

**COMPARAÇÃO ENTRE FUNCIONAIS DE DENSIDADE NO ESTUDO DE PROPRIEDADES ELETRÔNICAS DE DERIVADOS DA ARTEMISININA****Victor H. S. C. Batista<sup>a</sup>, Ana C. Granato<sup>b</sup> e Wagner F. D. Angelotti<sup>a,\*</sup>**<sup>a</sup>Departamento de Matemática Aplicada, Instituto de Ciências Tecnológicas e Exatas, Universidade Federal do Triângulo Mineiro, 38064-200 Uberaba – MG, Brasil<sup>b</sup>Departamento de Engenharia Química, Instituto de Ciências Tecnológicas e Exatas, Universidade Federal do Triângulo Mineiro, 38064-200 Uberaba – MG, Brasil

Recebido em 02/09/2015; aceito em 04/11/2015; publicado na web em 26/02/2016

COMPARISON OF DENSITY FUNCTIONAL IN THE STUDY OF ELECTRONIC PROPERTIES OF ARTEMISININ DERIVATIVES. The present paper demonstrates the application of functional GGA hybrids, with long-range corrections, for the calculation of the electronic properties of artemisinin and two of its derivatives - artemether e artesunate. Due to the relatively large amount of data obtained, the statistical method of Principal Component Analysis was employed. The functionals of the WB97 family are observed to be the most appropriate for the determining of reactivity indexes, which are the principal descriptors that, probably, are associated with the antimalarial and anticancer properties of this group of molecules. In addition, it was also observed that all the functionals obtained satisfactorily describe the geometric properties of the studied.

Keywords: electronic structure; DFT; artemisinin; cancer.

**INTRODUÇÃO**

Discorrer sobre os aspectos da Mecânica Quântica e não conseguir aplicá-los a sistemas de interesse tecnológico/biológico, por exemplo, pode torná-la uma teoria exótica e, inicialmente, sem utilidade. A principal barreira é que a equação de Schrödinger<sup>1</sup> que descreve tais sistemas não possui, a não ser para sistemas simples e bem específicos, solução analítica, sendo necessário recorrer a métodos aproximados de solução.

Para o caso eletrônico da equação, o método de Hartree-Fock (HF)<sup>2,3</sup> é um dos mais conhecidos. Inicialmente, o método HF resolvia numericamente sistemas atômicos ou moleculares com poucos elétrons, não sendo viável para sistemas maiores. Uma alternativa inicialmente proposta por Slater, e depois formalizada por Roothaan,<sup>4</sup> foi expandir a parte espacial dos spin-orbitais moleculares em termos de um número finito de funções conhecidas, chamadas de funções de base,<sup>5</sup> o que reduziu a solução das equações íntegro-diferenciais acopladas de HF a um problema de álgebra matricial conhecido como método HF-Roothaan (HFR – *Hartree-Fock-Roothaan*).<sup>6,7</sup>

Várias funções de base podem ser usadas no método HFR para cálculos atômicos e moleculares. As funções tipo Slater (STFs – *Slater Type Functions*) foram utilizadas com sucesso em cálculos atômicos.<sup>8,9</sup> Boys, em 1950, propôs o uso de funções tipo Gaussianas (GTFs – *Gaussian Type Functions*) em cálculos moleculares que possuem mais de um núcleo, facilitando a solução das integrais.<sup>10</sup> Por não levar em conta a correlação eletrônica, os métodos HF são utilizados como ponto de partida em relação aos demais métodos *ab initio* como, por exemplo, os métodos de Interação de Configuração (CI – *Configuration Interaction*)<sup>11</sup> e a Teoria de Perturbação de Muitos Corpos (MBPT – *Many Body Perturbation Theory*).<sup>12</sup> Uma classe alternativa a estes métodos, baseada na densidade eletrônica e originada na década de 60, é a Teoria do Funcional de Densidade (DFT – *Density Functional Theory*).<sup>13-15</sup> De forma geral, o tempo computacional para cálculos DFT é da mesma ordem de cálculos HF, permitindo, assim, que sistemas de porte médio a grande possam

ser estudados e, além disso, incluem efeitos de correlação eletrônica, tornando-o um interessante e importante aliado na obtenção de propriedades eletrônicas de átomos, moléculas e sólidos em seu estado fundamental.<sup>4,13</sup>

No método DFT, a energia de um sistema eletrônico pode ser descrita em termos da densidade de probabilidade eletrônica total,  $\rho$ .<sup>16,17</sup> Para um sistema de N elétrons,  $\rho(\vec{r})$  representa a densidade eletrônica total em um ponto  $\vec{r}$  do espaço. A energia eletrônica, E, é um funcional desta densidade, representada como  $E[\rho]$ , no sentido de que para uma dada função  $\rho(\vec{r})$  existe uma única energia correspondente.<sup>13</sup> Embora teoricamente exato, o método possui determinadas características como, por exemplo, parâmetros otimizados e/ou empíricos em seus diversos funcionais propostos, que tornam seu uso “limitado e restrito” à escolha do sistema em estudo.<sup>18-21</sup> Em outras palavras, o funcional de densidade escolhido está “parametrizado” para determinados sistemas, o que pode contribuir para uma descrição não satisfatória de certas propriedades do mesmo como, por exemplo, descrever sistemas fracamente ligados (ligações de hidrogênio).

De posse de métodos teóricos e computacionais capazes de descrever sistemas cada vez maiores, uma importante aplicação em que a Mecânica Quântica pode ser uma grande aliada é a descoberta de novos fármacos. Antes de serem colocados no mercado, novos medicamentos são exaustivamente testados, demandando bastante tempo para tal, pois é preciso considerar desde o trabalho “bruto” com estudos de plantas, por exemplo, no laboratório, separação do composto, até os testes clínicos. Tais estudos são caros e, muitas vezes, estes compostos são descartados, pois não possuem o efeito desejado ou possuem diversos efeitos colaterais.

Uma possibilidade de diminuir o tempo e barateá-lo é fazer uso de estudos computacionais na tentativa de prever diversas propriedades que desvendem os caminhos de reação, a ação biológica, dentre outras interações moleculares. Neste cenário, é um fato a dificuldade em prever tratamentos para novas doenças ou, simplesmente, tratar de forma mais eficiente doenças bem conhecidas, e muitas vezes negligenciadas, tais como a malária.

