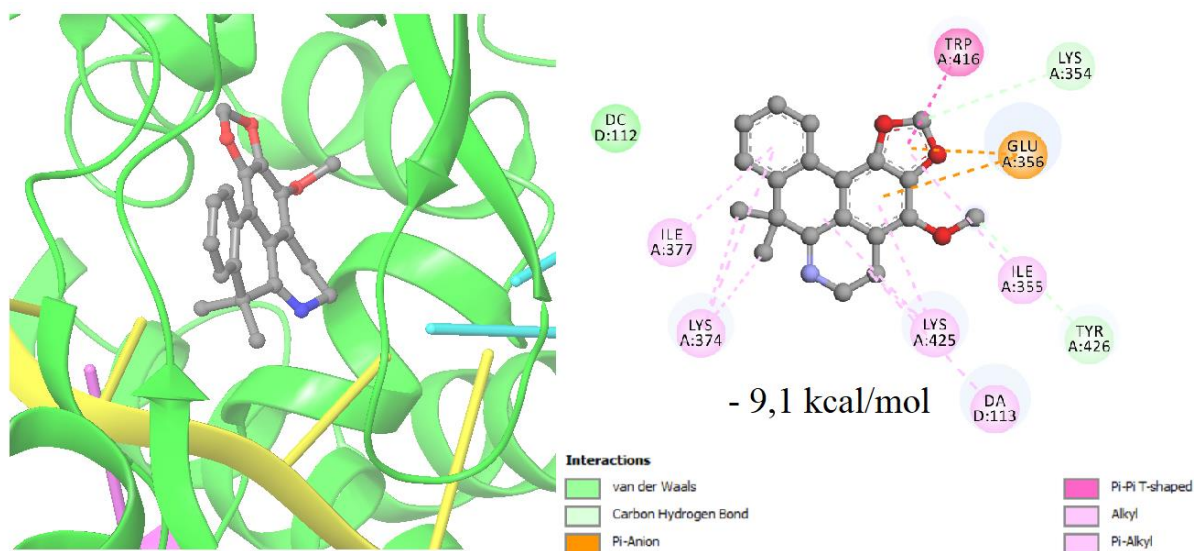


Figura 27. Docking e interações da molécula E1 no sítio ativo da Topoisomerase I-DNA humana.

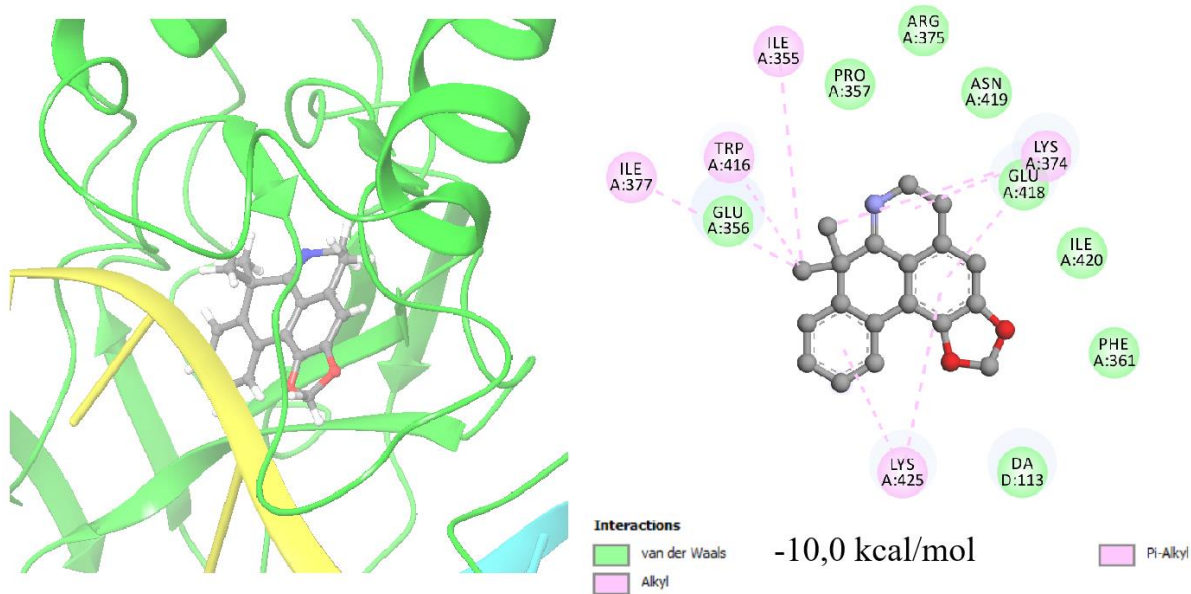


Figura 28. Docking e interações da molécula E2 no sítio ativo da Topoisomerase I-DNA humana.

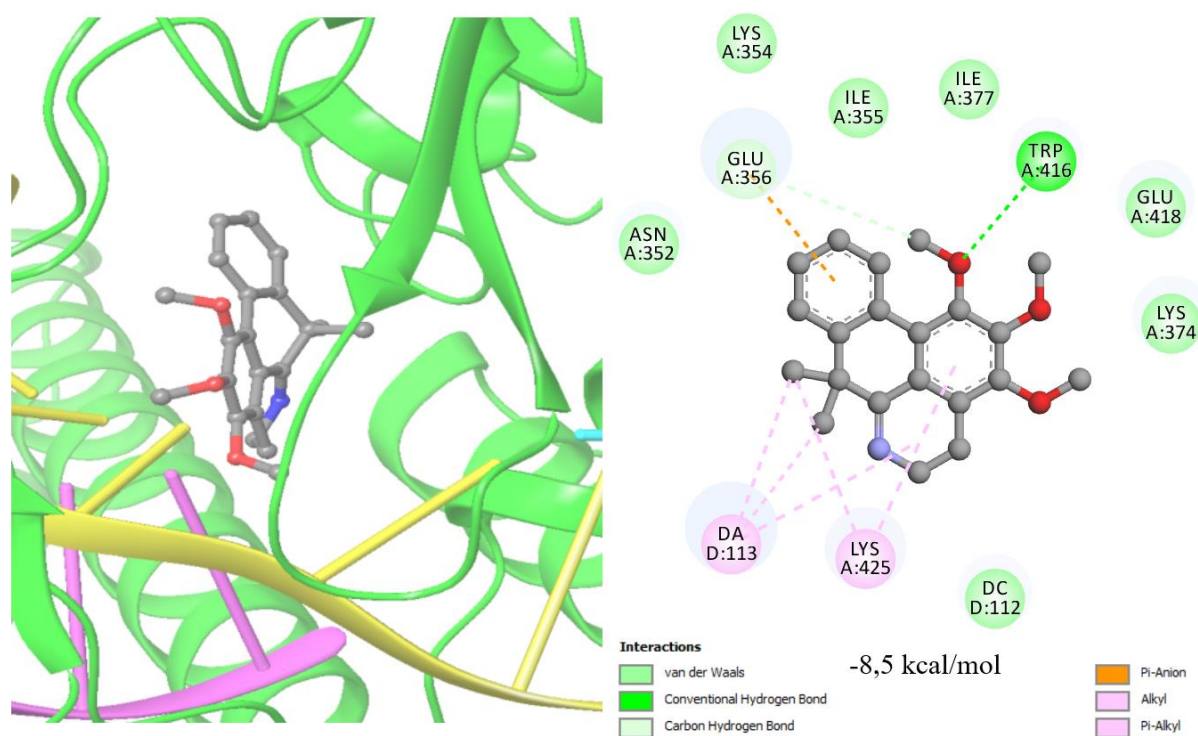


Figura 29. Docking e interações da molécula E3 no sítio ativo da Topoisomerase I-DNA humana.

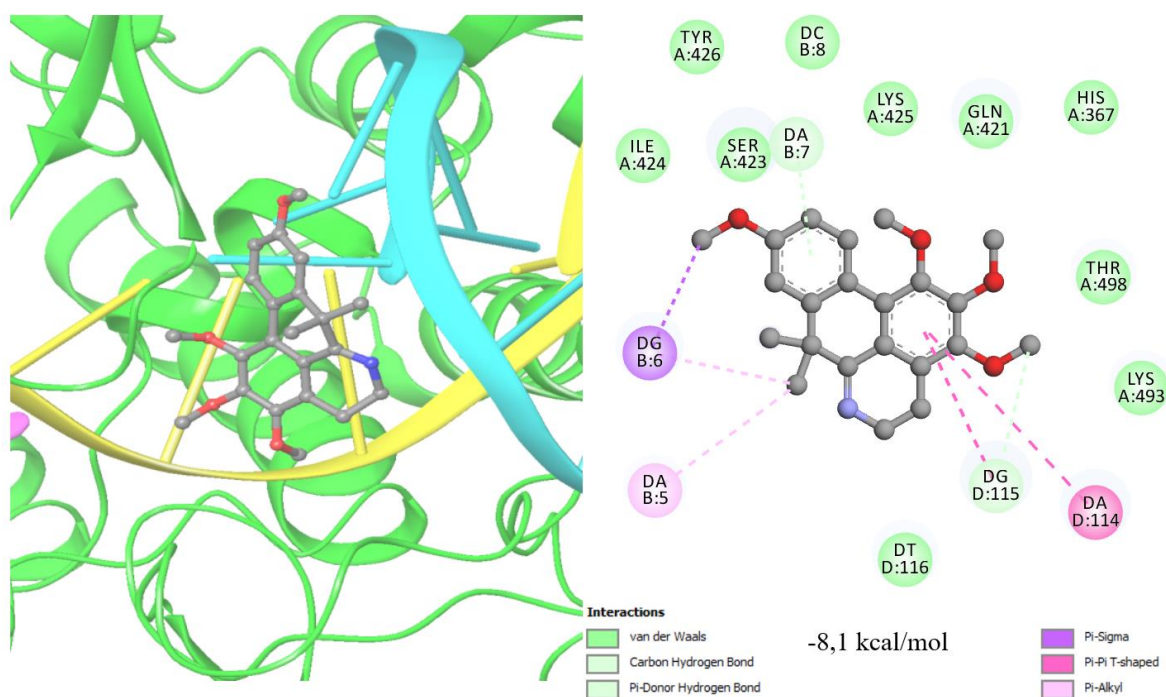


Figura 30. Docking e interações da molécula E4 no sítio ativo da Topoisomerase I-DNA humana.

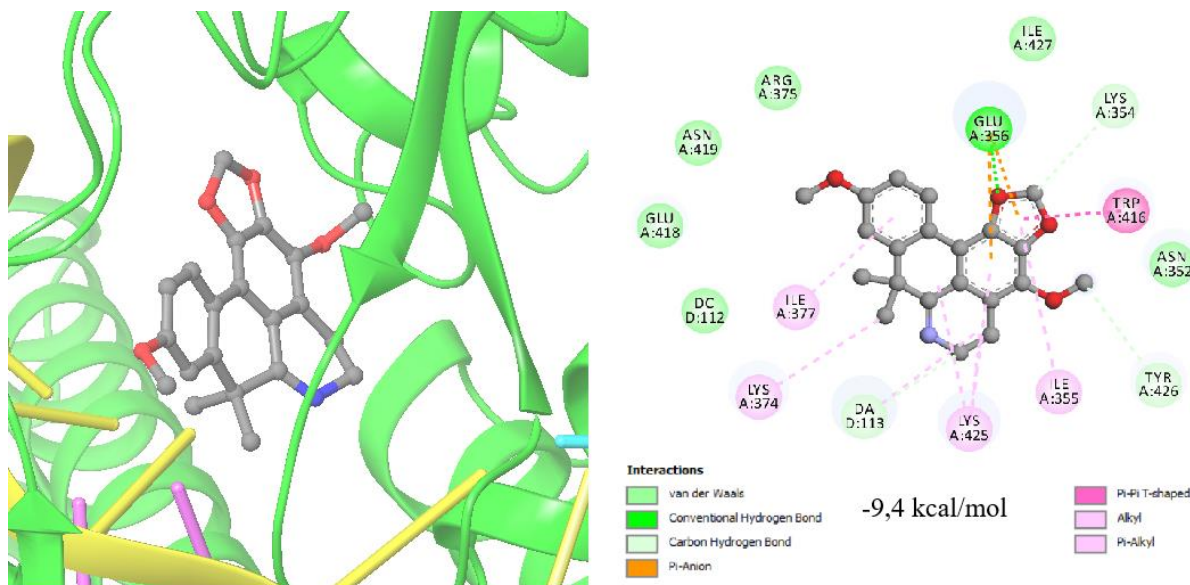


Figura 31. Docking e interações da molécula E5 no sítio ativo da Topoisomerase I-DNA humana.

O ligante que apresentou menor energia no sítio da Acetilcolinesterase também foi a E2 com energia igual a -11,2 kcal/mol enquanto a rivastigmina aparece com uma energia de apenas -6,7 kcal/mol. A ordem de afinidade no sítio decresce como $E2 > E1 > E5 > E3 > E4$, com energias -11,2, -10,6, -10,5, -9,6 e -9,3 kcal/mol, todas com valores acima do encontrado para o ligante padrão, apontando-as com um potencial muito promissor no combate à doença de Alzheimer, pois estudos anteriores demonstraram boa concordância entre o ensaio *in-silico* (*docking*) e o ensaio *in vitro* (ensaios citotóxicos) para alcalóides 7,7-dimetilaporfina (Branches et al., 2019; R. A. Costa et al., 2021).

No tocante à influência do substituinte OCH_3 , é evidente que quanto mais grupos estão presentes na estrutura, menor é o seu potencial antialzheimer, uma vez que o ligante E2 (sem grupos OCH_3) obteve melhor energia no sítio enquanto que o ligante E4 (possui a maior quantidade de grupos OCH_3 dentre as cinco moléculas) obteve a pior energia no sítio. Ainda assim, conforme dito anteriormente, todas apresentaram valores de energia promissores.

Quanto às interações existentes entre E2 (Figura 32) e o sítio da acetilcolinesterase são do tipo Van der waals com os resíduos GLY (nas posições A: 117, 118 e 123), SER (A:122), TYR (A:130), PRO (A:86), GLN (A:69) e VAL (A:71); interações do tipo ligação de hidrogênio convencional com os resíduos de aminoácidos SER (A:81), TRP (A:432), ASP (A:72) e PHE (A:331); interações do tipo ligação de hidrogênio e carbono com os resíduos

ASN (A:85) e TYR (A:70); uma interação do tipo pi-ânion com ASP (A:72); pi-pi empilhada e pi-pi em forma de T com os re/síduos TYR (A:121) e TRP (A:84); e por fim, interações do tipo pi-álquil com os resíduos TRP (A:84), PHE (A:330), HIS (A:440) e TYR (A:334). As principais interações para os demais ligantes podem ser consultadas nas figuras 33, 34, 35 e 36.

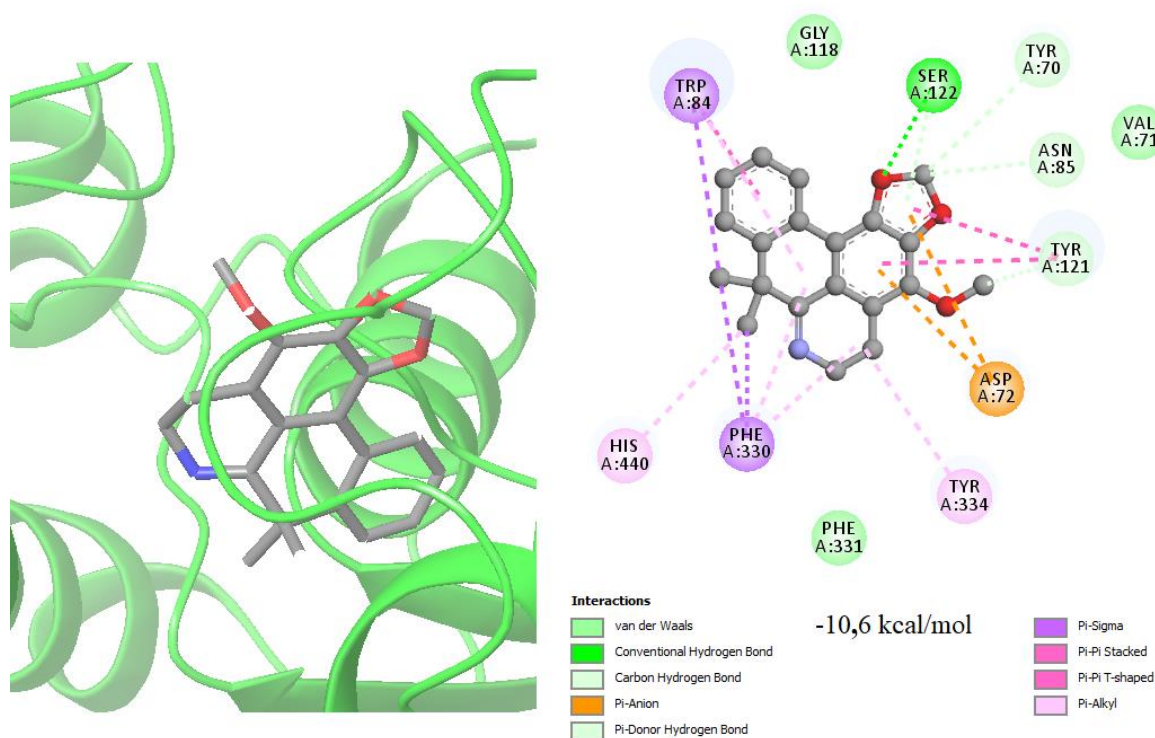


Figura 32. Docking e interações da molécula E1 no sítio ativo da acetilcolinesterase.

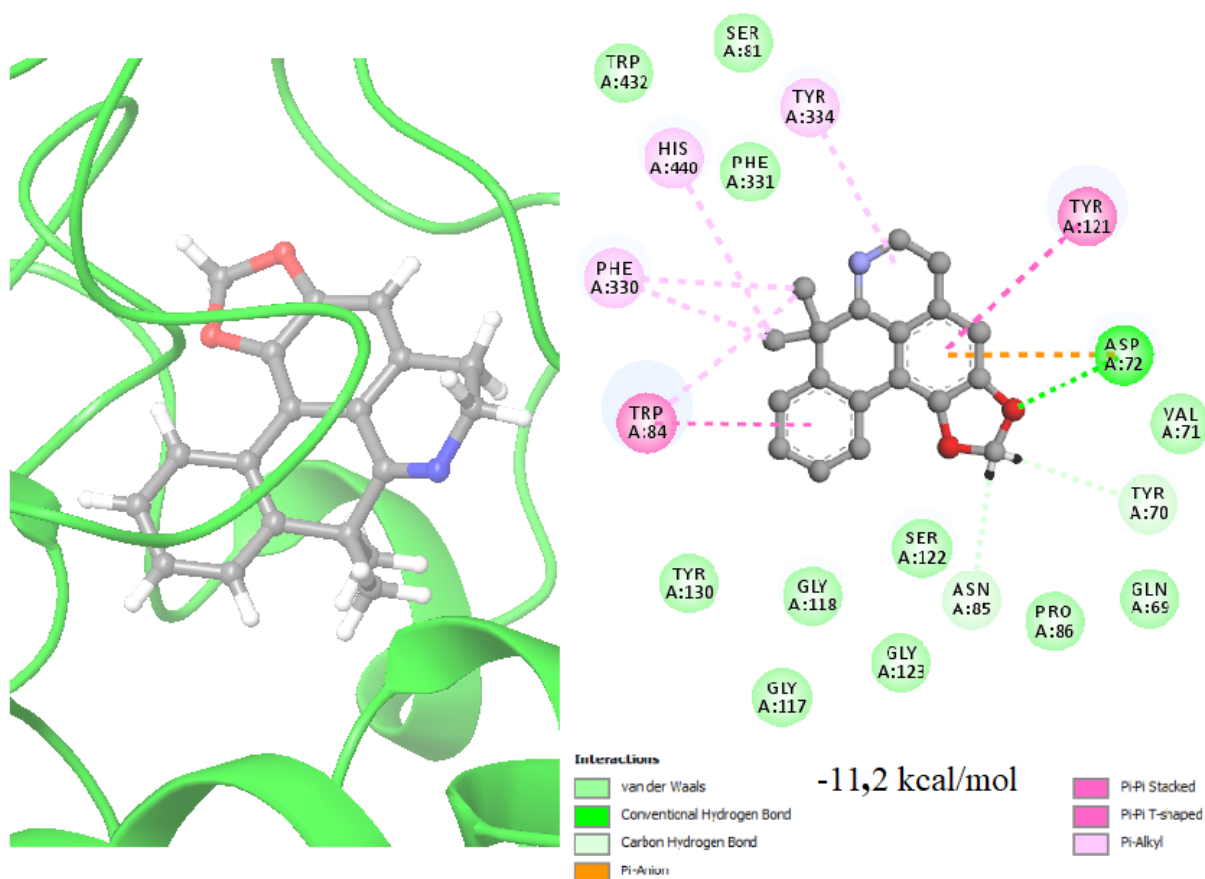


Figura 33. Docking e interações da molécula E2 no sítio ativo da acetilcolinesterase.

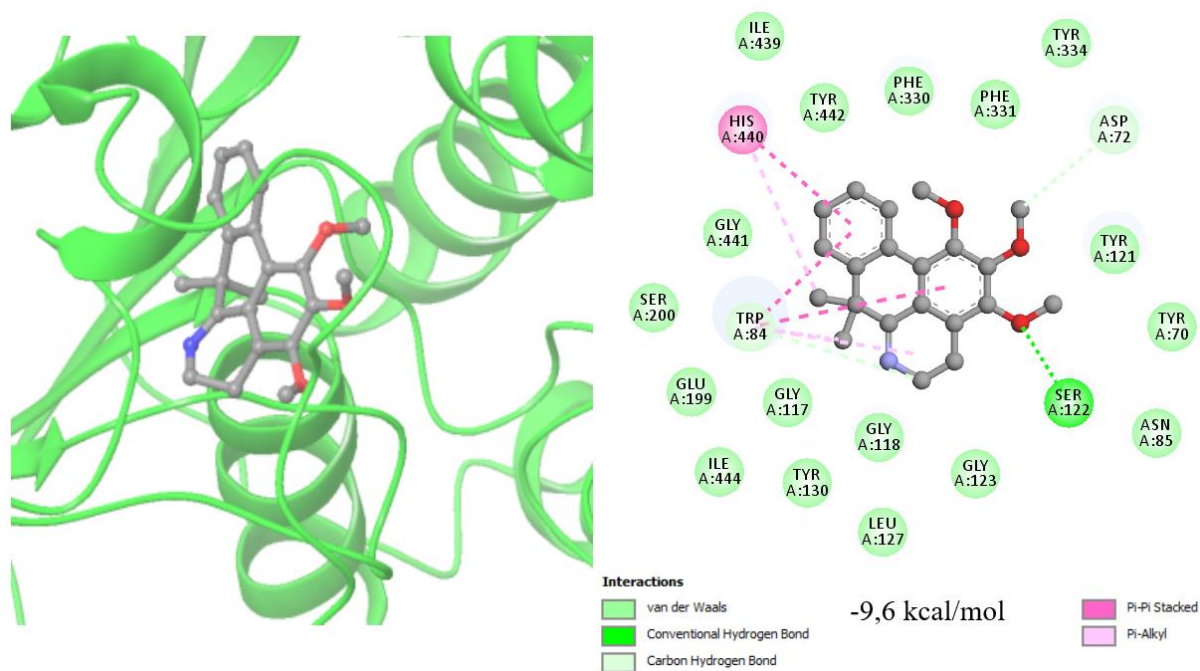


Figura 34. Docking e interações da molécula E3 no sítio ativo da acetilcolinesterase.

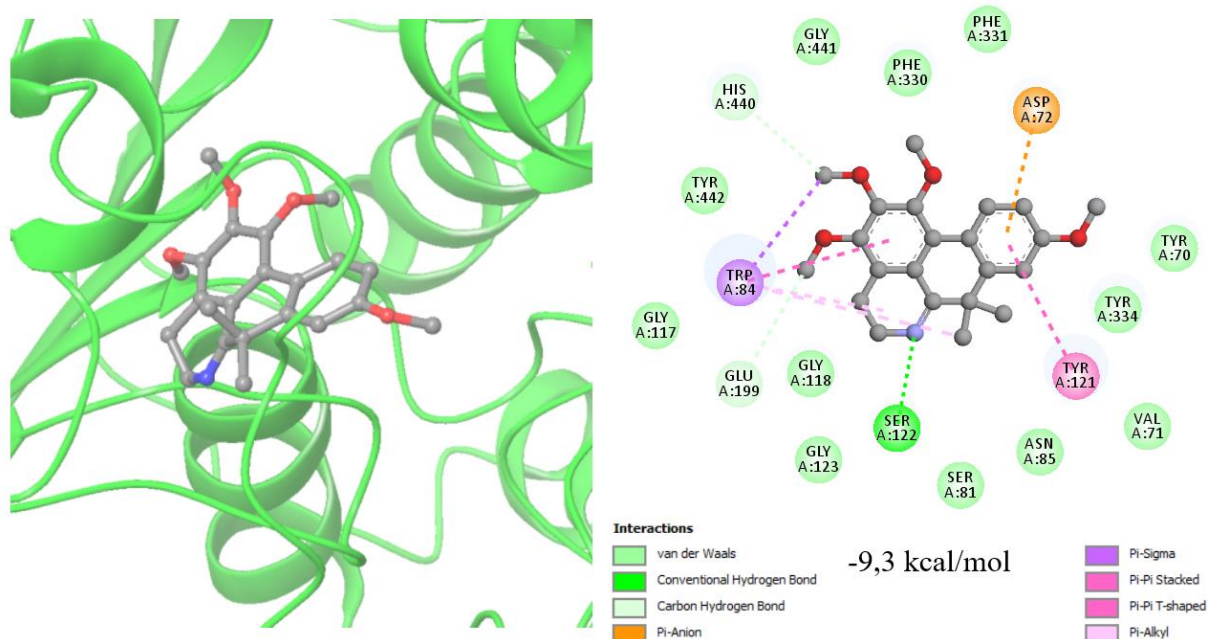


Figura 35. Docking e interações da molécula E4 no sítio ativo da acetilcolinesterase.

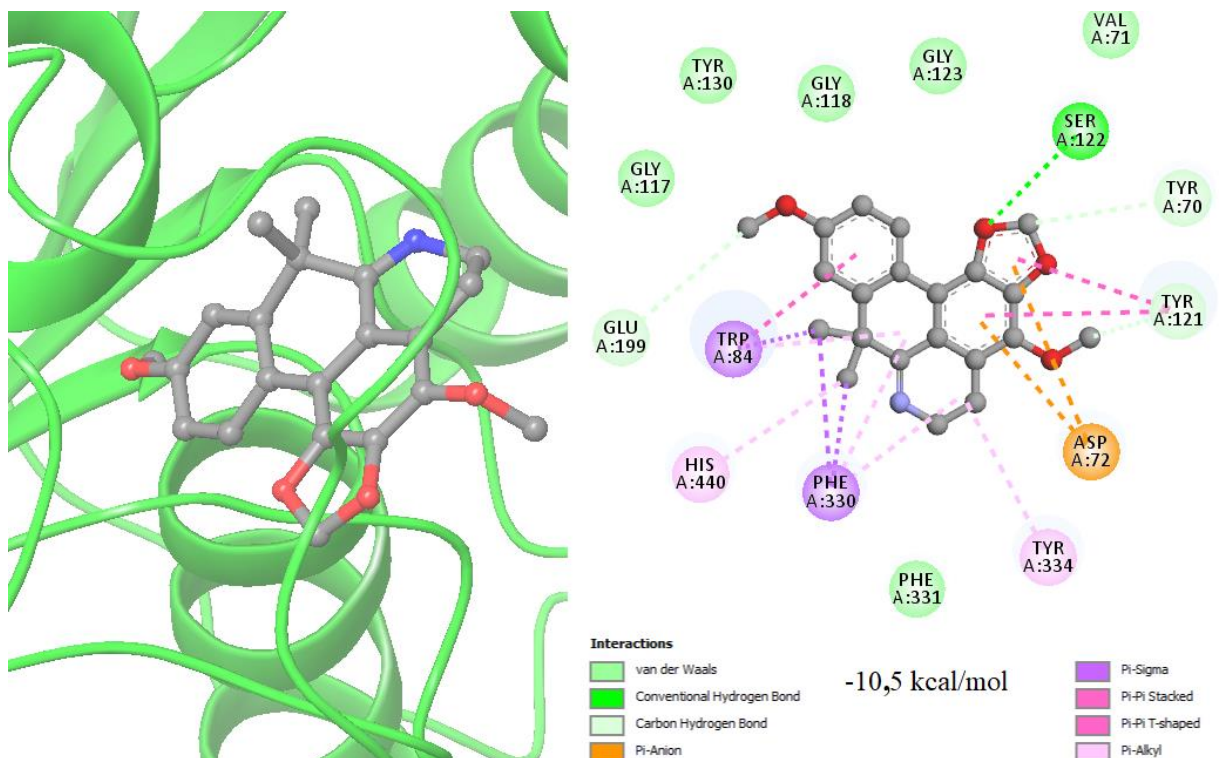


Figura 36. Docking e interações da molécula E5 no sítio ativo da acetilcolinesterase.

Para a proteína Spike, a estrutura E2 apresentou melhor potencial inibitório (Figura 38) em comparação com as demais, com afinidade decrescendo na ordem $E2 > E1 = E5 > E4 > E3$, com energias de -7,6, -7,1, -7,1, -6,6 e -6,5 kcal/mol. Embora ainda não seja conhecido um

inibidor específico da proteína Spike, dado que a doença COVID-19 é relativamente nova, o valor energético de -6,7 kcal/mol exibido pela rivastigmina no sítio da acetilcolinesterase destaca a importância destes resultados no contexto da pandemia que causou danos generalizados à sociedade global em 2020 (Al-Quteimat and Amer, 2020; Heitzman, 2020; Pragholaipati, 2020; Priya et al., 2021).

No caso da enzima spike, alcaloides do tipo 7,7-dimetilaporfínicos, com aromaticidade parcial no anel B, que não possuem grupos OCH₃ têm seu potencial anticovid favorecido em detrimento de outros que possuem o substituinte citado. As principais interações que justificam as energias citadas anteriormente podem ser consultadas nas figuras 37 a 41.

A estrutura E2, com o melhor potencial, apresentou forte interação de ligação de hidrogênio convencional envolvendo o resíduo THR E:430 e o oxigênio no anel metilenodioxi, interações empilhadas pi-ânion e pi-pi envolvendo resíduos GLU E:516 e PHE E:464 com anéis aromáticos A e D, interação pi-alquil envolvendo o resíduo PRO E:426 e anel A, interação de ligação carbono-hidrogênio entre PHE (E:515 e E:429), resíduos SER E:514 e anel metilenodioxi, também há interações fracas de Van der Waals envolvendo os resíduos ASP E:428 , GLY E:431, ARG E:355 e TYR E:396.

Assim, a presença do anel metilenodioxi na estrutura dos alcalóides 7,7-dimetilporfina, que apresenta aromatização parcial no anel B, aumenta a possibilidade destas estruturas demonstrarem bom potencial inibitório ao interagirem com as enzimas estudadas. Como esse substituinte contribui para o aumento da planaridade da estrutura, facilita a entrada dos alcalóides nos sítios ativos das macromoléculas *Candida albicans*, DNA Topo-I, Acetilcolinesterase e Spike.

Conforme observado em estudo anterior (Branches et al., 2019), no caso dos 7,7-dimetilaporfínicos, a atividade farmacológica desses alcalóides é potencializada quando há aromatização total ou parcial no anel B. A tendência do anel B de se tornar aromático promove maior planaridade à estrutura.

Assim, um substituinte que contribui para a planaridade da estrutura também aumenta a probabilidade de este alcalóide apresentar boa atividade biológica. Além disso, em relação às quatro enzimas escolhidas para este estudo, a estrutura E2 demonstrou o maior potencial

inibitório para três delas, exceto para *C. albicans*, indicando que a ausência de substituintes do tipo OCH_3 em alcalóides 7,7-dimetilaporfina com anel metilenodioxo aumenta seus potenciais anticâncer, anti-Alzheimer e anti-Covid, enquanto a presença desses substituintes favorece seu potencial antifúngico.

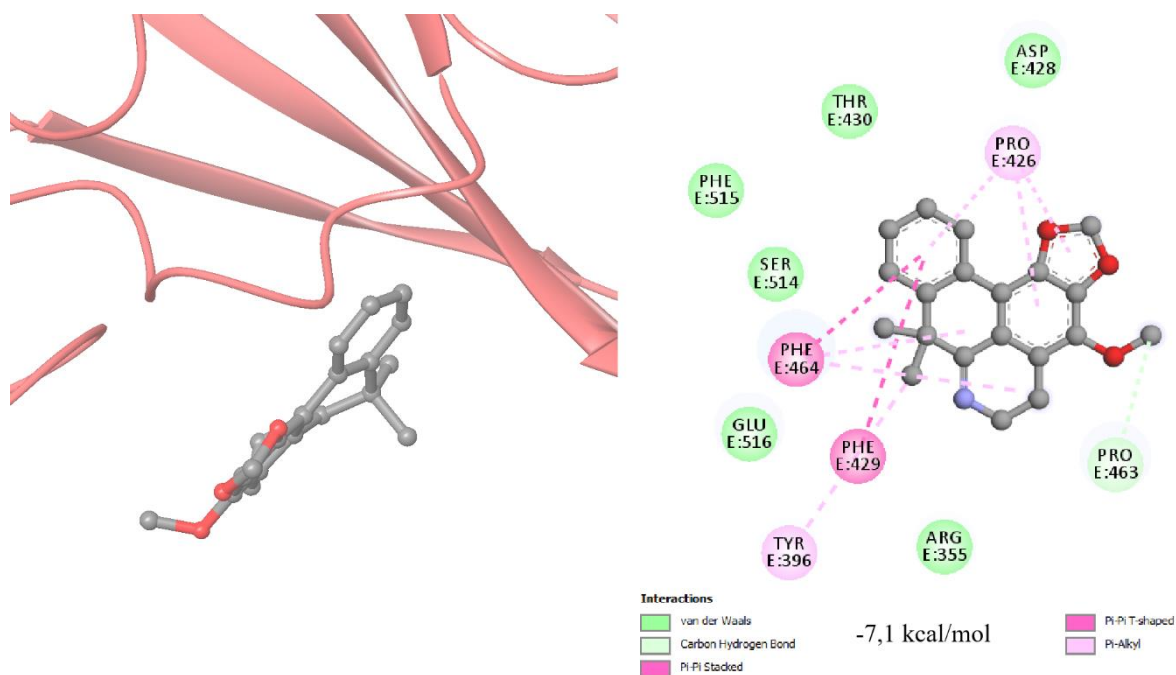


Figura 37. Docking e interações da molécula E1 no sítio ativo da spike SARS-CoV-2.

