

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA MECÂNICA

ESTUDO DO POTENCIAL CARCINOGÊNICO DE POLUENTES UTILIZANDO
SIMULAÇÃO MOLECULAR

por

Michelle Guimarães Salgueiro

Dissertação para obtenção do Título de
Mestre em Engenharia

Porto Alegre, abril de 2003

ESTUDO DO POTENCIAL CARCINOGENÉTICO DE POLUENTES UTILIZANDO
SIMULAÇÃO MOLECULAR

por

Michelle Guimarães Salgueiro
Engenheiro Químico

Dissertação submetida ao Corpo Docente do Programa de Pós-Graduação em Engenharia Mecânica, PROMEC, da Escola de Engenharia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como parte dos requisitos necessários para a obtenção do Título de

Mestre em Engenharia

Área de Concentração: Fenômenos de Transporte

Orientador: Prof. Dr. Jorge Zabadal

Aprovada por:

Prof. Dr. Marco Túllio de Vilhena – UFRGS – Instituto de Matemática

Prof. Dr. Paolo R. Livotto – UFRGS – Instituto de Química

Prof. Dr. Volnei Borges – UFRGS – Departamento de Engenharia Nuclear

Prof. Dr. Jun Sérgio Ono Fonseca
Coordenador do PROMEC

Porto Alegre, 10 de abril de 2003

RESUMO

Substâncias carcinogênicas são diariamente lançadas no meio ambiente, tanto na atmosfera quanto em corpos hídricos. Estas são capazes de ligar-se a proteínas constituintes de tecidos vivos produzindo um carcinoma, cuja probabilidade de formação depende da afinidade do poluente com os grupos funcionais presentes nos substratos protéicos. Contudo, os mecanismos pelos quais ocorre a formação do carcinoma não estão totalmente esclarecidos.

Alguns modelos baseados em propriedades moleculares foram formulados na tentativa de prever quais serão os mecanismos, compostos intermediários e produtos finais de reação. Porém, esses modelos apresentam sérias limitações por não levarem em conta a dinâmica do processo reativo. Para que se possa estimar os mecanismos, é preciso detectar a formação ou ruptura de ligações ao longo do tempo, o que torna necessário utilizar modelos transientes.

O presente trabalho apresenta um modelo que resolve a equação de Schrödinger dependente do tempo para verificar qual o mecanismo de reação entre uma substância carcinogênica e um aminoácido. A simulação do cenário transiente proposto requer um baixo tempo de processamento e possibilita uma fácil interpretação dos resultados obtidos.

ABSTRACT

STUDYING OF THE CARCINOGENIC POWER OF POLLUTANTS USING MOLECULAR SIMULATION

Carcinogenic compounds are often disposed to the atmosphere and water bodies. These substances can be combined with proteins which constitutes living tissues by producing a carcinoma, whose probability of arising depends on the chemical affinity between the pollutant and functional groups which characterizes the protein substratum. However, the reaction mechanisms governing this process are still not entirely elucidated.

In order to determine these reaction mechanisms as well as the corresponding intermediate compounds and final products a number of models based on the molecular properties of the reactants were formulated. Nevertheless, these methods do not take into account the reaction dynamics involved. This feature constitutes a serious limitation for practical purposes, once the prediction of reaction mechanisms consists in the detection of formation and breaking of chemical bonds along the time, a task which requires the use of unsteady models.

In this work a new method for depict reaction mechanisms is proposed. The method employs a closed-form solution for the time dependent Schrödinger equation to evaluate the time evolution of the total wave function and the corresponding potential along chemical reactions. The proposed method is applied to simulate reactions between polycyclic aromatic hydrocarbons and aminoacids, in the order to estimate the most probable mechanisms involved in carcinogenic synthesis.

ÍNDICE

	Pág.
1. Introdução.....	1
2. As Funções de Onda dos Reatantes.....	5
2.1 Solução Local para a equação de Schrödinger independente do tempo.....	5
2.2 Obtenção dos coeficientes presentes na solução local.....	5
2.3 O Potencial utilizado.....	8
2.4 Níveis de energia.....	11
3. A evolução da Função de Onda.....	12
3.1 Correção dos valores locais para o Potencial.....	14
4. Resultados e Conclusões.....	15
4.1 A reação entre Antraceno e o Grupo Carboxila.....	15
4.2 A reação entre Antraceno e o Grupo amino.....	24
4.3 Visualizando o ataque nas vizinhanças do sítio de reação.....	30
5. Considerações finais e recomendações para trabalhos futuros.....	39
Referências Bibliográficas.....	41
Apêndice I – Soluções Variacionais – As Formulações LCAO-MO.....	45
Apêndice II – Potencial Carcinogênico de Moléculas Orgânicas.....	50
Apêndice III – A equação de Schrödinger independente do tempo.....	60
Apêndice IV – Efeitos Eletrônicos.....	62
Apêndice V – Unidades Atômicas.....	70

LISTA DE SÍMBOLOS

c_k	Coeficientes LCAO-MO.....	[]
e	Carga do elétron	[eV]
E	Energia total do sistema	[J]
\hbar	Constante de Planck.....	[J.s]
H	Operador Hamiltoniano.....	[]
k	Constante de velocidade de reação.....	[]
K	Energia Cinética.....	[J]
K_t	Energia Cinética no tempo t	[J]
$K_{t+\Delta t}$	Energia Cinética no tempo $t+\Delta t$	[J]
m	Massa do elétron.....	[Kg]
N	Número total de átomos da molécula.....	[]
V	Potencial total	[V]
V_t	Energia Potencial no tempo t	[J]
$V_{t+\Delta t}$	Energia Potencial no tempo $t+\Delta t$	[J]
V_{ee}	Potencial de repulsão entre elétrons.....	[V]
V_{ne}	Potencial de atração entre núcleos e elétron.....	[V]
V_{nn}	Potencial de repulsão entre núcleos.....	[V]
Z	Número atômico.....	[]
ϵ_0	permissividade magnética do vácuo.....	[]
ϕ_k	Funções de base utilizadas para expandir a função de onda.....	[]
ψ	Função de onda.....	[]
ψ^*	Conjugado da Função de onda.....	[]
ψ_t	Função de onda no tempo t	[]
$\psi_{t+\Delta t}$	Função de onda no tempo $t+\Delta t$	[]
ν	Frequência	[Hz]
π	3,14159265.....	[]
ρ	Densidade eletrônica.....	[]

ÍNDICE DE FIGURAS

Fig.	TÍTULO	Pág.
4.1	Representação esquemática das moléculas de antraceno e alanina.....	17
4.2	Isolinhas do Potencial no tempo 0 ua	17
4.3	Isolinhas do Potencial no tempo 0,2 ua	18
4.4	Isolinhas do Potencial no tempo 0,4 ua	18
4.5	Isolinhas do Potencial no tempo 0,6 ua.....	19
4.6	Isolinhas do Potencial no tempo 0,8 ua	19
4.7	Isolinhas do Potencial no tempo 1 ua	20
4.8	Isolinhas do Potencial no tempo 1,1 ua	20
4.9	Isolinhas do Potencial no tempo 1,2 ua.....	21
4.10	Isolinhas do Potencial no tempo 1,4 ua	21
4.11	Isolinhas do Potencial no tempo 1,45 ua	22
4.12	Isolinhas do Potencial no tempo 1,6 ua	22
4.13	Isolinhas do Potencial no tempo 1,8 ua.....	23
4.14	Isolinhas do Potencial no tempo 2 ua	23
4.15	Representação esquemática das moléculas de antraceno e alanina	24
4.16	Isolinhas do Potencial no tempo 0 ua	25
4.17	Isolinhas do Potencial no tempo 0,2 ua	25
4.18	Isolinhas do Potencial no tempo 0,4 ua.....	26
4.19	Isolinhas do Potencial no tempo 0,6 ua	26
4.20	Isolinhas do Potencial no tempo 0,8 ua	27
4.21	Isolinhas do Potencial no tempo 1 ua.....	27
4.22	Isolinhas do Potencial no tempo 1,2 ua	28
4.23	Isolinhas do Potencial no tempo 1,4 ua	28
4.24	Isolinhas do Potencial no tempo 1,6 ua.....	29
4.25	Isolinhas do Potencial no tempo 1,8 ua	29
4.26	Isolinhas do Potencial no tempo 2 ua	30
4.27	Representação esquemática das moléculas de antraceno e alanina	31
4.28	Isolinhas do Potencial no tempo 0 ua	31
4.29	Isolinhas do Potencial em 3D no tempo 0 ua	32
4.30	Isolinhas do Potencial no tempo 0,2 ua ³²	

4.31	Isolinhas do Potencial em 3D no tempo 0,2 ua	33
4.32	Isolinhas do Potencial no tempo 0,4 ua	33
4.33	Isolinhas do Potencial no tempo 0,6 ua.....	34
4.34	Isolinhas do Potencial no tempo 0 ua	34
4.35	Isolinhas do Potencial em 3D no tempo 0 ua	35
4.36	Isolinhas do Potencial no tempo 0,2 ua.....	35
4.37	Isolinhas do Potencial em 3D no tempo 0,2 ua	36
4.38	Isolinhas do Potencial no tempo 0,4 ua.....	36
4.39	Isolinhas do Potencial em 3D no tempo 0,4 ua	37
4.40	Isolinhas do Potencial no tempo 0,6 ua.....	37
II.1	Convenção para identificar átomos da molécula (C representa o átomo de carbono e H o átomo de hidrogênio)	53
II.2	(a) 1,2-5,6 dibenzantraceno. (b) 2-fenilfenantreno – 3,2'-ácido dicarboxílico	54

ÍNDICE DE TABELAS

Fig.	TÍTULO	Pág.
4.1	Coordenadas dos núcleos dos átomos indicados na figura 4.1	15
II.1	Carga eletrônica e índice carcinogênico de benzacridinas angulares	51
II.2	Estimativa do Potencial Carcinogênico para	58
IV.1	Constantes de dissociação de ácidos alifáticos α -substituídos	63
IV.2	Constantes de dissociação dos ácidos α , β e γ cloroalélicos	64

1. INTRODUÇÃO

Os efluentes industriais lançados na atmosfera e em corpos hídricos contém substâncias não degradáveis e tóxicas, além de agentes carcinogênicos e mutagênicos responsáveis por efeitos deletérios a médio e longo prazo no ecossistema sobre o qual atuam.