O problema mais crítico para o tratamento da malária é o desenvolvimento de resistência a compostos antimaláricos quinolínicos

\*e-mail: angelotti@icte.ufm.edu.br

clássicos, tais como a cloroquina. A partir de um programa de descoberta de novos fármacos realizado por químicos chineses na década de 1970 (Projeto 523), forneceu-se um dos antimaláricos mais potentes e eficazes até hoje, a artemisinina. A artemisinina e seus derivados são eficazes não só contra linhagens multi-resistentes de *P. falciparum*, mas tem ampla especificidade contra o ciclo de vida do *Plasmodium*.<sup>22</sup> Representando uma nova classe de agentes antimaláricos, a artemisinina (Figura 1) é uma lactona sesquiterpeno trioxano cuja ponte endoperóxido é essencial para a atividade antimalárica.

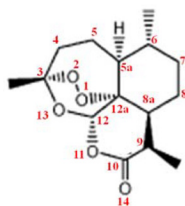


Figura 1. Estrutura química da artemisinina

Um dos mecanismos de ação (Modelo Peróxido Aberto) sugere que a abertura do anel é impulsionada pela protonação do peróxido ou pela complexação do  $Fe^{2+}$  (Figura 2). Supõe-se que o ferro atue como

ácido de Lewis para facilitar a forma iônica, ao invés de bioativação radicalar das artemisininas. Além disso, também se sugere que o oxigênio não peróxido desempenha o papel de facilitar a abertura do anel peróxido para gerar o hidroperóxido aberto. O átomo de oxigênio fornece a estabilização da carga positiva e, de acordo com a Teoria do Estado de Transição, reduz a energia necessária para abertura do anel. A clivagem heterolítica da ponte endoperóxido e a subsequente captura de água conduzem à formação de um hidroperóxido insaturado 6, capaz de alterar irreversivelmente resíduos de proteínas por oxidação direta. A degradação do hidroperóxido 6 produz um radical hidroxila, uma espécie que pode subsequentemente oxidar os resíduos de aminoácidos-alvo. Para apoiar esta teoria, a artemisinina demonstrou mediar a N-oxidação de derivados de alquilaminas terciárias por meio da intermediação da forma aberta do anel peróxido da artemisinina. Este mecanismo alternativo pode ter o potencial para produzir uma série de espécies reativas de oxigênio que podem ter implicações para a atividade antimalárica desses compostos.<sup>22</sup>

Os derivados da artemisininas também foram investigados quanto aos seus efeitos anti-proliferativos contra uma vasta gama de linhagens de câncer. O promissor perfil *in vitro* de vários análogos semi-sintéticos levou os compostos à estudos clínicos mais adequados.<sup>22</sup> Outros aspectos sobre estudos experimentais e teóricos, além

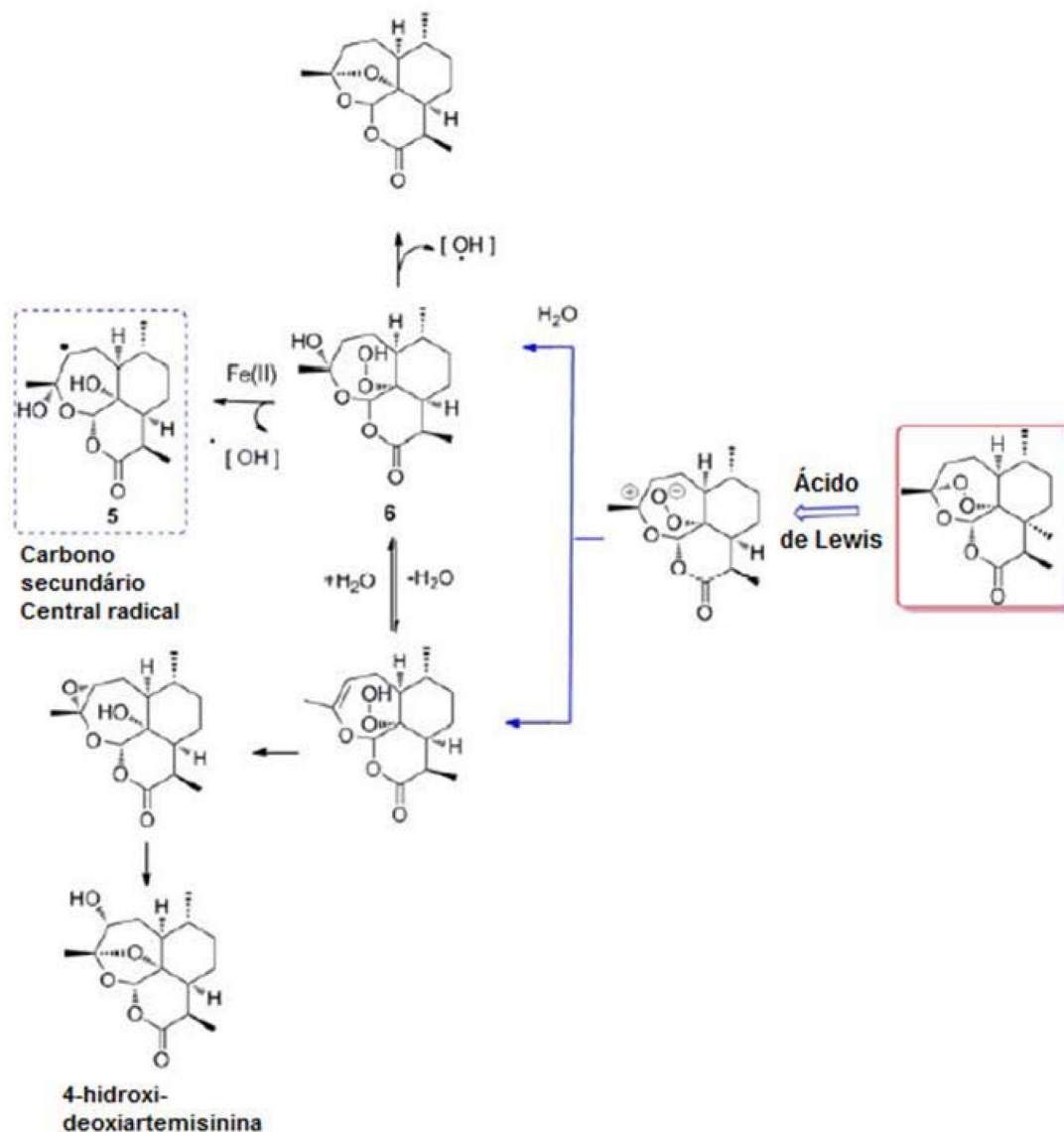
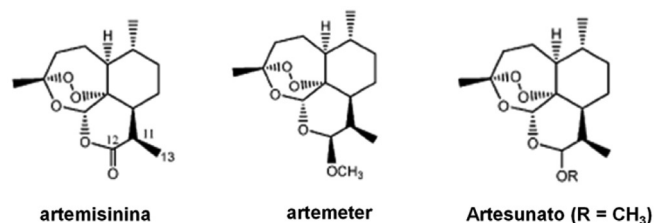


