

## CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL E TERMODINÂMICA DA ANTRAQUINONA DAMNACANTHAL: UM ESTUDO QUÂNTICO

Márcia Machado Marinho (1); Jacilene Silva (2); Gerliane da Costa Batista (3); Emmanuel Silva Marinho (4)

1- Universidade Federal do Ceará, [marinho.marcia@gmail.com](mailto:marinho.marcia@gmail.com); 2- Universidade Estadual do Ceará, [jacilene.silva@aluno.uece.br](mailto:jacilene.silva@aluno.uece.br); 3- Universidade Estadual do Ceará – [gerliane.batista@aluno.uece.br](mailto:gerliane.batista@aluno.uece.br); 4- Universidade Estadual do Ceará, [emmanuel.marinho@uece.br](mailto:emmanuel.marinho@uece.br)

**Resumo do artigo:** O uso de plantas, com o objetivo de cura e tratamento de enfermidades, vem ganhando espaço como alternativa ao uso de fármacos industrializados, sendo hoje, uma forma complementar no tratamento de diversas enfermidades. O noni (*Morinda citrifolia L.*), tem sido utilizada para tratamento de diabetes, diarreia, dores, hipertensão, estresse, no estímulo do sistema imunológico (combatendo bactérias, infecções virais, parasitárias, fúngicas) e na prevenção de neoplasias. Em sua composição, o noni apresenta diversos compostos onde destacamos o damnacanthal, uma antraquinona que possui atividade relatada sobre a tirosina quinase e apresenta efeito antitumoral *in vitro* contra carcinoma hepatocelular, efeito parasitário contra *leishmaniose*. Atualmente, com os avanços tecnológicos, o uso de computadores para realizar simulações, vem ganhando destaque no estudo de moléculas com potencial biológico, permitindo fomentar o processo de descoberta e melhoramentos de novos fármacos (*Drug Design*). Nesse contexto, o presente trabalho teve como objetivo, utilizar o método quântico semi-empírico *Parametric Method 7* para realizar a caracterização eletrônica, estrutural e termodinâmica da antraquinona damnacanthal, sendo esta uma etapa inicial de estudos de acoplamento molecular e *Drug Design*. Para realização das simulações (otimização estrutural e análise de parâmetros termodinâmicos), seguindo a metodologia proposta por Dewar e colaboradores (1985), foi utilizado o *software Molecular Orbital Package* (MOPAC, 2016), configurado para atuar de acordo com o método quântico semi-empírico *Parametric Method 7*, com método Hartree-Fock não Restrito (UHF), *open shell*, configurado para 300 interações (1000 ciclos), com valor de convergência de  $10^{-10}$  kcal mol<sup>-1</sup>, utilizando conjuntos de funções de base STO-6G, considerando a molécula no estado fundamental. Como resultado da simulação, foi possível obter a estrutura conformacional termodinamicamente mais estável do damnacanthal, com energia total (-3427,92536 eV), identificar as regiões de maior densidade eletrônica (O3, O6, O21) e menor densidade (átomos de Hidrogênio), calcular sua polarização, através do momento dipolar (3,86763 D), plotar o mapa de superfície de potencial eletrostático, e realizar simulações sobre o comportamento termodinâmico, obtendo os valores de calor de formação (208.09006 Kcal mol<sup>-1</sup>), Entalpia (12354,1335 Cal mol<sup>-1</sup>), capacidade calorífica (64,6313 Cal K<sup>-1</sup> Mol<sup>-1</sup>) e entropia (149,6271 Cal K<sup>-1</sup> Mol<sup>-1</sup>) a 298K, sendo o presente trabalho, fundamental para estudos de *Docking* molecular e *Drug Design*.