A produção de efeitos carcinogênicos e mutagênicos está intimamente relacionada com alterações em proteínas a partir das quais são construídos os tecidos vivos. Essas alterações são provocadas geralmente pela ação de moléculas orgânicas cíclicas poli-insaturadas sobre os grupos amino e carboxila, presentes nos aminoácidos formadores dessas proteínas. Entretanto, os mecanismos específicos de reação envolvendo a formação dessas proteínas alteradas não foram ainda completamente elucidados [Daudel, 1959].

A fim de determinar os mecanismos segundo os quais ocorrem as reações que deflagram a formação de carcinomas, foram propostos diversos modelos qualitativos baseados em regras clássicas da Química Orgânica [Manevitch et al., 1999; Dees et al., 1996], com o objetivo de tomar medidas preventivas e restauradoras que minimizem os danos causados ao meio ambiente. Essas medidas consistem, em geral, na formulação de substâncias específicas para efetuar reações de substituição sobre os compostos poluentes, atenuando seus efeitos deletérios. Ocorre que os mecanismos clássicos propostos por diferentes autores freqüentemente divergem entre si, tornando inviável a previsão de compostos intermediários e produtos finais de reações orgânicas a partir das regras clássicas.

Recentemente algumas propriedades moleculares foram obtidas com o auxílio de sistemas de simulação aplicados em Química Quântica [Barone et al., 1996 e 2000], com o intuito de estabelecer uma base teórica que permitisse efetuar previsões sobre mecanismos e produtos de reação. Entretanto, esses sistemas não produzem resultados em regime transiente, de modo que os compostos intermediários e produtos finais de reação são estimados a partir das propriedades moleculares através de correlações estatísticas. A fim de determinar a estrutura desses compostos utilizando exclusivamente sistemas de simulação, torna-se necessário empregar modelos transientes, nos quais são avaliadas a evolução temporal da função de onda e do respectivo potencial total de interação entre os átomos presentes no sistema químico. Esses modelos permitem verificar a formação e a ruptura de ligações químicas no decorrer do processo reativo, bem como as variações de ordem ocorridas em ligações já existentes.

A simulação de reações químicas utilizando modelos transientes freqüentemente requer um tratamento de problemas multipartícula cuja solução via métodos numéricos é onerosa do ponto de vista computacional, além de produzir elevado erro de arredondamento devido a

grande quantidade de operações aritméticas requeridas. Os métodos numéricos usualmente empregados para resolver problemas em transferência de calor e massa, dispersão de poluentes e mecânica de fluidos, tais como método dos volumes finitos, elementos finitos, e diferenças finitas [Jameson et al., 1981; Dhaubadel et al., 1987; Reddy, 1986; Reali et al., 1984; Greenspan e Casuli, 1988; Ortega e Poole, 1981; Carnahan, 1972; Torres, 1980; Delaney, 1983; Maliska, 1995], requerem grande quantidade de memória para simular a evolução de sistemas moleculares bastante simples, tais como moléculas diatômicas. Isto ocorre porque as formulações, quando empregadas no tratamento de problemas em Química Quântica, produzem sistemas algébricos de ordem bastante elevada, cuja resolução requer um número também elevado de operações aritméticas com ponto flutuante. Alguns algoritmos simbólicos baseados em processos iterativos [Kolmogorov, 1972; Tikhonov et al., 1990; Davenport et al., 1988; Olver, 2000; Ibragimov, 1995] dispensam a discretização do domínio, mas produzem expressões excessivamente extensas para as respectivas soluções em forma fechada, o que constitui um sério inconveniente para a aplicação de rotinas de pós-processamento. Por outro lado, os métodos apresentados por Kosloff et al., 1991 e 1994, que são especialmente concebidos para resolução de problemas em Mecânica Quântica, são estáveis e bastante precisos, mas requerem um longo tempo de processamento para simular o processo de evolução de sistemas multipartícula. Ocorre que em problemas de simulação molecular a velocidade de processamento é frequentemente mais importante do que a exatidão da solução obtida. Um dos principais objetivos da simulação molecular consiste em identificar mecanismos e produtos de reação para sistemas químicos. Esse processo se reduz a detectar a formação e rompimento de ligações ao longo do tempo, através do mapeamento das isolinhas de potencial ou de densidade eletrônica nas vizinhanças dos átomos localizados junto aos prováveis sítios de reação. Para tanto, torna-se suficiente estimar com apenas duas casas decimais o potencial ou a densidade eletrônica ao redor dos átomos envolvidos [Zabadal et al., 2001]. Essas funções informam se uma nova ligação é eventualmente produzida ou se uma ligação já existente é quebrada, fornecendo também informações sobre mudanças de ordem ocorridas durante o processo. Assim, a evolução temporal da função potencial ou da densidade eletrônica nas vizinhanças das ligas que constituem os sítios de reação definem todos passos da reação química. A partir da simples inspeção visual dessas funções podem ser obtidas as estruturas dos compostos intermediários e produtos finais, a fim de estabelecer os respectivos mecanismos de reação.

Recentemente, alguns métodos analíticos e híbridos aplicados à física nuclear foram desenvolvidos a fim de reduzir o tempo de processamento necessário para obter soluções para problemas transientes em geral. Os modelos de cinética espacial desenvolvidos por Pupka, 1989,

empregam a Transformada de Laplace para obter soluções aproximadas para a forma integral da Equação de Boltzmann. Vargas, 1990 usa derivadas de ordem fracionária para resolver analiticamente problemas transientes em transferência de calor. Novos métodos elaborados para tratar problemas de evolução aplicados a ótica foram desenvolvidos por Dattoli et al., 1988, e mais recentemente foram desenvolvidos métodos baseados no emprego de derivadas fracionárias a fim de efetuar o tratamento de sistemas evolutivos baseados na equação de Schrödinger [Murrel e Bosanac, 1992; Dattoli et al., 1998; Zabadal e Vilhena, 2000]. A principal limitação desses métodos diz respeito ao número máximo de átomos suportados pelo sistema de simulação correspondente. Isso ocorre basicamente por duas razões:

- a quantidade de memória necessária para a obtenção e o armazenamento das soluções torna proibitivo o emprego desses sistemas para simular reações entre compostos de peso molecular elevado;
- o tempo de processamento desses sistemas cresce com o quadrado ou com o cubo do número de átomos inseridos.

A fim de contornar essas dificuldades, foi desenvolvido um novo método simbólico que fornece soluções em forma fechada para a função de onda e o respectivo potencial de campo autoconsistente. Essas expressões são compactas e demandam para sua obtenção um tempo de processamento bastante reduzido, que cresce linearmente com o número de átomos presentes no sistema molecular. Essas soluções, embora sejam válidas em subdomínios correspondentes às vizinhanças dos sítios de reação, podem levar em consideração efeitos não-locais causados pela inserção ou pela aproximação de grupos dirigentes (ver apêndice IV).

O trabalho proposto é sumarizado a seguir. No capítulo 2 é obtida uma solução local em forma fechada para a equação de Schrödinger independente do tempo, que representa de forma aproximada a função de onda total do sistema em seu estado inicial. A forma da função potencial utilizada na equação de Schrödinger consiste em uma aproximação para o potencial de campo autoconsistente para átomos isolados, que dispensa o emprego de métodos iterativos usados nas formulações Hartree-Fock e similares [Pillar, 1968], reduzindo consideravelmente o tempo total de processamento requerido para a obtenção da solução em forma fechada. Essa solução contém parâmetros que são determinados indiretamente a partir das derivadas da função potencial. No capítulo 3 a solução obtida é utilizada na resolução da equação de Schrödinger dependente do tempo, considerando os parâmetros presentes na expressão como funções exclusivas do tempo. Esse procedimento produz um sistema de equações diferenciais ordinárias facilmente desacoplável, cuja solução é obtida com o auxílio de um sistema de computação simbólica (MapleV). O capítulo 4 apresenta os resultados e conclusões obtidos através da

aplicação do método proposto na simulação de reações envolvendo um aminoácido e um hidrocarboneto policíclico aromático. O capítulo 5 encerra o trabalho, apresentando considerações finais e recomendações para futuros trabalhos que eventualmente venham a ser desenvolvidos com base na formulação apresentada.

2. AS FUNÇÕES DE ONDA DOS REATANTES

A equação de Schrödinger independente do tempo é utilizada para determinar a função de onda relativa a cada reagente envolvido no processo. Essas funções de onda descrevem, portanto, o estado inicial do sistema químico, de modo que a função potencial e a respectiva densidade eletrônica fornecem a configuração da nuvem no instante $t=0$.