Figura 2. Bioativação da artemisinina pelo modelo Peróxido Aberto

de discussões levando-se em consideração os dois estudos, sobre a artemisinina e alguns de seus derivados (Figura 3) podem ser encontrados em outros importantes artigos científicos.<sup>23-28</sup>



**Figura 3.** Estrutura da artemisinina e de alguns de seus derivados utilizados neste estudo

Desta forma, este trabalho teve como objetivo principal comparar o desempenho dos diversos funcionais de densidade do formalismo DFT, disponíveis no software The General Atomic and Molecular Electronic Structure System (GAMESS),<sup>29</sup> que faz uso de código aberto (software livre), utilizando a artemisinina e alguns de seus derivados (Figura 3) como estudo de caso, na obtenção de propriedades eletrônicas destes compostos. De forma geral, a estrutura dos compostos abordados nesse estudo é de porte médio, sendo, assim, o DFT uma boa escolha para a solução aproximada da equação eletrônica de Schrödinger, já que computacionalmente é menos dispendioso quando comparado a outros como Coupled Cluster<sup>30</sup> e Interação de Configurações e, também, mais eficiente quando comparado ao HF, já que leva em consideração a correlação eletrônica. Especificamente, tem-se o interesse em calcular as propriedades eletrônicas e, conseqüentemente, os índices de reatividade, da artemisinina e alguns de seus derivados, realizar um estudo estatístico via o método multivariado Análise de Componentes Principais<sup>31-34</sup> para a interpretação conjunta dos vários dados obtidos e verificar o funcional, ou grupo de funcionais, mais indicado para o cálculo destas propriedades para os mesmos.

## METODOLOGIA

O estudo foi baseado em:

1. Inicialmente foram escolhidas as moléculas de artemisinina, artemeter e artesunato (Figura 3) como estudo de caso, devido as suas semelhanças estruturais, como, por exemplo, o sistema policíclico e a ligação endoperóxido, além da importância biológica;
2. Em seguida as moléculas foram construídas e visualizadas utilizando-se o software Avogadro,<sup>35</sup> no qual é realizada uma pré-otimização das estruturas por meio de métodos semi-empíricos;
3. Posteriormente, estudou-se, preliminarmente, a otimização destas estruturas no software GAMESS utilizando-se o método Hartree-Fock com várias funções de base, desde a base STO-3G até o conjunto quártuplo zeta;
4. Com isso, realizou-se a otimização das mesmas utilizando o software GAMESS com o método DFT e os funcionais disponíveis no software para cada composto e, conseqüentemente, foram calculadas suas propriedades eletrônicas. Seguindo a sugestão de Narendrapurapu *et al.*<sup>18</sup> sobre conjuntos de base para cálculos DFT, o conjunto de base do tipo Double zeta foi utilizado para o cálculo das propriedades eletrônicas das estruturas, já que os valores obtidos para as propriedades são, de forma geral, competitivos quando comparados aos obtidos pelos conjuntos de base mais sofisticados, porém, com custo computacional muito inferior. As propriedades eletrônicas consideradas como variáveis foram: geométricas (distância de ligação, ângulos e ângulos diedros

entre os átomos), além de índices de reatividade (dureza, maciez, GAP, HOMO, LUMO e potencial químico), perfazendo um total de 24 variáveis (Quadro 1) para as moléculas de artemisinina, artemeter e artesunato. Quanto aos parâmetros geométricos e reativos, suas importâncias estão fundamentadas em artigos de trabalhos teóricos e experimentais.<sup>36-38</sup> Já a importância das moléculas está na ação comprovada como agente antimalária e, mais recentemente, anticâncer.<sup>39</sup>

**Quadro 1.** Identificação das propriedades eletrônicas (variáveis)

Propriedades	Tipo	Significado
HOMO	Índice de reatividade <sup>a</sup>	Orbital molecular ocupado de mais alta energia
LUMO		Orbital molecular não ocupado de mais baixa energia
GAP		Energia para retirar um elétron de um estado para outro
$\eta$		Dureza
$\mu$		Potencial Químico
S		Maciez
$r_1$	Distância de Ligação <sup>b</sup>	Distância de ligação entre O <sub>1</sub> e O <sub>2</sub>
$r_2$		Distância de ligação entre O <sub>2</sub> e C <sub>3</sub>
$r_3$		Distância de ligação entre C <sub>3</sub> e O <sub>13</sub>
$r_4$		Distância de ligação entre O <sub>13</sub> e C <sub>12</sub>
$r_5$		Distância de ligação entre C <sub>12</sub> e C <sub>12a</sub>
$r_6$		Distância de ligação entre O <sub>1</sub> e C <sub>12a</sub>
$a_1$	Ângulo de ligação <sup>c</sup>	Ângulo entre O <sub>2</sub> O <sub>1</sub> C <sub>3</sub>
$a_2$		Ângulo entre O <sub>2</sub> C <sub>3</sub> O <sub>13</sub>
$a_3$		Ângulo entre C <sub>3</sub> O <sub>13</sub> C <sub>12</sub>
$a_4$		Ângulo entre O <sub>13</sub> C <sub>12</sub> C <sub>12a</sub>
$a_5$		Ângulo entre C <sub>12</sub> C <sub>12a</sub> O <sub>1</sub>
$a_6$		Ângulo entre C <sub>12a</sub> O <sub>1</sub> O <sub>2</sub>
$d_1$	Ângulo diedro (torsão) <sup>c</sup>	Ângulo diedro entre O <sub>1</sub> O <sub>2</sub> C <sub>3</sub> O <sub>13</sub>
$d_2$		Ângulo diedro entre O <sub>2</sub> C <sub>3</sub> O <sub>13</sub> C <sub>12</sub>
$d_3$		Ângulo diedro entre C <sub>3</sub> O <sub>13</sub> C <sub>12</sub> C <sub>12a</sub>
$d_4$		Ângulo diedro entre O <sub>13</sub> C <sub>12</sub> C <sub>12a</sub> O <sub>1</sub>
$d_5$		Ângulo diedro entre C <sub>12</sub> C <sub>12a</sub> O <sub>1</sub> O <sub>2</sub>
$d_6$		Ângulo diedro entre C <sub>12a</sub> O <sub>1</sub> O <sub>2</sub> C <sub>3</sub>

