

UTILIZAÇÃO DO MÉTODO QUÂNTICO PM7 PARA CARACTERIZAÇÃO DO ROTENOIDE DEGUELINA: UM AGENTE CONTRA O *Aedes aegypti*

Marcos Aurélio Campina de Oliveira Filho (1); Márcia Machado Marinho (2); Emmanuel Silva Marinho (3)

1-Universidade Estadual do Ceará, alrelio.agro@gmail.com; 2-Universidade Federal do Ceará, marinho.marcia@gmail.com; 3-Universidade Estadual do Ceará, emmanuel.marinho@uece.br

Resumo do artigo: O *Aedes aegypti* é um vetor de transmissão de diversas doenças, entre elas Dengue, Zika e Chikungunya, arbovíroses emergentes que, por ano afligem mais de 50 milhões de pessoas no mundo. O uso de plantas tóxicas no controle de pragas, vem ganhando um forte espaço na agricultura orgânica, onde podemos destacar os o Timbó-verdadeiro (*Deguelia utilis*) pertencente à família das leguminosas, que apresenta em sua composição a Deguelina, uma rotenona com efeitos larvicidas contra *Aedes aegypti*. Nesse contexto o presente trabalho teve como objetivo utilizar o método quântico semi-empírico *Parametric Method 7*, para caracterizar estrutural e eletronicamente o rotenoide Deguelina. Na primeira etapa da pesquisa, foi utilizado o repositório EPA- *Chemistry Dashboard*® para obter informações sobre as propriedades intrínsecas e estruturais, na segunda etapa foi utilizada a metodologia proposta por Dewar e colaboradores (1985) para otimizar a estrutura e obter parâmetros energéticos, sendo que nessa etapa foi utilizado o software MOPAC 2016, configurado para realizar método semi-empírico *Parametric Method 7*. Na terceira etapa, utilizando os dados gerados no processo de otimização foi plotado o mapa de superfície de Van der Waals, MESP, HOMO e LUMO. Com o processo de otimização foi possível caracterizar energeticamente a Deguelina, obtendo os valores de energia total (-4892.96261 eV), energia eletrônica (-9015.35293 eV), calor de formação (-759.48492 KJ/mol), energia dielétrica (-1.21270 eV) e momento dipolar (4,34728 D). Com relação a conformação estrutural foi obtida uma estrutura não linear, onde se destacam os ângulos de 114° (O1,C12,C15), 114,7° (C10,C8,O1), 119,2°(C16,C9,C7), 120,7°(C7,C9,C14). Utilizando os dados da otimização foi possível identificar através do MESP, os sítios nucleofílicos (O2, O3, O4 e O5) e os sítios eletrofílicos (C26,C27,C28 e C29), e caracterizar os orbitais de fronteira, onde o HOMO, possui forma simétrica entre as fases positivas e negativas, sendo formado pela contribuição dos átomos Carbono (C9,C14,C16,C24 e C25) e Oxigênio (O2,O5,O6 e uma pequena contribuição do O4), apresentando uma energia de -8,2427 eV, o orbital LUMO, também simétrico entre as fase positivas e negativas, foi formado pela contribuição dos átomos de Carbono (C11,C13,C15,C18,C19,C21,C23 e uma pequena contribuição do C22) e Oxigênio(O3 e O4), com um energia no valor de -0,4459 eV. Concluindo que a utilização da métodos quânticos semi-empírico, traz enormes vantagens e benefícios para o entendimento estrutural e eletrônico de sistemas moleculares, pois utilizando o método semi-empírico *Parametric Method 7* foi possível otimizar a estrutura do rotenoide Deguelina, caracterizando sua estrutura tridimensional na conformação mais estável, plotar o MESP, os orbitais de fronteira, e calcular descritores moleculares que ajudam a prever a formação de ligações químicas e as propriedades físicas e químicas do composto. Sendo o presente trabalho uma etapa fundamental para futuros estudos de modificação estrutural, visando compreender o potencial larvicida da Deguelina frente as larvas do *Aedes aegypti*.

Palavras-chave: HOMO, LUMO, Modelagem molecular, MESP, Semi-empírico.