2.1. SOLUÇÃO LOCAL PARA A EQUAÇÃO DE SCHRÖDINGER INDEPENDENTE DO TEMPO

A fim de resolver a equação de Schrödinger independente do tempo, é empregada uma solução local para a função de onda na forma

$$\Psi = c_0 + c_1x + c_2y + c_3z + c_4xy + c_5xz + c_6yz + c_7x^2 + c_8y^2 + c_9z^2 \quad (1)$$

cujos coeficientes são expressos de forma indireta em termos do potencial prescrito e de suas derivadas em relação às variáveis espaciais. A escolha de uma solução válida em um subdomínio visa reduzir o tempo de pós-processamento da expressão, que consiste no mapeamento das isolinhas da função potencial associada à função de onda a calcular. O processo de obtenção dos coeficientes c_j é apresentado a seguir.

2.2. OBTENÇÃO DOS COEFICIENTES PRESENTES NA SOLUÇÃO LOCAL

A equação de Schrödinger independente do tempo é dada por

$$H\Psi = E\Psi \quad (2)$$

onde, Ψ representa a função de onda, E o nível de energia e H o operador Hamiltoniano, definido como

$$H = \frac{-\hbar^2}{2m} \nabla^2 + V. \quad (3)$$

Nesta equação V é o potencial de Coulomb, \hbar é a constante de Planck e m é a massa da partícula considerada - neste caso, o elétron em repouso. A fim de facilitar o processo de construção de uma solução em forma fechada é conveniente reescrever a equação (2) na seguinte maneira:

$$\frac{\Psi}{\nabla^2\Psi} = \frac{-\hbar^2}{2m(V-E)} = f \quad (4)$$

Substituindo a expressão aproximada para a função de onda, dada por

$$\Psi \approx c_0 + c_1x + c_2y + c_3z + c_4xy + c_5xz + c_6yz + c_7x^2 + c_8y^2 + c_9z^2 \quad (5)$$

na equação (4), resulta

$$\frac{c_0 + c_1x + c_2y + c_3z + c_4xy + c_5xz + c_6yz + c_7x^2 + c_8y^2 + c_9z^2}{2(c_7 + c_8 + c_9)} = f \quad (6)$$

Multiplicando agora ambos os membros da equação por $2(c_7+c_8+c_9)$, e fazendo

$$g = 2(c_7 + c_8 + c_9)f = cf \quad (7)$$

obtém-se

$$c_0 + c_1x + c_2y + c_3z + c_4xy + c_5xz + c_6yz + c_7x^2 + c_8y^2 + c_9z^2 = g \quad (8)$$

Expandindo o membro direito da equação (8) em torno do ponto cujas vizinhanças definem o sítio da reação, os coeficientes presentes no membro esquerdo podem ser explicitamente determinados em termos das derivadas de g avaliadas nesse ponto. A expansão em série de Taylor para a função g em torno do centro (x_0, y_0, z_0) , truncada nos termos quadráticos, é dada por

$$\begin{aligned}
g \cong g_0 &+ (x - x_0) \left(\frac{\partial g}{\partial x} \right)_0 + (y - y_0) \left(\frac{\partial g}{\partial y} \right)_0 + (z - z_0) \left(\frac{\partial g}{\partial z} \right)_0 + \\
&(x - x_0)(y - y_0) \left(\frac{\partial^2 g}{\partial x \partial y} \right)_0 + (x - x_0)(z - z_0) \left(\frac{\partial^2 g}{\partial y \partial z} \right)_0 + \\
&(y - y_0)(z - z_0) \left(\frac{\partial^2 g}{\partial y \partial z} \right)_0 + (x - x_0)^2 \left(\frac{\partial^2 g}{\partial x^2} \right)_0 + (y - y_0)^2 \left(\frac{\partial^2 g}{\partial y^2} \right)_0 + (z - z_0)^2 \left(\frac{\partial^2 g}{\partial z^2} \right)_0 \quad (9)
\end{aligned}$$

Nessa equação o sub-índice 0, presente na função g e em suas derivadas, indica que seus valores numéricos são avaliados no ponto (x_0, y_0, z_0) , que constitui o provável sítio da reação química. É importante observar que, embora a solução proposta seja válida nas vizinhanças desse ponto, é possível obter, na prática, valores numéricos para a função de onda em todo o domínio. Para tanto, basta manter as coordenadas x_0 , y_0 e z_0 não especificadas na expressão. Além disso, o potencial de interação não foi ainda prescrito, de modo que a solução pode ser calculada para qualquer potencial que se deseje eventualmente prescrever. No trabalho proposto, a forma do potencial prescrito corresponde a uma aproximação para os potenciais de campo autoconsistente relativos a átomos isolados. Essa escolha dispensa a aplicação do processo iterativo necessário para a obtenção do potencial de campo autoconsistente [Pillar, 1968], reduzindo consideravelmente o tempo de processamento dos sistemas de simulação molecular baseados no emprego da solução proposta.

Reagrupando termos e comparando os coeficientes dos polinômios nos membros esquerdo e direito de (9), obtém-se a definição das constantes presentes na equação (8):

$$\begin{aligned}
c_0 &= g_0 - x_0 \left(\frac{\partial g}{\partial x} \right)_0 - y_0 \left(\frac{\partial g}{\partial y} \right)_0 - z_0 \left(\frac{\partial g}{\partial z} \right)_0 + x_0 y_0 \left(\frac{\partial^2 g}{\partial x \partial y} \right)_0 + x_0 z_0 \left(\frac{\partial^2 g}{\partial x \partial z} \right)_0 + \\
&\quad y_0 z_0 \left(\frac{\partial^2 g}{\partial y \partial z} \right)_0 - \frac{x_0^2}{2} \left(\frac{\partial^2 g}{\partial x^2} \right)_0 - \frac{y_0^2}{2} \left(\frac{\partial^2 g}{\partial y^2} \right)_0 - \frac{z_0^2}{2} \left(\frac{\partial^2 g}{\partial z^2} \right)_0, \\
c_1 &= \left(\frac{\partial g}{\partial x} \right)_0 - y_0 \left(\frac{\partial^2 g}{\partial x \partial y} \right)_0 - z_0 \left(\frac{\partial^2 g}{\partial x \partial z} \right)_0 - x_0 \left(\frac{\partial^2 g}{\partial x^2} \right)_0, \\
c_2 &= \left(\frac{\partial g}{\partial y} \right)_0 - x_0 \left(\frac{\partial^2 g}{\partial x \partial y} \right)_0 - z_0 \left(\frac{\partial^2 g}{\partial y \partial z} \right)_0 - y_0 \left(\frac{\partial^2 g}{\partial y^2} \right)_0, \\
c_3 &= \left(\frac{\partial g}{\partial z} \right)_0 - x_0 \left(\frac{\partial^2 g}{\partial x \partial z} \right)_0 - y_0 \left(\frac{\partial^2 g}{\partial y \partial z} \right)_0 - z_0 \left(\frac{\partial^2 g}{\partial z^2} \right)_0, \\
c_4 &= \left(\frac{\partial^2 g}{\partial x \partial y} \right)_0, \\
c_5 &= \left(\frac{\partial^2 g}{\partial x \partial z} \right)_0, \\
c_6 &= \left(\frac{\partial^2 g}{\partial y \partial z} \right)_0, \\
c_7 &= \frac{1}{2} \left(\frac{\partial^2 g}{\partial x^2} \right)_0, \\
c_8 &= \frac{1}{2} \left(\frac{\partial^2 g}{\partial y^2} \right)_0, \\
c_9 &= \frac{1}{2} \left(\frac{\partial^2 g}{\partial z^2} \right)_0.
\end{aligned} \tag{10}$$

Assim, uma aproximação local para a função de onda pode ser obtida em termos do potencial a ser prescrito e de suas derivadas em relação às variáveis espaciais.

Uma vez obtida a expressão em forma fechada para a função de onda, resta prescrever o potencial a utilizar e então calcular os respectivos níveis de energia.

2.3. O POTENCIAL UTILIZADO

Em problemas de Química Quântica são utilizados com frequência os chamados potenciais de campo autoconsistente [Pillar, 1968], obtidos através da aplicação de um processo iterativo. Ocorre que o potencial de interação deve ser expresso como

$$V = V_{nn} + V_{ne} + V_{ee}, \quad (11)$$

a fim de levar em consideração as contribuições devidas à repulsão entre núcleos (V_{nn}), à atração entre núcleos e elétrons (V_{ne}) e à repulsão entre elétrons (V_{ee}). Das três parcelas consideradas, apenas V_{nn} é previamente conhecida, dadas as coordenadas relativas dos núcleos dos átomos presentes no sistema químico a simular. As demais parcelas dependem da própria função de onda, de modo que se faz necessário conhecer ao menos uma solução aproximada da equação de Schrödinger para estimar suas contribuições. A fim de contornar essa dificuldade, Hartree desenvolveu um método iterativo que pode ser sumarizado como segue.

- a) Resolve-se a equação de Schrödinger considerando $V \sim V_{nn}$, empregando o potencial de Coulomb, sendo obtida assim a primeira aproximação para a função de onda.
- b) Obtém-se a função densidade eletrônica, ρ , que é utilizada para avaliar as contribuições V_{ne} e V_{ee} :

$$V_{ne} = -\frac{Ze^2}{4\pi\epsilon_0} \sum_{k=1}^n \frac{1}{\sqrt{(x-x_k)^2 + (y-y_k)^2 + (z-y_k)^2}} \quad (12)$$

e

$$V_{ee} = \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} \frac{Ze^2}{4\pi\epsilon_0 \sqrt{(x-u)^2 + (y-v)^2 + (z-w)^2}} \rho \, du \, dv \, dw \quad (13)$$

- c) Retornando à primeira etapa, resolve-se a equação de Schrödinger para o potencial $V = V_{nn} + V_{ne} + V_{ee}$. O processo se repete até que as contribuições V_{ne} e V_{ee} atinjam convergência com a exatidão desejada.