<sup>a</sup>A unidade utilizada é o elétron-Volt (eV). <sup>b</sup>A unidade utilizada é o angstrom (Å). <sup>c</sup>A unidade utilizada é o grau (°).

5. Por último, foi feita uma análise estatística (Análise de Componentes Principais), utilizando o software livre R,<sup>40</sup> dos resultados encontrados, a fim de verificar qual funcional ou grupo de funcionais (similaridade entre eles) fornece uma descrição mais precisa das propriedades eletrônicas dos compostos estudados.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

No cálculo das propriedades foram testados todos os funcionais de troca e correlação disponíveis no programa GAMESS, porém apenas 17 funcionais convergiram para a estrutura de menor energia. Os valores calculados para as propriedades de índices de reatividade e geométricas da artemisinina, do artemeter e do artesunato se encontram, respectivamente, nas Tabelas 1S, 2S e 3S (vide Material Suplementar).

Segundo o Teorema de Koopmans, a Energia de Ionização, ou Potencial de Ionização, de uma molécula, dentro da aproximação de orbital molecular congelado, é dada simplesmente como a energia do HOMO. Similarmente, a Afinidade Eletrônica de uma molécula neutra é dada pela energia do LUMO,<sup>5</sup> ou seja,  $\epsilon_{\text{HOMO}} = \text{HOMO} =$

Energia de Ionização ou Potencial de Ionização e  $\epsilon_{\text{LUMO}} = \text{LUMO} = \text{Afinidade Eletrônica}$ .

Entretanto, sabe-se que apenas dentro do formalismo Hartree-Fock é possível estimar-se a Energia de Ionização dentro do Teorema de Koopmans.<sup>4</sup> Assim sendo, para sistemas com número não inteiro de elétrons, isto é, número fracionário, formalmente o Potencial de Ionização e a Afinidade Eletrônica são obtidos a partir das energias dos orbitais moleculares de Kohn-Sham. Na prática trata-se de uma aproximação, tendo em vista que não é conhecido o funcional de troca-correlação exato.

Baseando-se na Teoria do Funcional da Densidade (DFT), várias propriedades importantes, tais como o índice de dureza ( $\eta$ ), o potencial químico ( $\mu$ ), o índice de maciez (S), o índice de eletronegatividade ( $\chi$ ) e o índice de eletrofilicidade ( $\omega$ ) são definidos, respectivamente, pelas expressões abaixo<sup>41</sup>

$$\eta = \frac{1}{2} (\epsilon_{\text{LUMO}} - \epsilon_{\text{HOMO}}) \quad (1)$$

$$\mu = \frac{1}{2} (\epsilon_{\text{HOMO}} + \epsilon_{\text{LUMO}}) \quad (2)$$

$$S = 1/\eta \quad (3)$$

$$\chi = -\mu \quad (4)$$

$$\omega = \mu^2/2\eta \quad (5)$$

Levando-se em consideração o mecanismo de ação, o Ferro atua como um ácido de Lewis, isto é, recebendo um par de elétrons.<sup>22</sup> Assim sendo, os funcionais de densidades foram analisados pelas propriedades LUMO e  $\omega$ , que são descritores quânticos que mostram o poder em receber pares de elétrons por uma molécula (Tabela 1S, Material Suplementar). Dessa forma, para a artemisinina, levando-se em conta a energia do LUMO e a  $\omega$ , apenas os funcionais B3LYP, B3P86, B3PW91, B97, B97-1, B98 e X3LYP descreveram satisfatoriamente essas propriedades, pois a partir desses cálculos é que foram obtidos os maiores valores de afinidade eletrônica ( $A_E = -\epsilon_{\text{LUMO}}$ ) e de eletrofilicidade  $\omega$ . Para o artemeter, somente os funcionais B3LYP, B3P86, B3PW91, B97 e X3LYP forneceram uma descrição apropriada para essas propriedades. Já para o artesunato, os funcionais B3LYP, B3P86, B3PW91, B97, B97-1, B97-2, B97-3, B98, PBE0 e X3LYP descreveram satisfatoriamente tais propriedades. Com relação às propriedades geométricas, todos os funcionais descrevem apropriadamente essas propriedades para o caso das três moléculas.

Um fator impeditivo de uma comparação mais aprofundada está na dificuldade de encontrar dados experimentais para estas e também outras moléculas derivadas da artemisinina. Mesmo assim, parte da informação experimental/teórica para parâmetros geométricos pode ser encontrada nos trabalhos de Santos *et al.*<sup>37,38</sup> para a artemisinina, que estão alocadas na última linha da Tabela 1S (vide Material Suplementar). Deste modo, faz-se necessária uma forma mais adequada para lidar com um volume relativamente grande de informações (neste caso, são os valores calculados) desta natureza. A técnica empregada com tal propósito foi a Análise de Componentes Principais.

