

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ

CENTRO DE CIÊNCIAS DA NATUREZA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**Análise Computacional do Aumento da Solubilidade da
Dapsona através da Formação do Complexo de Inclusão
Dapsona/ β - Ciclodextrina**

Jorge Roberto Assunção Cardoso

ORIENTADOR: PROF. DR. FRANCISCO DAS CHAGAS ALVES LIMA

Teresina – PI

2017

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ

CENTRO DE CIÊNCIAS DA NATUREZA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Análise Computacional do Aumento da Solubilidade da Dapsona Através da Formação do Complexo de Inclusão Dapsona/ β - Ciclodextrina

Jorge Roberto Assunção Cardoso

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal do Piauí, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Química, na área de concentração Físico-Química.

Orientador: Prof. Dr. Francisco de Chagas Alves Lima.

Teresina – PI

2017

FICHA CATALOGRÁFICA
Serviço de Processamento Técnico da Universidade Federal do Piauí
Biblioteca Setorial do CCN

C266a Cardoso, Jorge Roberto Assunção .
Análise computacional do aumento da solubilidade da
dapsona através da formação do complexo de inclusão
dapsona / β -ciclodextrina / Jorge Roberto Assunção
Cardoso. – Teresina, 2017.
40 f. il. color

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Piauí,
Centro de Ciências da Natureza, Pós-Graduação em
Química, 2017.

Orientador: Prof. Dr. Francisco das Chagas Alves Lima.

1.Físico-Química. 2. Química Teórica. 3. Química
Computacional. I. Título

CDD 541.3



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ
CENTRO DE CIÊNCIAS DA NATUREZA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
Núcleo de Pesquisa em Ciências Básicas - Bloco A
Campus Ministro Petrônio Portella – CEP. 64.049-550 - Teresina / PI –
Fone: (086) 3237 1584, ppgquimica@ufpi.edu.br - www.ufpi.br/ppgquimica



ATA DE DEFESA DA 205 DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Candidato: Jorge Roberto Assunção Cardoso

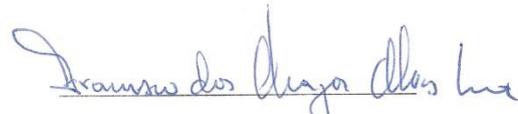
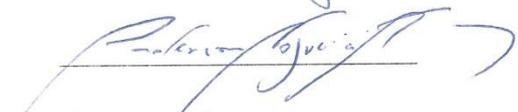
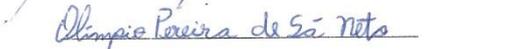
Ao vigésimo nono dia do mês de setembro de dois mil e dezessete, às oito horas e trinta minutos, reuniu-se, no Auditório da Química - CCN/UFPI, da Universidade Federal do Piauí, nas formas e termos do Regimento Interno do Programa de Pós-Graduação em Química da UFPI, a Comissão Julgadora composta pelos seguintes membros: Prof. Dr. FRANCISCO DAS CHAGAS ALVES LIMA (orientador/presidente), Prof. Dr. ANDERSON NOGUEIRA MENDES (membro externo/UFPI), Prof. Dr. OLÍMPIO PEREIRA DE SÁ NETO (membro externo/UESPI) e Profa. Dra. CHISTIANE MENDES FEITOSA (suplente/UFPI) para a Defesa de Dissertação de Mestrado, sob o título: “ANÁLISE COMPUTACIONAL DO AUMENTO DA SOLUBILIDADE DA DAPSONA ATRAVÉS DA FORMAÇÃO DO COMPLEXO DE INCLUSÃO DAPSONA/B- CICLODEXTRINA”, apresentada por Jorge Roberto Assunção Cardoso. Ao final dos trabalhos, a Comissão Julgadora reuniu-se em sessão secreta para o julgamento e atribuição de pareceres. De acordo com o Regimento Interno do Programa de Pós-Graduação em Química da UFPI, o candidato foi considerado Aprovado. Encerrada a sessão secreta, o presidente informou ao público presente o resultado do consenso. Nada mais havendo a tratar, a reunião foi encerrada e, para constar, eu, Carla Verônica Rodarte de Moura, Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Química, lavrei a presente ata, que assino como os demais membros da Comissão Julgadora.

Prof. Dr. Francisco Das Chagas Alves Lima
(orientador/presidente)

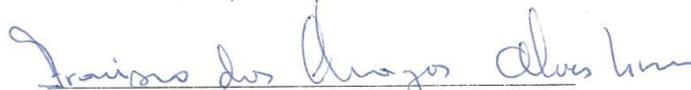
Prof. Dr. Anderson Nogueira Mendes
(membro externo/UFPI)

Prof. Dr. Olímpio Pereira De Sá Neto
(membro externo/UESPI)

Profa. Dra. Chistiane Mendes Feitosa
(suplente)

Teresina, 29 de setembro de 2017.


Prof. Dr. Francisco Das Chagas Alves Lima
(orientador/presidente)

Homologada pelo PPGQ Data: ____/____/____ _____ Coordenação do Curso

Dedico esse trabalho aos: meus pais, José Cardoso e Maria Onete, embora os mesmos não tenham (e nunca terão) nenhuma noção do que se encontra escrito no corpo desse trabalho; e aos meus filhos, Emanuel Randal e Ângelo Ravel, que com certeza um dia conseguirão entender o que escrevi.