Introdução

O *Aedes aegypti* é um vetor de transmissão de diversas doenças, entre elas Dengue, Zika e Chikungunya, arboviroses emergentes e importante causadoras de doença febril aguda em áreas tropicais, doenças que, por ano afligem mais de 50 milhões de pessoas no mundo. No caso da Chikungunya, ocasiona aumento de manifestações neurológicas (encefalite, mielite, meningite, síndrome de Guillain-Barré e má formações congênitas, como microcefalia) (PUCCIONI-SOHLER et al., 2017). Em média, cada mosquito vive em torno de 30 dias e a fêmea chega a colocar entre 150 e 200 ovos. Se forem postos por uma fêmea contaminada pelo vírus da dengue, ao completarem seu ciclo evolutivo, transmitirão a doença (OBENAUER et al., 2017).

O uso de plantas tóxicas no controle de pragas, vem ganhando um forte espaço na agricultura orgânica, com os timbós, que tem seu uso relatado na cultura indígena e cabocla. Dentre esses timbós, o Timbó-verdadeiro (*Deguelia utilis*) pertencente à família das leguminosas, apresenta em sua composição dois importantes rotenóides (isolados principalmente de suas raízes) a Rotenona e a Deguelina, sendo altamente tóxicos contra vários insetos além de apresentarem importantes atividades biológicas como a anticarcinogênica (FANG e CASIDA, 1999; ARIAS, 2000). Os rotenóides pertencem à classe dos isoflavonoides, comumente encontradas em leguminosas, pertencentes aos gêneros *Derris e Lonchocarpus*, apresentam efeitos ictiotóxico e inseticida (SIDDIQUI et al, 2004, CHENG et al, 2008). A Deguelina é um rotenona isolada da *Mundulea sericea* (Leguminosae) com efeitos larvicidas contra *Aedes aegypti* (GARCEZ et al., 2013).

Atualmente com o fomento nos recursos computacionais, a modelagem molecular vem sendo utilizada para o entendimento de mecanismos reacionais e desenvolvimento de novas moléculas. Baseada na união de técnicas computacionais e métodos teóricos (mecânica molecular ou métodos quânticos), possibilitam de forma rápida caracterizar sistemas moleculares complexos, sendo um fomento para o melhoramento e/ou desenvolvimento de novas moléculas (análogos teóricos) (MORGON e COUTINHO, 2007).

Nesse contexto o presente trabalho teve como objetivo utilizar o método quântico semi-empírico *Parametric Method 7*, para caracterizar estrutural e eletronicamente o rotenoide Deguelina, sendo o presente trabalho uma etapa fundamental para futuros estudos de modificação estrutural, visando compreender o potencial larvicida da Deguelina frente as larvas do *Aedes aegypti*.

Metodologia

Para o desenvolvimento deste trabalho foram utilizados softwares de acesso gratuito, baseados no Sistema Operacional Microsoft Windows 10®, utilizando um computador Dell *Inspiron* processador intel® Core™ i7-4510U, com 16,00 Gb de RAM, 2GB AMD Radeon® *video card*.

Na primeira etapa, foi realizada uma busca no repositório da *United States Environmental Protection Agency (EPA- Chemistry Dashboard®)* (<https://comptox.epa.gov/dashboard/>), utilizando o descritor *Deguelin*, onde foram coletadas informações sobre as propriedades intrínsecas (massa molar, massa monoisotópica, fórmula molecular), identificadores estruturais (nome oficial (IUPAC), InChIKey), propriedades químicas. Na segunda etapa foi utilizada a metodologia proposta por Dewar e colaboradores (1985) para otimizar a estrutura e obter parâmetros energéticos (energia total, energia nuclear, energia eletrônica, energia dos orbitais moleculares de fronteiras, calor de formação) sendo que, nesta etapa foi utilizado o *software Molecular Orbital Package (MOPAC2016)*, Versão 16.111W (STEWART, 2016), configurado para realizar método semi-empírico *Parametric Method 7 (PM7)*(STEWART,2013), usando a aproximação de Hartree-Fock (HF) (método de campo autoconsistente) para função de onda, no vácuo, considerando a molécula no estado fundamental. Na terceira etapa, utilizando os dados gerados no processo de otimização foi plotado o mapa de superfície de Van der Waals, mapa de superfície de potencial eletrostático (MESP - *molecular electrostatic surface potential*), HOMO e LUMO.

