

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
INSTITUTO DE FÍSICA  
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM FÍSICA

**Fernando Marques Carvalho**

**Cálculo Acurado da Constante de Dissociação Ácida ( $pK_a$ )  
para Fármacos Sulfonamidas**

Brasília  
2021

**Fernando Marques Carvalho**

**Cálculo Acurado da Constante de Dissociação Ácida ( $pK_a$ )  
para Fármacos Sulfonamidas**

**Tese de doutorado apresentado ao Instituto  
de Física da Universidade de Brasília, como  
requisito parcial para obtenção do título de  
doutor em Física.**

Orientador: Prof. Ricardo Gargano

Co-orientador: Profa. Alessandra Sofia Kiamentis Wernik

Brasília

2021

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à Deus por me fornecer saúde, disposição e inspiração para desenvolver o presente trabalho. Sou extremamente grato a minha mãe, Yolanda, que auxiliou-me desde a minha juventude sempre com muito incentivo. Reconheço que sem o apoio e auxílio de minha esposa, Daniela, esta caminhada não seria possível. Outra pessoa vital para o desenvolvimento deste trabalho é o melhor orientador que eu já tive aqui no IF UnB, prof. Dr. Ricardo Gargano. A minha co-orientadora Alessandra Kiametis ajuda e disposição. Sou extremamente grato aos colegas de pós graduação, em especial, a galera do conjunto 1 e dos Laboratório de Cálculos de Sistemas Complexos!

Dedico esse trabalho a meus amados pais Yolanda e  
João e a minha querida esposa Daniela.

## RESUMO

O cálculo preciso da constante de dissociação ácida ( $pK_a$ ) tem importância fundamental para a descrição de sistemas moleculares com atividades farmacológicas. A busca por um procedimento mais adequado para sua determinação é sempre bem-vinda e tem despertado crescente interesse por parte da comunidade científica. Nesse sentido, este trabalho apresenta um estudo computacional envolvendo a combinação de dez funcionais DFT (M062X, M06L, B3LYP, BLYP, PBEPBE, BP86, LC-BLYP, SPBE, CAM-B3LYP, LC-PBEPBE) e o método HF, oito funções de base (6-311G, 6-311+G, 6-311G(d,p), 6-311+G(d,p), 6-311++G(d,p), 6-311(2d,2p), 6-311++G(2d,2p) e aug-cc-pVDZ), e três modelos de solvatação (SMD, PCM e CPCM) para uma determinação acurada do  $pK_a$  da sulfacloropiridazina (SCR). Verificou-se que o menor desvio (0,02 unidade de  $pK_a$ ) entre o estudo atual e o resultado experimental foi alcançado com a combinação BLYP/6-311+G(d,p)/PCM. Baseado neste fato, essa combinação foi estendida para calcular o  $pK_a$  de seis moléculas semelhantes à SCR selecionadas através do método de similaridade de eletroshape. Para todas essas moléculas, as diferenças encontradas entre os resultados obtidos e os dados experimentais variaram entre 0,14 e 0,69 unidades de  $pK_a$ . Esta característica sugere que a combinação funcional/base/solvente obtida pode determinar  $pK_a$  com precisão experimental para complexos que são formados pelo grupo funcional sulfonamida ( $SO_2NHR$ ).

**Palavras chaves:** Moléculas sulfonamidas, constante de dissociação ácida ( $pK_a$ ), método DFT, similaridade de eletroforma.

## ABSTRACT

Accurate calculation of the acid dissociation constant ( $pK_a$ ) has fundamental importance for the description of molecular systems with pharmacological activities. The search for a more appropriate procedure for its determination is always welcome and has aroused increasing interest from the scientific community. In this sense, this work presents a computational study involving the combination of ten DFT functionals (M062X, M06L, B3LYP, BLYP, PBEPBE, BP86, LC-BLYP, SPBE, CAM-B3LYP, LC-PBEPBE) and HF method, eight basis set functions (6-311G, 6-311+G, 6-311G(d,p), 6-311+G(d,p), 6-311++G(d,p), 6-311(2d,2p), 6-311++G(2d,2p), and aug-cc-pVDZ), and three solvation models (SMD, PCM and CPCM) for an accurate sulfachloropyridazine (SCR)  $pK_a$  determination. It was found that the smallest deviation (0.02 unit of  $pK_a$ ) between the current study and experimental result was achieved with the BLYP/6-311+G(d,p)/PCM combination. Therefore, this combination was extended to calculate the  $pK_a$  of six SCR similar molecules selected through the electroshape similarity method. For all these molecules, the difference between the obtained results and experimental data ranged between 0.14 and 0.69 units of  $pK_a$ . This feature suggests that the obtained combination can determine  $pK_a$  with experimental precision for complexes that are formed by sulfonamide functional group ( $SO_2NHR$ ).

### **Keywords:**

Sulfonamide molecules, Acid dissociation constant ( $pK_a$ ), DFT method, Electroshape similarity.

## LISTA DE ACRÔNIMOS

ABO:	aproximação de Born-Oppenheimer
CBS:	conjunto de base infinita
CC:	configuração computacional
CGTO:	<i>Contracted Gaussian-Type Orbitals</i>
CISD:	Configuração de Interação que inclui excitações simples e duplas
CM:	configuração molecular
COSMO:	<i>Conductor-like Screening Model</i>
CPCM:	<i>conductor-PCM</i>
DEG:	dietileno glicol
DFT:	teoria do funcional de densidade
DZ:	<i>Double-zeta</i>
FB:	funções de base
FDA:	<i>Food, Drug, and Administration</i>
GBA:	Aproximação Generalizada de Born
GGA:	Aproximação Gradiente Generalizado
GTO:	orbitais do tipo Gaussiano
HF:	Hartree-Fock
HK:	Hohenberg e Kohn
IEFPCM:	<i>Integral Equation Formalism Polarized Continuum Model</i>
IPCM:	<i>Isodensity PCM</i>
LDA:	Aproximação de densidade local
LDSA:	<i>Local Density Spin Approximation</i>
MS:	modelos de solvatação
NC:	nível de cálculo
OA:	orbital atômico
PABA:	ácido $\rho$ -aminobenzoico
PBE:	Perdew, Burke e Ernzerhot
PCM:	<i>Polarized Continuum Model</i>
PEP:	Princípio da Exclusão de Pauli
PGTO:	gaussianas primitivas
PPAR $\alpha$ :	receptores ativados por proliferador de peroxissoma
QSAR:	<i>Quantitative Structure-Property Relationship</i>
QZ:	<i>quadruple-zeta</i>
ROHF:	<i>Restricted Open-shell Hartree-Fock</i>

RVdW:	Raio de Van der Waals
SCF:	<i>Self Consistent Field</i>
SCI-PCM:	<i>Self-Consistency Isodensityl PCM</i>
SCR:	<i>Sulfachloropyridazine</i>
SCRf:	<i>Self-Consistent Reaction Field</i>
SFR:	<i>Sulfafurazole</i>
SMDe:	<i>Sulfamide</i>
SMD:	<i>Solvation Model Density</i>
SNA:	<i>Sulfanilamida</i>
SOM:	<i>spin orbital molecular</i>
STO:	orbitais do tipo Slater
STZ:	<i>Sulfathiazole</i>
sulfas:	moléculas do grupo sulfonamidas
TZ:	<i>Triple-zeta</i>
UHF:	<i>Unrestricted Hartree-Fock</i>
SIB:	<i>Swiss Institute of Bioinformatics</i>

# SUMÁRIO

<b>CAPÍTULO 1 - INTRODUÇÃO</b>	<b>10</b>
<b>CAPÍTULO 2 - TEORIA ÁCIDO E BASE</b>	<b>12</b>
2.1 Ácidos Fracos e as escalas de pH e $pK_a$ . . . . .	12
2.2 Força dos Ácidos Fracos - $pK_a$ . . . . .	13
2.3 As propriedades do $pK_a$ . . . . .	16
2.4 A importância do $pK_a$ . . . . .	18
<b>CAPÍTULO 3 - SULFONAMIDAS</b>	<b>21</b>
3.1 História das Sulfas . . . . .	21
3.2 Mecanismo Atuação das Sulfas . . . . .	22
3.3 Sulfas Utilizadas . . . . .	23
<b>CAPÍTULO 4 - MÉTODOS E DETALHES COMPUTACIONAIS</b>	<b>28</b>
4.1 Equação de Schrödinger . . . . .	28
4.1.1 Aproximação de Born-Oppenheimer . . . . .	29
4.1.2 Solução da Equação de Schrödinger Eletrônica . . . . .	30
4.1.3 Equação de Hartree-Fock . . . . .	32
4.1.4 Equação de Hartree-Fock-Roothaan e Procedimento SCF . . . . .	34
4.2 Teoria do Funcional de Densidade . . . . .	36
4.2.1 Funcionais de Troca e Correlação . . . . .	37
4.3 Conjunto de Funções de Bases . . . . .	39
4.3.1 Orbitais do tipo Slater e Gaussiano . . . . .	40

4.3.2	Separação de Valência . . . . .	41
4.3.3	Funções Polarizadas . . . . .	41
4.3.4	Funções Difusas . . . . .	43
4.4	Modelos de solvente Implícita . . . . .	43
4.4.1	PCM e suas variações . . . . .	44
4.4.2	Modelo de Solvente Baseado na Densidade . . . . .	45
4.5	Cálculo do $pK_a$ . . . . .	45
4.5.1	Energia Livre de Gibbs $\Delta G$ e o $pK_a$ . . . . .	46
4.5.2	Ciclo Termodinâmico . . . . .	47
<b>CAPÍTULO 5 - RESULTADOS E DISCUSSÕES</b>		<b>50</b>
5.1	Otimização da Geometria . . . . .	50
5.2	Protocolo para a molécula SCR . . . . .	52
5.3	<i>Virtual Screening</i> . . . . .	56
5.4	Reatividade e Orbitais de Fronteira . . . . .	59
<b>CAPÍTULO 6 - CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS</b>		<b>64</b>
6.1	Considerações Finais . . . . .	64
6.2	Perspectivas Futuras . . . . .	66
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>		<b>67</b>
<b>APÊNDICE</b>		<b>76</b>
<b>CAPÍTULO 7 - RESULTADOS PARCIAIS DOS FARMÁCOS COMPLEMENTARES</b>		<b>77</b>
<b>CAPÍTULO 8 - ARTIGOS PUBLICADOS</b>		<b>83</b>

## LISTA DE FIGURAS

- 1 Ácidos polipróticos podem doar mais que um  $H^+$  sucessivamente. Observe que os valores de  $pK_a$  se tornam cada vez maiores e mais básicos com as dissociações sucessivas. A cor vermelha sinaliza meio ácido, enquanto azul básico. . . . . 15
- 2 Curva de titulação do ácido acético,  $pK_a=4,76$  em água, com destaque em azul para a região de tamponamento (intervalo entre 3,76 e 5,76). Na condição  $pK_a=pH$ , observa-se que as moléculas se dividem igualmente entre as configurações deprotonadas ( $CH_3COO^-$ ) e neutras ( $CH_3COOH$ ). A quantidade de ânions determinada pela escala horizontal equivalentes de  $OH^-$ . Para valores  $pH > pK_a$  a maioria das moléculas estão deprotonadas e no pH de 5,76 chega-se a 90% do total. . . . . 16
- 3 Influência do efeito indutivo sobre o  $pK_a$  do etano. Ao substituir o C por N e O temos a redução do  $pK_a$  devido ao aumento da eletronegatividade dos substituintes ( $C < N < O$ ). A presença de átomo mais eletronegativo melhor distribui o elétron extra, desta forma aumenta e estabiliza a nuvem eletrônica. . . . . 17
- 4 Efeito de Ressonância. A deprotonação do ácido acético (esquerda) resulta na deslocalização do elétron, o qual oscila entre os dois oxigênios com a formação e a ruptura da ligação  $\pi$  com o carbono. Enquanto a base conjugada do etanol (direita) o elétron permanece localizado no átomo mais eletronegativo, o oxigênio. O efeito de ressonância é muito significativo e neste caso representa uma diferença de 12 unidades de  $pK_a$ . . . . . 18
- 5 As diferentes contribuições do átomo de N para o valor de  $pK_a$  nas amidas (a direita) e nas aminas (a esquerda). O efeito de ressonância nas amidas gera a deslocalização do elétron na molécula, enquanto nas aminas (a direita) a carga negativa permanece centrada no nitrogênio. . . . . 19

6	Efeito indutivo. A elevada eletronegatividade dos átomos de cloro induzem a formação do dipolo no carbono devido a proximidade da ligação covalente entre ambos. A indução continua a ser transmitida para os átomos próximos do C, inclusive para o –COOH, com menor intensidade. Desta forma, a carga negativa do grupo carbonila é melhor distribuída por toda molécula e o valor de $pK_a$ reduzido. . . . .	19
7	Prontosil e SNA. O corante vermelho e pró-fármaco Prontosil à esquerda, com o destaque em vermelho para a SNA. O Prontosil é ineficaz para o tratamento antibacteriana, porém após sua metabolização um dos fragmentos resultantes é o pó incolor SNA, à direita em vermelho. . . . .	22
8	Fórmula molecular do ácido fólico, vitamina B9 ou vitamina M. Em destaque de azul a enzima PABA, essencial para a síntese do ácido fólico. . . . .	23
	23	
10	Estrutura molecular geral para as sulfas. O átomo H14 é o hidrogênio envolvido na deprotonação para obtenção das constantes de dissociação ou $pK_a$ . . . . .	24
11	Estrutura 2D (a esquerda) e conformação 3D (á direita) da SCR. Átomos de N, O, S e C representado nas cores azul, vermelho, amarelo e cinza, respectivamente. Os átomos de hidrogênio foram omitidos em ambas representações para facilitar a visualização. . . . .	24
12	Estrutura 2D (a esquerda) e conformação 3D (á direita) da SMD. Átomos de N, O, S e C representado nas cores azul, vermelho, amarelo e cinza, respectivamente. Os átomos de H são representados também por azul com uma tonalidade mais clara. . . . .	25
13	Estrutura 2D (a esquerda) e conformação 3D (á direita) da SFR. Átomos de N, O, S e C representado nas cores azul, vermelho, amarelo e cinza, respectivamente. Os átomos de hidrogênio foram omitidos em ambas representações para facilitar a visualização. . . . .	26
14	Estrutura 2D (a esquerda) e conformação 3D (á direita) da STZ. Átomos de N, O, S e C representado nas cores azul, vermelho, amarelo e cinza, respectivamente. Os átomos de hidrogênio foram omitidos em ambas representações para facilitar a visualização. . . . .	27

15	Procedimento SCF. Etapas do procedimento SCF para o cálculo de propriedades eletrônicas, desde a inserção de informações como geometria, <i>spin</i> e multiplicidade de <i>spin</i> até a diagonalização da matriz de Fock (ver equação 4.36). . . .	35
16	Funções polarizadas 6-31G(d) ou 6-31G significa a inserção do orbital $p_z$ (a esquerda) ao orbital $d_{z^2}$ (à direita), já existente. . . . .	42
17	Modelos de Solvente Implícito. Na evolução dos modelos de solvente é observada o ajuste da distância entre a cavidade e a molécula, além da otimização das interações solvente-soluto como interações fracas. . . . .	44
18	Cálculo do $pK_a$ via $\Delta G^\circ$ do Ciclo Termodinâmico de Born-Haber. Sendo os sub-inscritos (g), (solv) e (aq) relacionados à fase gás, solvente implícito e solução, respectivamente. . . . .	48
19	Geometrias otimizadas para a SCR nas fases gás e solvente com as configurações neutra e deprotonada (Observa-se a deprotonação no átomo N1). Entre as CM neutras e deprotonadas há pequenas modificações para melhor distribuir e estabilizar a carga negativa. . . . .	51
20	Comparação dos valores teóricos e experimental do $pK_a$ para a molécula SCR levando em conta a influência dos efeitos de difusão e polarização para as funções de base de Pople 6-311G, 6-311+G, 6-311G( <i>d,p</i> ), 6-311+G( <i>d,p</i> ) e 6-311++G( <i>d,p</i> ) . O valor experimental do $pK_a$ é destacado na linha pontilhada preta horizontal. . . . .	53
21	Comparação dos valores teóricos e experimental do $pK_a$ para a molécula SCR para as funções de base mais extensas: a) 6-311+G( <i>d,p</i> ), b) 6-311++G( <i>d,p</i> ) e c) <i>aug-cc-pVDZ</i> . Os resultados obtidos com os funcionais BLYP e LC-BLYP continuam mais próximos do valor experimental (linha pontilhada horizontal em preto). . . . .	55
22	Mapa de potencial eletrostático da molécula SCR deprotonada e neutra. As cores em vermelho e azul representam, respectivamente, as densidades de carga negativa e positiva. A carga negativa extra é estabilizada por toda molécula deprotonada, principalmente, nos oxigênios do grupo $SO_2$ . . . . .	57

23	Farmácos selecionados pelo <i>virtual screening</i> . À esquerda está representada a molécula-base de busca SCR. A estrutura destacada pela linha pontilhada em preto na molécula SCR é comum às demais moléculas e é denominada por R <sub>1</sub> . O sítio de deprotonação de todas as moléculas permanece no mesmo átomo N1 que está destacado na cor azul. . . . .	58
24	Coeficiente de correlação (R <sup>2</sup> ) entre os valores do <i>pK<sub>a</sub></i> calculados e os dados experimentais para as sulfonamidas correspondentes a SCR. O cálculo do <i>pK<sub>a</sub></i> foram realizados com a configuração BLYP/6-311+G(d,p)/PCM. . . . .	60
25	A energia do <i>gap</i> entre os orbitais HOMO e LUMO para os fármacos SCR, SCT, SDM, SDZ, SMR, SMX, SMZ e SDX nas formas neutra e deprotonada. Os cálculos foram realizados no nível de cálculo BLYP/6-311+G(d,p)/PCM com <i>isovalue</i> de 0,02 eV. . . . .	61
26	Geometrias otimizadas para <i>Sulfamide</i> nos estados neutro e deprotonado em a) e b), respectivamente. Observa-se a desprotonação em b) no átomo N2. Também é verificado uma rotação dos hidrogênios ligados a N1 devido a incorporação da carga negativa. . . . .	77
27	Comparação dos valores teóricos e experimentais do <i>pK<sub>a</sub></i> para a <i>Sulfamide</i> . As funções de base <i>aug-cc-pvdz</i> , 6-311+G( <i>d</i> , <i>p</i> ) e 6-311++G( <i>d</i> , <i>p</i> ) são mostradas nos itens a), b) e c), respectivamente. Destaca-se os valores teóricos gerados pela base de Dunning com os funcionais BLYP, LC-BLYP e PBEPBE. O termo de longo-alcance reduz o valor de <i>pK<sub>a</sub></i> nas funções de base de Dunning. Para o SMDe o valor experimental é dado por 10.43 unidades de <i>pK<sub>a</sub></i> (linha horizontal em amarelo). . . . .	78
28	Estrutura otimizada da molécula <i>Sulfafurazole</i> . A deprotonação em b) não provoca alteração perceptível na conformação da <i>Sulfafurazole</i> , em comparação com a sua estrutura neutra. . . . .	79
29	Comparação entre os valores teóricos e experimentais do <i>pK<sub>a</sub></i> do <i>Sulfafurazole</i> . Para diferentes funcionais e para as bases 6-311G+( <i>d</i> , <i>p</i> ), 6-311G++( <i>d</i> , <i>p</i> ) e 6-311G++(2 <i>d</i> , 2 <i>p</i> ) subfiguras a), b) e c), respectivamente. O termo de longo-alcance parece influenciar na <i>performance</i> e LC-BLYP na base 6-311G+( <i>d</i> , <i>p</i> ). O <i>pK<sub>a</sub></i> experimental da SFR é 5 unidades de <i>pK<sub>a</sub></i> (linha horizontal em amarelo). . . . .	80

30	Conformação otimizada da <i>Sulfathiazole</i> . A subfigura a) representa as conformações moleculares neutras e b) as estruturas deprotonadas. A deprotonação no átomo N1 provoca rotação do heterocíclico (átomos N3, S2 e C7-C9). . . . .	81
31	Comparação dos valores teóricos e experimentais do $pK_a$ para o fármaco <i>Sulfathiazole</i> . Observa-se os valores teóricos produzidos pelos diferentes funcionais nas bases 6-311+G(d, p), 6-311++G(d, p) e <i>aug-cc-pvdz</i> . O valor experimental do <i>Sulfathiazole</i> é 7,24 unidades de $pK_a$ (linha amarela horizontal). Observa-se que os funcionais LC-BLYP e BLYP, novamente, produziram valores teóricos que mais se aproximam do valor experimental. . . . .	82
32	Artigo 1 . . . . .	84
33	Artigo 2 . . . . .	85
34	Artigo 3 . . . . .	86
35	Artigo 4 . . . . .	87

## LISTA DE TABELAS

1	Relação entre $K_a$ , $pK_a$ , a configuração da maioria das moléculas na situação de equilíbrio ( <i>status</i> ) e a força do ácido, para o ácido acético e o ácido clorídrico em meio aquoso. . . . .	14
2	Alguns valores de $pK_a$ , em solventes distintos, para várias moléculas á 25°C. . . . .	14
3	Classificação dos métodos de DFT utilizados neste trabalho pelas características associadas ao funcional de troca. . . . .	39
4	Funções de Base com Separação de Valência. Como os efeitos eletrônicos principais estão na camada de valência, tais funções aumentam a descrição nessa região. Sendo simultaneamente reduzida para átomos mais internos. Os três conjuntos de funções de base são descritos por ('), (") e ("). . . . .	41
5	Influência das configurações computacionais utilizadas (variações dos NC, FB e MS) no cálculo do $pK_a$ . Os símbolos destacam as especificidades dos funcionais utilizados - GGA puro*, LDA puro†, híbrido GGA‡, meta-híbrido GGA⊕, meta-híbrido LDA⊖ e correção de longo-alcance⊗. . . . .	51
6	Funcionais, funções de base e modelos de solvente que determinaram valores do $pK_a$ mais próximos do dado experimental (6.10 unidades de $pK_a$ ) para a molécula SCR. . . . .	56
7	Valores experimentais e teóricos do $pK_a$ calculados pelo nível BLYP/6-311+G(d,p)/PCM para todas as sulfas incluídas do <i>virtual screening</i> e a molécula SCR (os critérios de similaridade APT2, MCST2 e <i>Eletroshape 2</i> são também apresentados). Os métodos APT e MSCT são baseados na estrutura molecular e foram adicionados para comparação com o <i>eletroshape</i> . . . . .	59
8	Resultados de HOMO, LUMO, $\eta$ e $\mu$ para todas os fármacos calculados pela configuração BLYP/6-311+G(d,p)/PCM. Os símbolos $n$ e $d$ representam os estados neutro e deprotonados, respectivamente. . . . .	63

## CAPÍTULO 1 - INTRODUÇÃO

Uma área interdisciplinar que tem atraído cada vez mais atenção é a bioinformática – uso e desenvolvimento de métodos e ferramentas de software para compreender comportamento de biomoléculas [1]. Sendo particularmente muito instrutivo para análises de processos biológicos envolvendo moléculas grandes e complexas [2, 3]. A similaridade molecular é um exemplo da bioinformática, no qual é realizado uma comparação entre diferentes moléculas e construído um *score* [4, 5]. Essa pontuação quantifica o quão parecidas são as moléculas com base em um determinado critério. Esse critério pode ser algo tangível como a estrutura molecular ou abstrato como a nuvem eletrônica, dentre outros [6, 7].

Outra notável aplicação da similaridade está no planejamento racional de fármacos ou *drug design*. Uma das diversas formas de realizar esse planejamento é através de uma seleção de moléculas com determinadas propriedades em bancos de dados [8, 9]. Devido à grande extensão do banco de dados, é realizada uma filtragem preliminar baseada em informações estruturais (átomos e estrutura tridimensional). Em seguida, as moléculas selecionadas com sucesso na primeira etapa são submetidas a um novo critério. Este processo de filtragem é denominado *virtual screening* [10, 11].

Nesta segunda etapa, utiliza-se um critério que envolve a relação quantitativa da estrutura e atividade (da sigla QSAR em inglês *quantitative structure-activity relationship*). Através do QSAR é possível avaliar o potencial da efetividade do fármaco, pois ele atua como uma regressão linear que utiliza descritores farmacocinéticos como propriedades estéricas, lipofili-idade, polarizabilidade, afinidade eletrônica e  $pK_a$  (análise de Hansch) [12, 13]. Algumas dessas propriedades são obtidas através de experimentos onerosos e de difícil execução. Um notório exemplo é o  $pK_a$  que pode ser determinado através da curva de titulação ácido-base. Além de uma alta precisão de técnicas experimentais, a aferição do  $pK_a$  requer o controle de outras grandezas (como temperatura, força iônica e dispersão do solvente) mesmo durante o procedimento. Dependendo da amostra sob investigação, mesmo com uma disponibilidade superior a dez, as técnicas tornam-se difíceis de aferição no caso de íons monovalentes (isto é, com um único sítio de deprotonação). Para componentes multivalentes, as coisas tornam-se ainda mais complicadas devido as diferenças entre os distintos valores de  $pK_a$  serem menores [14, 15].

Devido à grande dificuldade para determinar experimentalmente e de forma direta o  $pK_a$ , o

desenvolvimento de métodos computacionais para obtê-lo tem sido constantemente incentivado. As diversas metodologias existentes partem da análise do ciclo termodinâmico para contabilizar a interação soluto-solvente. Além disso, usa-se o modelo de solvente implícito nos cálculos de estrutura eletrônica [16]. Alguns métodos usam também moléculas de água explícitas para incluírem os efeitos das pontes de hidrogênio [17]. Em alguns trabalhos, a predição do  $pK_a$  é realizada em moléculas pequenas por volta de dez átomos [18, 19, 20], enquanto outros usam pequenos fármacos [21, 22]. Um fato que merece destaque é aquele que mostra a dificuldade especial em determinar o  $pK_a$  de moléculas contendo o grupo funcional amina ( $R-NH_2$ ) [23, 24].

Nesta perspectiva, o presente estudo tem como justificativa realizar a predição do  $pK_a$  através de cálculos de estrutura eletrônica como ferramenta no planejamento racional de fármacos (ver seção 2.4). Sendo o objetivo principal realizar cálculos computacionais do  $pK_a$  de alguns fármacos sulfonamidas. Dentre os objetivos específicos estão: (1) buscar e analisar o nível de cálculo, funções de base e modelos de solvente implícitos que melhor descrevem o  $pK_a$  desta molécula; (2) determinar o  $pK_a$  com elevada acurácia (diferença entre o calculado e experimental inferior a uma unidade de  $pK_a$ );(3) determinar critérios de similaridade para expandir a análise a outras moléculas sem reduzir precisão dos valores obtidos.

## CAPÍTULO 2 - TEORIA ÁCIDO E BASE

A partir da definição de Brønsted-Lowry será discutido como os ácidos modificam o pH da solução em que se encontram, além de discutir a força dos ácidos e, conseqüentemente, à condução da definição do  $pK_a$ . Serão também abordados os fatores que alteram os valores da constante de dissociação em uma molécula e quais são suas aplicações.

### 2.1 ÁCIDOS FRACOS E AS ESCALAS DE PH E $PK_A$

A classificação de ácidos foi uma questão discutida ao longo do século XX, sendo propostos diferentes definições (Arrhenius, Brønsted-Lowry e Gibbs) que enfatizam diferentes propriedades [25]. Tais substâncias estão presentes em uma grande variedade da vida moderna como: produtos de limpeza, fertilizantes, explosivos, construção civil, medicamentos, entre outros. Além disso, os ácidos cumprem funções importantes na manutenção do organismo ao atuar como catalisadores em reações biológicas [26].

Primordialmente, um ácido era classificado pela sua característica de alterar a cor de vegetais, reagir com certas bases para a formação de sal, além de seu característico sabor azedo - a palavra ácido é derivada do latim *acidus*, que significa azedar [27]. Em 1884, Arrhenius propõe que os ácidos em meio aquoso liberam íons de hidrogênio ( $H^+$ ), enquanto as bases cedem íons hidroxila ( $OH^-$ ) também em água. Quase 40 anos depois, este conceito foi ampliado por Brønsted-Lowry baseando-se na transferência de próton ( $H^+$ ) entre duas moléculas. Desta forma, a molécula capaz de cedê-lo é considerada ácida, enquanto a molécula aceitadora uma base [28]. Uma consequência do conceito de Brønsted-Lowry pode se observada na seguinte equação (2.1):

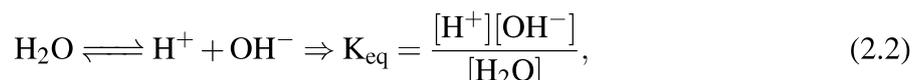


Sendo que a reação ocorre para direita ( $\rightarrow$ ), HF é o ácido e  $H_2O$  a base.  $F^-$  é a base conjugada de HF e  $H_3O^+$  é o ácido conjugado de  $H_2O$ . Destaca-se que não há distinção fundamental entre ácido e ácido conjugado ou base e base conjugada. Desta forma, todo ácido possui uma base conjugada associado ao mesmo e ambos sempre coexistirão [29].

Na equação (2.1) para a direita, o ácido (HF) está em contato com a água (atua como

base) que em seguida realiza protonação<sup>1</sup> para produzir o ácido conjugado  $\text{H}_3\text{O}^+$ . Por outro lado, a separação do  $\text{H}^+$  do ácido é denominado deprotonação e produz o íon negativo ou base conjugada ( $\text{F}^-$ ). Algumas substâncias como a água comportam-se tanto como base quanto ácidos e são denominados **anfotéricos** [30].

As moléculas de água possuem a tendência de realizar a ionização reversível, equação (2.2), até que o equilíbrio seja atingido



em que  $K_{\text{eq}}$  é a constante de equilíbrio definida como a razão das concentrações dos produtos pelos reagentes. A concentração dos íons  $\text{H}^+$  é igual a  $1 \cdot 10^{-7}$  M, igual a concentração de  $\text{OH}^-$  para água pura à  $25^\circ\text{C}$ . A escala de pH é definida pela concentração de  $\text{H}^+$  no meio,

$$\text{pH} = \log \frac{1}{[\text{H}^+]} = -\log[\text{H}^+]. \quad (2.3)$$

Desta forma, o meio que contém apenas água pura à  $25^\circ\text{C}$  possui pH 7. O sinal negativo, na equação (2.3), significa que o valor de pH é inversamente proporcional a concentração de  $\text{H}^+$  da solução. Cada substância que compõe a solução contribui para o valor de pH ao ceder ou retirar prótons. Os ácidos, por exemplo, liberam  $\text{H}^+$  que resulta na redução no valor de pH [30].