AGRADECIMENTOS

- ✓ Ao Programa de Pós-Graduação em Química da UFPI.
- ✓ Ao Prof. Dr. Francisco das Chagas Alves Lima, pelo apoio e orientação indispensáveis para a realização deste trabalho.
- ✓ Aos membros da banca examinadora por se disponibilizarem em colaborar com o meu trabalho.
- ✓ Ao Centro Nacional de Processamento de Alto Desempenho da Universidade Federal do Ceará – CENAPAD-UFC, pela grande colaboração em disponibilizar equipamentos para execução deste trabalho.
- ✓ Ao Grupo de Química Quântica Computacional e Projeção de Farmacos(GQQC&PF) da Universidade Estadual do Piauí – UESPI em especial ao Lucas Abreu e a Laurimary Caminha, pela grande ajuda no início da pesquisa.
- ✓ Enfim, a todos que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho

RESUMO

A dapsona ou 4, 4 diaminodifenilsulfona, e seus efeitos antibacterianos começaram a ser estudados no final da década de 1930; a referida droga tem baixa polaridade, é pouco solúvel e aumentar sua solubilidade é uma forma de aproveitar seu potencial como droga. O estudo teórico do complexo de inclusão formado pela molécula do fármaco, a dapsona e a β -ciclodextrina (β -CD) foi permitido para aumentar a solubilidade do fármaco em questão. Utilizamos a Teoria Funcional da Densidade (DFT) e o método B3LYP como nível de teoria, juntamente com o conjunto de base 6-31g(d, p) para obter as energias de interação para cada sistema e subsequente obtenção da variação da energia entre esses sistemas ($\Delta E_i = -387.904,140$ kcal / mol). A análise dos gráficos IR mostra que os espectros dap e β -CD (calculados) são consistentes com os dados da literatura porque apresentam bandas nas mesmas regiões (3.699cm^{-1} a NH / stretch, 1.268cm^{-1} a S = O / estiramento e 1.670cm^{-1} a NH / deformação). Além disso, a complexação realmente ocorreu de forma efetiva, porque os espectros referentes ao complexo não possuem as bandas características da dap isolada, de modo que uma comparação posterior com os dados experimentais, confirmou a eficácia da complexação e o consequente aumento da solubilidade; a avaliação do momento de dipolo magnético de dap antes e depois da complexação em β -CD (7.7639 e 12.5796 debye, respectivamente) também foi utilizada como parâmetro de confirmação do aumento da solubilidade, pois podemos observar um aumento de cinco unidades aproximadamente.

Palavras-chave: dapsona, β -Ciclodextrinas, Complexo de inclusão, cálculos teóricos.

ABSTRACT

Dapsone or 4, 4 diaminodiphenylsulfone, and their antibacterial effects began to be studied in the late 1930s; the said drug has low polarity, is poorly soluble and increasing its solubility is a way of harnessing its potential as a drug. The theoretical study of the inclusion complex formed by the drug molecule, dapsone and β -cyclodextrin (β -CD) was allowed to increase the solubility of the drug in question. We used the DFT and the B3LYP method as a theory level, together with the base set 6-31g (d, p) to obtain the interaction energies for each system and subsequent obtainment of the energy variation between these ($\Delta E_i = -387,904,140$ kcal / mol). The analysis of the IR graphs shows that the dap and β -CD (calculated) spectra are consistent with the literature data because they present bands in the same regions (3,699 cm^{-1} to NH / stretch, 1,268 cm^{-1} to S = O / stretch and 1670 cm^{-1} at NH / deformation). Furthermore, the complexation did indeed take place effectively, because the spectra concerning the complex do not have the characteristic bands of the dap isolated, so that a later comparison with the experimental data, confirmed the efficiency of the complexation and the consequent increase of the solubility; the evaluation of the magnetic dipole moment of dap before and after the β -CD complexation (7.7639 and 12.5796 debye, respectively) was also used as confirmation parameter of the solubility increase, since we can observe an increase of approximately five units.

Keywords: dapsone, β -Cyclodextrins, Host / guest inclusion complexes, Theoretical calculations.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura química da dapsona	3
Figura 2. Estrutura molecular dos tres tipos de ciclodextrinas mais comuns (α , β , γ)	4
Figura 3. Representação esquemática do processo de formação do complexo de inclusão(fármaco: Ciclodextrina)	17
Figura 4. Possibilidades de inclusão da dapsona em duas vias diferentes	25
Figura 5.a e 5.b Estrutura da dapsona (a – vista lateral, b vista de cima)	26
Figura 6. Estrutura da β -CD(vista de ângulos diferentes)	28
Figura 7. Diâmetro das diferentes posições de inclusão na estrutura molecular da β -CD.....	29
Figura 8.a e 8.b Possibilidades de inclusão em vias diferentes da molécula da dapsona na cavidade interna da β -ciclodextrina (β -CD).....	31
Figura 9. Espectros de Infravermelho (teórico) das espécies (dap, β - CD e do complexo formado entre dap e β - CD	32
Figura 10. Espectros de Infravermelho das espécies (experimental) (dap, β - CD e do complexo formado entre dap e β - CD	32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Principais parâmetros geométricos da estrutura da dapsona otimizado através do método semiempírico PM3.	27
Tabela 2. Principais parâmetros geométricos da β -CD obtidos via método PM3.	28
Tabela 3. Relação entre tamanho da cavidade e quantidade de hidroxilas	29
Tabela 4. Valores dos momentos de dipolo molecular (μ) das espécies estudadas em debye	33
Tabela 5. Valores das energias eletrônicas das espécies estudadas, e da variação de energia entre as espécies.....	33

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

dap – 4, 4 diaminodifenilsulfona (dapsona) ou dapsona;

CDs – Ciclodextrinas;

(α , β , γ , δ) – alfa, beta, gama, delta;

ΔE_i – variação energia de interação;

CPU – Unidade Central de Processamento;

SCF – (*self-consistent field*) – campo autoconsistente;

DFT – (da sigla inglesa *Density Functional Theory*), Teoria do Funcional da Densidade;

LDA – (*Local Density Approximation*);

GGA – (*Generalized Gradient Approximation*);

PM3 – (*Parametrized Model 3*)

PDB – (*Protein Data Bank*)

IV – Espectroscopia do Infravermelho

QC – Química computacional

DM – Dinâmica Molecular

LCAO – (*Linear Combination of Atomic Orbitals – Combinação Linear de orbitais atômicos*);

