

## ESTUDO DFT DO ALCALOIDE DICENTRINA: GAP, HOMO, LUMO, MESP E MULLIKEN

Leonardo Paes da Silva (1); Willon Lessa Santos (2); Márcia Machado Marinho (3);  
Emmanuel Silva Marinho (4)

*1-Universidade Estadual do Ceará, leonardo.pae@aluno.uece.br; 2-Universidade Estadual do Ceará, willon.lessa@aluno.uece.br; 3-Universidade Federal do Ceará, marinho.marcia@gmail.com; 4-Universidade Estadual do Ceará, emmanuel.marinho@uece.br*

**Resumo do artigo:** Os vegetais produzem uma grande quantidade de compostos orgânicos, dentre eles, destaca-se a Dicentrina, um metabólito secundário, classificado como alcaloide aporfínico, que possui diversas atividades (inibidora da agregação plaquetária, vasorelaxantes, anti-hipertensiva) e efeitos citotóxicos em adenocarcinoma do cólon, hepatoma, leucemia e células de carcinoma epidermoide, tornando-se um promissor fitofármaco para o tratamento dessas enfermidades. A Modelagem Molecular visa, por meio da utilização de ferramentas, como programas computacionais e técnicas/metodologias, como a teoria do densidade de funcional (DFT), entender, prever e descrever o comportamento de sistemas moleculares. Nesse contexto, o presente trabalho teve como objetivo utilizar a teoria do densidade de funcional, para caracterizar eletrônica e estruturalmente o alcaloide Dicentrina, sendo esta uma etapa para a realização de futuros estudos de relação estrutura/atividade e planejamento de novos fármacos (Drug Design). As coordenadas bidimensionais do fármaco foram obtidas nos repositórios ChemSpider® e PubChem®, em seguida foram realizados cálculos de modelagem molecular, usando a DFT, obtendo a estrutura otimizada, que apresentou um conformação estrutural não linear, com energia potencial -61304.40894 eV, energia cinética na ordem de 30563.93155 eV e energia total de -30740.47739 eV, sendo possível classificá-la como uma molécula polar (0.45172 Debye), apresentando átomos com diferentes cargas parciais (Carbono -0.358034 a 0.329943), Hidrogênio (0.114085 a 0.163878) e Oxigênio (-0.511096 a -0.515968). Foi possível também, identificar os sítios nucleofílico (N5) e eletrofílicos (H39, H40, C23) e plotar os orbitais de fronteira (simétricos), apresentando um Gap de 0,17045 Eh. O presente trabalho representa uma etapa fundamental para o entendimento do mecanismo de ação e desenvolvimento de novas moléculas (Drug Design), tendo como base farmacofórica, a molécula do alcaloide Dicentrina.

**Palavras-chave:** DFT, MESP, Orbitais de Fronteira, Drug design.

### Introdução

Os vegetais produzem uma grande quantidade de compostos orgânicos, metabólitos primários e secundários, sendo os secundários, compostos que em geral, não apresentam ação direta nos processos de fotossíntese, respiração, transporte de solutos, síntese de carboidratos, proteínas e lipídeos, bem como assimilação de nutrientes e diferenciação dos tecidos (TAIZ; ZEIGER, 2004). Nesse contexto, se destacam os alcaloides, um grupo vasto de metabólitos (DALY, 1998), quimicamente caracterizados como compostos orgânicos alcalinos, que possuem um ou mais anéis de átomos de carbono, usualmente com o átomo de nitrogênio no anel, onde a

posição do nitrogênio no anel possui relação direta com as propriedades do alcaloide (PELLETIER, 2001; HESSE, 2002). Os vegetais possuem a função reserva de nitrogênio, hormônios reguladores de crescimento, defesa contra a invasão de microrganismos e vírus e proteção contra a radiação UV (HENRIQUES et al., 2004). Em seres humanos, possuem diversas atividades como, estimulantes, sedativas, citotóxicas entre outras (TAIZ; ZEIGER, 2004, OLIVEIRA et al., 2009).

A Dicentrina é um alcaloide aporfínico relativamente comum, cuja presença já foi relatada em várias espécies das famílias *Menispermaceae*, *Magnoliaceae* e *Lauraceae*, incluindo diversas espécies do gênero *Ocotea* ( ZANIN e LORDELLO, 2007), possui relatada atividade inibidora da agregação plaquetária, vasorelaxantes, anti-hipertensiva (MONTRUCCHIO, 2012), possui efeitos citotóxicos em adenocarcinoma do cólon, hepatoma, leucemia, e células de carcinoma epidermoide (LIN et al., 2015), tornando-se um promissor fitofármaco para o tratamento dessas enfermidades.