Resultados

O repositório EPA- *Chemistry Dashboard®*, pertence a agencia norte americana de proteção ambiental, onde estão disponibilizadas informações sobre substâncias que possuem impacto sobre o meio ambiente. Com relação a Deguelina, foi possível obter sua formula estrutural (figura 1), InChIKey (ORDAZKGHNSRHTD-UXHICEINSA-N), nome oficial ((7*aS*,13*aS*) - 9,10-Dimethoxy-3,3-dimethyl-13,13*a*-dihydro-3*H*-[1]benzopyrano[3,4-*b*]pyrano[2,3-*h*][1]benzopyran-7(7*aH*) - one), sua fórmula molecular (C₂₃H₂₂O₆), massa molar (394,423 g/mol), massa monoisotópica (394,141638 g/mol).

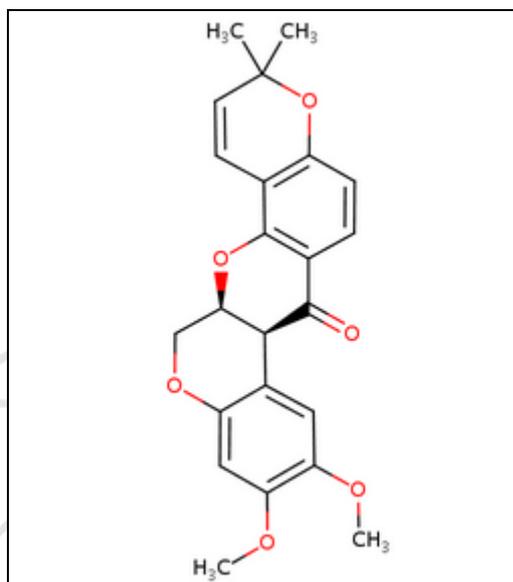


Figura 1. Fórmula estrutural da Deguelina

Fonte: repositório EPA- *Chemistry Dashboard*®.

Outros dados importantes são fornecidos no repositório EPA- *Chemistry Dashboard*®, como os descritores (preditos), de solubilidade em água ($1,57e-05$ mol/L), o coeficiente de partição LogP (4,19), que auxiliam no entendimento do comportamento da molécula em solução (tabela 1).

Tabela 1. Propriedades químicas (preditas) para a Deguelina

<i>Propriedade</i>	<i>médio</i>	<i>mediana</i>	<i>variação</i>	<i>unidade</i>
<i>LogP (Octanol/água)</i>	4,19	4,19	2,86 a 5,03	-
<i>Solubilidade em água</i>	$1,57e-05$	0,0000157	2,46e-06 to 4.02e-05	mol/L
<i>Ponto de inflamação</i>	245	245	-	°C
<i>Ponto de fusão</i>	189	189	166 a 213	°C
<i>Ponto de ebulição</i>	448	448	305 a 560	°C
<i>Pressão de Vapor</i>	$1,68e-07$	$1,68E-07$	$1,41e-12$ a $5.04e-07$	mmHg
<i>LogKoa: Octanol/Ar</i>	11,7	11,7	-	-
<i>Henry's Law</i>	$4,67e-08$	$4,67E-08$	-	atm- m ³ /mole

Fonte: Repositório EPA- *Chemistry Dashboard*®.