Embora o processo descrito forneça excelentes resultados quanto à avaliação de propriedades moleculares (densidade eletrônica, ordem de ligação e índices de reatividade), o tempo de processamento resultante se torna bastante elevado para a execução em microcomputadores. Entretanto, uma aproximação bastante razoável para o potencial de campo autoconsistente para átomos isolados pode ser utilizada sem que o método iterativo de Hartree seja empregado. Essa aproximação foi obtida a partir das seguintes considerações de ordem prática:

- i) ao longo do processo iterativo, a principal alteração observada na função potencial consiste na formação gradual de um poço atrativo;
- ii) para átomos isolados, a profundidade desse poço atrativo tende aproximadamente ao valor do potencial de ionização do elemento considerado, e a localização do respectivo ponto de mínimo ocorre a cerca de 50% do raio atômico;
- iii) também para átomos isolados, o potencial de interação pode ser negligenciado a partir de distâncias da ordem do raio atômico do elemento considerado.

Assim, para átomos isolados, o potencial de campo autoconsistente pode ser aproximado por uma função que apresente um poço atrativo com as propriedades mencionadas. A expressão

$$V = Vi \cos\left(\frac{3\pi}{2} \tanh\left(\frac{2,267r}{r_0}\right)\right) \quad (14)$$

obtida através de um ajuste de curvas, fornece uma aproximação razoável para esse potencial, considerando que o objetivo do trabalho proposto consiste em simular a evolução do sistema químico ao longo do tempo. Convém ressaltar que não se faz necessário obter o potencial de campo autoconsistente para o estado ligado no tempo $t=0$, isto é para cada molécula estável que compõe o sistema em seu estado inicial. Basta estabelecer as posições dos átomos correspondentes, e então considerar a variação dos respectivos potenciais atômicos ao longo do tempo. A evolução temporal dos potenciais é levada em consideração através da variação dos parâmetros presentes na função de onda, bem como de correções efetuadas a intervalos regulares de tempo. Esse processo é descrito no capítulo 3.

Uma observação deve ser feita quanto à expressão escolhida para o potencial. É importante observar que o potencial prescrito, dado pela equação (14) não possui singularidade em $r = 0$. Embora o comportamento do potencial e da função de onda em regiões muito próximas aos núcleos não constitua uma informação de maior interesse para a aplicação proposta, pois a fração da eletrosfera localizada junto aos núcleos não participa efetivamente do processo reativo, a singularidade foi evitada a fim de contornar eventuais dificuldades no cálculo das soluções transientes e no próprio pós-processamento dessas soluções, que consiste na plotagem das isolinhas da função potencial em diferentes instantes de tempo.

2.4. NÍVEIS DE ENERGIA

Em problemas de Química Quântica os níveis de energia são usualmente calculados através do determinante característico da matriz LCAO-MO (ver apêndice I). Esse processo é computacionalmente dispendioso, além de não fornecer os valores corretos para os níveis de energia de moléculas orgânicas. Esses valores só podem ser obtidos com razoável exatidão através do emprego da equação de Dirac [Bjorken e Drell, 1964]. De qualquer forma, os valores numéricos exatos dos níveis de energia representam grandezas de interesse apenas na simulação em regime estacionário, que tem por objetivo o cálculo de propriedades moleculares. A fim de determinar os mecanismos e produtos de reação é necessário apenas estimar a ordem de grandeza desses valores. É importante recordar que a simulação de reações químicas constitui um processo tipicamente transiente, para o qual não se torna conveniente tratar a equação de Schrödinger como um problema de autovalores e autofunções associadas*. Além disso, convém lembrar que o processo de separação de variáveis, através do qual é produzida a equação de Schrödinger independente do tempo, só pode ser efetuado quando o potencial de interação depende apenas das variáveis espaciais. Assim, apenas as funções de onda dos reatantes e catalisadores, substâncias presentes no sistema em seu estado inicial, são considerados autofunções do operador Hamiltoniano. Os eventuais compostos intermediários e produtos de reação não são autofunções, por serem soluções da equação de Schrödinger dependente do tempo associadas a potenciais também dependentes do tempo.

Uma vez que não existe a necessidade de obter valores exatos para os níveis de energia, é empregada uma aproximação válida para hidrocarbonetos cíclicos, que reproduz razoavelmente a ordem de grandeza dos níveis de energia. Essa aproximação, proposta por Heilbronner [Zimmerman, 1975], é dada por

$$E_n = 2 \cos\left(\frac{2n+1}{N}\pi\right); \quad (n = 1, 2, \dots, N-1), \quad (15)$$

onde N é o número total de átomos da molécula, e proporciona uma redução apreciável no tempo total de processamento requerido.

* Suponha-se que os valores exatos dos níveis de energia para todos os reatantes e catalisadores presentes no sistema químico fossem previamente conhecidos. Ainda assim as interações entre essas moléculas provocariam alterações significativas nos níveis de energia, devido a efeitos indutivos. A presença de uma dada molécula nas vizinhanças de outra ocasiona um fenômeno análogo ao efeito Zeeman: o campo eletromagnético de uma molécula provoca desdobramentos e deslocamentos no espectro de outras moléculas situadas nas suas proximidades.

3. A EVOLUÇÃO DA FUNÇÃO DE ONDA

Havendo sido obtida uma expressão para a função de onda, torna-se possível avaliar sua evolução temporal ao longo do processo reativo, a fim de estimar os prováveis mecanismos de reação e os respectivos produtos formados. Para tanto, os coeficientes presentes na equação (1) podem ser considerados funções do tempo, isto é, a função de onda obtida no capítulo anterior passa a ser dada por

$$\Psi = c_0(t) + c_1(t)x + c_2(t)y + c_3(t)z + c_4(t)xy + c_5(t)xz + c_6(t)yz + c_7(t)x^2 + c_8(t)y^2 + c_9(t)z^2 \quad (16)$$

onde os valores iniciais para as funções $c_i(t)$ são dados pela equação (10).

Substituindo essa expressão na equação de Schrödinger dependente do tempo, dada por

$$-\frac{\hbar^2}{2m}\nabla^2\Psi + V\Psi = i\hbar\frac{\partial\Psi}{\partial t} \quad (17)$$

e suprimindo a notação que indica a dependência temporal dos coeficientes, obtém-se

$$\begin{aligned} &-\frac{\hbar^2}{m}(c_7 + c_8 + c_9) + V[c_0 + c_1x + c_2y + c_3z + c_4xy + c_5xz + c_6yz + c_7x^2 + c_8y^2 + c_9z^2] = \\ &i\hbar\frac{\partial}{\partial t}[c_0 + c_1x + c_2y + c_3z + c_4xy + c_5xz + c_6yz + c_7x^2 + c_8y^2 + c_9z^2] \quad . \end{aligned} \quad (18)$$

Utilizando um valor local constante para o potencial em um átomo situado nas vizinhanças do sítio de reação, resulta

$$-\frac{\hbar^2}{m}(c_7 + c_8 + c_9) + Vc_0 - i\hbar\frac{dc_0}{dt} + \left(Vc_1 - i\hbar\frac{dc_1}{dt}\right)x + \left(Vc_2 - i\hbar\frac{dc_2}{dt}\right)y + \dots + \left(Vc_9 - i\hbar\frac{dc_9}{dt}\right)z^2 = 0 \quad (19)$$

Para que o polinômio obtido seja nulo para quaisquer valores das variáveis independentes, seus coeficientes devem ser todos nulos. Desse modo é produzido um sistema de equações diferenciais ordinárias na forma:

$$Vc_i - i\hbar\frac{dc_i}{dt} = 0, \quad (20)$$

que vale para todos os coeficientes, exceto c_0 , que obedece à seguinte equação:

$$\frac{\hbar^2}{m}(c_7 + c_8 + c_9) + Vc_0 - i\hbar \frac{dc_0}{dt} = 0 \quad (21)$$

A solução da equação (20) é imediata:

$$c_j = K_j e^{\frac{iV}{\hbar}t} . \quad (22)$$

Substituindo as soluções c_7 , c_8 e c_9 em (21), obtém-se

$$\frac{\hbar^2}{m}(K_7 + K_8 + K_9)e^{\frac{iV}{\hbar}t} + Vc_0 - i\hbar \frac{dc_0}{dt} = 0 , \quad (23)$$

cuja solução resulta

$$c_0 = \left[K_0 - \frac{i\hbar(K_7 + K_8 + K_9)}{2m} \right] e^{\frac{iV}{\hbar}t} . \quad (24)$$

As constantes K_i , que figuram nas soluções das equações diferenciais (20) e (21), são determinadas através da aplicação da condição inicial, que fornece os valores numéricos dos parâmetros c_j no tempo $t = 0$. Como a função de onda que descreve o estado inicial do sistema é dada por (1), os valores iniciais das funções c_j dependem indiretamente das derivadas do potencial utilizado, sendo dadas pela equação (10). Essa equação relaciona os valores iniciais dos coeficientes c_i , que são os próprios valores numéricos das constantes K_i , às derivadas da função g , definida pela equação (7).