## 2.2 FORÇA DOS ÁCIDOS FRACOS - $\text{PK}_A$

Alguns ácidos possuem a capacidade de liberar todos  $\text{H}^+$  possíveis em solução, enquanto outros ácidos dissociam-se apenas parcialmente. A força do ácido é expressa pela capacidade do mesmo tornar a solução ácida ( $\text{pH} < 7$ ), isto é, pela quantidade de prótons que se pode liberar. A deprotonação do ácido fluorídrico em meio aquoso, equação (2.1), pode ser avaliada pela constante de equilíbrio

$$K_{\text{eq}} = \frac{[\text{H}_3\text{O}^+][\text{F}^-]}{[\text{HF}][\text{H}_2\text{O}]} = K_a. \quad (2.4)$$

Dessa forma, a constante de equilíbrio para a deprotonação de um ácido é denominada constante de dissociação ( $K_a$ ). Sendo a situação do equilíbrio dependente da molécula HF e do meio ( $\text{H}_2\text{O}$ ) e expressa pelo valor de  $K_a$ . Uma vez que a constante de dissociação é uma grandeza adimensional, tal que,  $K_a = 1$  implica que a solução possui mesma quantidade de moléculas deprotonadas ( $\text{H}^+ + \text{X}^-$ ) e neutras (HX). Porém, se  $K_a > 1$  ou  $K_a < 1$ , indica que a maioria das

<sup>1</sup>se ligar ao próton

moléculas encontra-se deprotonadas ou neutras, respectivamente [31].

Para evitar a utilização de números muito grandes ou muito pequenos,  $K_a$  é expressa na escala logarítmica

$$pK_a = -\log_{10} K_a. \quad (2.5)$$

Observa-se na equação (2.5), o  $pK_a$  também é uma grandeza adimensional e inversamente proporcional a  $K_a$ . Como consequência da escala logarítmica, uma única unidade de  $pK_a$  expressa a diferença  $10\times$  entre a concentração de moléculas deprotonadas e neutras. Desta forma, a relação entre  $K_a$ ,  $pK_a$  e a configuração da maioria das moléculas no equilíbrio, para o ácido acético e clorídrico, é comparada na Tabela 1.

Tabela 1: Relação entre  $K_a$ ,  $pK_a$ , a configuração da maioria das moléculas na situação de equilíbrio (*status*) e a força do ácido, para o ácido acético e o ácido clorídrico em meio aquoso.

Ácido	$K_a$	$pK_a$	Status	Força
$\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$	$1.76 \cdot 10^{-5}$	4,75	neutras	Fraco
HCl	$10^7$	-7	deprotonadas	Forte

Fonte: Adaptada de [31].

O valor  $pK_a$  depende também do solvente no qual a molécula está inserida, uma vez escolhido o solvente seu valor torna-se intrínseco. São encontrados valores de  $pK_a$  desde -12 até 52 nos mais diversos solventes (ver Tabela 2). Ao selecionar a água como solvente este intervalo é reduzido de -1,74 a 15.74 [32]. Na maioria dos cenários a água é adotada como solvente, desta forma sempre que o solvente não for explicitado subentende-se tratar do solvente universal.

Tabela 2: Alguns valores de  $pK_a$ , em solventes distintos, para várias moléculas á 25°C.

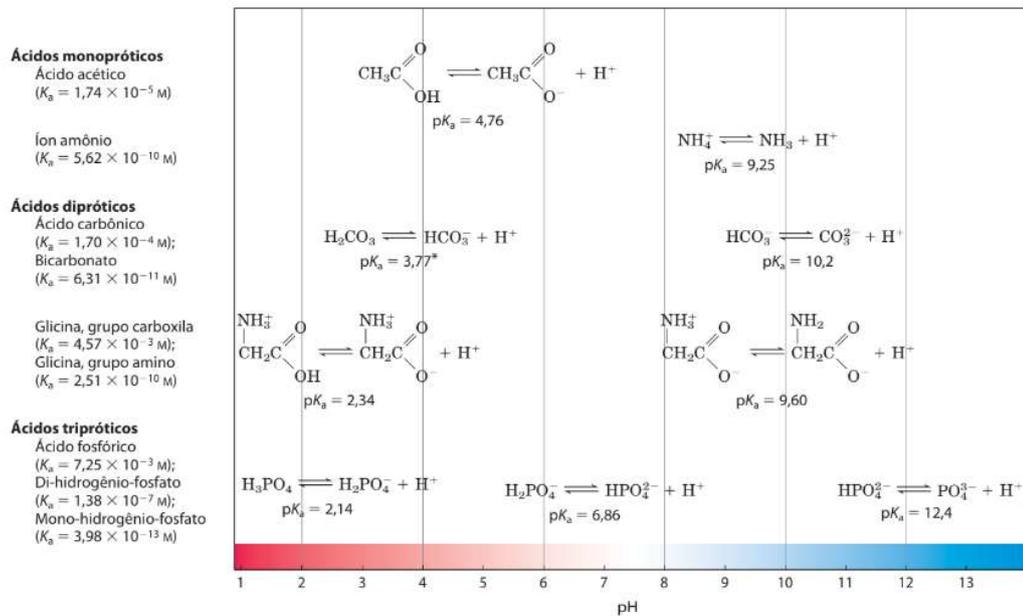
Ácido	$pK_a$	Ácido	$pK_a$
HI	-11	$\text{CH}_3\text{COOH}$	4.76
$\text{HClO}_4$	-10	$\text{HC}_5\text{H}_5\text{N}^+$	5.25
HBr	-9	$\text{H}_2\text{CO}_3$	6.37
HCl	-7	$\text{H}_2\text{S}$	7.04
$\text{H}_2\text{SO}_4$	-2	$\text{B(OH)}_3$	9.14
$\text{HNO}_3$	-2	$\text{NH}_4^+$	9.25
$\text{HClO}_3$	1	$\text{HCO}_3^-$	10.32
HF	3.45	$\text{HASO}_4^{2-}$	11.53

Fonte: Adaptada de [32].

Ácidos polipróticos são ácidos que possuem mais de um sítio de deprotonação, isto é, são capazes de liberar mais de um próton sucessivamente. O ácido carbônico ( $\text{H}_2\text{CO}_3$ ), por exemplo, pode liberar dois H sucessivos, no qual há uma constante de dissociação distinta associada a cada liberação ( $pK_{a1}$  e  $pK_{a2}$ ), como exibido na Figura 1. O aumento no valor do  $pK_{a1}$

em relação ao  $pK_{a2}$  é consistente com o modelo eletrostático do ácido, em que na segunda deprotonação é exigido maior energia para retirar o próton [29, 32].

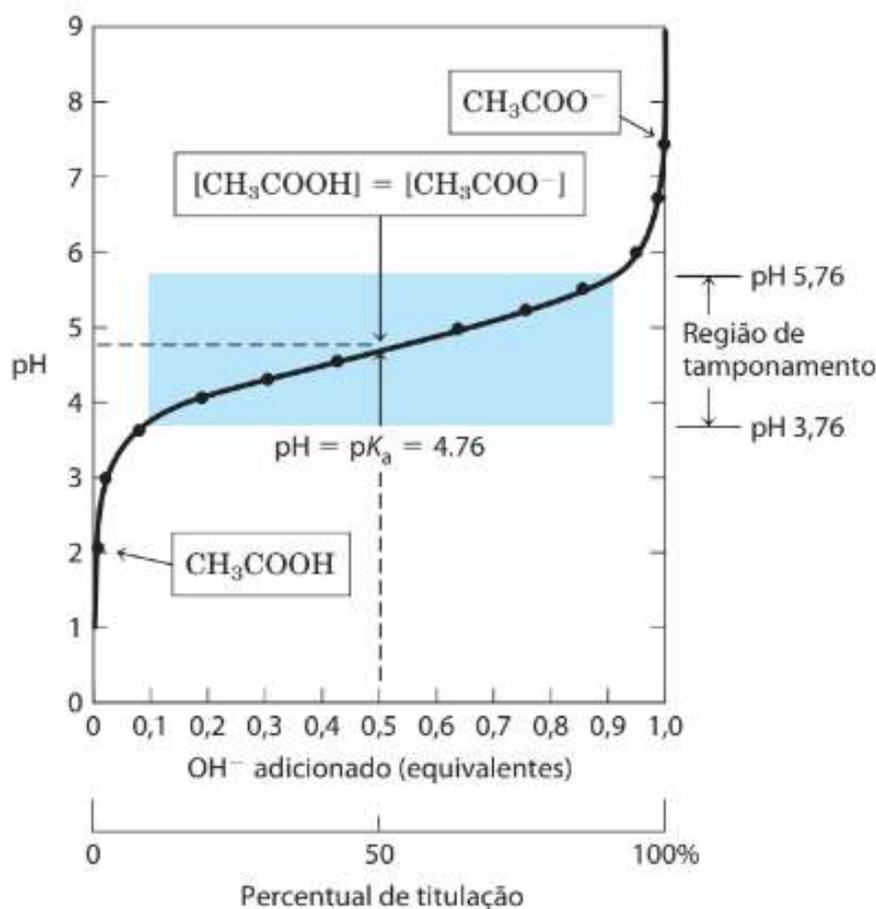
Figura 1: Ácidos polipróticos podem doar mais que um  $H^+$  sucessivamente. Observe que os valores de  $pK_a$  se tornam cada vez maiores e mais básicos com as dissociações sucessivas. A cor vermelha sinaliza meio ácido, enquanto azul básico.



Fonte:[30].

Devido a ionização da molécula a solução recebe ou perde  $H^+$  e, conseqüentemente, o pH sofre alteração até que o sistema chegue ao equilíbrio. O estado estacionário é caracterizado quando a solução para de doar ou receber prótons, tal condição é satisfeita quando o pH é igual ao  $pK_a$ . Neste regime 50% das moléculas do ácido encontra-se na configuração neutra e outros 50% como deprotonadas, denominada região de tamponamento (exibida na Figura 2). Dessa forma, qualquer alteração no pH resulta no aumento das moléculas deprotonadas ou neutras para manter o valor de  $pH \approx pK_a$ . O ácido acético ( $pK_a = 4,7$  em água), por exemplo, 90% de suas moléculas permanecem neutras e apenas 10% serão deprotonadas em um solução aquosa de  $pH=3,7$ . Por outro lado 90% das moléculas do ácido acético estarão deprotonadas caso haja alteração do pH desta solução para 5,7. Portanto, ácidos fracos são muito importantes no organismo e atuam como tampões controlando o pH na otimização da atividade biológica [30, 28].

Figura 2: Curva de titulação do ácido acético,  $pK_a=4,76$  em água, com destaque em azul para a região de tamponamento (intervalo entre 3,76 e 5,76). Na condição  $pK_a=pH$ , observa-se que as moléculas se dividem igualmente entre as configurações deprotonadas ( $CH_3COO^-$ ) e neutras ( $CH_3COOH$ ). A quantidade de ânions determinada pela escala horizontal equivalentes de  $OH^-$ . Para valores  $pH > pK_a$  a maioria das moléculas estão deprotonadas e no pH de 5,76 chega-se a 90% do total.



### 2.3 AS PROPRIEDADES DO $pK_A$

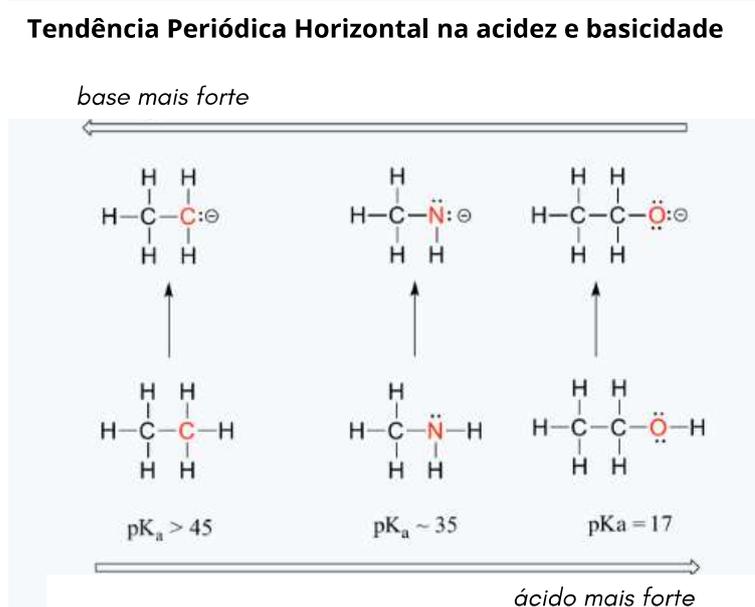
A posição e cada elemento individual contribuem para o valor do  $pK_a$  de uma molécula, sendo o valor final a resultante de vários fatores. O aumento do número de carbonos, por exemplo, nas cadeias hidrocarbonadas e o grau de insaturação provocam uma elevação no valor do  $pK_a$  [33].

O grupo alquil<sup>2</sup>, por exemplo, pode exercer efeito indutivo que ocasiona a liberação de elétrons. A Figura 3, mostra a influência do efeito indutivo no valor de  $pK_a$  do etano ( $C_2H_6$ ) pela substituição de um átomo de C por N e O. As substituições tornam a base-conjugada

<sup>2</sup>radical orgânico originado de um hidrocarboneto saturado ao remover um hidrogênio.

mais estável, sendo a carga negativa melhor distribuída pelo aumento da eletronegatividade dos átomos substituintes. O efeito indutivo altera a distribuição eletrônica e torna a base conjugada mais ou menos estável, de modo que cada espécie química contribui para o valor de  $pK_a$ . O grupo  $-OH$  por exemplo, tende a reduzi-lo, enquanto o grupo  $-CH_3$  aumenta [34]. Em 2014 [35], observou-se que grupos  $-SH$  possuem maior acidez que os alcoóis.

Figura 3: Influência do efeito indutivo sobre o  $pK_a$  do etano. Ao substituir o C por N e O temos a redução do  $pK_a$  devido ao aumento da eletronegatividade dos substituintes ( $C < N < O$ ). A presença de um átomo mais eletronegativo melhor distribui o elétron extra, desta forma aumenta a estabilidade da nuvem eletrônica.

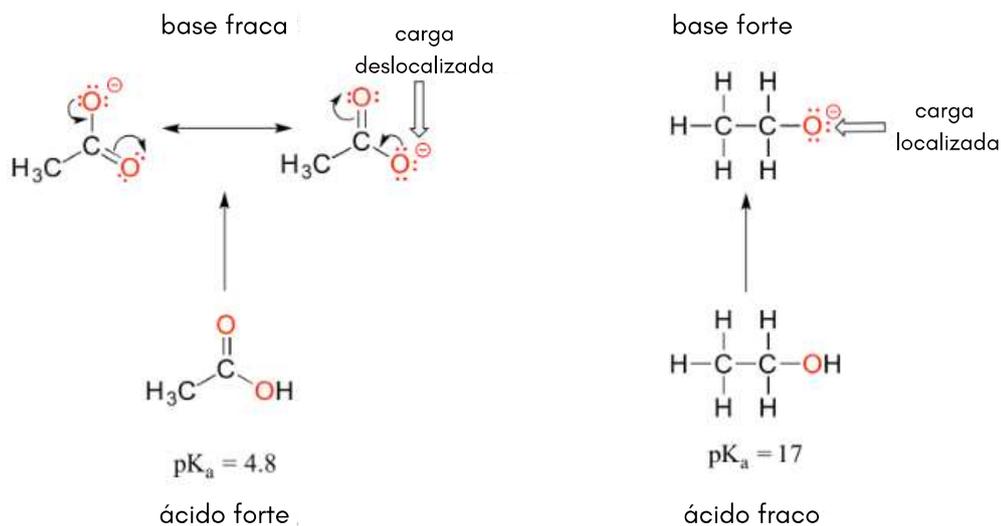


Fonte: Adaptada de [36].

As diferentes formas que os grupos orgânicos se organizam modificam a estabilidade da base-conjugada e assim influenciam o valor  $pK_a$ . Os ácidos carboxílicos, por exemplo, possuem acidez mais elevada que os alcoóis devido a deslocalização da carga negativa na molécula - denominado efeito de ressonância (ver Figura 4). No ácido acético o elétron adicional encontra-se sempre sobre um dos oxigênios, porém sendo compartilhado por ambos. Essa maior distribuição da carga na molécula torna a base conjugada fraca, pois essa deslocalização do elétron dificulta a ligação com  $H^+$ . Por outro lado, a base conjugada do etanol é forte devido ao "aprisionamento" do elétron no átomo de oxigênio. Portanto, a distribuição da nuvem eletrônica é diretamente proporcional a acidez da molécula [36].

O efeito de ressonância pode fazer com que o mesmo elemento contribua de maneira oposta com respeito a acidez. Por exemplo, o átomo de nitrogênio em amidas ( $RCONH_2$ ) apresenta efeito de ressonância na base conjugada com a oscilação da ligação  $\pi$  entre O e N com C (ver Figura 5). Alternativamente, o nitrogênio nas aminas ( $RNH_2$ ) não possui efeito de ressonância

Figura 4: Efeito de Ressonância. A deprotonação do ácido acético (esquerda) resulta na deslocalização do elétron, o qual oscila entre os dois oxigênios com a formação e a ruptura da ligação  $\pi$  com o carbono. Enquanto a base conjugada do etanol(direita) o elétron permanece localizado no átomo mais eletronegativo, o oxigênio. O efeito de ressonância é muito significativo e neste caso representa uma diferença de 12 unidades de  $pK_a$ .



Fonte: Adaptada de [36].

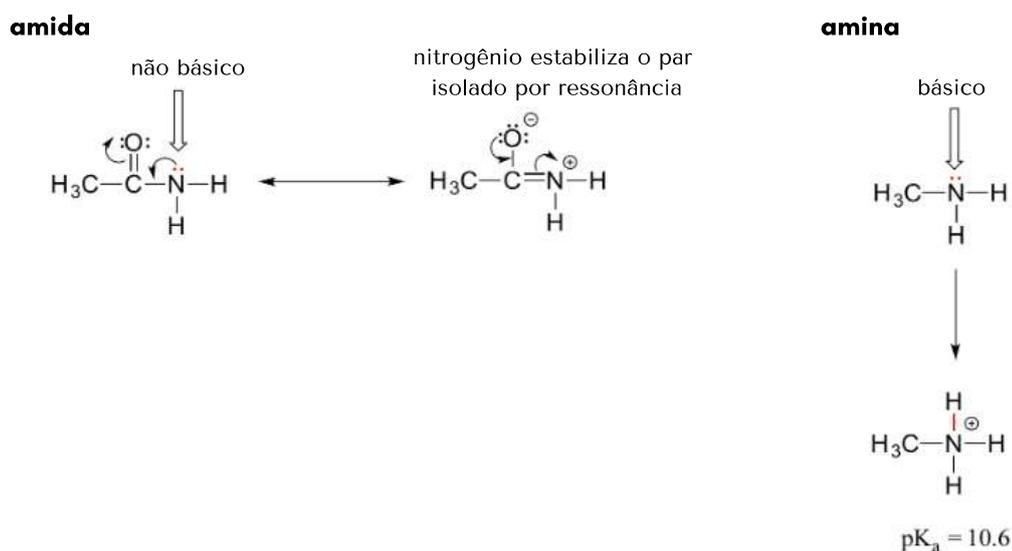
que desestabiliza a base conjugada. Portanto, as aminas são mais básicas que as amidas e possuem elevados  $pK_a$  da ordem 10 unidades [37].

É possível distribuir a nuvem eletrônica pela molécula sem produzir efeitos de ressonância, por exemplo, ao substituir um átomo de H do ácido acético pelo Cl na Figura 6. Devido sua maior eletronegatividade o Cl atrai a nuvem eletrônica do carbono, que por sua vez, altera a distribuição eletrônica do grupo carbonila ( $-\text{COOH}$ ). Desta forma, a inserção do Cl modifica a nuvem eletrônica sem que haja cargas deslocalizadas, como no efeito de ressonância. Portanto, esta é outra maneira que o efeito indutivo atua na molécula, na qual a indução é exercida através da ligação covalente e diminui com a distância. Em geral efeitos de ressonância são mais poderosos que efeitos indutivos [31].

## 2.4 A IMPORTÂNCIA DO $pK_a$

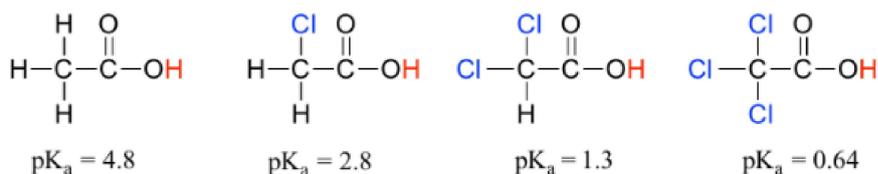
O processo para a obtenção de novos fármacos tem se modernizado com alta velocidade. Há pouco mais de 30 anos, usava-se a métodos como *triagem à cega* para descobrir novos medicamentos. No qual utiliza-se compostos químicos de maneira aleatória, em ensaios

Figura 5: As diferentes contribuições do átomo de N para o valor de  $pK_a$  nas amidas (a direita) e nas aminas (a esquerda). O efeito de ressonância nas amidas gera a deslocalização do elétron na molécula, enquanto nas aminas (a direita) a carga negativa permanece centrada no nitrogênio.



Fonte: Adaptada de [36].

Figura 6: Efeito indutivo. A elevada eletronegatividade dos átomos de cloro induzem a formação do dipolo no carbono devido a proximidade da ligação covalente entre ambos. A indução continua a ser transmitida para os átomos próximos do C, inclusive para o  $-COOH$ , com menor intensidade. Desta forma, a carga negativa do grupo carbonila é melhor distribuída por toda molécula e o valor de  $pK_a$  reduzido.



Fonte:[36].

biológicos, sem nenhum conhecimento prévio de sua atuação e interação. Essa metodologia mostrou-se ineficaz devido à probabilidade ser cada vez menor de descobrir um novo fármaco, sendo requerido milhões de tentativas em determinados casos. Com o avanço da biologia molecular e das técnicas experimentais de bioquímica foi possível extrair muitas informações estruturais e, conseqüentemente, impulsionou o desenvolvimento de ferramentas computacionais de planejamento de fármacos [38]. Tais esforços resultaram em maneiras mais eficientes de desenvolvimento de novos fármacos, que podem ser divididas em: (1) a busca por moléculas que possuem determinadas interações, (2) otimização das interações com a molécula-alvo e (3) aprimoramento do acesso ao alvo [37].

O  $pK_a$  pode exercer forte influência nas etapas 2 e 3, pois ele pode aperfeiçoar as interações e ajustar o pH do meio para um específico propósito. Desta forma, uma molécula com o  $pK_a$  conhecido atua como coadjuvante para maximizar a atuação do fármaco. A critério de ilustração, suponha que o fármaco atua em seu alvo quando a molécula está deprotonada, assim a diferença entre o pH e  $pK_a$  determina a quantidade de fármacos atuantes (ver seção 2.2). A fim de aumentar o número de fármacos deprotonados tem dois possíveis caminhos: (1) alterar o pH do meio que pode ocasionar em efeitos adversos ou (2) ajustar o  $pK_a$  do fármaco para otimizar a atuação neste meio em questão. A segunda opção pode ocorrer devido a substituição de fragmentos da molécula sem prejudicar sua função farmacológica [27, 36].

O controle de ácidos em seu estado neutro ou deprotonado também pode ser útil para levá-los até o alvo. Caso o alvo tenha um excesso de cargas positivas, as moléculas deprotonadas seriam facilmente atraídas ao alvo. Em contraste, moléculas deprotonadas possuem uma dificuldade adicional para atravessar a membrana celular - devido a bicamada lipídica com cadeias alquílicas. Portanto, o conhecimento do  $pK_a$ , juntamente com outras propriedades, torna-se essencial para o desenvolvimento de novos fármacos (planejamento racional de fármacos) [31, 37].

## CAPÍTULO 3 - SULFONAMIDAS

Os fármacos sulfonamidas (sulfas) são vários tipos de medicamentos (antibióticos, agentes antidiabéticos, diuréticos, anticonvulsivantes, dermatológicos, estimulantes e antivirais não-antibióticos) que possuem o grupo funcional sulfonamida, cuja fórmula geral é dada por  $-\text{SO}_2\text{NHR}$ . Inicialmente seu uso terapêutico foi voltado para atividade antibacteriana devido as amidas do grupo sulfônico atuarem no metabolismo intermediário e impedirem a absorção de substâncias vitais como aminoácidos [39]. Medicamentos sulfonamidas possuem um potencial de causar reações alérgicas ou adversas (aproximadamente 3%); índices similares são encontrados para outros antibióticos. O uso de medicamentos sulfas é muito comum nos países em desenvolvimento, principalmente, pelo seu baixo custo [40].

### 3.1 HISTÓRIA DAS SULFAS

Os primeiros antibióticos utilizados regularmente foram as sulfas, que resultou na revolução dos antibióticos na medicina. O bacteriologista alemão Paul Ehrlich, vencedor do Prêmio Nobel de Medicina de 1908, foi um dos pioneiros no desenvolvimento de medicamentos para infecções. Dentre vários compostos estudados por Ehrlich estavam os corantes, no qual ele obteve alguns casos de sucesso. Contudo, a descoberta medicinal das sulfas é atribuída ao alemão Gerhard Domagk, Nobel de medicina de 1939 [41]. Sua filha contraiu um séria infecção por estreptococos, ao se ferir com um alfinete e estava na iminência da morte. Domagk que trabalhava em uma tinturaria e sabendo dos trabalhos de Ehrlich, em um momento de desespero o ministrou algumas gotas de corante a sua filha via oral. Embora os testes *in vitro* pareciam ineficazes o corante funcionou para a filha de Domagk. O laboratório alemão Bayer, patenteou o corante vermelho em 1935, que recebeu nome comercial Prontosil. O Prontosil foi muito efetivo para o tratamento de infecções bacterianas de amplo espectro com o uso interno e externo [42, 43].

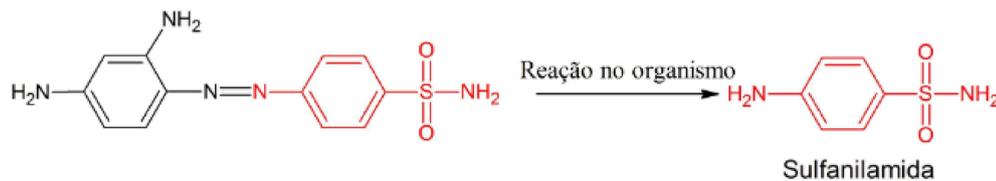
Mais tarde, pesquisadores franceses chegaram ao Prontosil, independentemente, e descobriram que na verdade ele era um pró-fármaco<sup>1</sup> Figura 7. Tais estudos ajudaram a estabelecer o conceito de bioativação [44]. Consequentemente, medicamentos baseados no grupo sulfona-

---

<sup>1</sup>moléculas inativas tornam-se ativas após a metabolização, isto é, *in vivo*

midas receberam grande credibilidade sendo produzidos dezenas de milhares de toneladas. Em 1937, houve o desastre conhecido como elixir sulfanilamida, um medicamento norte-americano no qual a SNA misturada ao excipiente<sup>2</sup> dietileno glicol (DEG). Não era conhecido até então que o DEG é tóxico para humanos e muitos mamíferos, o que resultou na morte de mais de 100 pessoas [45]. Esta fatalidade contribuiu para novas medidas de regulamentação, em 1938, para criação e desenvolvimento de novos medicamentos. Testes em animais tornaram-se obrigatórios nos Estados Unidos, além do envio de dados referentes a estes testes para a *Food, Drug, and Administration* (FDA) [46, 47].

Figura 7: Prontosil e SNA. O corante vermelho e pró-fármaco Prontosil à esquerda, com o destaque em vermelho para a SNA. O Prontosil é ineficaz para o tratamento antibacteriana, porém após sua metabolização um dos fragmentos resultantes é o pó incolor SNA, à direita em vermelho.



Fonte: Adaptada de [31].

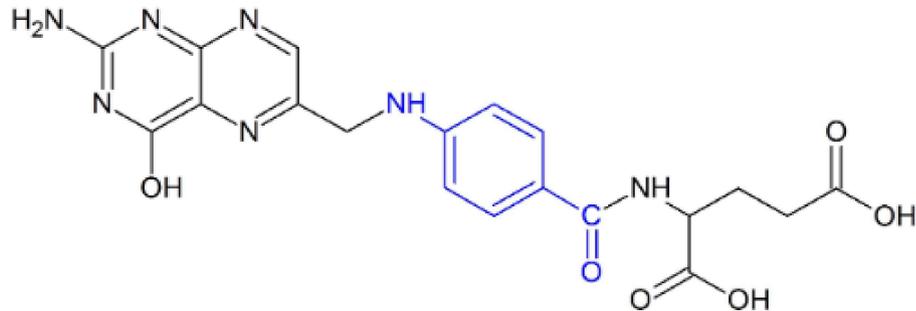
Os medicamentos sulfas foram muito utilizados nos primeiros anos da Segunda Guerra Mundial pelas tropas aliadas [48] e considera-se que eles salvaram 10 mil pacientes, inclui-se Franklin Delano Roosevelt Jr. (filho do presidente norte-americano Franklin Delano Roosevelt) e o premiê inglês Winston Churchill [49, 50, 51]. Era comum soldados americanos serem instruídos a utilizar medicamentos sulfas, imediatamente em qualquer ferida aberta. Cada soldado recebeu um kit contendo sulfa em pó e também em pílulas. As sulfonamidas tem baixa solubilidade em água, devido ao  $pK_a \approx 10$ , sendo utilizadas em acne e infecção urinária [52, 53], além da utilização em infecções cujas bactérias são resistentes a outros antibióticos.

### 3.2 MECANISMO ATUAÇÃO DAS SULFAS

O ácido fólico é essencial para vida tanto de mamíferos quanto para bactérias, porém os mamíferos o absorvem pela dieta enquanto as bactérias o sintetizam a partir da enzima ácido  $p$ -aminobenzoico (PABA), ver Figura 8. As sulfas antimicrobianas são inibidoras competitivas da enzima do PABA, Figura 9, portanto resulta não no ácido fólico mas em um análogo [28].

<sup>2</sup>substância adjuvante utilizada para transportar e proteger o fármaco

Figura 8: Fórmula molecular do ácido fólico, vitamina B9 ou vitamina M. Em destaque de azul a enzima PABA, essencial para a síntese do ácido fólico.