Os resultados obtidos a partir desta análise estão contidos nas Tabelas de 4S a 8S para a artemisinina, de 9S a 13S para o artemeter e de 14S a 18S para o artesunato (vide Material Suplementar). Como os dados possuem unidades de medida diferentes, estes foram auto-escalados via matriz de correlação.<sup>31</sup>

As Tabelas 4S, 9S e 14S (vide Material Suplementar) apresentam a estatística descritiva para a artemisinina, artemeter e artesunato, respectivamente. O coeficiente de variação dos dados em questão, dado pela razão entre o desvio padrão e a média, indicou variabilidade alta para os parâmetros de reatividade e baixo para os geométricos, significando, especificamente, que os dados são não homogêneos para o caso reativo.

A observação das Tabelas 5S, 10S e 15S (vide Material Suplementar) mostram a correlação entre as propriedades eletrônicas. É possível encontrar diversas amostras correlacionadas, como, por exemplo, na Tabela 5S, considerando (valor absoluto) os valores acima de 0,75 como referenciais, o orbital HOMO está correlacionado com as propriedades LUMO, GAP,  $\eta$ , S,  $r_1$ ,  $r_3$ ,  $a_2$ ,  $d_3$  e  $d_4$ , isto é, o HOMO está relacionado a todos os parâmetros reativos, exceto o potencial químico, e apenas a cinco geométricos, sendo que os átomos de oxigênio têm um papel fundamental nesta última relação. O mesmo aspecto é verificado para o orbital LUMO e as demais variáveis de reatividade em relação às geométricas citadas e vice-versa.

A mesma discussão orientada às Tabelas 10S e 15S (vide Material Suplementar) identifica um padrão para as correlações entre as variáveis, exceto pela substituição do HOMO pelo potencial químico, a inclusão de  $a_4$  e  $d_2$ , no lugar de  $d_3$  e  $d_4$ , respectivamente, para a molécula artemeter; para o artesunato são os mesmos parâmetros de reatividade da artemisinina, além de  $r_1$ ,  $r_3$ ,  $a_2$ ,  $a_4$ ,  $d_1$ ,  $d_5$  e  $d_6$ . Em outras palavras, as propriedades de reatividade LUMO, GAP, dureza e maciez, somadas às propriedades geométricas  $r_1$ ,  $r_3$  e  $a_2$ , formam o grupo de variáveis comuns entre tais moléculas.

Um resultado importante da análise de Componentes Principais está no fato de que as três primeiras componentes explicam quase 90% da variabilidade dos dados para os três casos, conforme as Tabelas 6S, 11S e 16S (vide Material Suplementar). Especificamente, a componente 1 (CPrin1) explica mais da metade desta variabilidade, que somada à componente 2 (CPrin2) fica em torno de 80%. Neste ponto, como grande parte das informações é explicada por estas duas componentes, as Figuras de 6 a 10 ajudam a explicitar as Tabelas 7S, 12S e 17S (vide Material Suplementar) sobre os autovetores correspondentes aos autovalores das respectivas moléculas artemisinina, artemeter e artesunato, e a entender melhor o significado deste fato.

Os autovalores obtidos para CPrin1 e CPrin2 em relação aos funcionais de densidade e propriedades eletrônicas da artemisinina, artemeter e artesunato são, respectivamente, (13,18; 5,49), (13,78; 5,03) e (13,29; 4,73). Como a ideia central de Componentes Principais é reduzir a dimensionalidade das variáveis do estudo, eliminar sobreposições destas variáveis e escolher a forma mais representativa dos dados a partir de combinações lineares das variáveis originais, além de considerar que somente algumas variáveis são importantes à representatividade dos dados, foram utilizados os valores obtidos para o coeficiente de Pearson, que mede a “força” da correlação das variáveis, como critério de seleção das mesmas, sendo os valores próximos (e acima) de 0,8, dados nas Tabelas 8S, 13S e 18S (vide Material Suplementar), respectivamente, os mais significativos. Logo, as componentes são dadas pelas seguintes combinações lineares:

$$\begin{cases} \text{CPrin1} = (0,2633)\text{HOMO} - (0,2592)\text{LUMO} - \\ - (0,2617)\text{GAP} - (0,2617)\eta + (0,2564)\text{S} + \\ + (0,2627)r_1 + (0,2542)r_3 + (0,2371)r_6 + \\ + (0,2514)a_2 + (0,2281)d_3 - (0,2630)d_4 \\ \text{CPrin2} = (-0,3645)a_3 - (0,4005)a_6 - (0,3566)d_1 \end{cases} \quad (6)$$

$$\begin{cases} \text{CPrin1} = (-0,2421)\text{LUMO} - (0,2470)\text{GAP} - (0,2469)\eta - \\ - (0,2359)\mu + (0,2454)\text{S} + (0,2608)r_1 + (0,2564)r_3 + \\ + (0,2347)r_4 + (0,2378)r_6 + (0,2546)a_2 + \\ + (0,2550)a_4 + (0,2487)d_2 \\ \text{CPrin2} = (0,4113)a_6 + (0,4330)d_1 \end{cases} \quad (7)$$

$$\begin{cases} \text{CPrin1} = (0,2533)\text{HOMO} - (0,2466)\text{LUMO} - \\ - (0,2507)\text{GAP} - (0,2507)\eta + (0,2532)\text{S} + (0,2619)r_1 + \\ + (0,251)r_3 + (0,2382)r_6 + (0,2447)a_2 + (0,2531)a_4 + \\ + (0,2355)d_5 - (0,2332)d_6 \\ \text{CPrin2} = (-0,3640)a_1 + (0,3670)a_3 - (0,4095)a_6 \end{cases} \quad (8)$$

A representação destas equações, de forma completa, pode ser visualizada via gráfico das variáveis (propriedades eletrônicas) no plano fatorial formado por CPrin2 versus CPrin1, identificadas pelas Figuras 4, 5 e 6 da artemisinina, artemeter e artesunato, exatamente nesta ordem. Parte das coordenadas foi deixada de lado, ou seja, apenas a coordenada do HOMO referente a componente um está descrita, pois não acrescenta muita informação para a segunda componente, e assim, sucessivamente, para as demais propriedades.

Por fim, as Figuras 7, 8 e 9 mostram o comportamento (*scores*) de todos os funcionais em relação às duas componentes principais (CPrin2 x CPrin1) para a artemisinina, artemeter e artesunato, respectivamente, levando-se em consideração as propriedades eletrônicas.