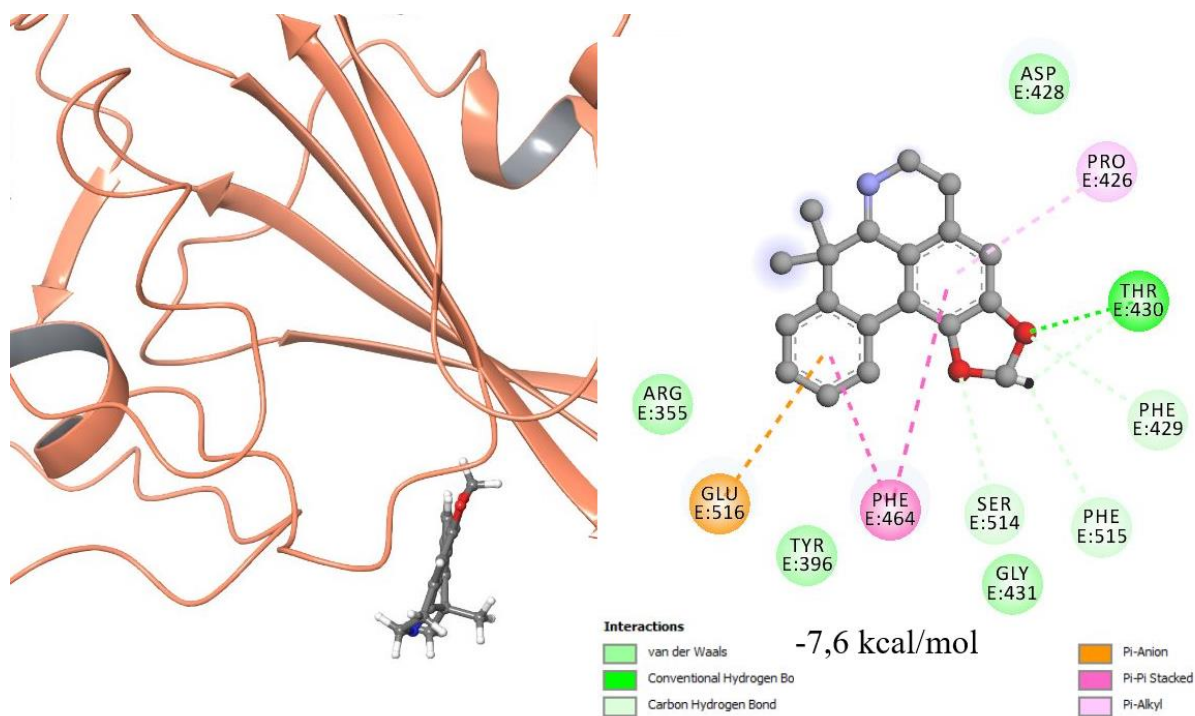


Figura 38. Docking e interações da molécula E2 no sítio ativo da spike SARS-CoV-2.

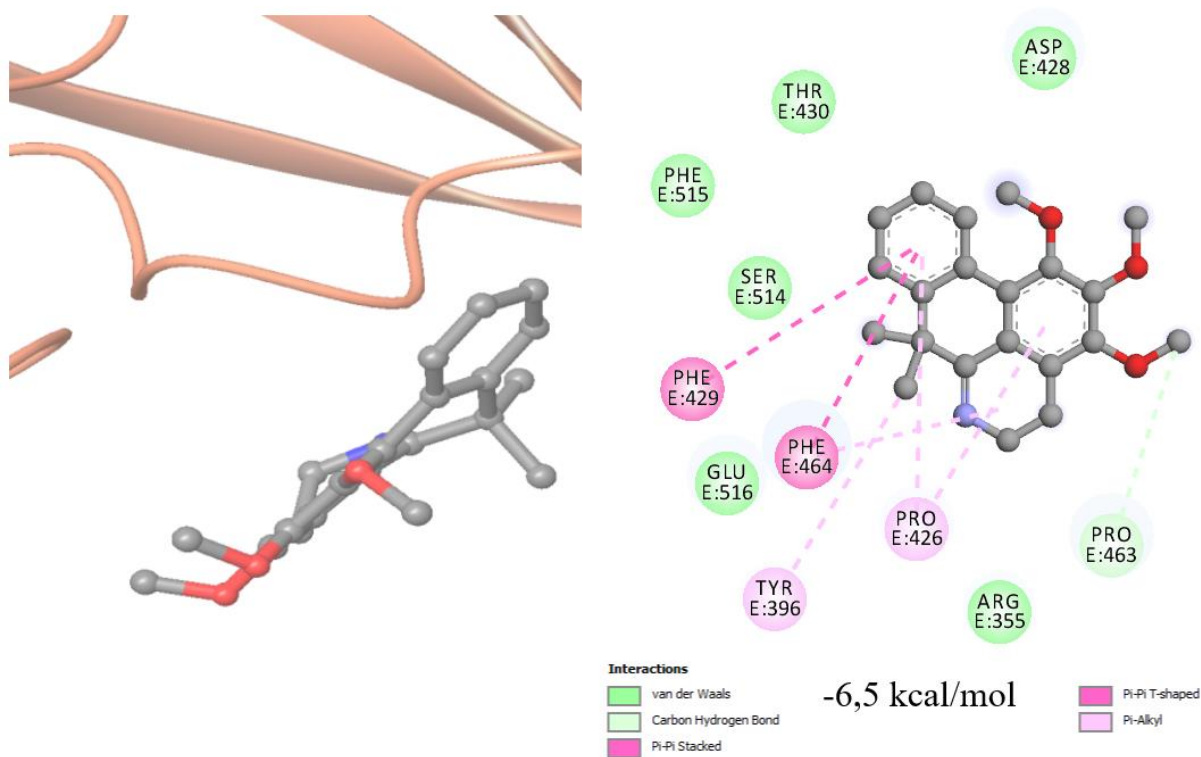


Figura 39. Docking e interações da molécula E3 no sítio ativo da spike SARS-CoV-2.

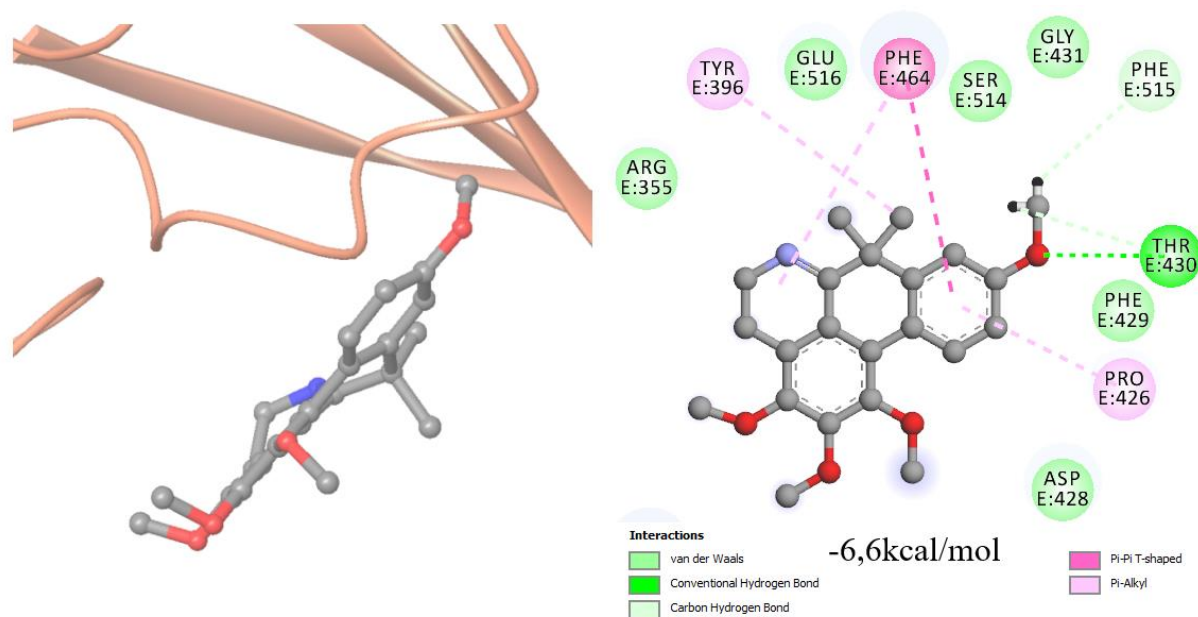


Figura 40. Docking e interações da molécula E4 no sítio ativo da spike SARS-CoV-2.

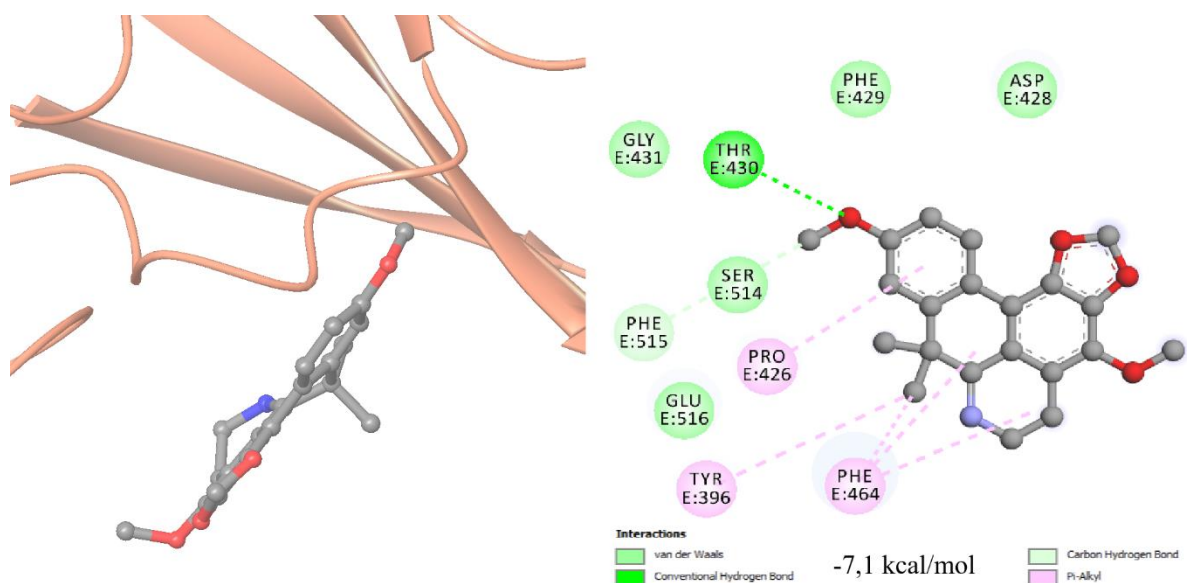


Figura 41. Docking e interações da molécula E5 no sítio ativo da spike SARS-CoV-2.

4.1.9. Energias livres de ligação por MM/PBSA

As energias livres de ligação foram obtidas através do método da aproximação mecânica molecular de superfície de área Poisson-Boltzmann. As energias obtidas foram aplicadas para determinar as afinidades de ligação dos alcaloides nos sítios das proteínas

Cândida albicans dihidrofolato redutase, Topoisomerase I DNA humana, Acetilcolinesterase e Spike SARS-CoV-2.

O método de aproximação da mecânica molecular da área superficial de Poisson-Boltzmann (MM/PBSA) requer simulações prévias de dinâmica molecular para gerar diferentes conformações proteína-ligante. As energias obtidas foram utilizadas para determinar as afinidades de ligação de alcalóides nos locais das proteínas dihidrofolato redutase de *Candida albicans*, topoisomerase I-DNA humana, acetilcolinesterase e proteína Spike SARS-CoV-2. A variação total da energia é calculada considerando três componentes principais: a energia de van der Waals e as interações eletrostáticas entre os átomos das moléculas (energia mecânica), a contribuição das interações das moléculas com o solvente (energia de solvatação de Poisson-Boltzmann) para simular o ambiente aquoso e o efeito de alterar a área superficial das moléculas durante a ligação (área superficial). As energias são calculadas para cada conformação, e métodos estatísticos são então aplicados para obter a energia livre de ligação média. Os termos considerados no cálculo são $\Delta E_{VDWAALS}$, $\Delta E_{1-4 VDW}$, ΔE_{EL} , $\Delta E_{1-4 EEL}$, ΔE_{PB} , ΔE_{NPOLAR} , ΔG_{GAS} , ΔG_{SOLV} , e ΔG_{TOTAL} . $\Delta E_{VDWAALS}$ e $\Delta E_{1-4 VDW}$ representam a variação de energia das interações de van der Waals entre as moléculas do sistema (proteína-ligante) e entre moléculas separadas por 1 a 4 ligações covalentes, respectivamente. ΔE_{EL} e $\Delta E_{1-4 EEL}$ referem-se à mudança na energia das interações eletrostáticas entre moléculas durante a ligação e entre moléculas separadas por 1 a 4 ligações covalentes, respectivamente. ΔE_{PB} denota a mudança na energia de polarização das moléculas em um campo elétrico modelado pelo método de Poisson-Boltzmann. ΔE_{NPOLAR} representa a mudança na energia não polar associada às forças hidrofóbicas. ΔG_{GAS} é a energia livre estimada no estado gasoso (sem levar em conta o solvente), e ΔG_{SOLV} representa a energia de solvatação das moléculas na presença do solvente. Finalmente, ΔG_{TOTAL} é a energia livre de ligação total, obtida pela adição de ΔG_{GAS} e ΔG_{SOLV} .

O método MM/PBSA apresenta vantagens sobre o *docking* no exame da ligação proteína-ligante, pois considera o efeito solvente, flexibilidade proteica, flutuações térmicas e um tratamento mais abrangente das interações ligante-proteína considerando van der Waals, eletrostática, solvatação, e termos de energia conformacional. Consequentemente, valores negativos de ΔG_{TOTAL} , em geral, indicam boa estabilidade no sítio estudado e forte afinidade de ligação, o que, juntamente com outros resultados, pode indicar um bom potencial inibitório

para a proteína correspondente. Os valores das energias de ligação das moléculas 1, 2 e 3 nos respectivos sítios estão apresentados nas tabelas 17-20.

As energias livres de ligação totais observadas no sítio do DNA Topo-I (tabela 17) apresentam valores muito próximos, com a estrutura E3 (-15,12 kcal/mol) tendo energia mais negativa que as demais (E1= -14,27 kcal/mol, E2= -12,52 kcal/mol, E4= -14,2 kcal/mol, E5= -14,16 kcal/mol), tornando-a o aquela com maior afinidade no sítio ativo. Quando consideramos as energias uma a uma, vemos que esta pequena diferença é justificada pelo fato de que embora as demais estruturas apresentem $\Delta E_{VDWAALS}$ e ΔG_{GAS} favoráveis à interação no sítio, suas energias de polarização (ΔE_{PB}) são desfavoráveis ao acoplamento no local. Ao comparar a estrutura E3 com as demais, há um custo energético devido a essa polarização do solvente, o que torna suas energias diferentes, mostrando que o aumento no número de substituintes OCH_3 é desfavorável para o sítio Topo I-DNA. Por outro lado, os resultados de *docking* indicaram a molécula E2 com a maior afinidade (ver secção 4.1.8), mas como as estruturas apresentam energias semelhantemente promissoras e negativas, pode-se concluir que todas as cinco têm potencial anticancerígeno significativo, com o potencial diminuindo na ordem de E3>E1>E4>E5>E2.

Para a atividade anticâncer, é interessante ressaltar que, em contraste com o resultado de *docking*, as energias livres obtidas por MM/PBSA sugerem que a presença do substituinte OCH_3 favorece energias mais negativas no sítio da topo I-DNA humana, enquanto que a ausência desse grupo diminui seu potencial, isso pode ser comprovado pelo fato de que a molécula E2, que não possui substituintes, apresentou a pior energia livre total no sítio diminuindo sua afinidade. Apesar disso, há concordância entre os dois resultados, uma vez que, levando em consideração os efeitos de solvatação, as moléculas ainda demonstram resultados promissores para essa enzima.

Tabela 17. Energias livres de ligação (kcal/mol) no sítio da topoisomerase I-DNA obtidas por MM/PBSA.

Ligante	$\Delta E_{VDWAALS}$	ΔE_{EL}	ΔE_{PB}	ΔE_{NPOLAR}	ΔG_{GAS}	ΔG_{SOLV}	ΔG_{TOTAL}
E1	-33,05	-10,33	32,79	-3,68	-43,38	29,11	-14,27
E2	-37,47	-13,63	42,1	-3,51	-51,1	38,59	-12,52
E3	-38,45	-5,96	33,46	-4,17	-44,41	29,29	-15,12
E4	-30,61	-8,92	29,03	-3,7	-39,53	25,33	-14,2
E5	-41,31	-11,44	42,85	-4,27	-52,74	38,58	-14,16
E6	-39,33	-17,62	43,99	-3,89	-56,95	40,1	-16,86

E7	-39,48	-5,86	40,65	-3,89	-45,34	36,76	-8,58
E8	-36,54	-11,04	38,55	-3,91	-47,58	34,63	-12,94
E9	-41,62	-20,24	50,36	-4,04	-61,87	46,32	-15,55
E10	-39,31	-11,03	36,79	-4,23	-50,35	32,56	-17,79

As energias livres de ligação observadas no sítio da spike (tabela 18) indicam que a estrutura E2 tem a menor energia de ligação no sítio ativo (-22,05 kcal/mol), o que concorda com os resultados obtidos no *docking* molecular (ver seção 4.1.8) mostrando maior afinidade para E2. No caso das cinco estruturas, a variação na energia ΔE_{PB} é desfavorável para o acoplamento no sítio da proteína Spike e é notável que esta energia aumenta à medida que o número de substituintes na estrutura aumenta. Por outro lado, a variação de energia ΔG_{GAS} é cada vez menor à medida que os substituintes aumentam. No caso da proteína spike, a energia que mais contribuiu para que a estrutura E2 obtivesse maior afinidade no sítio foi a variação de energia ΔG_{SOLV} , quanto menor essa energia, mais favorável será a ligação ao sítio, conforme pode ser observado na tabela 18. Vemos claramente que para este tipo de enzima, o ligante não substituído teve uma vantagem, em contrapartida, a estrutura E3, que é dissubstituída, teve uma energia de ligação ligeiramente inferior à estrutura E1 (-20,78 kcal/mol para 1 e -21,34 kcal/mol para 3), portanto, o padrão observado no Topo I-DNA não ocorre para Spike. Estes resultados implicam que a afinidade no sítio da proteína spike diminui na ordem de **E2>E5>E3>E4>E1**, no entanto, as cinco moléculas apresentam boa afinidade de ligação no sítio.

No caso da proteína spike, de acordo com as energias livres de ligação obtidas por MM/PBSA a presença de um substituinte do tipo OCH_3 parece prejudicar o potencial anticovid desses alcaloides, enquanto que a presença de dois grupos OCH_3 em posições simétricas na molécula torna intermediário esse potencial, em contrapartida, a molécula que apresenta anel metileno dioxi e nenhum substituinte teve seu potencial favorecido em contraste com as demais. Dessa forma, a presença de grupos OCH_3 e ausência do anel dióxidometileno nas posições 1 e 2 podem ser prejudiciais para a atividade anticovid de alcaloides 7,7-dimetilaporfínicos com aromaticidade parcial no anel B.

Tabela 18. Energias livres de ligação (kcal/mol) no sítio da Spike SARS-CoV-2 obtidas por MM/PBSA.

Ligante	$\Delta E_{VDWAALS}$	ΔE_{EEL}	$\Delta E_{1-4 VDW}$	$\Delta E_{1-4 EEL}$	ΔE_{PB}	ΔE_{NPOLAR}	ΔG_{GAS}	ΔG_{SOLV}	ΔG_{TOTAL}
E1	-4,63	-59,22	0,77	11,55	44	-1,02	-63,77	42,99	-20,78

E2	-5,1	-54,84	0,86	11,99	39,01	-1,02	-60,04	37,99	-22,05
E3	-4,51	-56,82	0,85	11,75	41,52	-0,98	-61,71	40,54	-21,17
E4	-4,54	-58,86	1,02	12,09	43,42	-0,97	-63,58	42,44	-21,14
E5	-3,7	-60,14	0,81	10,99	46,45	-1,08	-66,72	45,37	-21,34
E6	-4,87	-58,99	0,93	12,28	42,53	-1,03	-64	41,5	-22,5
E7	-5,33	-60,52	0,76	11,78	45,74	-1,08	-65,61	44,66	-20,95
E8	-4,52	-57,59	0,8	11,3	42,52	-0,98	-62,2	41,54	-20,66
E9	-4,95	-50,11	0,82	11,74	35,29	-1	-55,04	34,29	-20,74
E10	-5,28	-59,82	1,06	12,75	42,98	-1,05	-65,11	41,93	-23,18

Os resultados para a energia livre total no sítio da *C. albicans* dihidrofolatoredutase (Tabela 19) indicam que a estrutura E3 tem a maior afinidade no sítio ativo (-49,69 kcal/mol) embora as demais estruturas não tenham ficado muito atrás (E1= -48,27 kcal/mol, E2= -47,2 kcal/mol, E4 = - 43,46 kcal/mol e E5= -47,3 kcal/mol), em contraponto com o resultados de *docking* molecular (seção 4.1.8) que apontam E1 com o maior potencial. Entretanto, os dois resultados sugerem que todas as moléculas possuem grande potencial inibitório para esta proteína. As estruturas E2 e E5 apresentaram o mesmo valor (-47,3 kcal/mol), em conformidade com as energias já encontradas nos resultados de *docking*.

No caso da *C. albicans*, as energias mostram que a presença de um OCH₃ no ligante é favorável à interação no sítio ativo. A variação de energia ΔG_{GAS} no ligante E1 é consideravelmente mais negativa que nos demais ligantes, compensando o aumento da polarização expresso pela variação ΔE_{PB} em função da existência do substituinte. O contrário não é observado para as demais estruturas, porém curiosamente E2 e E5 apresentaram ΔG_{TOTAL} igual apesar da estrutura E2 não possuir grupos OCH₃ enquanto a estrutura E8 possui dois, isso se justifica pelo fato das variações de energia ΔG_{SOLV} , ΔE_{PB} e $\Delta E_{VDWAALS}$ serem menores em E5 do que em E2, compensando as variações ΔG_{GAS} e ΔE_{EL} que são menores para E3 quando comparados a E5. Assim, as energias apresentam valores que decrescem na ordem **E3>E1>E2 = E5>E4**.

Tabela 19. Energias livres de ligação (kcal/mol) no sítio da *Cândida albicans* Dihifrofolatoredutase obtidas por MM/PBSA.

Ligante	$\Delta E_{VDWAALS}$	ΔE_{EL}	$\Delta E_{1-4 VDW}$	$\Delta E_{1-4 EEL}$	ΔE_{PB}	ΔE_{NPOLAR}	ΔG_{GAS}	ΔG_{SOLV}	ΔG_{TOTAL}
E1	-14,19	-192,77	0,81	27,05	160,6	-1,99	-206,89	158,61	-48,27
E2	-13,57	-180,77	1,02	27,82	149,17	-2,01	-194,43	147,16	-47,3
E3	-14,72	-184,31	0,64	26,18	151,5	-2,07	-199,12	149,43	-49,69
E4	-12,17	-172,67	0,65	25,88	143,29	-1,87	-184,89	141,43	-43,46
E5	-14,69	-162,13	0,78	26,67	131,68	-2,08	-176,91	129,61	-47,3
E6	-14,39	-161,16	0,75	26,45	132,57	-1,99	-175,6	130,58	-45,02
E7	-13,91	-193,86	0,86	27,2	159,94	-2,01	-207,51	157,92	-49,59

E8	-14,59	-186,48	0,72	27,03	153,49	-2,01	-200,99	151,49	-49,5
E9	-15,7	-175,8	0,69	26	149,12	-2,28	-191,7	146,84	-44,86
E10	-14,33	-172,22	0,68	26,25	139,09	-2	-186,65	137,09	-49,56

As energias livres de ligação totais no sítio da acetilcolinesterase (Tabela 20) revelam que a estrutura E2 apresenta a maior afinidade no sítio (-25,91 kcal/mol), o que se alinha com o resultado obtido nos cálculos de *docking* (ver seção 4.1.8). As demais estruturas apresentaram energias com valores de energia livre total -24,79 kcal/mol para E1, -25,4 kcal/mol para E3, -25,52 kcal/mol para E4 e -25,01 kcal/mol para E5, energias bem próximas apontando-as com bom potencial antialzheimer. Os resultados mostram que o ligante E2 sofre mais os efeitos da solvatação pelo solvente do que os demais, devido à ausência de grupos OCH₃, como visto nos valores de ΔG_{SOLV} da tabela 20, caso contrário a variação de energia ΔG_{GAS} e ΔE_{EL} são bem menores que no os demais, contribuindo para melhorar sua afinidade no site. Portanto, conclui-se que a ausência de substituintes contribui para melhor afinidade neste sítio. As energias livres totais decrescem na ordem **E2>E4>E3>E5>E1** demonstrando que a ausência de substituintes OCH₃ e a presença do anel dióxidometileno favorece o potencial antialzheimer de alcaloides 7,7-dimetilaporfínicos com aromaticidade parcial no anel B.

Tabela 20. Energias livres de ligação (kcal/mol) no sítio da Acetilcolinesterase obtidas por MM/PBSA.

Ligante	$\Delta E_{VDWAALS}$	ΔE_{EL}	$\Delta E_{1-4 VDW}$	$\Delta E_{1-4 EEL}$	ΔE_{PB}	ΔE_{NPOLAR}	ΔG_{GAS}	ΔG_{SOLV}	ΔG_{TOTAL}
E1	-5,21	-27,39	0,82	16,82	9,38	-1,05	-33,11	8,32	-24,79
E2	-5,01	-43,89	0,8	16,49	24,59	-1,01	-49,5	23,58	-25,91
E3	-5,26	-39,08	0,97	17,01	20,4	-1,06	-44,73	19,34	-25,4
E4	-4,93	-44,85	0,81	16,9	25,74	-1,06	-50,2	24,68	-25,52
E5	-4,64	-35,99	0,94	17,09	16,56	-1,01	-40,56	15,55	-25,01
E6	-4,41	-47,34	0,75	16,21	27,78	-1,01	-52,61	26,77	-25,84
E7	-5,03	-38,15	0,88	16,69	18,73	-1	-43,74	17,73	-26,01
E8	-4,81	-26,44	0,95	17,18	7,68	-1,04	-31,44	6,64	-24,8
E9	-4,17	-40,85	0,78	15,78	21,94	-0,95	-46,06	21	-25,06
E10	-4,87	-42,14	0,94	17,11	22,67	-1,11	-46,91	21,56	-25,34

Portanto, os resultados obtidos pelo MM/PBSA mostram que a estrutura E2 apresenta maiores potenciais anti-Alzheimer e antiviral, enquanto a estrutura E3 apresenta maiores potenciais antifúngicos e anticancerígenos. A molécula E2 não apresenta substituintes enquanto que a E3 apresenta três o que mostra que a presença do grupo OCH₃ pode favorecer

as atividades antifúngicas e anticâncer desses alcaloides, em contrapartida, pode desfavorecer suas atividade antiviral e antialzheimer.

4.2. Quanto ao substituinte OH

Para observar a influência do substituinte do tipo OH, foram selecionadas as moléculas E6, E9 e E10, na qual o E10 possui o esqueleto ligeiramente diferente das demais, com a presença de um grupo OCH_3 a mais.

4.2.1. Parâmetros geométricos

A estrutura E6 (Tabela 21 e figura 42), apresentou conformação quase planar, uma vez que o esqueleto base dos alcaloides 7,7-dimetil aporfínicos apresenta dois anéis aromáticos. Com relação a esses anéis aromáticos, o anel A apresentou distorções nos seus comprimentos de ligação com valores de 1,40 Å para as ligações C1-C2, C1-C1a, C2-C3 e C3a,C3b, de 1,39 Å para C3-C3a e de 1,48 Å para C1a-C3b. O anel D também apresentou distorções em suas ligações, com valores de 1,39 Å para C10-C11, C9-C10, C9-C8 e C8-C7a, 1,40 Å para C11-C11a e 1,41 Å para C11a-C7a. Para os demais anéis, como era esperado, os valores das ligações foram todos distintos; para o anel B, 1,51 Å para C3a-C4, 1,53 Å para C4-C5, 1,46 Å para C5-N6, 1,27 Å para N6-C6a e 1,48 Å para C6a-C3b; e para o anel C, 1,53 Å para C6a-C7 e C7-C7a e 1,48 Å para C1a-C11a.

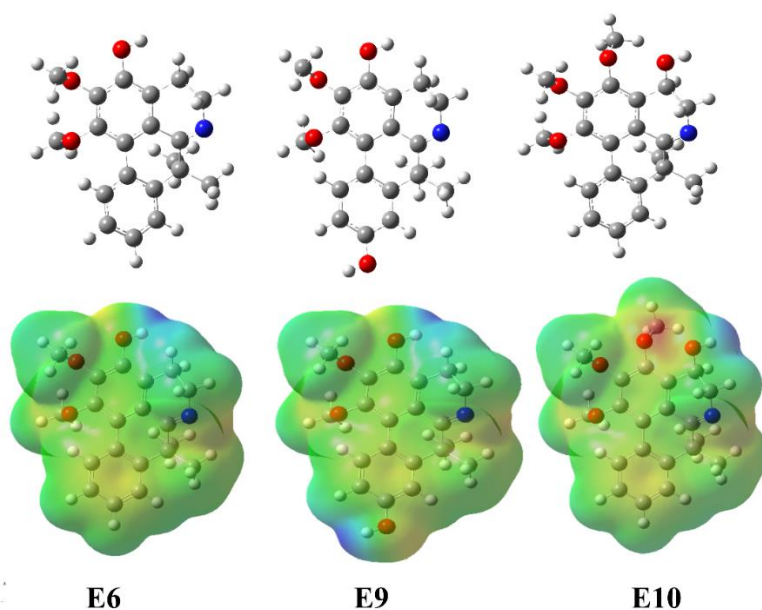


Figura 42. Estruturas otimizadas (em cima) e mapas de potencial eletrostático (em baixo) para as moléculas E6, E9 e E10.

Com respeito aos ângulos de ligação dos aromáticos, houve distorções com valores para o anel A de 120,56° para C1-C2-C3, de 119,56° para C2-C3-C3a, 119,27° para C3-C3a-C3b e 116,65° para C1-C1a-C3b. No anel D, os valores foram de 118,55° para C7a-C11a-C11, de 121,74° para C9-C8-C7a, de 119,41° para C10-C9-C8, de 119,84° para C9-C10-C11 e de 121,46° para C10-C11-C11a. Os ângulos dos demais anéis da estrutura E6 podem ser consultados na seção E6 da tabela 3.

Tabela 21. Parâmetros geométricos teóricos obtidos para as estruturas E6 a E10 em comparação com o dado experimental para a (-)-N-acetilanonaína.

Parâmetro	E6	E7	E8	E9	E10	Experimental
<i>Comprimento de ligação</i>						
C1-C2	1,40	1,40	1,39	1,40	1,40	1,39
C1-C1a	1,40	1,40	1,39	1,40	1,41	1,37
C2-C3	1,40	1,40	1,39	1,40	1,40	1,36
C3-C3a	1,39	1,39	1,40	1,40	1,39	1,41
C3a-C4	1,51	1,50	1,51	1,50	1,51	--
C3a-C3b	1,40	1,40	1,40	1,40	1,40	1,39
C4-C5	1,53	1,52	1,52	1,52	1,53	--
C5-N6	1,46	1,46	1,46	1,46	1,46	--
N6-C6a	1,27	1,27	1,27	1,27	1,27	--
C6a-C3b	1,48	1,48	1,48	1,48	1,49	--
C3b-C1a	1,48	1,41	1,42	1,40	1,41	1,43
C1a-C11a	1,48	1,48	1,47	1,48	1,48	1,48
C11a-C7a	1,41	1,41	1,41	1,41	1,41	1,41
C7a-C7	1,53	1,53	1,53	1,53	1,53	1,51
C7-C6a	1,53	1,53	1,53	1,53	1,53	1,53
C11-C11a	1,40	1,40	1,40	1,40	1,40	1,40
C10-C11	1,39	1,38	1,38	1,38	1,38	1,38
C9-C10	1,39	1,39	1,39	1,39	1,39	1,38
C9-C8	1,39	1,39	1,39	1,39	1,39	1,37
C8-C7a	1,39	1,39	1,39	1,39	1,39	1,39
<i>Ângulo de ligação</i>						
C1-C2-C3	120,56	120,88	122,17	120,58	120,58	121,3
C2-C3-C3a	119,56	119,36	116,29	119,54	119,54	120,4
C3-C3a-C3b	119,27	119,41	121,00	119,32	119,32	119,5
C1-C1a-C3b	116,65	116,68	114,18	116,57	116,57	118,5

C4-C5-N6	112,89	112,77	113,27	112,92	112,92	109,0
C5-N6-C6a	117,20	117,15	113,35	117,21	117,21	118,4
C3b-C1a-C11a	118,42	118,42	120,18	118,52	118,52	119,3
C1a-C11a-C7a	119,44	119,68	119,67	119,63	119,63	118,6
C11a-C7a-C7	120,50	120,53	120,51	120,39	120,39	120,6
C7a-C7-C6a	109,13	109,19	110,35	109,23	109,23	121,5
C7-C6a-C3b	116,32	116,39	116,92	116,45	116,45	118,6
C1a-C3b-C6a	120,12	120,24	119,34	120,12	120,12	119,3
C10-C11-C11a	121,46	121,99	121,72	121,96	121,96	119,6
C9-C10-C11	119,84	119,47	119,36	119,51	119,51	120,7
C10-C9-C8	119,41	119,61	119,80	119,59	119,59	119,4
C9-C8-C7a	121,74	121,40	121,35	121,36	121,36	121,3
C7a-C11a-C11	118,55	118,00	118,60	117,98	117,98	120,8

A estrutura E9, também com conformação quase planar, apresentou uniformidade para o anel A, com valores de 1,40 Å para todas as suas ligações, então pode-se dizer que os substituintes nesse anel não levaram a distorções nesse anel, como aconteceu em todas as demais estruturas. Para o anel D, houve distorções nas ligações, com valores de 1,39 Å para C8-C7a, C9-C8, C9-C10, 1,38 Å para C10-C11, 1,40 Å para C11-C11a e 1,41 Å para C7a-C11a. Para o anel B, os valores foram de 1,50 Å para C3a-C4, 1,52 Å para C4-C5, 1,46 Å para C5-N6, 1,27 Å para N6-C6a e 1,48 Å para C6a-C3b. Para C, os valores foram de 1,53 Å C6a-C7 e C7-C7a e 1,48 Å para C1a-C11a.

Com relação aos ângulos de E9, para os aromáticos A e D os valores encontrados foram 120,58° para C1-C2-C3, 119,54° para C2-C3-C3a, 119,32° para C3-C3a-C3b e 116,57° para C1-C1a-C3b para o anel A; e 117,98° para C7a-C11a-C11, 121,36° para C9-C8-C7a, 119,59° para C10-C9-C8, 119,51° para C9-C10-C11 e 121,96 ° para C10-C11-C11a. Os demais ângulos de E9 podem ser lidos na seção E9 da tabela 3.

A estrutura E10 de conformação quase planar, apresentou distorções em suas ligações nos anéis aromáticos, com valores para A de 1,40 Å para C1-C2, C2-C3 e C3a-C3b, de 1,41 Å para C1-C1a, de 1,39 Å para C3-C3a e 1,41 Å para C3b-C1a. Os valores para as ligações do anel D, foram de 1,39 Å para C8-C7a, C9-C8, C9-C10, de 1,38 Å para C10-C11, 1,40 Å para C11-C11a e 1,41 Å para C11a-C7a. Para o anel B, os comprimentos foram de 1,51 Å, 1,53 Å para C4-C5, 1,46 Å para C5-N6, 1,27 Å para N6-C6a e 1,49 Å para C6a-C3b. Para o anel C, os valores foram de 1,53 Å para C6a-C7 e C7-C7a e 1,48 Å para C1a-C11a.

Com relação aos ângulos dos aromáticos de E10, os valores encontrados para A, foram 120,58° para C1-C2-C3, 119,54° para C2-C3-C3a, 119,32° para C3-Ca-C3b, 116,57° para C1-C1a-C3b. Para D, os ângulos foram de 117,98° para C7a-C11a-C11, 121,36° para C9-C8-C7a, 119,59 ° para C10-C9-C8, 119,51° para C9-C10-C11 e 121,96° para C10-C11-C11a. Os ângulos restantes podem ser consultados na seção E10 da tabela 3.