A Modelagem Molecular, que segundo a IUPAC, consiste na investigação das estruturas e das propriedades moleculares, por meio da química computacional e das técnicas de visualização gráfica, visa fornecer uma representação tridimensional, ante um dado conjunto de circunstâncias (SANT'ANNA, 2009), permite reproduzir o comportamento real (experimental) de moléculas e sistemas moleculares, por meio da utilização de ferramentas, como programas computacionais e técnicas/metodologias desenvolvidas e capazes de visualizar conformações tridimensionais de substâncias estudadas (REBOREDO, 2012), procurando com isso, entender, prever e descrever o comportamento desses sistemas reais (NOVAES; SCOTT, 2009). Destacando-se atualmente, a teoria do funcional de densidade (DFT), que trata-se de um método quântico, que emergiu como uma alternativa aos tradicionais métodos *ab initio* e semi-empírico (métodos baseados no *Hartree-Fock* HF) no estudo de propriedades do estado fundamental de sistemas moleculares (SANT'ANNA, 2009), pois de forma precisa, proporciona um ganho de velocidade computacional e espaço em memória (MORGON e CUSTODIO, 1994). Nesse contexto, o presente trabalho teve como objetivo utilizar a teoria do densidade de funcional, para caracterizar eletrônica e estruturalmente o alcaloide Dicentrina, sendo esta uma etapa para a realização de futuros estudos de relação estrutura/atividade e planejamento de novos fármacos (*Drug Design*).

## **Materiais e Métodos**

No presente estudo, todos os *softwares* utilizados para a simulação, gratuitos com licenças registradas em seus sites oficiais, utilizam o sistema operacional do Microsoft Windows 10©. Como procedimento metodológico, foi utilizada a metodologia proposta por Marinho e Marinho (2016), onde na primeira etapa, foram utilizados os repositórios *ChemSpider*® e *PubChem*® (KIM et al., 2015; WANG et al., 2016), para a obtenção das propriedades estruturais, físicas, químicas e coordenadas atômicas em 2 e 3 dimensões do alcaloide Dicentrina. Na segunda etapa, foi utilizado o *software* ORCA® (NEESE, 2012) Version 3.0.3 (64bit) com *open mpi* 1.6.2, para realizar a otimização geométrica métodos quânticos com base no DFT. Observando que o software estava configurado para utilizar o funcional B3LYP, com a função de base 6-31G\* (VDZP - *Valence Double Zeta + Polarization Functions on Heavy Atoms*). Com os dados obtidos através dos cálculos de otimização geométrica, foi possível obter os dados energéticos, cargas atômicas de Mulliken, coordenadas atômicas (na configuração de menor energia potencial), e plotar os orbitais de fronteira (HOMO e LUMO) e o mapa de superfície do potencial eletrostático (MESP).

### Resultados e Discussões

Atualmente, com o incremento nos meios de informação, principalmente com o advento da internet, houve um fomento na acessibilidade de informações acadêmicas, tanto em relação a artigos científicos, como na obtenção de descritores moleculares, disponibilizados em repositórios como o Pubchem®, que de forma simples, disponibiliza descritores estruturais, biológicos, químicos e físicos. Com relação ao alcaloide Dicentrina, utilizando os repositórios *ChemSpider*® e *PubChem*®, foi possível obter número de identificação CAS (517-66-8), nome de acordo com a IUPAC ((7aS)-10,11-Dimethoxy-7-methyl-6,7,7a,8-tetrahydro-5H-[1,3]benzodioxolo[6,5,4-de]benzo[g]quinoline), peso molecular 339,391 g/mol, entalpia de vaporização (74,5±3,0 kJ/mol) (Tabela 1).