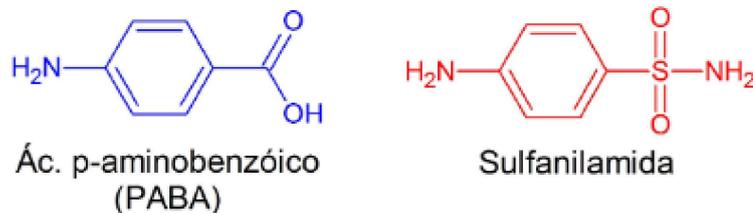


Ácido fólico - Vitamina B9/M

Fonte: Adaptada de [28].

Na ausência de ácido fólico várias funções das bactérias são prejudicadas como a síntese de RNA, DNA e diversos aminoácidos, que são precursores de proteínas. De modo que, o metabolismo celular, o crescimento, desenvolvimento e proliferação das colônias bacterianas é inibido, porém a morte do patógeno é realizada pelo sistema imunológico do hospedeiro. Sulfas também são usadas no tratamento de alergias e tosses, bem como funções antifúngicas e antimalárias [54].

Figura 9: PABA e Sulfanilamida (SNA). Devido ao tamanho ser praticamente o mesmo, as bactérias confundem que a SNA, em vermelho, com a PABA em azul. E ao invés de sintetizar o ácido fólico, eles produzem na verdade um análogo (molécula igual a Figura 8 com a substituição do PABA pelo SNA) que resulta na morte bacteriana.

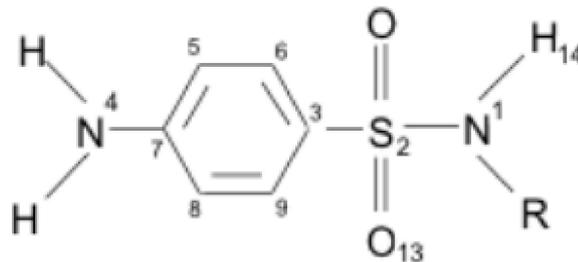


Fonte: Adaptada de [28]

### 3.3 SULFAS UTILIZADAS

As moléculas sulfas utilizadas neste trabalho contemplam a classe dos antimicrobianos de curto, médio e longo alcance. Há medicamentos de uso pediátrico, adulto e também veterinário para as mais diversas gama de bactérias [41, 55]. Nas moléculas abaixo todos os valores de  $pK_a$  são relacionados a deprotonação do hidrogênio (H14) ligado ao N1, como na Figura 10.

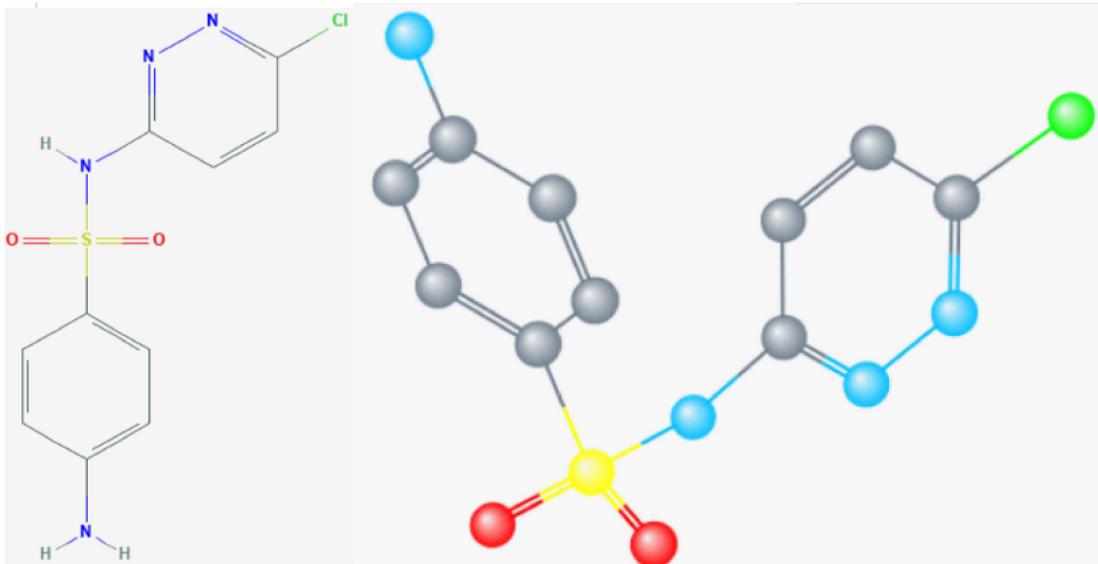
Figura 10: Estrutura molecular geral para as sulfas. O átomo H<sub>14</sub> é o hidrogênio envolvido na deprotonação para obtenção das constantes de dissociação ou pK<sub>a</sub>.



Fonte: [56].

*Sulfachloropyridazine* (SCR) ou nome IUPAC de *4-Amino-N-(6-chloro-3-pyridazinyl) benzenesulfonamide* (Figura 11), cuja fórmula química é C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S, massa molecular de 284,72 g/mol [57], pK<sub>a</sub> igual a 5,9 [58] e 6,1 [56]. Além da função como fármaco é também utilizado em estudos cinéticos, reações de caminhos e evolução de toxicidade [59]. Comumente prescrito para tratamento de crianças com infecções no trato urinário. O SCR é efetivo contra parasitas do espectro gram-negativas e positivas e micoplasma, sendo rapidamente absorvido e excretado pelas vias urinárias [60, 61].

Figura 11: Estrutura 2D (a esquerda) e conformação 3D (à direita) da SCR. Átomos de N, O, S e C representado nas cores azul, vermelho, amarelo e cinza, respectivamente. Os átomos de hidrogênio foram omitidos em ambas representações para facilitar a visualização.

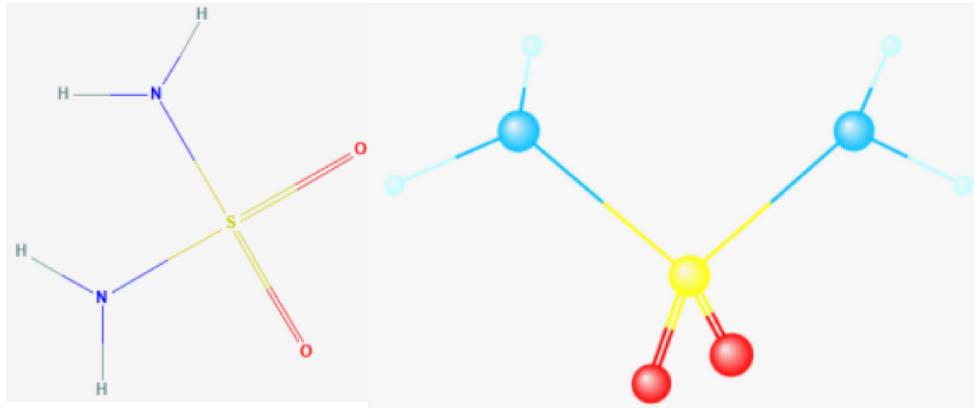


Fonte: [57].

*Sulfamide* (SMD) ou nome IUPAC de *sufuric diamide* cuja fórmula molecular é H<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S (Figura 12), massa molecular de 96,104 g/mol e pK<sub>a</sub> = 5 [62]. SMD é usada na síntese de vários análogos da sulfas no estudos de ativação de receptores ativado por proliferador de peroxissoma (PPAR $\alpha$ ) - *Peroxisome proliferator-activated receptor* [63]. Apesar de não ser utilizado

como fármaco sua estrutura é a base para as outras moléculas sulfas. Portanto, para predição de suas propriedades é interessante observar a contribuição dos grupos amino e sulfônico, isoladamente.

Figura 12: Estrutura 2D (a esquerda) e conformação 3D (á direita) da SMD. Átomos de N, O, S e C representado nas cores azul, vermelho, amarelo e cinza, respectivamente. Os átomos de H são representados também por azul com uma tonalidade mais clara.

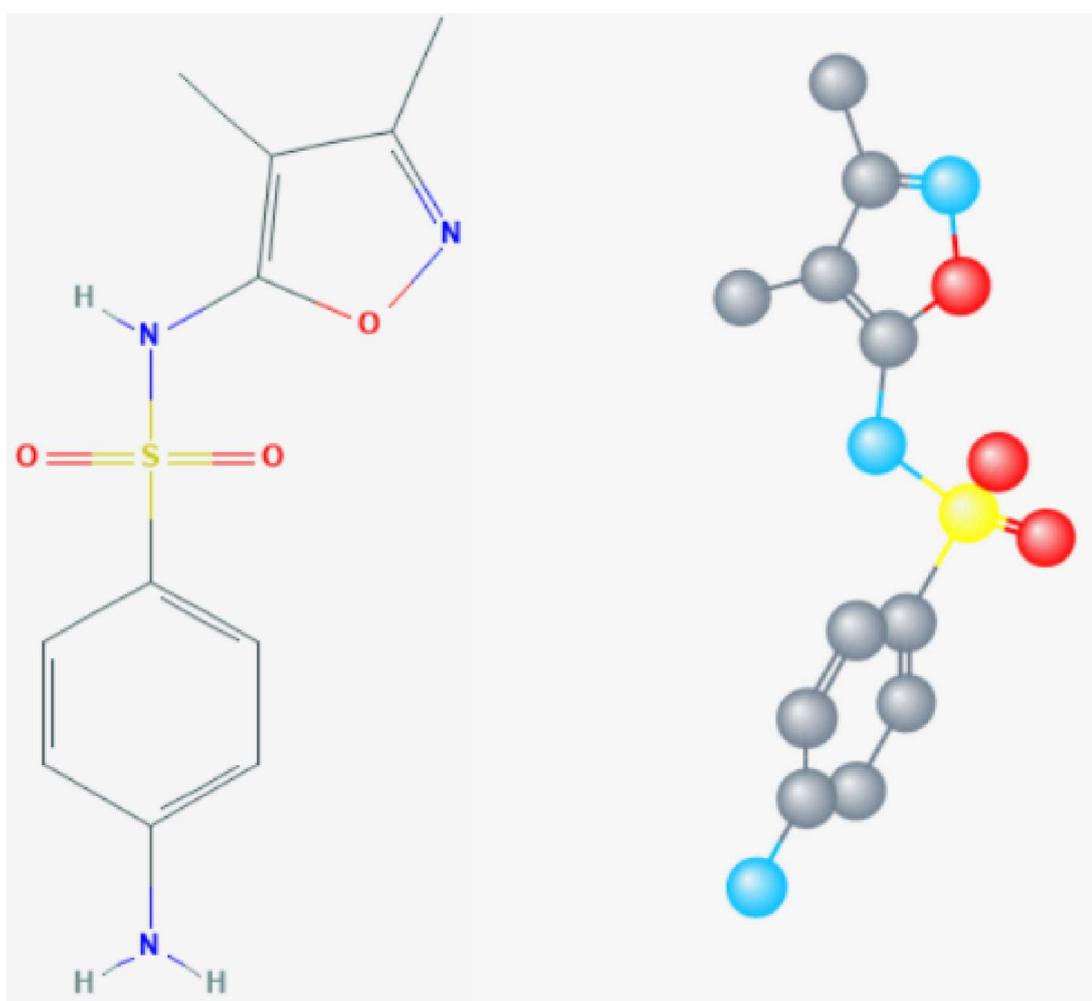


Fonte: [57].

*Sulfafurazole* (SFR) ou *sulfisoxazole*, nome IUPAC de 4-amino- N-(3,4-dimethyl-1,2-oxazol-5-yl) benzenesulfonamide (Figura 13) é um antibiótico de amplo espectro e curta atuação, Figura 13, cuja fórmula química é  $C_{11}H_{13}N_3O_3S$ , massa molecular de 267,303 g/mol e  $pK_{a1} = 1,5$  deprotonação no N4 e  $pK_{a2} = 5$  no H14 [56] (numeração dos átomos na Figura 10) [64]. Indicado para uso veterinário para mais diversas infecções [65] e também em humanos para o tratamento severo, repetitivo, ou de longa-duração para infecções no trato urinário, meningite, conjutivite, toxoplasmose, malária e outras infecções bacterianas [66].

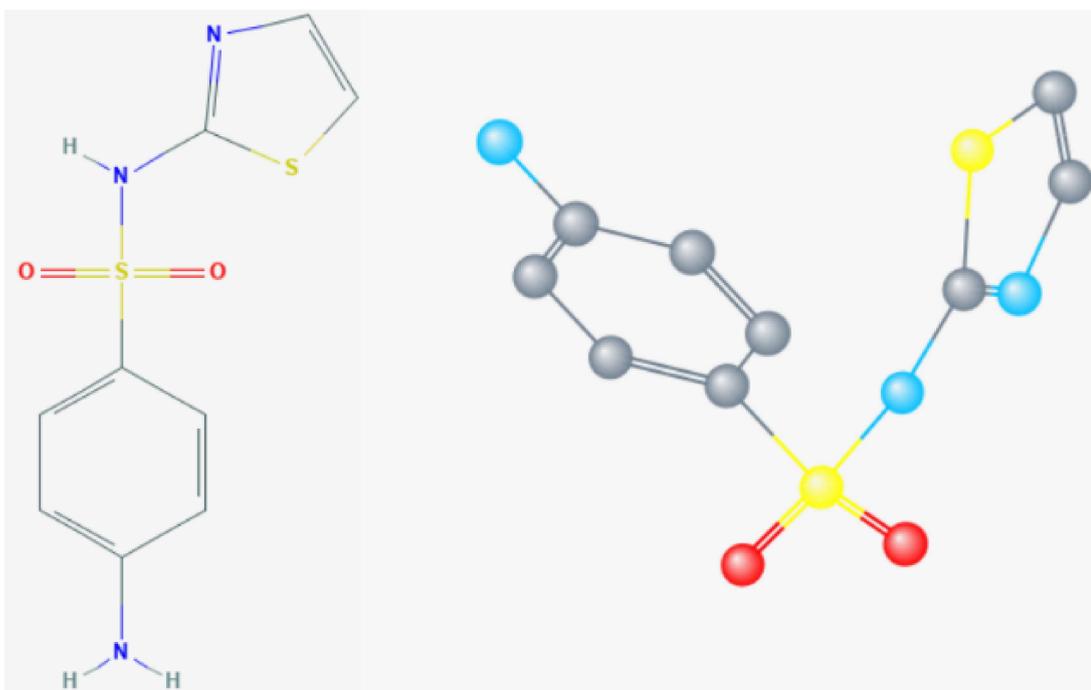
*Sulfathiazole* (STZ) ou nome IUPAC 4-amino- N-(1,3-thiazol-2-yl) benzenesulfonamide (Figura 14), cuja fórmula molecular é  $C_9H_9N_3O_2S_2$ , massa molecular de 255,31 g/mol e  $pK_a$  7,11 [67]. STZ é usado como agente antibacteriano de curta atuação, aplicado combinado com outros medicamentos para o tratamento de infecções vaginais e de pele, além do amplo uso veterinário [68]. Muito efetivo contra o amplo espectro de microorganismos patogênicos gram-positivos e negativos [69].

Figura 13: Estrutura 2D (a esquerda) e conformação 3D (á direita) da SFR. Átomos de N, O, S e C representado nas cores azul, vermelho, amarelo e cinza, respectivamente. Os átomos de hidrogênio foram omitidos em ambas representações para facilitar a visualização.



Fonte: [57].

Figura 14: Estrutura 2D (a esquerda) e conformação 3D (á direita) da STZ. Átomos de N, O, S e C representado nas cores azul, vermelho, amarelo e cinza, respectivamente. Os átomos de hidrogênio foram omitidos em ambas representações para facilitar a visualização.



Fonte: [57].

## CAPÍTULO 4 - MÉTODOS E DETALHES COMPUTACIONAIS

### 4.1 EQUAÇÃO DE SCHRÖDINGER

Do ponto de vista da mecânica quântica, um sistema microscópico constituído por  $N$  elétrons e  $M$  núcleos pode ser descrito pela equação de Schrödinger estacionária e sem correções relativísticas:

$$\hat{H}\Psi(\mathbf{r}, \mathbf{R}) = E\Psi(\mathbf{r}, \mathbf{R}) \quad (4.1)$$

onde  $E$  e  $\Psi(\mathbf{r}, \mathbf{R})$  representam o autovalor energia total e a autofunção do sistema, respectivamente e  $\hat{H}$  o operador hamiltoniano, em unidades atômicas ( $\hbar/2\pi = c = m_e = K_e = e = 1$ ), dado por

$$\hat{H} = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \nabla_i^2 - \sum_{A=1}^M \frac{1}{2M_A} \nabla_A^2 - \sum_{A=1}^M \sum_{i=1}^N \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{ij}}. \quad (4.2)$$

Os índices  $i$  e  $j$  referem-se aos elétrons, enquanto  $A$  e  $B$  aos núcleos.  $r_{ij}$ ,  $r_{iA}$  e  $R_{AB}$  simbolizam a distância entre dois elétrons, um elétron e um núcleo e dois núcleos, respectivamente.  $M_A$  denota a massa dos núcleos e  $Z$  o número atômico.

Como os núcleos envolvidos possuem uma inércia bem maior que os elétrons, então podemos escrever a função de onda total como um produto de duas outras funções (expansão adiabática):

$$\Psi(\mathbf{r}, \mathbf{R}) = \phi(\mathbf{r}; \mathbf{R})\chi(\mathbf{R}) \quad (4.3)$$

onde  $\chi(\mathbf{R})$  descreve a dinâmica dos núcleos e  $\phi(\mathbf{r}; \mathbf{R})$  representa a função de onda eletrônica, que depende explicitamente das coordenadas eletrônicas e parametricamente das coordenadas nucleares.

#### 4.1.1 APROXIMAÇÃO DE BORN-OPPENHEIMER

Com ampla aplicabilidade na Física Atômica e Molecular, a aproximação de Born-Oppenheimer (ABO) assume que função de onda eletrônica ( $\phi$ ) permanece constante com respeito à pequenas variações das coordenadas nucleares  $\mathbf{R}$  ( $\nabla_A \phi(\mathbf{r}; \mathbf{R}) \approx 0$ ). Desta forma, quando o laplaciano atua na função  $\Psi$  (4.3) resulta em

$$\begin{aligned} \nabla_A^2 [\chi(\mathbf{R})\phi(\mathbf{r}; \mathbf{R})] &= \\ &= \phi(\mathbf{r}; \mathbf{R}) \nabla_A^2 \chi(\mathbf{R}) + 2\nabla_A \phi(\mathbf{r}; \mathbf{R}) \cdot \nabla_A \chi(\mathbf{R}) + \chi(\mathbf{R}) \nabla_A^2 \phi(\mathbf{r}; \mathbf{R}) \quad (4.4) \\ &\approx \phi(\mathbf{r}; \mathbf{R}) \nabla_A^2 \chi(\mathbf{R}), \end{aligned}$$

assim ao substituir a função (4.3) na equação 4.1, obtemos:

$$\begin{aligned} -\frac{1}{2\phi(\mathbf{r}; \mathbf{R})} \sum_{i=1}^N \nabla_i^2 \phi(\mathbf{r}; \mathbf{R}) + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{ij}} - \sum_{A=1}^M \sum_{i=1}^N \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{A=1}^{M-1} \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} = \\ = E + \frac{1}{\chi(\mathbf{R})} \sum_{A=1}^M \frac{\nabla_A^2 \chi(\mathbf{R})}{2M_A} \equiv V(\mathbf{R}). \end{aligned} \quad (4.5)$$

Ressalta-se que, por construção, a “constante de separação” definida por  $V(\mathbf{R})$  possui dependência exclusiva às coordenadas nucleares. Desta forma, a partir do emprego da ABO na equação de Schrödinger molecular (4.1), é possível tratar o problema molecular separadamente em sua parte eletrônica:

$$\left[ -\sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \nabla_i^2 + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{ij}} - \sum_{A=1}^M \sum_{i=1}^N \frac{Z_A}{r_{iA}} \right] \phi(\mathbf{r}; \mathbf{R}) = \varepsilon(\mathbf{R}) \phi(\mathbf{r}; \mathbf{R}), \quad (4.6)$$

e em sua parte nuclear:

$$\left[ -\sum_{A=1}^M \frac{\nabla_A^2}{2M_A} + V(\mathbf{R}) \right] \chi(\mathbf{R}) = E \chi(\mathbf{R}), \quad (4.7)$$

onde

$$V(\mathbf{R}) = \varepsilon(\mathbf{R}) + \sum_{A=1}^{M-1} \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad (4.8)$$

corresponde à superfície de energia potencial do sistema (SEP), a qual rege a dinâmica molecular;  $\varepsilon(\mathbf{R})$  representa a energia eletrônica do sistema [70].

As soluções da equação de Schrödinger nuclear descrevem a vibração, a rotação e a translação da molécula. Contudo, a dinâmica nuclear não é objeto de estudo do presente trabalho e sim as propriedades eletrônicas para o cálculo das constantes de dissociação das moléculas de sulfas, advindas da solução da equação de Schrödinger eletrônica (4.6).

#### 4.1.2 SOLUÇÃO DA EQUAÇÃO DE SCHRÖDINGER ELETRÔNICA

O hamiltoniano na ausência de interação entre elétrons e fora da atuação de um potencial médio pode ser descrito por:

$$\mathcal{H} = \sum_{i=1}^N \hat{h}(i) \quad (4.9)$$

cujo  $\hat{h}(i)$  é o operador que descreve a energia cinética e a energia potencial do  $i$ -ésimo elétron.

A função de onda eletrônica para um sistema com  $N$  elétrons ou produto de Hartree é o produto das  $N$  funções individuais, porém para descrever completamente o sistema é requerido introduzir informações à respeito do *spin*. As funções de *spin*  $\alpha(\omega)$  e  $\beta(\omega)$  representam os estados de *spin up* e *spin down*, respectivamente, sendo  $\omega$  a chamada variável de *spin*. Desta forma, as coordenadas eletrônicas são descritas por

$$\mathbf{x} = \{\mathbf{r}, \omega\}$$

que resulta no seguinte produto de Hartree

$$\phi(\mathbf{r}; \mathbf{R}) = \chi_1(\mathbf{x}_1) \chi_2(\mathbf{x}_2) \dots \chi_N(\mathbf{x}_N) \quad (4.10)$$

em que  $\mathbf{x}_i$  descreve as coordenadas espaciais e de *spin* do  $i$ -ésimo elétron;  $\chi(\mathbf{x}_i)$  é denominado *spin orbital molecular* (SOM). E para cada orbital espacial molecular  $\psi(\mathbf{r})$  é possível

formar dois spins orbitais moleculares, ou seja

$$\chi(\mathbf{x}) = \begin{cases} \psi(\mathbf{r})\alpha(\omega) \\ \text{ou} \\ \psi(\mathbf{r})\beta(\omega) \end{cases} \quad (4.11)$$

caso nenhuma restrição seja feita sobre os orbitais moleculares ( $\psi(\mathbf{r})$ ), tem-se o método de Hartree-Fock não Restrito - do inglês *Unrestricted Hartree-Fock* (UHF) - utilizado para sistema com camada aberta. Porém, sistemas de camada aberta também podem ser descritos pelo caso restrito - do inglês *Restricted Open-shell Hartree-Fock* (ROHF) - em que cada orbital espacial possui dois *spins* - *up* e *down* [70, 71].

De todos os produtos de Hartree possíveis apenas o produto anti-simétrico dos SOM satisfazem o Princípio da Exclusão de Pauli (PEP). Pode-se representar o produto de Hartree anti-simétrico pelo conhecido determinante de Slater

$$\phi(\mathbf{r}) = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \chi_1(\mathbf{x}_1) & \chi_2(\mathbf{x}_1) & \cdots & \chi_N(\mathbf{x}_1) \\ \chi_1(\mathbf{x}_2) & \chi_2(\mathbf{x}_2) & \cdots & \chi_N(\mathbf{x}_2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \chi_1(\mathbf{x}_N) & \chi_2(\mathbf{x}_N) & \cdots & \chi_N(\mathbf{x}_N) \end{vmatrix}, \quad (4.12)$$

que retrata a indistinguibilidade dos elétrons e sua natureza fermiônica. Sendo  $\frac{1}{\sqrt{N!}}$  o fator de normalização de  $\phi(\mathbf{r})$ . A utilização de um único determinante proporciona uma mudança de perspectiva para o problema eletrônico. De modo que troca-se uma única função de onda que contém  $N$  elétrons por  $N$  funções de onda de um elétron. A anti-simetria surge no determinante naturalmente pela inversão das linhas ou colunas; enquanto o caráter fermiônico também é satisfeito pela anulação do determinante caso duas linhas ou colunas sejam iguais [72]. Em uma notação mais simplificada, escreve-se o determinante de Slater como

$$\phi(\mathbf{x}) = |\chi_1\chi_2\cdots\chi_N\rangle. \quad (4.13)$$

A energia eletrônica do sistema é dada por

$$\varepsilon(\mathbf{r}) = \int \phi^* \hat{H} \phi d\tau \equiv \varepsilon[\phi], \quad (4.14)$$

onde o operador Hamiltoniano para  $\mu$ -ésimo elétron, em unidades atômicas, é definido por

$$\hat{H} = \sum_{\mu} \hat{h}(\mu) + \frac{1}{2} \sum_{\mu \neq \nu} \frac{1}{r^{\mu\nu}}, \quad (4.15)$$

torna-se explícito a interação elétron-elétron no segundo termo, da equação (4.15), enquanto  $\hat{h}(\mu)$  é um operador hermitiano e linear definido por

$$\hat{h}(\mu) = -\frac{\nabla_{\mu}^2}{2} - \sum_A \frac{Z_A}{r^{\mu A}}, \quad (4.16)$$

sendo, respectivamente, a energia cinética e a interação coulombiana elétron-núcleo [73].

### 4.1.3 EQUAÇÃO DE HARTREE-FOCK

O método de Hartree-Fock utiliza-se o método variacional, desta forma a energia é sempre superestimada. A fim de melhorar sua eficácia busca-se o conjunto de SOMs que minimizam o funcional energia (eq. 4.14) com aplicação dos multiplicadores de Lagrange,

$$\mathcal{L}[\chi_i] = \varepsilon[\chi_i] - \sum_i \sum_j \lambda_{ij} (\langle \chi_i | \chi_j \rangle - \delta_{ij}) \quad (4.17)$$

em que  $\lambda_{ij}$  são os multiplicadores de Lagrange, sujeito ao vínculo de SOMs serem ortonormais:

$$\langle \chi_i | \chi_j \rangle = \delta_{ij}. \quad (4.18)$$

O valor esperado para a energia de Hartree-Fock,

$$\varepsilon[\chi_i] = \sum_i \langle i | \hat{h} | j \rangle + \frac{1}{2} \sum_i \sum_j \langle ij | ij \rangle \quad (4.19)$$

sendo

$$\begin{aligned} \langle ij | ij \rangle &= \int \int \chi_i^*(x_1) \chi_j^*(x_2) r_{12}^{-1} \chi_i(x_1) \chi_j(x_2) \\ &\quad - \int \int \chi_i^*(x_1) \chi_j^*(x_2) r_{12}^{-1} \chi_j(x_1) \chi_i(x_2). \end{aligned} \quad (4.20)$$

Para minimizar (4.19), é preciso fazer a variação do funcional  $\mathcal{L}$  igual a zero

$$\delta\mathcal{L} = \delta\varepsilon_0 - \sum_i^N \sum_j^N \lambda_{ij} \delta\langle\chi_i|\chi_j\rangle = 0 \quad (4.21)$$

ao realizar uma variação infinitesimal dos SOMs ( $\chi_i \rightarrow \chi_i + \delta\chi_i$ ), chega-se na equação de Hartree-Fock

$$\begin{aligned} h(\mathbf{x}_1)\chi_i(\mathbf{x}_1) + \sum_{j \neq i} \left[ \int \chi_j^*(\mathbf{x}_2) r_{12}^{-1} \chi_j(\mathbf{x}_2) d\mathbf{x}_2 \right] \chi_i(\mathbf{x}_1) \\ - \sum_{j \neq i} \left[ \int \chi_j^*(\mathbf{x}_2) r_{12}^{-1} \chi_j(\mathbf{x}_2) d\mathbf{x}_2 \right] \chi_j(\mathbf{x}_1) = \varepsilon_i \chi_i(\mathbf{x}_1). \end{aligned} \quad (4.22)$$

Reescrevendo a equação (4.22) em termos dos operadores de Coulomb

$$J_j(\mathbf{x}_1)\chi_i(\mathbf{x}_1) = \left[ \int \chi_j^*(\mathbf{x}_2) r_{12}^{-1} \chi_j(\mathbf{x}_2) d\mathbf{x}_2 \right] \chi_i(\mathbf{x}_1) \quad (4.23)$$

e de troca

$$K_j(\mathbf{x}_1)\chi_i(\mathbf{x}_1) = \left[ \int \chi_j^*(\mathbf{x}_2) r_{12}^{-1} \chi_j(\mathbf{x}_2) d\mathbf{x}_2 \right] \chi_j(\mathbf{x}_1) \quad (4.24)$$

obtem-se

$$\left[ h(\mathbf{x}_1) + \sum_{j \neq i} J_j(\mathbf{x}_1) - \sum_{j \neq i} K_j(\mathbf{x}_1) \right] \chi_i(\mathbf{x}_1) = \varepsilon_i \chi_i(\mathbf{x}_1). \quad (4.25)$$

Define-se como operador de Fock

$$f(1) = h(1) + \sum_j J_j(1) - K_j(1), \quad (4.26)$$

pode-se reescrever a equação de Hartree-Fock (4.22) na forma de uma equação de autovalor

$$f(\mathbf{x}_1)\chi_i(\mathbf{x}_1) = \varepsilon_i \chi_i(\mathbf{x}_1) \quad (4.27)$$

sendo

$$f(\mathbf{x}_1) = h(\mathbf{x}_1) + v^{HF}(\mathbf{x}_1) \quad (4.28)$$

em que o operador

$$v^{HF}(\mathbf{x}_1) = \sum_j [J_j(\mathbf{x}_1) - K_j(\mathbf{x}_1)], \quad (4.29)$$

é o chamado potencial de Hartree-Fock (HF). O potencial de Hartree-Fock atua em cada elétron ao produzir uma interação de campo médio devido aos demais elétrons [70, 74].

#### 4.1.4 EQUAÇÃO DE HARTREE-FOCK-ROOTHAAN E PROCEDIMENTO SCF

Numericamente o método de Hartree-Fock pode ser utilizado com sucesso para sistemas com poucos átomos. A contribuição dada por Roothaan, foi realizar a expansão da parte espacial dos SOMs em termos funções já conhecidas previamente - denominadas de funções base (seção 4.3). Desta forma, a equação diferencial de Hartree-Fock (4.22) torna-se um problema de álgebra matricial.