Ao analisar a tabela 21, é possível perceber que os valores previstos para os ângulos e comprimentos de ligação são muito próximos entre si, tanto para as moléculas E6, E9 e E10, quanto para as demais, dessa forma a presença de substituintes diferentes e a presença ou ausência do anel dióxidometileno não interferem de forma significativa na disposição estrutural para alcaloides do tipo 7,7-dimetilaporfínicos.

4.2.2. Mapas de pontencial eletrostático

Para E6 (figura 42), o resultado mostra uma região com potencial positivo sobre o hidrogênio da hidroxila (0,060 a.u. ou 1,666 eV) apresentando uma coloração azul forte. Já regiões com potenciais negativos estão localizados sobre o nitrogênio (N6= -0,040 a.u. ou -1,110 eV), sobre o oxigênio da hidroxila (-0,040 a.u. ou -1,110 eV), sobre o oxigênio da metoxila em orto (-0,037 a.u. ou 1,027 eV) e sobre o oxigênio da metoxila em meta (-0,017 a.u. ou 0,472 eV). A região mais provável de acontecer interação envolve o oxigênio da hidroxila e o hidrogênio da hidroxila, uma vez que isto qualificaria uma ligação de hidrogênio.

Para E9 (Figura 42), o resultado mostrou regiões com potencial positivo sobre o hidrogênio da hidroxila no anel A (0,046 a.u. ou 1,555 eV) e sobre o hidrogênio da hidroxila no anel D (0,059 a.u. ou 1,638 eV). As regiões com potencial negativo aparecem sobre o oxigênio da hidroxila no anel A (-0,042 a.u. ou -1,166 eV), sobre o oxigênio da hidroxila no anel D (-0,032 a.u. ou -0,888 eV), sobre os oxigênios das metoxilas no anel A (em meta= -0,023 a.u. ou -0,638 eV e em orto= -0,030 a.u. ou -0,833eV). O mais provável é que haja a formação de ligação de hidrogênio envolvendo o hidrogênio da hidroxila no anel A e do oxigênio da hidroxila no anel D.

Para E10 (figura 17), o resultado demonstrou uma região com forte potencial positivo sobre o hidrogênio da hidroxila (0,052 a.u. ou 1,444 eV). Já as regiões com potencial negativo

estão sobre o nitrogênio ($N6 = -0,039$ a.u. ou $1,083$ eV), sobre o oxigênio da hidroxila ($-0,048$ a.u. ou $-1,332$ eV) e nos oxigênios das metoxilas presentes no anel A (em torno de $-0,026$ a.u. ou $-0,722$ eV). Se houver formação de dímero para essa molécula, é provável que essa formação se dê entre o hidrogênio da hidroxila e o oxigênio da mesma hidroxila.

Comparando as três moléculas, fica evidente uma semelhança entre seus mapas de potencial eletrostático e nesses casos uma interação intermolecular do tipo OH---OH pode se formar em meio aquoso e interferir significativamente nos perfis de seus espectros de infravermelho, conforme pode ser observado na seção 4.2.4.

4.2.3. Descritores de reatividade

Os resultados obtidos que demonstram os elementos que compõem os orbitais HOMO/LUMO para as moléculas de E6, E9 e E10, bem como o gap de energia, foram agrupados na figura 43. Tanto o orbital HOMO quanto o LUMO estão dispostos em quase toda a superfície da estrutura das 3 moléculas, com exceção dos carbonos das metoxilas nas três estruturas e da hidroxila da molécula E10.

Pelo gap de energia, podemos dizer que a molécula mais estável é a E10 e a menos estável a molécula E9. A influência disso pode ser vista com relação ao potencial de atividade farmacológica previsto para essas moléculas por cálculos de docking molecular e energia livre de ligação por MM/PBSA nas seções 4.2.8 e 4.2.9. Os valores de dureza (Tabela 22) confirmam que E10 é mais dura, portanto menos polarizável e mais estável enquanto que E9 é mais mole, portanto mais polarizável e menos estável. O potencial químico confirma E10 como sendo a mais estável, em contrapartida apresenta E8 como sendo a mais estável com uma energia muito próxima a E9.

O índice de eletrofilicidade permite a classificação em forte para valores superiores a $1,5\text{eV}$, fraco para valores abaixo de $0,8\text{eV}$ e moderado para valores intermediários. Como todas as três moléculas apresentaram índices superiores a $1,5\text{eV}$, todas podem ser classificadas como fortes, com um poder significativo para agir como nucleófilos em reação.

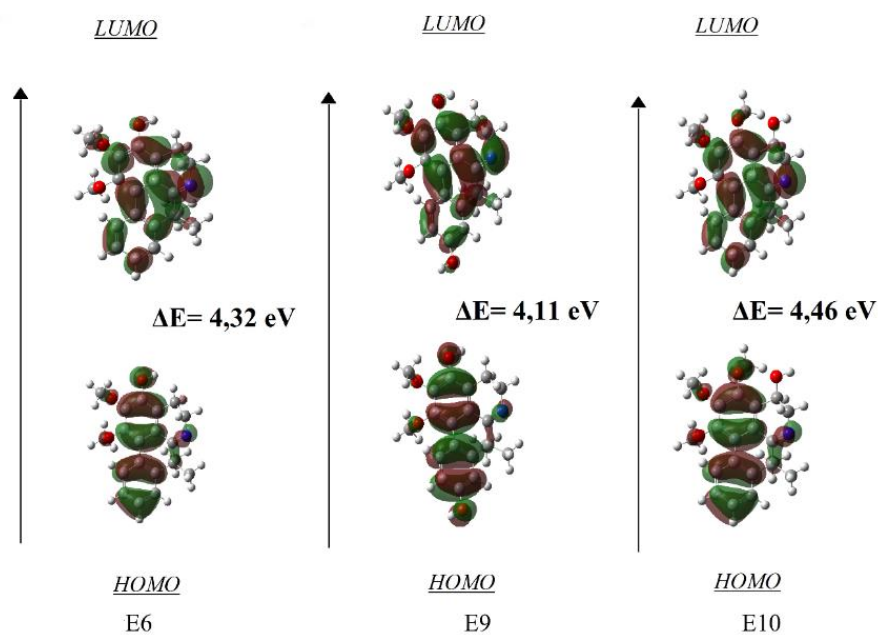


Figura 43. Orbitais HOMO/LUMO e energia para E6, E9 e E10.

Tabela 22. Descritores de reatividade calculados para as estruturas E6 a E10.

Parâmetros	E6	E7	E8	E9	E10
Energia (a.u)	-1055,46	-1170,02	-1129,50	-1130,71	-1170,00
Momento dipolar (Debye)	1,65	3,55	4,54	2,01	1,96
E_{HOMO} (eV)	-5,74	-5,57	-5,46	-5,43	-5,93
E_{LUMO} (eV)	-1,42	-1,31	-1,18	-1,32	-1,47
$E_{\text{HOMO-LUMO}}$ (eV)	4,32	4,26	4,28	4,11	4,46
$E_{\text{HOMO-1}}$ (eV)	-6,36	-6,26	-5,77	-6,29	-6,32
$E_{\text{LUMO+1}}$ (eV)	-0,73	-0,66	-0,56	-0,58	-1,47
$E_{(\text{HOMO-1})-(\text{LUMO+1})}$ (eV)	5,63	5,60	5,21	5,71	4,85
Dureza (η)	2,16	2,13	2,14	2,05	2,23
Potencial químico (μ)	-3,58	-3,58	-3,32	-3,37	-3,70
Eletronegatividade (χ)	3,58	3,58	3,32	3,37	3,70
Índice de eletrofilicidade(ω)	2,97	3,01	2,57	2,77	3,07

4.2.4. Análises de Infravermelho (IV)

Para E6, tabela 23 e figura 44, o espectro experimental prevê uma banda larga em 3392 cm^{-1} referente à estiramento O-H que no espectro teórico aparece em 3747,66 cm^{-1} , o que sugere que a formação de dímero para essa molécula, envolvendo o grupo OH, desloca a banda de vibração de estiramento para comprimentos menores (a banda aparece em 3657,14 para o dímero). As bandas experimentais entre 1500-3000 cm^{-1} são referentes a estiramentos C-H para do anel B (bandas em 2972 cm^{-1} , 2954 cm^{-1} e 2930 cm^{-1} que correspondem às bandas calculadas 3006,39 cm^{-1} , 2960,82 cm^{-1} e 2923,42 cm^{-1}), ao estiramento N-C no anel B (banda em 1624 cm^{-1} correspondente à banda teórica 1650,46 cm^{-1}) e a estiramentos CC do anel aromático A (banda em 1576 cm^{-1} que corresponde à banda calculada 1595,28 cm^{-1}). As bandas experimentais que aparecem em 1460 cm^{-1} , 1430 cm^{-1} e 1192 cm^{-1} que correspondem às bandas teóricas em 1464,00 cm^{-1} , 1443,62 cm^{-1} e em 1170,48 cm^{-1} são referentes a dobramentos do tipo HCH para o anel B e dobramentos do tipo HCC para o anel D. Com relação à vibrações de torção, o espectro experimental prevê uma banda em 1074 cm^{-1} (que corresponde à banda 1005,15 cm^{-1}) referente à torção do tipo HCCC envolvendo as metilas e o carbono da posição 7; já a banda em 495 cm^{-1} (316,71 cm^{-1} no espectro teórico) é referente à torção HOCC da hidroxila e dos carbonos do anel aromático A.

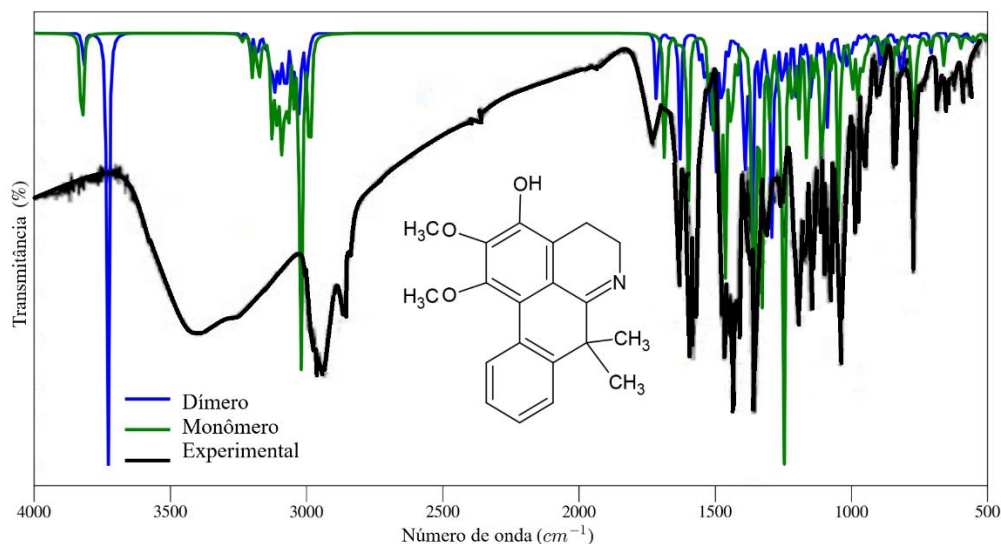


Figura 44. Espectro teórico de infravermelho para o monômero (verde) e o dímero (azul) calculado para a molécula E6 em comparação com o espectro experimental (preto).

Tabela 23. Atribuições de bandas de infravermelho obtidas usando DFT/B3LYP/6-311G (2d,p) em comparação com IR sólido e PED para E6.

Ir sólido	IR calculado (sem escala)	IR calculado (com escala)	PED
	3824,14	3747,66	STRE O3-H (100%)

3392	3731,78 (Dímero)	3657,14	STRE O3-H (100%)
	3237,66	3172,91	STRE C11-H (98%)
-	3200,04	3136,04	STRE C8-H (91%)
-	3175,74	3112,23	STRE C9-H (42%) + STRE C10-H (51%)
-	3159,16	3095,98	STRE C9-H (50%) + STRE C10-H (47%)
-	3130,63	3068,02	STRE C _{metila} -H (10%) + STRE C _{metila} -H (84%)
-	3124,84	3062,34	STRE C _{metoxila} -H (18%) + STRE C _{metoxila} -H (79%)
-	3122,78	3060,32	STRE C _{metoxila} -H (86%)
-	3106,27	3044,14	STRE C _{metila} -H (24%) + STRE C _{metila} -H (24%) + STRE C _{metila} -H (36%) + STRE C _{metila} -H (13%)
2972	3067,74	3006,39	STRE C5-H (95%)
2954	3021,24	2960,82	STRE C4-H (71%) + STRE C5-H (21%)
2930	2983,08	2923,42	STRE C4-H (26%) + STRE C5-H (66%)
1624	1684,14	1650,46	STRE N6-C6a (66%)
-	1638,5	1605,73	STRE C8-C9 (13%) + STRE C9-C10 (26%) + BEND H-C11-C11a (14%) + BEND H-C8-C7a (12%)
1576	1627,84	1595,28	STRE C3a-C3 (13%) + STRE C3b-C1a (13%)
-	1512,6	1482,35	BEND H-C _{metila} -H (13%) + BEND H-C _{metila} -H (21%) + BEND H-C _{metila} -H (21%) + BEND H-C _{metila} -H (14%)
1460	1493,88	1464,00	BEND H-C5-H (83%)
1430	1473,08	1443,62	BEND H-C5-H (82%)
1192	1194,37	1170,48	BEND H-C8-C9 (14%) + BEND H-C9-C10 (10%) + BEND H-C10-C11 (33%) + BEND H-C11-C11a (31%)
1074	1025,66	1005,15	TORS H-C _{metila} -C7-C _{metila} (20%) + TORS H-C _{metila} -C7-C _{metila} (20%)
495	323,17	316,71	TORS H-O3-C3-C3a (63%)

Para a estrutura E9, tabela 24, o espectro experimental apresenta uma banda fina em 3539 cm⁻¹ e uma banda larga em 3823,36 cm⁻¹ (3748,57 cm⁻¹ e 3746,89 cm⁻¹ no espectro teórico) que são relacionadas as hidroxilas nas posições 3 e 9. As bandas entre 1500-3000 cm⁻¹ são relacionadas a estiramentos do tipo CH do anel B (bandas em 2967 cm⁻¹, 2945 cm⁻¹ e 2852 cm⁻¹ no experimental, 2960,36 cm⁻¹, 2930,67 cm⁻¹ e 2923,04 cm⁻¹ no teórico), do tipo CC dos aneis A e D (bandas experimentais em 1611 cm⁻¹ e 1579 cm⁻¹, bandas teóricas em 1619,54 cm⁻¹ e 1595,19 cm⁻¹) e do tipo NC no anel B (banda em 1630 cm⁻¹ no experimental e 1649,99 cm⁻¹ no teórico). As bandas entre 1400-1300 são relacionadas a dobramentos do tipo HCC do anel D (banda experimental em 1462 cm⁻¹, banda teórica em 1499,91 cm⁻¹), do tipo HCH das metilas e do anel B (banda em 1430 cm⁻¹, 1414 cm⁻¹ e 1355 cm⁻¹ que correspondem às bandas teóricas em 1483,43 cm⁻¹, 1479,48 cm⁻¹ e 1463,78 cm⁻¹). Bandas referentes à torções do tipo HCOC referente aos grupos metóxidos do anel A aparecem no espectro experimental em 1191 cm⁻¹ (banda teórica em 1193,00 cm⁻¹) e em 1140 cm⁻¹ (banda teórica em 119082 cm⁻¹). As bandas em 1073 cm⁻¹, 935 cm⁻¹, 860 cm⁻¹ e 466 cm⁻¹ (no espectro teórico correspondem às bandas em 1050,85 cm⁻¹, 948,44 cm⁻¹, 875, 13 e 344,05 cm⁻¹) são relacionadas à vibrações de torção do tipo CNCC, CCCC fora do plano do anel B, HOCC e HCCC do anel D.

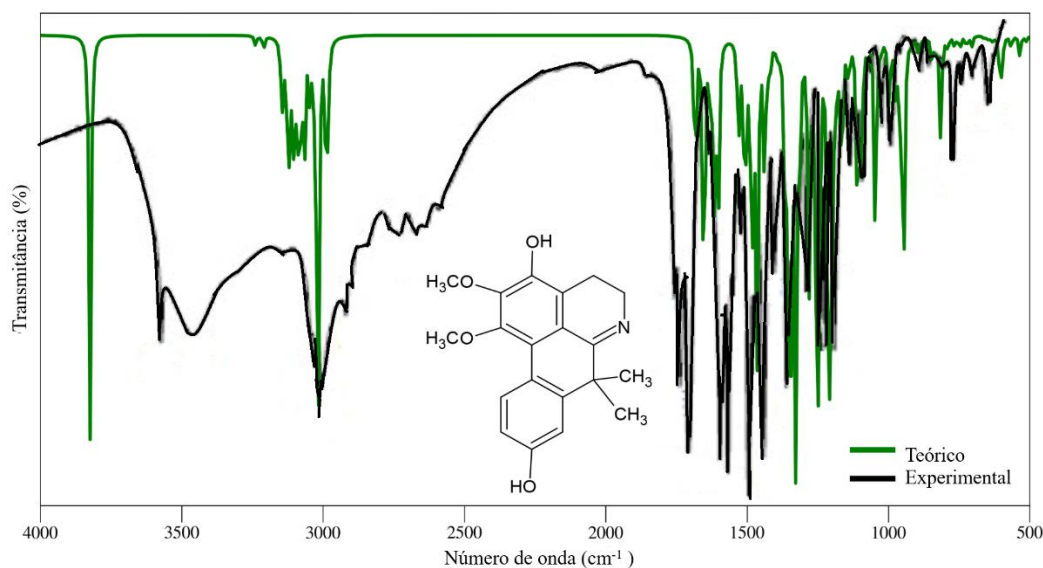


Figura 45. Espectro teórico de infravermelho para o monômero (verde) e o dímero (azul) calculado para a molécula E9 em comparação com o espectro experimental (preto).

Tabela 24. Atribuições de bandas de infravermelho obtidas usando DFT/B3LYP/6-311G (2d,p) em comparação com IR sólido e PED para E9.

IR sólido	IR calculado (sem escala)	IR calculado (com escala)	PED
3539	3825,07	3748,57	STRE O4-H (99%)
3422	3823,36	3746,89	STRE O1-H (99%)
-	3238,73	3173,96	STRE C11-H (98%)
-	3210,43	3146,22	STRE C8-H (99%)
-	3145,82	3082,90	STRE C10-H (99%)
-	3131,57	3068,94	STRE C _{metila} -H (10%) + STRE C _{metila} -H (84%)
-	3122,7	3060,25	STRE C _{metoxila} -H (19%) + STRE C _{metoxila} -H (75%)
-	3122,14	3059,70	STRE C _{metoxila} -H (83%)
-	3107,01	3044,87	STRE C _{metila} -H (32%) + STRE C _{metila} -H (33%) + STRE C _{metila} -H (23%) + STRE C _{metila} -H (10%)
-	3094,11	3032,23	STRE C _{metila} -H (48%) + STRE C _{metila} -H (49%)
-	3079,84	3018,24	STRE C _{metoxila} -H (52%) + STRE C _{metoxila} -H (47%)
-	3066,8	3005,46	STRE C5-H (95%)
2967	3020,78	2960,36	STRE C5-H (21%) + STRE C4-H (70%)
2945	2990,48	2930,67	STRE C4-H (61%) + STRE C5-H (13%) + STRE C5-H (22%)
2852	2982,69	2923,04	STRE C4-H (28%) + STRE C4H (64%)
1630	1683,66	1649,99	STRE N6-C6 (63%)
1611	1652,59	1619,54	STRE C8-C9 (19%) + STRE C9-C10 (22%) + BEND HC10-C11 (13%)
1579	1627,74	1595,19	STRE C3-C3b (14%) + STRE C3b-C1a (12%)
1462	1530,52	1499,91	BEND H-C8-C9 (34%) + BEND H-C10-C11 (15%)
1430	1513,7	1483,43	BEND H-C _{metila} -H (19%) + BEND H-C _{metila} -H (17%) + BEND H-C _{metila} -H (12%)
1414	1509,67	1479,48	BEND H-C _{metila} -H (38%) + BEND H-C _{metila} -H (31%) + TORS H-C-O2-C1 (12%)
1355	1493,65	1463,78	BEND H-C5-H (78%)
-	1492,1	1462,26	BEND H-C _{metoxila} -H (32%) + BEND H-C _{metoxila} -H (38%) + TORS H-C-O3-C2 (15%)
-	1489,02	1459,24	BEND H-C _{metoxila} -H (32%) + BEND H-C _{metila} -H (15%)
-	1473,05	1443,59	BEND H-C5-H (82%)

-	1463,34	1434,07	STRE O3-C (12%) + BEND H-C _{metoxila} -H (12%) + BEND H-C _{metoxila} -H (10%) + BEND H-C _{metoxila} -H (17%)
1297	1318,39	1292,02	STRE C11a-C11 (11%) + STRE C11-C10 (13%) + STRE O1-C (22%) + BEND H-C9-C8 (13%)
1191	1217,35	1193,00	TORS H-C-O2-C 1(18%) + TORS H-C-O3-C2 (14%) + TORS H-C-O3-C (12%) + TORS H-C-O2-C1 (12%)
1140	1215,12	1190,82	TORS H-C-O3-C2 (15%) + TORS H-C-O3-C2 (16%) + TORS H-C-O3-C2 (11%) + TORS H-C-O2-C1 (11%)
1073	1072,3	1050,85	TORS C6a-N6-C5-C4 (14%) + OUT C5-C4-C3a-C3b (16%)
	1046,82	1025,88	STRE O2-C (10%) + STRE O3-C (35%)
935	967,8	948,44	TORS H-C11-C11a-C7a (80%) + TORS H-C11-C10-C9 (12%)
-	961,72	942,49	STRE O2-C (17%) + BEND C6a-N6-C5 (13%)
860	892,99	875,13	TORS H-C8-C9-C10 (57%)
466	351,07	344,05	TORS H-O1-C9-C8 (68%)

Para a estrutura E10, há uma banda larga em 3188 cm⁻¹ referente a estiramento do tipo OH a qual aparece no espectro teórico em 3737,88 cm⁻¹, levando a inferir a formação de dímeros envolvendo esse grupo funcional. As bandas entre 3000-2800 cm⁻¹ são relacionadas à bandas de vibração de estiramento CH das metilas na posição 7 e do anel B (bandas em 2991 cm⁻¹, 2967 cm⁻¹, 2930 cm⁻¹ e 2860 cm⁻¹ no experimental, 3016,21 cm⁻¹, 2981,61 cm⁻¹, 2937,99 cm⁻¹ e 2859,04 cm⁻¹ no espectro teórico) e vibrações de estiramento do tipo CC dos anéis A e D (bandas experimentais em 1575 cm⁻¹, 1490 cm⁻¹, 1473 cm⁻¹ e 1444 cm⁻¹, bandas teóricas em 1605,84 cm⁻¹, 1583,53 cm⁻¹, 1557,53 cm⁻¹ e 1554,58 cm⁻¹). As bandas entre 1200-1000 cm⁻¹ são relacionadas a dobramentos do tipo HCH das metilas no C7, HOC da hidroxila, e HCC do aromático D (bandas experimentais em 1282 cm⁻¹, 1205 cm⁻¹ e 1168 cm⁻¹ que correspondem às bandas calculadas em 1477,47 cm⁻¹, 1225,00 cm⁻¹ e 1170,86 cm⁻¹). Por fim, a banda em 1008 cm⁻¹ (banda calculada em 967,98 cm⁻¹) corresponde às torções do tipo HCCC do anel aromático D.

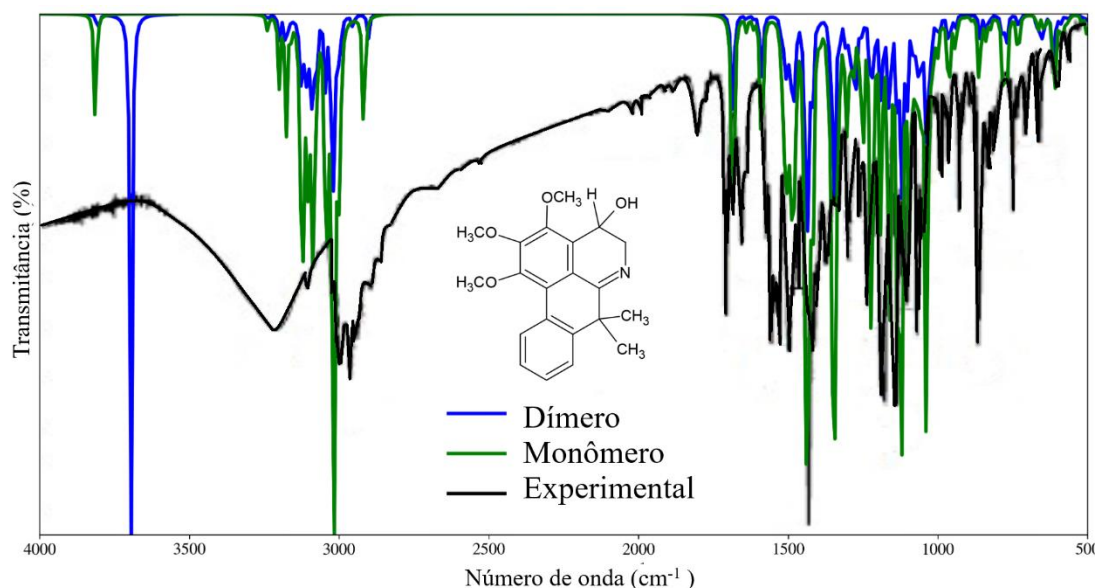


Figura 46. Espectro teórico de infravermelho para o monômero (verde) e o dímero (azul) calculado para a molécula E10 em comparação com o espectro experimental (preto).

Tabela 25. Atribuições de bandas de infravermelho obtidas usando DFT/B3LY-P/6-311G (2d,p) em comparação com IR sólido e PED para E10.

IR(cm ⁻¹)sólido	IR calculado (sem escala)	IR calculado (com escala)	PED
3188	3814,16	3737,88	STRE O4-H (100%)
-	3238,43	3173,66	STRE C11-H (98%)
-	3200,15	3136,15	STRE C8-H (91%)
3080	3176,36	3112,83	STRE C9-H (40%) + STRE C10-H (54%)
-	3159,81	3096,61	STRE C9-H (52%) + STRE C10-H (44%)
-	3130	3067,40	STRE C _{metila} -H (11%) + STRE C _{metila} -H (83%)
-	3124,5	3062,01	STRE C _{metoxila} -H (18%) + STRE C _{metoxila} -H (76%)
-	3123,86	3061,38	STRE C _{metoxila} -H (14%) + STRE C _{metoxila} -H (79%)
-	3120,8	3058,38	STRE C _{metoxila} -H (87%)
-	3107,04	3044,90	STRE C _{metila} -H (32%) + STRE C _{metila} -H (34%) + STRE C _{metila} -H (23%) + STRE C _{metila} -H (10%)
-	3092,92	3031,06	STRE C _{metila} -H (48%) + STRE C _{metila} -H (48%)
-	3089,7	3027,91	STRE C _{metoxila} -H (52%) + STRE C _{metoxila} -H (38%)
2991	3077,77	3016,21	STRE C _{metoxila} -H (61%) + STRE C _{metoxila} -H (38%)
2967	3042,46	2981,61	STRE C5-H (83%) + STRE C5-H (16%)
2930	2997,95	2937,99	STRE C5-H (17%) + STRE C5-H (82%)
2860	2917,39	2859,04	STRE C4-H (97%)
1629	1684,48	1650,79	STRE N6-C6a (82%)
1575	1638,61	1605,84	STRE C9-C8 (13%) + STRE C10-C11 (14%) + STRE C11a-C7a (21%) + BEND H-C9-C10 (12%) + BEND H-C8-C7a (10%)
1490	1615,85	1583,53	STRE C7a-C8 (31%) + STRE C8-C9 (11%) + BEND C9-C10-C11 (12%)
1473	1589,32	1557,53	STRE C1-C2 (20%) + STRE C3b-C3a (19%) + BEND C3-C3a-C3b (10%)
1444	1586,31	1554,58	STRE C3-C3a (29%) + BEND C3a-C3b-C1a (12%)
1413	1521,85	1491,41	BEND H-C8-C7a (16%) + BEND H-C11-C10 (18%)

1323	1509,36	1479,17	BEND H-C _{metoxila} -H (41%) + BEND H-C _{metoxila} -H (33%) + TORS H-C _{metoxila} -O1-C1 (13%)
1282	1507,62	1477,47	BEND H-C _{metila} -H (29%) + BEND H-C _{metila} -H (43%) + TORS H-C-O2-C2 (12%)
1242	1492,77	1462,91	BEND H-C5-H (54%) + BEND H-C5-H (10%)
-	1473,94	1444,46	BEND H-C _{metoxila} -H (15%) + BEND H-C _{metoxila} -H (23%) + BEND H-C _{metoxila} -H (10%)
-	1333,2	1306,54	BEND H-C5-N6 (23%) + TORS H-C5-N6-C6a (17%) + OUT C3a-C4-C5-H (24%)
1205	1250	1225,00	BEND H-O-C4 (39%) + BEND H-C5-C4 (23%)
1168	1194,76	1170,86	BEND H-C8-C9 (11%) + BEND H-C9-C10 (11%) + BEND H-C10-C11 (30%) + BEND H-C11-C11a (32%)
1140	1166,92	1143,58	BEND H-C _{metoxila} -H (12%) + BEND H-C _{metoxila} -H (12%) + TORS H-C-O1-C1 (15%) + TORS H-C-O1-C1 (29%) + TORS H-C-O1-C1 (16%)
1094	1164,1	1140,82	BEND H-C _{metoxila} -H (11%) + BEND H-C _{metoxila} -H (11%) + TORS H-C-O3-C3 (11%) + TORS H-C-O3-C3 (22%) + TORS H-C-O3-C3 (14%)
1008	987,73	967,98	TORS H-C11-C10-C9 (42%) + TORS H-C10-C9-C8 (34%)
544	348,63	341,66	BEND O1-C1-C2 (11%) + BEND O2-C2-C3 (26%)
-	289,07	283,29	TORS H-O-C4-C5 (51%)

4.2.5. Análises de ultravioleta visível (UV-Vis)

O espectro experimental de E6 (Figura 47) apresenta bandas em 210 nm, 297 nm, 330 nm e 425 nm. No espectro teórico calculado essas bandas são referentes às bandas 185 nm (com força do oscilador $f = 0,3495$), 264,23nm (com força $f = 0,4514$) e 332,76 nm ($f = 0,1267$). Com relação às transições contribuintes são observadas contribuições do tipo HOMO-9→LUMO (3%), HOMO-7→LUMO+1 (32%), HOMO-6→LUMO+1 (5%), HOMO-5→LUMO+2 (3%), HOMO-3→LUMO+3 (5%), HOMO-2→LUMO+3 (4%), HOMO-1→LUMO+3 (19%), HOMO→LUMO+5 (4%), HOMO→LUMO+6 (4%), HOMO→LUMO+7 (17%) e HOMO→LUMO+8 (3%) para a banda teórica 185,00 nm (210 nm no experimental); HOMO-3→LUMO (15%), HOMO-2→LUMO (12%), HOMO-1→LUMO (21%), HOMO→LUMO+1 (49%) e HOMO→LUMO+2 (2%) para a banda 264,23 nm (297 nm no experimental); HOMO-1→LUMO (3%), HOMO→LUMO (94%) e HOMO→LUMO+1 (3%) para a banda de absorção teórica 332,76 nm (330 nm no experimental).

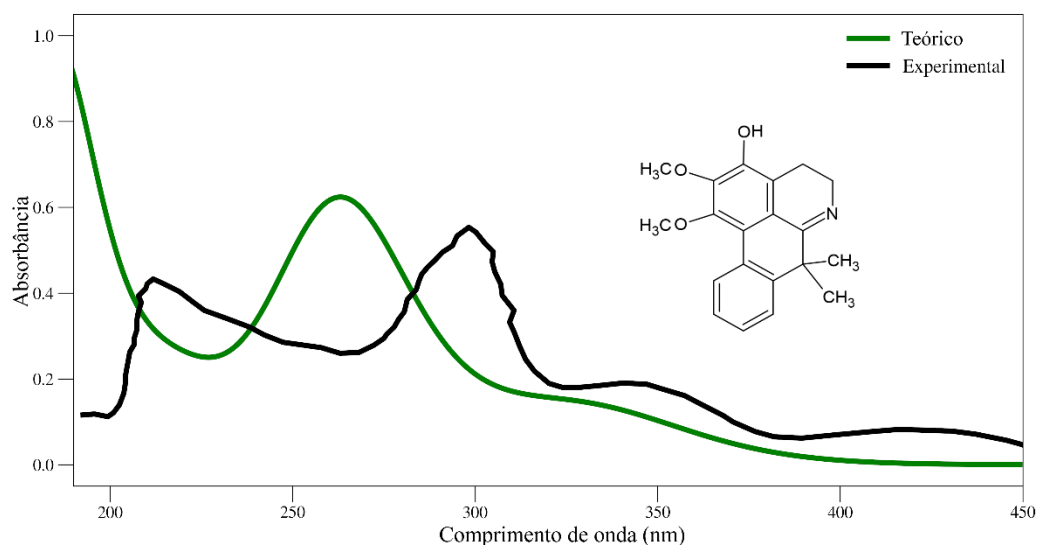


Figura 47. Espectro de UV-Vis calculado para a molécula E6 (verde) em comparação com o experimental (preto).

O espectro experimental de E9 (Figura 48) apresentou bandas em 204nm, 232 nm, 260 nm, 306 nm e 356 nm as quais correspondem às bandas do espectro teórico calculado 184,26 nm (força do oscilador $f = 0,2069$), 215,89 nm ($f = 0,1825$), 265,22 nm ($f = 0,4320$) e 352,60 nm ($f = 0,1193$). Os máximos de absorção calculados são referentes às contribuições de HOMO-9→LUMO (29,4 %), HOMO-8→LUMO (4%), HOMO-7→LUMO+1 (22%), HOMO-6→LUMO+1 (5%), HOMO-4→LUMO+3 (3%), HOMO-2→LUMO+3 (11%), HOMO-1→LUMO+3 (14%), HOMO-1→LUMO+4 (4%), HOMO-1→LUMO+5 (4%) e HOMO→LUMO+10 (2%) para 184,26 nm (204 nm no experimental); HOMO-6→LUMO (5%), HOMO-5→LUMO+1 (4%), HOMO-4→LUMO+1 (10%), HOMO-3→LUMO+1 (46%), HOMO-3→LUMO+2 (6%), HOMO-2→LUMO+2 (5%), HOMO-1→LUMO+1 (2%), HOMO→LUMO+2 (4%), HOMO→LUMO+3 (7%) e HOMO→LUMO+4 (11%) para 215,89 nm (232 nm no experimental); HOMO-4→LUMO (11%), HOMO-2→LUMO (7%), HOMO-1→LUMO (26%), HOMO→LUMO+1 (27%) e HOMO→LUMO+2 (29%) para a banda 265,22 nm (260 nm no experimental); e, finalmente, HOMO→LUMO (100%) para 352,60 nm (356 nm no experimental).