**Tabela 1.** Propriedades físico-químicas do alcaloide Dicentrina, obtidos através do repositório *ChemSpider*® e *PubChem*®

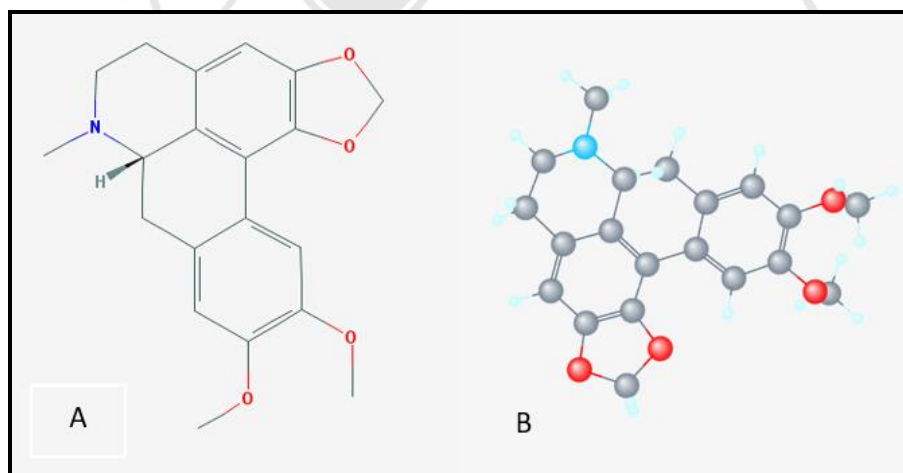
Densidade	1,3±0,1 g/cm <sup>3</sup>
Ponto de ebulição	480,7±45,0 °C (760 mmHg)
Pressão de vapor	0,0±1,2 mmHg (25°C)
Entalpia de vaporização	74,5±3,0 kJ/mol
Índice de refração	1,616

Refratividade molar	93,6±0,3 cm <sup>3</sup>
Superfície de área polar	40 Å <sup>2</sup>
Polarizabilidade	37,1±0,5 10 <sup>-24</sup> cm <sup>3</sup>
Superfície de tensão	47,3±3,0 dyne/cm
Volume Molar	268,0±3,0 cm <sup>3</sup>
Números de átomos aceptores de Ligações de Hidrogênio	5
Número de átomos doadores de ligações de Hidrogênio	0

Fonte: Repositório ChemSpider ® e PubChem®

Também foi possível obter dados estruturais importantes, como número de átomos aceptores de ligação de Hidrogênio (5), indicando o potencial para formação de 5 ligações de Hidrogênio e a estrutura bidimensional (Figura 1A) e tridimensional (Figura 1B).

**Figura 1.** Estrutura bidimensional (A) e tridimensional (B) da Dicentrina.

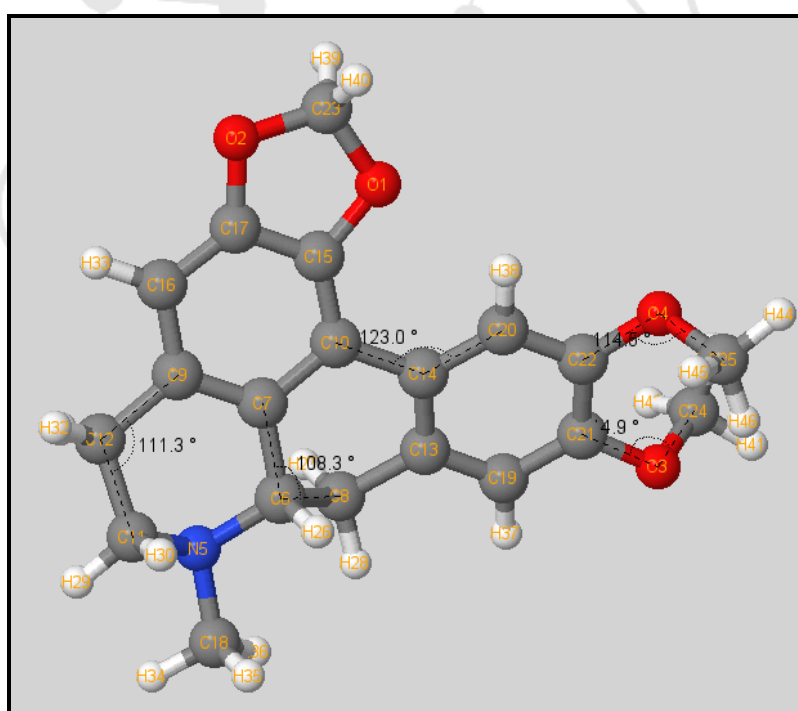


Fonte: Repositório PubChem®

A teoria do funcional de densidade (DFT) tornou-se muito popular nos últimos anos, sendo justificado com base na observação pragmática de que utiliza menos recursos de *hardware* (processamento e memória) que o método *ab initio*. Desta forma, existem classes de problemas ainda não exploradas com essa teoria, tornando-se ainda mais crucial para testar a precisão do método antes de aplicá-lo ao desconhecido sistema. A premissa por trás da DFT, é que a energia de uma molécula pode ser determinada da densidade de elétrons em vez de uma função de onda (YOUNG, 2004). Atualmente, para se trabalhar com moléculas orgânicas, o modelo proposto do funcional de troca híbrido de 3 parâmetros