**Palavras-chave:** Drug design, MESP, Noni, *Parametric Method 7*.

### I. Introdução

O uso de plantas na cura e tratamento de enfermidades, vem ganhando espaço como alternativa ao uso de fármacos industrializados, sendo hoje, uma forma complementar no tratamento de diversas enfermidades (BRITO, 2008). O noni (*Morinda citrifolia L.*), uma árvore de pequeno porte da família *Rubiaceae*, tem sido utilizada a milhares de anos na

medicina popular Asiática (CHAN-BLANCO et al., 2006) para tratamento de diabetes, diarreia, dores, hipertensão, estresse, e no estímulo do sistema imunológico (combatendo bactérias, infecções virais, parasitárias, fúngicas) e na prevenção de neoplasias (SU et al., 2005). Na sua composição, o noni apresenta diversos compostos onde destacamos o damnacanthal, uma antraquinona que possui atividade relatada sobre a tirosina quinase e apresenta efeito antitumoral *in vitro* contra carcinoma hepatocelular, efeito parasitário contra *leishmania*.

Atualmente, com os avanços tecnológicos, o uso de computadores para realizar simulações vem ganhando destaque no estudo de moléculas com potencial biológico, permitindo fomentar o processo de descoberta e melhoramentos de novos fármacos (Drug Design). Utilizando técnicas de modelagem molecular, baseadas em princípios da Mecânica Clássica, como dinâmica molecular, ou a nível quântico, *ab initio* ou semi-empírico, podemos caracterizar estruturalmente, eletronicamente, termodinamicamente sistemas moleculares (ZAHARIEV et al., 2017). A abordagem quântica semi-empírica, vem sendo utilizada para sistemas mais complexos, pois utiliza menos recursos computacionais, que o método *ab initio*, pois utiliza aproximações e dados experimentais para simplificar a resolução das equações matemáticas (CARVALHO et al., 2007). Nesse contexto, o presente trabalho teve como objetivo, utilizar o método quântico semi-empírico *Parametric Method 7* para realizar a caracterização eletrônica, estrutural e termodinâmica da antraquinona damnacanthal, sendo este uma etapa inicial de estudos de acoplamento molecular e *Drug Design*.

## II. Materiais e Métodos

Para a realização deste trabalho, foi utilizado como recurso computacional, um computador com processador intel® Core™ i7-4510U, 16 GB RAM, 2GB AMD Radeon®, configurado para o Sistema Operacional Microsoft Windows®.

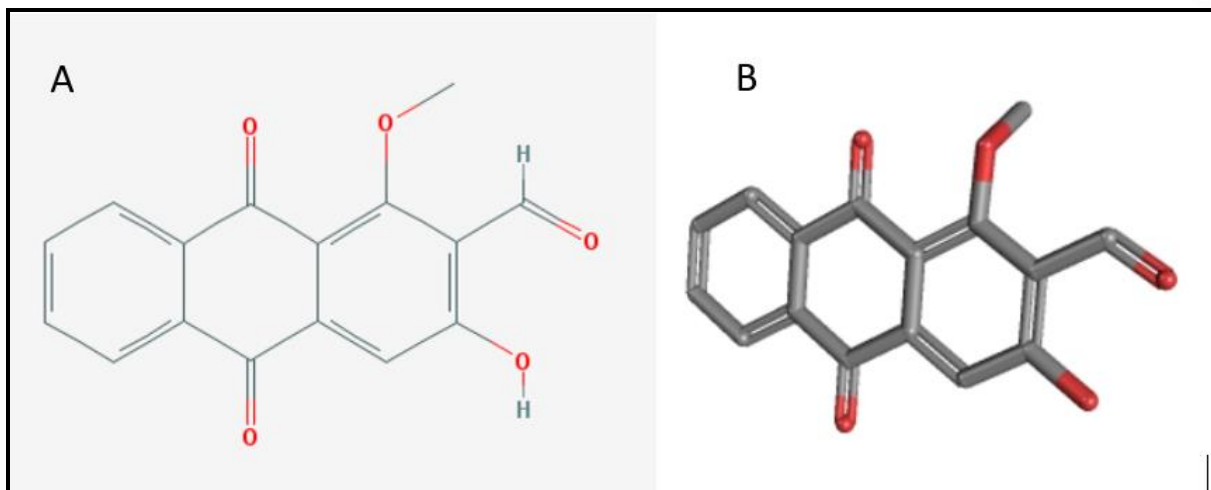
Na primeira etapa, foi realizada uma busca no repositório PubChem® (KIM et al., 2015; WANG et al., 2016) utilizando o descritor damnacanthal, onde foram coletadas informações estruturais e propriedades físico-químicas. Na segunda etapa, utilizando a metodologia proposta por Dewar e colaboradores (1985), foram realizadas as simulações de otimização estrutural e termodinâmicas, sendo usado nesta etapa o *software Molecular Orbital Package* (MOPAC2016), versão 16.299W (STEWART, 1990; STEWART, 2008; STEWART et al., 2012) configurado para atuar de acordo com