Substituindo as expressões obtidas para as funções c_i na equação (16) obtém-se uma solução transiente válida para um pequeno intervalo de tempo após o início da reação química (na prática, em torno de 10^{-17} s). Após esse intervalo de tempo, os valores numéricos dos potenciais locais são então corrigidos, considerando que a energia total do sistema permanece inalterada. Cabe aqui uma observação importante. Uma vez que existem reações endotérmicas e exotérmicas, a energia total do sistema deveria, a princípio, variar durante o processo. Entretanto, essas variações se devem apenas à troca de radiação das espécies químicas com o meio circundante. Assim, embora os processos químicos envolvam realmente absorção ou

emissão de energia, as diferenças de energia entre os reatantes e produtos referem-se apenas aos estados ligados, isto é, às moléculas estáveis, sem considerar a função de onda referente à radiação presente no meio. No trabalho proposto, a função de onda total considera a contribuição da radiação, de modo que a energia total do sistema se conserva, havendo apenas conversão entre as formas de energia ao longo do processo reativo. Em locais onde ocorre formação ou fortalecimento de ligas, uma parte da energia cinética é convertida em energia potencial, enquanto nas regiões onde ocorre enfraquecimento ou rompimento de ligações a conversão se processa no sentido inverso.

3.1. CORREÇÃO DOS VALORES LOCAIS PARA O POTENCIAL

A fim de corrigir os valores locais para o potencial, é utilizada a relação

$$V_{t+\Delta t} + K_{t+\Delta t} = V_t + K_t \quad , \quad (25)$$

onde K representa a energia cinética, dada por

$$K = -\frac{\hbar^2}{2m} \nabla^2 \Psi \quad . \quad (26)$$

Essa relação é utilizada em cada ponto considerado em torno do provável sítio de reação. Isolando $V_{t+\Delta t}$ na equação (25), obtém-se os novos valores numéricos para o potencial:

$$V_{t+\Delta t} = V_t + \frac{\hbar^2}{2m} \nabla^2 (\Psi_{t+\Delta t} - \Psi_{t-\Delta t}) \quad . \quad (27)$$

Corrigidos os valores numéricos do potencial em cada ponto amostrado nas vizinhanças do sítio de reação, são utilizadas novamente as equações (22) e (24) para atualizar as funções c_i , presentes na equação (16). O processo se repete até que a variação temporal da função de onda seja desprezível. Na prática, podem surgir estruturas de ressonância que proporcionam variações periódicas da função de onda ao longo do tempo. A identificação de um padrão ressonante também pode ser utilizada como critério de encerramento do processo.

4. RESULTADOS E CONCLUSÕES

O método apresentado nos capítulos 2 e 3 foi utilizado na simulação de reações químicas envolvendo um aminoácido e um hidrocarboneto cíclico aromático, com o objetivo de verificar a validade dos modelos de formação de carcinomas, baseados em mecanismos propostos nos textos clássicos de Química Orgânica [Allinger et al., 1976; Solomons, 2000]. Esses mecanismos são em parte consistentes com os resultados numéricos obtidos através de simulações efetuadas empregando as formulações LCAO-MO estacionárias [Barone, 1996 e 2000]. Entretanto, uma vez que essas simulações são baseadas em soluções da equação de Schrödinger independente do tempo, os respectivos resultados fornecem apenas propriedades moleculares, ou seja, informações válidas em regime estacionário. Uma vez efetuada a simulação em regime estacionário, são então sugeridos os prováveis mecanismos de reação que venham a ser favorecidos por essas propriedades, através de argumentos puramente qualitativos.

É importante salientar que até o momento não temos conhecimento da existência de resultados de simulações transientes que tenham sido obtidos a fim verificar a validade das hipóteses referentes às correlações entre propriedades moleculares e mecanismos de reação. Assim, o principal objetivo prático do trabalho proposto consiste em estimar os compostos intermediários, estabelecendo os prováveis mecanismos segundo os quais as reações de produção de carcinomas venham eventualmente a ocorrer.

4.1. A REAÇÃO ENTRE ANTRACENO E O GRUPO CARBOXILA

A figura 4.1 mostra a representação esquemática das moléculas de antraceno e alanina, e suas respectivas posições de ataque no plano x-y. A tabela 4.1 apresenta as coordenadas dos núcleos dos átomos, expressas em unidades atômicas de distância* (1 ua = 0,52 Å). Para esse sistema químico foi delimitada uma região de ataque sobre a qual a solução local foi calculada. A região é delineada pelo retângulo mostrado na figura 4.1.

Tabela 4.1 Coordenadas dos núcleos dos átomos indicados na figura 4.1

	X	y	Z
1	2,768	12,608	-
2	5,394	12,608	-

* ver apêndice V

	X	y	Z
3	8,01	12,608	-
4	0	10,333	-
5	10,616	10,333	-
6	2,768	10,088	-
7	5,394	10,088	-
8	8,01	10,088	-
9	1,455	7,813	-
10	4,081	7,813	-
11	6,707	7,813	-
12	9,313	7,813	-
13	1,455	5,185	-
14	4,081	5,185	-
15	6,707	5,185	-
16	9,313	5,185	-
17	2,768	2,91	-
18	5,394	2,91	-
19	8,01	2,91	-
20	0	2,665	-
21	10,616	2,665	-
22	2,768	0	-
23	5,394	0	-
24	8,01	0	-
25	0	0	0
26	2,743	-0,971	0
27	0	2,059	0
28	-0,971	-0,971	1,681
29	3,566	-5,411	0
30	-2,035	-1,239	-3,525
31	-1,483	-2,804	-2,569
32	-1,309	-1,309	-2,267
33	3,235	-3,628	0
34	4,510	0,538	0

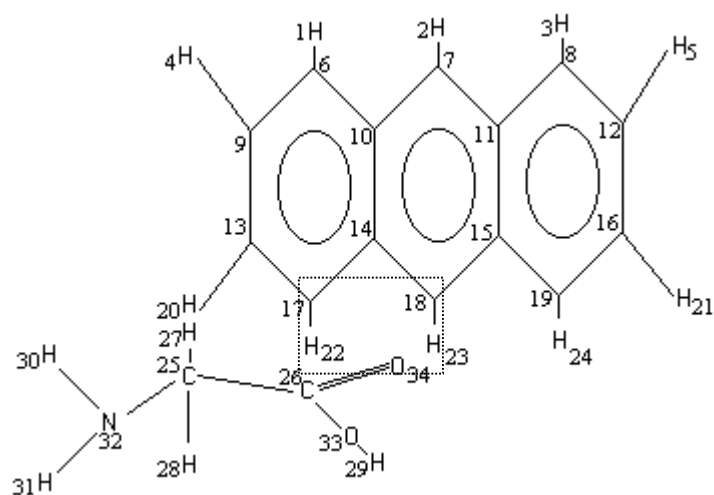


Figura 4.1 Representação esquemática das moléculas de antraceno e alanina

A figura 4.2 mostra como estão posicionados os átomos no início da simulação, ou seja, no tempo de 0 unidade atômica (1 unidade atômica equivale a cerca de $2,42 \cdot 10^{-17}$ segundos).

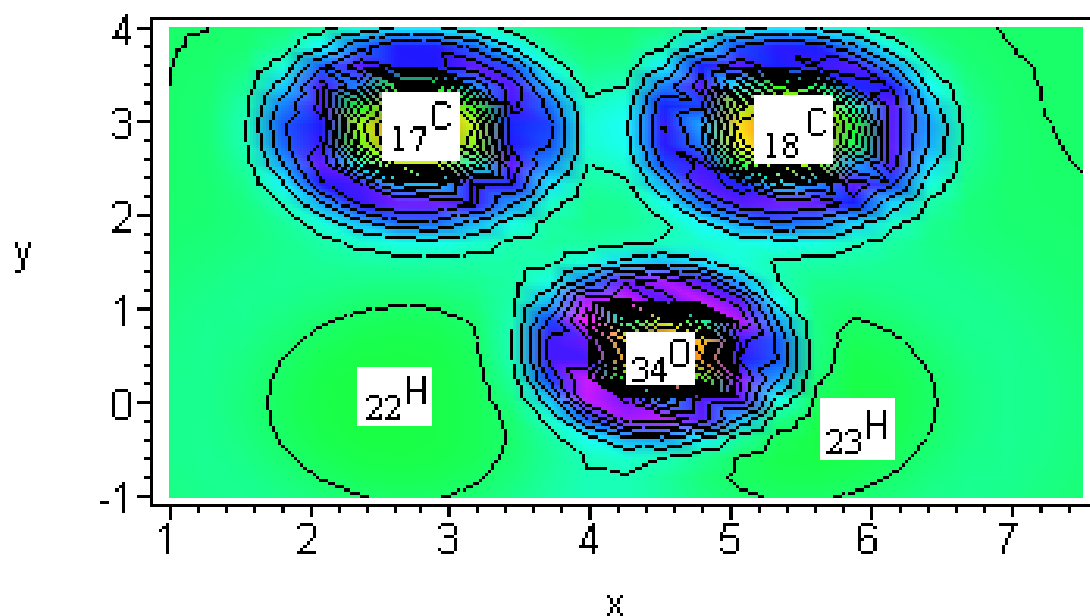


Figura 4.2 Isolinhas do Potencial no tempo 0 ua

A figura 4.3 mostra que ao longo do tempo uma ligação entre o oxigênio e o carbono do vértice superior esquerdo é formada e a ligação entre o oxigênio e o outro carbono é fortalecida. E, conforme é visto nas figuras de 4.4 a 4.6, essas ligações são gradualmente intensificadas durante um período de aproximadamente 0,8 unidades atômicas de tempo.