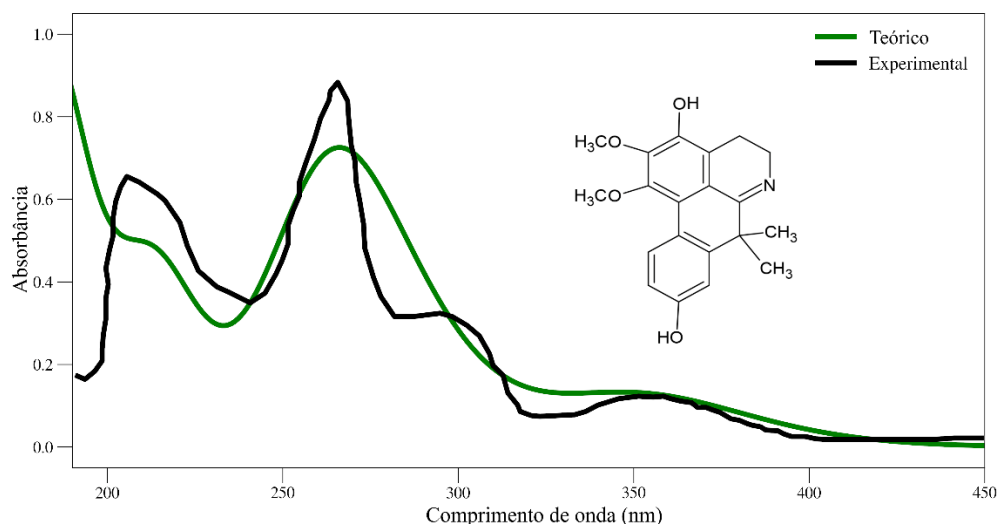


Figura 48. Espectro de UV-Vis calculado para a molécula E9 (verde) em comparação com o experimental (preto).

No espectro experimental de E10 (Figura 49), aparecem bandas em aproximadamente 204 nm, 256 nm, 285 nm e 335 nm as quais correspondem às bandas calculadas 191,65 nm ($f = 0,2217$), 264,56 nm ($f = 0,4844$) e 323,16 nm ($f = 0,1283$). Os máximos de absorção do espectro teórico calculado diz respeito a contribuições de transições do tipo HOMO-8 $\rightarrow$ LUMO+1 (17%), HOMO-7 $\rightarrow$ LUMO+1 (4%), HOMO-4 $\rightarrow$ LUMO+2 (9%), HOMO-3 $\rightarrow$ LUMO+3 (2%), HOMO-2 $\rightarrow$ LUMO+4 (3%), HOMO-1 $\rightarrow$ LUMO+3 (14%), HOMO-1 $\rightarrow$ LUMO+4 (6%), HOMO-1 $\rightarrow$ LUMO+5 (3%), HOMO $\rightarrow$ LUMO+4 (6%) e HOMO $\rightarrow$ LUMO+5 (36%) para a banda teórica 191,65 nm (204 nm no experimental); HOMO-3 $\rightarrow$ LUMO (24%), HOMO-1 $\rightarrow$ LUMO (16%), HOMO-1 $\rightarrow$ LUMO+1 (4%) e HOMO $\rightarrow$ LUMO+1 (55%) para a banda teórica 264,56 nm (256nm no experimental); HOMO-1 $\rightarrow$ LUMO (5%), HOMO-1 $\rightarrow$ LUMO+1 (2%), HOMO $\rightarrow$ LUMO (88%) e, finalmente, HOMO $\rightarrow$ LUMO+1 (5%) para a banda teórica 323,16 nm (335 nm no experimental).

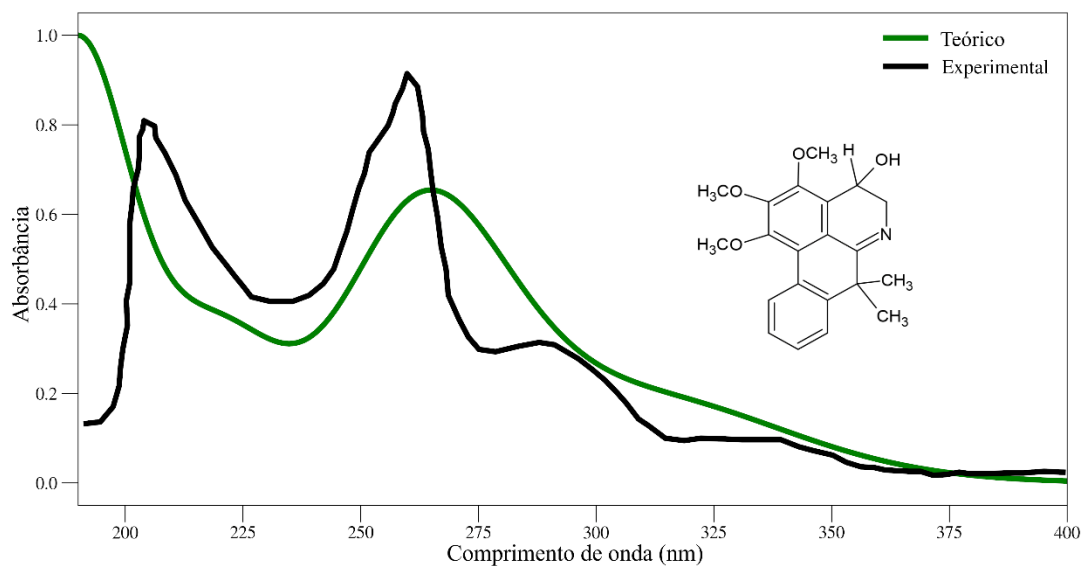


Figura 49. Espectro de UV-Vis calculado para a molécula E10 (verde) em comparação com o experimental (preto).

4.2.6. Análises de NBO (Natural Bond Orbital)

Das tabelas 26 a 28 é possível consultar todas as hiperconjugações com valores acima de 5 kcal/mol obtidas nos outputs dos cálculos realizados usando o DFT com conjunto de bases 6-311G(2d,p) e funcional de correlação eletrônica B3LYP para as moléculas E6, E9 e E10.

Para E6, tabela 26, tem-se hiperconjugações do tipo $\pi^* \rightarrow \pi^*$ referente a C2-C3 $\rightarrow$ C1-C1a (342,36 kcal/mol), C2-C3 $\rightarrow$ C3a-C3b (216,77) e C1-C1a $\rightarrow$ C11-C11a (144,84 kcal/mol). As hiperconjugações do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$ com valores superiores a 20 kcal/mol são C11-C11a $\rightarrow$ C9-C10 (20,35 kcal/mol), C9-C10 $\rightarrow$ C11-C11a (21,19 kcal/mol), C7a-C8 $\rightarrow$ C9-C10 (21,24 kcal/mol), C2-C3 $\rightarrow$ C1-C1a (21,84 kcal/mol), C1-C1a $\rightarrow$ C2-C3 (20,32 kcal/mol), C1-C1a $\rightarrow$ C3b-C3a (20,92 kcal/mol) e C3a-C3b $\rightarrow$ C2-C3 (22,27 kcal/mol). As interações do tipo $n \rightarrow \pi^*$ que apresenta energia de perturbação de segunda ordem acima de 20 kcal/mol é a interação O3 $\rightarrow$ C2-C3, referente à interação de um dos oxigênios do anel dióxido metileno na posição 1 e 2

Tabela 26. Resultados de NBO para E6.

Donor NBO (i)	Type	Acceptor NBO (j)	Type	E(j)-E(i)	E(2)
				a.u.	kcal/mol

C11 - C11a	σ	C7a - C11a	σ^*	1,25	5,05
C11 - C11a	π	C9 - C10	π^*	0,28	20,35
C11 - C11a	π	C7a - C8	π^*	0,28	21,26
C11 - C11a	π	C1 - C1a	π^*	0,27	14,4
C9 - C10	π	C11 - C11a	π^*	0,29	21,19
C9 - C10	π	C7a- C8	π^*	0,29	19,75
C7a - C8	π	C11 - C11a	π^*	0,29	18,89
C7a - C8	π	C9 - C10	π^*	0,28	21,24
C8 – H	σ	C7a - C11a	σ^*	1,08	5,12
C6a - C7	σ	N6 - C5	σ^*	0,97	5,16
C2 - C3	σ	C3 - C3a	σ^*	1,28	5,32
C2 - C3	π	C1 - C1a	π^*	0,3	21,84
C2 - C3	π	C3b – C3a	π^*	0,3	19,74
C3 - C3a	σ	C2 - C3	σ^*	1,25	5
C1 - C1a	π	C11a - C7a	π^*	0,3	11,39
C1 - C1a	π	C2 - C3	π^*	0,28	20,32
C1 - C1a	π	C3b – C3a	π^*	0,29	20,92
C1a - C3b	σ	C3b – C3a	σ^*	1,26	5,24
C3a - C3b	π	C2 - C3	π^*	0,27	22,27
C3a - C3b	π	C1 - C1a	π^*	0,28	18,05
C3a - C3b	π	C6 – N6	π^*	0,3	15,05
N6 - C5	σ	C7 – C6a	σ^*	1,1	6,68
O3	LP (1)	C3 - C3a	σ^*	1,18	6,63
O3	LP (2)	C2 - C3	π^*	0,35	27,26
O1	LP (2)	C1 - C1a	σ^*	0,92	6,87
O1	LP (2)	Cmetoxi – H	σ^*	0,75	5,78
O2	LP (1)	C2 - C3	π^*	0,58	6,02
O2	LP (2)	C2 - C3	σ^*	0,85	8,23
O2	LP (2)	C1 - C2	σ^*	0,86	7,02
O2	LP (2)	Cmetoxi - H	σ^*	0,7	5,88
O2	LP (2)	Cmetoxi - H	σ^*	0,7	5,28
N6	LP (1)	C6a	σ^*	1,22	5,68
N6	LP (1)	C3b - C6a	σ^*	0,82	14,22
C2 - C3	π^*	C1- C1a	π^*	0,01	342,36
C2 - C3	π^*	C3a - C3b	π^*	0,02	216,77
C1 - C1a	π^*	C11 - C11a	π^*	0,01	144,84

Para E9, tabela 27, estão prevista interações altamente energéticas do tipo $\pi^* \rightarrow \pi^*$ em C9-C10 $\rightarrow$ C11-C11a (265,24 kcal/mol), C9-C10 $\rightarrow$ C7a-C8 (211,65 kcal/mol), C2-C3 $\rightarrow$ C1-C1a (334,45 kcal/mol), C2-C3 $\rightarrow$ C3b-C3a (221 kcal/mol) e C1-C1a $\rightarrow$ C11-C11a (173,8 kcal/mol). São previstas ainda interações do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$ com valores energéticos superiores a 20 kcal/mol em C10-C11a $\rightarrow$ C7a-C8 (23,32 kcal/mol), C9-C10 $\rightarrow$ C11-C11a (23,45 kcal/mol), C7a-C8 $\rightarrow$ C9-C10 (23,97 kcal/mol), C2-C3 $\rightarrow$ C1-C1a (21,47 kcal/mol), C1-C1a $\rightarrow$ C2-C3

(20,71 kcal/mol), C1-C1a→C3a-C3b (20,69 kcal/mol) e C3b-C6a (22,7 kcal/mol). São previstas interações do tipo $n \rightarrow \pi^*$ com valores superiores a 20 kcal/mol em O3→C2-C3 (26,81 kcal/mol) e em O4→C9-C10 (28,42 kcal/mol), referentes à interação entre OH e o anel D.

Tabela 27. Resultados de NBO para E9.

Donor NBO (i)	Type	Acceptor NBO (j)	Type	E(j)-E(i)	E(2)
				a.u.	kcal/m
C10 - C11a	σ	C7a - C11a	σ^*	1,25	5,04
C10 - C11a	π	C9 - C10	π^*	0,27	17,73
C10 - C11a	π	C7a - C8	π^*	0,28	23,32
C10 - C11a	π	C1 - C1a	π^*	0,27	15,19
C9 - C10	π	C11 - C11a	π^*	0,3	23,45
C9 - C10	π	C7a - C8	π^*	0,3	15,95
C7a - C8	π	C11 - C11a	π^*	0,29	15,97
C7a - C8	π	C9 - C10	π^*	0,28	23,97
C8 - H	σ	C7a - C11a	σ^*	1,08	5,08
C7 - C6a	σ	N6 - C5	σ^*	0,97	5,17
C2 - C3	σ	C3 - C3a	σ^*	1,28	5,37
C2 - C3	π	C1 - C1a	π^*	0,3	21,47
C2 - C3	π	C3a - C3b	π^*	0,3	20
C3 - C3a	σ	C2 - C3	σ^*	1,25	5,05
C1 - C1a	π	C11 - C11a	π^*	0,3	11,09
C1 - C1a	π	C2 - C3	π^*	0,27	20,71
C1 - C1a	π	C3a - C3b	π^*	0,29	20,69
C1a - C3b	σ	C3a - C3b	σ^*	1,26	5,24
C3b - C6 ^a	σ	C1a - C3b	σ^*	1,27	5,1
C3b - C6 ^a	π	C2 - C3	π^*	0,27	22,07
C3b - C6 ^a	π	C1 - C1a	π^*	0,28	18,23
C3b - C6 ^a	π	C6a - N6	π^*	0,3	15,27
C6a - N6	π	C3a - C3b	π^*	0,35	6,26
N6 - C5	σ	C7 - C6a	σ^*	1,1	6,67
O3	LP (1)	C3 - C3a	σ^*	1,19	6,6
O3	LP (2)	C2 - C3	π^*	0,35	26,81
O1	LP (2)	C1 - C1a	σ^*	0,92	6,79
O1	LP (2)	Cmetoxi - H	σ^*	0,74	5,86
O2	LP (1)	C2 - C3	π^*	0,57	5,46
O2	LP (2)	C2 - C3	σ^*	0,86	5,75
O2	LP (2)	Cmetoxi - H	σ^*	0,71	6,16
N6	LP (1)	C6a	σ^*	1,22	5,68
N6	LP (1)	C3b - C6a	σ^*	0,82	14,18

O4	LP (1)	C9 - C10	σ^*	1,17	6,26
O4	LP (2)	C9 - C10	π^*	0,35	28,42
C9 - C10	π^*	C11 - C11a	π^*	0,01	265,24
C9 - C10	π^*	C7a - C8	π^*	0,01	211,65
C2 - C3	π^*	C1- C1a	π^*	0,01	334,45
C2 - C3	π^*	C3b - C3a	π^*	0,02	221
C1 - C1a	π^*	C11 - C11a	π^*	0,01	173,8

Em E10, tabela 28, são previstas interações do tipo $\pi^* \rightarrow \pi^*$ em C2-C3 $\rightarrow$ C3a-C3b (271,88 kcal/mol) e em C1-C1a $\rightarrow$ C11-C11a (152,08 kcal/mol). Interações do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$ com energias superiores a 20 kcal/mol em C11-C11a $\rightarrow$ C9-C10 (20,13 kcal/mol), em C11-C11a $\rightarrow$ C7a-C8 (21,48 kcal/mol), C9-C10 $\rightarrow$ C11-C11a (21,42 kcal/mol), C7a-C8 $\rightarrow$ C9-C10 (21,4 kcal/mol), C2-C3 $\rightarrow$ C1-C1a (20,62 kcal/mol), C2-C3 $\rightarrow$ C3a-C3b (20,8 kcal/mol), C1-C1a $\rightarrow$ C2-C3 (21,73 kcal/mol) e C3a-C3b $\rightarrow$ C2-C3 (20,93 kcal/mol). Apenas uma interação do tipo $n \rightarrow \pi^*$, em N6 $\rightarrow$ C3b-C6a (14,11 kcal/mol) apresentou um valor de segunda energia de perturbação superior a 10 kcal/mol, nenhuma nesse tipo apresentou um valor superior a 20 kcal/mol, sendo dessa forma, o tipo de interação mais favorecido energeticamente para E10.

Tabela 28. Resultados de NBO para E10.

Donor NBO (i)	Type	Acceptor NBO (j)	Type	E(j)-E(i) a.u.	E(2) kcal/mol
C11- C11a	σ	C7a - C11a	σ^*	1,25	5,08
C11- C11a	π	C9 - C10	π^*	0,28	20,13
C11- C11a	π	C7a - C8	π^*	0,28	21,48
C11- C11a	π	C1 - C1a	π^*	0,27	14,51
C9 - C10	π	C11 - C11a	π^*	0,29	21,42
C9 - C10	π	C7a - C8	π^*	0,29	19,62
C7a - C8	π	C11 - C11a	π^*	0,29	18,84
C7a - C8	π	C9 - C10	π^*	0,28	21,4
C8 - H	σ	C7a- C11a	σ^*	1,08	5,13
C7 - C6a	σ	N6 - C5	σ^*	0,98	5,06
C2- C3	π	C1 - C1a	π^*	0,29	20,62
C2- C3	π	C3a - C3b	π^*	0,3	20,8
C1 - C1a	π	C11 - C11a	π^*	0,3	10,97
C1 - C1a	π	C2 - C3	π^*	0,28	21,73
C1 - C1a	π	C3a - C3b	π^*	0,29	19,98
C1a - C3b	σ	C3a - C3b	σ^*	1,26	5,05
C3a - C3b	π	C2 - C3	π^*	0,27	20,93
C3a - C3b	π	C1 - C1a	π^*	0,28	19,62

C3a - C3b	π	C6a - N6	π^*	0,3	15,25
C6a - N6	π	C3a - C3b	π^*	0,35	6,09
N6 - C5	σ	C7 - C6a	σ^*	1,11	6,83
O3	LP (1)	C3 - C3a	σ^*	1,07	6,01
O3	LP (2)	C2 - C3	σ^*	0,9	6,25
O3	LP (2)	C2 - C3	π^*	0,38	6,34
O3	LP (2)	Cmetoxi - H	σ^*	0,75	5,74
O1	LP (2)	C1 - C1a	σ^*	0,92	6,82
O1	LP (2)	Cmetoxi - H	σ^*	0,75	5,79
O2	LP (2)	C1 - C2	σ^*	0,92	7,04
O2	LP (2)	Cmetoxi - H	σ^*	0,75	5,65
N6	LP (1)	C6a	σ^*	1,22	5,6
N6	LP (1)	C3b - C6a	σ^*	0,82	14,11
O5	LP (2)	C4 - C5	σ^*	0,68	5,61
O5	LP (2)	C4 - H	σ^*	0,69	6,95
C2- C3	π^*	C3a - C3b	π^*	0,01	271,88
C1 - C1a	π^*	C11 - C11a	π^*	0,01	152,08

Podemos observar que as hiperconjugações obtidas para as três moléculas com substituintes OH não mudam quanto ao tipo de interação, apenas conforme aumenta a quantidade de OH aumentam as interações $n \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \sigma^*$.

4.2.7. Análises de efeitos ópticos não lineares (NLO)

As moléculas E6, E9 e E10 apresentaram valores de hiperpolarizabilidade de primeira ordem calculado, β , abaixo de $6,0 \times 10^{-30}$, que é cerca de 30 vezes o valor da ureia, e podem ser consultados na tabela 29. Entretanto, dentre as moléculas que possuem substituintes do tipo OH a que apresentou um maior potencial para aplicação em tecnologia não linear óptica foi a molécula E6, com valor de hiperpolarizabilidade cerca de 23 vezes o valor da ureia. Esse valor previsto é maior do que para a molécula E9 que apresenta um substituinte a mais do que E6, todavia os valores foram muito próximos e não é possível afirmar que quanto menos substituintes OH, melhor o potencial para aplicação em tecnologias que usam a óptica não linear, uma vez que E10 apresenta a mesma quantidade de OH, mas em uma posição diferente, que E6 e apresentou um valor menor do que as três.

Tabela 29. Propriedades não lineares ópticas para E6, E9 e E10.

Dipolo, D	Polarizabilidade, a.u.	Hyperpolarizabilidade, a.u.
E6		

$\mu_x=0,627645214$	$\alpha_{xx}=304,06673$	$\beta_{xxx}=-394,845514$
$\mu_y=0,146128426$	$\alpha_{xy}=12,3741819$	$\beta_{xxy}=-86,2396912$
$\mu_z=0,0902456588$	$\alpha_{yy}=285,319296$	$\beta_{xyy}=-138,710145$
$\mu_{total}=0,65071984$	$\alpha_{xz}=1,38354936$	$\beta_{yyy}=106,341505$
	$\alpha_{yz}=4,98506042$	$\beta_{xxz}=-34,388936$
	$\alpha_{zz}=150,183019$	$\beta_{xyz}=-37,3676939$
	$\alpha_{total}=3,65347\times 10^{-23}$ esu	$\beta_{yyz}=-16,4694227$
	$\Delta\alpha_{total}=6,59755\times 10^{-23}$ esu	$\beta_{xzz}=0,656477875$
		$\beta_{yzz}=6,75518906$
		$\beta_{zzz}=27,364461$
		$\beta_{total}=4,61403\times 10^{-30}$ esu
E9		
$\mu_x=0,618958995$	$\alpha_{xx}=324,804571$	$\beta_{xxx}=358,817054$
$\mu_y=-0,480668019$	$\alpha_{xy}=13,2402627$	$\beta_{xxy}=214,666304$
$\mu_z=-0,0946400199$	$\alpha_{yy}=285,871262$	$\beta_{xyy}=-28,0687852$
$\mu_{total}=0,789372355$	$\alpha_{xz}=-0,149598217$	$\beta_{yyy}=173,691913$
	$\alpha_{yz}=2,88573417$	$\beta_{xxz}=31,85968$
	$\alpha_{zz}=151,555514$	$\beta_{xyz}=-27,1100414$
	$\alpha_{total}=3,76542\times 10^{-23}$ esu	$\beta_{yyz}=-9,89351122$
	$\Delta\alpha_{total}=6,78957\times 10^{-23}$ esu	$\beta_{xzz}=18,3230425$
		$\beta_{yzz}=6,24246237$
		$\beta_{zzz}=28,3907594$
		$\beta_{total}=4,57212\times 10^{-30}$ esu
E10		
$\mu_x=-0,423609224$	$\alpha_{xx}=335,566092$	$\beta_{xxx}=187,006895$
$\mu_y=0,0416668224$	$\alpha_{xy}=9,48000288$	$\beta_{xxy}=-71,0177603$
$\mu_z=0,642493151$	$\alpha_{yy}=291,613734$	$\beta_{xyy}=72,8577212$
$\mu_{total}=0,770699908$	$\alpha_{xz}=-5,28917223$	$\beta_{yyy}=-209,517109$
	$\alpha_{yz}=-6,15838426$	$\beta_{xxz}=29,4465292$
	$\alpha_{zz}=164,893471$	$\beta_{xyz}=-9,9953036$
	$\alpha_{total}=3,91284\times 10^{-23}$ esu	$\beta_{yyz}=10,585452$
	$\Delta\alpha_{total}=7,11482\times 10^{-23}$ esu	$\beta_{xzz}=-16,9218743$
		$\beta_{yzz}=2,65239556$
		$\beta_{zzz}=8,46248234$
		$\beta_{total}=3,21612\times 10^{-30}$ esu

4.2.8. Resultados de *docking* molecular

O ligante E6 apresentou menor energia no sítio da *C. albicans* e consequentemente maior afinidade com energia no valor de -8,9 kcal/mol enquanto que o ligante padrão NADPH

docou com energia de -11,2 kcal/mol. As afinidades no sítio decrescem na ordem E6>E9>E10, com valores de -8,8 e -8,4 kcal/mol para E9 e E10, indicando as três com um bom potencial antifúngico.

Esse resultado evidencia que concernente ao substituinte OH, a que possui menores quantidades tem sua atividade antifúngica favorecida. É importante ressaltar que os três ligantes não possuem anel metilenodioxi. Com relação às interações, observa-se que para a estrutura E10, que possui um grupo OCH₃ a mais (sendo assim desfavorecido em detrimento das demais conforme visto na seção 4.1.8) e um grupo OH apresentou uma interação desfavorável devido à posição do grupo OH, isso pode ser visto na figura 52. As demais interações para E10 e também para E9 podem ser consultadas nas figuras 51 e 52.

Com relação às interações de E6 (Figura 50) que o favoreceram com o melhor potencial, há interações fortes do tipo ligação de hidrogênio convencional envolvendo o oxigênio do grupo metóxi e o resíduo de aminoácido TYR B:118, ligação de carbono-hidrogênio envolvendo o oxigênio do grupo metóxi e o resíduo GLY B:114; interações fracas do tipo alquil e pi-alquil envolvendo os carbonos das metilas e os resíduos ILE B:112 e PHE B:36, e os elétrons pi dos anéis A e D e os resíduos MET B:25 e ALA B:11, e do tipo van der Waals envolvendo toda a estrutura e os resíduos GLY (B:113, B: 114, B: 20 e B:23), ILE B: 19, ALA B:115, THR B:58, SER B:61, VAL B:10 e GLU B:32.

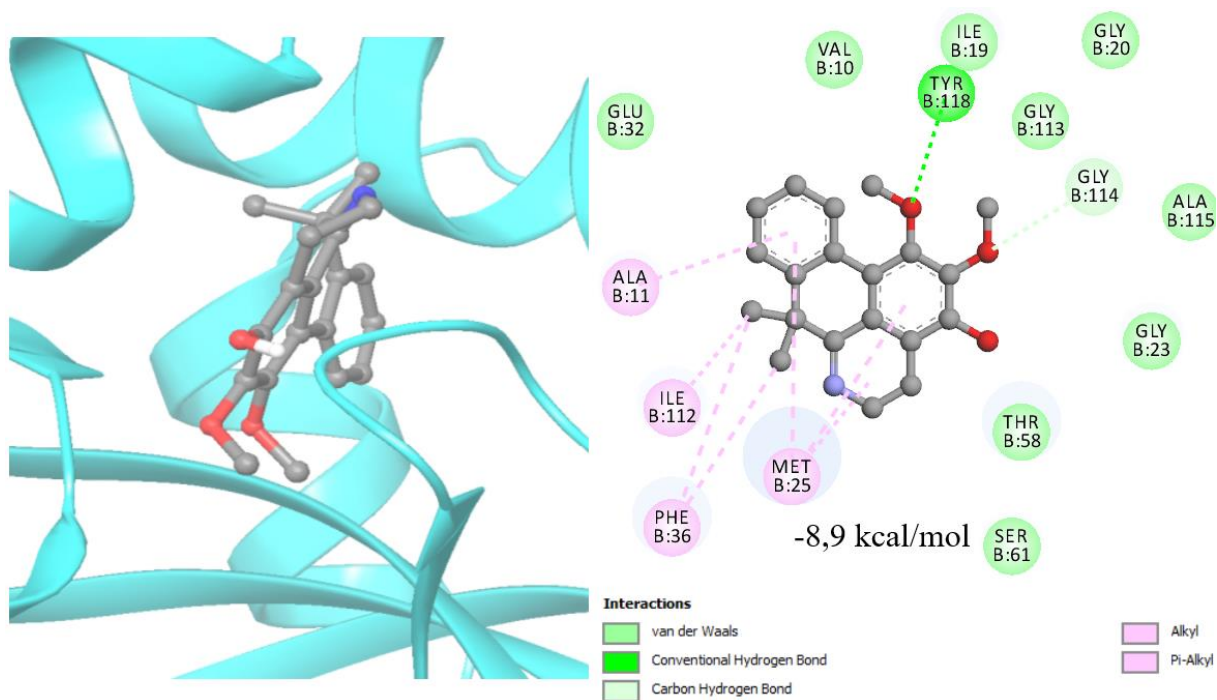


Figura 50. Docking e interações da molécula E6 no sítio ativo da *C. albicans* dihidrofolato redutase.

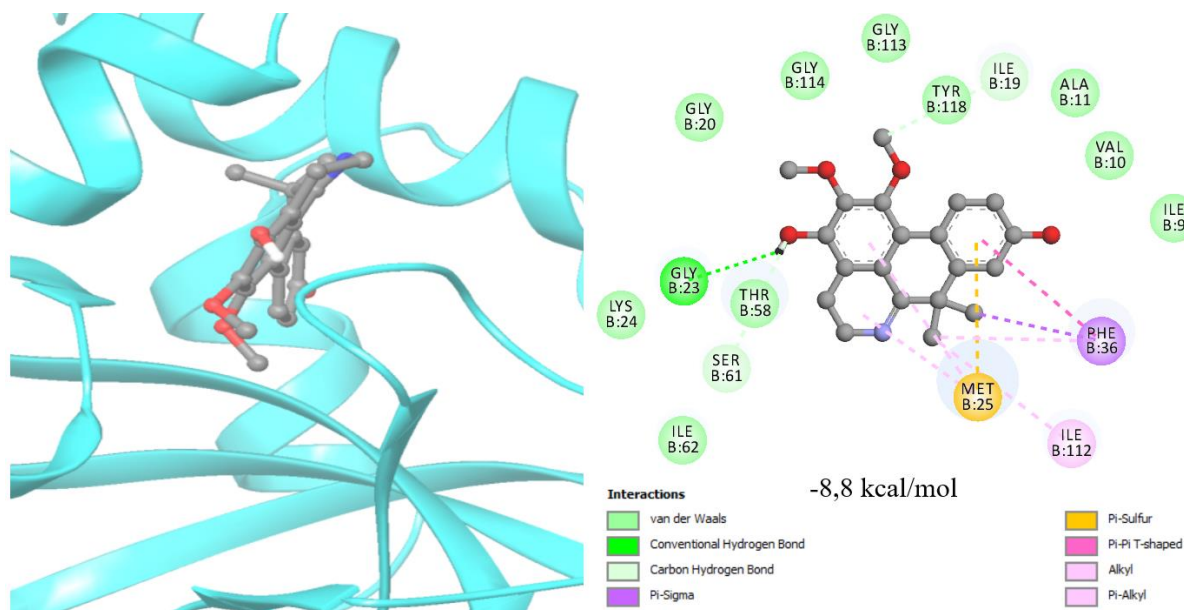


Figura 51. Docking e interações da molécula E9 no sítio ativo da *C. albicans* dihidrofolato redutase.

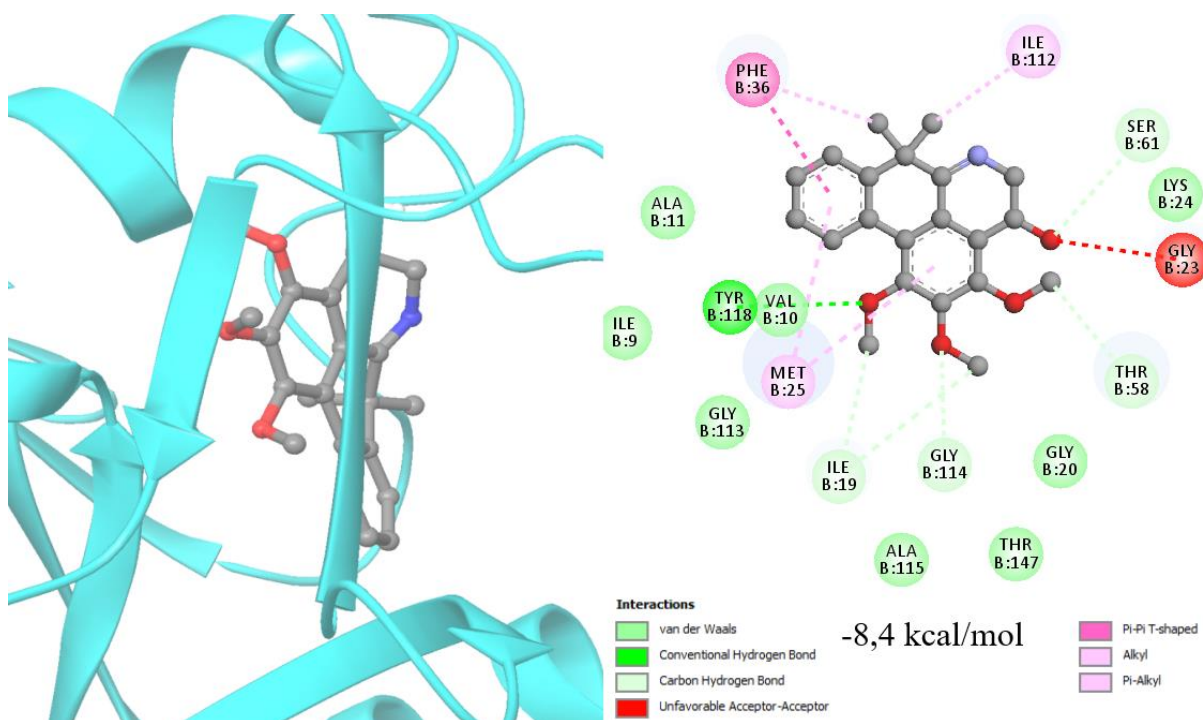


Figura 52. Docking e interações da molécula E10 no sítio ativo da *C. albicans* dihidrofolato redutase.

O ligante que apresentou melhor energia de ligação no sítio da topoisomerase I-DNA humana foi o E9 com energia de -9,5 kcal/mol em contrapartida o ligante topotecan apresentou uma energia de -10,5 kcal/mol. As afinidades de ligação decrescem no sentido E9>E6>E10, com valores de -9,4 e -8,7 kcal/mol para E6 e E10, respectivamente. Esse resultado demonstra que a presença do substituinte OH favorece a atividade anticâncer de alcaloides 7,7-dimetilaporfínicos com aromaticidade parcial no anel B e que não possuem o anel metilenodioxí. Conforme verificado na seção 4.1.8 o substituinte OCH₃ desfavorece a atividade anticâncer, dessa forma a molécula E10 que possui esse substituinte em número maior apresentou a menor afinidade no sítio do complexo topo-I DNA.

O ligante E9 que possui o maior número de grupos OH apresentou a melhor energia e melhor potencial farmacológico para a enzima, e as interações que justificam essa energia são do fortes do tipo ligação de hidrogênio convencional envolvendo o hidrogênio da hidroxila do anel A e o resíduo GLU A:418 e envolvendo o oxigênio da hidroxila do anel D e resíduo GLU A:356; interações fracas do tipo pi-pi envolvendo os elétrons pi do anel D e o resíduo de aminoácido TRP A:416, do tipo pi-alkyl envolvendo os elétrons pi do anel A e o resíduo LYS (A:374 e A:425), envolvendo os carbonos das metilas na posição 7 e os resíduos LYS

A:374 e ILE A:377; e interações fracas do tipo van der Waals envolvendo toda a estrutura e os resíduos DA D:113, ILE B:355, DC D:112 e PHE A:361. As principais interações para os ligantes no sítio podem ser consultadas nas figuras 53, 54 e 55.