Com relação a conformação estrutural, o repositório não tem obrigatoriedade de disponibilizar as estruturas termodinamicamente mais estáveis, ou seja, em uma conformação de menor

energia (SANT'ANNA,2009), sendo necessário a realização de uma simulação matemática de minimização de energia, onde ocorre uma variação de distancias e ângulos, até obtenção de um estado estacionário de energia, sendo esta simulação baseada em cálculos quânticos (semi-empíricos, *ab initio* ou DFT). Os cálculos quânticos a nível semi-empirico, levam em suas rotinas dados experimentais, diminuído assim a necessidade de grandes recursos de processamento (SANT'ANNA, 2009). O *Parametric Method 7* (PM7) (STEWART, 2013) apresenta um aumento significativo de precisão, devido a mudanças feitas nas aproximações e introdução de dados de referência de proxy representando interações não covalentes, levando a uma redução de erros nas geometrias PM7 na ordem de 30% quando comparado ao seu antecessor PM6 (MARTÍN-RAMOS et al., 2015). Quando submetida a modelagem molecular a nível quântico semi-empírico, utilizando o *parametric model 7* a molécula da Deguelina, após 402 ciclos de cálculos, apresentou um valor estacionário de energia total na ordem de -4892.96261 eV, energia eletrônica no valor de -9015.35293 eV (*point group C1*), calor de formação de -759.48492 KJ/mol. Com relação a conformação estrutural foi obtida uma estrutura não linear, onde se destacam os ângulos de 114° (O1,C12,C15), 114,7° (C10,C8,O1), 119,2°(C16,C9,C7), 120.7°(C7,C9,C14) (Figura 1A), inferindo que um dos fatores que podem ter influenciado essa torsão angular, está nas distâncias entre o átomo de Oxigênio (O1) e os átomos de Hidrogênio (H30, H31 E H 36), que estão a um distância que varia de 1,99 a 2,31Å, destacando também a distância de 2,06Å entre o O2 e H33 (Figura 1 B), que indicam a possibilidade de formação de ligação de Hidrogênio intramolecular, destacando que durante o processo de otimização geométrica, não houve a formação de frequências vibracionais imaginárias.

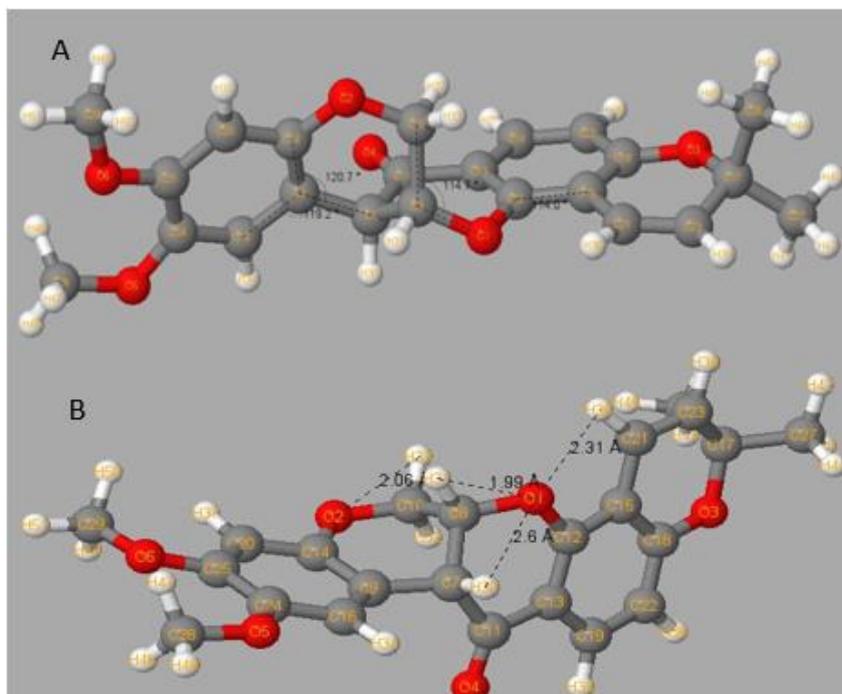


Figura 2. Estrutural conformaciona do Deguelina, destacando os ângulos (A) e as possíveis interações de Hidrogenio intramolecular (B)