TOM – Teoria do Orbital Molecular

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 – INTRODUÇÃO	13
1.1 Dapsona	13
1.2 Ciclodextrinas - CDs	14
1.3 Complexos de Inclusão de CDs.....	15
1.4 Química Computacional	16
1.5 Teoria do Funcional de Densidade (DFT).....	18
1.6 Funções de Base.	20
1.7 Modelos	21
1.8 Propriedades Obtidas Como o Uso da Química Quântica Computacional	22
1.9 Objetivos.....	23
CAPÍTULO 2 – METODOLOGIAS COMPUTACIONAIS	24
2.1 Softwares	24
2.2 Otimização das estruturas	24
CAPÍTULO 3 – RESULTADOS E DISCUSSÕES	26
3.1 Parâmetros Geométricos das Espécies.....	26
3.2 Análise dos Espectros de Infravermelho	31
3.3 Momento de Dipolo Magnético das Espécies	33
3.4 Energia de Interação das Espécies Envolvidas	33
CAPÍTULO 4 – CONSIDERAÇÕES FINAIS	35
CAPÍTULO 5 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	36

Capítulo 1

INTRODUÇÃO

1.1 Dapsona

Sintetizada em 1908, a 4, 4 diaminodifenilsulfona (dapsona) e seus efeitos antibacterianos começaram a ser estudados no final da década de 1930.^{1,2} Resultados de testes com dapsona em hanseníase foram publicados em 1943, e, em 1949, a dapsona oral foi introduzida como tratamento de hansenianos por pesquisadores no Brasil, Nigéria e Guiana Francesa.³ A partir de então, diversos estudos demonstraram a efetividade da dapsona em dermatoses inflamatórias, sendo considerada tratamento de escolha na dermatite herpetiforme e na pustulose subcórnea de Sneddon e Wilkinson.³ Abaixo temos a estrutura da dapsona:

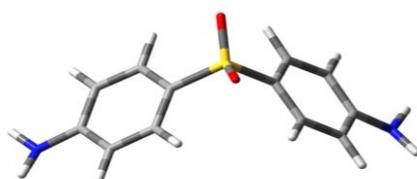


Figura 1: Estrutura da dapsona
(Fonte: GaussView 5.0.8)

Devido ao fato da molécula da dapsona ter baixa polaridade, ela é pouco solúvel e procurar aumentar sua solubilidade é uma forma de aproveitar seu potencial como droga.

1.2 Ciclodextrinas

Ciclodextrinas (CDs) são carboidratos cíclicos de origem natural, produzidas a partir da degradação enzimática do amido. As mais importantes CDs são formadas a partir de 6(α), 7(β) e 8(γ) unidades monoméricas de D-(+)-glicopiranosose (Fig. 2) unidas por meio de ligações α -1,4. A disposição espacial das unidades glicopiranosose faz com que os grupos hidroxilas primárias e secundárias estejam orientadas para o exterior do anel formado, conferindo-lhe um exterior hidrofílico e uma cavidade hidrofóbica, onde existem apenas ligações glicosídicas⁵. Devido a essa diferença de polaridade fazemos uso das CDs como agentes encapsuladores de moléculas hidrofóbicas, pois estas ficam retidas na cavidade, principalmente por meio de interações intermoleculares.

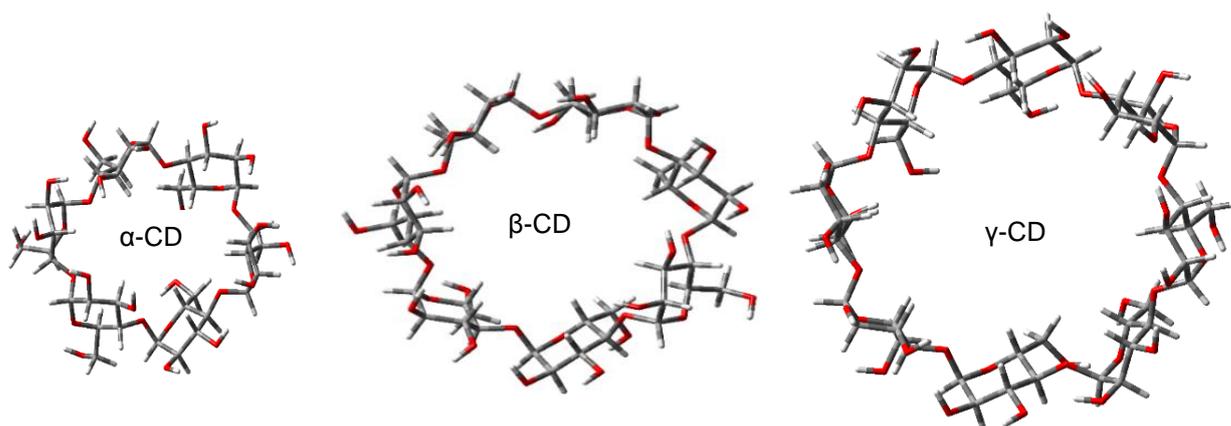
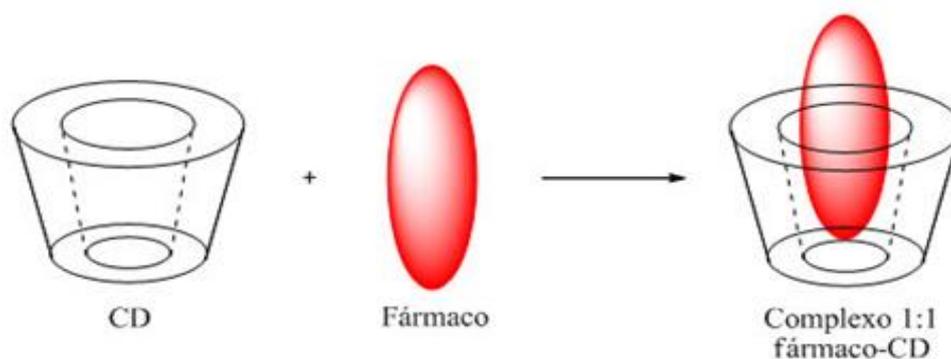