de *Becke* e do funcional de correlação de *Lee-Yang-Parr* (B3LYP), tem sido amplamente utilizado, devido a qualidade dos seus resultados (SANT'ANNA, 2009). Utilizando o método quântico DFT, com funcional B3LYP, foi possível otimizar a estrutura da Dicentrina, obtendo o *single point* de energia, através de sucessivos ciclos de cálculo, até a obtenção de um valor estacionário de energia total, no valor de -30740.47739 eV, obtendo uma estrutura não linear (Figura 2), onde se destacam os ângulos de 108,3° (C8, C6, C7), 111,3° (C11, C12, C9), 114,5° (C22, O4, C25), 114,9° (C21, O3, C24) e 123,0° (C10, C14, C20), com energia potencial de -61304.40894 eV, energia cinética na ordem de 30563.93155 eV.

**Figura 2.** Estrutura otimizada do alcaloide Dicentrina.



Foi possível também, calcular todos os valores termodinâmicos necessários para configurar o sistema energeticamente (Tabela 2).

**Tabela 2.** Parâmetros termodinâmicos e componentes (DFT) do alcaloide Dicentrina.

<b>Energia total</b>	<b>-30740.47739 eV</b>
<b>Energia de repulsão nuclear</b>	60573,06490 eV
<b>Energia eletrônica</b>	-91313,54229 eV
<b>Energia de um elétron</b>	-162264,37280 eV
<b>Energia potencial</b>	-61304,40894 eV

<b>Energia cinética</b>	30563,93155 eV
<b>Coefficiente virial</b>	2,00577628
<b>Componentes (DFT)</b>	
<b>N (Alpha)</b>	90,000000420299 elétrons
<b>N (Beta)</b>	90,000000420299 elétrons
<b>N (Total)</b>	180,000000840598 elétrons
<b>E (X)</b>	-119,876499121794 Eh
<b>E (C)</b>	-7,245197237418 Eh
<b>E (XC)</b>	-127,121696359212 Eh

Com relação, a distribuição das cargas na molécula (cargas parciais), foi utilizada a análise populacional de Mulliken, que está baseada na teoria dos orbitais moleculares, onde um conjunto de orbitais moleculares é definido por uma combinação linear de K orbitais atômicos, também chamados de funções de base, cujo coeficiente é determinado pelo método de *Hartree Fock* (GUADAGNINI, BRUNS e SOUZA, 1995). Com relação ao alcaloide Dicentrina, podemos observar a variação nas cargas dos átomos de (Carbono -0.358034 à 0.329943), Hidrogênio (0.114085 à 0.163878) e Oxigênio (-0.511096 à -0.515968) (Tabela 3), possuindo momento de dipolo no valor de 0.45172 Debye.

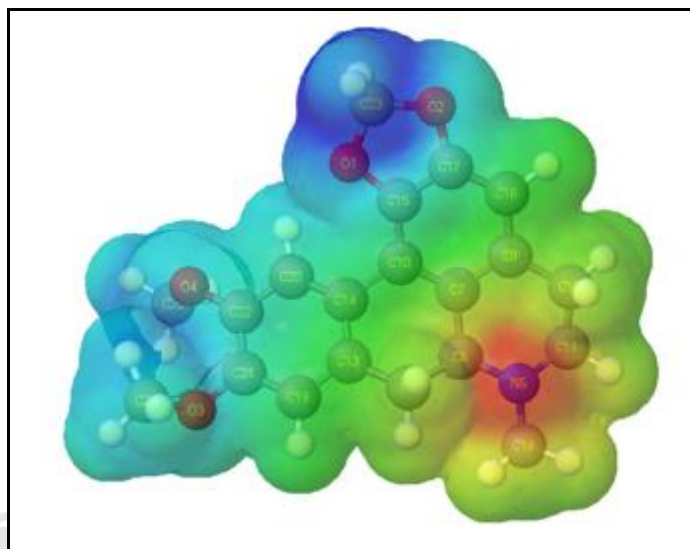
**Tabela 3.** Análise populacional de Mulliken do alcaloide Dicentrina.