Ao expandir os orbitais espaciais em termos de  $K$  funções de base,

$$\chi_i = \sum_{\mu=1}^K C_{\mu i} \phi_{\mu} \quad \mu = 1, 2, \dots, K, \quad (4.30)$$

em que  $\phi_{\mu}$  e  $C_{\mu i}$  são as funções de base conhecidas e os coeficientes desta expansão a serem determinados, respectivamente. Substitui-se esta expansão na equação (4.27)

$$f(1) \sum_{\nu} C_{\nu i} \phi_{\nu}(1) = \varepsilon_i \sum_{\nu} C_{\nu i} \phi_{\nu}(1), \quad (4.31)$$

multiplica-se por  $\phi_{\mu}^*(1)$  pela esquerda e integrando,

$$\sum_{\nu} C_{\nu i} \int d\mathbf{r}_1 \phi_{\mu}^*(1) f(1) \phi_{\nu}(1) = \varepsilon_i \sum_{\nu} C_{\nu i} \int d\mathbf{r}_1 \phi_{\mu}^*(1) \phi_{\nu}(1), \quad (4.32)$$

sendo que

$$S_{\mu\nu} = \int d\mathbf{r}_1 \phi_{\mu}^*(1) \phi_{\nu}(1), \quad (4.33)$$

é denominada matriz de *overlap*; a matriz de Fock é dada

$$F_{\mu\nu} = \int d\mathbf{r}_1 \phi_{\mu}^*(1) f(1) \phi_{\nu}(1). \quad (4.34)$$

Assim a equação de Hartree-Fock-Roothaan na forma matricial é dada por

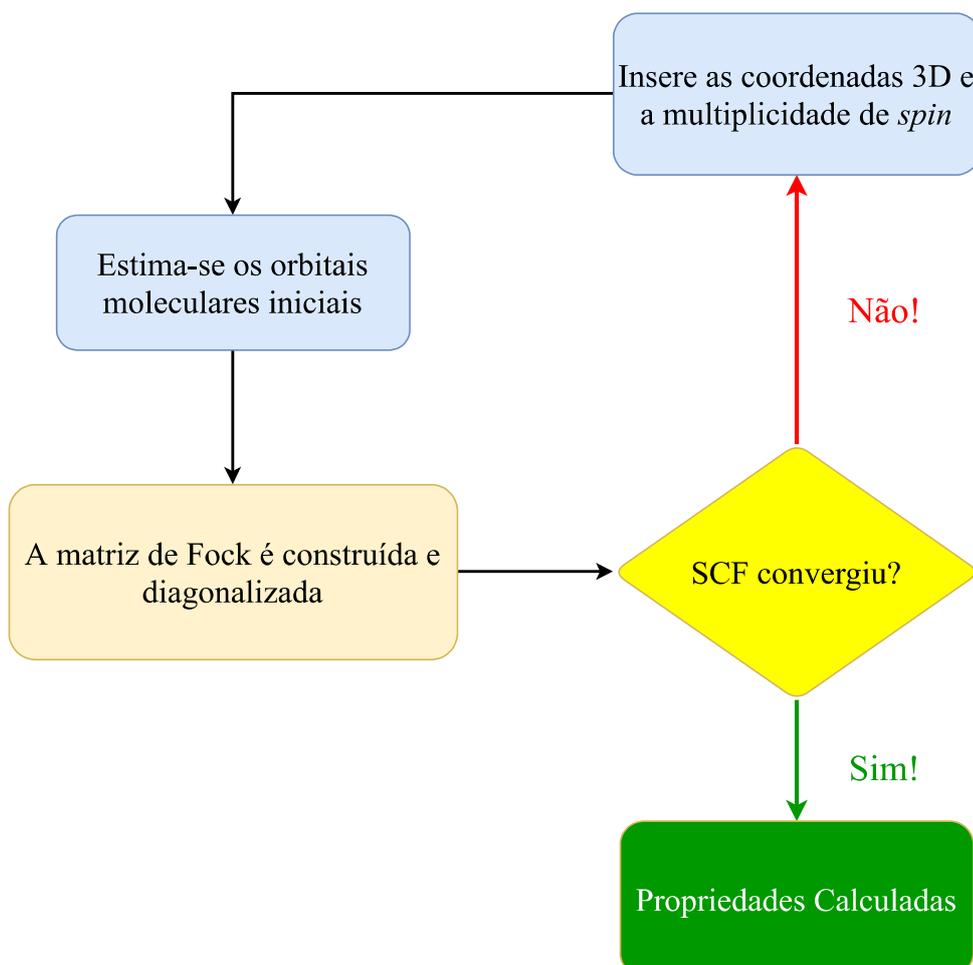
$$\sum_{\nu} F_{\mu\nu} C_{\nu i} = \epsilon_i \sum_{\nu} S_{\mu\nu} C_{\nu i} \quad i = 1, 2, \dots, K \quad (4.35)$$

ou simplesmente

$$\mathbb{F}\mathbb{C} = \epsilon\mathbb{S}\mathbb{C}. \quad (4.36)$$

O método utilizado para resolver a equação de auto-valor (4.35) é o método do Campo Auto-Consistente, do inglês *Self Consistent Field* (SCF), considerando um conjunto finito de funções de base. O procedimento computacional está ilustrado na Figura 15. Até 99% da energia do estado fundamental em cálculos de estrutura eletrônica pode ser obtida com o emprego do método de Hartree-Fock. Porém, para obter a energia complementar é requerido incluir efeitos de correlação eletrônica, comumente encontrados em métodos pós Hartree-Fock [70, 75, 72].

Figura 15: Procedimento SCF. Etapas do procedimento SCF para o cálculo de propriedades eletrônicas, desde a inserção de informações como geometria, *spin* e multiplicidade de *spin* até a diagonalização da matriz de Fock (ver equação 4.36).



Fonte: Elaborada pelo autor.

## 4.2 TEORIA DO FUNCIONAL DE DENSIDADE

A teoria do funcional de densidade (DFT), do inglês “*Density Functional Theory*”, nos proporciona uma forma de solucionar o problema de muitos elétrons ao utilizar a densidade eletrônica total  $\rho(r)$  ao invés de  $N$  funções de onda  $\psi(r)$ . Esta teoria tornou-se bastante difundida e atraente por solucionar o problema multieletrônico e exigir um menor custo computacional ao se comparar com outros métodos *ab initio* tradicionais, baseados nas equações de Hartree-Fock-Rootham [73, 76].

Os primeiros a utilizar a densidade eletrônica  $\rho(r)$  como variável fundamental na descrição de um sistema eletrônico foram Thomas e Fermi, em 1927, na aproximação de Thomas-Fermi para a solução da equação de Schrödinger. Para desenvolver a teoria da condução térmica e elétrica, Drude, em 1900, também utilizou a densidade eletrônica. Em 1964, Hohenberg e Kohn (HK) apresentaram a solução exata para o problema eletrônico com o uso da densidade eletrônica, conseqüentemente, resultou no Prêmio Nobel de 1998 dado a Kohn [77].

A densidade eletrônica  $\rho(r)$  é a principal variável no DFT e, portanto, os observáveis são descritos como funcionais da densidade eletrônica - assim tanto a energia quanto o potencial externo são funcionais de  $\rho(r)$ . O **Teorema 1 de HK**: *o potencial externo  $v(r)$  sentido pelos elétrons é um funcional único da densidade eletrônica  $\rho(r)$* . Pode-se escrever a energia do sistema da equação eletrônica como um único funcional da densidade eletrônica,  $E = E_v[\rho]$ . **Teorema 2 de HK**: *A energia do estado fundamental  $E_0[\rho]$  é mínima para densidade exata*. Garante que a energia do estado fundamental ( $E_0[\rho]$ ) satisfaz o princípio variacional [74, 78],

$$E_v[\rho] > E_0[\rho]. \quad (4.37)$$

Segundo o modelo de Kohn e Sham, composto por partículas não interagentes, o funcional energia é dado

$$E_{KS}[\rho] = T_0[\rho] + U_H[\rho] + V_{ext}[\rho] + V_{XC}[\rho] \quad (4.38)$$

onde  $T_0[\rho]$  é a energia cinética média de um sistema não interagente de elétrons, cuja densidade é igual a de um sistema interagente,  $U_H[\rho]$  é a interação coulombiana média entre os elétrons,  $V_{ext}[\rho]$  é o potencial efetivo externo, geralmente a interação coulombiana entre elétrons e núcleos e  $V_{XC}[\rho]$  é a interação elétron-elétron não-clássica (troca e correlação) [79, 80]. Ao minimizar o funcional energia em relação à densidade eletrônica com o uso do método dos

multiplicadores de Lagrange, obtêm-se as equações de Khon-Sham que descrevem o estado do sistema

$$\left(-\frac{\nabla^2}{2} + V_{ef}[\rho]\right) \psi_i = \varepsilon_i \quad (4.39)$$

sendo que  $\varepsilon_i$  e  $\psi_i$  são, respectivamente, os autovalores e as autofunções. O potencial efetivo  $V_{ef}$  é um funcional da densidade dado por:

$$V_{ef} = \int \frac{\rho(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d\vec{r}' + v(\vec{r}) + \frac{\delta V_{XC}[\rho]}{\delta \rho} \quad (4.40)$$

o qual  $V_{XC}$  é o potencial de troca-correlação que inclui os efeitos de correlação eletrônica sobre todas as partículas [74, 81].

A dependência da densidade eletrônica estende-se até o potencial efetivo, desta forma as equações (4.39) podem ser solucionadas por um procedimento iterativo similar ao HF. A densidade eletrônica pode ser dada em termos dos orbitais moleculares  $\phi_i$ :

$$\rho(\vec{r}) = \sum_i^N |\phi_i(\vec{r})|^2. \quad (4.41)$$

A etapa mais desafiadora na descrição do DFT é determinar o funcional de troca-correlação, o qual não possui forma analítica exceto no modelo de gás de elétrons homogêneo. Contudo, existem metodologias para obter os termos de troca e correlação. De forma simplificada podem ser resumidas como:

- Aproximação de densidade local (LDA), do inglês *Local Density Approximation*, no qual o funcional de troca-correlação é dependente do valor da densidade eletrônica em cada ponto do espaço  $V_{XC} \propto \rho(r)$ ;
- Aproximação Gradiente Generalizado (GGA), do inglês *Generalized Gradient Approximation*, o qual é uma aproximação não-local via gradiente, sendo  $V_{XC}[\rho] \propto \nabla \rho(r)$ .
- Aproximação *meta*-GGA, sendo também não-local, no qual  $V_{XC}[\rho] \propto \nabla^2 \rho(r)$ . Os funcionais *meta*-GGA são adequados para complexos com transferência de carga e a sistemas fracamente ligados [82, 71, 77].

#### 4.2.1 FUNCIONAIS DE TROCA E CORRELAÇÃO

O funcional de troca e correlação é descrito como a combinação linear dos funcionais de correlação e de troca, isoladamente

$$E_{XC} = E_X + E_C. \quad (4.42)$$

Sendo os funcionais classificados em puros e híbridos, em que os híbridos combinam método de HF e DFT “puros”. Em geral, os funcionais são conhecidos pela junção dos nomes dados aos termo de troca e correlação. A combinação do funcional de troca de Becke [83], por exemplo, chamado B3 (devido aos 3 parâmetros presentes) e o funcional de correlação de Lee, Yang e Parr [84, 85], denominado LYP, geram o funcional híbrido B3LYP:

$$E_{XC}^{B3LYP} = (1 - a_0 - a_x)E_x^{LSD} + a_0E_x^{HF} + a_xE_x^{B88} + (1 - a_c)E_c^{VWN} + a_cE_c^{LYP} \quad (4.43)$$

no qual os parâmetros  $a_0 = 0,20$ ,  $a_x = 0,72$  e  $a_c = 0,81$  foram selecionados adequadamente para obter as energias de atomização, potenciais de ionização e energias atômicas totais [86]. Sendo  $E_x^{HF}$ ,  $E_x^{LSD}$  e  $E_c^{VWN}$  são, respectivamente, a energia de troca de HF, funcional de troca na aproximação LDA e o funcional puro de correlação de Vosko, Wilk e Nusair [87].

Há outros funcionais híbridos que contemplam outras propriedades específicas como os termos de

- Dispersão: descrevem formação de dipolos ou multipolos instantâneos e regiões em que não há *overlap* das densidades eletrônicas (E.g. wB97XD) [88];
- Longo Alcance: a parte não-Coulombiano do funcional de troca tende a zero rapidamente que torna os resultados muito impreciso para elevadas distância. Exemplos: CAM-B3LYP, LC-wHPBE e wB97XD. Ao adicionar o prefixo LC aplica-se a correção [89], para longa distâncias, em funcionais puros.

Neste trabalho foram utilizados diferentes tipos de funcionais a fim de contemplar as mais diversas propriedades, para descrever o  $pK_a$  e estabelecer uma relação entre as constantes de dissociação e a estrutura eletrônica de alguns fármacos, ou seja:

- M062X e M06L ambos funcionais híbridos do grupo de Truhlar e Zhao [90]. M06 é funcional de correlação *meta*-GGA, enquanto o termo 2X relaciona ao dobro da quantidade não-localizada de troca, enquanto L descreve o funcional local. Ambos são indicados para aplicações que envolvem termoquímica e interações não-covalentes, além de ser parametrizados para metais, não-metais e moléculas orgânicas.

- B3LYP, BLYP e LC-BLYP o B3LYP foi discutido em detalhes e utilizado como exemplo, equação (4.43). Enquanto o BLYP [86] é o seu precedente puro, que contém um único parâmetro ajustado para a energia de troca do HF. O prefixo LC acrescenta a correção proposta por Hirao [89] para interações de longo-alcance para um funcional puro, neste caso o BLYP.
- PBEPBE, PBEVWN e SPBE conjunto de funcionais puros, nos quais estão presentes o funcional de troca ou de correlação proposto por Perdew, Burke e Ernzerhot (PBE) [91]. Tanto o funcional de *exchange*, quanto de correlação utilizam o método GGA e foi melhorado a partir do funcional de Perdew e Wang PW91 [92]. VWN é o funcional de troca e correlação de Vosko, Wilk e Nussair, proposto em 1980, que utiliza o *Local Density Spin Approximation* (LDSA) baseado nos resultados de gás de elétrons homogêneo e polarizado [87]. S é o funcional de troca de Slater [93], que também utiliza o LDSA para tratar de um sistema não-homogêneo de elétrons interagentes.
- BP86 este funcional utiliza a troca de Becke [83], proposto em 1988, já mencionado anteriormente. Enquanto P86 é o funcional de Perdew, apresentado em 1986, que inclui correções na correlação local do funcional de seu precedente P81 [94].

Dentre as principais virtudes do DFT está a elevada confiabilidade nos resultados - comparável a cálculos *ab initio* pós Hartree-Fock. Além da inclusão de efeitos de correlação eletrônica e tornar viável o tratamento de sistemas moleculares maiores com menor custo computacional relativo a outros métodos. Na Tabela 3 apresenta um quadro resumido com as principais características dos funcionais utilizados neste trabalho.

Tabela 3: Classificação dos métodos de DFT utilizados neste trabalho pelas características associadas ao funcional de troca.

GGA		Híbrido			LDA
Puro	Longo Alcance	Meta	Puro	Longo Alcance	Puro
PBEPBE	LC-PBEPBE	M062X	B3LYP	CAM-B3LYP	SPBE
BP86	LC-BLYP	M06L			
BLYP					

Fonte: Adaptada de [90].

### 4.3 CONJUNTO DE FUNÇÕES DE BASES

A partir dos conjuntos de funções de base conhecidos, propostos por Roothaan, foi possível a realização de cálculos de estrutura eletrônica com o procedimento SCF e similares como

no DFT. Será abordado inicialmente, orbitais tipo gaussiano e Slater, em seguida, as bases de Dunning e Pople. Por fim, as bases que contemplam efeitos de polarização e difusão, tanto de Dunning quanto de Pople.

#### 4.3.1 ORBITAIS DO TIPO SLATER E GAUSSIANO

Para tornar a equação de HF (4.27) solucionável os orbitais espaciais são expandidos em termos de funções de base (equação 4.30). Sistemas mono e diatômicos podem ser bem descritos por funções de base denominadas orbitais do tipo Slater (STO), do inglês *Slater-Type Orbitals*

$$\phi_{abc}^{STO}(x, y, z) = Nx^a y^b z^c e^{-\zeta r}, \quad (4.44)$$

no qual  $N$  e o conjunto  $a, b, c$  são, respectivamente, a constante de normalização e os parâmetros que determinam o momento angular ( $L = a + b + c$ ).  $\zeta$  ajusta o tamanho do orbital - grandes valores de  $\zeta$  produz função estreitas ou concentradas, enquanto pequenos  $\zeta$  gera funções difusas. As STO's descrevem bem átomos hidrogenóides, entretanto falham em átomos maiores [93, 73]. Em sistemas mais complexos orbitais do tipo Gaussiano (GTO), do inglês *Gaussian-Type Orbitals*, são frequentemente usados:

$$\phi_{abc}^{GTO}(x, y, z) = Nx^a y^b z^c e^{-\zeta r^2}. \quad (4.45)$$

Os cálculos para os GTOs possuem solução mais simples e menor precisão com relação às STO. Pode-se descrever STO's por uma combinação linear de GTOs. Assim usa-se a combinação de  $N$  gaussianas para aproximar de um STO, sendo denominada STO-NG [95, 96], por exemplo, STO-3G, STO-4G e STO-6G. GTOs como da equação (4.45), são denominadas gaussianas primitivas (PGTO), do inglês *Primitive Gaussian-Type Orbitals*, que podem ser contraídas por combinação linear, isto é, *Contracted Gaussian-Type Orbitals* (CGTO) [72, 77]. A função de base é gerada apenas pela combinação linear das PGTOs, ou seja, pela CGTOs:

$$\phi_{abc}^{CGTO}(x, y, z) = N \sum_{i=1}^n c_i x^a y^b z^c e^{-\zeta_i r^2}. \quad (4.46)$$

O conjunto de bases podem ser classificados por:

- Base Mínima: Uma única função de base (STO, GTO ou CGTO) por orbital atômico (OA);
- *Double-zeta* (DZ): Duas funções de base por OA;
- *Triple-zeta* (TZ) Três funções de base por OA;

há também ordens superiores como *quadruple-zeta* (QZ), 5Z, 6Z, ... e etc.

#### 4.3.2 SEPARAÇÃO DE VALÊNCIA

Com intuito de melhorar a descrição e reduzir o custo computacional, Pople *et al.* [97, 98] propôs aumentar o número de gaussianas na camada de valência e reduzir para as camadas internas. Desta forma, a descrição se torna mais precisa na região que exerce maior influência nos resultados e o número total de funções de base seria reduzido. Note a redução do número de funções de base com a separação de valência para uma molécula de Metano (CH<sub>4</sub>) na base TZ - para cada OA (1s, 2s, 2p, etc.) será expandido três conjuntos de funções de bases como na Tabela 4. Quanto mais pesados os átomos forem, maior será a redução do custo computacional ao utilizar funções de base com a separação da camada de Valência [72].

Tabela 4: Funções de Base com Separação de Valência. Como os efeitos eletrônicos principais estão na camada de valência, tais funções aumentam a descrição nessa região. Sendo simultaneamente reduzida para átomos mais internos. Os três conjuntos de funções de base são descritos por ('), (") e ("").

Átomos/Funções de Base	N° de Funções de base	N° de átomos	TOTAL
Sem a separação de Valência			
C 1s 1s' 1s'' 2s 2s' 2s''' 2p(3) 2p'(3) 2p''(3)	15	1	15
H 1s 1s' 1s''	3	4	12
N° Total de Funções de Base			27
Com a separação de Valência			
C 1s 2s 2s' 2s''' 2p(3) 2p'(3) 2p''(3)	13	1	13
H 1s 1s' 1s''	3	4	12
N° Total de Funções de Base			25

Elaborada pelo autor.

Talvez o conjunto de funções de base mais utilizados sejam as chamadas base de Pople, que utilizam a separação da camada de Valência dadas por  $n - ijkG$ . Em que  $n$  é o número de gaussianas primitivas para as camadas internas,  $ijk$  são o número de primitivas contraídas na camada de valência. No qual  $i$  corresponde a 1° camada de valência (mais externa),  $j$  a 2°,  $k$  a 3° e etc. A notação  $ijk$  descreve o conjunto de valência TZ [73, 99].

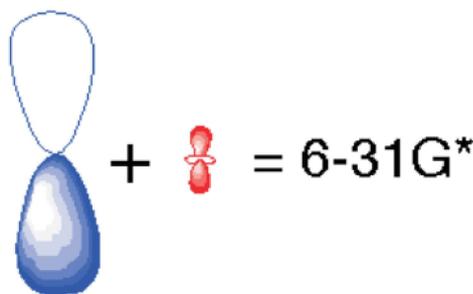
#### 4.3.3 FUNÇÕES POLARIZADAS

Para adicionar flexibilidade e permitir que os orbitais moleculares se tornem mais assimétricos,

com respeito ao núcleo, acrescenta-se efeitos de polarização nas funções de base. A polarização é muito importante na descrição de ligações entre átomos, pois devido a presença de outros átomos a nuvem eletrônica perde sua simetria - *e.g.* o orbital  $p$  pode se polarizar e superpor ao orbital  $d$ .

Funções polarizadas, na base de Pople, são representadas pela inserção do \* e \*\*, por exemplo a base 6-311G\* ou 6-311G\*\*. Um único \* significa que foram acrescentados um conjunto de funções tipo-d a todos os átomos, exceto o hidrogênio (ver Figura 16). A dupla \*\* representa que o conjunto de funções tipo-d foram adicionados aos átomos, com exceção do hidrogênio o qual foi acrescentado funções tipo-p. Também utiliza-se a seguinte notação para representar a polarização 6-311G( $d$ ) e 6-311G( $d,p$ ), as quais possuem o mesmo significado que 6-311G\* e 6-311G\*\*, respectivamente. Contudo, nesta notação pode-se especificar a polarização genérica como, a base 6-311G( $2d,2p$ ), que inclui duas funções do tipo-d para todos os átomos, exceto o H, e duas do tipo-p para o hidrogênio. Outras funções também podem ser utilizadas como as do tipo-f, além de adicionar funções de tipos diferentes como 6-311G( $2df,2pd$ ) - inclui-se duas funções do tipo-d e duas do tipo-f para os todos os átomos, exceto o H que foi adicionado duas funções do tipo  $p$  e duas do tipo  $d$  [77, 99].

Figura 16: Funções polarizadas 6-31G( $d$ ) ou 6-31G significa a inserção do orbital  $p_z$  (a esquerda) ao orbital  $d_{z^2}$  (à direita), já existente.



Fonte: [77].

Outro conjunto de bases muito utilizado é o desenvolvido por Dunning e colaboradores. As funções de base de Dunning foram otimizadas ao utilizar funções de ondas correlacionadas pelo do método Configuração de Interação que inclui excitações simples e duplas (CISD) - *Configuration Interaction Single and Double*. Foram desenvolvidas para convergir suavemente ao conjunto de base infinita (CBS) - *Complete Basis Set*. O conjunto de bases de correlação consistente foi construído ao adicionar funções de diferentes camadas até o núcleo com um conjunto de funções atômicas de HF. Cada função dentro de uma camada contribue uma quantidade muito similar na energia de correlação [100].

Tais funções incluem sucessivamente grandes camadas de funções polarizadas (d, f, g, etc.).

As funções de base de Dunning são exibidas na notação cc-pVXZ, sendo cc correlação consistente, pV camada de valência polarizada e a base X-zeta; X=D, T, Q, 5, 6, 7. As funções são adicionadas em camadas, por exemplo, cc-pVDZ para átomo de C consiste de 3s2p1d, enquanto cc-pVTZ deve ser 4s3p2d1f [100, 72].

#### 4.3.4 FUNÇÕES DIFUSAS

Os GTOs possuem, geralmente, expoentes muito pequenos o que gera um decaimento suave com a distância. Porém, ligações fracas como pontes-de-hidrogênio, descrição de íons. Além do cálculo de polarizabilidade e momentos de dipolo, nestes casos é requerido que as funções de base se espalhem por uma maior região - usa-se então funções difusas. Este espalhamento é obtido com a inserção de funções extras mais espalhadas como as tipo *s* e *p*. Tais funções são muito utilizadas para realizar a descrição de elétrons distantes do núcleo [71]. Para as bases de Pople, a difusão é representada por “+” para incluir funções do tipo *s* e *p* aos átomos pesados<sup>1</sup>, por exemplo 6-311+G. Também pode-se acrescentar “++” relacionados a adição de funções extra do tipo *s* e *p* a átomos pesados e uma tipo *s* para os hidrogênios, *e.g.* 6-311++G [80].

As funções de Dunning também podem incluir efeitos de difusão com o prefixo Aug do inglês *augmented*. As funções difusas relacionadas as bases cc-pVTZ e cc-pVDZ são Aug-cc-pVDZ e Aug-cc-pVTZ, respectivamente. Por exemplo, na base Aug-cc-pVTZ adiciona-se funções do tipo *s*, *p* e *d* em átomos de hidrogênios, enquanto para os não-metais e semi-metais das dois primeiros períodos da tabela periódica, acrescenta-se as anteriores mais funções do tipo *f*. Similarmente as bases de Pople, nas bases de Dunning também é possível especificar o tipo de funções estão sendo acrescentadas. Por exemplo, para acrescentar funções difusas do tipo *d* as funções Aug-cc-pVTZ usa-se dAug-cc-pVTZ no Gaussian 03 [99, 100].

### 4.4 MODELOS DE SOLVENTE IMPLÍCITA

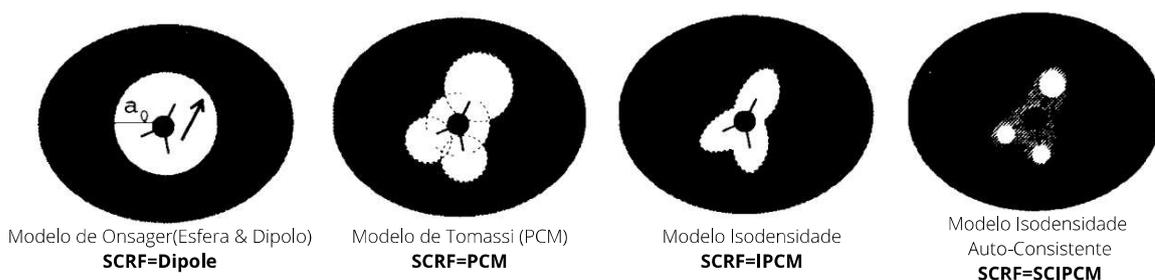
**N**a determinação do  $pK_a$  é muito importante a interação da molécula com o solvente, neste caso a água. Sendo que modelos de solvente implícito são empregados com sucesso para a determinação do  $pK_a$  e possuem um custo computacional baixo em comparação a simulações de dinâmica molecular ou solventes explícitos [101, 102, 103]. Em geral, em modelos de solvente implícito o líquido é simulado como um *continuum* de constante dielétrica uniforme  $\epsilon$ . Tais modelos são referidos como métodos *Self-Consistent Reaction Field* (SCRF). O solvente

<sup>1</sup> todos os átomos, exceto o hidrogênio.

é simulado em torno do soluto (na denominada cavidade) no qual tamanho, formato e como as interações entre o soluto e a cavidade são descritas dependem da abordagem SCRF selecionada [104]. A distribuição de carga do soluto é polarizada pelo solvente e produz um potencial de reação, sendo este potencial inserido na Hamiltoniana do sistema como uma perturbação e calculado iterativamente (modelo SCRF) [99].

Das abordagens SCRF, o mais elementar é o modelo de Onsager. Neste método, o soluto ocupa uma cavidade esférica fixa de raio  $a_0$  no interior do solvente, como na Figura 17. Um dipolo na molécula induzirá um dipolo no meio que deverá interagir com o campo elétrico produzido pelo solvente. O resultado da interação do dipolo molecular e o campo elétrico produzido pelo solvente delimita o raio da cavidade e estabilidade [105].

Figura 17: Modelos de Solvente Implícito. Na evolução dos modelos de solvente é observada o ajuste da distância entre a cavidade e a molécula, além da otimização das interações solvente-soluto como interações fracas.



Fonte: Adaptada de [105].

#### 4.4.1 PCM E SUAS VARIAÇÕES

O Modelo *Continuum* Polarizável (PCM) - *Polarized Continuum Model* - proposto por Tomasi *et al.* [106], utiliza a Aproximação Generalizada de Born (GBA) - *Generalized Born Approximation*. O Solvente é descrito em termos de propriedades macroscópicas de um meio dielétrico (geralmente uniforme), caracterizado por uma constante dielétrica  $\epsilon_0$ . A polarização do solvente é expressa em termos da carga superficial da cavidade. O formato da cavidade torna-se variável adaptável ao soluto pela união de uma série de esferas atômicas (Figura 17) [105, 107]. O tamanho de cada uma dessas esferas é dado pelo Raio de Van der Waals (RVdW). O efeito da polarização é calculado por uma integração numérica, em oposição a aproximação da forma analítica utilizada no modelo de Onsager. Utiliza-se a integração também para ajustar o tamanho da cavidade e otimizar as interações soluto-solvente resultando no *Integral Equation Formalism Polarized Continuum Model* (IEFPCM) [108, 109].

O modelo *Isodensity* PCM (IPCM) é uma variação do PCM que define a cavidade como

uma superfície que possui a mesma densidade eletrônica do soluto. No início determina-se uma densidade para o soluto, em seguida é realizado o ciclo SCF padrão para o PCM. Em cada iteração é atualizada a densidade do soluto e, conseqüentemente, a superfície tem seu formato, tamanho e densidade atualizados [103, 107]. É importante ressaltar que este procedimento não é completamente auto-consistente com respeito a superfície de mesma densidade, ou seja, os termos de acoplamento do IPCM não são inseridos no Hamiltoniano do soluto. Devido a isto foi desenvolvido um completo processo auto-consistente para o IPCM, *Self-Consistency Isodensity* PCM (SCI-PCM). No SCI-PCM os efeitos de solvente em solução são incluídos no SCF como um passo extra. Este procedimento determina a densidade eletrônica na cavidade para minimizar a energia [105, 104].

Outra variação é o *conductor*-PCM (CPCM), no qual a superfície da cavidade é modelada como condutor (similar ao *Conductor-like Screening Model* (COSMO)) [109]. Desta forma, assume-se simplificadamente a solução da equação de Poisson e são calculadas as cargas superficiais. Este método não é recomendável para solventes com baixa polaridade e possui alta eficiência no regime iterativo [110].