o método quântico (semi-empírico Parametric Method 7 (PM7) (Stewart, 2016), com método Hartree-Fock não Restrito (UHF), *open shell*, configurado para 300 interações (1000 ciclos), com valor de convergência de  $10^{-10}$  kcal mol<sup>-1</sup> utilizando conjuntos de funções de base STO-6G, considerando a molécula no estado fundamental.

### III. Resultados e discussões

A primeira etapa da modelagem, consiste na obtenção das coordenadas atômicas, bidimensional (Figura 1A) e do confórmero tridimensional (Figura 1B), sendo estas confirmadas por descritores de identificação (nome oficial, código CAS, *InChI Key*, *Canonical SMILES*) e obtenção de propriedades que caracterizem o composto, como número de estereocentro, número de átomos doadores e aceptores de ligação de Hidrogênio e dados relacionados a solubilidade (*LogP*). De acordo com Kim e colaboradores (2007), o repositório *PubChem*®, disponibiliza esses descritores, com exatidão, pois possui seu banco de dados vinculado a NCBI (*The National Center for Biotechnology Information advances science and health*), sendo uma fonte precisa de informações sobre moléculas, compostos e bioensaios. Utilizando o descritor “damnacanthal”, foi possível obter a estrutura bidimensional (Figura 1), os descritores de identificação, nome oficial segundo a IUPAC (*3-hydroxy-1-methoxy-9,10-dioxanthracene-2-carbaldehyde*), código CAS (477-84-9), *InChI Key* (IPDMWUNUULAXLU-UHFFFAOYSA-N), *Canonical SMILES* (COC1=C2C(=CC(=C1C=O)O)C(=O)C3=CC=CC=C3C2=O), permitindo assim, uma total identificação da molécula. Sendo possível obter descritores de propriedades químicas e físicas como fórmula molecular (C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub>) massa molar (282,251 g mol<sup>-1</sup>), massa do monoisótopo (282,053 g mol<sup>-1</sup>), massa exata (282,053 g mol<sup>-1</sup>), XLogP3-AA (2,5), carga formal (0), e um átomo doador de ligação de Hidrogênio e cinco aceptores, possibilitando assim a formação de até seis ligações de Hidrogênio.