Figura 2. Estruturas das Ciclodextrinas α , β e γ
(Fonte: GaussView 5.0.8)

Apesar de estruturalmente semelhantes, as CDs possuem diferentes solubilidades, principalmente em água: α -CD (145 g/L), β -CD (18,5 g/L), γ -CD (232 g/L). A causa dessa diferença é devido à rigidez de suas respectivas estruturas moleculares, ocasionada pelas ligações de hidrogênio existentes entre as hidroxilas. Na β -CD, as ligações de hidrogênio entre as hidroxilas secundárias são completas, o que minimiza sua solvatação pela água. Por outro lado, impedimentos estéricos e maior mobilidade conformacional fazem com que não ocorra o mesmo nas α -CD e γ -CD, respectivamente, tornando-as mais solúveis⁶.

1.2 Complexos de Inclusão de CD's

Complexar fármacos em agentes encapsuladores tem se mostrado uma boa alternativa para obtenção de formulações terapêuticas mais eficientes e menos tóxicas. Podemos encontrar uma gama de trabalhos referentes a este tema na literatura. Sabemos que as CD's formam complexos relativamente não específicos com uma grande variedade de substratos e a principal condição é que o substrato possa se adaptar à cavidade, mesmo que parcialmente. A formação e estabilização dos complexos de inclusão com CDs está diretamente ligada as interações eletrostáticas, forças de van der Waals, ligação de hidrogênio, transferências de cargas e etc ^{7, 8}. Substratos que possuem grupos funcionais polares também podem interagir com CDs através de suas extremidades hidrofílicas, neste caso envolvendo forças de maior caráter polar ⁹. Com a formação de complexos de inclusão temos alterações significativas nas características do substrato, onde podemos citar as modificações na reatividade química do substrato, aumento da solubilidade em meio aquoso de espécies hidrofóbicas, modificações nas propriedades espectrais, estabilização de substâncias sensíveis à luz, calor e oxidação, mascaramento de



corantes ou pigmentos e etc ¹⁰.

Figura 3. Representação esquemática do processo de formação do complexo de inclusão (fármaco : Ciclodextrina).

1.3 Química Computacional

A evolução da química teórica acompanhada do desenvolvimento tecnológico, principalmente de máquinas capazes de processamento e armazenamento cada vez maior de dados (computadores com alto desempenho), serviu de importante suporte para o surgimento e crescimento da química computacional (QC). A QC fundamenta-se na aplicação dos conhecimentos da química, da matemática e da computação, integrados na intenção de uma investigação detalhada sobre sistemas químicos. A QC é um ramo da química de vasta aplicação em diversos campos do conhecimento humano como na engenharia na descoberta e análise de novas matérias, na medicinal, em especial no planejamento de novos fármacos cada vez mais eficientes no tratamento de várias patologias^{18, 19}.

Atualmente o uso da QC passa a ser indispensável no planejamento e/ou aperfeiçoamento de novas drogas. Esse processo é conhecido como planejamento reacional de fármacos. A possibilidade de projetar compostos com atividade cada vez mais específicas, por meio de uma melhor definição de suas propriedades, assim evitando custos de síntese experimental, bem como a redução de seu tempo, exploratória de inúmeras substâncias tem impulsionado muitas pesquisas nessa área^{20,21, 22}. O planejamento racional de fármacos permite aos pesquisadores simular o comportamento de uma droga no corpo, através de modelos teóricos, possibilitando assim a redução, mas não eliminar, o número de animais usados nos testes de novos produtos farmacológicos^{21,23, 24}.

Podemos dizer que a relevância dos resultados deste tipo de pesquisa está diretamente ligada ao nível de teoria aplicado ao sistema estudado. Os 2 (dois) níveis de teoria mais utilizados, por demonstrar resultados satisfatórios dependendo da sua aplicação, é dinâmica molecular (DM), baseada na mecânica clássica não relativista, e a mecânica quântica (MQ) essa esta fundamenta na evolução de teorias que vai e Planck (1900) até Dirac (1926)²⁵.

A aplicação da DM em sistemas complexos, como matérias compostas de uma grande variedade de átomos, demonstra uma boa correlação entre resultados teóricos e experimentais^{22,26}. Já quando se trata do comportamento de um corpo à

nível de partículas, constituintes de átomos e/ou moléculas, a matéria pode ser descrita, com resultados satisfatórios, através da aplicação da MQ. Ainda existe outra possibilidade de aplicação destes métodos, que a aplicação dos dois em conjunto em um único sistema. Uma hibridação entre eles, DM/MQ²⁷, este possibilita sanar dificuldades encontrados em cada um e pode corroborar para um melhor resultado^{28,29}.

Quando se usa a MQ na aplicação no estudo dos fenômenos químicos é costume chamá-la de química quântica (QQ). Na intenção de uma melhor aplicação da teoria quântica em sistemas químicos foram desenvolvidos alguns métodos de aproximação, onde pode ser destacado entre os métodos *ab initio*, considerado um método padrão, as equações destes métodos são governadas pelas observações de Hartree–Fock–Roothaan–HFR^{30,31}. Os métodos *ab initio* resultam em bons resultados na descrição de fenômenos químicos. Entretanto, é considerado um método de alto custo computacional, quando comparados a outros métodos.

Outra aproximação bastante usada são os métodos chamados de semi-empíricos. Estes métodos, já são bem menos exatos, porém mais rápidos, desta forma baixando o custo computacional, quando considerado com os outros métodos. Sua aplicabilidade desempenha papel fundamenta em sistemas considerados grandes, estudos apontam que pode ser aplicado em moléculas que variam de 10 a 120 átomos com um certo grau de confiabilidade dos resultados^{32, 33}.