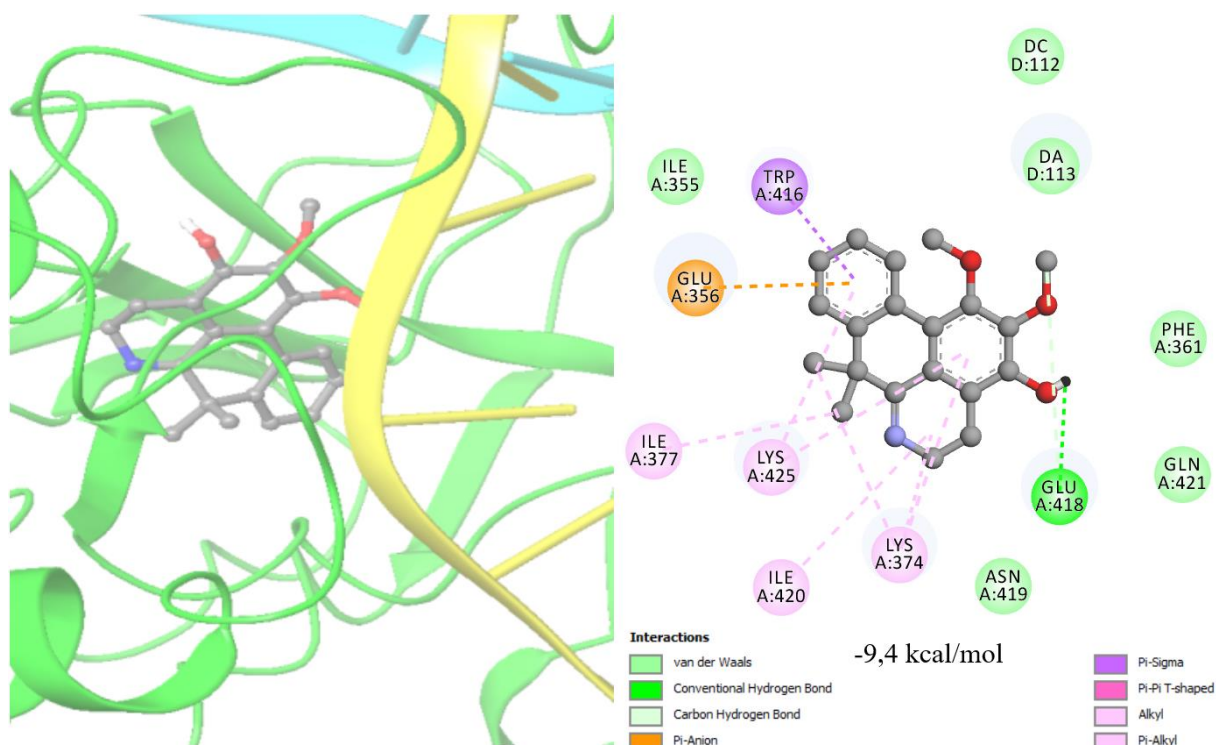


Figura 53. Docking e interações da molécula E6 no sítio ativo da Topoisomerase I-DNA humana.

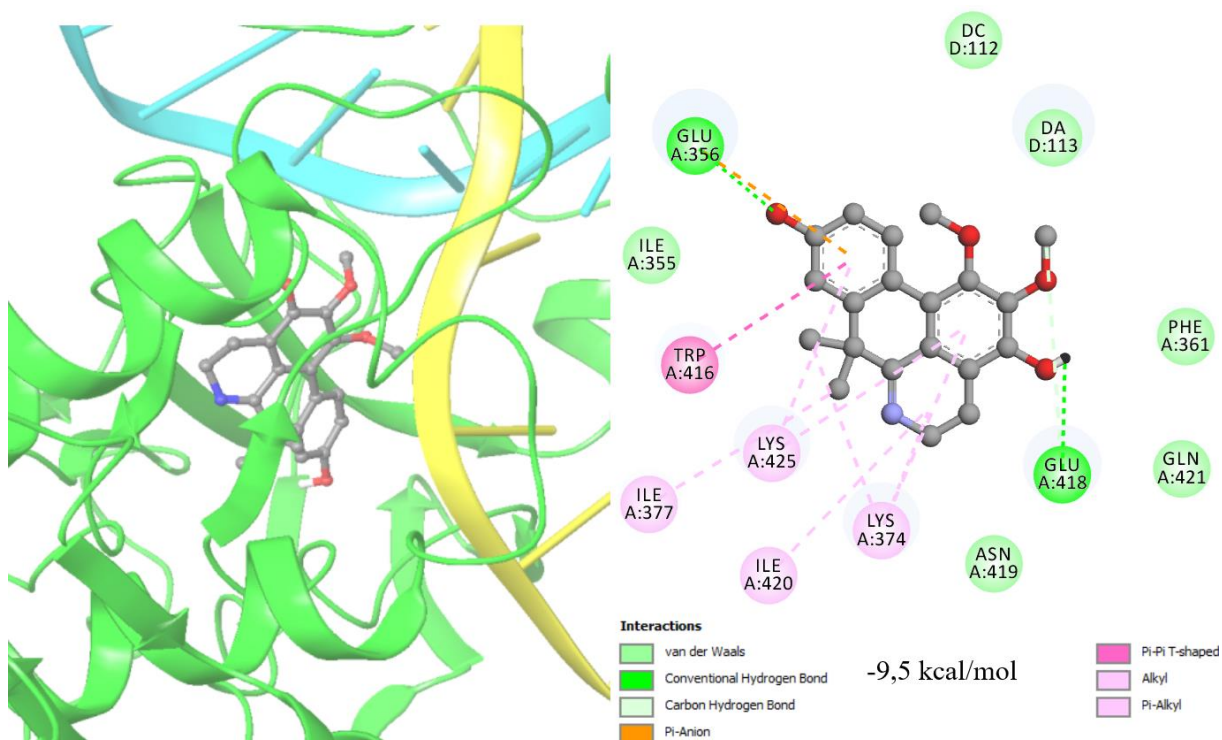


Figura 54. Docking e interações da molécula E9 no sítio ativo da Topoisomerase I-DNA humana.

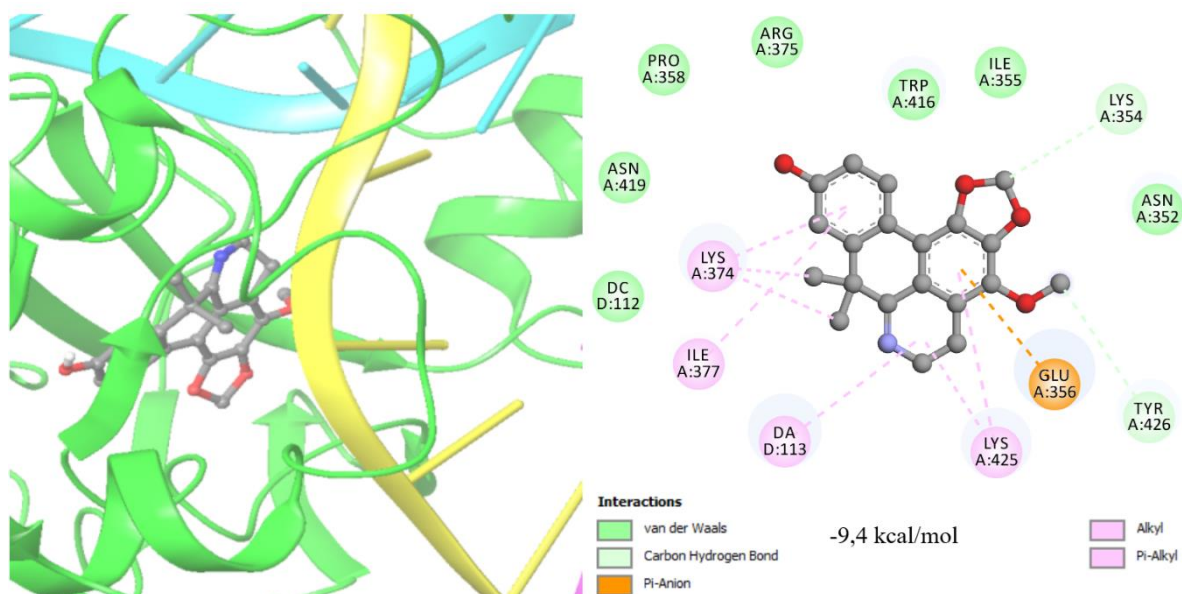


Figura 55. Docking e interações da molécula E10 no sítio ativo da Topoisomerase I-DNA humana.

O ligante que apresentou melhor potencial no sítio da acetilcolinesterase foi a E10 com energia de -10,2 kcal/mol enquanto que o ligante padrão apresentou energia com valor de

-6,7 kcal/mol. A afinidade nesse sítio decresce no sentido E10>E6>E9, com valores de -9,7 e -9,5 kcal/mol para E6 e E9, respectivamente.

Esses resultados evidenciam que quanto menos substituintes OH, mais favorecido será o potencial antialzheimer, uma vez que o ligante com o menor valor de energia e consequente maior afinidade possui apenas um substituinte e o ligante com maior valor de energia e menor afinidade possui dois substituintes.

As interações que justificam a energia do E10 são interações fortes do tipo ligação de hidrogênio convencional envolvendo o oxigênio e o hidrogênio da hidroxila e os resíduos GLY A:123 e TRP A:84, envolvendo o oxigênio da metoxila e o resíduo SER A:122; interações do tipo pi-pi envolvendo os elétrons pi do anel A e do anel D e os resíduos TRP A:84 e HIS A:440; interações fracas do tipo pi-alkil envolvendo os carbonos das metilas e o resíduo HIS A:440, e do tipo carbono-hidrogênio envolvendo os carbonos das metoxilas e os resíduos ASN A:85 e ASP A:72. As demais interações e energia dos ligantes podem ser consultados nas figuras 56, 57 e 58.

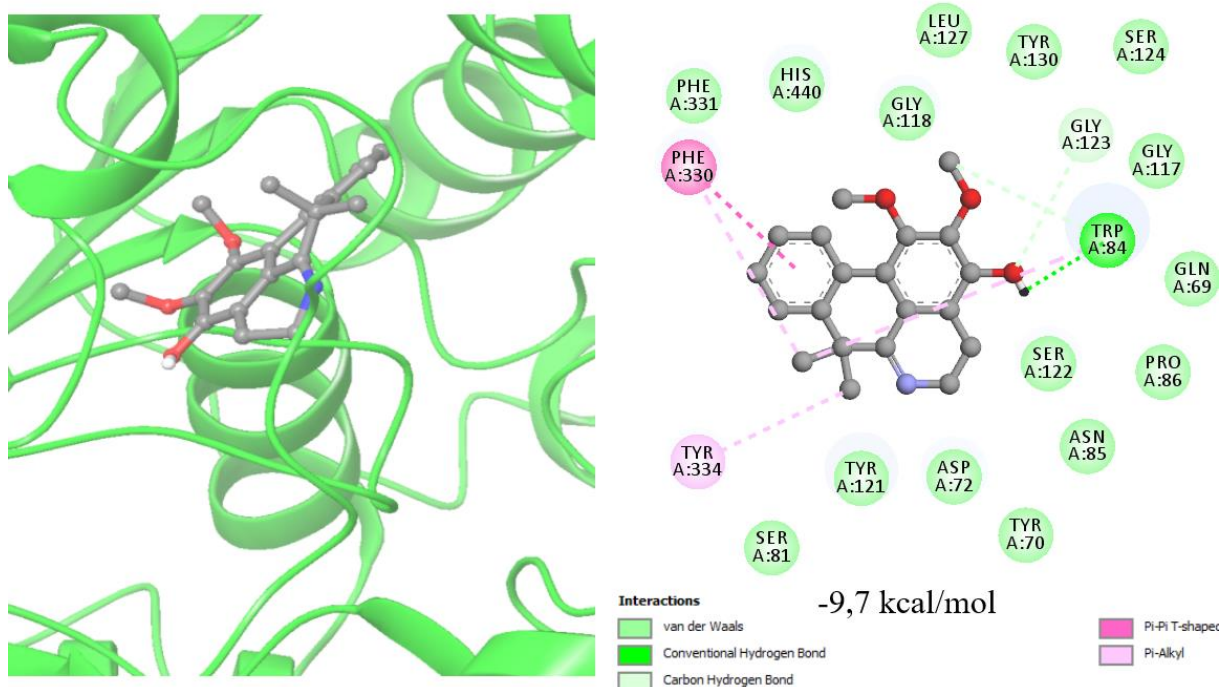


Figura 56. Docking e interações da molécula E6 no sítio ativo da acetilcolinesterase.

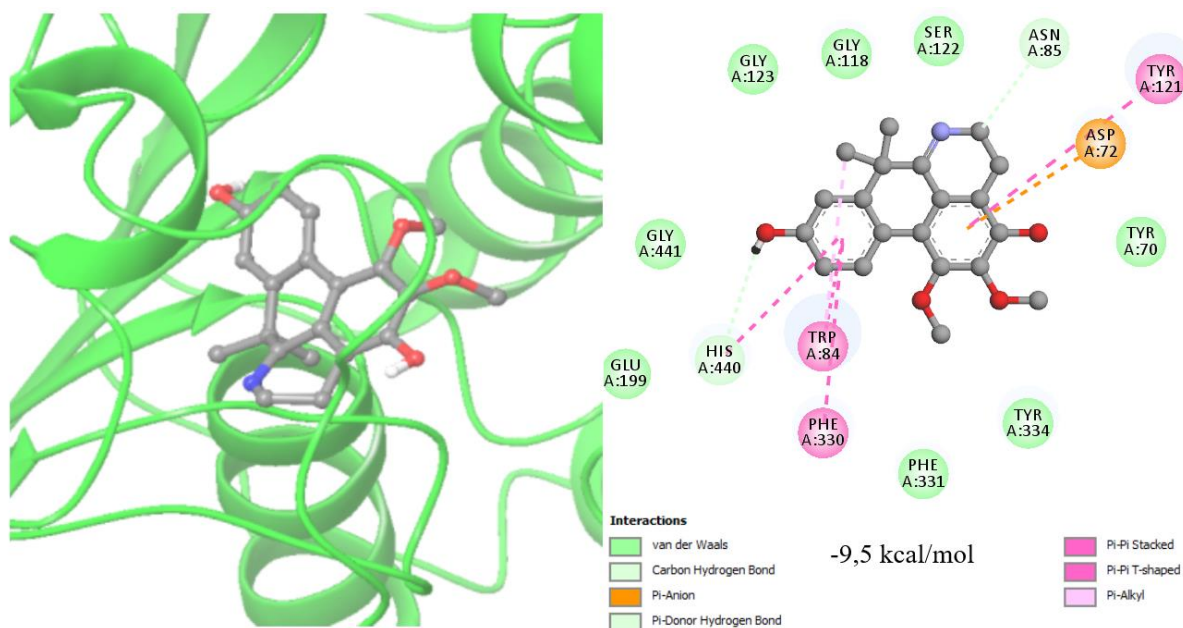


Figura 57. Docking e interações da molécula E9 no sítio ativo da acetilcolinesterase.

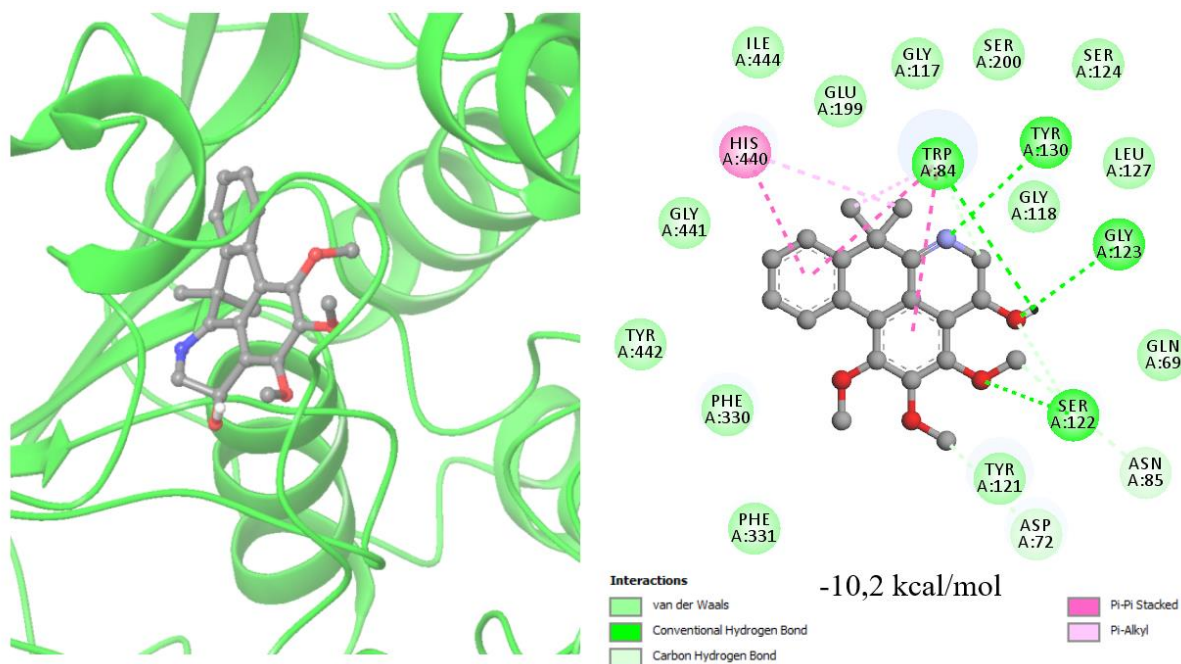


Figura 58. Docking e interações da molécula E10 no sítio ativo da acetilcolinesterase.

O ligante que apresentou melhor afinidade no sítio da spike foi o E6, com energia de -7,3 kcal/mol, seguido pelo ligante E9 com energia -7,0 kcal/mol e E10 com energia -6,6 kcal/mol. Dessa forma, a afinidade de ligação para essas três moléculas decresce na ordem

E6>E9>E10. Levando em consideração que ainda não existe um fármaco específico para inibir essa enzima, essas energias podem ser levadas em consideração.

A molécula E6 apresentou menor energia no sítio e consequentemente maior afinidade, em sua estrutura apresenta apenas um substituinte OH, maiores quantidades dessa função pode desencadear na diminuição do potencial antiviral de alcaloides 7,7-dimetilaporfínicos que possuem aromaticidade parcial no anel B. A energia apresentada por E6 é justificada pelas interações pi-pi envolvendo os elétrons pi do anel D e o resíduo PHE E:464, pi-alkyl e alkyl envolvendo os elétrons pi do anel A e o resíduo PRO E:426 e o anel B com o resíduo PRO E:426. Interações fracas do tipo ligação de carbono-hidrogênio envolvendo o carbono da metoxila no anel A e o resíduo THR E:430, e do tipo van der Waals envolvendo toda a estrutura e os resíduos ARG E:355, SER E:514, TYR E:396, PHE E:515, GLU E:516 e ASP E:428. As demais interações e energias podem ser consultadas nas figuras 59, 60 e 61.

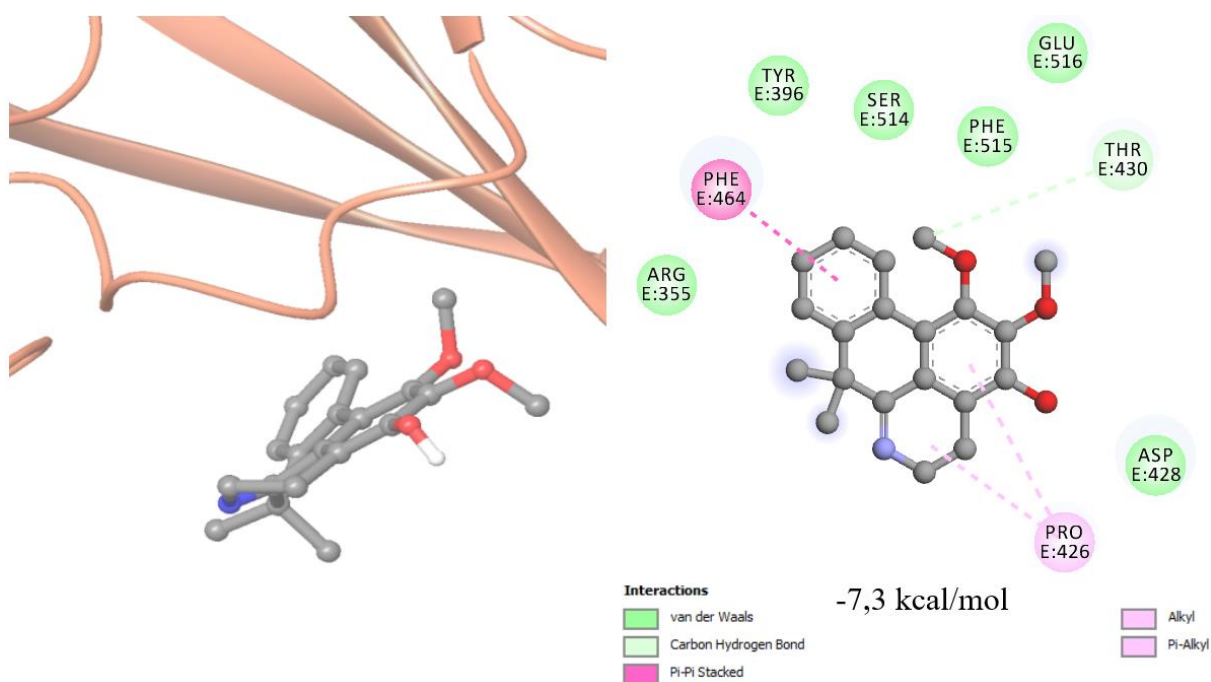


Figura 59. Docking e interações da molécula E6 no sítio ativo da spike SARS-CoV-2.

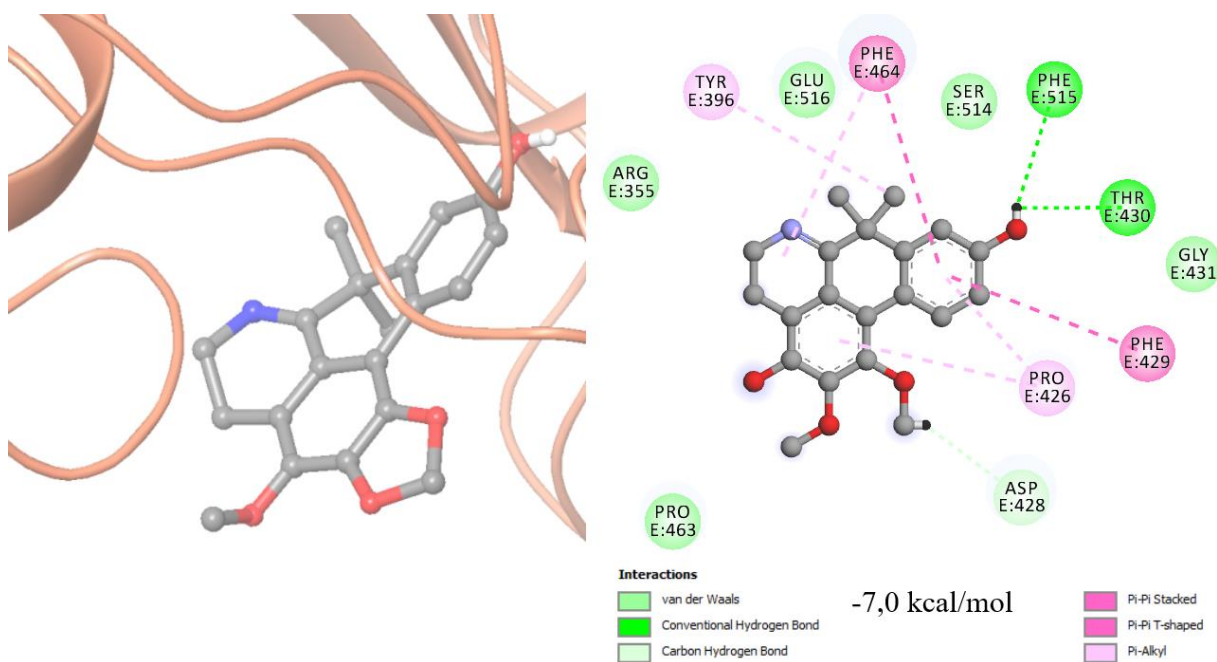


Figura 60. Docking e interações da molécula E9 no sítio ativo da spike SARS-CoV-2.

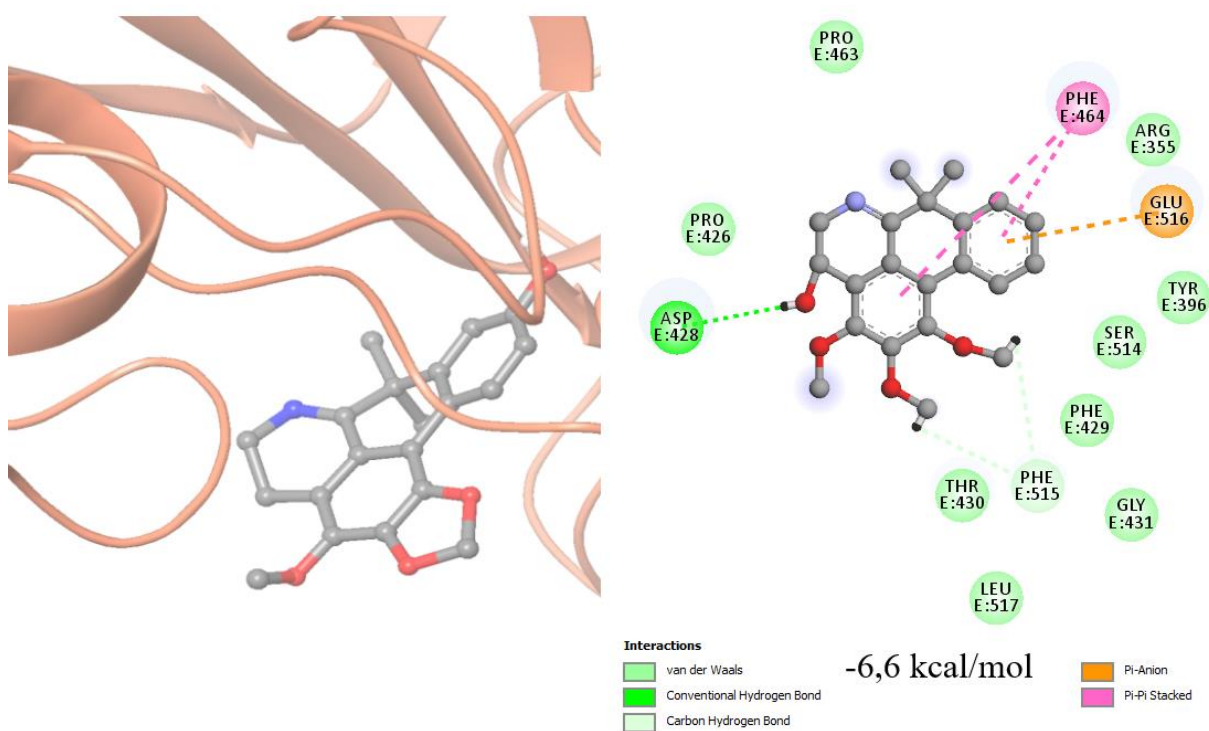


Figura 61. Docking e interações da molécula E10 no sítio ativo da spike SARS-CoV-2.

4.2.9. Energias livres de ligação por MM/PBSA

A molécula que apresentou energia livre de ligação total mais negativa no sítio da topoisomerase I-DNA foi a molécula E10 com energia de -17,79 kcal/mol, seguida da E6 com -16,86 kcal/mol e E9 com -15,55 kcal/mol. A afinidade para os ligantes no sítio de acordo com os resultados obtidos por MM/PBSA decrescem na ordem E10>E6>E9, sugerindo que o substituinte OH interfere de forma desfavorável na atividade anticâncer. Esses resultados contrastam com os obtidos para os cálculos de *docking* (ver seção 4.2.8) que apontam E9 com o maior potencial e E10 com o menor dentre as três, mas ambos os resultados apontam E6 com atividade intermediária e energias muito promissoras para as três. Nota-se que a energia de solvatação ΔG_{SOLV} apresentada pela molécula E9 (46,32 kcal/mol para E9, 40,1 kcal/mol e 32,56 kcal/mol) foi crucial na diferença em comparação com o valor previsto no *docking*. A energia de solvatação para E9 foi a mais alta, a ponto de interferir de forma desfavorável na variação de energia livre total colocando-a com a pior afinidade. Dessa forma, quanto mais OH existentes, maior a chance de essa molécula interagir fortemente com o solvente impedindo-a de adentrar com eficácia o sítio ativo da topoisomerase I-DNA. Em contrapartida a baixa energia de solvatação de E10 foi o suficiente para tornar sua energia livre no sítio mais negativa que as demais, sendo assim favorecida em detrimento das demais moléculas (Ver tabela 17 na seção 4.1.9).

Para o sítio da spike, a molécula que apresentou a melhor afinidade foi a E10 com -23,18 kcal/mol, seguida pela E6 com -22,5 kcal/mol e E9 com -20,74 kcal/mol, dessa forma as afinidades decrescem na ordem E10>E6>E9. Contrastando com os resultados de *docking* obtidos que prevê E6 com o melhor potencial anticovid e E10 com o pior. Analisando as variações de energia por MM/PBSA na tabela 18 fica claro que essa diferença não tem a ver com a energia de solvatação (E10 = 41,93 kcal/mol, E6 = 41,5 kcal/mol e E9 = 34,29 kcal/mol) uma vez que E10 apresentou o maior valor, mas sim com a variação de energia livre na fase gás ΔG_{GAS} com valores de -64,0 kcal/mol para E6, -55,04 kcal/mol para E9 e -65,11 kcal/mol para E10, de forma que, apesar da alta energia de solvatação em detrimento das demais moléculas, E10 é favorecido por sua energia ΔG_{GAS} altamente negativa contribuindo para o maior potencial anticovid. É importante ressaltar que as três moléculas apresentaram valores extremamente promissores, levando em consideração que não há medicamentos que atuem inibindo essa enzima.

Para o sítio da *C. albicans* dihidrofolato redutase o ligante E10 apresentou a melhor energia livre de ligação total com o valor de -49,56 kcal/mol, seguido do ligante E6 com -45,02 kcal/mol e o E9 com -44,86 kcal/mol. Dessa forma a afinidade no sítio decresce na ordem E10>E6>E9. Os resultados de *docking* contrastam com essa ordem obtida, entretanto os valores eram muito próximos e facilmente poderiam sofrer alteração quando se considera outros efeitos do meio em que o sítio ativo se encontra. Os resultados de MM/PBSA apontam que o substituinte OH é desfavorável para o potencial antifúngico de alcaloides 7,7-dimetilaporfínicos com aromaticidade parcial no anel B. As divergências com os resultados de *docking* podem ser explicadas quando se analisam as energias de solvatação ΔG_{SOLV} e a energia livre na fase gás ΔG_{GAS} . E10 possui ΔG_{SOLV} intermediária, em comparação com as demais (E6 = 130,58 kcal/mol, E9 = 146,84 kcal/mol e E10 = 137,09 kcal/mol) e sua ΔG_{GAS} também tem valor intermediário dentre as demais (E6 = -175,6 kcal/mol, E9 = -191,7 kcal/mol e E10 = -186,65 kcal/mol). Apesar de possuir energia de solvatação maior que E6, sua energia em gás é mais negativa e compensa na variação de energia livre total que a aponta como a mais promissora e com maior potencial antifúngico, enquanto E6 aparece como a segunda mais promissora.

A respeito do sítio ativo da acetilcolinesterase, o ligante que apresentou menor energia livre de ligação total foi o ligante E6, entretanto os valores foram muito próximos para os três o que as coloca em pé de igualdade com respeito ao seu potencial bioativo antialzheimer. E6 apresentou energia de -25,84 kcal/mol, enquanto E10 apresentou energia de 25,34 kcal/mol e E9 -25,06 kcal/mol. Dessa forma as três são igualmente promissoras se tratando de inibir a enzima acetilcolinesterase. A ordem de afinidade E6>E10>E9, entretanto com valores tão próximos provavelmente as três se ligam de formas semelhantes a esse sítio. Os resultados de *docking* apontam E9 com o menor potencial antialzheimer, em concordância com os valores de MM/PBSA (Ver seção 4.2.8). Demonstrando que apesar de não interferir de forma muito significativa, a presença de uma hidroxila a mais pode prejudicar a atividade antialzheimer desses alcaloides. Essas discrepâncias nas energias obtidas para E6 e E10 podem ser justificadas pelas energias ΔG_{SOLV} e ΔG_{GAS} . As variações de energias ΔG_{SOLV} previstas são de 26,77 kcal/mol para E6, 21 kcal/mol para E9 e 21,56 kcal/mol para E10, enquanto que as variações ΔG_{GAS} previstas são de -52,61 kcal/mol para E6, -46,06 kcal/mol para E9 e -46,91 kcal/mol para E10. Dessa forma, mesmo E6 apresentando maior solvatação, sua energia na

fase gás é negativa o suficiente para superá-la e superar os demais ligantes, apontando-a com o maior potencial antialzheimer dentre essas três.

4.3. Quanto à presença do anel dióxido metileno nas posições 1 e 2

Para explorar a influência do anel dióxido metileno as moléculas selecionadas foram as moléculas E7 e E8.

4.3.1. Parâmetros geométricos

A estrutura E7, tabela 21 e figura 62, de forma semelhante às demais, apresentou conformação quase planar devido aos anéis A e D, os quais apresentaram algumas distorções em suas ligações. Para A, os valores dos comprimentos de ligação foram de 1,40 Å para C3a-C3b, C2-C3, C1-C1a e C1-C2, de 1,39 Å para C3-C3a e 1,41 Å para C3b-C1a. Para D, os valores foram de 1,39 Å para C7a-C8, C9-C8, C9-C10, 1,38 Å para C10-C11, 1,40 Å para C11-C11a e 1,41 Å para C11a-C7a. Para B, os valores foram de 1,50 Å C3a-C4, 1,52 Å para C4-C5, de 1,46 Å para C5-N6, 1,27 Å para N6-C6a e 1,48 Å para C6a-C3b. Para C, os valores foram de 1,53 Å para C6a-C7 e C7-C7a e 1,48 Å para C1a-C11a.

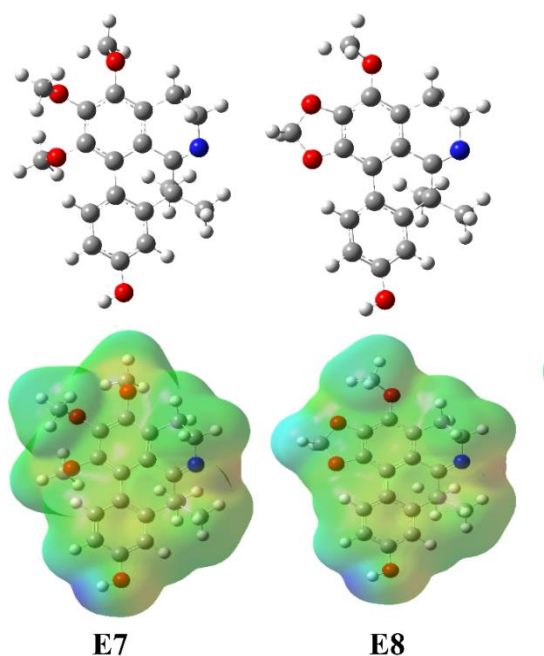


Figura 62. Estruturas otimizadas (em cima) e mapas de potencial eletrostático (em baixo) para as moléculas E7 e E8.

Com relação aos ângulos dos aromáticos de E7, os ângulos apresentaram distorções, com valores para o anel A de 120,88° para C1-C2-C3, de 119,36° para C2-C3-C3a, 119,41° C3-C3a-C3b e de 116,68° para C1-C1a-C3b. Já no anel D, os valores dos ângulos foram de 121,99° para C10-C11-C11a, de 119,47° para C9-C10-C11, de 119,61° para C10-C9-C8, de 121,40° para C9-C8-C7a e 118° para C7a-C11a-C11. Os demais ângulos de E7 podem ser consultados na seção E7 da tabela 3.

Para E8, a conformação apresentada também foi quase planar, conforme as demais, devido à presença dos aromáticos, os quais apresentaram distorções em seus comprimentos de ligação com valores para A de 1,39 Å para C1-C2, C1-C1a e C2-C3, de 1,40 Å para C3-C3a e C3a-C3b e 1,42 Å C3b-C1a. Os valores para D foram de 1,39 Å para C9-C10, C9-C8 e C8-C7a, 1,38 Å para C10-C11, 1,40 Å para C11-C11a e 1,41 Å para C7a-C11a. Para o anel B, as ligações tiveram comprimentos com valores de 1,51 Å para C3a-C4, de 1,52 Å para C4-C5, 1,46 Å para C5-N6, 1,27 Å para N6-C6a e 1,48 Å para C6a-C3b. Para o anel C 1,53 Å para a ligação C6a-C7 e C7-C7a e 1,47 Å para a ligação C1a-C11a.