Foi possível verificar nestas três (3) últimas figuras que, de forma geral, a componente principal CPrin1 opõe o grupo de funcionais WB97, WB97X e WB97X-D (que possuem *scores* moderados a

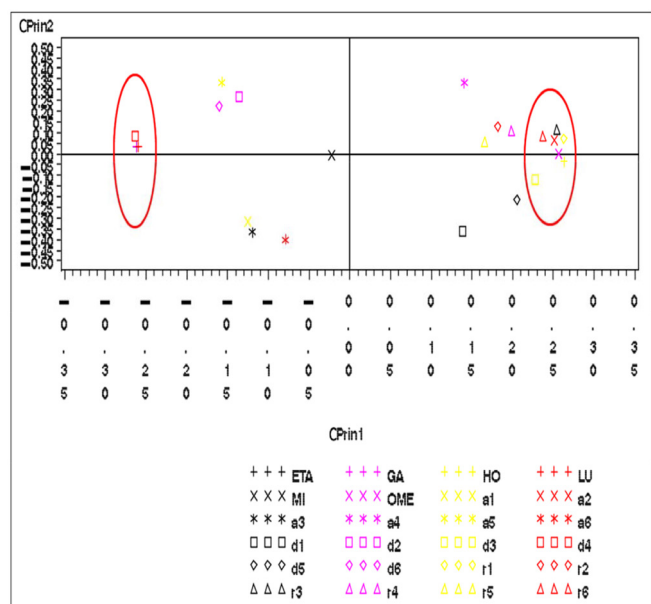


Figura 4. Gráfico das variáveis eletrônicas da artemisinina no primeiro plano fatorial (CPrin2 x CPrin1)

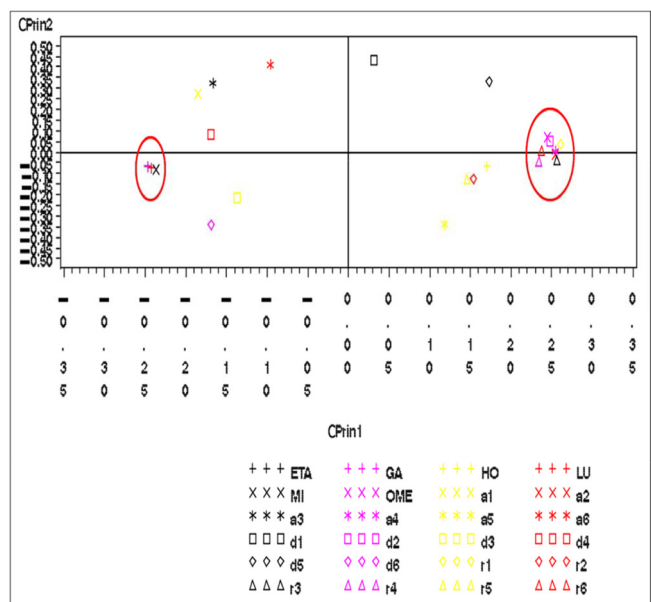


Figura 5. Gráfico das variáveis eletrônicas do artemeter no primeiro plano fatorial (CPrin2 x CPrin1)

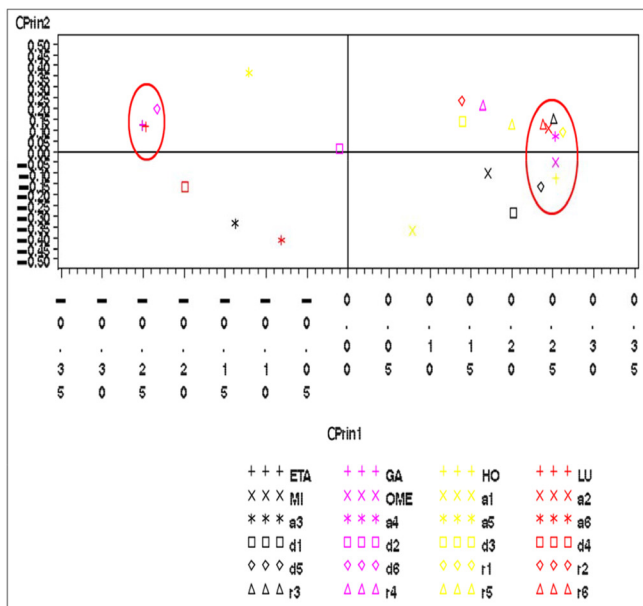


Figura 6. Gráfico das variáveis eletrônicas do artesunato no primeiro plano fatorial (CPrin2 x CPrin1)

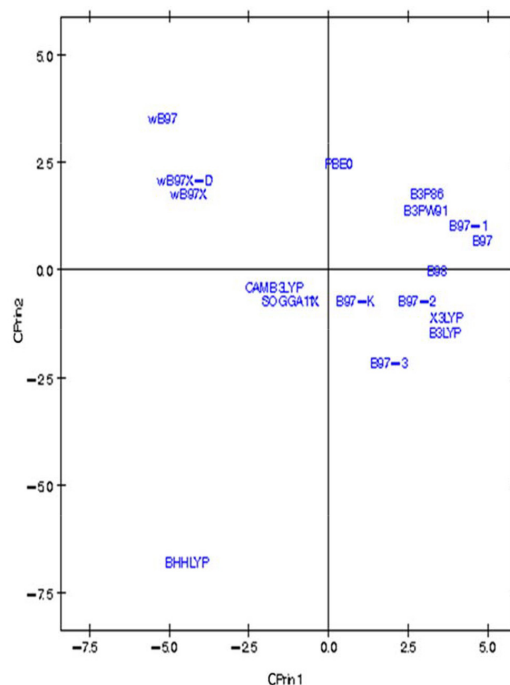


Figura 7. Gráfico dos dezessete funcionais de densidade relativos à artemisinina no primeiro plano fatorial (CPrin2 x CPrin1)

altos e negativos, relacionando este fato às variáveis LUMO, GAP e  $\eta$  mostradas nas equações 6, 7 e 8, ou ainda nas Figuras 4, 5 e 6) aos demais funcionais, como, por exemplo, B3LYP, X3LYP, a família de funcionais B97, destacando, assim, as variáveis HOMO, S,  $r_1$ ,  $r_3$  e  $a_2$  para este grupo. Tal oposição evidencia o fato de que, enquanto os funcionais WB97, WB97X e WB97X-D descrevem de maneira satisfatória propriedades de índices de reatividade (LUMO, GAP e  $\eta$ ), os funcionais B3LYP, X3LYP e a família de funcionais B97 descrevem melhor propriedades, em sua maioria geométricas, embora descreva também o orbital HOMO e S, que são parâmetros reativos.