Entretanto, na década de 60 surgiu uma teoria capaz de sanar as limitações das outras já existentes, chamada de Teoria do Funcional Densidade (DFT - *Density Functional Theory*), desenvolvida por Walter Kohn e uma forte contribuição na sua expansão de uso de John Pople³⁴. Esta teoria leva vantagem metodologia sobre a *ab initio* por diminuir o tempo computacional e espaço em memória. O DFT diminui o número de funções de base do sistema quando comparado com o método HF, como por exemplo, considerando um sistema qualquer modelado com n funções de base, quando utilizado a DFT o aumento na ordem de n^3 , já para o HF o aumento passa para n^4 ou n^5 . Sendo desta forma inevitável o esforço computacional quando cálculos são submetidos a teoria de HF^{33,35}.

Já em contraste com os métodos semi-empírico, o DFT apresenta o hamiltoniano bem definido, na derivação das equações do DFT nenhum parâmetro

em princípio necessita ser ajustado ou determinado empiricamente^{33,35}. Desta forma, o DFT é um método mais utilizado atualmente, pois este é particularmente útil na descrição realística, com um relevante grau de acurácia de sistemas orgânico, inorgânico, metálicos dentre outros.

1.5. Teoria do Funcional de Densidade (DFT – Density Functional Theory)

Com o advento e posterior evolução da mecânica quântica, a descrição da matéria em nível atômico adquiriu notória relevância. Após a formulação e aplicação da equação de *Schorödinger* independentemente do tempo (1), em 1926, onde ocorreu uma valorosa contribuição dentro dos parâmetros de termo cinético, escrito em função de $k = 1/4 \pi \epsilon_0$ da constante de Planck \hbar , da massa do elétron, m , e do operador laplaciano, ∇^2 . Assim surgia a possibilidade de determinar a função de onda (Ψ) quântica de um sistema, seja um átomo ou molécula, contendo assim todas as informações necessárias para determinar o estado do sistema. Entretanto, sua aplicação é limitada há corpos hidrogenóides, são poucos os sistemas físicos que possuem solução analítica e mesmos a solução numérica aproximada pode ser computacionalmente inviável.

$$\left[-\frac{\hbar^2}{2m} \nabla^2 - k \frac{e^2}{|\vec{r}|} \right] \Psi(\vec{r}) = E\Psi(\vec{r}) \quad (1)$$

Entretanto, em 1927, Thomas e Fermi na intenção de sanar as limitações da equação (1), trabalhando de forma independente empregaram um modelo estatístico para aproximar a distribuição dos elétrons nos átomos, uma aproximação baseada somente na densidade eletrônica do sistema(ρ), o qual ficou conhecido como modelo de Thomas–Fermi. Embora a baixa qualidade dos resultados quando aplicado em sistemas reais, este modelo foi o precursor da Teoria do Funcional de Densidade (*Density Functional Theory – DFT*)^{27,33,35}.

Após o modelo de Thomas–Fermi, em 1964, foi publicado pelo professor Walter Kohn e seu aluno Pierre Hohenberg um estudo que apresentava reformulação da mecânica quântica baseada, não na função de onda, mas na

densidade eletrônica. Com isso, a energia do sistema agora passa a ser em função da densidade eletrônica, $E[\rho]$, desta forma a energia do estado fundamental de uma molécula com N elétrons pode ser sintetizada na equação (2) ³⁶.

$$E[\rho(\vec{r})] = E_k + E_{P,e,N} + E_{P,e,e} + E_{XC}[\rho(\vec{r})] \quad (2)$$

Onde E_k é a energia cinética total, $E_{P,e,N}$ a energia potencial elétron-núcleo, $E_{P,e,e}$ a energia potencial eletrônica e $E_{XC}[\rho(\vec{r})]$ a energia de troca e correlação, que leva em conta os efeitos de spin³⁶. Dentre os termos da equação (2), que ganha notório destaque é o $E_{XC}[\rho(\vec{r})]$, pois este contém toda as informações da energia não clássica, mas sua expressão exata ainda não é conhecida. A resolução deste termo, com elevada confiabilidade, se faz necessário por se levar em conta os efeitos de vários corpos, isso só é possível através de aproximações matemáticas no termo. Entre as aproximações mais utilizadas para este termo estão a aproximação da densidade local (*Local Density Approximation – LDA*) e seu aperfeiçoamento chamado de aproximação do gradiente generalizado (*Generalized Gradient Approximation – GGA*).

A LDA é baseada na representação do potencial de troca e correlação com características locais, desta forma a densidade eletrônica passa a ter pouca dependência com relação a posição. A descrição da energia de uma partícula, através desta aproximação, é medida como a probabilidade $\rho(\vec{r})$ de encontrar um elétron nesta posição do espaço. Na intenção de sanar as limitações atribuída com relação a posição do sistema, a GGA, expressam o funcional de troca em termos do gradiente de carga total. Porém, uso destes métodos de aproximação ainda não demonstravam resultados satisfatórios na descrição de vários sistemas moleculares com relativo grau de precisão, quando comparados com dados experimentais. Mediante isso, surge os funcionais conhecidos como híbridos.

Os funcionais híbridos surgem da combinação da aproximação GGA, contribuindo com a parte de correlação, e o método Hartree-Fock, contribuindo com a fração de energia de troca^{37, 38}. Os funcionais mais utilizados atualmente, por demonstrarem vasta aplicação em sistemas moleculares além de relevantes

resultados como comparados com dados experimentais são B3LYP³⁹, PBE1PBE³⁸ e BP86^{38,39}.

A distribuição eletrônica de uma molécula, representada pela densidade eletrônica é usado como fator “palpável” na mecânica-quântica, assim possibilitando uma formulação conceitual mais acessível na descrição de sistemas químicos, ao contrário das características abstrata da função de onda multieletrônica total utilizadas em outros métodos da química quântica usada na resolução da equação de Schrodinger.

1.6 Funções de base

Da forma como foram sugeridos anteriormente por Roothaan, os orbitais de Hatree-Fock (atômicos ou moleculares) poderiam ser obtidos através de combinação linear de funções de bases e a Equação de Schrödinger poderia assim ser resolvida de forma aproximada^{40, 41}.