#### 4.4.2 MODELO DE SOLVENTE BASEADO NA DENSIDADE

Truhlar *et al.* propôs em 2009 [111], um modelo *ab initio* que se tornou tão popular quanto os PCMs e suas variações. O Modelo de Solvente Baseado na Densidade (SMD) - *Solvation Model Density* - assemelha-se muito com os IEFPCM no qual soluciona-se a equação não-homogênea de Poisson e utiliza o conjunto otimizado de raio atômico de Coulomb. É considerado um modelo universal que pode ser aplicado para solutos carregados e neutros em qualquer solvente ou meio líquido [112]. O SMD possui um termo denominado cavidade-dispersão-solvente-estrutura que surge de interações de curto-alcance entre solvente-soluto nas primeiras camadas do solvente. Esta interação é obtida através do somatório de contribuições das áreas menores de acessibilidade do soluto ao solvente. Portanto, o SMD é indicado para realizar cálculos de energia livre de solvente tanto para compostos neutros e íons [111].

#### 4.5 CÁLCULO DO $pK_A$

Nesta seção será explanado a estreita relação entre a energia livre de Gibbs e a constante de dissociação ácida. Será introduzido o ciclo termodinâmico de Bohr-Haber que reduz consideravelmente o custo computacional do cálculo do  $pK_a$ . Descreve-se o procedimento e os detalhes para obter a constante de dissociação para as moléculas sulfas.

#### 4.5.1 ENERGIA LIVRE DE GIBBS $\Delta G$ E O $pK_A$

O  $pK_a$  tem sido obtido para várias estruturas químicas como: aminas [23], hidretos [24], ácidos carboxílicos [102], anilinas [113], fenóis, alcóois, ácidos benzoícos [114], ácidos nítricos [101] ácidos sulfônicos e aminoácidos [115]. Tais cálculos foram obtidos através da energia livre de Gibbs ( $G$ ) tanto para as moléculas no estado neutro e deprotonado como nas fases gás e com solvente implícito.

A energia livre de Gibbs ( $G$ ) é dada por:

$$G = \underbrace{H}_{U+PV} - TS \quad (4.47)$$

sendo  $H$ ,  $P$  e  $V$  a entalpia, pressão e volume, respectivamente, enquanto  $T$  e  $S$  são temperatura e entropia. Interpreta-se a energia livre de Gibbs como a quantidade máxima de trabalho não reversível que pode ser extraído de um sistema termodinamicamente fechado [116]. Deriva-se a expressão 4.47

$$dG = VdP - SdT + \sum_i \mu_i dN_i \quad (4.48)$$

em que  $\mu_i$  e  $N_i$  são, respectivamente o potencial químico e o número de partículas do  $i$ -ésimo componente do sistema. Observe que a equação (4.48) justifica-se devido a relação  $\sum_i \mu_i dN_i = dU + Vdp - TdS$ . Restringe-se o sistema a temperatura ambiente e a quantidade fixa de partículas ( $dT = 0 = dN_i$ )

$$dG = \underbrace{V}_{=nRT/P} dP \Rightarrow \Delta G = nRT \ln \frac{P_f}{P_i} \quad (4.49)$$

em que  $n$  e  $R$  são respectivamente, o número de *moles* e a constante dos gases ideais. Se  $P_i = 1$  atm, então tem-se a energia livre de Gibbs padrão  $G^\circ$  dada por

$$G(f) = G^\circ + nRT \ln P_f \quad (4.50)$$

em que  $f$  trata-se do estado final do sistema e  $\Delta G = G(f) - G^\circ$ . Seja uma reação reversível hipotética dada pela equação



em que  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  e  $\delta$  representam o número de *moles* tanto dos reagentes (A e B) quanto dos produtos (C e D) - ao considerar a reação (4.51) para direita [31, 116].

Por outro lado, a variação da energia livre de Gibbs pode ser expressa

$$\Delta G = \sum_i G_{produtos} - \sum_j G_{reagentes} = [\gamma G(C) + \delta G(D)]_{produtos} - [\alpha G(A) + \beta G(B)]_{reagentes} \quad (4.52)$$

no qual cada  $G$  é dado pela equação 4.50 com  $f$  dado por  $\{A, B, C, D\}$ . Somando termo-a-termo resulta em

$$\Delta G = \Delta G^\circ + nRT \ln \left( \frac{P_C^\gamma P_D^\delta}{P_B^\beta P_A^\alpha} \right) \quad (4.53)$$

sendo

$$\Delta G = \Delta G^\circ + nRT \ln(Q) \quad (4.54)$$

em que  $Q$  é o quociente de reação. O quociente de reação pode ser utilizado para determinar a direção da reação com respeito ao equilíbrio. Atingi-se a situação de equilíbrio quando  $Q = K$  ( $K$  é a constante de equilíbrio) e conseqüentemente,  $\Delta G = 0$ ,

$$\Delta G^\circ = -nRT \ln K_a = -nRT \frac{\log K_a}{\log e}. \quad (4.55)$$

Sendo  $\frac{1}{\log e} = 2,303$  e  $pK_a = -\log K_a$  e finalmente pode-se escrever

$$pK_a = \frac{\Delta G^\circ}{2,303nRT}. \quad (4.56)$$

#### 4.5.2 CICLO TERMODINÂMICO

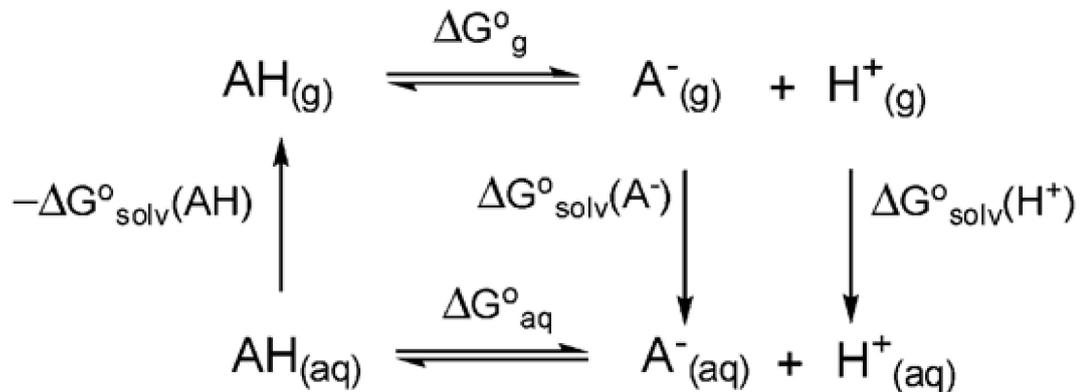
Como visto anteriormente, o  $pK_a$  é a constante de equilíbrio da reação



em que  $AH$  e  $A^-$  representam, respectivamente, a molécula neutra e deprotonada. Usa-se modelos de solvente implícito com o auxílio de um ciclo termodinâmico como descrito na Figura 18. Obtém-se  $\Delta G^\circ$  ao calcular as contribuições referentes a fase gás ( $\Delta G_g^\circ$ ) e modelo de solvente implícito ( $\Delta G_{sol}^\circ$ ).

Na equação (4.56) temos a energia livre na fase solução ( $\Delta G_{sol}^\circ$ ), de modo que o ciclo Born-Haber permite utilizar a fase gás e solvente implícito e reduzir o custo computacional de uma dinâmica. Na fase gás são calculadas as energias livres para  $AH$  e  $A^-$ . Entretanto, como o

Figura 18: Cálculo do  $pK_a$  via  $\Delta G^\circ$  do Ciclo Termodinâmico de Born-Haber. Sendo os sub-inscritos (g), (solv) e (aq) relacionados à fase gás, solvente implícito e solução, respectivamente.



Fonte: Elaborada pelo autor.

próton não possui energia eletrônica, obviamente, sua energia livre é composta do termo PV da entalpia e de sua energia livre translacional, isto é,  $G^\circ_g(\text{H}^+) = H^\circ_g - TS^\circ_g$ . A temperatura de 298 K e pressão de 1 atm  $\Delta G^\circ$  é -6.28 kcal/mol [102]. A contribuição da fase gás para a variação da energia livre é dada por  $\Delta G^\circ_{(produtos)} - \Delta G^\circ_{(reagentes)}$ , isto é,

$$\Delta G^\circ_g = G^\circ_g(\text{A}^-) + G^\circ_g(\text{H}^+) - G^\circ_g(\text{AH}) = G^\circ_g(\text{A}^-) - 6,28\text{kcal/mol} - G^\circ_g(\text{AH}). \quad (4.58)$$

Calcula-se  $\Delta G^\circ_{\text{solv}}$  para AH e  $\text{A}^-$  assim como feito anteriormente. Porém, os modelos de solvente implícito assumem o estado padrão de concentração do estado gás como em solução. Usualmente adota-se a concentração de 1M como padrão, sendo requerido ajustar a concentração de todas as espécies em fase gás, em que o padrão é 1 mol por 24,5 L - a concentração de um gás ideal na pressão de 1 atm e 298 K. Considere  $\text{A} + \text{B} \longrightarrow \text{C}$ , por exemplo, todos gases ideais em  $1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ . A concentração em 1 atm pode ser extraída da lei dos gases ideais como  $\frac{1}{24,5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  à 298 K. Definindo o quociente de reação Q como  $\frac{[\text{C}]}{[\text{A}][\text{B}]}$ , então a equação (4.54) pode ser escrita como

$$\Delta G^\circ_{1\text{atm}} = \Delta G^\circ_{1\text{M}} + RT \ln \frac{1}{\frac{1 \cdot 1}{24,5 \cdot 24,5}} = -RT \ln(24,5), \quad (4.59)$$

com o termo  $RT \ln(24,5) \approx 1,89 \text{ kcal/mol}$  [109]. Como a energia do próton submetido à influência do modelo de solvente é dada experimentalmente por -265,9 kcal/mol [102], então pode-se escrever:

$$\Delta G^\circ_{\text{solv}} = G^\circ_{\text{solv}}(\text{A}^-) + G^\circ_{\text{solv}}(\text{H}^+) - G^\circ_{\text{solv}}(\text{AH}) = G^\circ_{\text{solv}}(\text{A}^-) - 265,9\text{kcal/mol} - G^\circ_{\text{solv}}(\text{AH}). \quad (4.60)$$

A variação da energia livre em solução é dada  $\Delta G^\circ = \Delta G_{solv}^* - RT \ln(24,5) + \Delta G_g^\circ$ , em que suas contribuições na fase gás e solvente são, respectivamente, as equações (4.58) e (4.60). A equação (4.55) para 1 mol torna-se

$$pK_a = \frac{G_{solv}^*(A^-) - G_{solv}^*(AH) + G_g^\circ(A^-) - G_g^\circ(AH) - 269kcal/mol}{1,3644}, \quad (4.61)$$

em que o valor 1,3644 ( $\approx 2,303RT$ ) e a soma da energia fase solvente, da fase gás e do conversão 1 M  $\rightarrow$  1 atm, respectivamente, resulta em  $(-264,61 - 6,28 + 1,89) = -269 kcal$ .

A equação (4.61) foi utilizada para calcular os valores do  $pK_a$  de complexos moleculares, enantiômeros de ácidos hidroxâmicos [117], medicamentos para trombose [21], ésteres e lactonas com modificações no ciclo termodinâmico [19]. Posteriormente, esta equação foi também utilizada para estudos comparativos entre alguns métodos computacionais, análise das cargas atômicas e o uso de descritores do *Quantitative Structure-Property Relationship* (QSAR) [18], estudo do efeito dos modelos de solvente e alterações do ciclo termodinâmico em ácido benzoicos para aplicação em agentes antibacterianos [22] e a comparação de funcionais do DFT, juntamente com o efeito da inserção de poucas moléculas explícitas no cálculo do  $pK_a$  [17].

O  $pK_a$  para moléculas contendo grupo funcional amina (R-NH<sub>2</sub>) não foi descrito com sucesso em trabalhos anteriores [23, 24]. Portanto, o presente trabalho propõe um estudo da influência do nível de cálculo, funções de base e modelos de solvente para o cálculo do  $pK_a$  em moléculas sulfas.

## CAPÍTULO 5 - RESULTADOS E DISCUSSÕES

Neste capítulo serão discutidos os resultados obtidos para o estudo da influência do nível de cálculo (NC), funções de base (FB) e modelos de solvatação (MS) para o cálculo do  $pK_a$  em moléculas sulfas. Em alguns casos, o conjunto NC, FB e MS serão denotados por configuração computacional (CC). Foram selecionados 11 NCs (10 funcionais e o método Hartree Fock), 8 conjuntos de FBs (7 bases de Pople e uma de Dunning) e 3 MS (duas variações do PCM e o modelo Truhlar), que totalizam quase 300 combinações de cálculos diferentes. Portanto estima-se um número total de cálculos superior à 2 mil *singles points*. Todos os resultados aqui exibidos foram realizados com o pacote computacional Gaussian 09 [118]. Nos cálculos envolvendo solvente foram utilizados os métodos IEFPCM (padrão para o SCRF) e CPCM. A principal distinção entre ambos é o comportamento dielétrico e condutor da cavidade e os mesmos serão denotados pelas siglas PCM e CPCM, respectivamente.

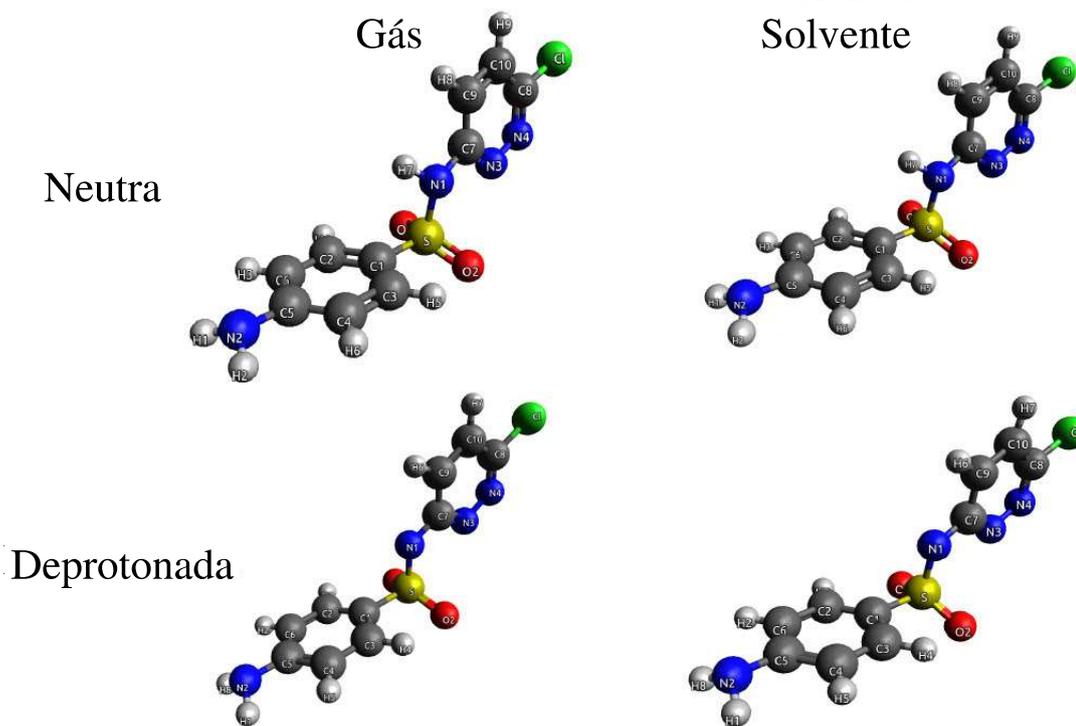
### 5.1 OTIMIZAÇÃO DA GEOMETRIA

O procedimento de otimização da estrutura geométrica da Sulfachloropyridazine (SCR) foi realizado na fase gasosa, com o uso do funcional M062X e a FB 6-311+G(*d,p*). As estruturas foram otimizadas tanto para a configuração molecular (CM) neutra com o uso de SOM restritos, quanto para CM deprotonadas com orbitais irrestritos. A escolha deste procedimento foi baseada em um estudo sobre o cálculo das propriedades termodinâmicas para fármacos sulfas a partir de cálculos de estrutura eletrônica [56].

As estruturas otimizadas para a SCR na fase gasosa e com solvente são exibidas na Figura 19. O sítio de deprotonação ocorre sempre no átomo de nitrogênio (N1) ligado ao enxofre. A deprotonação pode causar alterações conformacionais que visam estabilizar a base-conjugada. Na Figura 19 não foi observada nenhuma mudança conformacional significativa e, dessa forma, a estabilização do elétron excedente é realizada pelo anel aromático e o grupo SO<sub>2</sub>.

As posições atômicas obtidas das geometrias otimizadas foram fixadas e as propriedades termodinâmicas determinadas. Foram calculados os  $\Delta G$  para a fase gasosa e com solvente nas CM neutras e deprotonadas para cada molécula. As variações e alguns detalhes computacionais nos NCs, nas FBs e nos MSs são exibidas na Tabela 5.

Figura 19: Geometrias otimizadas para a SCR nas fases gás e solvente com as configurações neutra e deprotonada (Observa-se a deprotonação no átomo N1). Entre as CM neutras e deprotonadas há pequenas modificações para melhor distribuir e estabilizar a carga negativa.



Fonte: Elaborada pelo autor.

Tabela 5: Influência das configurações computacionais utilizadas (variações dos NC, FB e MS) no cálculo do  $pK_a$ . Os símbolos destacam as especificidades dos funcionais utilizados - GGA puro\*, LDA puro<sup>†</sup>, híbrido GGA<sup>‡</sup>, meta-híbrido GGA<sup>§</sup>, meta-híbrido LDA<sup>¶</sup> e correção de longo-alcance<sup>⊗</sup>.

NC	PBEPBE*, BLYP*, BP86*, SPBE <sup>†</sup> , B3LYP <sup>‡</sup> , M062X <sup>§</sup> , M06L <sup>¶</sup> , LC-BLYP <sup>⊗</sup> , LC-PBEPBE <sup>⊗</sup> , CAM-B3LYP <sup>⊗</sup> e HF
FB	6-311G, 6-311+G, 6-311G( <i>d,p</i> ), 6-311+G( <i>d,p</i> ), 6-311++G( <i>d,p</i> ), 6-311G(2 <i>d,2p</i> ), 6-311++G(2 <i>d,2p</i> ) e <i>aug-cc-pVDZ</i>
MS	PCM, CPCM e SMD

Fonte: Elaborada pelo autor.

A Tabela 5 apresenta todas as combinações possíveis para o cálculo de  $pK_a$  após a otimização da estrutura molecular. As principais propriedades dos funcionais são destacadas, desta forma segrega-se em grupos segundo sua especificidade. Ao todo, foram selecionados 11 níveis de cálculo, 8 funções de bases e 3 modelos de solventes, perfazendo mais de 250 combinações distintas.

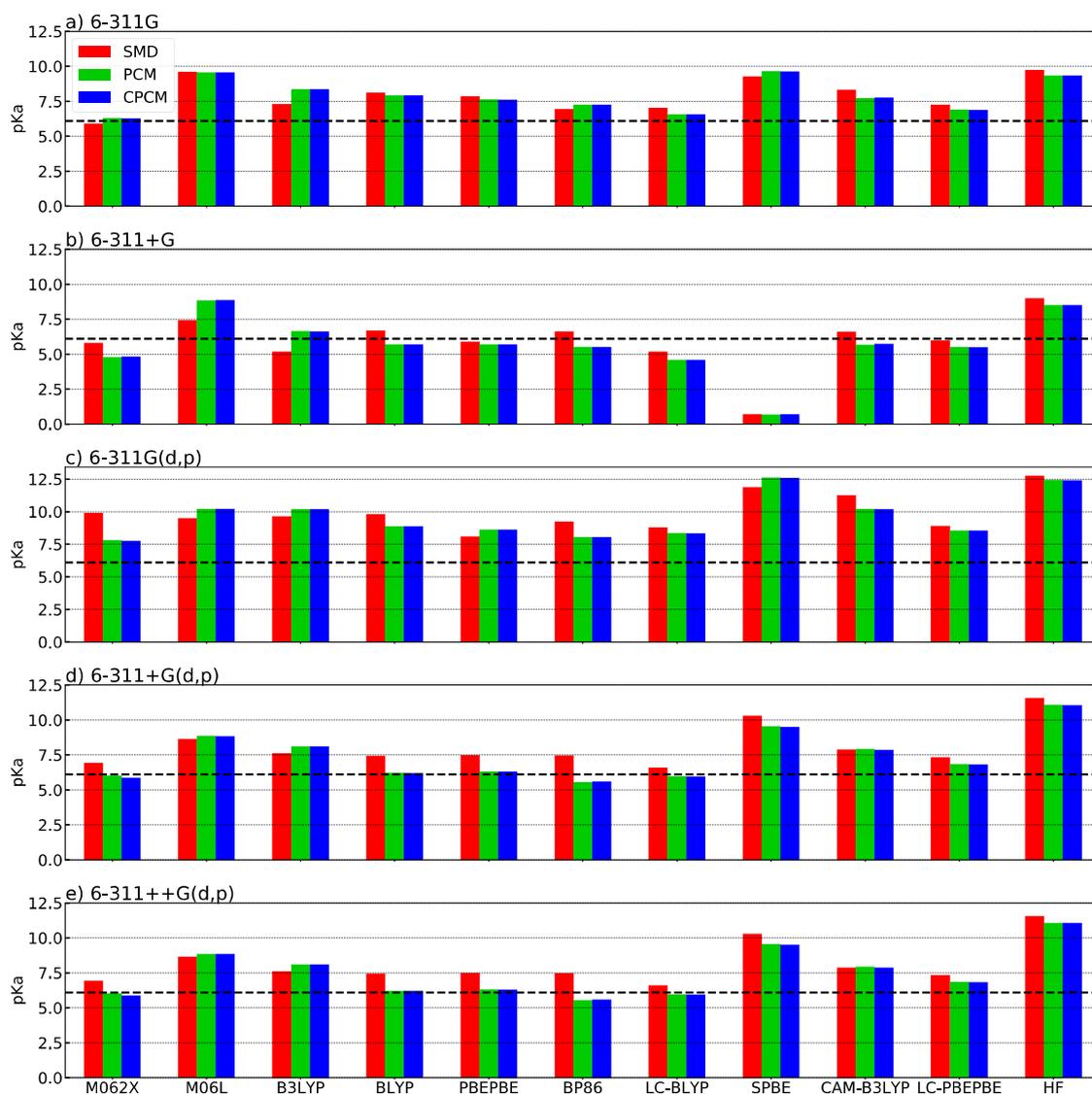
## 5.2 PROTOCOLO PARA A MOLÉCULA SCR

As Figuras 20a), 20b), 20c), 20d) e 20e) mostram os valores obtidos para o  $pK_a$  da molécula SCR para todos os NC, MS (considerados neste estudo) e funções de bases de Pople 6-311G, 6-311+G, 6-311G(*d,p*), 6-311+G(*d,p*) e 6-311++G(*d,p*), respectivamente. Comparando as Figuras 20a) (sem difusão) e 20b) (com difusão) pode-se verificar os efeitos das bases difusas sobre todos átomos exceto o hidrogênio. Através desta comparação, nota-se claramente que a inclusão das bases difusas reduz o valor do  $pK_a$  em relação ao dado experimental (valor de referência). Por outro lado, observa-se a partir das Figuras 20a) (sem polarização) e 20c) (com polarização) que a polarização contribui para o aumento do valor do  $pK_a$  em relação ao valor de referência. Além disso, observa-se que os efeitos da combinação da polarização e difusão (Figuras 20d) e 20e)) na determinação do  $pK_a$  são específicos para cada funcional.

Nas Figuras 20d) e 20e) são apresentados os valores calculados para o  $pK_a$  que ficaram mais próximos da medida experimental, evidenciando-se a importância da combinação dos efeitos de difusão e polarização (exceto para o HF). Na 20b) destaca-se os valores divergentes produzidos pelo SPBE que podem ser atribuídos à inserção da difusão pura em um funcional LDA puro. Esta análise pode ser estendida para outras funções de base e também para o funcional M06L, assim os resultados sugerem que os métodos com propriedades locais não descrevem corretamente a estrutura eletrônica da molécula SCR. Este fato pode ser justificado através de como o termo de troca do B3LYP é composto, ou seja, em 8% LDA, 20% HF e 72% GGA (o termo de Becke). Por outro lado, verifica-se que os funcionais de troca GGA (não-local), meta (M062X) e puro (BLYP, PBEPBE e BP86) praticamente reproduzem o dado experimental quando os efeitos de polarização e difusão são incluídos. Dentre os funcionais GGA puro, dois possuem o termo de Becke sugerindo que eles dão uma boa descrição da estrutura eletrônica.

Os resultados sugerem também que os termos de longo-alcance produzem mudanças significativas quando os funcionais com termo de troca de Becke são usados com o PCM. A inserção do termo de longo-alcance no PBEPBE combinado com o PCM produz valores de  $pK_a$  ligeiramente diferentes do dado experimental e a qualidade dos resultados teóricos se aproximam mais do valor experimental quando o modelo SMD é usado no lugar do PCM (mais detalhes sobre

Figura 20: Comparação dos valores teóricos e experimental do  $pK_a$  para a molécula SCR levando em conta a influência dos efeitos de difusão e polarização para as funções de base de Pople 6-311G, 6-311+G, 6-311G(d,p), 6-311+G(d,p) e 6-311++G(d,p). O valor experimental do  $pK_a$  é destacado na linha pontilhada preta horizontal.



Fonte: Elaborada pelo autor.

as especificidades dos funcionais ver Tabela 5 e Seção 4.2.1). Os MS, SMD e PCM reportaram resultados distintos e entre o PCM e CPCM, não observou uma diferença considerável exceto para o M062X nas bases 6-311+G(*d,p*) e 6-311++G(*d,p*) (Figuras 20d) e 20e)) que atribuiu uma diferença média de 0,2 unidades de  $pK_a$  com relação ao valor experimental.

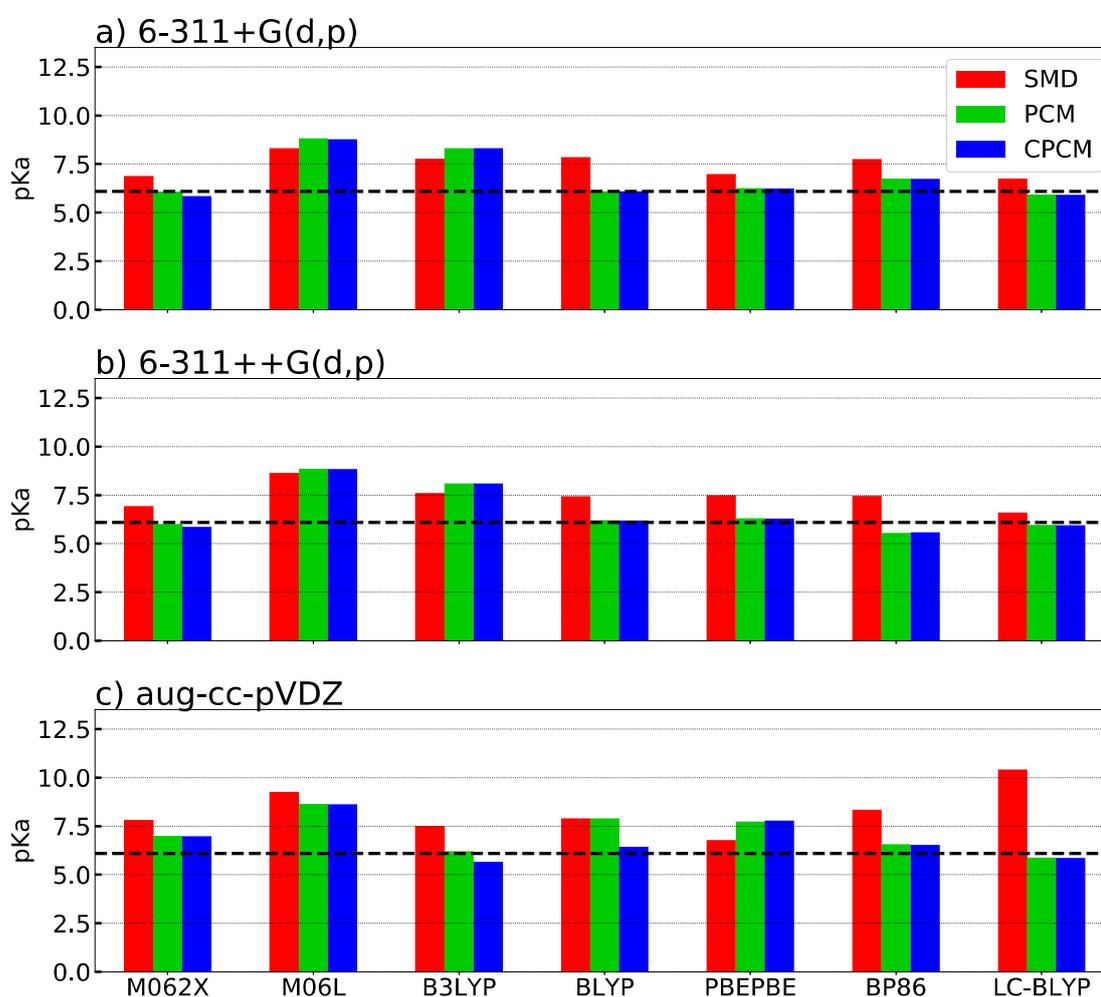
Diversos funcionais foram considerados no cálculo do  $pK_a$  da molécula SCR com o objetivo de obter um funcional que melhor aproximasse o valor teórico do valor experimental disponível na literatura. Assim, os valores dos  $pK_a$  determinados com os funcionais M062X, BLYP, PBEPBE e LC-BLYP reproduzem bem o resultado experimental para as funções de base 6-311+G(*d,p*) e 6-311++G(*d,p*) com o modelo de solvatação PCM. A Figura 21 exibe a comparação entre as funções de base de Pople e Dunning para o cálculo do  $pK_a$  para a molécula SCR. Alguns funcionais que não produziram resultados comparáveis ao valor experimental foram abandonados, enquanto os funcionais mais prósperos B3LYP e M06L foram mantidos para investigar os efeitos locais nas funções de base de Dunning.