O fato dos funcionais CAMB3LYP, SOGGA11X e B97-K estarem localizados próximos à origem do plano fatorial indica que apresentam valores médios para todas as propriedades, não descrevendo de

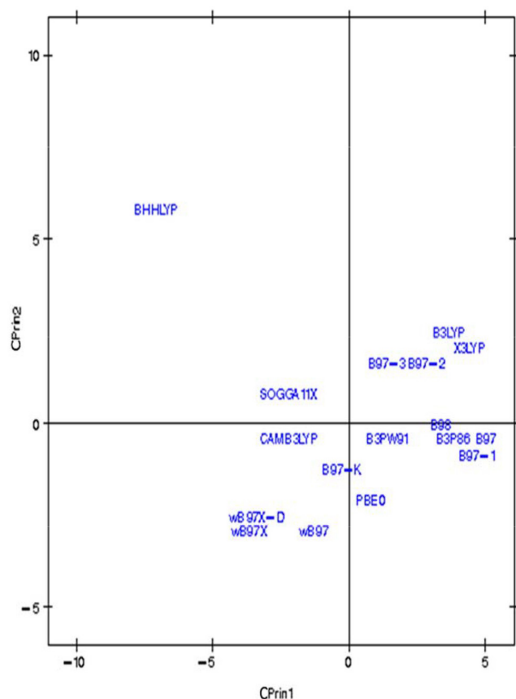


Figura 8. Gráfico dos dezessete funcionais de densidade relativos ao artemeter no primeiro plano fatorial (CPrin2 x CPrin1)

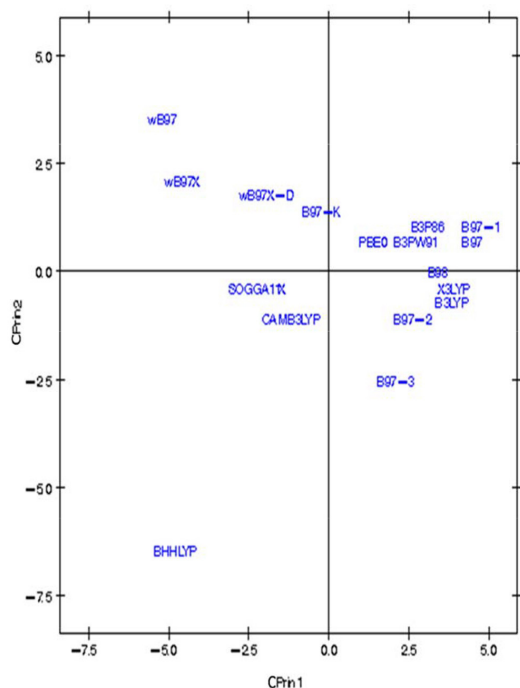


Figura 9. Gráfico dos dezessete funcionais de densidade relativos ao artesunato no primeiro plano fatorial (CPrin2 x CPrin1)

maneira destacada nenhuma delas. A variabilidade dos dados para estes funcionais talvez seja explicada pelo acréscimo de uma terceira ou mais componentes, porém, optou-se trabalhar somente com duas componentes a fim de reduzir a dimensionalidade do estudo.

Já o funcional BHHLYP, diferentemente do exposto no início da discussão, está basicamente correlacionado com as propriedades  $a_3$  e  $a_6$  que descrevem os ângulos de ligação entre  $C_3O_{13}C_{12}$  e  $C_{12a}O_2$ , não tendo, a princípio, nenhuma participação efetiva no mecanismo de reação antimalárica e, provavelmente, anticâncer.

## CONCLUSÃO

Segundo os cálculos realizados, vários funcionais descreveram satisfatoriamente as propriedades de índices de reatividade e todos descreveram satisfatoriamente as propriedades geométricas das moléculas estudadas. Além disso, a Análise de Componentes Principais teve sucesso em discriminar os grupos de funcionais segundo as propriedades que descrevem os índices de reatividade e os parâmetros geométricos.

Os funcionais WB97, WB97X e WB97X-D forneceram uma descrição satisfatória à maioria dos índices de reatividade, principais descritores que, provavelmente, estão associados ao mecanismo de ação antimalárica e anticâncer, além das outras propriedades eletrônicas, sendo, portanto, um bom indicativo de método para descrever tais propriedades para este grupo de moléculas.

Como sugestão para trabalhos futuros indica-se a Análise de Cluster para estender a visualização dos resultados por meio de dendrogramas e a utilização de bases polarizadas para os cálculos das propriedades eletrônicas, desde que a base tenha um tamanho compatível com um custo computacional não muito dispendioso. Além disso, diferentes propriedades eletrônicas poderiam ser usadas como parâmetros (variáveis), das quais citamos modos vibracionais, momentos de dipolo, etc.

Por fim, o estudo da artemisinina e alguns de seus derivados não expõe, provavelmente, o gigantesco leque de moléculas que também podem ou possuem atividade anticancerígena, porém, este protocolo pode ser de enorme valia, já que poucos estudos mostram este tipo de apontamento.