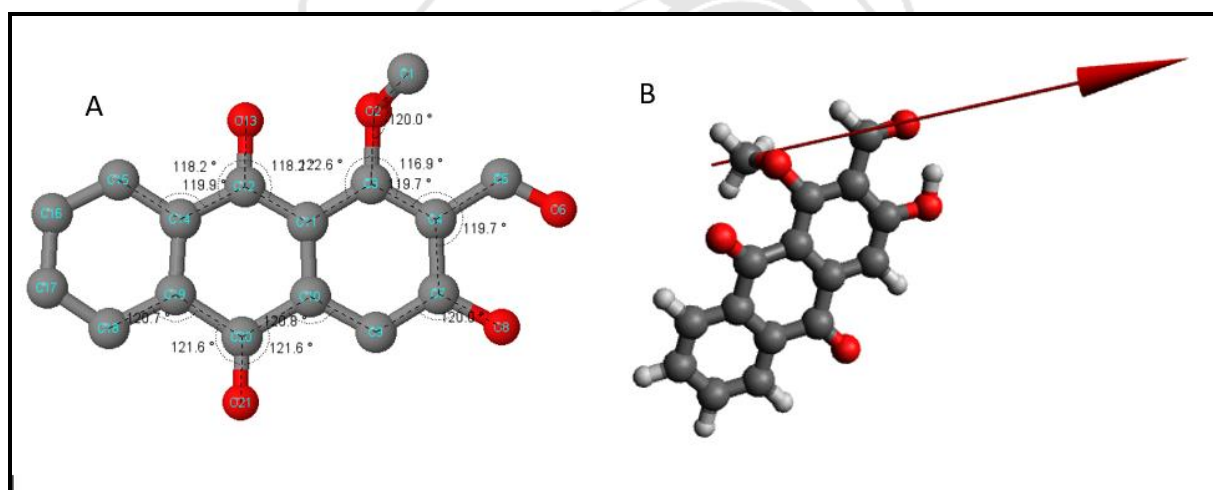
**Figura 1-** Estrutura bidimensional (A) e confórmero tridimensional (B), da Damnacanthal.  
Fonte: Repositório *PubChem*®



O processo de modelagem molecular, possibilita obter informações eletrônicas e estruturais de moléculas, observando um conjunto de metodologias e processos, sejam eles sob o aspecto clássico, como mecânica molecular ou da dinâmica molecular, ou sob aspectos quânticos, como *ab initio* ou semi-empíricos (SANT'ANNA, 2009). Os métodos quânticos semi-empíricos se baseiam na teoria de orbitais moleculares, onde nas resoluções das equações se utilizam simplificações baseadas em resultados experimentais e em outros resultados teóricos, sendo um método rápido e eficiente (MORGON e COUTINHO, 2007; SANT'ANNA, 2009). Dentre os métodos semi-empíricos o *Parametric Method 7*, desenvolvido por Stewart (2013), apresenta um nível maior de precisão com relação aos outros métodos (AM1, PM3, RM1 e PM6) (MARTÍN-RAMOS et al., 2015). A molécula do Damnacanthol, após cálculos de otimização (61 ciclos de otimização), atingiu um valor estacionário de energia total (-3427,92536 eV), possibilitando calcular a energia de atração de um elétron (elétron-núcleo (-30841,8985 eV), energia de repulsão elétron/elétron (15310,2796 eV), energia de repulsão núcleo/núcleo (15698,0261 eV), energia de ressonância (-417,7126 eV), energia de troca (*EXCHANGE*) (-175,2164 eV), energia de interação eletrostática total (166.4072 eV), energia eletrônica (-19125,95149 eV), gradiente de normalização (0.03736), *core-core* de repulsão (15698,02613 eV) calor de formação (870.64882 KJ/MOL) e potencial de ionização (9,532654 eV). Estruturalmente, apresentou uma estrutura com ângulos de entre 116,9° (O2, C3, C4) e 122,6° (C11, C3, O2) como podemos observar na figura 2(A), observando que no processo de otimização, não houve a formação de frequências vibracionais imaginárias. O processo de otimização geométrica, possibilita realizar a análise populacional de Mulliken, que baseada na teoria de orbitais moleculares, possibilita de forma arbitrária identificar a densidade parcial de carga de cada átomo na molécula

(GUADAGNINI, BRUNS e SOUZA, 1995). Ao realizar a análise populacional de Mulliken, o damnacanthal apresentou características de formação de ligações covalentes polares, onde podemos observar, que os átomos de Carbono apresentaram uma variação de cargas parcial de Carbono -0,000569 (C15) a 0,669228 (C6), Oxigênio variando de -0,312768 (O8) a -0,608766 (O2), estas variações se devem às diferenças de eletronegatividade, efeitos indutivos. O momento dipolar, apresentou um valor de 3.86763 DEBYE, indicando um polarização na molécula (Figura 2 B).