O processo de modelagem molecular, fornece além das informações sobre a conectividade dos átomos (comprimento e ângulos de ligação), dados para a análise da distribuição de cargas na molecular, como o momento dipolar (μ), que está diretamente relacionada à distribuição de cargas elétricas nas moléculas (polarização), motivada pela diferença de eletronegatividade dos átomos na molécula (KOTZ, TREICHEL, TOWNSEND, 2009), influenciando em várias propriedade da moléculas (pontos de fusão, ebulição e a solubilidade em diferentes solventes), pois quanto maior o momento dipolar, maior a solubilidade em substâncias polares, e maiores os pontos de fusão e ebulição (ATKINS e JONES,2009). A molécula da Deguelina, apresentou uma energia dielétrica na ordem de $-1,21270$ eV com momento dipolar no valor de $4,34728$ D (*point group* C1), onde podemos observar, na figura 3, sua representação vetorial, com sentido da carga positiva para a carga negativa, sendo a intensidade proporcional ao acúmulo de cargas positivas e negativas,

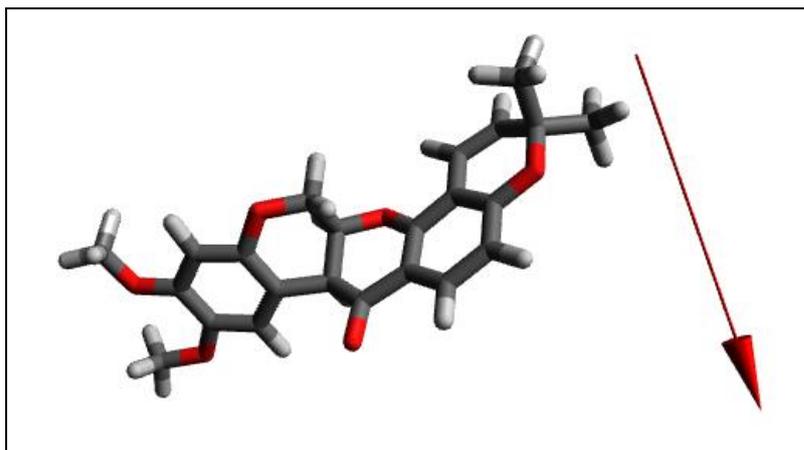


Figura 3. Representação do vetorial de momento dipolar da Deguelina

Utilizando uma grade de pontos detectados em diferentes camadas, construídas como uma sobreposição de esferas do mapa de superfície de Van Der Waals (Figura 4) em cada átomo em torno da molécula, podemos plotar o mapa de superfície de potencial eletrostático (MESP) que está relacionado com o trabalho para transportar uma carga unitária positiva do infinito até um determinado ponto do espaço, a qual estes potenciais eletrostáticos são representados por mapas tridimensionais, empregados com propósito de compreender a contribuição eletrostática na superfície molecular através de diferenças de cores, por meio de recursos computacionais a partir da modelagem molecular (SANT'ANNA, 2009), permitindo prever os possíveis sítios de ligações eletrostáticas (nucleofílico e eletrofílico) entre as moléculas biológicas e seus respectivos receptores (FERREIRA; ARROIO, 2011; LIMA et al., 2015). Ao observar o MESP da Deguelina podemos inferir uns sítios nucleofílicos centrados nos átomos de Oxigênio (O2, O3, O4 E O5) e os possíveis sítios eletrofílicos nos grupamentos metila (C26, C27, C28 e C29) (Figura 5).