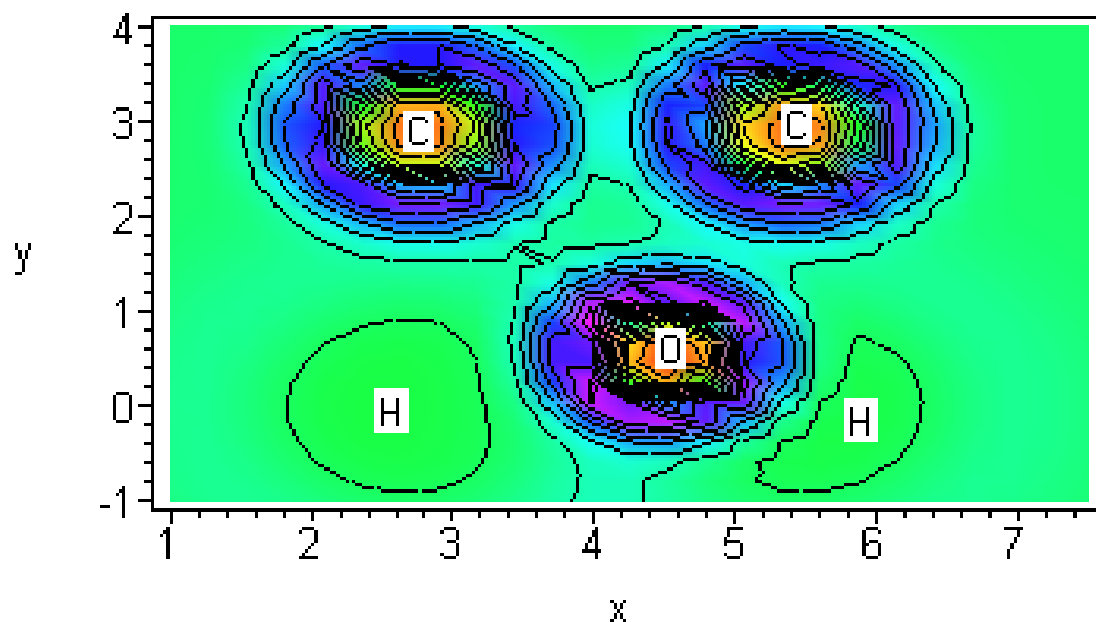


Figura 4.3 Isolinhas do Potencial no tempo 0,2 ua

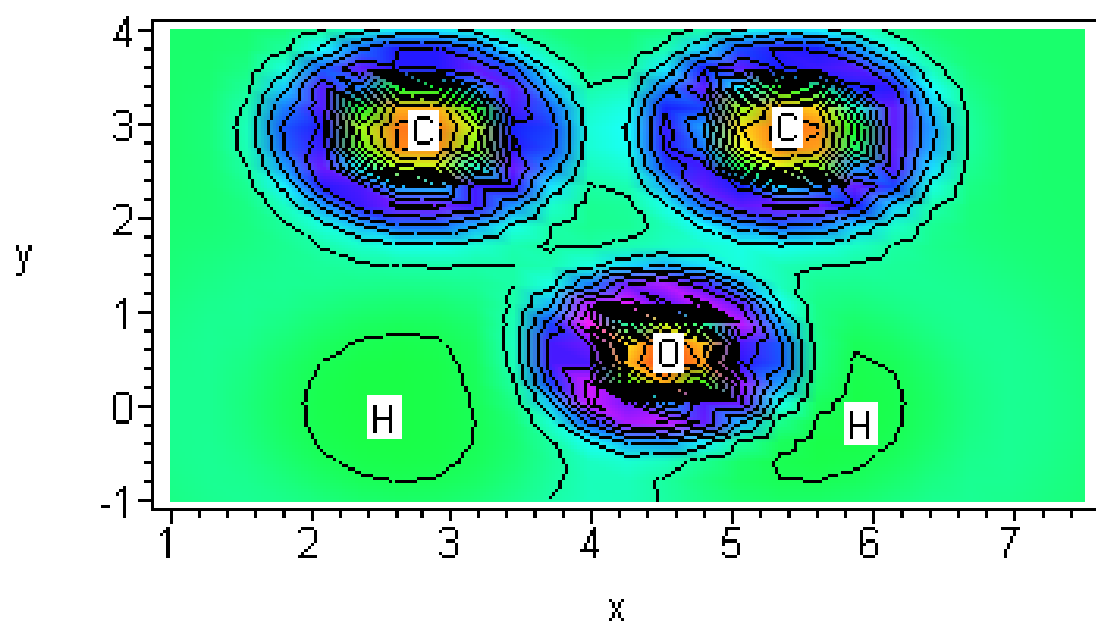


Figura 4.4 Isolinhas do Potencial no tempo 0,4 ua

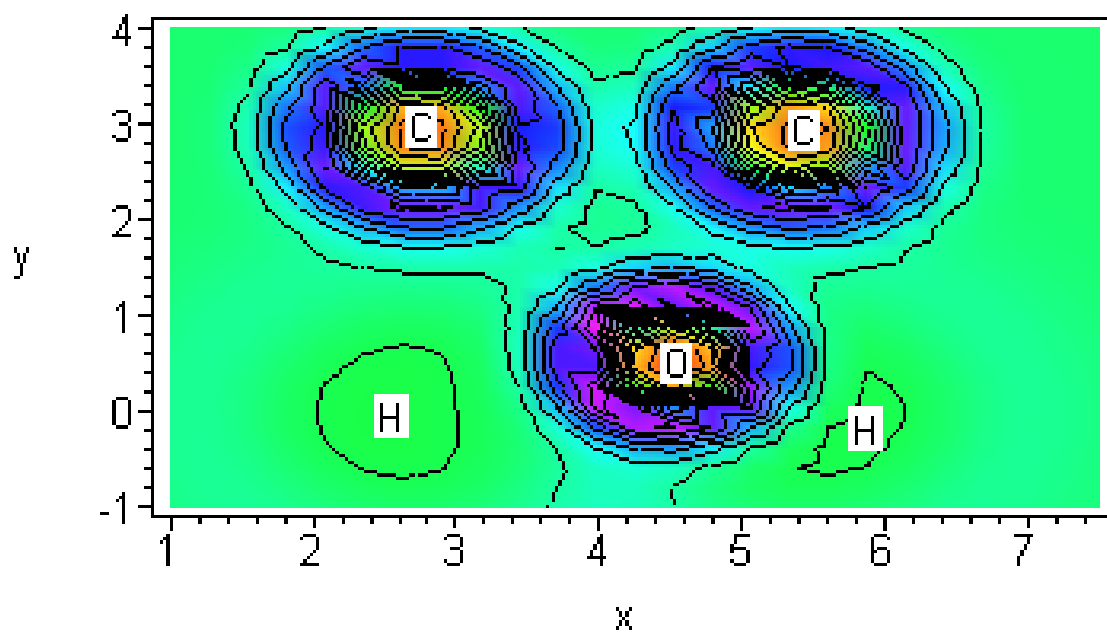


Figura 4.5 Isolinhas do Potencial no tempo 0,6 ua

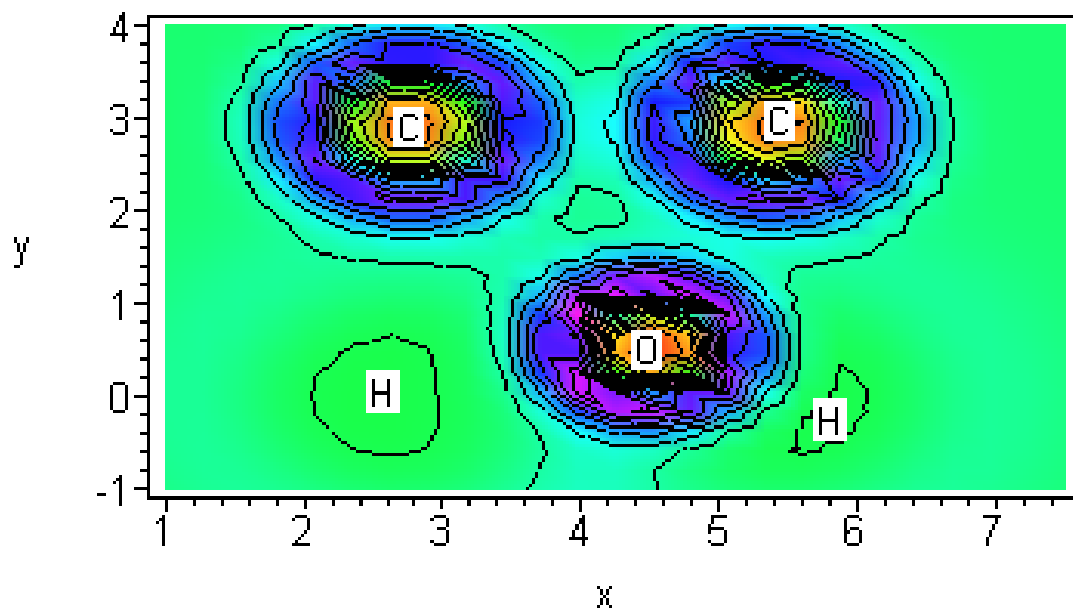


Figura 4.6 Isolinhas do Potencial no tempo 0,8 ua

A partir de 0,8 unidades atômicas a nova ligação é progressivamente enfraquecida até que sejam transcorridas duas unidades atômicas de tempo ($4,84 \cdot 10^{-17}$ s), como pode ser observado na seqüência de figuras 4.7 a 4.14.