**Figura 2-** Estrutura otimizada do damnacanthal, sem a representação dos átomos de Hidrogênio e insaturações (A) com os átomos de Hidrogênio e o vetor de momento dipolar (B)



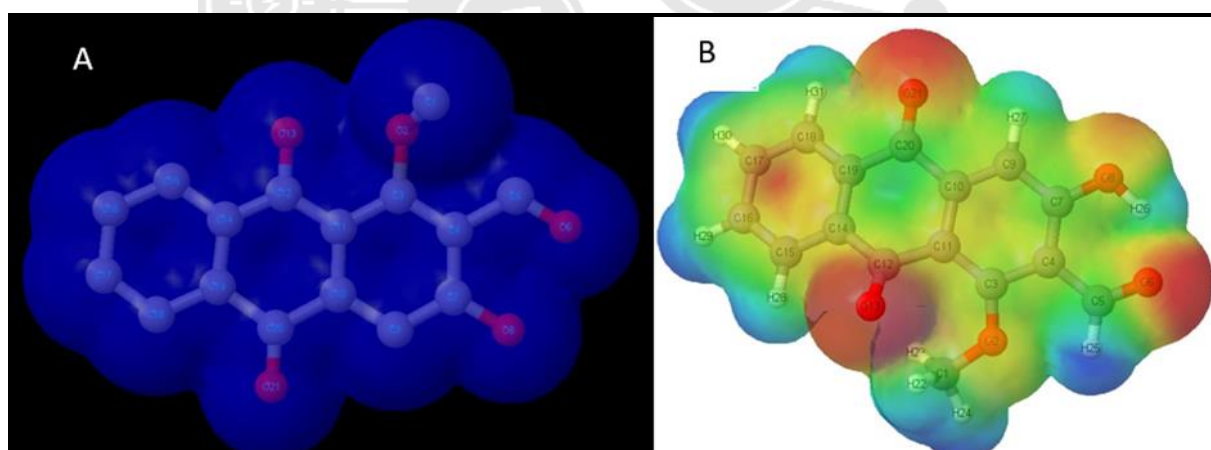
**Tabela 1-** Análise populacional de Mulliken da damnacanthal

ÁTOMO	CARGA	ÁTOMO	CARGA
C 1	0,607306	C12	0,568529
O 2	-0,608766	O13	-0,484328
C3	0,582614	C14	-0,079498
C4	-0,567869	C15	-0,000569
C5	0,669228	C16	-0,007816
O6	-0,196845	C17	0,018366
C7	0,546861	C18	-0,021707
O8	-0,312768	C19	-0,070486
C9	-0,527800	C20	0,429133
C10	0,273850	O21	-0,335660

C11	-0.481774	
-----	-----------	--

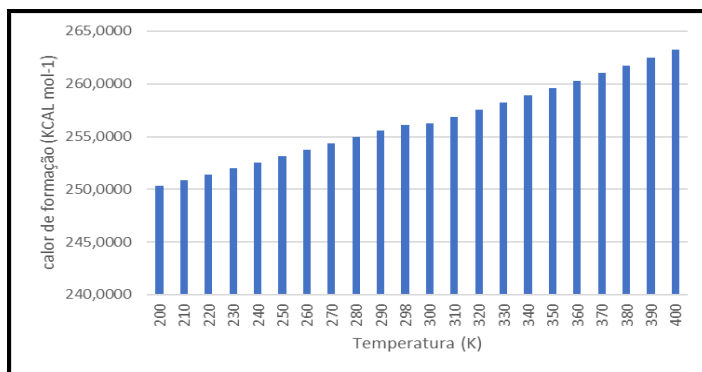
Utilizando como suporte, o mapa de superfície de Van der Waals (Figura 3A), foi possível plotar o mapa de superfície do potencial eletrostático (MESP), que permite analisar e identificar as regiões com alta densidade eletrônica (potencial negativo) na cor vermelha e as de baixa densidade eletrônica (potencial positivo) na cor azul, sendo as colorações laranja, amarelo, verde, representantes dos valores intermediários de potencial (HEHRE, 2003). Ao analisar o MESP do damnacanthal (Figura 3B), é possível inferir uma região de alta densidade nos átomos de Oxigênio (O3, O6, O21) e uma baixa densidade em todos os átomos de Hidrogênio.