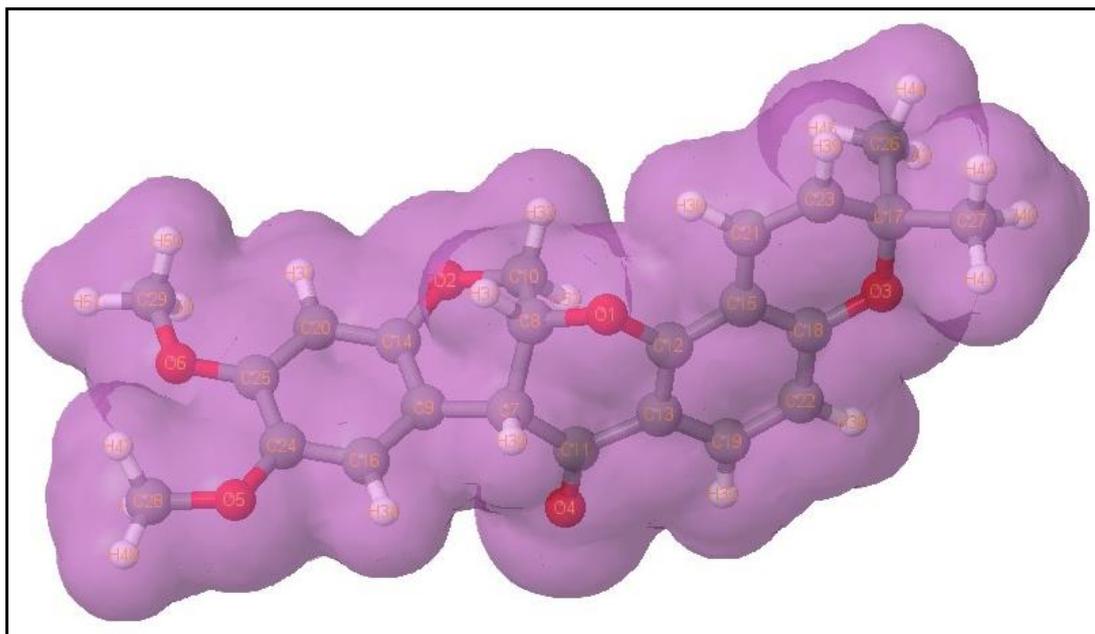


Figura 4. Mapa de superfície de Van de Waals da Deguelina

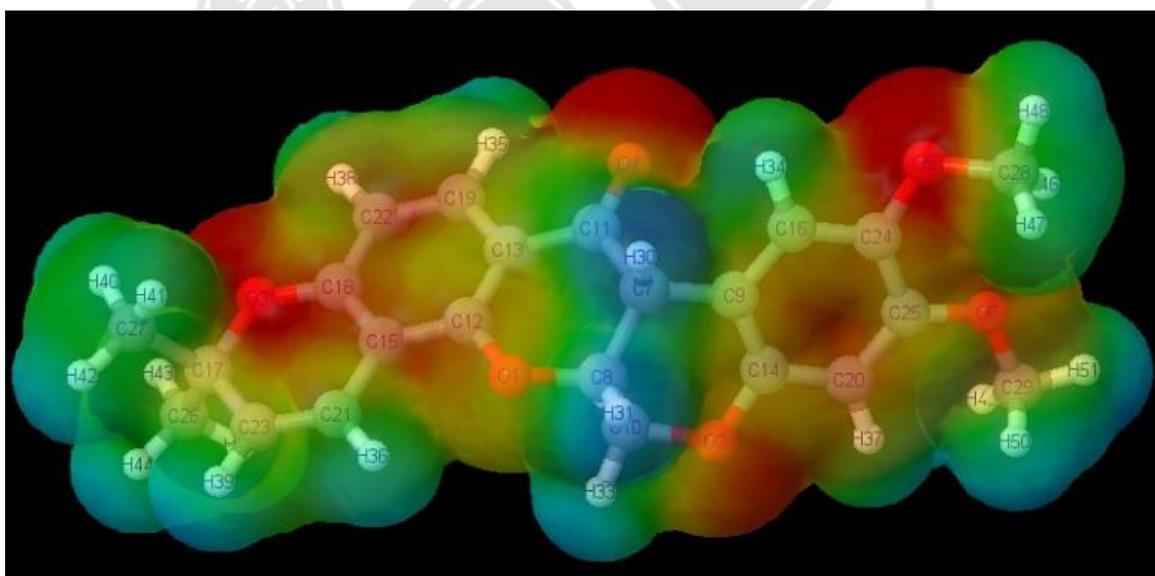


Figura 5. Mapa de superfície de potencial eletrostático da Deguelina

Com relação a reatividade química os orbitais de fronteira, HOMO (*Highest Occupied Molecular Orbital*) e LUMO (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*), assumem um papel fundamental, para o entendimento do mecanismo, pois os valores energéticos desses orbitais, estão diretamente relacionados aos sítios reativos em reações de oxidação e redução, pois o orbital LUMO fornece indícios sobre os sítios de redução de uma molécula, pois este orbital é responsável pela entrada de elétrons na molécula e o orbital HOMO fornece resultados sobre a tendência de um composto formar um cátion, pois é deste orbital que o elétron seria retirado em uma reação de oxidação, ou seja quanto mais positiva maior a