Com relação aos ângulos de E8, os valores para os anéis aromáticos A e D apresentaram distorções. Para o anel A, foram encontrados os ângulos 122,17° para C1-C2-C3, 116,29° para C2-C3-C3a, 121,00° C3-C3a-C3b, 114,18° C1-C1a-C3b. Para o anel D, foram encontrados os ângulos 118,60° para C7a-C11a-C11, 121,35° para C9-C8-C7a, 119,80° para C10-C9-C8, 119,36° C9-C10-C11 e 121,72° para C10-C11-C11a. Os demais ângulos de E8 podem ser consultados na seção E8 da tabela 3.

Ao observar a tabela 21, pode-se concluir que os diferentes tipos de substituintes e a existência ou não do anel dióxido metileno nas posições 1 e 2 não tem pouca a nenhuma influência nos comprimentos e ângulos de ligação apresentado por alcaloides do tipo 7,7-dimetilaporfínicos.

4.3.2. Mapas de pontencial eletrostático

Para E7 (Figura 62), houve a presença de uma região com potencial positivo sobre o hidrogênio da hidroxila (0,060 a.u. ou 1,666 eV). As regiões com potencial negativo apareceram sobre o nitrogênio (N6= -0,044 a.u. ou -1,221 eV), sobre o oxigênio da hidroxila

(-0,031 a.u. ou -0,860 eV), sobre a região central do anel D (-0,023 a.u. ou -0,638 eV) e sobre os oxigênios das metilas do anel A (em para= -0,027 a.u. ou -0,749 eV; em meta= -0,018 a.u. ou -0,499 eV; e em orto= -0,018 a.u. ou -0,499 eV). A interação mais provável de acontecer para a formação de dímero envolve o hidrogênio da hidroxila e o oxigênio da hidroxila, ou o nitrogênio, uma vez que essa interação caracteriza uma ligação de hidrogênio.

Para E8 (Figura 62), o resultado mostra a presença de potenciais positivos sobre o hidrogênio da hidroxila (0,055 a.u. ou 1,27 eV) e sobre os hidrogênios do anel de cinco membros (0,028 a.u. ou 0,777eV). O resultado mostrou também a presença de potenciais negativos sobre o nitrogênio (N6= -0,046 a.u. ou -1,277eV), sobre o oxigênio da hidroxila (-0,032 a.u. ou -0,888 eV), sobre os oxigênios do anel de cinco membros (-0,013 a.u. ou -0,361 eV) e sobre o oxigênio da metoxila (-0,028 a.u. ou -0,777eV). Nesse caso se ocorrer interação e formação de dímeros, mais provável que seja entre o hidrogênio da hidroxila e o oxigênio da hidroxila.

Os mapas de potencial eletrostático previstos para as estruturas E7 e E8 apresentaram semelhanças entre si, uma vez que pouca coisa muda de uma para outra, o anel dióxido metileno é aberto em E7 dando lugar aos grupos OCH_3 . Os perfis dos seus mapas demonstram que há formação de dímeros do tipo $\text{OH} \cdots \text{OH}$ que influenciam na aparência de seus espectros de infravermelho, conforme visto na seção 4.3.4.

4.3.3. Descritores de reatividade

Os resultados obtidos que demonstram os elementos que compõem os orbitais HOMO/LUMO para as moléculas de E7 e E8, bem como o gap de energia, foram dispostos na figura 63. Os descritores de reatividade estão dispostos na tabela 22 na seção 4.2.3.

Tanto o orbital HOMO quanto o LUMO estão dispostos em quase toda a superfície da estrutura das 3 moléculas, com exceção dos carbonos da metoxilas e das metilas nas duas estruturas.

Pelo gap de energia (4,26 eV para E7 e 4,28 eV para E8), podemos dizer que as moléculas possuem estabilidades muito próximas e reatividades semelhantes. Os valores de dureza próximos de 2,13 eV para E7 e 2,14 eV para E8 confirmam que as duas moléculas

possuem dureza e moleza semelhantes, portanto são polarizáveis e reativas na mesma proporção. Já o potencial químico, de -3,58 eV para E7 e de -3,32 eV para E8, prevê E7 como ligeiramente mais estável.

O índice de eletrofilicidade permite a classificação em forte para valores superiores a 1,5eV, fraco para valores abaixo de 0,8eV e moderado para valores intermediários. Como as duas moléculas apresentaram índices superiores a 1,5eV (3,58 eV para E7 e 3,32 eV) classificando-as como fortes, com um poder significativo para agir como nucleófilos em reação.

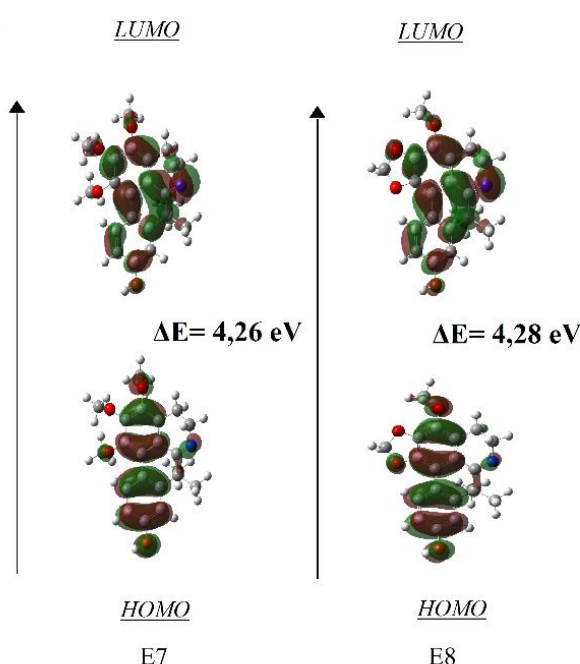


Figura 63. Orbitais HOMO/LUMO e energia para E7 e E8.

4.3.4. Análises de Infravermelho (IV)

A molécula E7, tabela 30 e figura 64, apresenta em seu espectro experimental uma banda larga em 3436 cm^{-1} referente à estiramento OH que no espectro teórico aparece em $3746,41 \text{ cm}^{-1}$ sugerindo que essa estrutura forma dímero envolvendo esse grupo. As bandas experimentais entre $3000\text{-}2900 \text{ cm}^{-1}$ são referentes a estiramentos do tipo CH do anel B (bandas em 2988 cm^{-1} , 2966 cm^{-1} e 2947 cm^{-1} correspondentes às bandas teóricas em $3028,60 \text{ cm}^{-1}$, $2935,58 \text{ cm}^{-1}$ e $2922,63 \text{ cm}^{-1}$). A banda em 1630 cm^{-1} (que corresponde à banda teórica em $1650,47 \text{ cm}^{-1}$) é referente ao estiramento NC no anel B e a banda em 1611 cm^{-1} (banda

teórica em $1619,36\text{ cm}^{-1}$) é referente a estiramentos do tipo CC e ao dobramento do tipo HCC do anel aromático D. As bandas experimentais entre $1000\text{-}1500\text{ cm}^{-1}$ são referentes às vibrações de dobramento do tipo CCC para o anel aromático A (banda em 1576 cm^{-1} no experimental e $1568,07\text{ cm}^{-1}$ no teórico), dobramentos do tipo HCH para as metilas na posição 7 (1463 cm^{-1} e 1339 cm^{-1} no experimental, respectivamente $1481,86\text{ cm}^{-1}$ e $1391,21\text{ cm}^{-1}$ no teórico) e dobramento HCH do anel B (1416 cm^{-1} e 1355 cm^{-1} no experimental, $1464,05\text{ cm}^{-1}$ e $1449,65\text{ cm}^{-1}$ no teórico). As bandas entre $400\text{-}1100\text{ cm}^{-1}$ são relativas às vibrações de torção do tipo HCNC e HCCC do anel B (banda em 1095 cm^{-1} que corresponde à banda $1175,27\text{ cm}^{-1}$), do tipo HCCC e HOCC para o anel D (864 cm^{-1} e 480 cm^{-1} no experimental, $874,86\text{ cm}^{-1}$ e $346,86\text{ cm}^{-1}$ no teórico).

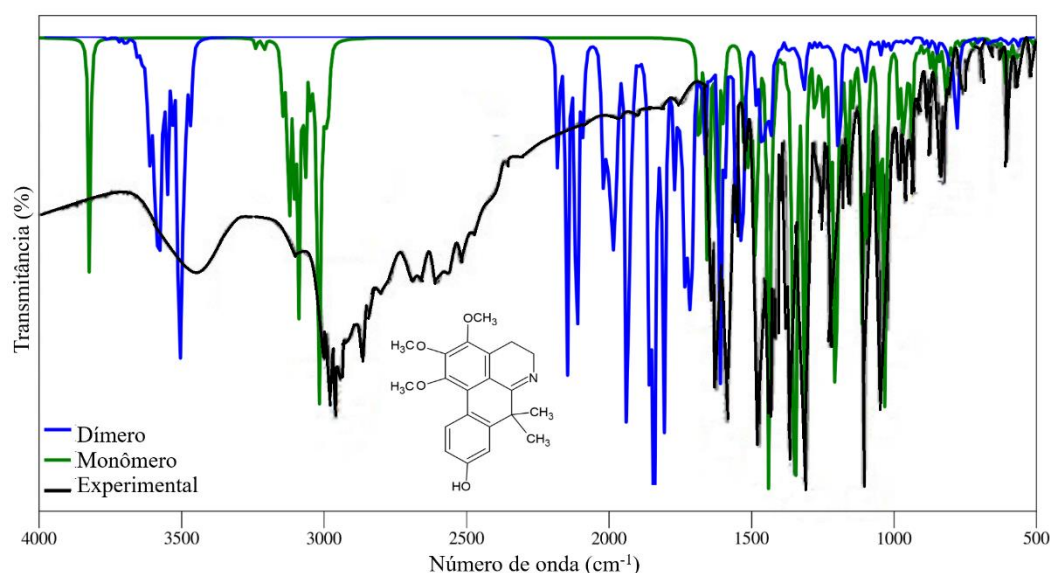


Figura 64. Espectro teórico de infravermelho para o monômero (verde) e o dímero (azul) calculado para a molécula E7 em comparação com o espectro experimental (preto).

Tabela 30. Atribuições de bandas de infravermelho obtidas usando DFT/B3LYP/6-311G (2d,p) em comparação com IR sólido e PED para E7.

IR sólido	IR calculado (sem escala)	IR calculado (com escala)	PED
3436	3822,87	3746,41	STRE O-H (100%)
	3682,23 (Dímero)	3608,58 (Dímero)	STRETCH (100%)
-	3238,19	3173,43	STRE C11-H (99%)
-	3210,9	3146,68	STRE C8-H (99%)
-	3146,25	3083,33	STRE C10-H (99%)
-	3131,89	3069,25	STRE C _{metila} -H (84%) + STRE C _{metila} -H (10%)
-	3123,94	3061,46	STRE C _{metoxila} -H (22%) + STRE C _{metoxila} -H (76%)

-	3122,85	3060,39	STRE C _{metoxila} -H (10%) + STRE C _{metoxila} -H (83%)
-	3121,34	3058,91	STRE C _{metoxila} -H (15%) + STRE C _{metoxila} -H (81%)
-	3106,11	3043,99	STRE C _{metila} -H (40%) + STRE C _{metila} -H (43%) + STRE C _{metila} -H (11%)
2988	3090,41	3028,60	STRE C4-H (97%)
-	3066,57	3005,24	STRE C5-H (96%)
-	3045,4	2984,49	STRE C _{metila} -H (14%) + STRE C _{metila} -H (47%) + STRE C _{metila} -H (38%)
2966	2995,49	2935,58	STRE C5-H (40%) + STRE C4-H (54%)
2947	2982,28	2922,63	STRE C5-H (56%) + STRE C4-H (42%)
1630	1684,15	1650,47	STRE N6-C6a (76%)
1611	1652,41	1619,36	STRE C8-C9 (18%) + STRE C9-C10 (12%) + STRE C10-C11 (20%) + BEND H-C8-C7a (11%)
1576	1600,07	1568,07	BEND C3a-C3-C2 (17%) + STRE C3b-C1a (24%)
1463	1512,1	1481,86	BEND HCH (21%) + BEND HCH (20%) + BEND HCH (13%)
1416	1493,93	1464,05	BEND H-C5-H (80%)
1355	1479,23	1449,65	BEND H-C4-H (42%)
1339	1419,6	1391,21	BEND H-C _{metila} -H (20%) + BEND H-C _{metila} -H (28%) + BEND H-C _{metila} -H (24%)
1297	1376,93	1349,39	STRE C5-C4 (11%) + BEND H-C5-N6 (21%) + TORS H-C5-N6-C6a (19%)
1141	1204,63	1180,54	STRE C8-C9 (17%) + BEND H-O-C9 (41%) + BEND H-C10-C11 (13%)
1095	1199,26	1175,27	BEND H-C5-N6 (10%) + BEND H-C4-C5 (25%) + TORS H-C4-N6-C6a (10%) + TORS H-C4-C3a-C3b (11%) + TORS H-C5-C4-C3a (16%)
864	892,71	874,86	TORS H-C8-C9-C10 (61%)
480	353,94	346,86	TORS H-O-C9-C10 (90%)

Para a molécula E8, tabela 31 e figura 65, o espectro experimental apresenta uma banda larga em 3432 cm⁻¹ relacionada à vibração de estiramento para o grupo OH na posição 9, essa banda aparece no espectro teórico calculado em 3747,85 cm⁻¹ levando a inferir que há formação de dímeros envolvendo esse grupo. As bandas entre 1600-3000 cm⁻¹ são relacionadas a estiramentos CH para a metoxila (banda experimental 2996 cm⁻¹, banda teórica 2963,14 cm⁻¹), estiramentos CH para o anel B (banda experimental 2946 cm⁻¹, banda teórica 2935,83 cm⁻¹) e ao estiramento NC no anel B (banda em 1603 cm⁻¹ no experimental e 1653,14 cm⁻¹ no teórico). As bandas entre 1500-1000 cm⁻¹ estão relacionadas a dobramentos do tipo HCH das metilas na posição 7 e para ligações HCH no anel B (bandas experimentais em 1508 cm⁻¹, 1457 cm⁻¹, 1423 cm⁻¹, 1387 cm⁻¹, 1332 cm⁻¹ e 1062 cm⁻¹ que são referentes às bandas teóricas em 1515,14 cm⁻¹, 1475,64 cm⁻¹, 1462,13 cm⁻¹, 1461,32 cm⁻¹, 1450,16 cm⁻¹ e 1149,45 cm⁻¹), também são referentes a dobramentos do tipo HCO e HCOC (banda experimental em 1209 cm⁻¹, banda teórica em 1199,71 cm⁻¹). As bandas entre 400-1000 cm⁻¹ são relacionadas a torções do tipo HCCC (banda em 987 cm⁻¹, 820 cm⁻¹ no experimental e

1009,56 cm^{-1} e 803,20 no espectro teórico) e do tipo HOCC (banda experimental em 490 cm^{-1} , 342,22 cm^{-1} no teórico).

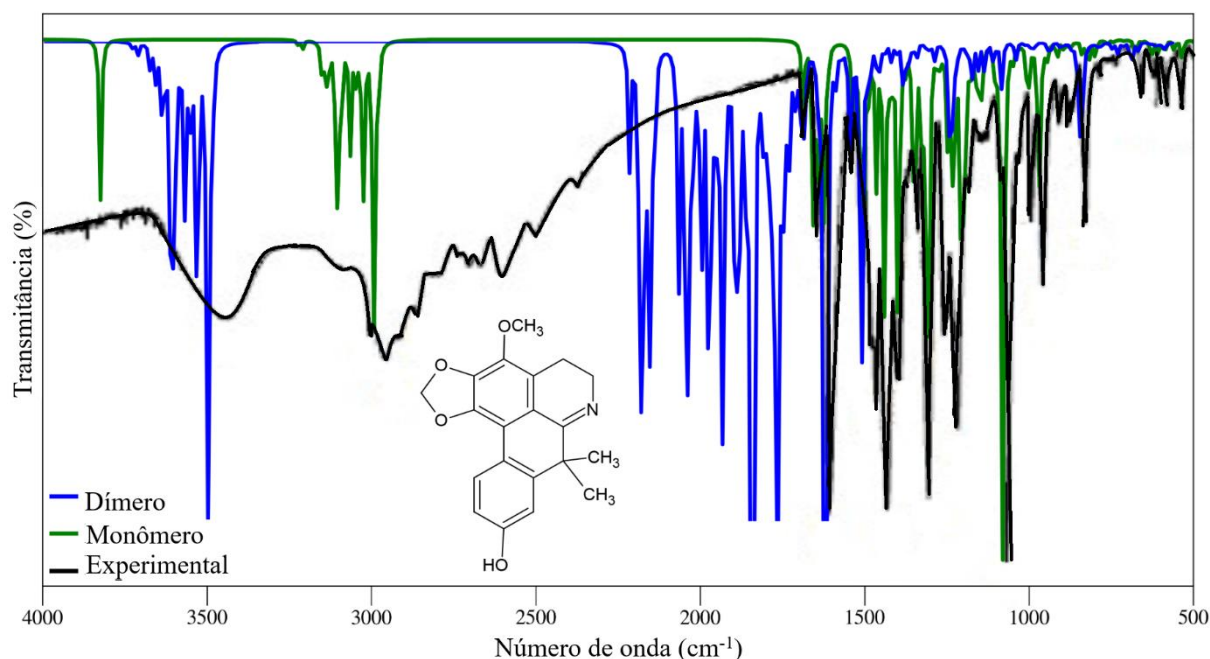


Figura 65. Espectro teórico de infravermelho para o monômero (verde) e o dímero (azul) calculado para a molécula E8 em comparação com o espectro experimental (preto).

Tabela 31. Atribuições de bandas de infravermelho obtidas usando DFT/B3LYP/6-311G (2d,p) em comparação com IR sólido e PED para E8.

IR sólido	IR calculado (sem escala)	IR calculado (com escala)	PED
3432	3824,34	3747,85	STRE O-H (100%)
	3224,47	3159,98	STRE C11-H (98%)
-	3209,68	3145,49	STRE C8-H (99%)
-	3148,67	3085,70	STRE C10-H (98%)
-	3135,28	3072,57	STRE C _{metila} -H (86%)
-	3131,81	3069,17	STRE C _{metoxila} -H (73%) + STRE C _{metoxila} -H (25%)
-	3107,46	3045,31	STRE C-H (94%)
-	3105,67	3043,56	STRE C _{metila} -H (41%) + STRE C _{metila} -H (43%)
-	3102,68	3040,63	STRE C _{metila} -H (64%) + STRE C _{metila} -H (13%) + STRE C _{metila} -H (10%)
-	3100,58	3038,57	STRE C _{metoxila} -H (13%) + STRE C _{metoxila} -H (30%) + STRE C _{metoxila} -H (56%)
-	3095,95	3034,03	STRE C _{metila} -H (47%) + STRE C _{metila} -H (49%)
-	3088,86	3027,08	STRE C4-H (97%)
-	3064,34	3003,05	STRE C5-H (96%)
2996	3023,61	2963,14	STRE C _{metoxila} -H (13%) + STRE C _{metoxila} -H (68%) + STRE C _{metoxila} -H (18%)
2946	2995,74	2935,83	STRE C4-H (20%) + STRE C5-H (75%)
2854	2991,86	2932,02	STRE C-H (94%)

1603	1686,88	1653,14	STRE N6-C6a (59%)
1508	1546,06	1515,14	BEND H-C _{metila} -H (88%)
1457	1505,76	1475,64	BEND H-C _{metila} -H (29%) + BEND H-C _{metila} -H (18%) + BEND H-C _{metila} -H (10%) + BEND H-C _{metila} -H (14%)
1423	1491,97	1462,13	BEND H-C5-H (69%)
1387	1491,14	1461,32	BEND H-C _{metila} -H (25%) + BEND H-C5-H (10%) + BEND H-C _{metila} -H (12%) + BEND H-C-H (11%)
1332	1479,76	1450,16	BEND H-C4-H (76%)
1253	1376,98	1349,44	STRE C4-C5 (10%) + BEND H-C5-N6 (17%) + TORS H-C5-N6-C6a (13%) + TORS H-C5-C4-C3a (14%)
1209	1224,19	1199,71	BEND H-C-O2 (51%) + TORS H-C-O3-C (27%)
-	1204,39	1180,30	STRE C8-C9 (13%) + BEND H-O1-C9 (36%) + BEND H-C8-C9 (12%)
-	1202,34	1178,29	BEND H-C5-N6 (12%) + BEND H-C5-C4 (24%) + TORS H-C5-N6-C6a (10%) + TORS H-C5-C4-C3a (11%)
1062	1172,91	1149,45	BEND H-C _{metoxila} -H (12%) + BEND H-C _{metoxila} -H (12%) + TORS H-C _{metoxila} -O4-C3 (28%) + TORS H-C _{metoxila} -O4-C3 (17%) + TORS H-C _{metoxila} -O4-C3 (16%)
-	1150,74	1127,73	BEND H-C-O2 (33%) + TORS H-C-O3-C2 (28%) + TORS C-O3-C2-C3 (12%)
-	1075,7	1054,19	TORS C6a-N6-C5-C4 (10%) + OUT C5-C4-C3a-C3b (11%)
-	1047,96	1027,00	STRE N6-C5 (32%) + TORS H-C5-C4-C3a (10%)
987	1030,16	1009,56	TORS H-C _{metila} -C7-C _{metila} (20%) + TORS H-C _{metila} -C7- C _{metila} (24%)
820	819,59	803,20	TORS H-C10-C11-C11a (45%)
490	349,2	342,22	TORS H-O1-C9-C8 (88%)

4.3.5. Análises de ultravioleta visível (UV-Vis)

O espectro experimental para E7 (Figura 66) apresentou bandas em 204 nm, 248 nm, 268 nm e 361 nm, que correspondem às bandas teóricas calculadas 187,43 nm (força do oscilador $f = 0,2931$), 263,90 ($f = 0,3802$) e 340,88 nm ($f = 0,1511$). As transições contribuintes relativas aos máximos de absorção calculados são do tipo HOMO-8→LUMO+1 (36%), HOMO-6→LUMO+1 (6%), HOMO-5→LUMO+2 (6%), HOMO-3→LUMO+2 (18%), HOMO-1→LUMO+5 (18%), HOMO→LUMO+3 (4%) e HOMO→LUMO+8 (11%) para a banda de absorção 187,43 nm (204 nm no experimental); HOMO-3→LUMO (23%), HOMO-2→LUMO (5%), HOMO-1→LUMO (16%), HOMO→LUMO+1 (26%) e HOMO→LUMO+2 (29%) para banda 263,90 nm (268 nm no experimental); HOMO→LUMO (97%) e HOMO→LUMO+1 (3%) para a banda de absorção em 340,88 nm (361 nm no experimental).

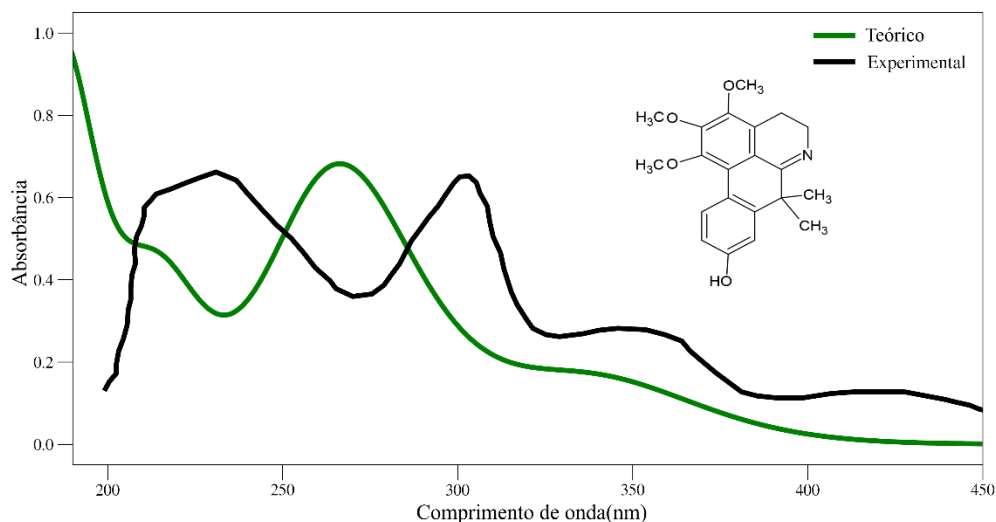


Figura 66. Espectro de UV-Vis calculado para a molécula E7 (verde) em comparação com o experimental (preto).

O espectro experimental de E8 (Figura 67) apresentou bandas próximas de 205nm, 257nm, 303 nm e 352 nm, que dizem respeito às bandas do espectro teórico calculado 201,66 nm ($f = 0,2444$), 263,46 nm ($f = 0,2829$), 273,84 nm ($f = 0,2269$) e 342,85 nm ($f = 0,1517$). Essas bandas correspondem à contribuições de transições do tipo HOMO-4→LUMO+2 (14%), HOMO-3→LUMO+2 (3%), HOMO-1→LUMO+3 (36%), HOMO→LUMO+4 (40%) e HOMO→LUMO+6 (6%) para a banda de absorção calculada 201,66 nm (205nm no experimental); HOMO-4→LUMO (15%), HOMO-1→LUMO (4%), HOMO→LUMO+1 (25%) e HOMO→LUMO+2 (57%) para a banda de absorção 263,46 nm (257 nm no experimental); HOMO-3→LUMO (5%), HOMO-1→LUMO+1 (89%), HOMO→LUMO (4%) e HOMO→LUMO+1 (2%) para 273,84 nm (303nm no experimental); HOMO-1→LUMO (3%), HOMO-1→LUMO+1 (3%), HOMO→LUMO (90%) e HOMO→LUMO+1 (3%) para 342,85 nm (352 nm no experimental).

Com relação dos perfis dos espectros de ultravioleta obtidos para E7 e E8, nota-se pouca diferença de uma para outra, os picos que aparecem em um aparecem em outro, isso confirma o que foi dito na seção 4.1.5, dessa forma, tanto os substituintes quanto a presença ou ausência do anel dióxido têm pouca a nenhuma influência em seus espectros.

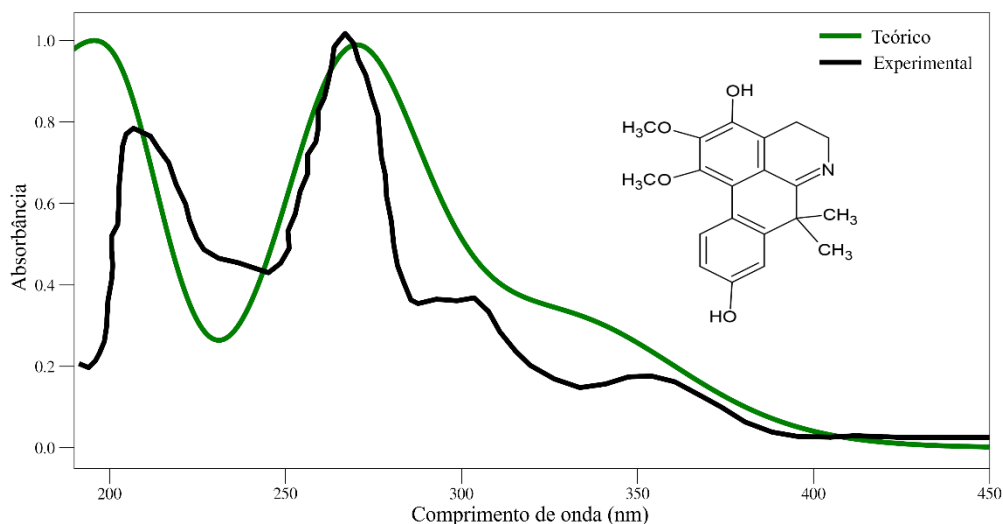


Figura 67. Espectro de UV-Vis calculado para a molécula E8 (verde) em comparação com o experimental (preto).

4.3.6. Análises de NBO (Natural Bond Orbital)

Nas tabelas 32 e 33 é possível consultar todas as hiperconjugações com valores acima de 5 kcal/mol obtidas nos outputs dos cálculos realizados usando o DFT com conjunto de bases 6-311G(2d,p) e funcional de correlação eletrônica B3LYP para as moléculas E7 e E8.

Em E7, tabela 32, os resultados dos orbitais de ligação naturais indicam interações do altamente energéticas, em comparação às demais, do tipo $\pi^* \rightarrow \pi^*$ em C9-C10 $\rightarrow$ C11-C11a (271,13 kcal/mol), C9-C10 $\rightarrow$ C7a-C8 (199,84 kcal/mol), C2-C3 $\rightarrow$ C3a-C3b (176,05 kcal/mol) e C1-C2 $\rightarrow$ C11-C11a (183,37 kcal/mol) que diz respeito às ligações existentes nos anéis aromáticos A e D. Há a indicação de interações do $\pi \rightarrow \pi^*$ com valores acima de 20 kcal/mol, como C11-C11a $\rightarrow$ C7a-C8 (23,25 kcal/mol), C9-C10 $\rightarrow$ C11-C11a (23,70 kcal/mol), C7a-C8 $\rightarrow$ C9-C10 (24,24 kcal/mol), C2-C3 $\rightarrow$ C3a-C3b (20,82 kcal/mol), C1-C2 $\rightarrow$ C2-C3 (21,84 kcal/mol), C3a-C3b $\rightarrow$ C2-C3 (21,13 kcal/mol) e C3a-C3b $\rightarrow$ C1-C1a (20,53 kcal/mol). E a interação com energia acima de 20 kcal/mol é referente ao tipo $n \rightarrow \pi^*$ de O4 $\rightarrow$ C9-C10 (28,60 kcal/mol), no anel D.

Tabela 32. Resultados de NBO para E7.

Donor (i)	Type	Acceptor (j)	Type	E(j) - E(i) a.u.	E(2) kcal/mol
C11 - C11a	σ	C7a - C 11a	σ^*	1.25	5.03

C11 - C11a	π	C9 - C10	π^*	0.27	17.59
C11 - C11a	π	C7a - C8	π^*	0.29	23.25
C11 - C11a	π	C1 - C1a	π^*	0.27	15.71
C9 - C10	π	C11 - C11a	π^*	0.30	23.70
C9 - C10	π	C7a - C8	π^*	0.30	15.76
C7a - C8	π	C11 - C11a	π^*	0.29	15.92
C7a - C8	π	C9 - C10	π^*	0.27	24.24
C8 - H	σ	C7a - C 11a	σ^*	1.08	5.09
C7 - C6a	σ	N6 - C5	σ^*	0.97	5.09
C2 - C3	σ	C3 - C3a	σ^*	1.29	5.19
C2 - C3	π	C1 - C1a	π^*	0.30	19.64
C2 - C3	π	C3a - C3b	π^*	0.31	20.82
C1 - C2	π	C11 - C11a	π^*	0.30	10.69
C1 - C2	π	C2 - C3	π^*	0.28	21.84
C1 - C2	π	C3a - C3b	π^*	0.30	18.87
C1a - C3b	σ	C3a - C3b	σ^*	1.26	5.20
C3a - C3b	σ	C1a - C3b	σ^*	1.26	5.12
C3a - C3b	π	C2 - C3	π^*	0.27	21.13
C3a - C3b	π	C1 - C1a	π^*	0.28	20.53
C3a - C3b	π	C6a - N6	π^*	0.30	15.48
C6a - N6	π	C3a - C3b	π^*	0.35	6.16
N6 - C5	σ	C7 - C6a	σ^*	1.10	6.82
O1	LP (1)	C2 - C3	σ^*	1.06	5.95
O1	LP (2)	C2 - C3	π^*	0.38	7.24
O1	LP (2)	C3 - C3a	σ^*	0.95	5.51
O1	LP (2)	Cmetoxila - H	σ^*	0.75	5.82
O3	LP (2)	C1 - C1a	σ^*	0.92	6.94
O3	LP (2)	Cmetoxila - H	σ^*	0.74	5.94
O2	LP (1)	C2 - C3	π^*	0.56	5.03
O2	LP (2)	C2 - C3	σ^*	0.90	7.58
O2	LP (2)	Cmetoxila - H	σ^*	0.73	5.92
N6	LP (1)	C6a	RY*(1)	1.22	5.71
N6	LP (1)	C3b - C6a	σ^*	0.81	14.32
O4	LP (1)	C9 - C10	σ^*	1.17	6.27
O4	LP (2)	C9 - C10	π^*	0.35	28.60
C9 - C10	π^*	C11 - C11a	π^*	0.01	271.13
C9 - C10	π^*	C7a - C8	π^*	0.02	199.84
C2 - C3	π^*	C3a - C3b	π^*	0.02	176.05
C1 - C2	π^*	C11 - C11a	π^*	0.01	183.37
C1 - C2	π^*	C3a - C3b	π^*	0.01	246.31

Na estrutura E8, tabela 33, estão previstas interações do tipo $\pi^* \rightarrow \pi^*$ com energias acima de 100 kcal/mol em C9-C10 $\rightarrow$ C11-C11a (272,26 kcal/mol), C9-C10 $\rightarrow$ C7a-C8 (190,1 kcal/mol),

C2-C3→C1-C1a (286,56 kcal/mol), C2-C3→C3a-C3b (131,06 kcal/mol), C1-C1a→C11-C11a (221,49 kcal/mol) e C1-C1a→C3a-C3b (226,75 kcal/mol). Estão previstas ainda, deslocalizações do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$ com energias superiores a 20 kcal/mol referentes a C11-C11a-C7a-C8 (22,89 kcal/mol), C9-C10→C11-C11a (23,28 kcal/mol), C7a-C8→C9-C10 (24,24 kcal/mol) e C1-C1a→C2-C3 (20,65 kcal/mol). E interações do tipo $n \rightarrow \pi^*$ em O3→C2-C3 (21,22 kcal/mol), O1→C1-C1a (23,05 kcal/mol) e O2→C2-C3 (23,93 kcal/mol) referente ao anel dióxido metileno nas posições 1 e 2.

Em conformidade com os resultados obtidos para as outras moléculas (ver seção 4.1.6 e 4.2.6) os tipos de hiperconjugação observadas na molécula que possui o anel dióxido metileno são os mesmos previstos para a molécula que não possui anel, isso pode ser explicado pelo fato de que no lugar do anel há a presença de dois grupos OCH₃ que também possuem pares de elétrons livres e resultam na formação de hiperconjugações do tipo $n \rightarrow \sigma^*$.

Tabela 33. Resultados de NBO para E8.