<b>0 O: -0,515968</b>	<b>1 O: -0,511744</b>
<b>2 O: -0,511096</b>	3 O: -0,510591
<b>4 N: -0,384160</b>	5 C: -0,002799
<b>6 C: 0,014366</b>	7 C: -0,358034
<b>8 C: 0,098635</b>	9 C: 0,034786
<b>10 C: -0,133354</b>	11 C: -0,332968
<b>12 C: 0,127745</b>	13 C: 0,087595
<b>14 C: 0,207395</b>	15 C: -0,254812
<b>16 C: 0,329943</b>	17 C: -0,301404
<b>18 C: -0,276562</b>	19 C: -0,251151

<b>20 C: 0,320220</b>	21 C: 0,302084
<b>22 C: 0,201849</b>	23 C: -0,212064
<b>24 C: -0,210186</b>	25 H: 0,116298
<b>26 H: 0,160866</b>	27 H: 0,143593
<b>28 H: 0,133235</b>	29 H: 0,114085
<b>30 H: 0,158753</b>	31 H: 0,138588
<b>32 H: 0,133149</b>	33 H: 0,147940
<b>34 H: 0,118509</b>	35 H: 0,154664
<b>36 H: 0,128366</b>	37 H: 0,157039
<b>38 H: 0,155437</b>	39 H: 0,155221
<b>40 H: 0,154621</b>	41 H: 0,143162
<b>42 H: 0,167965</b>	43 H: 0,154189
<b>44 H: 0,142715</b>	45 H: 0,163878

O mapa de superfície do potencial eletrostático (MESP) é uma abordagem interessante, pois nos permite compreender de forma mais ampla, as contribuições eletrostáticas para o processo de interação ligante-receptor, que confere atividade a molécula, sendo um dos descritores mais utilizados (HEHRE, 2003). As regiões cujas superfícies têm potencial eletrostático negativo, delineiam na molécula os locais passíveis de interagir com áreas positivas de outra molécula (receptor). Essas propriedades, podem ser representadas por diferentes cores nas quais distinguem as regiões ricas em elétrons ou deficientes em elétrons numa molécula. Assim, o mapa de superfície do potencial eletrostático de cor vermelha, indica alta densidade eletrônica (potencial negativo) e a cor azul, indica baixa densidade eletrônica (potencial positivo), colorações laranja, amarelo, verde representam valores intermediários de potencial (HEHRE, 2003). Observando o mapa de superfície de potencial eletrostático da Dicentrina (Figura 3), podemos observar uma região nucleofílica, centrada no átomo de nitrogênio (N5) e uma região eletrofílica formada pelos átomos de Hidrogênio (H39 e H40) e Carbono (C23).

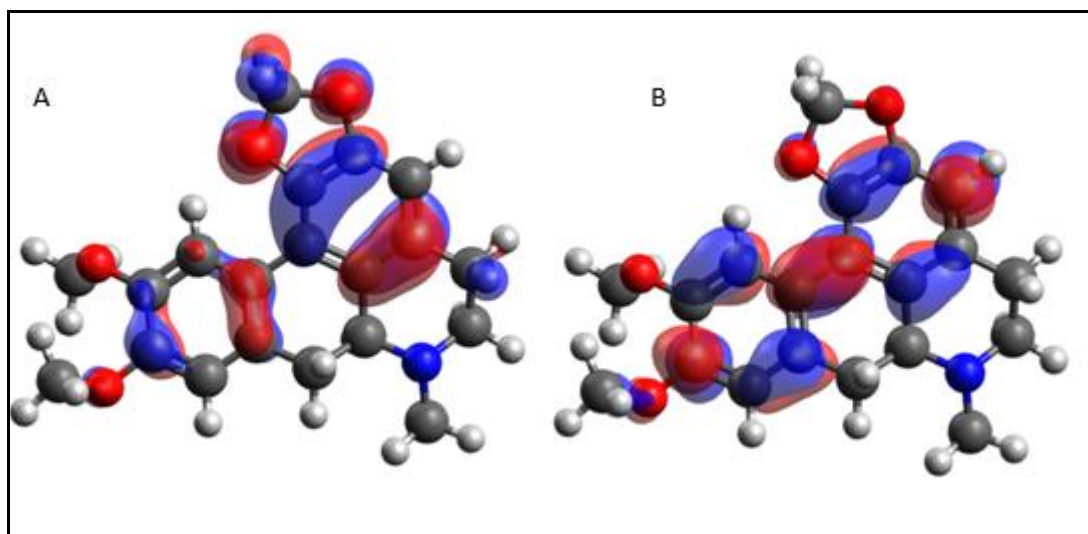
**Figura 3.** Mapa de superfície do potencial eletrostático do alcaloide Dicentrina.