## REFERÊNCIAS

- Schrödinger, E.; *Phys. Rev.* **1926**, *28*, 1049.
- Hartree, D.; *Proc. Cambridge Philos. Soc.* **1928**, *24*, 89.
- Fock, V. A.; *Z. Physik* **1930**, *61*, 126.
- Morgon, N. H.; Coutinho, K.; *Métodos de Química Teórica e Modelagem Molecular*, Editora Livraria da Física: São Paulo, 2007.
- Jensen, F.; *Introduction to Computational Chemistry*, 2<sup>th</sup> ed., John Wiley & Sons: West Sussex, 2007.
- Roothaan, C. C. J.; *Rev. Mod. Phys.* **1951**, *23*, 69.
- Roothaan, C. C. J.; *Rev. Mod. Phys.* **1960**, *32*, 179.
- Arruda, P. M.; *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal do Espírito Santo, Brasil, 2009.
- Clementi, E.; Roetti, C.; *At. Data Nucl. Data Tables* **1974**, *14*, 177.
- Boys, S. F.; *Proc. R. Soc. London Ser. A* **1950**, *200*, 542.
- Shavitt, I.; *Mod. Theor. Chem.* **1977**, *3*, 189.
- Krishnan, R.; Frisch, M. J.; Pople, J. A.; *J. Chem. Phys.* **1980**, *72*, 4244.
- Parr, R. G.; Yang, W.; *Density-functional Theory of Atoms and Molecules*, Oxford University Press: New York, 1989.
- Hohenberg, P.; Kohn, W.; *Phys. Rev.* **1964**, *136*, B864.
- Kohn, W.; Sham, L. J.; *Phys. Rev.* **1965**, *140*, A1133.
- Vianna, J. D. M.; Canuto, S.; Fazzio, A.; *Teoria Quântica de Moléculas e Sólidos*, Livraria da Física: São Paulo, 2004.
- Ziegler, T.; *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 651.
- Narendrapurapu, B. S.; Richardson, N. A.; Copan, A. V.; Estep, M. L.; Yang, Z.; Schaefer, H. F.; *J. Chem. Theory Comput.* **2013**, *9*, 2930.
- Kozuch, S.; Martin, J. M. L.; *J. Chem. Theory Comput.* **2013**, *9*, 1918.
- Li, W.; Walther, C. F. J.; Kuc, A.; Heine, T.; *J. Chem. Theory Comput.* **2013**, *9*, 2950.
- Krykunov, M.; Ziegler, T.; *J. Chem. Theory Comput.* **2013**, *9*, 2761.
- O'Neill, P. M.; Barton, V. E.; Bard, S. A.; *Molecules* **2010**, *15*, 1705.
- Chaturvedi, D.; Goswami, A.; Saikia, P. P.; Barua, N. C.; Rao, P. G.; *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 435.
- Lai, H. C.; Singh, N. P.; Sasaki, T.; *Invest. New Drugs* **2013**, *31*, 230.

25. Vieira J. B.; Braga, F. S.; Lobato, C. C.; Santos, C. F.; Costa, J. S.; Bittencourt, J. A. H. M.; Brasil, D. S. B.; Silva, J. O.; Hage-Melim, L. I. S.; Macêdo, W. J. C.; Carvalho, J. C. T.; Santos, C. B. R.; *Molecules* **2014**, *19*, 10670.
26. Ferreira J. E. V.; Figueiredo, A. F.; Barbosa, J. P.; Pinheiro, J. C.; Em *Chemometrics in Practical Applications*; Varmuza K., ed.; In Tech, 2012, cap. 8.
27. Barbosa, J. P.; Ferreira, J. E. V.; Figueiredo, A. F.; Almeida, R. C. O.; Silva, O. P. P.; Carvalho, J. R. C.; da Cristino, M. G. G.; Pinheiro, J. C.; Vieira, J. L. F.; Serra, R. T. A.; *J. Serb. Chem. Soc.* **2011**, *76*, 1263.
28. Aghaei, M.; Ashtiani, H. A.; *J. Pharm.* **2012**, *2*, 49.
29. Schmidt, M. W.; Baldrige, K. K.; Boatz, J. A.; Elbert, S. T.; Gordon, M. S.; Jensen, J. J.; Koseki, S.; Matsunaga, N.; Nguyen, K. A.; Su, S.; Windus, T. L.; Dupuis, M.; Montgomery, J. A.; *J. Comp. Chem.* **1993**, *14*, 1347.
30. Bartlett, R. J.; *Ann. Rev. Phys. Chem.* **1981**, *32*, 359.
31. Mingoti, S. A.; *Análise de Dados através de Métodos de Estatística Multivariada: uma Abordagem Aplicada*, Editora UFMG: Belo Horizonte, 2007.
32. Ferreira, M. M. C.; Antunes, A. M.; Melgo, M. S.; Volpe, P. L. O.; *Quim. Nova* **1999**, *22*, 724.
33. Bruns, R. E.; Faigle, J. F. G.; *Quim. Nova* **1985**, *8*, 84.
34. Neto, B. B.; Scarmínio, I. S.; Bruns, R. E.; *Quim. Nova* **2006**, *29*, 1401.
35. Hanwell, M. D.; Curtis, D. E.; Lonie, D. C.; Vandermeersch, T.; Zurek, E.; Hutchison, G. R.; *J. Cheminf.* **2012**, *4*, 1.
36. Lisgarten, J. N.; Potter, B. S.; Bantuzeko, C.; Palmer, R. A.; *J. Chem. Crystallogr.* **1998**, *28*, 539.
37. Santos, C. B. R.; Vieira, J. B.; Lobato, C. C.; Hage-Melim, L. I. S.; Souto, R. N. P.; Lima, C. S.; Costa, E. V. M.; Brasil, D. S. B.; Macêdo, W. J. C.; Carvalho, J. C. T.; *Comput. Mol. Biosci.* **2013**, *3*, 66.
38. Santos, C. B. R.; Vieira, J. B.; Lobato, C. C.; Hage-Melim, L. I. S.; Souto, R. N. P.; Lima, C. S.; Costa, E. V. M.; Brasil, D. S. B.; Macêdo, W. J. C.; Carvalho, J. C. T.; *Molecules* **2014**, *19*, 367.
39. Woerdenbag, H. J.; Moskal, T. A.; Pras, N.; Malingré, T. M.; El-Feraly, F. S.; Kampinga, H. H.; Konings, A. W. T.; *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 849.
40. R CORE TEAM.; *R: a Language and Environment for Statistical Computing*; R Foundation for Statistical Computing, Austria, 2013.
41. Thanikaivelan, P.; Subramanian, V.; Rao, J. R.; Nair, B. U.; *Chem. Phys. Lett.* **2000**, *323*, 59.