Na Figura 21 observa-se que algumas tendências já discutidas para as funções de base de Pople também são observadas na base *aug-cc-pVDZ*. Por exemplo, a metodologia de aproximação local e difusa do funcional de troca seguem a mesma tendência na *aug-cc-pVDZ*. A Figura 21 c) exibe a diferença do valor de  $pK_a$  obtido pelos M06L e M062X que possuem caráter local e não-local, respectivamente. Nas bases de Dunning a polarização já é incluída implicitamente (mais detalhes ver seção 4.3.3) de forma correlacionada. O parâmetro de troca de Becke (presente no B3LYP, BLYP, BP86 e LC-BLYP) fornece pelo menos uma boa descrição do valor do  $pK_a$  da molécula SCR com *aug-cc-pVDZ* como nas bases de Pople. Ao comparar as figuras 21 a) ou b) com 21 c), nota-se uma alteração no padrão de comportamento das colunas verdes e azuis. Desta forma, a função de base *aug-cc-pVDZ* mostra-se mais sensível a natureza da cavidade adotada no modelo de solvatação que as funções de base de Pople, ou seja, os valores dos  $pK_a$  calculados pelos métodos de solvatação PCM e CPCM com a *aug-cc-pVDZ* oscilam mais nos funcionais B3LYP e BLYP.

Ao se comparar os valores obtidos do  $pK_a$  para os níveis de cálculo BLYP/*aug-cc-pVDZ* e LC-BLYP/*aug-cc-pVDZ* (Figura 21 c)) pode-se observar a influência dos efeitos de longa-distância. Neste cenário, os efeitos de longa-distância superestimam valor de  $pK_a$  obtido pelo método SMD e subestima no método PCM. Por outro, os efeitos de longa-distância tornam desprezíveis a influência da cavidade no PCM, de maneira oposta ao observado no funcional BLYP.

A Tabela 6 exibe os valores dos  $pK_a$  calculados que mais se aproximaram ao dado experimental em função de alguns NC, FB e MS. O propósito nesta etapa é definir um nível de cálculo

Figura 21: Comparação dos valores teóricos e experimental do  $pK_a$  para a molécula SCR para as funções de base mais extensas: a) 6-311+G(d,p), b) 6-311++G(d,p) e c) *aug-cc-pVDZ*. Os resultados obtidos com os funcionais BLYP e LC-BLYP continuam mais próximos do valor experimental (linha pontilhada horizontal em preto).



Fonte: Elaborada pelo autor.

que produz um valor para o  $pK_a$  mais próximo possível do valor experimental. Desta forma, o protocolo computacional que cumpre esse requisito é a combinação BLYP/6-311+G(d,p)/PCM (CPCM). Ambos os modelos de solvatação PCM e CPCM produzem o mesmo valor para o  $pK_a$ . No entanto, selecionou-se o modelo PCM, pois o modelo CPCM é uma variação do PCM que possui maior custo computacional e não produz uma diferença significativa no valor de  $pK_a$ .

Tabela 6: Funcionais, funções de base e modelos de solvente que determinaram valores do  $pK_a$  mais próximos do dado experimental (6.10 unidades de  $pK_a$ ) para a molécula SCR.

MS	Unidades de $pK_a$			
	M062X	BLYP	PBEPBE	LC-BLYP
	6-311G			
SMD	5.91	8.11	7.86	9.28
PCM	6.32	7.91	7.62	6.56
CPCM	6.30	7.91	7.61	6.56
	6-311+G(d,p)			
SMD	6.88	7.85	6.97	6.74
PCM	6.07	6.08	6.25	5.92
CPCM	5.84	6.08	6.24	5.90
	6-311++G(d,p)			
SMD	6.93	7.43	7.48	6.59
PCM	6.01	6.20	6.30	5.96
CPCM	5.86	6.19	6.29	5.94
	aug-cc-pVDZ			
SMD	7.82	7.51	7.90	8.34
PCM	6.99	7.89	7.73	5.88
CPCM	6.97	6.43	7.78	5.85

Fonte: Elaborada pelo autor.

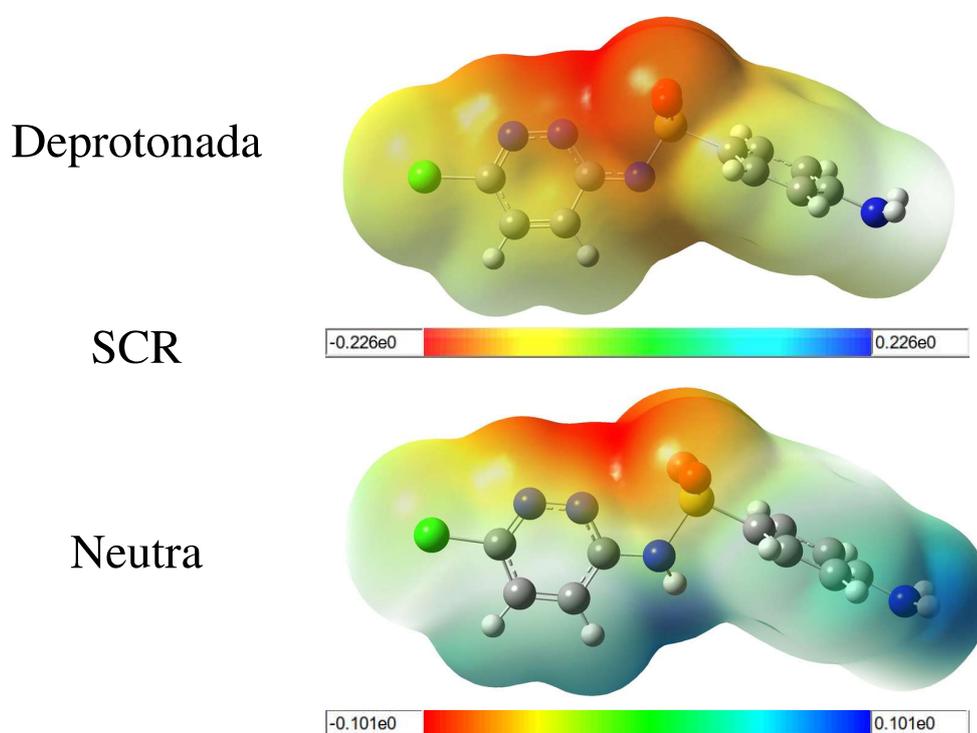
### 5.3 VIRTUAL SCREENING

Até o presente momento, verificou-se que a combinação BLYP/6-311+G(d,p)/PCM é a que fornece um valor do  $pK_a$  para a molécula SCR que mais se aproxima do dado experimental. Baseado neste fato, tem-se como objetivo nesta etapa deste estudo selecionar novas moléculas (farmácios) cujos valores teóricos do  $pK_a$  sejam mais próximos dos valores experimentais quando o protocolo BLYP/6-311+G(d,p)/PCM é empregado. Para buscar essas novas moléculas nos bancos de dados disponíveis, utilizou-se uma técnica de *virtual screening* baseada na similaridade molecular. A similaridade pode ser fundamentada na estrutura molecular, conformação, interações e estrutura eletrônica [4, 7].

Particularmente, o  $pK_a$  é o resultado da comparação entre as energias livres de Gibbs antes e após a deprotonação. Observe que o efeito da perda dessa carga positiva ocasiona uma

modificação na nuvem eletrônica da molécula SCR (ver Figura 22). A Figura 22 exibe o mapa de potencial eletrostático da molécula SCR nas configurações deprotonada e neutra. Para o fármaco neutro, a densidade de carga positiva e negativa se concentram, respectivamente, nos nitrogênio fora do anel aromático e nos oxigênios do grupo  $\text{SO}_2$ . A mesma tendência é mantida na molécula deprotonada, contudo a densidade de carga em todas as regiões tornam-se mais negativas.

Figura 22: Mapa de potencial eletrostático da molécula SCR deprotonada e neutra. As cores em vermelho e azul representam, respectivamente, as densidades de carga negativa e positiva. A carga negativa extra é estabilizada por toda molécula deprotonada, principalmente, nos oxigênios do grupo  $\text{SO}_2$ .



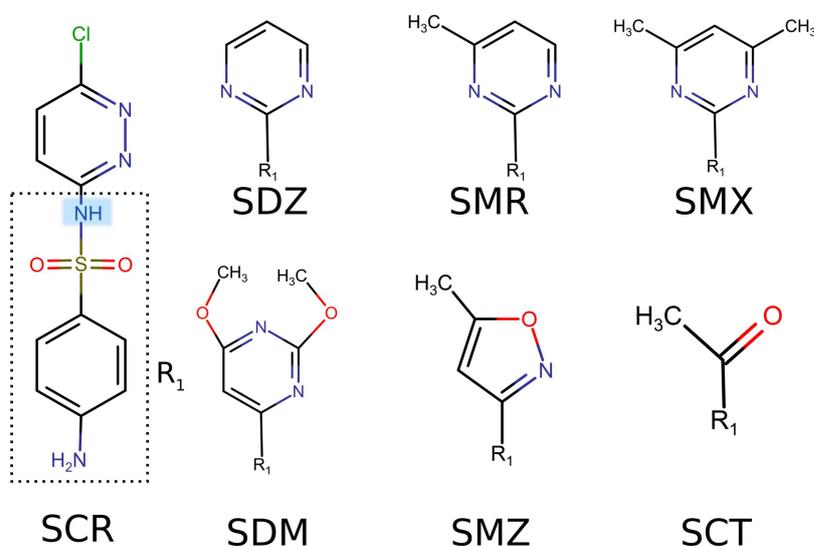
Fonte: Elaborada pelo autor.

Para buscar estas novas moléculas utilizou-se a ferramenta *web Swiss Similarity* associado ao *Swiss Institute of Bioinformatics* (SIB) que possui dois critérios estruturais denominados Tanimoto (APT e MCST) e o *eletroshape*. O *eletroshape* é o critério que julga-se mais promissor, dentre os disponíveis nessa plataforma, para encontrar moléculas descritas pela mesmo protocolo da molécula SCR. Mais de 300 milhões de moléculas compõem o banco de dados do SIB classificadas em: fármacos, componentes bioativos, disponíveis comercialmente e biblioteca virtual. Neste trabalho usou o critério de *eletroshape* aplicado aos fármacos sulfonamidas aprovados pela FDA disponíveis no *database* do SIB.

A Figura 23 exibe a molécula SCR e os fármacos que foram selecionados pelo *virtual screening*. Na SCR está destacado em azul os átomos NH que representam os sítios de deprotonação.

A área destacada pela linha pontilhada na molécula SCR define a estrutura  $R_1$ , também presente nas moléculas *Sulfacetamide* (SCT), *sulfadimethoxine* (SDM), *Sulfadiazine* (SDZ), *Sulfamethoxazole* (SMX), *Sulfamerazine* (SMR) e *Sulfamethazine* (SMZ). A compatibilidade da SCT com a SCR é surpreendente devido a ausência do anel aromático.

Figura 23: Fármacos selecionados pelo *virtual screening*. À esquerda está representada a molécula-base de busca SCR. A estrutura destacada pela linha pontilhada em preto na molécula SCR é comum às demais moléculas e é denominada por  $R_1$ . O sítio de deprotonação de todas as moléculas permanece no mesmo átomo N1 que está destacado na cor azul.



Fonte: Elaborada pelo autor.

Com a finalidade de estabelecer um critério claro para selecionar novas moléculas voltou-se para as propriedades do  $pK_a$ . Na Figura 2 da Seção 2.2 exibe-se as moléculas que são divididas igualmente (50%) no estado deprotonadas e neutras caso o  $pK_a = \text{pH} = 4,76$ . Porém, suponha que há um equívoco na determinação do  $pK_a$  de uma única unidade. Isto é, o  $pK_a$  calculado foi de 3,76, enquanto o valor experimental é de 4,76. Se essas moléculas forem inseridas no mesmo meio ( $\text{pH} = 4,76$ ) ao considerar o  $pK_a$  calculado haverá 90% das moléculas neutras. Contudo, ao considerar o dado experimental a quantidade de moléculas neutras cai para 50%. Portanto, a discrepância de uma única unidade entre o  $pK_a$  calculado e experimental pode representar um equívoco de até 40% de moléculas. Todos os fármacos incluídos neste estudos possuem diferença entre o  $pK_a$  calculado e experimental inferior a uma unidade (ver Tabela 7).

A Tabela 7 mostra uma comparação entre o  $pK_a$  calculado pela configuração BLYP/6-311+G(d,p)/PCM e os dados experimentais dos sulfas adicionadas. Todas os fármacos foram submetidos a distintos critérios de similaridade estrutural (APT e MCST) e *eletroshape* relativas à molécula SCR. Como a SCR é a referência ao compará-la com si mesma é natural que haja completa compatibilidade. Por outro lado, observa-se que não há uma relação linear entre a si-

milaridade estrutural e o *eletroshape*. O fármaco SCT possui apenas 38,6% de compatibilidade estrutural, enquanto para o *eletroshape* esta correspondência atinge quase 90%. A correlação entre os valores calculados de  $pK_a$  e os dados experimentais na Figura 24 foi diretamente influenciadas pelo *virtual screening*.

Tabela 7: Valores experimentais e teóricos do  $pK_a$  calculados pelo nível BLYP/6-311+G(d,p)/PCM para todas as sulfas incluídas do *virtual screening* e a molécula SCR (os critérios de similaridade APT2, MCST2 e *Eletroshape 2* são também apresentados). Os métodos APT e MSCT são baseados na estrutura molecular e foram adicionados para comparação com o *eletroshape*.

Farmácios	$pK_a$ (calc.)	$pK_a$ (exp.)	APT2 (%)	MCST2 (%)	Eletroshape 2 (%)
SCR	6,08	6,10	100	100	100
SCT	5,86	5,4	38,6	60	87
SDM	6,35	6,13	37	62,5	86,2
SDZ	7,21	6,52	54,5	59,1	78
SMX	6,30	5,70	49	75,0	76,1
SMR	6,84	6,98	49,3	56,5	74,1
SMZ	7,95	7,59	38,5	54,2	71

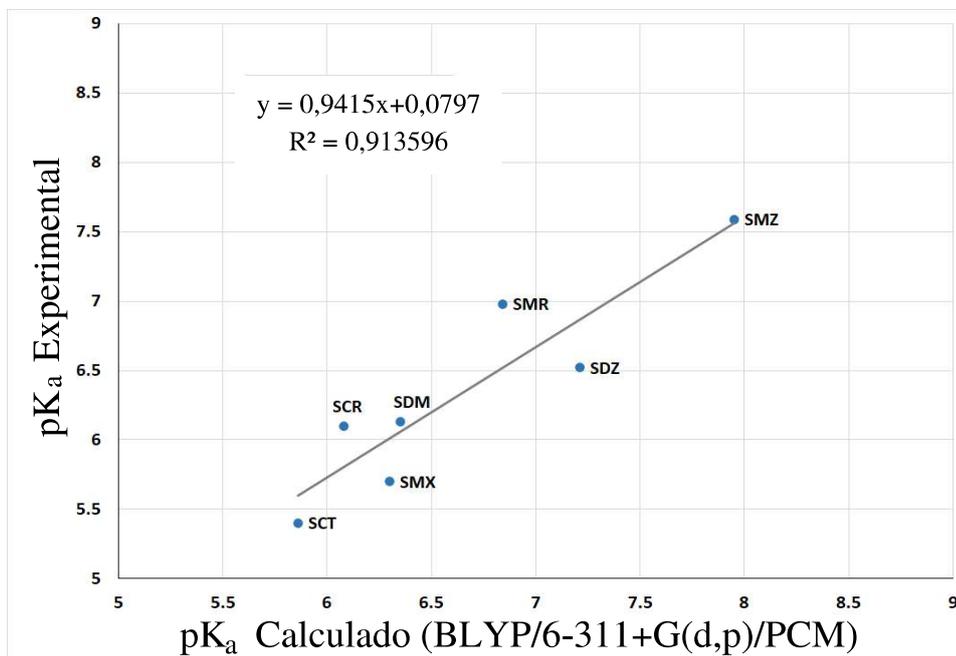
Fonte: Elaborada pelo autor.

A Figura 24 mostra a correlação entre os dados experimentais e os  $pK_a$ s calculados para os fármacos selecionados pelo *virtual screening*. A correlação entre os valores calculados e dados experimentais foi superior a 90%, confirmando assim que a escolha da métrica *eletroshape* foi acertiva para o *virtual screening*. Em seguida serão investigados os orbitais de fronteira devido a associação em potencial com o *eletroshape*, além de obter informações sobre a reatividade destes compostos.

#### 5.4 REATIVIDADE E ORBITAIS DE FRONTEIRA

Na Figura 25 exibe-se os sítios moleculares dos orbitais de fronteira nas configurações neutra e deprotonada para todos os fármacos. Os valores da energia de *gap* ( $\Delta E$ ) entre os orbitais HOMO e LUMO variam entre 2,78 a 3,80 eV (ver Equação 5.1). Os efeitos da deprotonação podem ser avaliados ao se comparar as propriedades das moléculas nas configurações neutra e deprotonada. Desta forma, a deprotonação não provoca uma alteração significativa no valor de  $\Delta E$  para todas as moléculas com exceção das moléculas SMX e SMZ. A variação de 0,3 eV no *band gap* observada para as moléculas SMX e SMZ também é encontrada na literatura devido ao processo de protonação e captura do  $\text{NH}_3^+$  em perovskitas [119].

Figura 24: Coeficiente de correlação ( $R^2$ ) entre os valores do  $pK_a$  calculados e os dados experimentais para as sulfonamidas correspondentes a SCR. O cálculo do  $pK_a$  foram realizados com a configuração BLYP/6-311+G(d,p)/PCM.



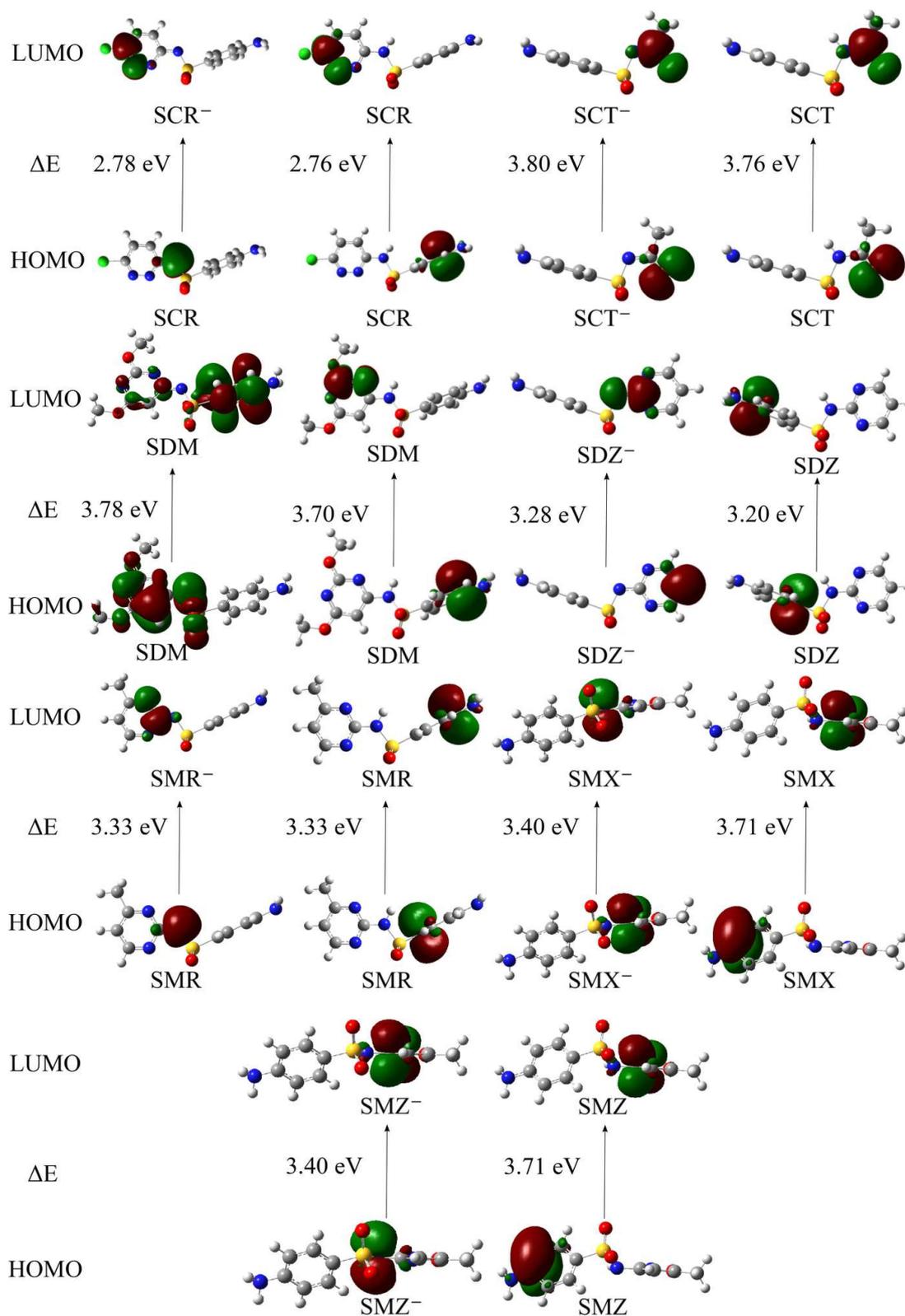
Fonte: Elaborada pelo autor.

$$\Delta E = \varepsilon_{HOMO} - \varepsilon_{LUMO} \quad (5.1)$$

Os orbitais de fronteira fornecem informação sobre a tendência natural da molécula se ionizar. A localização dos orbitais HOMO e LUMO identificam as regiões com maior tendência de liberar e capturar elétrons. Nos fármacos SDM, SDZ, SMR, SMX e SMZ observam-se que o elétron extra ocasionado pela deprotonação provoca alteração na posição de ambos os orbitais de fronteira. Na molécula referência (SCR) a região que possui maior tendência para tornar-se um ânion sofre também alteração, enquanto a SCT não apresenta modificação alguma. Após a deprotonação o elétron extra exerce influência sobre a nuvem eletrônica e provoca mudanças nos orbitais, especialmente, os orbitais de fronteira. Desta forma, a SCT melhor estabiliza o elétron excedente ao ponto de não causar mudanças na localização dos orbitais HOMO e LUMO. Por outro lado, a posição dos orbitais de fronteira é sensível a deprotonação nos fármacos SDM, SDZ, SMR, SMX e SMZ.

A estabilidade molecular pode ser avaliada através da diferença dos orbitais de fronteira HOMO e LUMO. Neste caso, o valor do *band gap* das estruturas neutras estima a energia requerida para provocar a deprotonação. Assim, os fármacos podem ser classificados em função dos valores de  $\Delta E$  e, para as moléculas em estudo, foi obtida a seguinte ordem de valores

Figura 25: A energia do *gap* entre os orbitais HOMO e LUMO para os fármacos SCR, SCT, SDM, SDZ, SMR, SMX, SMZ e SDX nas formas neutra e deprotonada. Os cálculos foram realizados no nível de cálculo BLYP/6-311+G(d,p)/PCM com *isovalue* de 0,02 eV.



Fonte: Elaborada pelo autor.

SCR<SDZ<SMR<SDM<SMX<SMZ<SCT. Essa ordem que sugere que o fármaco referência (SCR) é o mais instável, enquanto a mais estável é o SCT. O pH fornece a quantidade de H<sup>+</sup> no meio que pode exercer força eletrostática no fragmento molecular e ocasionar distintos processos de ionização (protonação, deprotonação, captura e liberação de elétrons). A intensidade da força resistente aos processos de ionização pode ser estimada pela diferença do pK<sub>a</sub> da molécula em comparação ao pH neutro. Portanto, os valores dos pK<sub>a</sub> experimentais (ver Tabela 7) justificam a elevada estabilidade das moléculas SCT e SMX.

Além do *band gap*, a reatividade molecular também pode ser estimada por meio do potencial químico ( $\mu$ ) e da dureza global ( $\eta$ ) [120, 121]. O potencial químico é identificado como a variação da energia eletrônica ( $E$ ) com respeito ao número de elétrons ( $N$ ) em um potencial externo devido aos núcleos:

$$\mu = \frac{\partial E}{\partial N}. \quad (5.2)$$

A dureza ( $\eta$ ) mede a resistência da espécie química em alterar sua configuração química definida como:

$$\eta = \frac{1}{2} \frac{\partial^2 E}{\partial N^2} = \frac{1}{2} \frac{\partial \mu}{\partial N}, \quad (5.3)$$

na prática essas definições são trocadas por aproximações de diferenças finitas que relacionam o potencial químico e a dureza ao potencial de ionização ( $\epsilon_{HOMO}$ ) e a eletroafinidade ( $\epsilon_{LUMO}$ ):

$$\mu \approx -1/2(\epsilon_{HOMO} + \epsilon_{LUMO}) \quad (5.4)$$

$$\eta \approx 1/2(\epsilon_{HOMO} - \epsilon_{LUMO}). \quad (5.5)$$

Utilizou-se as Equações 5.4 e 5.5 para determinar o potencial químico e a dureza dos fármacos deste estudo como mostrados na Tabela 8.

A Tabela 8 mostra as energias dos orbitais de fronteira, o potencial químico e a dureza para todos os fármacos envolvidos neste estudo nas formas neutra e deprotonada. Robert Mulliken propôs empregar  $\mu$  para estimar a eletronegatividade da molécula, isto é, a tendência do átomo atrair elétrons. Esta definição é independente de uma escala arbitrária, por isso frequentemente denominada eletronegatividade absoluta. Desta forma, justifica-se o fato dos valores de  $\mu$  na forma neutra ser superior à deprotonada, pois no estado deprotonado o fármaco está carregado negativamente devido à perda do próton. Portanto, os ácidos devem ser mais eletronegativos que as bases.

Tabela 8: Resultados de HOMO, LUMO,  $\eta$  e  $\mu$  para todas os fármacos calculados pela configuração BLYP/6-311+G(d,p)/PCM. Os símbolos *n* e *d* representam os estados neutro e deprotonados, respectivamente.

Fármaco	Forma	HOMO (eV)	LUMO (eV)	$\eta$ (eV)	$\mu$ (eV)
SCR	n	-5.42	-2.66	1.38	4.04
	d	-4.80	-2.02	1.39	3.41
SCT	n	-5.41	-1.64	1.88	3.53
	d	-4.98	-1.18	1.90	3.08
SDM	n	-5.41	-1.71	1.85	3.56
	d	-4.51	-1.17	1.67	2.84
SDZ	n	-5.41	-2.21	1.60	3.81
	d	-4.79	-1.51	1.64	3.15
SMX	n	-5.38	-1.67	1.85	3.53
	d	-4.56	-1.16	1.70	2.86
SMR	n	-5.40	-2.07	1.67	3.74
	d	-4.73	-1.40	1.67	3.07
SMZ	n	-5.38	-1.67	1.85	3.53
	d	-4.56	-1.16	1.70	2.86

A dureza estima a tendência da molécula alterar sua configuração eletrônica ao doar ou receber elétrons. Naturalmente, a tendência de receber elétrons na forma deprotonada é reduzida. Em contraste, no estado deprotonado a capacidade de perder elétrons é ampliada quando comparado à forma neutra. Desta forma, alguns fármacos (SCR, SCT e SDZ) deprotonados conseguem estabilizar bem a carga elétrica negativa e aumentam a dureza, enquanto que em outros fármacos (SDM, SMX, SMZ) o elétron extra reduz a estabilidade da estrutura eletrônica e, conseqüentemente, da dureza também quando comparado ao estado neutro. A dureza da molécula SMR não é sensível a deprotonação.

## CAPÍTULO 6 - CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS

### 6.1 CONSIDERAÇÕES FINAIS

No presente trabalho abordou-se quais características tornam uma molécula ser classificada como ácido sob a perspectiva das definições históricas para este conceito. A importância e influência do  $pK_a$  foi discutida com o foco nas funções biológicas, em especial no planejamento racional de fármacos. Introduziu-se a metodologia para determinar o  $pK_a$  por meio de cálculo de estrutura eletrônica e o uso do ciclo termodinâmico de Born-Haber. Os métodos foram aplicados a fármacos antibacterianos sulfonamidas de uso comercial.

Inicialmente, as geometrias do fármaco *Sulfachloropyradazine* foram otimizadas empregando o funcional meta-GGA M062X no caso neutro e deprotonados. O sítio de deprotonação é o nitrogênio do grupo  $-SO_2N$ . Foram observadas mudanças conformacionais sutis com o propósito de estabilizar a base-conjugada. Investigou-se qual procedimento computacional (nível de cálculo, conjunto de funções de base e modelo de solvente) mais adequado para calcular o  $pK_a$  com precisão experimental. Foram selecionados mais uma dezena de níveis de cálculos, 8 funções de bases e 3 modelos de solvente. Correlacionou-se as propriedades específicas dos funcionais (GGA puro, GGA híbrido, meta-híbrido GGA, meta-híbrido LDA, LDA e correções de longo-alcance), das funções de base (polarização e difusão) e dos modelos de solvente (cavidade condutora ou dielétrica e modelo de densidade) ao valor do  $pK_a$  para o fármaco SCR.

Observou-se que os funcionais cujo termo de troca usa aproximações não-locais descrevem o valor de  $pK_a$  da molécula SCR com boa concordância experimental. Dentre esses funcionais se destaca o termo de troca de Becke. As correções de longo-alcance não causam diferença significativa no valor do  $pK_a$ . Foram estudados os efeitos da difusão e polarização das funções de base no cálculo do  $pK_a$  para a SCR. A expansão dos efeitos de difusão das funções de base para átomos de hidrogênio, bem como a introdução de funções polarizadas tipo *d*, *p* e *f* nas bases de Pople não aproximam os valores teóricos aos dados experimentais. A função de base *aug-cc-pVDZ* apresentou bons resultados mas não superiores aos obtidos com as bases 6-311+G(*d,p*). Apesar do modelo de solvente SMD ser parametrizado para cálculos termodinâmicos, o em-

prego do modelo PCM produziu valores mais próximo ao dado experimental. A maioria dos procedimentos computacionais empregados neste estudo não foi sensível o suficiente para diferenciar a natureza da cavidade no modelo de solvente, conseqüentemente, os resultados do CPCM e PCM foram indistinguíveis.

Os resultados obtidos sugerem que a metodologia empregada pode estimar com uma precisão experimental o  $pK_a$  de fármacos e estudar os efeitos de mudanças estruturais ocasionadas pelo planejamento racional de fármacos ou *drug design*. Os valores de  $pK_a$  calculados apresentaram elevada precisão para várias configurações. O protocolo computacional que obteve melhor desempenho comparado ao dado experimental foi o BLYP/6-311+G(d,p)/PCM.