tendência a oxidação (SUFFREDINI, et al., 2005). A molécula da Deguelina, apresentou 16 orbitais (7 orbitais ocupados e 9 orbitais ocupados), sendo os orbitais de fronteiras, identificados como orbital 9 (HOMO) e orbital 10 (LUMO). O orbital HOMO, possui forma simétrica entre as fases positivas e negativas, sendo formado pela contribuição dos átomos Carbono (C9, C14, C16, C24 E C25) e Oxigênio (O2, O5, O6 e uma pequena contribuição do O4), apresentando uma energia de -8,2427 eV (Figura 6A) . O orbital LUMO, também simétrico entre as fases positivas e negativas, foi formado pela contribuição dos átomos de Carbono (C11, C13, C15, C18, C19, C21, C23 e uma pequena contribuição do C22) e Oxigênio (O3 e O4), com uma energia no valor de -0,4459 eV (Figura 6A).

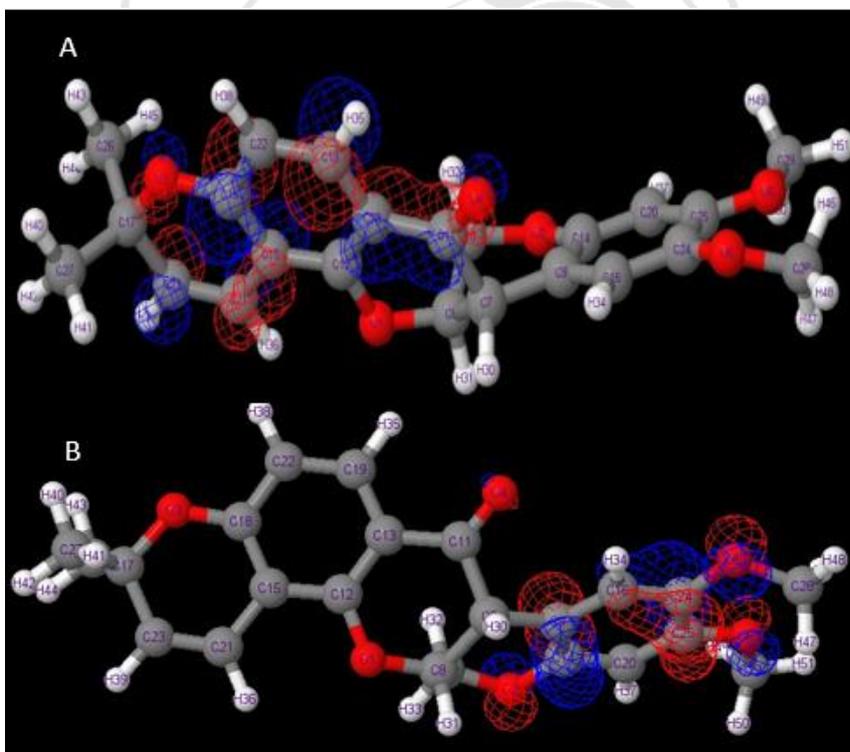


Figura 6. Orbitais de Fronteira HOMO(A) e LUMO (B) da Deguelina.

CONCLUSÃO

A utilização da métodos quânticos semi-empírico, traz enormes vantagens e benefícios para o entendimento estrutural e eletrônico de sistemas moleculares, pois utilizando o método semi-empírico *Parametric Method 7* foi possível otimizar a estrutura do rotenoide Deguelina, caracterizando sua estrutura tridimensional na conformação mais estável, plotar o mapa de superfície de potencial eletrostático, os orbitais de fronteira, e calcular descritores moleculares que ajudam a prever a formação de ligações químicas e as propriedades físicas e químicas do

composto. Sendo o presente trabalho uma etapa fundamental para futuros estudos de modificação estrutural, visando compreender o potencial larvicida da Deguelina frente as larvas do *Aedes aegypti*.