Partindo-se desse princípio surgiu a Teoria dos Orbitais Moleculares (TOM). Essa teoria considera que a aproximação de um orbital molecular pode ser obtida pela combinação linear de seus orbitais atômicos (LCAO – Linear Combination of Atomic Orbitals) para um sistema de N funções monoelétrônicas^{40, 42}.

$$\Psi_i = \sum_{\mu=1}^N C_{\mu i} \Phi_{\mu} \quad (3)$$

Em relação a equação mostrada acima temos que, $c_{\mu i}$ ($\mu=1, 2, \dots, N$) são coeficientes a serem determinados e Φ_{μ} corresponde a funções de base monoelétrônicas que são mais conhecidas como funções de base ou conjunto de base. Dessa forma, o conjunto de base é o conjunto de funções matemáticas utilizadas para construção de funções de onda atômicas e moleculares⁴⁰.

Podemos dividir as bases em mínimas e estendidas. As bases mínimas sugerem que o mínimo de funções seja utilizado para a representação de cada orbital ocupado de um determinado átomo ou molécula no estado fundamental. A exemplo tem-se que para átomos como H e He, a função mínima de base será 1s, assim como para a representação do átomo de Na, utiliza-se o conjunto de funções de base 1s, 2s, 2p_x, 2p_y, 2p_z e 3s^{40, 43}.

Em se tratando das bases estendidas, são utilizadas com o propósito de melhorar os resultados teóricos e para descrever o maior número de átomos e moléculas, sem a necessidade de muito tempo para obtenção dos resultados⁴⁴. São conhecidas várias formas de escalar e estender as funções. As mais comuns são: i) dividir todos os orbitais (ex: doble-zeta, triple-zeta, etc.), ii) separando apenas os orbitais de valência (Split-valence basis set), iii) adicionando funções de polarização (s,p,d,f, ...) e iv) adicionando funções difusas (+, ++, ...). Uma metodologia de cálculo sugerida por Pople^{45, 46}, pode ser ilustrada de diversas formas, (3-21G; 3-21G*, ou 3-21G (d); 6-31G**; 6-31G+ (d)...) ⁴⁰.

1.7. Modelos

O que caracteriza um método científico é o fato do mesmo, antes de explicar qualquer coisa, envolver sempre uma hipótese, ou seja, teoria e leis. Uma hipótese pode ser vista apenas como um palpite, ou mesmo uma conclusão lógica de fatos conhecidos. Após a formulação da hipótese, ela é então comparada com todos os dados disponíveis e os detalhes são desenvolvidos. E se a hipótese for consistente com fatos conhecidos é chamada de teoria⁴². A maioria das teorias explicam fenômenos observados, preveem resultados de experiências futuras, e podem ser apresentados de forma matemática. Quando uma teoria se difunde como correta por muito tempo, é eventualmente referida como uma lei científica⁴². Tal processo é muito útil, no entanto, muitas vezes se usa algumas construções, que as vezes não se enquadram no esquema do método científico. No entanto, uma construção é uma ferramenta muito útil, e pode ser usada para se comunicar no meio científico. Dentre as construções mais comumente usadas, destaca-se a que chamamos de modelo. Podemos entender um modelo como uma maneira simples de descrever e prever

resultados científicos. Os modelos podem ser simples descrições matemáticas ou visuais, completamente não matemáticos. Modelos são muito úteis porque nos permitem prever e entender fenômenos sem realizar o complexo matemático⁴².

1.8 Propriedades obtidas com o uso da Química Quântica Computacional

Cálculos químico-quânticos são, uma grande fonte de descritores moleculares que podem, em princípio, expressar muitas propriedades geométricas e eletrônicas das moléculas e suas interações. A Química Quântica fornece uma descrição mais acurada e detalhada dos efeitos eletrônicos quando comparada aos métodos empíricos.¹⁷

Métodos de Química Quântica e técnicas de modelagem molecular permitem a definição de um grande número de propriedades atômicas e moleculares caracterizando propriedades relacionadas à reatividade, forma e modo de ligação de fragmentos e substituintes moleculares.

Neste estudo em específico, buscou-se para duas importantes classes de métodos de estrutura eletrônica: os métodos SE, em que nas suas formulações além das constantes universais, há parâmetros empíricos que foram introduzidos com intuito de diminuir o tempo computacional e da DFT, no qual se utiliza a densidade eletrônica para descrição da física por trás das interações eletrônicas¹⁴.

O objetivo deste trabalho foi estudar, teoricamente, a melhor forma de complexar o fármaco dapsona na β -CD, especificamente para determinação de propriedades termodinâmicas do complexo de inclusão dap: β -CD, bem como estruturas geométricas ótimas, mudanças ocorridas entre a (dap) dentro da cavidade das β -CD, estabilidade do complexo e as principais interações intermoleculares entre hóspede (dap) e hospedeiro (β -CD), vários métodos DFT e conjunto de base devem ser utilizados para determinar qual modelo (método/base) descreverá mais eficazmente os parâmetros geométricos, energéticos e espectroscópicos para os sistemas analisados ao se comparar com os dados experimentais da literatura^{15,16}

1.9 Objetivos

Objetivo geral

Realizar cálculos teóricos em nível de teoria DFT, para determinar as propriedades termodinâmicas de cada complexo de inclusão que serão estudados e comparar todos os resultados teóricos obtidos com os dados experimentais quando possível.

Objetivos específicos:

- Desenvolver cálculos teóricos de otimização de geometria dos fármacos propostos;
- Realizar cálculos teóricos de otimização dos complexos de inclusão das Ciclodextrinas com o fármaco proposto;
- Realizar cálculos de espectroscopia vibracionais de infravermelho;
- Obter parâmetros termodinâmicos de cada complexo de inclusão estudado;
- Verificar quais propriedades eletrônicas dos fármacos determina o aumento ou diminuição de solubilidade desses fármacos com as Ciclodextrinas.