**Figura 3-** Mapa de superfície de Van der Waals (A) e Mapa de superfície do potencial eletrostático (B) do damnacanthal.

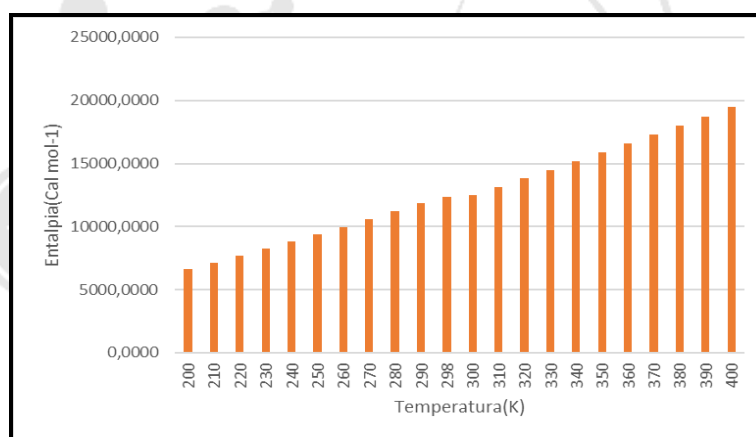


Durante o processo de otimização geométrica, foram realizadas simulações com variação de temperatura, iniciando em 200K a 400K, sendo calculado em intervalos de 10 unidades de temperatura, o valor do calor de formação (Figura 4), a entalpia (Figura 5) e entropia (Figura 6), onde observamos um aumento proporcional nos três descritores termodinâmicos, explicitando um comportamento coerente, obtendo os parâmetros a 298K na ordem de 256,090 Kcal mol<sup>-1</sup>, para o calor de formação, entalpia no valor 12354,1335 Cal mol<sup>-1</sup>, capacidade calorífica de 64,6313 Cal K<sup>-1</sup> Mol<sup>-1</sup> e entropia de 149,6271 Cal K<sup>-1</sup> Mol<sup>-1</sup>.

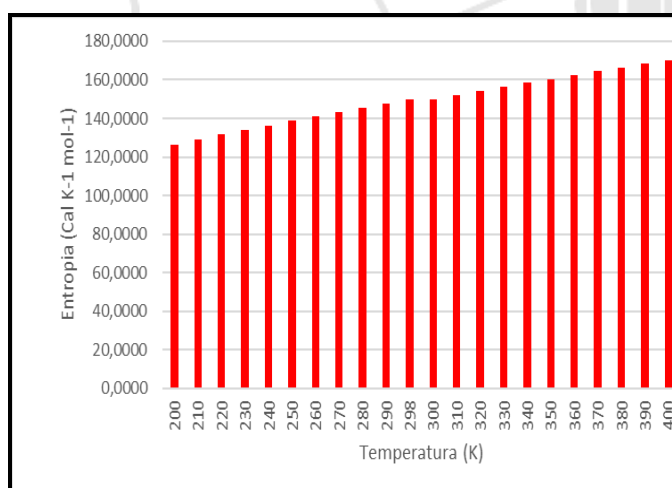
**Figura 4-** Comportamento dos valores de Calor de formação com relação ao aumento de Temperatura obtidos por simulação a nível quântico semi-empírico do damnacanthal



**Figura 5-** Comportamento dos valores da Entalpia com relação ao aumento de Temperatura obtidos por simulação a nível quântico semi-empírico do damnacanthal.



**Figura 6-** Comportamento dos valores da Entropia com relação ao aumento de Temperatura obtidos por simulação a nível quântico semi-empírico do damnacanthal.