Referências

ARIAS, BT Alvarez. Ichthyotoxic plants used in Spain. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 73, n. 3, p. 505-512, 2000

ATKINS, P. Shriver and Atkins' inorganic chemistry. Oxford University Press, USA, 2010.

CHENG, Sen-Sung et al. Larvicidal activity of tectoquinone isolated from red heartwood-type *Cryptomeria japonica* against two mosquito species. **Bioresource technology**, v. 99, n. 9, p. 3617-3622, 2008.

DEWAR, Michael JS et al. Development and use of quantum mechanical molecular models. 76. AM1: a new general purpose quantum mechanical molecular model. *Journal of the American Chemical Society*, v. 107, n. 13, p. 3902-3909, 1985.

FANG, Nianbai; CASIDA, John E. Cubé resin insecticide: identification and biological activity of 29 rotenoid constituents. *Journal of agricultural and food chemistry*, v. 47, n. 5, p. 2130-2136, 1999.

FERREIRA, Celeste; ARROIO, Agnaldo; REZENDE, D. de B. Uso de modelagem molecular no estudo dos conceitos de nucleofilicidade e basicidade. **Quim. Nova**, v. 34, n. 9, p. 1661-1665, 2011.

GARCEZ, Walmir Silva et al. Substâncias de origem vegetal com atividade larvicida contra *Aedes aegypti*. **Revista Virtual de Química**, v. 5, n. 3, p. 363-393, 2013.

KOTZ, J. C.; TREICHEL, P.; TOWNSEND, J. R. Bonding and Molecular Structure. **Chemistry and chemical reactivity**, v. 7, 2009.

LIMA, A.R.; LIMA, L. M.; MARINHO, M.M.; PINHEIRO, J.A.; MARINHO, E.S. Análise estudo in silico do fármaco fotoquímico terapêutico psoraleno e seus análogos teóricos. Publicado nos anais XXI Encontro de Iniciação a pesquisa Universidade de Fortaleza, 2015.

MARTÍN-RAMOS, Pablo et al. Synthesis, structure, theoretical studies and luminescent properties of a ternary erbium (III) complex with acetylacetone 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.

OBENAUER, Julie et al. Including Human Population Characteristics in Ecological Niche Models for *Aedes aegypti* when Modeling Projected Disease Risk due to Climate Change. 2017.

PUCCIONI-SOHLER, Marzia et al. Dengue infection in the nervous system: lessons learned for Zika and Chikungunya. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 75, n. 2, p. 123-126, 2017.

SANTANNA, Carlos Mauricio R. et al. Métodos de modelagem molecular para estudo e planejamento de compostos bioativos: Uma introdução. *Revista Virtual de Química*, v. 1, n. 1, p. 49-57, 2009.

SIDDIQUI, Bina Shaheen et al. New insecticidal amides from petroleum ether extract of dried *Piper nigrum* L. whole fruits. *Chemical and pharmaceutical bulletin*, v. 52, n. 11, p. 1349-1352, 2004.

SUFFREDINI, Hugo B. et al. Electrochemical behavior of nicotine studied by voltammetric techniques at boron-doped diamond electrodes. **Analytical letters**, v. 38, n. 10, p. 1587-1599, 2005.

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

STEWART, James JP. Optimization of parameters for semiempirical methods VI: more modifications to the NDDO approximations and re-optimization of parameters. *Journal of molecular modeling*, v. 19, n. 1, p. 1-32, 2013.

TOZZI, ANA MG DE AZEVEDO. The identity of Timbó-verdadeiro: *Deguelia utilis* (AC Sm.) AMG Azevedo (Leguminosae--Papilionoideae). **Revista Brasileira de Biologia**, v. 58, n. 3, p. 511-516, 1998.

U.S. Environmental Protection Agency. Chemistry Dashboard. <https://comptox.epa.gov/dashboard/DTXSID10200231> (accessed September 09, 2017), Deguelin.

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.