Capítulo 2

METODOLOGIAS COMPUTACIONAIS

2.1 Softwares

Os cálculos para otimização molecular foram realizados utilizando o pacote computacional Gaussian 09W¹² e para a análise dos resultados foi usada a interface computacional GaussView 5.0⁸. A estrutura da ciclodextrina β foi obtida na plataforma PDB (*Protein Data Bank*), depois foi adaptada no programa UCSF Chimera em seguida foi otimizada no programa Gaussian 09W¹².

2.2 Otimização das Estruturas

Para otimização da dapsona optou-se pelos seguintes métodos e conjuntos de base de Pople: (PM3, B3LYP/6-31G). Em relação aos cálculos realizados para o complexo foram utilizados os seguintes método e modelo – PM3 e B3LYP/6-31G.

No intuito de se obter o mínimo energético de todas as estruturas, foram calculadas as frequências vibracionais para cada uma delas. Primeiramente utilizou-se o método semi-empírico PM3, afim de que se localizassem as estruturas de energias mínimas denominadas de estruturas de partida para otimizações posteriores.

Depois de feito o procedimento acima, as estruturas foram submetidas a cálculos de teoria DFT para a dapsona e para o complexo analisado, sendo que estes métodos abordam uma geometria ideal e fornecem visões mais precisas entre o fármaco DAP e a β -CD estudada.

Uma vez que os mínimos de energia foram determinados, foi possível se obter duas conformações para o complexo o que resultou em duas possibilidades de entrada do fármaco por 2 (duas) vias diferentes, como mostra a figura 4.

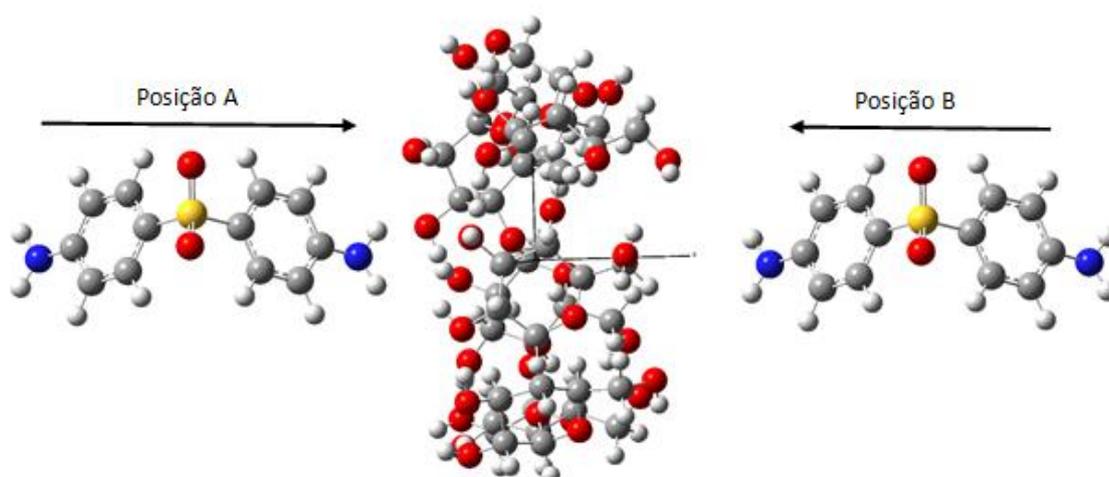


Figura 4. Possibilidades de inclusão da dapsona em duas vias diferentes.

(Fonte: GaussView 5.0.8)

A energia de complexação entre DAP e a ciclodextrina é calculada para a estrutura de energia mínima de acordo com a equação abaixo:

$$E_{\text{complexação}} = E_{\text{complexo}} - (E_{\text{dap}} + E_{\beta\text{-CD}}) \quad (4)$$

Onde E_{complexo} , E_{dap} , E_{CD} representam respectivamente as energias do complexo, a energia da dap livre e da β -CD livre.

Em relação aos espectros de infravermelho (IV), todos foram obtidos através das frequências calculadas no programa Gaussian 09W. Os espectros de IV foram calculados para a dap, β -CD e dap: β -CD.

PARTES SUPRIMIDAS

PÁGINAS 26 a 35

REFERÊNCIAS

1. Zhu YI, Stiller MJ. Dapsone and sulfones in dermatology: overview and update. *J Am Acad Dermatol.* **2001**;45:420-34.
2. Wolf R, Tüzün B, Tüzün Y. Dapsone: unapproved uses or indications. *Clin Dermatol.* **2000**;18:37-53.
3. Zhu YI, Stiller MJ. Dapsone and sulfones in dermatology: overview and update. *J Am Acad Dermatol.* **2001**;45:420-34.
4. M. H. Grunwald, B. Amichai. *Int. J. Antimicrob. Agents* **1996**, 7, 187–192. doi:10.1016/S0924-8579(96)00321-4.
5. Frömming, K.; Szejtli, J. *Cyclodextrins in Pharmacy*; Springer: Dordrecht, **1993**.
6. Szejtli, J. *Cyclodextrin Technology*; Kluwer Academic Publishers: Boston, **1988**.
7. Rekharsky, M. V.; Goldberg, R. N.; Schwarz, F. P.; Tewari, Y. B.; Ross, P. D.; Yamashoji, Y.; Inoue, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 8830.
8. Takahashi, K. *Chem. Rev.* 1998, 98, **2013**.
9. Loftsson, T.; Brewster, M. E. *J. Pharm. Sci.* 1996, 85, 1017.
10. Venturini, C. d. G.; Nicolini, J.; Machado, C.; Machado, V. G. *Quím. Nova* 2008, 31, 360.