#### IV. Conclusões

Com os avanços tecnológicos, é possível realizar simulações a nível quântico com rapidez e exatidão, nesse trabalho, utilizando o método quântico semi-

empírico *Parametric Method 7*, foi possível otimizar a estrutura do damnacanthal, até atingir um ponto estacionário de energia total (-3427,92536 eV), identificar as regiões de maior (O3, O6, O21) e menor densidade (átomos de Hidrogênio), calcular sua polarização, através do momento dipolar (3,86763 D) e realizar simulações sobre o comportamento termodinâmico, obtendo os valores de calor de formação (208.09006 Kcal mol<sup>-1</sup>), Entalpia (12354,1335 Cal mol<sup>-1</sup>), capacidade calorífica (64,6313 Cal K<sup>-1</sup> Mol<sup>-1</sup>) e entropia (149,6271 Cal K<sup>-1</sup> Mol<sup>-1</sup>) a 298K, sendo o presente trabalho, fundamental para futuros estudos de docking molecular e *Drug Design*.

## V. Referências

BRITO, D. R. B. Avaliação da atividade anti-helmíntica da *Morinda citrifolia* (noni), em aves poedeiras naturalmente infectadas. 2008. 62 f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal), Universidade Federal do Piauí, Piauí, 2008.

CARVALHO, Ivone et al. Introdução a modelagem molecular de fármacos no curso experimental de química farmacêutica. *Química Nova*, v. 26, n. 3, p. 428-438, 2003.

CHAN-BLANCO, Yanine et al. The noni fruit (*Morinda citrifolia* L.): A review of agricultural research, nutritional and therapeutic properties. *Journal of Food Composition and Analysis*, v. 19, n. 6, p. 645-654, 2006.

KIM, Sunghwan et al. PubChem substance and compound databases. *Nucleic acids research*, v. 44, n. D1, p. D1202-D1213, 2015.

MARTÍN-RAMOS, Pablo et al. Synthesis, structure, theoretical studies and luminescent properties of a ternary erbium (III) complex with acetylacetonate and bathophenanthroline ligands. *Journal of Luminescence*, v. 162, p. 41-49, 2015.

MORGON, Nelson H.; COUTINHO, Kaline. Métodos de química teórica e modelagem molecular. Editora Livraria da Física, 2007.

SANT'ANNA, Carlos M. R. Métodos de Modelagem Molecular para Estudo e Planejamento de compostos Bioativos: Uma Introdução. *Rev. Virtual de Química*, v. 1, n. 1, p. 49-57, 2009.



STEWART, James J. (1990). MOPAC: a semiempirical molecular orbital program. *Journal of computer-aided molecular design*, 4(1), 1-103.

STEWART, James J. (2008). Mopac2009. Stewart computational chemistry, version, 8.

STEWART, James JP et al. Stewart computational chemistry. Colorado Springs, CO, USA, 2012.

STEWART, James J. MOPAC2016, Version: 16.111W, 2016.

SU, Bao-Ning et al. Chemical Constituents of the Fruits of *Morinda citrifolia* (Noni) and Their Antioxidant Activity. *Journal of Natural products*, v. 68, n. 4, p. 592-595, 2005.

WANG, Yanli et al. PubChem BioAssay: 2017 update. *Nucleic acids research*, v. 45, n. D1, p. D955-D963, 2016.

ZAHARIEV, Federico et al. ParFit: A python-based object-oriented program for fitting molecular mechanics parameters to ab initio data. *Journal of Chemical Information and Modeling*, v. 57, n. 3, p. 391-396, 2017.

## **AGRADECIMENTOS**

A Universidade Estadual do Ceará (UECE), em especial Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa (Propgpq) pelo apoio a realização deste trabalho. À Fundação Cearense de Amparo à pesquisa (FUNCAP) e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes), fundação do Ministério da Educação (MEC) pela concessão de bolsa de estudo como apoio financeiro ao desenvolvimento científico.