Donor NBO (i)	Type	Acceptor NBO (j)	Type	E(j)-E(i) a.u.	E(2) kcal/mol
C 11- C11a	σ	C7a- C11a	σ^*	1,26	5,16
C 11- C11a	π	C9- C10	π^*	0,27	17,77
C 11- C11a	π	C7a- C8	π^*	0,29	22,89
C 11- C11a	π	C1 - C1a	π^*	0,27	16,32
C9 - C10	π	C11- C11a	π^*	0,3	23,28
C9 - C10	π	C7a- C8	π^*	0,3	15,76
C7a - C8	π	C11- C11a	π^*	0,29	16,44
C7a - C8	π	C9- C10	π^*	0,27	24,24
C8 - H	σ	C7a - C11a	σ^*	1,08	5,02
C7 - C6a	σ	N6 - C5	σ^*	0,97	5,13
C2 - C3	σ	C3 - C3a	σ^*	1,29	5,02
C2 - C3	σ	C1 - C2	σ^*	1,27	5,18
C2 - C3	π	C1 - C1a	π^*	0,31	19,85
C2 - C3	π	C3a - C3b	π^*	0,32	18,73
C3 - C3a	σ	O2 - C2	σ^*	1,01	5,95
C1 - C2	σ	C2 - C3	σ^*	1,27	5,67
C1 - C2	σ	C1 - C1a	σ^*	1,3	6,39
C1 - C1a	σ	C2 - C1	σ^*	1,25	5,42
C1 - C1a	π	C11- C11a	π^*	0,31	11,25
C1 - C1a	π	C2 - C3	π^*	0,28	20,65
C1 - C1a	π	C3a - C3b	π^*	0,31	18,11
C 15 - C 16	σ	O1 - C1	σ^*	0,98	7,05

C3a - C3b	π	C2 - C3	π^*	0,26	19,16
C3a - C3b	π	C1 - C1a	π^*	0,28	18,21
C3a - C3b	π	C6a - N6	π^*	0,3	15,84
C6a - N6	π	C3a - C3b	π^*	0,35	6,48
O3	LP (1)	C2 - C3	σ^*	1,09	7,43
O3	LP (2)	Cmetoxi - H	σ^*	0,71	5,21
O3	LP (2)	C2 - C3	π^*	0,35	21,22
O1	LP (2)	C1 - C1a	π^*	0,37	23,05
O2	LP (2)	Cdioxi - H	σ^*	0,7	6,15
O2	LP (2)	C2 - C3	π^*	0,36	23,92
N6	LP (1)	C6a	RY (1)	1,22	5,68
N6	LP (1)	C6a - C3b	σ^*	0,81	14,23
O4	LP (1)	C9- C10	σ^*	1,17	6,25
O4	LP (2)	C9- C10	π^*	0,35	28,48
C9 - C10	π^*	C11- C11a	π^*	0,01	272,26
C9 - C10	π^*	C7a- C8	π^*	0,02	190,1
C2 - C3	π^*	C1 - C1a	π^*	0,01	286,56
C2 - C3	π^*	C3a - C3b	π^*	0,03	131,06
C1 - C1a	π^*	C11- C11a	π^*	0,01	221,49
C1 - C1a	π^*	C3a - C3b	π^*	0,01	226,75

4.3.7. Análises de efeitos ópticos não lineares (NLO)

Para E7 (Tabela 34) o componente dipolar que apresentou maior valor foi o $\mu_x = 0,65106$ D e o momento dipolar total é $\mu_{total} = 1,3970$ D. A polarizabilidade média calculada, α apresentou valor igual a $3,96032 \times 10^{-23}$ esu e a anisotropia da polarizabilidade, $\Delta\alpha_{total}$, um valor igual a $7,18464 \times 10^{-23}$ esu. O valor da hiperpolarizabilidade de primeira ordem calculado, $\beta = 7,96219 \times 10^{-30}$ esu, aproximadamente 40 vezes o valor da ureia.

Tabela 34. Propriedades não lineares ópticas para E7 e E8.

Dipolo, D	Polarizabilidade, a.u.	Hyperpolarizabilidade, a.u.
E7		
$\mu_x = 0,651056006$	$\alpha_{xx} = 347,740894$	$\beta_{xxx} = -817,934421$
$\mu_y = -1,18264298$	$\alpha_{xy} = 12,8205167$	$\beta_{xxy} = 301,78916$
$\mu_z = 0,359483571$	$\alpha_{yy} = 291,044184$	$\beta_{xyy} = -49,5047176$
$\mu_{total} = 1,39704931$	$\alpha_{xz} = 1,67070515$	$\beta_{yyy} = 48,692817$
	$\alpha_{yz} = 2,79572814$	$\beta_{xxz} = 90,4411703$
	$\alpha_{zz} = 162,899717$	$\beta_{xyz} = -15,7998597$
	$\alpha_{total} = 3,96032 \times 10^{-23}$ esu	$\beta_{yyz} = 12,5401099$
	$\Delta\alpha_{total} = 7,18464 \times 10^{-23}$ esu	$\beta_{xzz} = 57,3989831$
		$\beta_{yzz} = 21,1970017$

		$\beta_{zzz} = 68,2256507$
		$\beta_{total} = 7,96219 \times 10^{-30} \text{esu}$
E8		
$\mu_x = 0,823713757$	$\alpha_{xx} = 337,61001$	$\beta_{xxx} = 468,5342$
$\mu_y = -1,58468666$	$\alpha_{xy} = 9,18693989$	$\beta_{xxy} = 272,935191$
$\mu_z = -570,123755$	$\alpha_{yy} = 279,408411$	$\beta_{xyy} = -170,522782$
$\mu_{total} = 570,1265524$	$\alpha_{xz} = 1,16576807$	$\beta_{yyy} = 239,904708$
	$\alpha_{yz} = -0,444273688$	$\beta_{xxz} = -3,34243929$
	$\alpha_{zz} = 142,878923$	$\beta_{xyz} = -5,17874216$
	$\alpha_{total} = 3,75389 \times 10^{-23} \text{esu}$	$\beta_{yyz} = 411,493529$
	$\Delta\alpha_{total} = 6,73122 \times 10^{-23} \text{esu}$	$\beta_{xzz} = 42,9762998$
		$\beta_{yzz} = 0,731256232$
		$\beta_{zzz} = 21,4072567$
		$\beta_{total} = 6,49104 \times 10^{-30} \text{esu}$

Para E8, tabela 34, o componente dipolar que apresentou maior valor foi o $\mu_x = 0,8237\text{D}$ e o momento dipolar total é $\mu_{total} = 570,126 \text{ D}$, sendo entre as dez a que apresentou maior mometo dipolo. A polarizabilidade média calculada, α apresentou valor igual a $3,75389 \times 10^{-23} \text{esu}$ e a anisotropia da polarizabilidade, $\Delta\alpha_{total}$, um valor igual a $6,73122 \times 10^{-23} \text{esu}$. O valor da hiperpolarizabilidade de primeira ordem calculado, $\beta = 6,49104 \times 10^{-30} \text{esu}$, aproximadamente 32 vezes o valor da ureia.

Assim, pode-se dizer que no caso de alcaloides 7,7-dimetilaporfínicos com aromaticidade parcial no anel B, moléculas que não apresentam o anel dióxido metileno na posição 1 e 2 tem uma possibilidade maior de apresentarem alguma aplicabilidade no desenvolvimento de tecnologias que fazem uso de materiais ópticos não lineares.

4.3.8. Resultados de *docking* molecular

No sitio ativo da enzima *Candida albicans* dihidrofolato redutase, dentre E7 e E8, o ligante E8 apresentou a melhor afinidade, com energia de $-9,6 \text{ kcal/mol}$, enquanto o ligante padrão apresentou energia de $-11,2 \text{ kcal/mol}$. E7 apresentou energia de $-8,9 \text{ kcal/mol}$, de forma que a afinidade decresce na ordem $E8 > E7$.

O ligante E8 possui anel dioxido metileno em sua estrutura, enquanto E7 não possui. Dessa forma, e conforme foi visto nos resultados anteriores expressados em 4.1.8, o alcaloide 7,7-dimetilaporfínico com aromaticidade parcial no anel B tende a ter potenciais

antifúngica, anticâncer, antialzheimer e antiviral favorecidos se possuir o anel dióxido metileno nas posições 1 e 2. Isso é evidenciado nas energias expressas na tabela 16.

As interações expressadas por E8 no sítio da *C. albicans* são interações fortes do tipo ligação de hidrogênio convencional envolvendo o oxigênio do anel metilenodioxi e o resíduo ALA B:11, e envolvendo o oxigênio da metoxila do anel A com o resíduo TYR B:118; interações do tipo pi-pi e pi ânion envolvendo os elétrons pi do anel D e o resíduo PHE B:36, e envolvendo os elétrons pi do anel A e o resíduo MET B:25; e interações fracas do tipo alquil envolvendo os carbonos das metilas e os resíduos ILE (B:112 e B:62) e pi-alquil envolvendo os elétrons pi do anel D e o resíduo ILE B:33. As interações para E7 e E8 podem ser consultadas nas figuras 68 e 69.

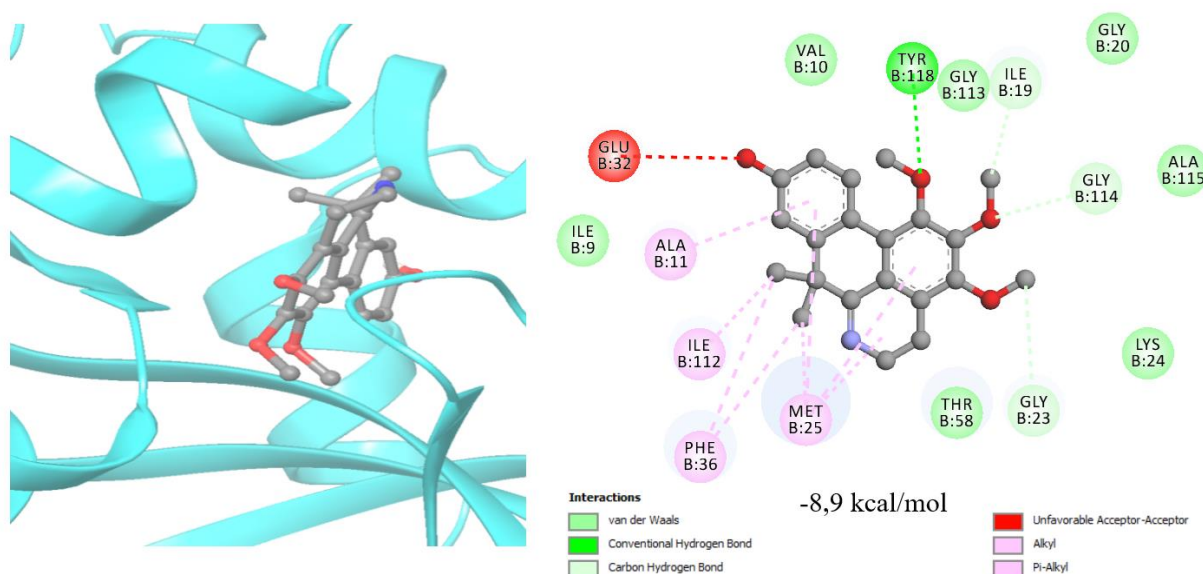


Figura 68. Docking e interações da molécula E7 no sítio ativo da *C. albicans* dihidrofolato redutase.

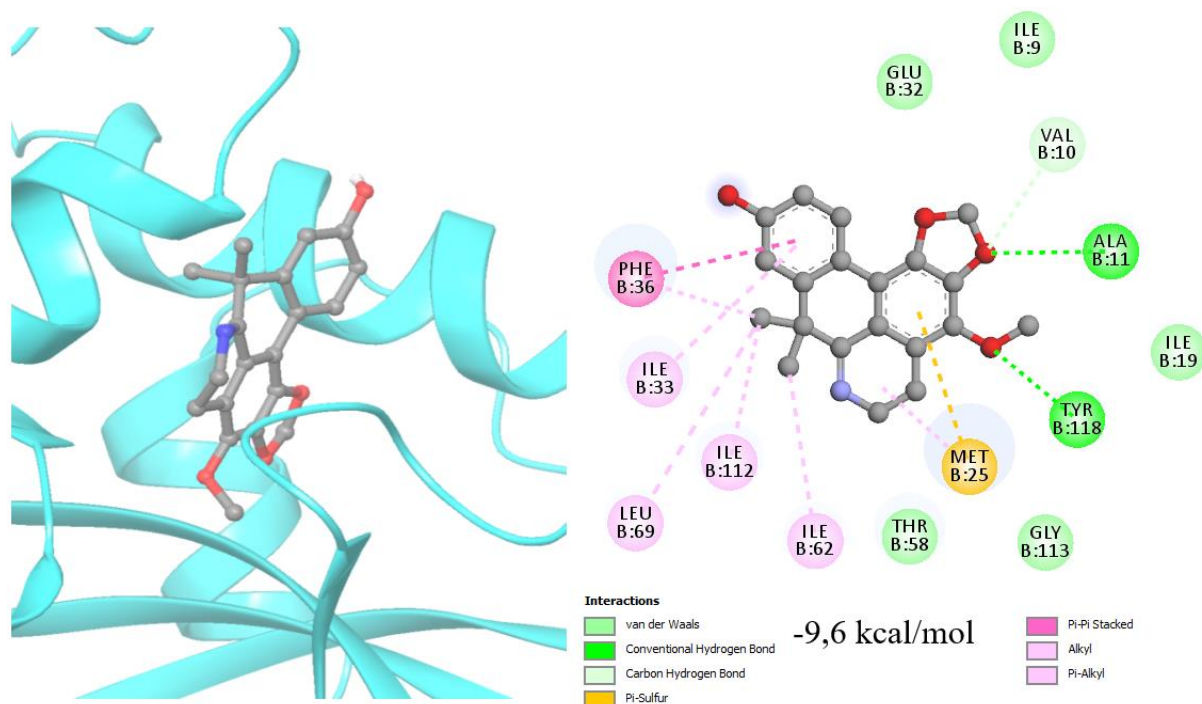


Figura 69. Docking e interações da molécula E8 no sítio ativo da *C. albicans* dihidrofolato redutase.

O ligante com o melhor potencial anticâncer entre E7 e E8 também foi o E8, com energia de -9,4 kcal/mol enquanto que o padrão apresentou energia de -10,5 kcal/mol. E7 apresentou energia livre de ligação de -8,8 kcal/mol, apesar de apresentar um menor valor em relação a E8, essa energia é um indicativo de que ambas as moléculas possuem um bom potencial inibitório para a enzima.

As interações apresentadas por E8 no sítio da topo-I DNA foram interações fortes do tipo ligação de hidrogênio convencional envolvendo o hidrogênio da hidroxila e a função nitrogenada do DNA DA D:113, e envolvendo o oxigênio da metoxila no anel A e o resíduo TRP A:416; interações fracas do tipo ligação de carbono-hidrogênio envolvendo o carbono da metoxila no anel A e o resíduo GLU A:356, do tipo pi-alkil envolvendo os elétrons pi do anel A e o resíduo LYS A:425, e tipo alkyl envolvendo as metilas na posição 7 e a função nitrogenada do DNA DA D:113, e do tipo van der Waals envolvendo o anel B com a base nitrogenada do DNA DC D:112.

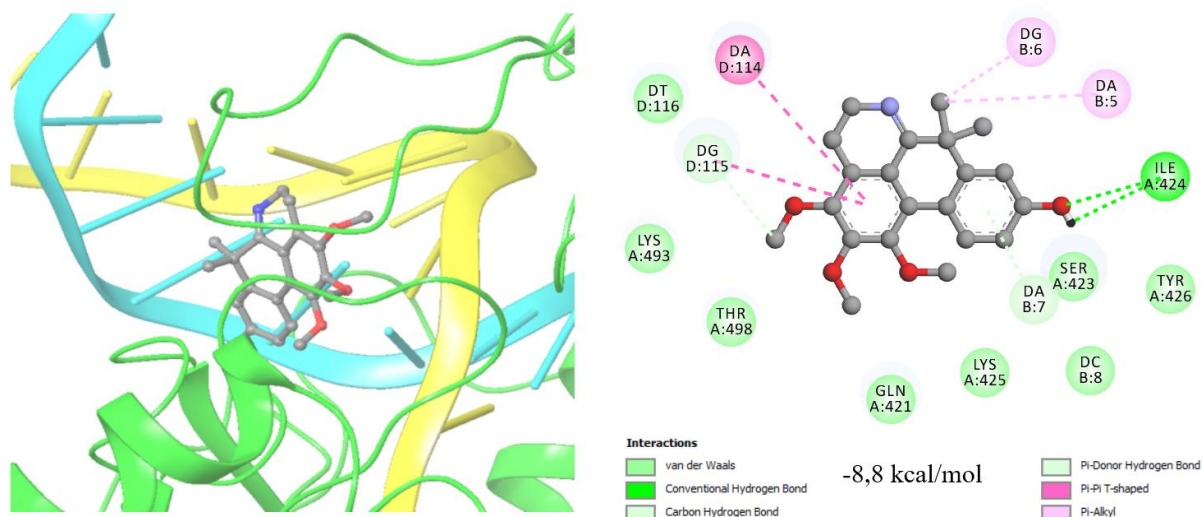


Figura 70. Docking e interações da molécula E7 no sítio ativo da Topoisomerase I-DNA humana.

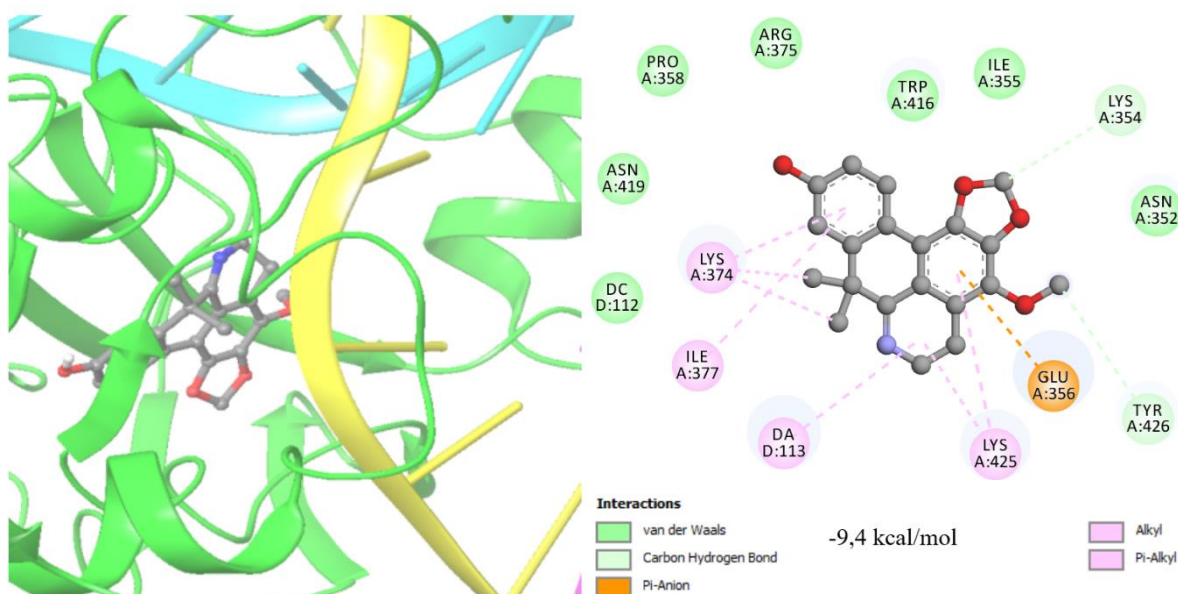


Figura 71. Docking e interações da molécula E8 no sítio ativo da Topoisomerase I-DNA humana.

O ligante E8 apresentou melhor potencial bioativo no sítio da acetilcolinesterase em comparação com E7, com energia livre de ligação de -10,5 kcal/mol enquanto que E7 apresentou uma energia de -9,7 kcal/mol, valores bastante promissores levando em consideração que o ligante padrão apresentou energia de -6,7 kcal/mol.

As interações que favorecem a energia livre de E8 no sítio são fortes do tipo ligação de hidrogênio convencional envolvendo o oxigênio do anel metilenodioxí e o resíduo SER A:122 e pi-ânion envolvendo os elétrons pi do anel A e o resíduo ASP A:72; interações fracas do

tipo pi-pi envolvendo os anéis A e D e os resíduos TYR A:121 e TRP A:84, do tipo pi-alkyl envolvendo os elétrons pi do anel B e os resíduos PHE A:331 e TYR A:334, do tipo alquil e pi-sigma envolvendo os carbonos das metilas na posição 7 e os resíduos HIS A:440, TRP A:84 e PHE A:330. As interações podem ser consultadas nas figuras 72 e 73.

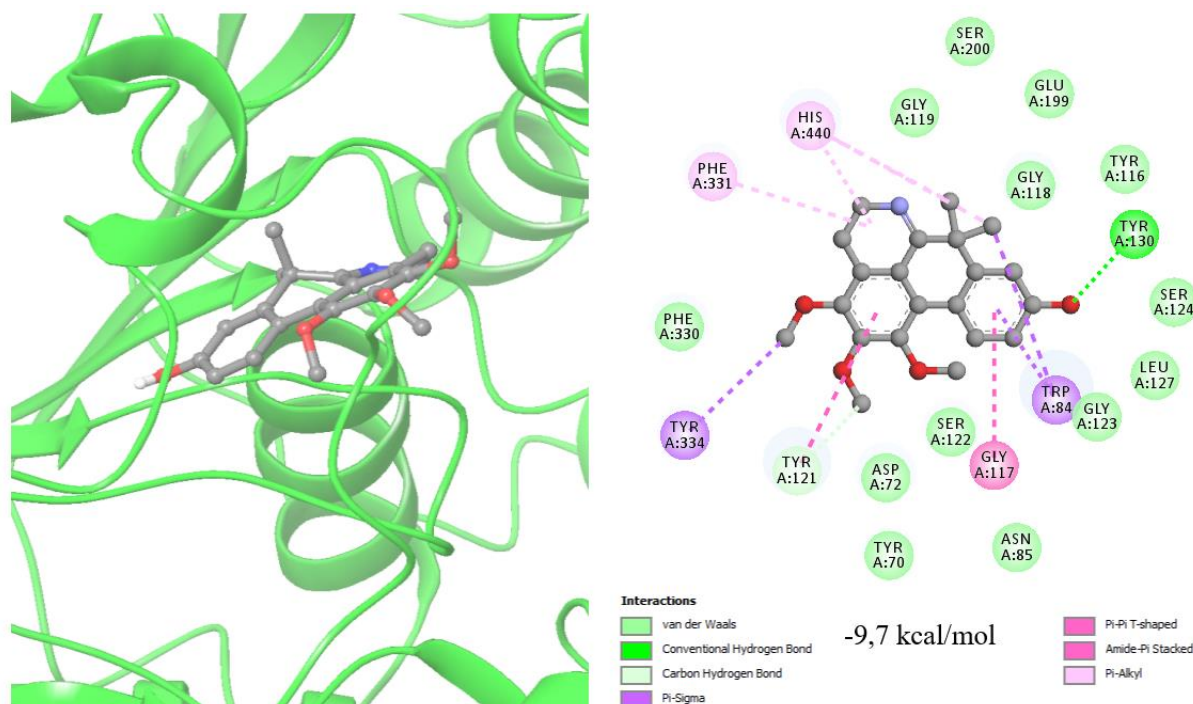


Figura 72. Docking e interações da molécula E7 no sítio ativo da acetilcolinesterase.

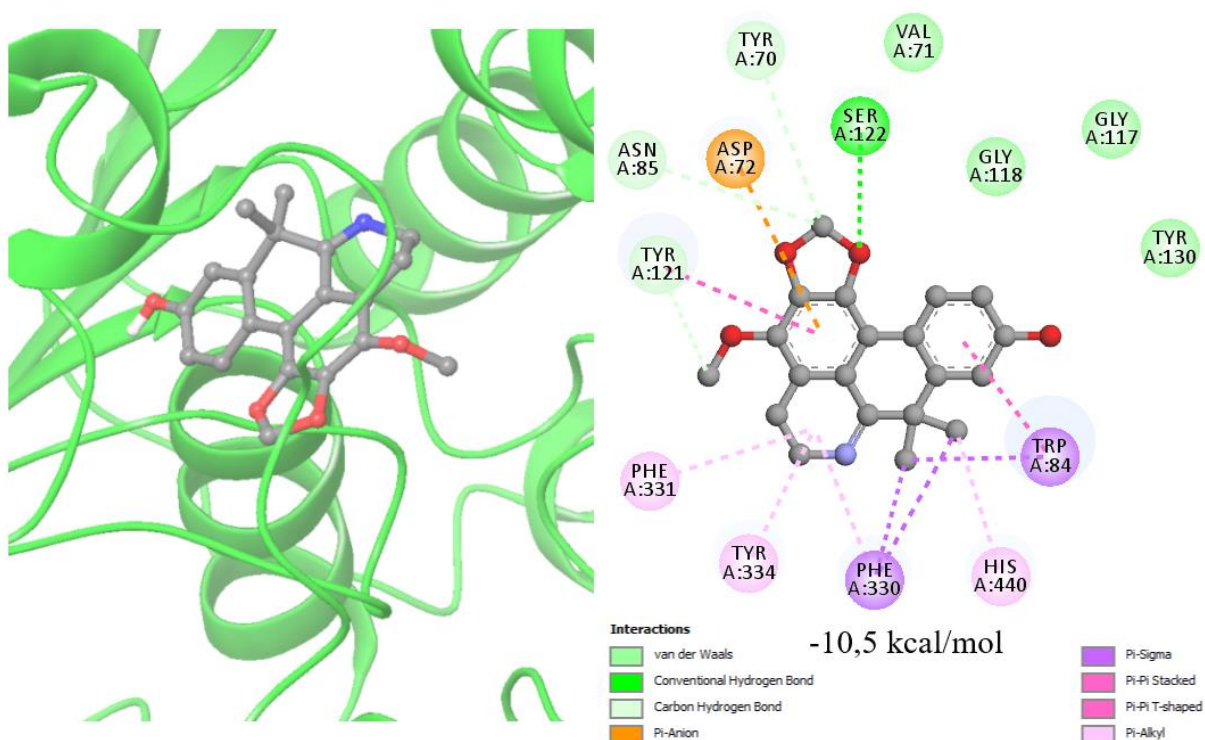


Figura 73. Docking e interações da molécula E8 no sítio ativo da acetilcolinesterase.

Para a proteína Spike SARS-CoV-2 (Spike) o ligante que apresentou menor energia livre e maior potencial foi A E8 com -7,7kcal/mol. As interações e energias apresentadas por E7 e E8 podem ser consultadas nas figuras 74 e 75.

As interações que justificam a energia de E8 no sítio da proteína spike são do tipo van der waals com o resíduo de aminoácido ARG (E:335), GLU (E:516), SER (E:514), PHE (E:429), GLY (E:431), LYS (E:462) e PRO (E:463); do tipo ligação de hidrogênio convencional com o resíduo THR (E:430); ligação de carbono hidrogênio com ASP (na posição E:428); doador-doador desforável com o resíduo PHE (E:515); pi-pi empilhada com PHE (E:464); e, finalmente, pi-alkil com os resíduos TYR (E:396), PHE (E:464) e PRO (E:426). É importante ressaltar que a técnica usada nessa ancoragem foi o *blind docking* no qual o grid box tem as coordenadas máximas e fica localizado bem no centro da macromolécula. Essa técnica foi usada porque não se sabe ainda o sítio ativo da proteína spike o qual quando atingido possa inibir a ação do vírus covid-19.

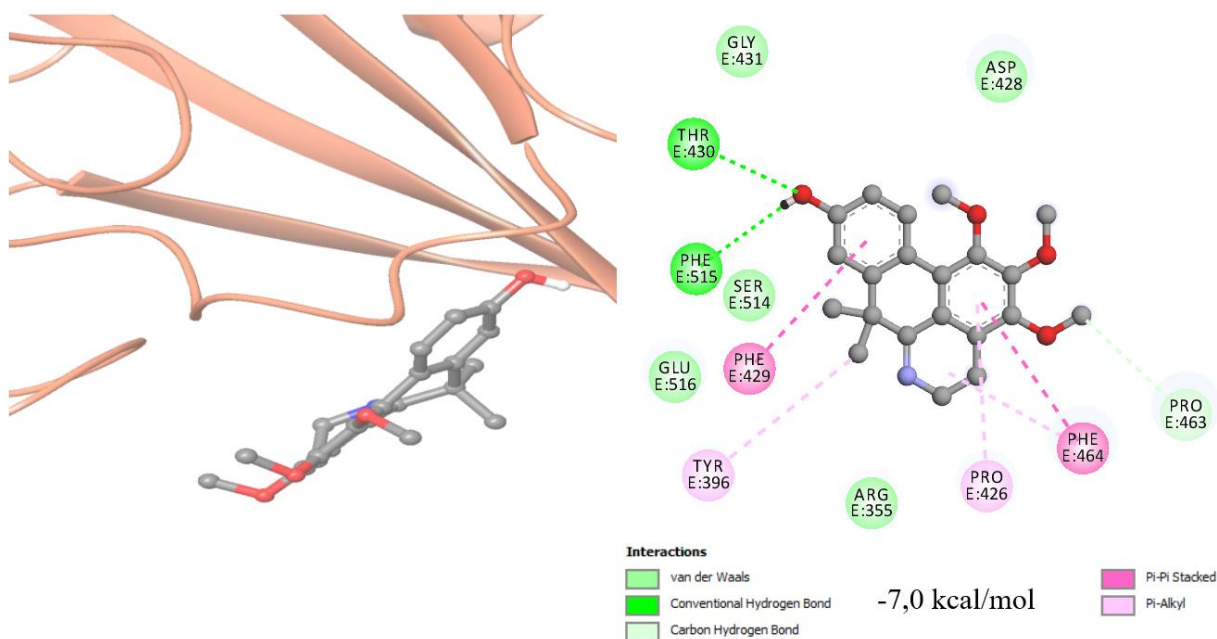


Figura 74. Docking e interações da molécula E7 no sítio ativo da spike SARS-CoV-2.

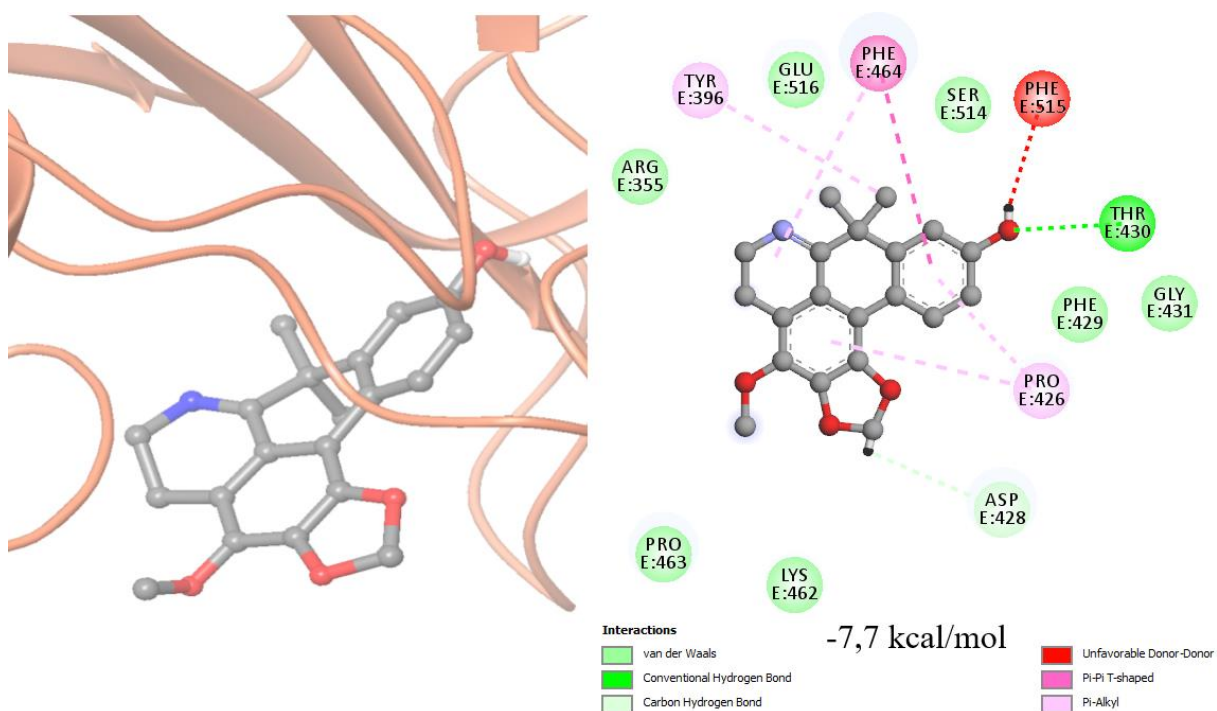


Figura 75. Docking e interações da molécula E8 no sítio ativo da spike SARS-CoV-2.

Assim, quando observada a presença do anel dióxido metileno na estrutura de alcaloides 7,7-dimetilporfínicos que possuem aromaticidade parcial no anel B, há uma possibilidade maior de que essa estrutura apresente um bom potencial inibitório se tratando dessas enzimas

citadas anteriormente. Uma vez que a presença desse grupo como substituinte contribui para uma maior planaridade na estrutura como um todo, é provável que há uma maior facilidade da estrutura adentrar o sítio ativo se tratando das macromoléculas *C. albicans* dihidrofolatoredutase, Topoisomerase I DNA, Acetilcolinesterase e Spike SARS-CoV-2. Conforme foi verificado em estudo anterior (Branches, 2019; Branches et al., 2019), se tratando de 7,7-dimetilaporfirinas, a atividade farmacológica desses alcaloides é beneficiada quando há aromaticidade total e parcial no anel B, isso porque conforme o anel B tende à aromaticidade, a estrutura como um todo tende à planaridade. Era de se esperar então que um substituinte que contribui para a planaridade da estrutura também aumentasse a possibilidade de aquele alcaloide ter um bom potencial inibitório. Obviamente, esse não é o único resultado que deve ser levado em consideração, por isso também foi feito um estudo de dinâmica molecular a fim de verificar quais estruturas se saíam melhor em um sistema dinâmico de interação nos sítios das quatro enzimas escolhidas, esses resultados podem ser consultados na seção 4.3.9.

4.3.9. Energias livres de ligação por MM/PBSA

No sítio da enzima topoisomerase I-DNA a molécula E8 apresentou melhor energia e consequente melhor afinidade de acordo com os resultados obtidos por MM/PBSA. A energia para E7 foi -8,58 kcal/mol e para E8 foi -12,94 kcal/mol, de forma que a afinidade $E8 > E7$. Esse resultado está de acordo com o observado nos resultados de *docking* molecular, ver seção 4.3.8. Dessa forma, o ligante que possui anel metileno dióxido é favorecido em detrimento do que não possui. Ao observar as variações de energia, as variações de energia de solvatação ΔG_{SOLV} e a energia livre na fase gás ΔG_{GAS} demonstram o porquê de E8 ter maior afinidade no sítio: E8 apresenta valores de ΔG_{SOLV} e ΔG_{GAS} de 34,63 kcal/mol e -47,58 kcal/mol, respectivamente enquanto que E7 apresenta valores de ΔG_{SOLV} e ΔG_{GAS} de 36,76 kcal/mol e -45,34 kcal/mol, respectivamente. Dessa forma E7 sofre maiores efeitos de solvatação do que E8 e sua energia livre na fase gás não é suficiente para contrapor esses efeitos.

No sítio da enzima spike SARS-CoV-2, o ligante com melhor energia foi E7 com energia total -20,95 kcal/mol enquanto E8 obteve energia de -20,66, uma diferença considerada pequena, de forma que as duas apresentam potenciais anticovid semelhantes. OS valores encontrados no *docking* também foram bem próximos, com E8 tendo potencial

ligeiramente maior que E7. Essa diferença pode ser explicada pela energia livre na fase gás ΔG_{GAS} e a variação de energia eletrostática ΔE_{EL} que contribuem de forma favorável para a energia de E7 em detrimento de E8, com valores de ΔG_{GAS} -65,61 kcal/mol para E7 e -62,2 kcal/mol para E8 e valores de ΔE_{EL} -60,52 kcal/mol para E7 e -57,59 kcal/mol para E8. Então, no que diz respeito a atividade anticovid, a ausência do anel dióxido metileno a favorece.