A teoria dos orbitais de fronteira, está baseada no princípio de formação de dois orbitais, ditos moleculares, formados pela sobreposição de orbitais dos reagentes, levando a formação de um orbital, um de maior energia (HOMO - *Highest Occupied Molecular Orbital*) e outro de menor energia (LUMO - *Lowest Unoccupied Molecular Orbital*) (SANT'ANNA, 2009; Marinho e Marinho, 2016). A energia dos orbitais de fronteira (HOMO e LUMO) são descritores químico-quânticos bastante utilizados, que desempenham um papel importante nas reações químicas e na formação de diversos complexos de transferência de cargas (SANT'ANNA, 2002). A energia de HOMO, está diretamente relacionada ao potencial de ionização do composto e caracteriza a capacidade da molécula em realizar ataques nucleofílicos. A energia de LUMO, está diretamente relacionada à afinidade eletrônica, caracterizada pela susceptibilidade do composto em relação a ataques por nucleófilos (GRANT, 1996). Para o alcaloide Dicentrina, o orbital HOMO (Figura 4A), possui distribuição simétrica entre as fases positiva (Azul) e negativa (vermelho), com um valor de energia igual a  $-0.19358 \text{ Eh}$ . Com relação ao LUMO (Figura 4B), também podemos observar uma distribuição simétrica entre as fases, no entanto apresenta um valor de energia igual a  $-0.02313 \text{ Eh}$ .



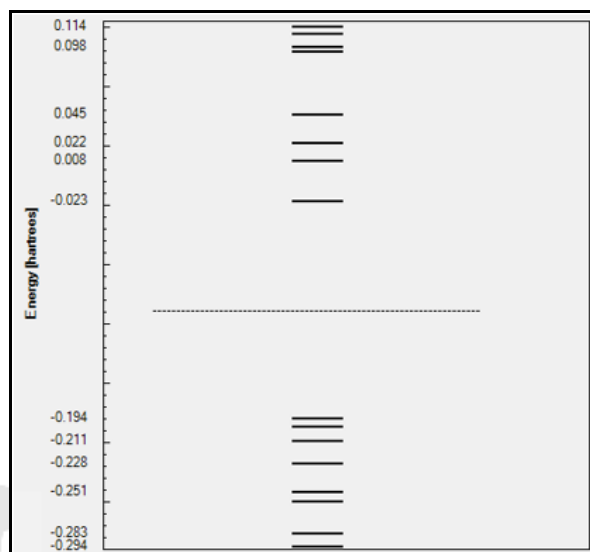
**Figura 4.** Orbital HOMO (A) e LUMO (B) do Alcaloide Dicentrina



O GAP de energia HOMO-LUMO, obtido a partir da diferença entre as energias desses orbitais, é um importante indicador de estabilidade molecular. Alto valor de GAP indica alta estabilidade da molécula, no sentido de baixa reatividade nas reações químicas, enquanto moléculas com baixo valor de GAP são geralmente reativas (ZHANG, 2007).

Utilizando os valores dos orbitais, foi possível obter o diagrama de energia (Figura 5), onde podemos observar a formação do GAP igual a 0,17045 Eh, que pode ser designado com a energia necessária para o primeiro salto quântico, sendo este um importante descritor molecular, para futuros estudos termodinâmicos, relacionados a reatividade da molécula (MARINHO e MARINHO, 2016).