Uma vez selecionado o protocolo computacional que melhor descreveu o  $pK_a$  da molécula SCR, estendeu-se a sua aplicação a um conjunto de outras moléculas com o uso de técnicas de *virtual screening* ao empregar diferentes métricas de similaridade estrutural e baseada na estrutura eletrônica. Como o  $pK_a$  é uma propriedade dependente da deprotonação, que influencia a distribuição da carga na nuvem eletrônica, então o critério *eletroshape* mostrou-se mais adequado. Selecionou-se outros 6 fármacos sulfonamidas comercialmente disponíveis e aplicou-se o mesmo protocolo computacional (BLYP/6-311+G(d,p)/PCM) que também resultou em valores próximos aos dados experimentais. Salienta-se que a correlação estrutura eletrônica- $pK_a$  é superior a correlação estrutura molecular- $pK_a$ . Desta forma, a estrutura eletrônica é uma das principais propriedades a serem exploradas no desenvolvimento racional de fármacos.

Os orbitais de fronteira foram calculados para todos os fármacos e estimou-se a reatividade molecular por meio do *band-gap*, potencial químico ou eletronegatividade absoluta e *global hardness*. Os resultados da reatividade mostram-se consistentes com os dados experimentais de  $pK_a$  dos fármacos estudados.

Em síntese, verificou-se que a diferença entre os resultados obtidos e os dados experimentais para o  $pK_a$  (para todas os fármacos estudados) variou entre 0,14 e 0,69 unidades de  $pK_a$  (abaixo do erro aceitável de 1,0  $pK_a$ ), mostrando que a combinação BLYP/6-311+G(d,p)/PCM é capaz de fornecer valores de  $pK_a$  acurados para complexos que são formados pelo grupo funcional sulfonamida ( $SO_2NHR$ ). Com base neste estudo, acredita-se que a estratégia apresentada pode ser considerada como outra boa opção para determinar com precisão o  $pK_a$  de sistemas moleculares.

## 6.2 PERSPECTIVAS FUTURAS

Os procedimentos de otimização da geometria e determinação do protocolo computacional que mais se aproximam dos valores experimentais do  $pK_a$  utilizado para a SCR já foi também aplicado aos fármacos *sulfamide*, *sulfafurazole* e *sulfathiazole* (Ver apêndice - Resultados Parciais dos Fármacos Complementares). O funcional de troca de Becke e o funcional PBEPBE novamente teve um papel de destaque nestas moléculas. Desta forma, as demais etapas (*virtual screening* e reatividade molecular) podem ser aplicadas e novos conjuntos de fármacos podem ser obtidos e os resultados comparados.

Neste trabalho tornou evidente o papel da nuvem eletrônica no cálculo do  $pK_a$ . Assim outras propriedades eletrônicas podem ser investigadas como: o deslocamento de carga devido ao processo de deprotonação e sua estabilização a partir de análises populacional de *natural bond orbital*.

Além disto, outras perspectivas podem ser propostas: (1) propor modificações no ciclo termodinâmico para aprimorar o método de cálculo do  $pK_a$  baseado nos outros métodos disponíveis na literatura; (2) investigar método de cálculo do  $pK_a$  com o uso de moléculas de água explícitas com o uso da técnica SAPT para avaliar a criação de pontes de hidrogênio entre a base-conjugada e as moléculas de água.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Riyue Bao, Lei Huang, Jorge Andrade, Wei Tan, Warren A Kibbe, Hongmei Jiang, and Gang Feng. Review of current methods, applications, and data management for the bioinformatics analysis of whole exome sequencing. *Cancer informatics*, 13:CIN–S13779, 2014.
- [2] Yvan Saeys, Inaki Inza, and Pedro Larranaga. A review of feature selection techniques in bioinformatics. *bioinformatics*, 23(19):2507–2517, 2007.
- [3] Despoina D Roumpeka, R John Wallace, Frank Escalettes, Ian Fotheringham, and Mick Watson. A review of bioinformatics tools for bio-prospecting from metagenomic sequence data. *Frontiers in genetics*, 8:23, 2017.
- [4] SA Bero, AK Muda, YH Choo, NA Muda, and SF Pratama. Similarity measure for molecular structure: a brief review. In *Journal of Physics: Conference Series*, volume 892, page 012015. IOP Publishing, 2017.
- [5] Gerhard Klebe. Comparative molecular similarity indices analysis: Comsia. *3D QSAR in drug design*, pages 87–104, 1998.
- [6] Gyula Tasi and István Pálinkó. Using molecular electrostatic potential maps for similarity studies. *Molecular Similarity II*, pages 45–71, 1995.
- [7] Dennis H Rouvray. Similarity in chemistry: past, present and future. *Molecular Similarity I*, pages 1–30, 1995.
- [8] Gerald Maggiora, Martin Vogt, Dagmar Stumpfe, and Jurgen Bajorath. Molecular similarity in medicinal chemistry: miniperspective. *Journal of medicinal chemistry*, 57(8):3186–3204, 2014.
- [9] Jitender Verma, Vijay M Khedkar, and Evans C Coutinho. 3d-qsar in drug design-a review. *Current topics in medicinal chemistry*, 10(1):95–115, 2010.
- [10] Campbell McInnes. Virtual screening strategies in drug discovery. *Current opinion in chemical biology*, 11(5):494–502, 2007.
- [11] Surabhi Surabhi and BK Singh. Computer aided drug design: an overview. *Journal of Drug delivery and Therapeutics*, 8(5):504–509, 2018.
- [12] Paola Gramatica. Principles of qsar modeling: comments and suggestions from personal experience. *International Journal of Quantitative Structure-Property Relationships (IJQSPR)*, 5(3):61–97, 2020.
- [13] Bruno J Neves, Rodolpho C Braga, Cleber C Melo-Filho, José Teófilo Moreira-Filho, Eugene N Muratov, and Carolina Horta Andrade. Qsar-based virtual screening: advances and applications in drug discovery. *Frontiers in pharmacology*, 9:1275, 2018.

- [14] Jetse Reijenga, Arno Van Hoof, Antonie Van Loon, and Bram Teunissen. Development of methods for the determination of pka values. *Analytical chemistry insights*, 8:ACI-S12304, 2013.
- [15] Vaishali Arunachalam, Anil Kumar Tummanapelli, and Sukumaran Vasudevan. The multiple dissociation constants of glutathione disulfide: interpreting experimental ph-titration curves with ab initio md simulations. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 21(18):9212–9217, 2019.
- [16] George C Shields. *Computational approaches for the prediction of pKa values*. CRC Press, 2019.
- [17] Bishnu Thapa and H Bernhard Schlegel. Density functional theory calculation of p k a's of thiols in aqueous solution using explicit water molecules and the polarizable continuum model. *The Journal of Physical Chemistry A*, 120(28):5726–5735, 2016.
- [18] R Vareková Svobodová, S Geidl, CM Ionescu, O Skrehota, M Kudera, D Sehnal, T Bouchal, R Abagyan, HJ Huber, and J Koca. Predicting pk (a) values of substituted phenols from atomic charges: comparison of different quantum mechanical methods and charge distribution schemes. *Journal of chemical information and modeling*, 51(8):1795–1806, 2011.
- [19] Rafael Gómez-Bombarelli, Marina González-Pérez, Maria Teresa Perez-Prior, Emilio Calle, and Julio Casado. Computational study of the acid dissociation of esters and lactones. a case study of diketene. *The Journal of organic chemistry*, 74(14):4943–4948, 2009.
- [20] Chad A Hollingsworth, Paul G Seybold, and Christopher M Hadad. Substituent effects on the electronic structure and pka of benzoic acid. *International Journal of Quantum Chemistry*, 90(4-5):1396–1403, 2002.
- [21] Milan Remko, Anna Remková, and Ria Broer. A comparative study of molecular structure, pka, lipophilicity, solubility, absorption and polar surface area of some antiplatelet drugs. *International journal of molecular sciences*, 17(3):388, 2016.
- [22] Bahram Ghalami-Choobar, Hamid Dezhampannah, Paria Nikparsa, and Ali Ghiami-Shomami. Theoretical calculation of the pka values of some drugs in aqueous solution. *International Journal of Quantum Chemistry*, 112(10):2275–2280, 2012.
- [23] Paul G Seybold. Analysis of the pkas of aliphatic amines using quantum chemical descriptors. *International Journal of Quantum Chemistry*, 108(15):2849–2855, 2008.
- [24] Pankaj Hazarika, Rajib L Sarma, Murshida Karim, B Bezbaruah, R Kalita, and C Medhi. Prediction of pk a from basic principles: Ab initio and dft studies on some molecules. 2009.
- [25] Doris Kolb. Acids and bases. *Journal of Chemical Education*, 55(7):459, 1978.
- [26] Alan F Chalmers. *What is this thing called science?* Hackett Publishing, 2013.
- [27] Jonathan Clayden, Nick Greeves, Stuart Warren, and P Wothers. *Organic chemistry 2001*.

- [28] TW Graham Solomons and Craig B Fryhle. *Química orgânica*. Number QD251. 2. S64 1979. Limusa, 1999.
- [29] Peter Atkins and Tina Overton. *Shriver and Atkins' inorganic chemistry*. Oxford University Press, USA, 2010.
- [30] David L Nelson, Albert L Lehninger, and Michael M Cox. *Lehninger principles of biochemistry*. Macmillan, 2008.
- [31] Graham L Patrick. *An introduction to medicinal chemistry*. Oxford university press, 2013.
- [32] Paul M Dewick. *Essentials of organic chemistry: for students of pharmacy, medicinal chemistry and biological chemistry*. John Wiley & Sons, 2006.
- [33] Beniamin Lenarcik and Piotr Ojczenasz. The influence of the size and position of the alkyl groups in alkylimidazole molecules on their acid-base properties. *Journal of heterocyclic chemistry*, 39(2):287–290, 2002.
- [34] Aravind V Rayer, Kazi Z Sumon, Laila Jaffari, and Amr Henni. Dissociation constants (p k a) of tertiary and cyclic amines: Structural and temperature dependences. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 59(11):3805–3813, 2014.
- [35] Ilke Ugur, Antoine Marion, Stéphane Parant, Jan H Jensen, and Gerald Monard. Rationalization of the p k a values of alcohols and thiols using atomic charge descriptors and its application to the prediction of amino acid p k a's. *Journal of chemical information and modeling*, 54(8):2200–2213, 2014.
- [36] Timothy Soderberg. *Organic chemistry with a biological emphasis*. Timothy Soderberg, 2012.
- [37] William O Foye. *Foye's principles of medicinal chemistry*. Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
- [38] HJC e Dardenne LE e Morgon NH e Coutinho K Magalhães, CS e Barbosa. Métodos de química teórica e modelagem molecular, 2007.
- [39] Erin E Connor. Sulfonamide antibiotics. *Primary care update for ob/gyns*, 5(1):32–35, 1998.
- [40] Roger G Finch, David Greenwood, Richard J Whitley, and S Ragnar Norrby. *Antibiotic and chemotherapy e-book*. Elsevier Health Sciences, 2010.
- [41] Christopher Walsh, Timothy Wencewicz, et al. *Antibiotics: challenges, mechanisms, opportunities*. American Society for Microbiology (ASM), 2016.
- [42] Thomas Hager. *The demon under the microscope: from battlefield hospitals to Nazi labs, one doctor's heroic search for the world's first miracle drug*. Broadway Books, 2006.
- [43] Jie Yanling, Liang Xin, and Li Zhiyuan. The antibacterial drug discovery. In *Drug Discovery*. InTech, 2013.
- [44] W Brock. Une chimie qui guérit: Histoire de la découverte des sulfamides by daniel bovet. 1991.

- [45] Leslie M Shaw. *The clinical toxicology laboratory: contemporary practice of poisoning evaluation*. Amer. Assoc. for Clinical Chemistry, 2001.
- [46] Daniel Carpenter. *Reputation and power: organizational image and pharmaceutical regulation at the FDA*. Princeton University Press, 2014.
- [47] Rustam Aminov. History of antimicrobial drug discovery: Major classes and health impact. *Biochemical pharmacology*, 133:4–19, 2017.
- [48] Laura A. Castelli, Nga P. Nguyen, and Ian G. Macreadie. Sulfa drug screening in yeast: fifteen sulfa drugs compete with p-aminobenzoate in *Saccharomyces cerevisiae*. *FEMS Microbiology Letters*, 199(2):181–184, 05 2001.
- [49] LAJOS KADENCZKI and HENRIETTA STEFÁNNÉ SZOPKÓ. Adaptation and extension of sulfonamide and other antibiotics determination by solid-phase extraction followed by liquid chromatography and mass spectrometry. *Geosciences and Engineering*, 1:147–157, 2012.
- [50] Howard Gest. The discovery of microorganisms by robert hooke and antoni van leeuwenhoek, fellows of the royal society. *Notes and Records of the Royal Society*, 58(2):187–201, 2004.
- [51] Mark Wainwright and Jette E Kristiansen. On the 75th anniversary of prontosil. *Dyes and Pigments*, 88(3):231–234, 2011.
- [52] Eric Scholar. Sulfonamides. In S.J. Enna and David B. Bylund, editors, *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*, pages 1 – 4. Elsevier, New York, 2007.
- [53] Rustam I Aminov. A brief history of the antibiotic era: lessons learned and challenges for the future. *Frontiers in microbiology*, 1:134, 2010.
- [54] Michael T Madigan, John M Martinko, Jack Parker, et al. *Brock biology of microorganisms*, volume 11. Prentice hall Upper Saddle River, NJ, 1997.
- [55] Mrinal K Bhattacharjee. *Chemistry of Antibiotics and Related Drugs*. Springer, 2016.
- [56] Catalina Soriano-Correa, Carolina Barrientos-Salcedo, Misaela Francisco-Márquez, and C Ignacio Sainz-Díaz. Computational study of substituent effects on the acidity, toxicity and chemical reactivity of bacteriostatic sulfonamides. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 81:116–124, 2018.
- [57] S Kim, PA Thiessen, EE Bolton, J Chen, G Fu, A Gindulyte, L Han, J He, S He, BA Shoemaker, et al. Pubchem substance and compound databases. *Nucleic acids research*, 44(D1):D1202–13, 2016.
- [58] CA Gonzales, KM Usher, AE Brooks, and RE Majors. Determination of sulfonamides in milk using solid-phase extraction and liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *agilent technologies, pharmaceuticals. Inc., Publication number*, 2009.
- [59] Heike Schmitt, Patrick Van Beelen, Johannes Tolls, and Cornelis L Van Leeuwen. Pollution-induced community tolerance of soil microbial communities caused by the antibiotic sulfachloropyridazine. *Environmental science & technology*, 38(4):1148–1153, 2004.

- [60] RC PEDRINAZZI and E FUMAGALLI. Sulfachloropyridazine in the treatment of acute infections of the urinary tract in childhood. *Minerva pediatrica*, 12:1342–1347, 1960.
- [61] Alistair BA Boxall, Paul Blackwell, Romina Cavallo, Paul Kay, and Johannes Tolls. The sorption and transport of a sulphonamide antibiotic in soil systems. *Toxicology letters*, 131(1-2):19–28, 2002.
- [62] Susan Budavari. The merck index, an encyclopedia of chemical drug, and biologicals. Technical report, Merck, 1989.
- [63] Carolina Cano, Javier Pavón, Antonia Serrano, Pilar Goya, Juan Antonio Paez, Fernando Rodriguez de Fonseca, and Manuel Macias-Gonzalez. Novel sulfamide analogs of oleoylethanolamide showing in vivo satiety inducing actions and ppar $\alpha$  activation. *Journal of medicinal chemistry*, 50(2):389–393, 2007.
- [64] Anne L Boreen, William A Arnold, and Kristopher McNeill. Photochemical fate of sulfa drugs in the aquatic environment: sulfa drugs containing five-membered heterocyclic groups. *Environmental Science & Technology*, 38(14):3933–3940, 2004.
- [65] Kuldeep Dhama, Mahesh Mahendran, Ruchi Tiwari, Shambhu Dayal Singh, Deepak Kumar, Shoorvir Singh, and Pradeep Mahadev Sawant. Tuberculosis in birds: insights into the mycobacterium avium infections. *Veterinary Medicine International*, 2011, 2011.
- [66] Zuhail Alim, Deryanur Kilic, Zeynep Koksall, Sukru Beydemir, and Hasan Ozdemir. Assessment of the inhibitory effects and molecular docking of some sulfonamides on human serum paraoxonase 1. *Journal of biochemical and molecular toxicology*, 31(10):e21950, 2017.
- [67] Nurullah Şanlı, Senem Şanlı, Güleren Özkan, and Adil Denizlic. Determination of pka values of some sulfonamides by lc and lc-pda methods in acetonitrile-water binary mixtures. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 21(10):1952–1960, 2010.
- [68] Martin Krátký, Jarmila Vinšová, Marie Volková, Vladimír Buchta, František Trejtnar, and Jiřina Stolařková. Antimicrobial activity of sulfonamides containing 5-chloro-2-hydroxybenzaldehyde and 5-chloro-2-hydroxybenzoic acid scaffold. *European journal of medicinal chemistry*, 50:433–440, 2012.
- [69] Cynthia Med Kahn. *The Merck veterinary manual*. Number V670 MER 9a. ed. 2005.
- [70] Attila Szabo and Neil S Ostlund. Modern quantum chemistry: Intro to advanced electronic structure theory. 1996.
- [71] Richard M Martin. *Electronic structure: basic theory and practical methods*. Cambridge university press, 2004.
- [72] Walter A Harrison. *Electronic structure and the properties of solids: the physics of the chemical bond*. Courier Corporation, 2012.
- [73] Trygve Helgaker, Poul Jorgensen, and Jeppe Olsen. *Molecular electronic-structure theory*. John Wiley & Sons, 2014.
- [74] José David M Vianna. *Teoria Quântica de Moléculas e Sólidos: simulação computacional*. Livraria da Física, 2004.

- [75] Sylvia Canuto, José D' Albuquerque e Castro, and Fernando J Paixão. Electronic structure of atoms, molecules and solids: Brazilian school on electronic structure. In *Electronic Structure of Atoms, Molecules and Solids: Brazilian School on Electronic Structure*, pages 1–182. World Scientific, 1990.
- [76] Yang Weitao. *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules. International Series of Monographs on Chemistry*. Oxford University Press, USA, 1989.
- [77] Eberhard KU Gross and Reiner M Dreizler. *Density functional theory*, volume 337. Springer Science & Business Media, 2013.
- [78] B Delley. Modern density functional theory: a tool for chemistry. *Theoretical and computational chemistry*, 2, 1995.
- [79] Walter Kohn and Lu Jeu Sham. Self-consistent equations including exchange and correlation effects. *Physical review*, 140(4A):A1133, 1965.
- [80] David Sholl and Janice A Steckel. *Density functional theory: a practical introduction*. John Wiley & Sons, 2011.
- [81] Reiner M Dreizler and Eberhard Engel. *Density Functional Theory: An Advanced Course*. Springer, 2011.
- [82] WR e Morgon NH e Coutinho K Duarte, HA e Rocha. Métodos de química teórica e modelagem molecular, 2007.
- [83] A. D. Becke. Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior. *Phys. Rev. A*, 38:3098–3100, Sep 1988.
- [84] Chengteh Lee, Weitao Yang, and Robert G. Parr. Development of the colle-salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Phys. Rev. B*, 37:785–789, Jan 1988.
- [85] Burkhard Miehlich, Andreas Savin, Hermann Stoll, and Heinzwerner Preuss. Results obtained with the correlation energy density functionals of becke and lee, yang and parr. *Chemical Physics Letters*, 157(3):200 – 206, 1989.
- [86] Axel D Becke. Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior. *Physical review A*, 38(6):3098, 1988.
- [87] Seymour H Vosko, Leslie Wilk, and Marwan Nusair. Accurate spin-dependent electron liquid correlation energies for local spin density calculations: a critical analysis. *Canadian Journal of physics*, 58(8):1200–1211, 1980.
- [88] Jeng-Da Chai and Martin Head-Gordon. Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom–atom dispersion corrections. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 10:6615–6620, 2008.
- [89] Hisayoshi Iikura, Takao Tsuneda, Takeshi Yanai, and Kimihiko Hirao. A long-range correction scheme for generalized-gradient-approximation exchange functionals. *The Journal of Chemical Physics*, 115(8):3540–3544, 2001.

- [90] Yan Zhao and Donald G Truhlar. The m06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four m06-class functionals and 12 other functionals. *Theoretical Chemistry Accounts*, 120(1-3):215–241, 2008.
- [91] John P. Perdew, Kieron Burke, and Matthias Ernzerhof. Generalized gradient approximation made simple. *Phys. Rev. Lett.*, 77:3865–3868, Oct 1996.
- [92] John P Perdew. Unified theory of exchange and correlation beyond the local density approximation. *Electronic structure of solids' 91*, 11, 1991.
- [93] John Clarke Slater. *Quantum theory of molecules and solids*, volume 1. McGraw-Hill New York, 1963.
- [94] John P. Perdew. Density-functional approximation for the correlation energy of the inhomogeneous electron gas. *Phys. Rev. B*, 33:8822–8824, Jun 1986.
- [95] Warren J Hehre, Robert F Stewart, and John A Pople. self-consistent molecular-orbital methods. i. use of gaussian expansions of slater-type atomic orbitals. *The Journal of Chemical Physics*, 51(6):2657–2664, 1969.
- [96] John B Collins, Paul von R. Schleyer, J Stephen Binkley, and John A Pople. Self-consistent molecular orbital methods. xvii. geometries and binding energies of second-row molecules. a comparison of three basis sets. *The Journal of Chemical Physics*, 64(12):5142–5151, 1976.
- [97] RHWJ Ditchfield, W J. Hehre, and John A Pople. Self-consistent molecular-orbital methods. ix. an extended gaussian-type basis for molecular-orbital studies of organic molecules. *The Journal of Chemical Physics*, 54(2):724–728, 1971.
- [98] Warren J Hehre, Robert Ditchfield, and John A Pople. Self—consistent molecular orbital methods. xii. further extensions of gaussian—type basis sets for use in molecular orbital studies of organic molecules. *The Journal of Chemical Physics*, 56(5):2257–2261, 1972.
- [99] MJ Frisch, GW Trucks, HB Schlegel, GE Scuseria, MA Robb, JR Cheeseman, JA Montgomery Jr, TKKN Vreven, KN Kudin, JC Burant, et al. Gaussian 03, revision c. 02; gaussian, inc. Wallingford, CT, 26, 2004.
- [100] Janet E Del Bene and Isaiah Shavitt. Basis-set effects on computed acid-base interaction energies using the dunning correlation-consistent polarized split-valence basis sets. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, 307:27–34, 1994.
- [101] Gabriel Da Silva, Eric M Kennedy, and Bogdan Z Dlugogorski. Ab initio procedure for aqueous-phase p k a calculation: The acidity of nitrous acid. *The Journal of Physical Chemistry A*, 110(39):11371–11376, 2006.
- [102] Matthew D Liptak and George C Shields. Accurate p k a calculations for carboxylic acids using complete basis set and gaussian-n models combined with cpcm continuum solvation methods. *Journal of the American Chemical Society*, 123(30):7314–7319, 2001.

- [103] Gerrit Schüürmann, Maurizio Cossi, Vincenzo Barone, and Jacopo Tomasi. Prediction of the  $pK_a$  of carboxylic acids using the ab initio continuum-solvation model pcm-uahf. *The Journal of Physical Chemistry A*, 102(33):6706–6712, 1998.
- [104] James B Foresman, Todd A Keith, Kenneth B Wiberg, John Snoonian, and Michael J Frisch. Solvent effects. 5. influence of cavity shape, truncation of electrostatics, and electron correlation on ab initio reaction field calculations. *The Journal of Physical Chemistry*, 100(40):16098–16104, 1996.
- [105] James B Foresman and Aileen Frisch. Exploring chemistry with electronic structure methods: a guide to using gaussian. 1996.
- [106] Giovanni Scalmani and Michael J Frisch. Continuous surface charge polarizable continuum models of solvation. i. general formalism. *The Journal of chemical physics*, 132(11):114110, 2010.
- [107] Benedetta Mennucci, J Tomasi, R Cammi, JR Cheeseman, MJ Frisch, FJ Devlin, S Gabriel, and PJ Stephens. Polarizable continuum model (pcm) calculations of solvent effects on optical rotations of chiral molecules. *The Journal of Physical Chemistry A*, 106(25):6102–6113, 2002.
- [108] Maurizio Cossi, Nadia Rega, Giovanni Scalmani, and Vincenzo Barone. Energies, structures, and electronic properties of molecules in solution with the c-pcm solvation model. *Journal of computational chemistry*, 24(6):669–681, 2003.
- [109] Christopher J Cramer. *Essentials of computational chemistry: theories and models*. John Wiley & Sons, 2013.
- [110] Vincenzo Barone and Maurizio Cossi. Quantum calculation of molecular energies and energy gradients in solution by a conductor solvent model. *The Journal of Physical Chemistry A*, 102(11):1995–2001, 1998.
- [111] Aleksandr V Marenich, Christopher J Cramer, and Donald G Truhlar. Universal solvation model based on solute electron density and on a continuum model of the solvent defined by the bulk dielectric constant and atomic surface tensions. *The Journal of Physical Chemistry B*, 113(18):6378–6396, 2009.
- [112] RE Skyner, JL McDonagh, CR Groom, T Van Mourik, and JBO Mitchell. A review of methods for the calculation of solution free energies and the modelling of systems in solution. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 17(9):6174–6191, 2015.
- [113] Reza Behjatmanesh and Negin Safaeian.  $pK_a$  predictions of some aniline derivatives by ab initio calculations. *Quarterly Iranian Chemical Communication*, 2:147–156, 2014.
- [114] Jimmy C Kromann, Frej Larsen, Hadeel Moustafa, and Jan H Jensen. Prediction of  $pK_a$  values using the pm6 semiempirical method. *PeerJ*, 4:e2335, 2016.
- [115] Teng Zhou, Spardha Jhamb, Xiaodong Liang, Kai Sundmacher, and Rafiqul Gani. Prediction of acid dissociation constants of organic compounds using group contribution methods. *Chemical Engineering Science*, 183:95–105, 2018.
- [116] Herbert B Callen. Thermodynamics and an introduction to thermostatistics, 1998.

- [117] Dhammike P Dissanayake and Rajendram Senthilnithy. Thermodynamic cycle for the calculation of ab initio pka values for hydroxamic acids. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, 910(1-3):93–98, 2009.
- [118] M Jea Frisch, GW Trucks, Hs B Schlegel, GE Scuseria, MA Robb, JR Cheeseman, G Scalmani, V Barone, B Mennucci, GA Petersson, et al. Gaussian 09, revision a. 1. *Gaussian Inc. Wallingford CT*, 27:34, 2009.
- [119] Javeed Akhtar, Muhammad Aamir, and Muhammad Sher. Organometal lead halide perovskite. In *Perovskite Photovoltaics*, pages 25–42. Elsevier, 2018.
- [120] Ralph G Pearson. Chemical hardness and density functional theory. *Journal of Chemical Sciences*, 117(5):369–377, 2005.
- [121] Guy Makov. Chemical hardness in density functional theory. *The Journal of Physical Chemistry*, 99(23):9337–9339, 1995.

## APÊNDICE

## CAPÍTULO 7 - RESULTADOS PARCIAIS DOS FARMÁCOS COMPLEMENTARES

Figura 26: Geometrias otimizadas para *Sulfamide* nos estados neutro e deprotonado em a) e b), respectivamente. Observa-se a desprotonação em b) no átomo N2. Também é verificado uma rotação dos hidrogênios ligados a N1 devido a incorporação da carga negativa.