11. M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J.-Y. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, G. E. Farkas, J. B. Foresman, J. Vincent Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, Gaussian 09 revision D.01, Gaussian Inc., Wallingford, CT **2009**.
12. GaussView, Version 5, Dennington, R.; Keith, T.; Millam, J. *Semichem Inc.*, Shawnee Mission KS, 2009.
13. Junming, H; Mehmed, Z. E. Calculating Free Energy Changes in Continuum Solvation Models. **J. Phy. Chem**, v. 120, p. 1319–1329, 2016.
14. Foresman, J.B.; Frisch, G.E. *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods*, 3rd ed.; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, 2015.
15. Lewars, E. G. *Computational Chemistry: Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics*. Springer, 3^a ed, 2016.
16. Arroio, A.; Honório K. M.; Albérico, B. F. S. Propriedades Químico-Quânticas Empregadas em estudos das Relações Estrutura-Atividade, *Química Nova*, vol. 33; 2010.
17. Bhattacharya, P; Sahoo, D; and Chakravorti, S.; *Photophysics and Structure of Inclusion Complex of 4,4-Diaminodiphenyl Sulfone with Cyclodextrin Nanocavities*, I&EC research, 2011.

18. Fontes APS, César ET, Beraldo H. **A Química inorgânica na terapia do câncer.** *Quim Nova.* 2005;6(li):2–7.
19. Menezes CMS. **Química farmacêutica.** *Rev Bras Ciências Farm.* 2005;41(4):15–16.
20. Martins JPA. **Química computacional aplicada a QSAR.** *Cenapad.* 2010.
21. Namba a. M, Da Silva VB, Da Silva CHTP. **Dinâmica molecular: Teoria e aplicações em planejamento de fármacos.** *Eclet Quim.* 2008;33(4):13–24.
22. Verli H. **Bioinformática da Biologia à Flexibilidade Molecular.** *Zhurnal Eksp i Teor Fiz.* 2014.
23. Barreiro EJ, Rodrigues CR, Albuquerque MG, Sant'Anna CMR De, Alencastro R.B De. **Modelagem Molecular: Uma Ferramenta para o Planejamento Racional de Fármacos em Química Medicinal.** *Quim Nova.* 1997;20(3):300–310.
24. Camargo AJ, Napolitano HB, Oliveira SS. **Métodos de química quântica computacional aplicados à modelagem molecular.** *Estudos.* 2005;32(11):1923–1952.
25. Paulo UDS, Ψ H. **Introdução a Química Quântica.** 2003.
26. Zhu X, Chen D, Wu G. **Chemosphere Molecular dynamic simulation of asphaltene co-aggregation with humic acid during oil spill.** 2015;138:412–421.

27. Martin-samos L, Fabris S, Laio A, **Piccinin S. QMMMW : A wrapper for QM / MM simulations with Quantum.** 2015;195:191–198.
28. **2 Teoria do Funcional da Densidade.** 1964;(1926).
29. Morgon NH. **Computação em química teórica: Informações técnicas.** *Quim Nova.* 2001;24(5):676–682.
30. Zhao Y, Pu J, Lynch BJ, Truhlar DG. **Development and Assessment of a New Hybrid Density Functional Model for Thermochemical Kinetics.** *J Phys Chem A.* 2004;108(14):2715–2719.
31. Otto CM, Prendergast B. Review Article. 2014:10439–10452.
32. Carvalho I, Pupo MT, Borges a.´ DL, Bernardes LSC. **Introdução a modelagem molecular de fármacos no curso experimental de química farmacêutica.** *Quim Nova.* 2003;26(3):428–438.
33. Custodio R, Morgon NH. **The Density-Functional Theory.** *Quim Nova.* 1995;18:44–55.
34. Premio Nobel de Química em 98_Kohn and Pople.pdf.
35. Marques M, Botti S. **O que é e para que serve a teoria dos funcionais de densidade.** *Gaz física.* 1998;29.
36. Furche F, Rappoport D. III. **Density functional methods for excited States: Equilibrium structure and electronic spectra.** *Theor Comput Chem.* 2005;16:93–128.
37. Yue W. No Title. 1986;33(12):12–14.
38. Review P. f (3) '. 1986;(June):8822–8824.
39. Becke AD. **Density-functional thermochemistry.III. The role of exact exchange.** *J Chem Phys.* 1993;98(7):5648. doi:10.1063/1.464913.

40. CUNHA-FILHO, M. S. S.; SÁ-BARRETO, L. C. L. Utilização de ciclodextrinas na formação de complexos de inclusão de interesse farmacêutico. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.**, v. 28, n.1, p.1-9, 2007.
41. ALMLOF, J.* HELGAKER, T. Gaussian Basis Sets for High-Quality ab Initio Calculations. **J. Phys. Chem.** v.92, p.3029-3033, 1988.
42. WARREN J. H. **A Guide to Molecular Mechanics and Quantum Chemical Calculations.** Disponível em: <www.computacional-chemistry.co.uk>. Acesso em: 03/03/2016.
43. MCKEMMISH, L. K.; THOMAS, A.; GILBERT, B. Accurate Electron Densities at Nuclei using Small Ramp-Gaussian Basis Sets. **Journal of Chemical Theory and Computation.** Disponível em: <<http://pubs.acs.org>>, 2015.
44. NAZARPARVAR, E.; ZAHEDI, M.; KLEIN, E. Density Functional Theory (B3LYP) Study of Substituent Effects on O–H Bond Dissociation Enthalpies of trans-Resveratrol Derivatives and the Role of Intramolecular. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 77, p. 10093–10104, 2012.
45. STEPHEN, J. B.; POPLE, J. A.; WARREN J. H. Self-consistent Molecular Orbital Methods. 2 1. Small Split-Valence Basis Sets for First-Row Elements. **Journal of the American Chemical**, 1980.
46. DITCHFIELD, R.; HEHRE, W. J.; POPLE, J. A. Self-Consistent Molecular-Orbital Methods. IX. An Extended Gaussian-Type Basis for Molecular-Orbital Studies of Organic Molecules. **The Journal of Chemical Physics.** v. 54, p.724, (1971).