**Figura 5.** Diagrama de energia do alcaloide Dicentrina.



## Conclusão

A teoria do funcional de densidade possibilita de forma rápida, caracterizar estruturalmente e eletronicamente moléculas de interesse biológico como o alcaloide Dicentrina, que após ter sua estrutura submetida a cálculos quânticos, apresentou um conformação estrutural não linear, com energia potencial  $-61304.40894$  eV, energia cinética na ordem de  $30563.93155$  eV e energia total de  $-30740.47739$  eV, sendo possível classificá-la como uma molécula polar ( $0.45172$  Debye), apresentando átomos com diferentes cargas parciais (Carbono  $-0.358034$  a  $0.329943$ ), Hidrogênio ( $0.114085$  a  $0.163878$ ) e Oxigênio ( $-0.511096$  a  $-0.515968$ ). Foi possível também, identificar os sítios nucleofílico (N5) e eletrofílicos (H39, H40, C23) e plotar os orbitais de fronteira (simétricos), apresentando um Gap de  $0,17045$  Eh. O presente trabalho representa uma etapa fundamental para o entendimento do mecanismo de ação e desenvolvimento de novas moléculas (Drug Design), tendo como base farmacofórica, a molécula do alcaloide Dicentrina.

## Referências

- DALY, John William. Thirty years of discovering arthropod alkaloids in amphibian skin. *Journal of natural products*, v. 61, n. 1, p. 162-172, 1998.
- GRANT, G.H.; RICHARDS, W.G.; *Computational Chemistry*. Oxford Science Publications.1996.

GUADAGNINI, P. H.; BRUNS, R. E.; SOUZA, A. A. Cargas atômicas em moléculas. *Química Nova*, v. 19, n. 2, p. 148-155, 1996.

HEHRE, W.J. - *A Guide to Molecular Mechanics and Quantum Chemical Calculations*. Wavefunction, Inc.; 2003.

HENRIQUES, Amélia T. et al. Alcalóides: generalidades e aspectos básicos. *Farmacognosia: da planta ao medicamento*, v. 5, p. 765-792, 2004.

HESSE, Manfred. *Alkaloids: nature's curse or blessing?*. John Wiley & Sons, 2002.

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

LIN, Huei-Fang et al. Dicentrine Analogue-Induced G2/M Arrest and Apoptosis through Inhibition of Topoisomerase II Activity in Human Cancer Cells. *Planta medica*, v. 81, n. 10, p. 830-837, 2015.

MARINHO E. S., MARINHO M. M. A DFT study of synthetic drug topiroxostat: MEP, HOMO, LUMO. *International Journal of Scientific & Engineering Research*, Volume 7, Issue 8, 1264-1270, 2016.

MONTRUCCHIO, P.D. Avaliação da atividade antinociceptiva do extrato e do alcaloide S-(+)-dicentrine extraído de frutos de *ocotea puberula* (lauraceae). UFSM, 2012

MORGON, N. H., & CUSTODIO, R. (1995). Teoria do funcional de densidade. *Química Nova*, 18(1), 44-55.

NEESE, F. The ORCA program system. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*, 2(1), 73-78, 2012.

NOVAES, B. C. S.; SCOTT, L. P. B. Modelagem molecular e Docking de Proteína-Ligante. II Simpósio de Iniciação Científica da Universidade Federal do ABC, Santo André, 2009.

OLIVEIRA, V. B. et al. Atividade biológica e alcalóides indólicos do gênero *Aspidosperma* (Apocynaceae): uma revisão. *Rev Bras Pl Med Botucatu*, v. 11, p. 92-99, 2009.

PELLETIER, S. William (Ed.). *Alkaloids: chemical and biological perspectives*. New York: Pergamon, 1999.

REBOREDO, B. M. Modelagem molecular aplicada ao estudo de ligantes candidatos a fármacos com atividades Antileishmaniais. Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, 2012.

SANT'ANNA, C. 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.

TAIZ, L.; ZEIGER, E. Fisiologia do estresse. Fisiologia vegetal, v. 4, p. 738-772, 2004.

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

YOUNG, David. Computational chemistry: a practical guide for applying techniques to real world problems. John Wiley & Sons, 2004

ZANIN, S.M.W.; LORDELLO, A.L.L. Aphorphine alkaloids in octea species (lauraceae). Quimica nova 30: 92-98, 2008.

ZHANG, G.; MUSGRAVE, C.B.; Comparison of DFT Methods for Molecular Orbital Eigenvalue Calculations, J. Phys. Chem. A, 111, 1554-1561, 2007.

### **AGRADECIMENTOS**

A Universidade Estadual do Ceará (UECE), em especial a Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa (Proppq) pelo apoio a realização deste trabalho.

A Fundação Cearense de Amparo à pesquisa (FUNCAP) e a 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