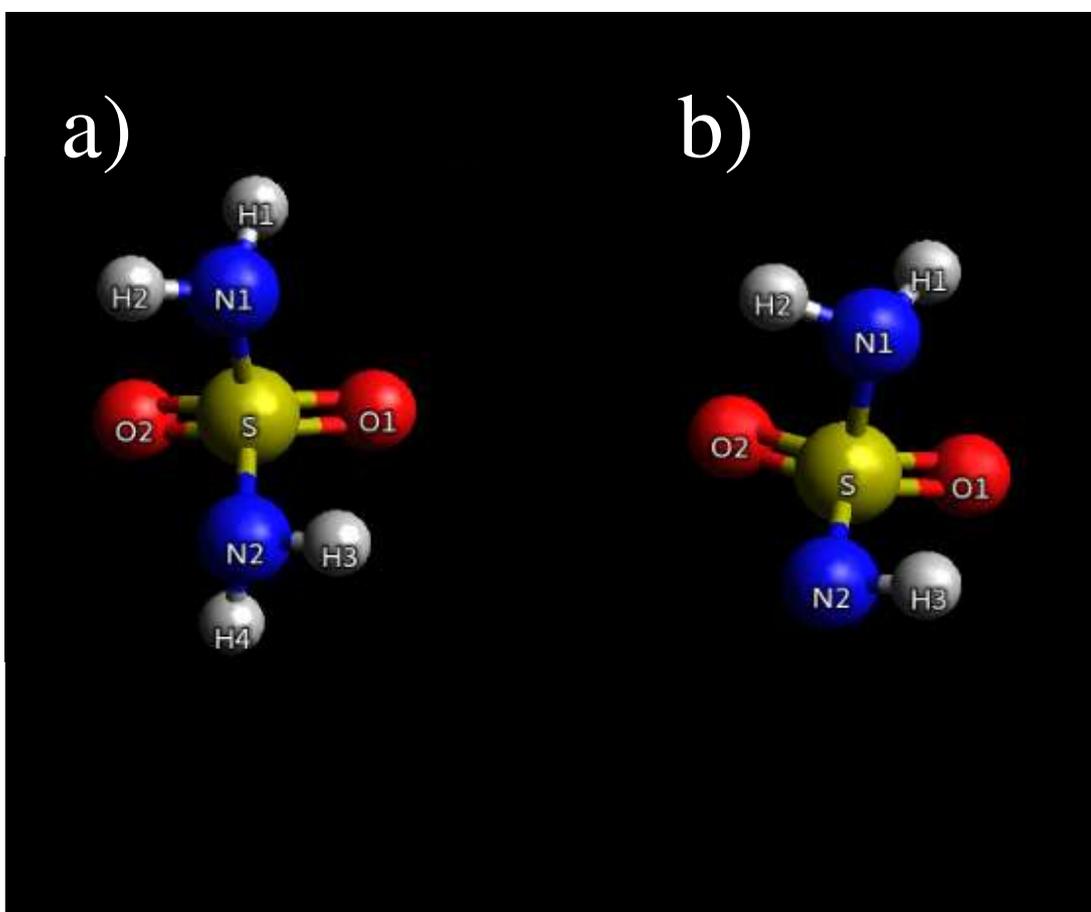
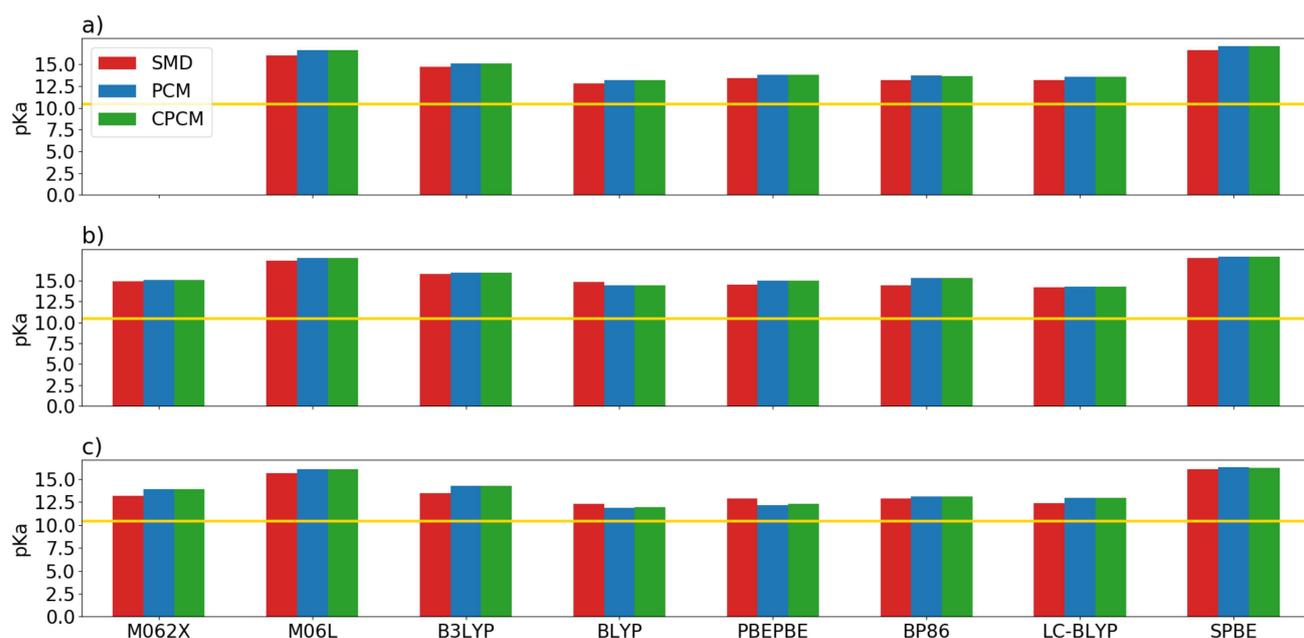


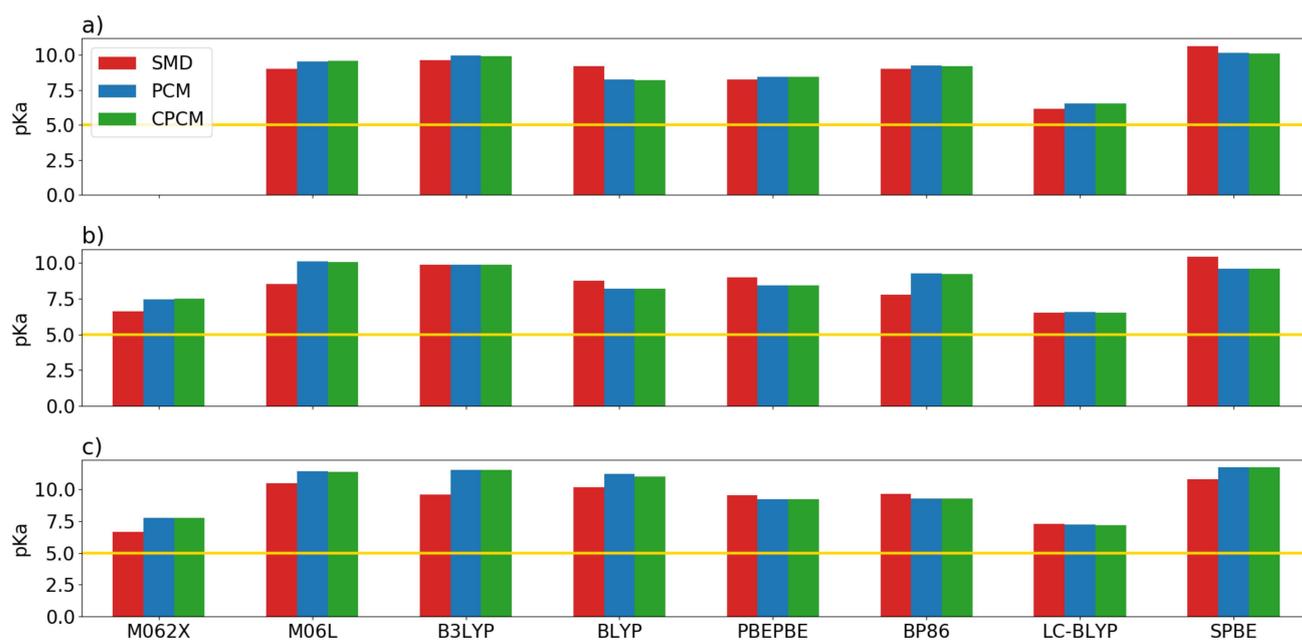
Figura 27: Comparação dos valores teóricos e experimentais do  $pK_a$  para a *Sulfamide*. As funções de base *aug-cc-pvdz*, 6-311+G(*d*, *p*) e 6-311++G(*d*, *p*) são mostradas nos itens a), b) e c), respectivamente. Destaca-se os valores teóricos gerados pela base de Dunning com os funcionais BLYP, LC-BLYP e PBEPBE. O termo de longo-alcance reduz o valor de  $pK_a$  nas funções de base de Dunning. Para o SMDe o valor experimental é dado por 10.43 unidades de  $pK_a$  (linha horizontal em amarelo).



Fonte: Elaborada pelo autor.

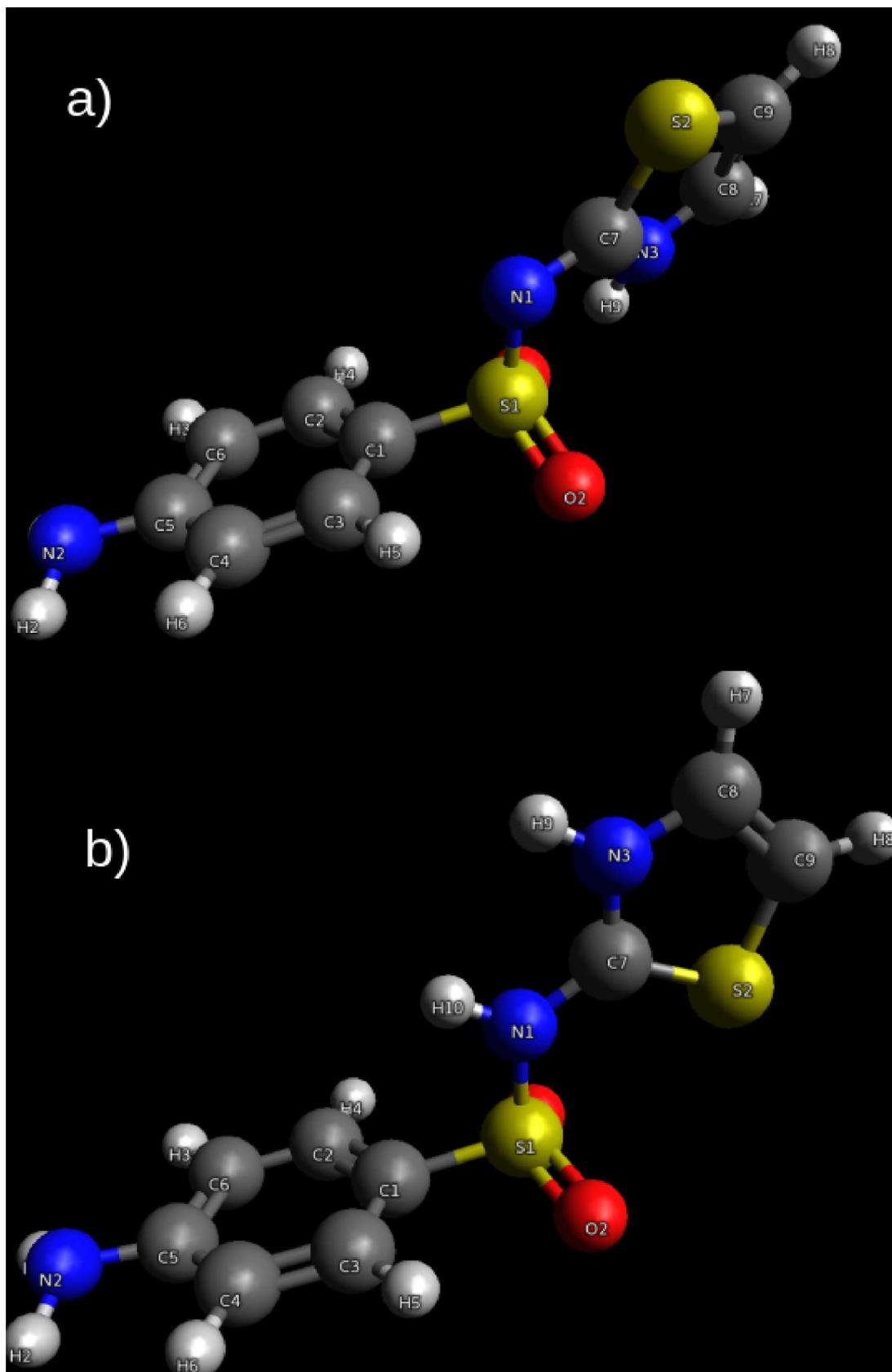


Figura 29: Comparação entre os valores teóricos e experimentais do  $pK_a$  do *Sulfafurazole*. Para diferentes funcionais e para as bases 6-311G+( $d, p$ ), 6-311G++( $d, p$ ) e 6-311G++(2 $d, 2p$ ) subfiguras a), b) e c), respectivamente. O termo de longo-alcance parece influenciar na performance e LC-BLYP na base 6-311G+( $d, p$ ). O  $pK_a$  experimental da SFR é 5 unidades de  $pK_a$  (linha horizontal em amarelo).



Fonte: Elaborada pelo autor.

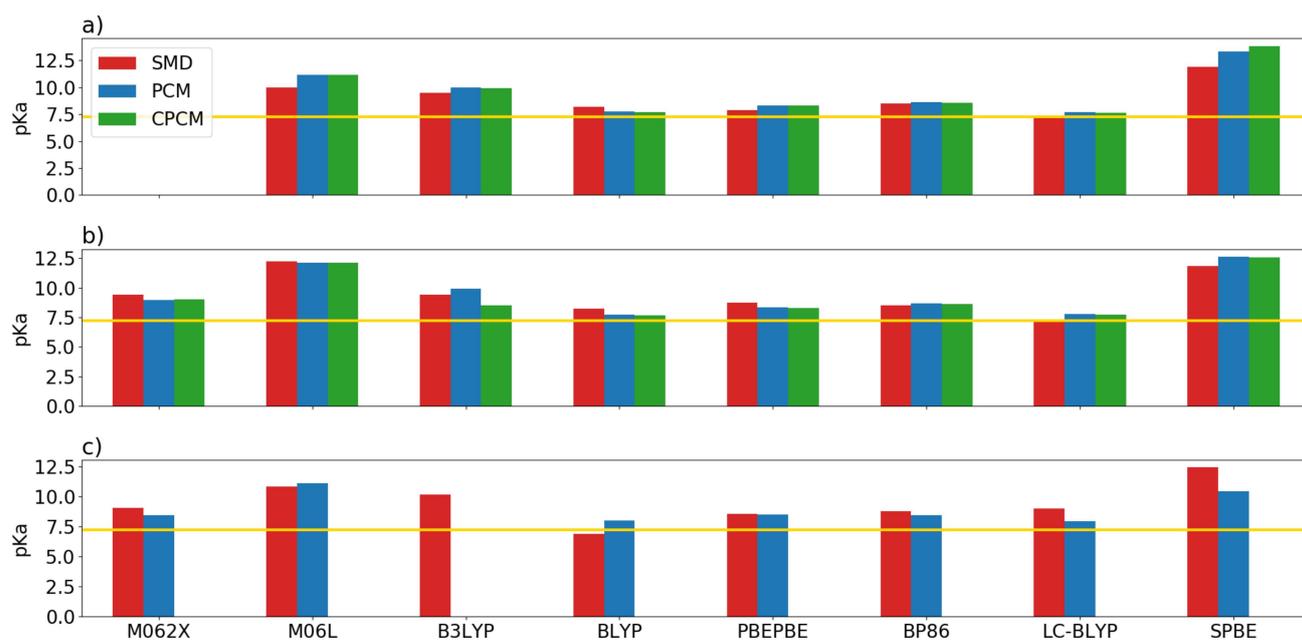
Figura 30: Conformação otimizada da *Sulfathiazole*. A subfigura a) representa as conformações moleculares neutras e b) as estruturas deprotonadas. A deprotonação no átomo N1 provoca rotação do heterocíclico (átomos N3, S2 e C7-C9).



Fonte:

Elaborada pelo autor.

Figura 31: Comparação dos valores teóricos e experimentais do  $pK_a$  para o fármaco *Sulfathiazole*. Observa-se os valores teóricos produzidos pelos diferentes funcionais nas bases 6-311+G(d, p), 6-311++G(d, p) e *aug-cc-pvdz*. O valor experimental do *Sulfathiazole* é 7,24 unidades de  $pK_a$  (linha amarela horizontal). Observa-se que os funcionais LC-BLYP e BLYP, novamente, produziram valores teóricos que mais de aproximam do valor experimental.



Fonte: Elaborada pelo autor.

## **CAPÍTULO 8 - ARTIGOS PUBLICADOS**

## Figura 32: Artigo 1

Journal of Molecular Modeling (2021) 27: 233  
 https://doi.org/10.1007/s00894-021-04851-9

ORIGINAL PAPER



## Accurate acid dissociation constant ( $pK_a$ ) calculation for the sulfachloropyridazine and similar molecules

Fernando Marques Carvalho<sup>1</sup> · Yuri Alves de Oliveira Sô<sup>1</sup> · Alessandra Sofia Kiametis Wernik<sup>1</sup> · Mônica de Abreu Silva<sup>2</sup> · Ricardo Gargano<sup>1</sup>

Received: 27 May 2021 / Accepted: 5 July 2021 / Published online: 29 July 2021  
 © The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2021

### Abstract

Accurate calculation of the acid dissociation constant ( $pK_a$ ) has fundamental importance for the description of molecular systems with pharmacological activities. The search for a more appropriate procedure for its determination is always welcome and has aroused increasing interest from the scientific community. In this sense, this work presents a computational study involving the combination of ten DFT functionals (M062X, M06L, B3LYP, BLYP, PBEPBE, BP86, LC-BLYP, SPBE, CAM-B3LYP, LC-PBEPBE) and HF method, eight basis set functions (6-311G, 6-311+G, 6-311G(d,p), 6-311+G(d,p), 6-311++G(d,p), 6-311(2d,2p), 6-311++G(2d,2p), and aug-cc-pVDZ), and three solvation models (SMD, PCM, and CPCM) for an accurate sulfachloropyridazine (SCR)  $pK_a$  determination. It was found that the smallest deviation (0.02 unit of  $pK_a$ ) between the current study and experimental result was achieved with the BLYP/6-311+G(d,p)/PCM combination. Therefore, this combination was extended to calculate the  $pK_a$  of six SCR similar molecules selected through the electroshape similarity method. For all these molecules, the difference between the obtained results and experimental data ranged between 0.14 and 0.69 units of  $pK_a$ . This feature suggests that the obtained combination can determine  $pK_a$  with experimental precision for complexes that are formed by sulfonamide functional group ( $SO_2NHR$ ).

**Keywords** Sulfonamide molecules · Acid dissociation constant ( $pK_a$ ) · DFT · Electroshape similarity

### Introduction

The advance of molecular biology and the development of experimental biochemistry techniques stimulate the creation of important computational tools for a more efficient design of new drugs [1, 2]. Therefore, this event allowed a more accurate search for molecules with certain specific interactions, with better efficiency in the drug-target interactions, and with an improvement of drug access in the target [3]. In addition, the acid dissociation constant ( $pK_a$ ) can have a strong influence on determining these desired characteristics, since maintaining the pH at certain

values can optimize the interactions and absorption between drugs and targets [4].

In this sense, a molecule with a known  $pK_a$  can assist in the greater absorption of a drug [5, 6]. The possibility of controlling the neutral or deprotonated state of molecules can also be very useful for proteins to reach such molecules. If the target has an excess of positive charges, the deprotonated molecules would be attracted easily; thus, the access to the target can be optimized. On the other hand, deprotonated molecules have an additional obstacle to cross the cell membrane, due to a lipid bilayer with alkyl chains. Therefore, the knowledge of  $pK_a$  and other molecular properties become essential for the development of new drugs [7].

Because of great importance in the accurate  $pK_a$  determination, this work presents a computational study to calculate  $pK_a$  values of sulfachloropyridazine (SCR) molecule. More precisely, this simulation aims to find the best combination among ten functionals belonging to the pure-GGA, pure-LDA, hybrid-GGA, hybrid-meta-GGA, hybrid-meta-LDA, and long-range-corrected DFT families, HF approach, eight basis sets, and three solvation models that can determine

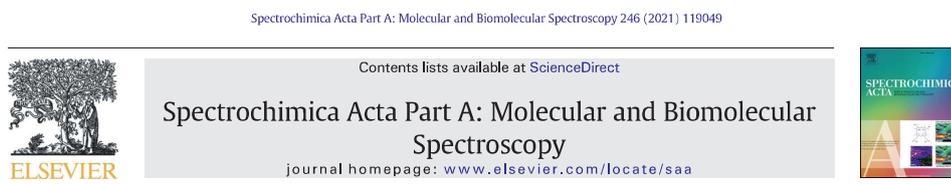
This paper belongs to the Topical Collection VIII Symposium on Electronic Structure and Molecular Dynamics – VIII SeedMol

✉ Fernando Marques Carvalho  
 gargano@unb.br

<sup>1</sup> Instituto de Física, Universidade de Brasília, Brasília, DF Brazil

<sup>2</sup> Instituto de Federal Goiano, Inhumas, GO Brazil

## Figura 33: Artigo 2



## Spectroscopy, lifetime, and charge-displacement of the methanol-noble gas complexes: An integrated experimental-theoretical investigation

Fernando M. Carvalho<sup>a</sup>, Alessandra Sofia Kiametis<sup>a</sup>, Alan Leone de Araújo Oliveira<sup>a</sup>, Fernando Pirani<sup>b,c</sup>, Ricardo Gargano<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Institute of Physics, University of Brasilia, Campus Darcy Ribeiro, Brasilia, DF, Brazil

<sup>b</sup> Dipartimento di Chimica, Biologia e Biotecnologie, Università degli studi di Perugia, via Elce di Sotto 8, Perugia, Italy

<sup>c</sup> Istituto CNR di Scienze e Tecnologie Chimiche (CNR-SCITEC), via Elce di Sotto 8, Perugia, Italy

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 3 July 2020

Received in revised form 8 September 2020

Accepted 2 October 2020

Available online 10 October 2020

## Keywords:

Methanol-gases

Nobles complexes

Spectroscopic constants

Lifetime

Charge-displacement

Non-covalent interaction

## ABSTRACT

An integrated experimental-theoretical investigation was employed to determine rovibrational energies, spectroscopic constants, lifetime as a function of temperature in gas phase complexes of methanol with noble gas (Ng=He, Ne, Ar, Kr, Xe, and Rn). Beside that, a parallel effort has been addressed to theoretically characterize the nature of intermolecular interactions determining the dissociation energy and equilibrium distance of the formed adducts. Dynamics and lifetime results reveal that, except for the CH<sub>3</sub>OH-He aggregate, all other methanol-Ng compounds are sufficiently stable under thermal conditions. Their lifetimes are larger than 1 ps for the temperature of the bulk in the range between 200 and 500 K. In addition, the current lifetime results suggest that the aggregates formed by methanol and Ng are globally more stable than corresponding complexes formed by water with Ng. From the point of view of the CCSD(T)/aug-cc-pVTZ level calculation, in all compounds, the electron densities of Ng partners are weakly polarized in the presence of CH<sub>3</sub>OH molecule. The charge-displacement curves and NBO analysis indicate that the charge transfer from Ng to methanol molecule, in general, plays a minor role, being appreciable only in the aggregate involving Ar. Finally, it was verified from the SAPT2 + (CCD)- $\delta$ MP2/aug-cc-pVTZ calculations and NCI analysis that the dispersion is the essential long-range attractive contribution to the interaction energy for all studied complexes. This feature strongly suggests that these compounds are held bonded substantially by van der Waals forces. Then non-covalent intermolecular bonds are effectively formed in the gas phase, which is disturbed by small stabilizing charge-transfer contributions.

© 2020 Elsevier B.V. All rights reserved.

## 1. Introduction

Unlike what happens in the molecular structures, stabilized by conventional intermolecular forces that promote hydrogen bond or  $\pi$ -stacking effects with a lifetime increasing of intermediate complexes, noble gases (Ng) tend to form molecular aggregates with closed-shell partners governed by weak long-range non-covalent or van der Waals (vdW) components. When this type of intermolecular interaction occurs, it is necessary to assess the basic features of the weakly bound aggregates so formed [1]. Some studies have emphasized the connection of the interactions in long-lived molecular aggregates involving Ng with essential features of both partners creating the adducts [1–3].

The characterization of the vdW interaction in prototype non-covalent complexes, formed by a molecule and an Ng atom, is fundamental for identifying and modeling the principal interaction components involved. In particular, at short-range, stabilizing charge-transfer

and size (exchange or Pauli) repulsion contributions are dominant, while at long-range electrostatic effects, induction and dispersion attraction terms become important [1,2]. The detailed characterization of such components' critical balance is an important target to build up the force fields associated with weak interactions in systems at increasing complexity. Nevertheless, evaluating and describing the balance of the principal interaction components is not an easy task and often requires an integrated experimental and theoretical investigation [2,4]. Understanding nature, range and strength of the interactions determining the formation of sufficiently long-lived complexes could help in comprehension of the several important phenomena, as for example transport properties, temperature dependence of diffusion and viscosity coefficients [5,6], liquid and solid properties [7], thermal rate constant in gas-phase chemical reactions [8], and laser action [9,10].

Furthermore, the detailed characterization of vdW interactions in systems at increasing complexity can be considered as one of the main tools in chemical and biological processes such as surface tension, adhesion, physical adsorption, the formation of tertiary structures, biopolymers, electron tunneling in proteins [11–13] control or organizational

\* Corresponding author.

E-mail address: gargano@unb.br (R. Gargano).

## Figura 34: Artigo 3

THE JOURNAL OF  
PHYSICAL CHEMISTRY C

pubs.acs.org/JPC

Article

## Choice of Solubilizing Group Is Determinant for Exciton Diffusion Length in Organic Crystals

Leonardo Evaristo de Sousa, Ingrid Gomes Ribeiro, Fernando Marques Carvalho, and Pedro Henrique de Oliveira Neto\*

Cite This: *J. Phys. Chem. C* 2020, 124, 5522–5527

Read Online

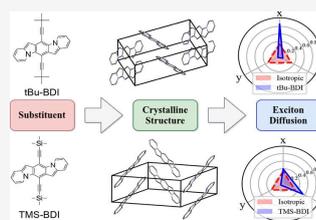
ACCESS |

Metrics &amp; More

Article Recommendations

Supporting Information

**ABSTRACT:** Efficient exciton diffusion is a necessary feature for light-harvesting systems in high-performance organic photovoltaic devices. In this work, a combination of electronic structure methods, crystallographic information, and an exciton diffusion model is used to assess the efficiency of exciton diffusion in a set of benzodiindolizine derivatives crystals. The method employed here takes into account the effects produced by variations in intermolecular distances and relative orientations that stem from the different crystalline arrangements observed for each derivative. Results show the highly anisotropic nature of exciton diffusion in these crystals, which is demonstrated to be mainly one dimensional for most compounds. This is partly responsible for the large estimates of exciton diffusion length obtained for these crystals, showing their significant potential for applications that are dependent on efficient exciton diffusion such as organic photovoltaics. We conclude that the choice of solubilizing groups drastically changes the expected exciton diffusion length and the anisotropy degree of the diffusion process, which makes the judicious choice of such groups an important strategy in the rational design of organic photovoltaic devices.



## INTRODUCTION

Among the many different organic semiconductors developed to date, organic crystals based on heteroaromatic compounds have stood out for presenting efficient charge transport properties allied with lower susceptibility to oxidative degradation due to their larger electronic gaps.<sup>1,2</sup> In particular, N-heteroaromatic compounds, obtained by introducing nitrogen atoms into acene cores, have drawn significant attention,<sup>3–9</sup> having proven useful in organic electronic applications such as organic transistors and organic light-emitting diodes (OLEDs).<sup>10</sup> In organic photovoltaic applications, N-heteroacenes have been employed as electron acceptors,<sup>11</sup> but light-harvesting donor materials based on indolizines have also been developed.<sup>12</sup>

Recently, a synthetic route for N-heteroaromatic compounds that merges indolizine moieties into a dibenzoanthracene core with different solubilizing groups has been reported,<sup>13</sup> producing several derivatives of benzo[2,3-*b*:5,6-*b'*]-diindolizine (BDI), shown in Figure 1. Interestingly, the different trialkylsilyl ethynyl substituents employed, identified in Table 1, induce various crystal-packing motifs. In this context, the suitability of these compounds as light-harvesting materials for organic photovoltaics comes to question. To assess this potential, it is necessary to determine the efficiency of exciton diffusion in these materials, as this process corresponds to one of the main steps involved in the working of organic photovoltaic cells.<sup>14,15</sup>

Excitons are bound electron hole pairs whose diffusion in a crystal lattice is responsible for the transfer of excitation energy in a light-harvesting material from the bulk to the donor–acceptor interface. The mechanism responsible for this process in the case of singlet excitons is the Förster resonance energy transfer,<sup>16,17</sup> a nonradiative energy transfer process that presents three important dependencies. First, it requires an overlap between photoluminescence (PL) and absorption spectra of the molecules involved in the transfer. Second, it possesses an inverse sixth power dependence on intermolecular distance. Lastly, it is sensitive to the relative orientation between both molecules' transition dipole moments. Effects stemming from this latter feature, however, are often neglected in the analysis of exciton dynamics as they require precise information on the system's morphology to be computed. In the case of organic crystals, however, this contribution must be accounted for.

In this work, we analyze how the relationship between molecular structure, crystalline arrangement, and electronic properties in different BDI derivatives affects exciton diffusion,

Received: November 19, 2019

Revised: February 17, 2020

Published: February 21, 2020

ACS Publications

© 2020 American Chemical Society

5522

https://dx.doi.org/10.1021/acs.jpcc.9b10831  
*J. Phys. Chem. C* 2020, 124, 5522–5527

## Figura 35: Artigo 4

Received: 1 November 2019 | Revised: 4 February 2020 | Accepted: 6 February 2020  
 DOI: 10.1002/qua.26194



FULL PAPER

QUANTUM CHEMISTRY WILEY

## Combining electronic properties and virtual screening for the development of new antioxidants: Trolox-like compounds as application example

Yuri A. de Oliveira Só | Mônica de Abreu Silva | Fernando M. Carvalho |  
 Alessandra S. Kiametis | Ricardo Gargano

Institute of Physics, University of Brasilia,  
 Brasilia, Brazil

### Correspondence

Ricardo Gargano, Institute of Physics,  
 University of Brasilia, Brasilia 70919-970,  
 Brazil.  
 Email: gargano@unb.br

### Funding information

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico; Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior; Fundação de Apoio à Pesquisa do Distrito Federal

### Abstract

Oxidative stress is an imbalance between the production of free radicals and the antioxidant defenses of the organism. Heart diseases, anemia, inflammation, and neurodegenerative disorders have been associated with this biological condition. Trolox is a notable antioxidant drug similar to vitamin E, and it is used to decrease the oxidative stress or repair the damage caused by it. In this work, the virtual screening technique is applied to identify compounds with antioxidant activities similar to Trolox. The antioxidant activity of these compounds was assessed by the mechanisms of hydrogen atom transfer and single electron transfer. Properties such as bond dissociation enthalpy, adiabatic ionization potential, Gibbs free reaction energy, spin density, highest occupied molecular orbital (HOMO), and GAP (HOMO-LUMO) energies, obtained from the DFT approach, point out to the predominance of the HAT mechanism for the antioxidant action of these compounds. The obtained results contribute to a better understanding of the chemical and physical properties responsible for antioxidant activity and the design of new antioxidant agents.

### KEYWORDS

antioxidant activity, DFT method, oxidative stress, trolox, virtual screen

## 1 | INTRODUCTION

Free radicals are formed from non-radical species via homolytic cleavage of covalent bonds, such that each fragment retains an unpaired electron, and also via oxidation-reduction (redox) reactions, which involve the loss or gain of a single electron. Free radicals can be classified in some types such as: (a) reactive oxygen species (ROS), including hydroxyl  $\text{HO}^\cdot$ , superoxide anion  $\text{O}_2^\cdot$ , hydrogen peroxide  $\text{H}_2\text{O}_2$  and the singlet oxygen  $\text{O}_2$ , (b) reactive nitrogen species, including nitric oxide  $\text{NO}^\cdot$ , nitrogen dioxide  $\text{NO}_2^\cdot$  and the peroxyxynitrite  $\text{ONOO}^\cdot$  and (c) reactive sulfur species, normally formed by the reaction of ROS with thiols ( $-\text{SH}$ ).<sup>1-3</sup> Naturally found in the human body, free radicals are the products of normal cellular metabolism. The living cells maintain their vital processes through to consume biochemical energy stored by adenosine triphosphate. In addition to the endogenous sources (mitochondria, phagocytic cells, and others), free radicals are also produced from exogenous sources such as ultraviolet radiation, improper diet, pollution, pesticides, and smoking.<sup>4-6</sup> The overload of free radicals in the body gives rise to a phenomenon called oxidative stress. Well-known to be harmful to health, oxidative stress is associated with the development of several diseases like infections, cancer, cardiovascular diseases, and neurodegenerative disorders (Parkinson's disease, Alzheimer's disease, and multiple sclerosis).<sup>7-9</sup>

The human body prevents the damages caused by free radicals accumulation through an antioxidant defense system, that produces molecules with the primary function of inhibiting or retard oxidation.<sup>10-12</sup> Antioxidants can be naturally generated in situ (endogenous source) or externally