No sítio da *C. albicans* dihidrofolatoredutase a que apresentou melhor energia foi a E7, entretanto a diferença é muito pequena podendo colocá-las com o mesmo potencial antifúngica, energia de -49,59 kcal/mol para E7 e -49,5 kcal/mol para E8. Dessa forma, a abertura do anel dióxido metileno em dois grupos OCH_3 não piora nem melhora esse potencial. Apesar de o ligante E7 apresentar energia de solvatação ΔG_{SOLV} maior do que a demonstrada por E8, 157,92 kcal/mol para E7 e 151,49 kcal/mol para E8, sua energia livre na fase gás ΔG_{GAS} é negativa o suficiente para contrapor e tendo como resultado a energia mais negativa entre os dois. Apesar disso, a diferença prevista entre as energias é pouca e isso demonstra que as duas moléculas apresentam um alto potencial antifúngica.

No sítio da acetilcolinesterase, o ligante que apresentou melhor energia foi E7, com valor de -26,01 kcal/mol enquanto E8 apresentou -24,8 kcal/mol. Contrastando com o resultado obtido no *docking* na seção 4.3.8. As energias determinantes para essa diferença foram as energias livre na fase gás ΔG_{GAS} e a variação de energia eletrostática ΔE_{EL} com valores registrados para E7 -43,74 kcal/mol e para E8 -31,44 kcal/mol, e valores -38,15 kcal/mol para E7 e -26,44 kcal/mol para E8, respectivamente. Dessa forma, os valores mais negativos da energia na fase gás e energia eletrostática para E7 fizeram com que esse ligante tenha melhor potencial antialzheimer. Aqui fica claro que a abertura do anel para formar dois substituintes OCH_3 favorece a atividade para E7 em detrimento da E8.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste estudo, foi investigada a influência de diferentes substituintes nas propriedades espectroscópicas, eletrônicas e farmacêuticas de dez alcaloides do tipo 7,7-dimetilaporfínicos com aromaticidade parcial no anel B. Com relação aos diferentes substituintes, os resultados foram agrupados pela influência do substituinte OCH_3 , pela influência do substituinte OH e pela presença do anel dióxidometileno nas posições 1 e 2 no anel A.

Com relação à influência dos substituintes nas propriedades estruturais desses alcaloides, é possível perceber que os valores encontrados tanto para comprimentos quanto para ângulos de ligação são muito próximos em todas as estruturas. Dessa forma, pode-se inferir que os substituintes exercem pouca e até nenhuma influência na conformação do esqueleto central dos alcalóides 7,7-dimetilaporfínicos com e sem o anel dióxidometileno nas posições 1 e 2, isso também é notado com relação à influência dos grupos nas propriedades espectroscópicas, pois não houveram diferenças significativas quanto aos perfis dos espectros de infravermelho e ultravioleta quando comparadas as moléculas escolhidas para analisar a influência de cada substituinte.

Com relação à influência do grupo OCH_3 nas propriedades eletrônicas representação dos mapas de potencial eletrostático obtidos para as cinco moléculas demonstram pouca diferença de uma para a outra, com o surgimento de alguns pontos de potencial negativo devido à presença dos oxigênios dos grupos OCH_3 , entretanto os potenciais observados mostram que é pouco provável que essas moléculas formem dímeros a ponto de interferir no perfil do seu espectro de absorção no infravermelho. No que diz respeito às atividades e potenciais farmacológicos as energias livres obtidas por MM/PBSA sugerem que a presença do substituinte OCH_3 favorece energias mais negativas no sítio da topo I-DNA humana, enquanto que a ausência desse grupo diminui seu potencial, para o sítio da spike, o ligante não substituído teve uma vantagem, para o sítio da *C. albicans* as energias mostram que a presença de um OCH_3 no ligante é favorável à interação no sítio ativo e para o sítio da acetilcolinesterase a ausência de substituintes OCH_3 favorecem a interação do ligante.

Com relação à influência do substituinte OH nas propriedades eletrônicas fica evidente uma semelhança entre os mapas de potencial eletrostático para as três moléculas e nesses

casos uma interação intermolecular do tipo OH---OH pode se formar em meio aquoso e interferindo significativamente nos perfis de seus espectros de infravermelho, conforme pode ser observado na seção 4.2.4. No que diz respeito às atividades e potenciais farmacológicos as energias livres obtidas por MM/PBSA evidenciam que a presença do OH é prejudicial à atividade anticancerígena, à atividade anticovid e à atividade antifúngica desses alcaloides e que apesar de não interferir de forma muito significativa, a presença de uma hidroxila a mais pode prejudicar também a sua atividade antialzheimer.

Com relação à influência da presença do anel dióxidometileno nas propriedades eletrônicas estruturas E7 e E8 apresentaram semelhanças entre si, uma vez que pouca coisa muda de uma para outra, o anel dióxido metileno é aberto em E7 dando lugar aos grupos OCH_3 . Os perfis dos seus mapas demonstram que há formação de dímeros do tipo OH---OH que influenciam na aparência de seus espectros de infravermelho, conforme visto na seção 4.3.4. No que diz respeito às atividades e potenciais farmacológicos as energias livres obtidas por MM/PBSA evidenciam que, com respeito à inibição da enzima topoisomerase I-DNA, o ligante que possui anel metileno dióxi é favorecido em detrimento do que não possui, já no sítio da spike apesar da pequena diferença, a molécula sem anel tem sua atividade favorecida, no caso do sítio da *C. albicans* dihidrofolatoredutase a abertura do anel dióxido metileno em dois grupos OCH_3 não piora nem melhora o potencial inibitório e no caso da proteína acetilcolinesterase, fica claro que a abertura do anel para formar dois substituintes OCH_3 favorece a atividade para E7 em detrimento da E8.

Ainda assim, mesmo que hajam pequenas divergências nas atividades desses alcaloides com respeito a cada substituinte, todas as moléculas apresentaram atividades promissoras em todas as macromoléculas alvos desse estudo. Além disso, o nível de teoria utilizado no trabalho, DFT com conjunto de bases B3LYP/6-311G(2 d,p), demonstrou boa acuracidade ao comparar os dados quânticos calculados com resultados experimentais expressos em trabalhos anteriores.

REFERÊNCIAS

- Alali FQ, Liu X-X, McLaughlin JL. Annonaceous acetogenins: recent progress. *J Nat Prod* 1999;62:504–40.
- Al-Quteimat OM, Amer AM. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer patients. *Am J Clin Oncol* 2020.
- Anand P, Singh B, Singh N. A review on coumarins as acetylcholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Bioorg Med Chem* 2012;20:1175–80.
- Bailly C. The steroidal alkaloids α -tomatine and tomatidine: Panorama of their mode of action and pharmacological properties. *Steroids* 2021;176:108933.
- Berendsen, H. J. C., Postma, J. P. M., van Gunsteren, W. F., DiNola, A. & Haak, J. R. (1984). Molecular dynamics with coupling to an external bath. *The Journal of Chemical Physics*, 81, 3684-3690. . n.d.
- Boukhvalov DW, Dreyer DR, Bielawski CW, Son Y. A computational investigation of the catalytic properties of graphene oxide: Exploring mechanisms by using DFT methods. *ChemCatChem* 2012;4:1844–9.
- Boyom FF, Ngouana V, Zollo PHA, Menut C, Bessiere JM, Gut J, et al. Composition and anti-plasmodial activities of essential oils from some Cameroonian medicinal plants. *Phytochemistry* 2003;64:1269–75.
- Branches ADS. Estudo teórico e experimental em nível DFT e docking molecular para alcaloides do tipo 7, 7-dimetilaporfínicos isolados de *Guatteria friesiana* (Annonaceae) 2019.
- Branches ADS, Costa RA, Junior ESA, Bezzera DP, Soares MBP, Costa EV, et al. Theoretical and experimental study by DFT, molecular docking calculations and cytotoxicity assay of 7,7-dimethylaporphine alkaloids type isolated from *Guatteria friesiana* (Annonaceae). *J Mol Struct* 2019;1177. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2018.09.060>.

Branches ADS, da Silva JN, de Oliveira MDL, Bezerra DP, Soares MBP, Costa E V, et al. DFT calculations, molecular docking, binding free energy analysis and cytotoxicity assay of 7, 7-dimethylaporphine alkaloids with methylenedioxy ring in positions 1 and 2. *Comput Theor Chem* 2024;1233:114483.

Bush K, Freudenberger JS, Slusarchyk DS, Sykes RB, Meyers E. Activity of sulfa drugs and dihydrofolate reductase inhibitors against *Candida albicans*. *Experientia* 1982;38:436–7.

Caetano NLB, Ferreira TF, Reis MRO, Neo GGA, Carvalho AA. Plantas medicinais utilizadas pela população do município de Lagarto-SE, Brasil—ênfase em pacientes oncológicos. *Revista Brasileira de Plantas Medicinai*s 2015;17:748–56.

Carlson BC, Keller JM. Orthogonalization procedures and the localization of Wannier functions. *Physical Review* 1957;105:102.

Carneiro FM, Silva MJP da, Borges LL, Albernaz LC, Costa JDP. Tendências dos estudos com plantas medicinais no Brasil. *Revista Sapiência: Sociedade, Saberes e Práticas Educacionais* 2014;3:44–75.

Castet F, Rodriguez V, Pozzo J-L, Ducasse L, Plaquet A, Champagne B. Design and characterization of molecular nonlinear optical switches. *Acc Chem Res* 2013;46:2656–65.

Cavé A, Figadère B, Laurens A, Cortes D. Acetogenins from annonaceae. *Fortschritte Der Chemie Organischer Naturstoffe Progress in the Chemistry of Organic Natural Products* 1997;81–288.

Chan JH, Hong JS, Kuyper LF, Baccanari DP, Joyner SS, Tansik RL, et al. Selective inhibitors of *Candida albicans* dihydrofolate reductase: activity and selectivity of 5-(arylthio)-2, 4-diaminoquinazolines. *J Med Chem* 1995;38:3608–16.

Chang F-R, Wei J-L, Teng C, Wu Y-C. Two new 7-dehydroaporphine alkaloids and antiplatelet action aporphines from the leaves of *Annona purpurea*. *Phytochemistry* 1998;49:2015–8.

Chen C, Wu Y, Li R. The development of new NLO crystals in the borate series. *J Cryst Growth* 1990;99:790–8.

Chen J-J, Hung H-C, Sung P-J, Chen I-S, Kuo W-L. Aporphine alkaloids and cytotoxic lignans from the roots of *Illigera luzonensis*. *Phytochemistry* 2011;72:523–32.

Chong DP. Recent advances in density functional methods, part I 1995.

Collins EM, Raghavachari K. Effective molecular descriptors for chemical accuracy at DFT cost: fragmentation, error-cancellation, and machine learning. *J Chem Theory Comput* 2020;16:4938–50.

Costa E V, Soares L do N, Chaar J da S, Silva VR, Santos L de S, Koolen HHF, et al. Benzylated Dihydroflavones and Isoquinoline-Derived Alkaloids from the Bark of *Diclinanona calycina* (Annonaceae) and Their Cytotoxicities. *Molecules* 2021;26:3714.

Costa EV. Estudo fitoquímico e atividades biológicas de *Guatterriopsis blepharophylla*, *Guatterriopsis friesiana* e *Guatterriopsis hispida* (Annonaceae) 2009.

Costa EV, Cruz PEO da, Pinheiro MLB, Marques FA, Ruiz ALTG, Marchetti GM, et al. Aporphine and tetrahydroprotoberberine alkaloids from the leaves of *Guatteria friesiana* (Annonaceae) and their cytotoxic activities. *J Braz Chem Soc* 2013;24:788–96.

Costa RA. Investigação das propriedades vibracionais, estruturais e eletrônicas através de cálculos DFT e estudos de docking molecular de alcaloides isolados de plantas da flora amazônica: uma abordagem teórica para moléculas bioativas 2018.

Costa RA, Barros G de A, da Silva JN, Oliveira KM, Bezerra DP, Soares MBP, et al. Experimental and theoretical study on spectral features, reactivity, solvation, topoisomerase I inhibition and in vitro cytotoxicity in human HepG2 cells of guadiscine and guadiscidine aporphine alkaloids. *J Mol Struct* 2021;1229:129844.

Costa RA, Junior ESA, Bezerra JDA, Mar JM, Lima ES, Pinheiro MLB, et al. Theoretical Investigation of the Structural, Spectroscopic, Electronic, and Pharmacological

Properties of 4-Nerolidylcatechol, an Important Bioactive Molecule. J Chem 2019;2019. <https://doi.org/10.1155/2019/9627404>.

Costa RA, Oliveira KMT, de Cássia Saraiva Nunomura R, Junior ESA, Pinheiro MLB, Costa E V, et al. Quantum chemical properties investigation and molecular docking analysis with DNA topoisomerase II of β -carboline indole alkaloids from *Simaba guianensis*: a combined experimental and theoretical DFT study. Struct Chem 2018a;29:299–314.

Costa RA, Oliveira KMT, de Cássia Saraiva Nunomura R, Junior ESA, Pinheiro MLB, Costa E V, et al. Quantum chemical properties investigation and molecular docking analysis with DNA topoisomerase II of β -carboline indole alkaloids from *Simaba guianensis*: a combined experimental and theoretical DFT study. Struct Chem 2018b;29:299–314.

Costa RA, Oliveira KMT, Costa EV, Pinheiro MLB. Vibrational, structural and electronic properties investigation by DFT calculations and molecular docking studies with DNA topoisomerase II of strychnobrasiline type alkaloids: a theoretical approach for potentially bioactive molecules. J Mol Struct 2017a;1145:254–67.

Costa RA, Pitt PO, Pinheiro MLB, Oliveira KMT, Salomé KS, Barison A, et al. Spectroscopic investigation, vibrational assignments, HOMO-LUMO, NBO, MEP analysis and molecular docking studies of oxoaporphine alkaloid liriodenine. Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc 2017b;174:94–104.

Costa RA, da Silva JN, Oliveira KMT, Dutra LM, Costa E V. Quantum chemical studies, vibrational analysis, molecular dynamics and docking calculations of some ent-kaurane diterpenes from *Annona vepretorum*: a theoretical approach to promising anti-tumor molecules. Struct Chem 2020;31:1223–43.

Coulibaly WK, N'dri JS, Koné MG-R, Dago CD, Ambeu CN, Bazureau J-P, et al. Studies of the chemical reactivity of a series of rhodanine derivatives by approaches to quantum chemistry. Comput Mol Biosci 2019;9:49.

Couvreux TLP, Maas PJM, Meinke S, Johnson DM, KEßLER PJA. Keys to the genera of Annonaceae. Botanical Journal of the Linnean Society 2012;169:74–83.

Criado PR, Brandt HRC, Moure ERD, Pereira GLS, Sanches Júnior JA. Reações tegumentares adversas relacionadas aos agentes antineoplásicos: parte II. *An Bras Dermatol* 2010;85:591–608.

Davidson E. *Reduced density matrices in quantum chemistry*. vol. 6. Elsevier; 2012.

DeJarnette C, Luna-Tapia A, Estredge LR, Palmer GE. Dihydrofolate reductase is a valid target for antifungal development in the human pathogen *Candida albicans*. *MSphere* 2020;5:e00374-20.

Elshazly AM, Wright PA, Xu J, Gewirtz DA. Topoisomerase I poisons-induced autophagy: Cytoprotective, Cytotoxic or Non-protective. *Autophagy Reports* 2023;2:1–16.

Emami L, Jamshidzadeh A, Khabnadideh S, Pakshir K, Jamshidi M, Rahat S, et al. In Vivo Antifungal Activity and Computational Studies of Some Azole Derivatives against *Candida Albicans*. *J Chem* 2023;2023.

Epstein ST, Rosenthal CM. The Hohenberg–Kohn theorem. *J Chem Phys* 1976;64:247–9.

Essmann U, Perera L, Berkowitz ML, Darden T, Lee H, Pedersen LG. A smooth particle mesh Ewald method. *J Chem Phys* 1995;103:8577–93.

Estácio SP, Mendes FRDS, Marinho EM, Campos OS, Marinho MM, Marinho ES. Electronic, structural and pharmacokinetic characterization of tricyclic alkaloid alternamide a: a semi-empirical quantum study and admet. *International J Res-Granthaalayah* 2019;12:429–47.

Faudone G, Arifi S, Merk D. The medicinal chemistry of caffeine. *J Med Chem* 2021;64:7156–78.

Focosi D, Quiroga R, McConnell S, Johnson MC, Casadevall A. Convergent evolution in SARS-CoV-2 spike creates a variant soup from which new COVID-19 waves emerge. *Int J Mol Sci* 2023;24:2264.

Fonseca AM, Silva LP da, Almeida-Neto FW de Q, Colares RP, Macedo de Oliveira M, Luthierre Gama Cavalcante A, et al. Synthesis of a new quinine dimer biocatalysed by the coconut water. *Biocatal Biotransformation* 2022;40:209–18.

Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel HB, Scuseria GE, Robb MA, Cheeseman JR, et al. Gaussian 03, revision C. 02; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, 2004. Google Scholar There Is No Corresponding Record for This Reference 2013.

Fukui K, Fujimoto H. An MO-theoretical Interpretation of the Nature of Chemical Reactions.: II. The Governing Principles. *Frontier Orbitals And Reaction Paths: Selected Papers of Kenichi Fukui*, World Scientific; 1997, p. 266–76.

FUKUL K, Yonezawa T, Nagata C. MO-theoretical approach to the mechanism of charge transfer in the process of aromatic substitutions. *Frontier Orbitals And Reaction Paths: Selected Papers of Kenichi Fukui*, World Scientific; 1997, p. 54–66.

Gadre SR, Suresh CH, Mohan N. Electrostatic potential topology for probing molecular structure, bonding and reactivity. *Molecules* 2021;26:3289.

Ganguly A, Das B, Roy A, Sen N, Dasgupta SB, Mukhopadhyay S, et al. Betulinic acid, a catalytic inhibitor of topoisomerase I, inhibits reactive oxygen species-mediated apoptotic topoisomerase I–DNA cleavable complex formation in prostate cancer cells but does not affect the process of cell death. *Cancer Res* 2007;67:11848–58.

Geskin VM, Lambert C, Brédas J-L. Origin of high second-and third-order nonlinear optical response in ammonio/borato diphenylpolyene zwitterions: the remarkable role of polarized aromatic groups. *J Am Chem Soc* 2003;125:15651–8.

González-Trujano ME, Navarrete A, Reyes B, Cedillo-Portugal E, Hong E. Anticonvulsant properties and bio-guided isolation of palmitone from leaves of *annona diversifolia*. *Planta Med* 2001;67:136–41.

Guinaudeau H, Lebœuf M, Cavé A. Aporphinoid alkaloids, V. *J Nat Prod* 1994;57:1033–135.

Guinaudeau H, Leboeuf M, Cavé A. Aporphinoid alkaloids, IV. *J Nat Prod* 1988;51:389–474.

Guinaudeau H, Leboeuf M, Cavé A. Aporphinoid alkaloids, III. *J Nat Prod* 1983;46:761–835.

Guinaudeau H, Leboeuf M, Cavé A. Aporphine alkaloids. II. *J Nat Prod* 1979;42:325–60.

Harbola MK, Banerjee A. Many-electron problem in terms of the density: From Thomas–Fermi to modern density-functional theory. *J Theor Comput Chem* 2003;2:301–22.

Haunschild R, Barth A, Marx W. Evolution of DFT studies in view of a scientometric perspective. *J Cheminform* 2016;8:1–12.

Heitzman J. Impact of COVID-19 pandemic on mental health. *Psychiatr Pol* 2020;54:187–98.

Hess B, Bekker H, Berendsen HJC, Fraaije JGEM. LINCS: A linear constraint solver for molecular simulations. *J Comput Chem* 1997;18:1463–72.

Hohenberg P, Kohn W. Density functional theory (DFT). *Phys Rev* 1964;136:B864.

<http://manual.gromacs.org/documentation/2019/manual-2019.pdf>. n.d.

<https://cgenff.umaryland.edu/>. n.d.

Huang H, Liu J, Zhen Z, Qiu L, Liu X, Lakshminarayana G, et al. Synthesis of tricyanofuran chromophore with flexible rigid isolated group and its application as nonlinear optical materials. *Mater Lett* 2012;75:233–5.

Huang J, MacKerell Jr AD. CHARMM36 all-atom additive protein force field: Validation based on comparison to NMR data. *J Comput Chem* 2013;34:2135–45.

Huey R, Morris GM, Forli S. Using AutoDock 4 and AutoDock vina with AutoDockTools: a tutorial. The Scripps Research Institute Molecular Graphics Laboratory 2012;10550:92037.

Inostroza-Rivera R, Yahia-Ouahmed M, Tognetti V, Joubert L, Herrera B, Toro-Labbé A. Atomic decomposition of conceptual DFT descriptors: application to proton transfer reactions. *Physical Chemistry Chemical Physics* 2015;17:17797–808.

Jamróz MH. Vibrational energy distribution analysis (VEDA): scopes and limitations. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc* 2013;114:220–30.

Janak JF. Proof that $\partial E / \partial n_i = \epsilon_i$ in density-functional theory. *Phys Rev B* 1978;18:7165.

Jaramillo MC, Arango GJ, González MC, Robledo SM, Velez ID. Cytotoxicity and antileishmanial activity of *Annona muricata* pericarp. *Fitoterapia* 2000;71:183–6.

Kanagathara N, Senthilkumar K, Sabari V, Ragavendran V, Elangovan S. Structural and Vibrational Investigation of Benzil-(1, 2-Diphenylethane-1, 2-Dione): Experimental and Theoretical Studies. *J Chem* 2022;2022.

Kaya Kınaytürk N, Kalaycı T, Tunalı B. Experimental and computational investigations on the molecular structure, vibrational spectra, electronic properties, and molecular electrostatic potential analysis of phenylenediamine isomers. *Spectroscopy Letters* 2021;54:693–706.

Khan TS, Gupta S, Alam MI, Haider MA. Reactivity descriptor for the retro Diels–Alder reaction of partially saturated 2-pyrones: DFT study on substituents and solvent effects. *RSC Adv* 2016;6:101697–706.

Kirchmair J, Markt P, Distinto S, Wolber G, Langer T. Evaluation of the performance of 3D virtual screening protocols: RMSD comparisons, enrichment assessments, and decoy selection—what can we learn from earlier mistakes? *J Comput Aided Mol Des* 2008;22:213–28.

Kohn W. Density functional theory. *Introductory Quantum Mechanics with MATLAB: For Atoms, Molecules, Clusters, and Nanocrystals* 2019.

Kohn W, Becke AD, Parr RG. Density functional theory of electronic structure. *J Phys Chem* 1996;100:12974–80.

Kohn W, Sham LJ. Self-consistent equations including exchange and correlation effects. *Physical Review* 1965;140:A1133.

Kollman PA, Massova I, Reyes C, Kuhn B, Huo S, Chong L, et al. Calculating structures and free energies of complex molecules: combining molecular mechanics and continuum models. *Acc Chem Res* 2000;33:889–97.

Kuo R-Y, Chang F-R, Chen C-Y, Teng C-M, Yen H-F, Wu Y-C. Antiplatelet activity of N-methoxycarbonyl aporphines from *Rollinia mucosa*. *Phytochemistry* 2001;57:421–5.

Kuyper LF, Baccanari DP, Jones ML, Hunter RN, Tansik RL, Joyner SS, et al. High-affinity inhibitors of dihydrofolate reductase: antimicrobial and anticancer activities of 7, 8-dialkyl-1, 3-diaminopyrrolo [3, 2-f] quinazolines with small molecular size. *J Med Chem* 1996;39:892–903.

Li A, Muddana HS, Gilson MK. Quantum mechanical calculation of noncovalent interactions: a large-scale evaluation of PMx, DFT, and SAPT approaches. *J Chem Theory Comput* 2014;10:1563–75.

Lúcio ASSC, da Silva Almeida JRG, Da-Cunha EVL, Tavares JF, Barbosa Filho JM. Alkaloids of the Annonaceae: occurrence and a compilation of their biological activities. *Alkaloids Chem Biol* 2015;74:233–409.

Lucio FNM, da Silva JE, Marinho EM, Mendes F, Marinho MM, Marinho ES. Methylcytisine alkaloid potentially active against dengue virus: a molecular docking study and electronic structural characterization. *Int J Res* 2020;8:221–36.

Malik AN, Kuznetsov A, Ali A, Ashfaq M, Tahir MN, Siddique A. Imine-based Zwitterion: Synthesis, single-crystal characterization, and computational investigation. *J Mol Struct* 2022a;1253:132237.

Malik AN, Kuznetsov A, Ali A, Ashfaq M, Tahir MN, Siddique A. Imine-based Zwitterion: Synthesis, single-crystal characterization, and computational investigation. *J Mol Struct* 2022b;1253:132237.

Marder SR. Organic nonlinear optical materials: where we have been and where we are going. *Chemical Communications* 2006:131–4.

Marder SR, Kippelen B, Jen AK-Y, Peyghambarian N. Design and synthesis of chromophores and polymers for electro-optic and photorefractive applications. *Nature* 1997;388:845–51.

Mehta M, Adem A, Sabbagh M. New acetylcholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Int J Alzheimers Dis* 2012;2012.

Menezes RPB, Sessions Z, Muratov E, Scotti L, Scotti MT. Secondary metabolites extracted from Annonaceae and chemotaxonomy study of terpenoids. *J Braz Chem Soc* 2021;32:2061–70.

Mosca JL, Cavalcante CEB, Dantas TM. Características botânicas das principais anonáceas e aspectos fisiológicos de maturação. Fortaleza: Embrapa Agroindústria Tropical 2006.

Mulliken RS. A new electroaffinity scale; together with data on valence states and on valence ionization potentials and electron affinities. *J Chem Phys* 1934;2:782–93.

Munn RW, Ironside CN. Principles and applications of nonlinear optical materials. Springer; 1993.

Nandhini S, Sudhakar K, Muniyappan S, Murugakoothan P. Systematic discussions on structural, optical, mechanical, electrical and its application to NLO devices of a novel semi-

organic single crystal: Guanidinium tetrafluoroborate (GFB). *Opt Laser Technol* 2018;105:249–56.

Nguyen HMT, Peeters J, Nguyen MT, Chandra AK. Use of DFT-based reactivity descriptors for rationalizing radical reactions: a critical analysis. *J Phys Chem A* 2004;108:484–9.

Oksman-Caldentey K-M, Inzé D. Plant cell factories in the post-genomic era: new ways to produce designer secondary metabolites. *Trends Plant Sci* 2004;9:433–40.

Oliveira BG, Araújo RCMU, Ramos MN. A topologia molecular QTAIM e a descrição mecânico-quântica de ligações de hidrogênio e ligações de di-hidrogênio. *Quim Nova* 2010;33:1155–62.

PACHECO LRE. PERFIL QUÍMICO E POTENCIAL DE ATIVIDADE BIOLÓGICA DE CINCO ESPÉCIES DA FAMÍLIA ANNONACEAE 2014.

Paredes A, Hasegawa M, Prieto F, Mendez J, Rodriguez M, Rodriguez-Ortega M. Biological activity of *Guatteria cardoniana* fractions. *J Ethnopharmacol* 2001;78:129–32.

Parr RG, Yang W. Density-functional theory of atoms and molecules Oxford Univ. Press. Ed: Oxford 1989.

Pearson RG. Hard and soft acids and bases—the evolution of a chemical concept. *Coord Chem Rev* 1990;100:403–25.

Pearson RG. Hard and soft acids and bases. *J Am Chem Soc* 1963;85:3533–9.

Peitzika S-C, Pontiki E. A Review on Recent Approaches on Molecular Docking Studies of Novel Compounds Targeting Acetylcholinesterase in Alzheimer Disease. *Molecules* 2023;28:1084.

Perdew JP, Parr RG, Levy M, Balduz Jr JL. Density-functional theory for fractional particle number: derivative discontinuities of the energy. *Phys Rev Lett* 1982;49:1691.

Perico L, Benigni A, Remuzzi G. SARS-CoV-2 and the spike protein in endotheliopathy. *Trends Microbiol* 2023.

Pommier Y. Topoisomerase I inhibitors: camptothecins and beyond. *Nat Rev Cancer* 2006;6:789–802.

Pommier Y, Thomas A. New Life of Topoisomerase I Inhibitors as Antibody Drug Conjugate Warheads. *Clinical Cancer Research* 2023.

Prado V da S. Estudos visando a síntese do alcaloide indolizidínico (+)-ipalbidina 2012.

Pragholapati A. COVID-19 impact on students 2020.

Priya SS, Cuce E, Sudhakar K. A perspective of COVID 19 impact on global economy, energy and environment. *International Journal of Sustainable Engineering* 2021;14:1290–305.

De Proft F, Geerlings P. Conceptual and computational DFT in the study of aromaticity. *Chem Rev* 2001;101:1451–64.

Queiroz EF, Roblot F, Cavé A, de Q. Paulo M, Fournet A. Pessoaine and spinosine, two catecholic berbines from *Annona spinescens*. *J Nat Prod* 1996;59:438–40.

Rabelo D de M, Pinheiro ML, Barison A, Salomé KS, Costa E V, Silva FM, et al. Alcaloides isoquinolínicos e investigação das atividades antiplasmodica e antibacteriana de *Guatteria citriodora* (Annonaceae). *Quim Nova* 2014;37:1453–8.

Reed AE, Weinhold F. Natural bond orbital analysis of near-Hartree–Fock water dimer. *J Chem Phys* 1983;78:4066–73.

Rees TM, Brimijoin S. The role of acetylcholinesterase in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Drugs Today (Barc)* 2003;39:75–83.

Rodrigues E, Duarte-Almeida JM, Pires JM. Perfil farmacológico e fitoquímico de plantas indicadas pelos caboclos do Parque Nacional do Jaú (AM) como potenciais analgésicas: parte I. *Revista Brasileira de Farmacognosia* 2010;20:981–91.

Rupprecht JK, Hui Y-H, McLaughlin JL. Annonaceous acetogenins: a review. *J Nat Prod* 1990;53:237–78.

Santos DYAC dos, Salatino MLF. Foliar flavonoids of Annonaceae from Brazil: taxonomic significance. *Phytochemistry* 2000;55:567–73.

Schwabe T, Grimme S. Theoretical thermodynamics for large molecules: walking the thin line between accuracy and computational cost. *Acc Chem Res* 2008;41:569–79.

Scott AP, Radom L. Harmonic vibrational frequencies: an evaluation of Hartree–Fock, Møller–Plesset, quadratic configuration interaction, density functional theory, and semiempirical scale factors. *J Phys Chem* 1996;100:16502–13.

Sehrawat R, Rathee P, Khatkar S, Akkol E, Khayatkashani M, Nabavi SM, et al. Dihydrofolate Reductase (DHFR) Inhibitors: A Comprehensive Review. *Curr Med Chem* 2023.

Shamma M, Guinaudeau H. Biogenetic pathways for the aporphinoid alkaloids. *Tetrahedron* 1984;40:4795–822.

Sharma A, Fatima A, Malla MA, Khanum G, Kumar A, Singh M, et al. Molecular Docking, Dynamic Simulation and DFT Approach to Noble “2-Hydrazinobenzothiazole” Compound. *Polycycl Aromat Compd* 2022:1–28.

Shiva Prasad K, Costa RA, Branches ADS, Oliveira KMT. Novel route for the synthesis of azepine derivative using tin-based catalyst: Spectroscopic characterization and theoretical investigations. *J Mol Struct* 2019;1178. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2018.10.050>.

Siebra CA, Nardin JM, Florão A, Rocha FH, Bastos DZ, Oliveira BH, et al. Potencial antiinflamatório de *Annona glabra*, Annonaceae. *Revista Brasileira de Farmacognosia* 2009;19:82–8.

Da Silva DB, Tulli EC de O, Militão GCG, Costa-Lotufo LV, Pessoa C, De Moraes MO, et al. The antitumoral, trypanocidal and antileishmanial activities of extract and alkaloids isolated from *Duguetia furfuracea*. *Phytomedicine* 2009;16:1059–63.

Silva KL da, Cechinel Filho V. Plantas do gênero *Bauhinia*: composição química e potencial farmacológico. *Quim Nova* 2002;25:449–54.

Silva LE, Reis RA, Moura EA, Amaral W, Sousa Jr PT. Plantas do gênero *Xylopia*: composição química e potencial farmacológico. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais* 2015;17:814–26.

DA SILVA NCB, REGIS ACD, Esquibel MA, SANTO SANTOS J do E, de ALMEIDA MZ. Uso de plantas medicinais na comunidade quilombola da Barra II-Bahia, Brasil. *Bol Latinoam Caribe Plantas Med Aromat* 2012;11:435–53.

Smit WL, van Tol S, Haas LEM, Limonard GJM, Bossink A, Reusken C, et al. Differential abundance of IgG antibodies against the spike protein of SARS-CoV-2 and seasonal coronaviruses in patients with fatal COVID-19. *Virol J* 2023;20:1–8.

Smith JS, Isayev O, Roitberg AE. ANI-1: an extensible neural network potential with DFT accuracy at force field computational cost. *Chem Sci* 2017;8:3192–203.

de Souza CAS, Nardellia VB, Paza WHP, Pinheiro MLB, Rodrigues ACB da C, Bomfim LM, et al. Asarone-derived Phenylpropanoids and isoquinoline-derived alkaloids from the bark of *Duguetia pycnastera* (Annonaceae) and their cytotoxicities 2020.

Szabo A, Ostlund NS. Modern quantum chemistry: introduction to advanced electronic structure theory. Courier Corporation; 2012.

Talesa VN. Acetylcholinesterase in Alzheimer's disease. *Mech Ageing Dev* 2001;122:1961–9.

Tasi G, Pálinkó I. Using molecular electrostatic potential maps for similarity studies. *Molecular Similarity II* 1995:45–71.

Teixeira DBV. Identificação dos alcalóides piperidínicos da *Prosopis Juliflora* oriunda de Petrolina-PE por UPLC-QTOF-MS 2018.

Trott O, Olson AJ. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *J Comput Chem* 2010;31:455–61.

Tsai C-L, Yang P-S, Hsu F-M, Cheng A-L, Yu W-N, Cheng JC-H. Topoisomerase I Inhibition Radiosensitizing Hepatocellular Carcinoma by RNF144A-mediated DNA-PKcs Ubiquitination and Natural Killer Cell Cytotoxicity. *J Clin Transl Hepatol* 2023:0.

Tsuneda T. Density functional theory in quantum chemistry 2014.

Upasani V, Townsend K, Wu MY, Carr EJ, Hobbs A, Dowgier G, et al. Commercial immunoglobulin products contain neutralising antibodies against SARS-CoV-2 spike protein. *Clinical Infectious Diseases* 2023:ciad368.

Wang C, Li F, Xu Y, Duan M, Song Y, Yang Y, et al. Tin selenide: A promising black-phosphorus-analogue nonlinear optical material and its application as all-optical switcher and all-optical logic gate. *Materials Today Physics* 2021;21:100500.

Wang D, Wang C-M, Yang W-M. Three-dimensional kinetic trends in zeolites catalyzed benzene ethylation reaction: a descriptor-based DFT study coupled with microkinetic modeling. *ACS Catal* 2019;10:1652–62.

Wang Y, Pan S. Recent development of metal borate halides: Crystal chemistry and application in second-order NLO materials. *Coord Chem Rev* 2016;323:15–35.

Wink M, Alfermann AW, Franke R, Wetterauer B, Distl M, Windhövel J, et al. Sustainable bioproduction of phytochemicals by plant in vitro cultures: anticancer agents. *Plant Genetic Resources* 2005;3:90–100.

Wu Y-C, Chang G-Y, Chang-Yih D, Shang-Kwei W. Cytotoxic alkaloids of *Annona montana*. *Phytochemistry* 1993;33:497–500.

Wu Y-C, Hung Y-C, Chang F-R, Cosentino M, Wang H-K, Lee K-H. Identification of ent-16 β , 17-dihydroxykauran-19-oic acid as an anti-HIV principle and isolation of the new diterpenoids annosquamosins A and B from *Annona squamosa*. *J Nat Prod* 1996;59:635–7.