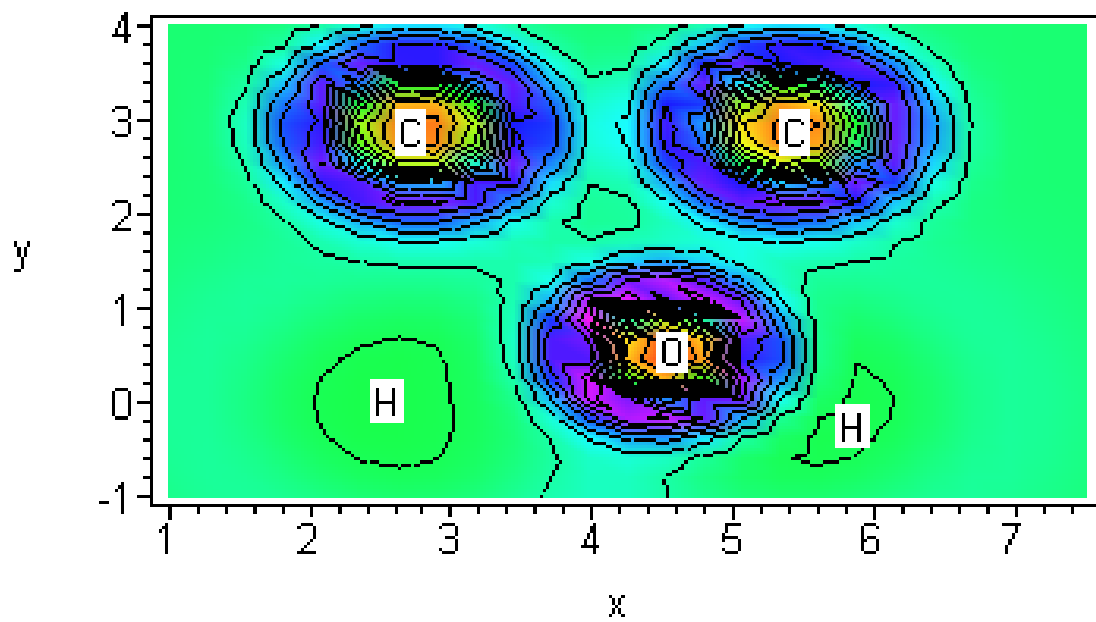


Figura 4.7 Isolinhas do Potencial no tempo 1 ua

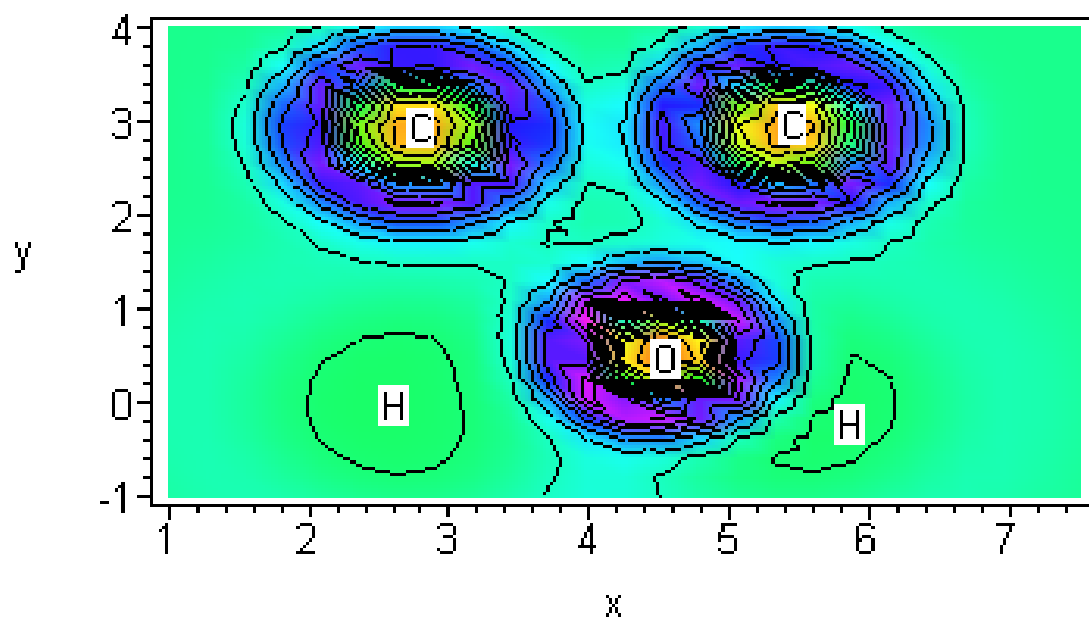


Figura 4.8 Isolinhas do Potencial no tempo 1,1 ua

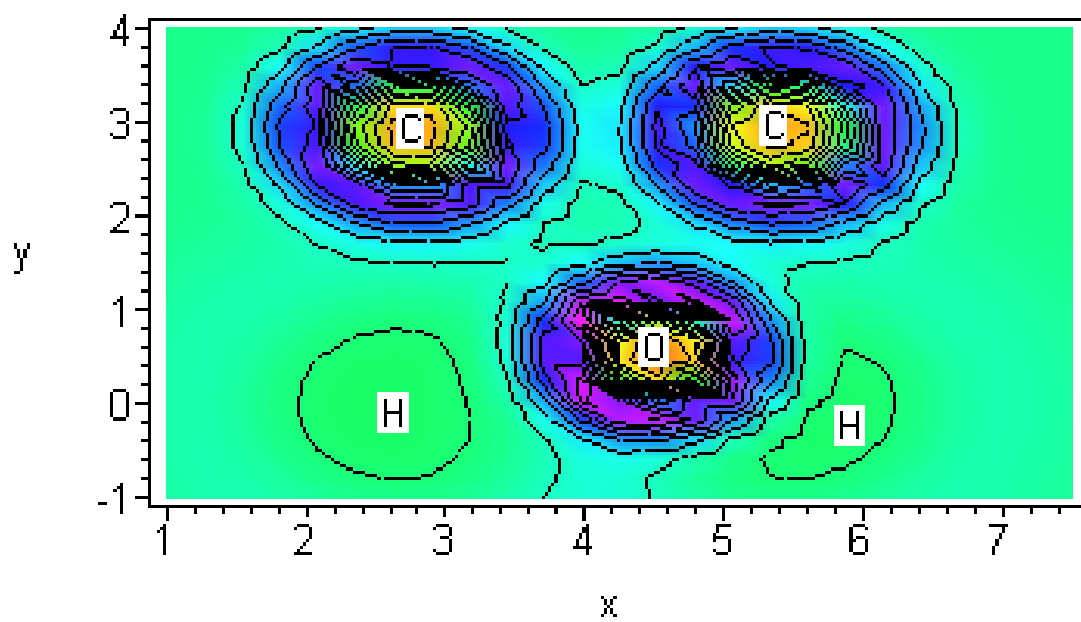


Figura 4.9 Isolinhas do Potencial no tempo 1,2 ua

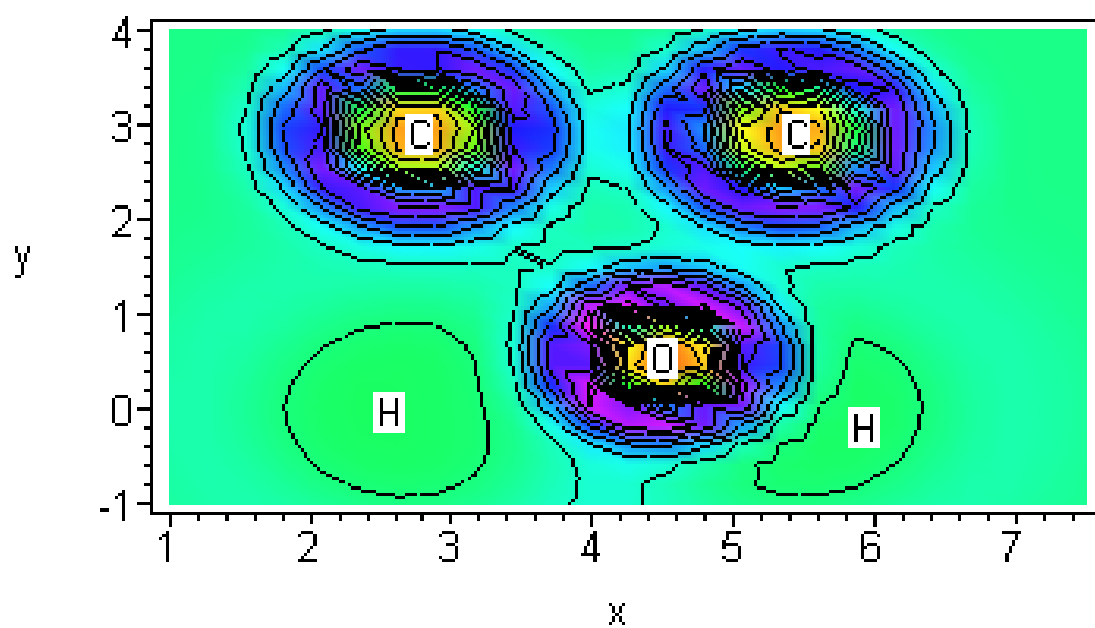


Figura 4.10 Isolinhas do Potencial no tempo 1,4 ua

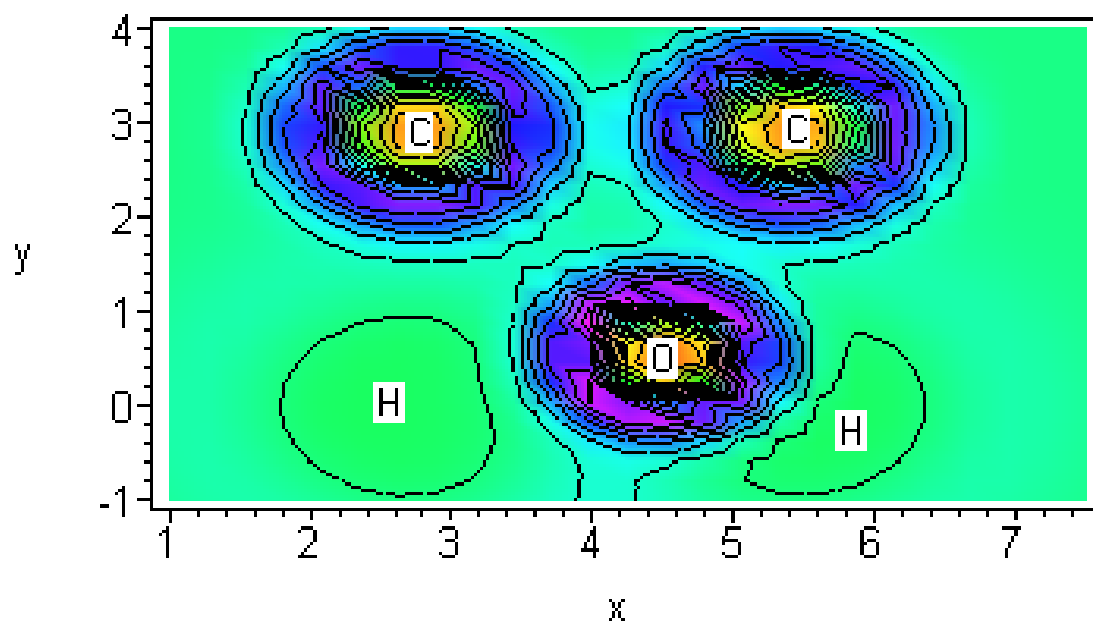


Figura 4.11 Isolinhas do Potencial no tempo 1,45 ua

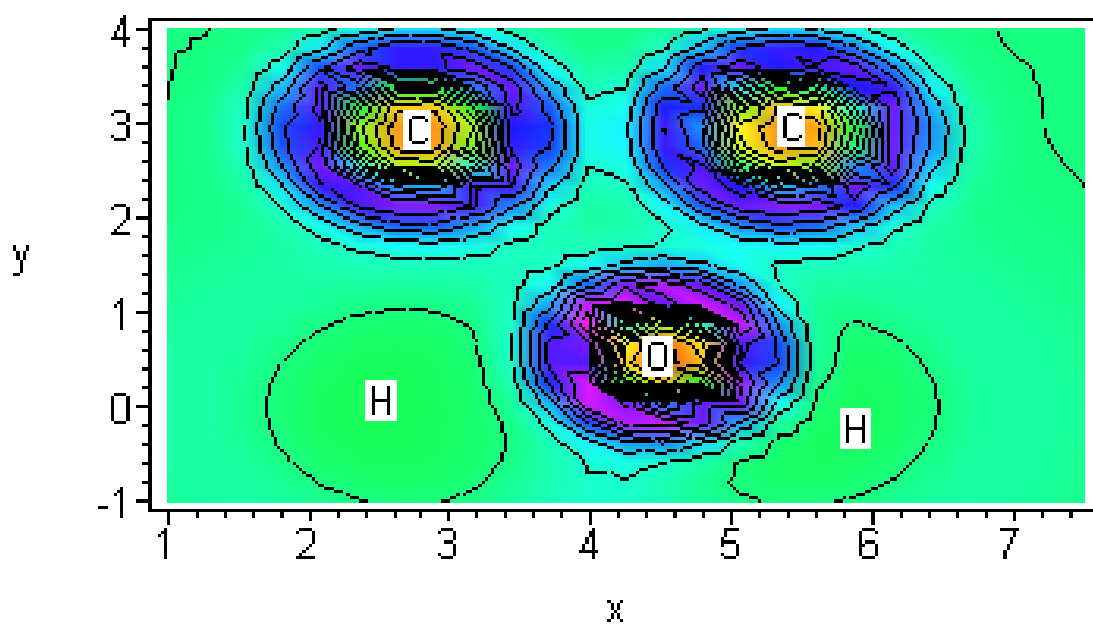


Figura 4.12 Isolinhas do Potencial no tempo 1,6 ua

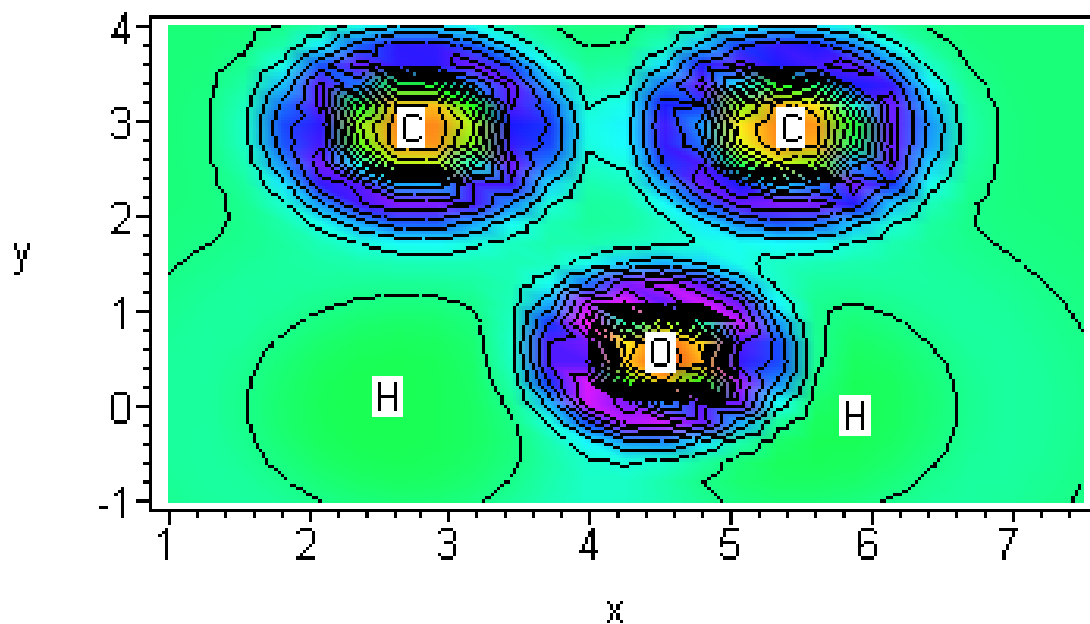


Figura 4.13 Isolinhas do Potencial no tempo 1,8 ua

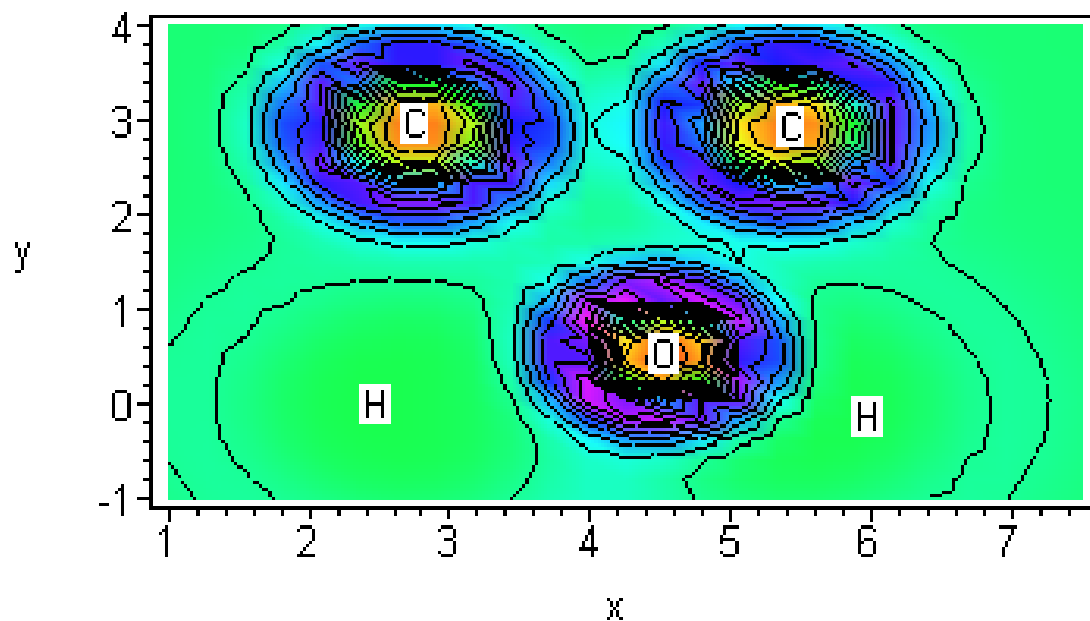


Figura 4.14 Isolinhas do Potencial no tempo 2 ua

O ciclo então se repete, produzindo uma estrutura de ressonância envolvendo ambos os reatantes, que determina o complexo ativado resultante. É importante ressaltar que, no caso de reações de adição, esse complexo pode representar o próprio produto final de reação, uma vez

que nesse caso não se faz necessário remover átomos oriundos de ligações eventualmente rompidas a fim de dar continuidade ao processo reativo. Existem fortes indícios de que o composto produzido seja o próprio produto final de reação, uma vez que diversos compostos que contém ligas do tipo epoxi, tais como a obtida no exemplo apresentado, estão presentes em tecidos tumorais [Manevitch et al., 1999].

4.2. A REAÇÃO ENTRE ANTRACENO E O GRUPO AMINO

Seguindo uma sistemática análoga à da seção 4.1, a figura mostra a representação esquemática das moléculas dos reatantes.

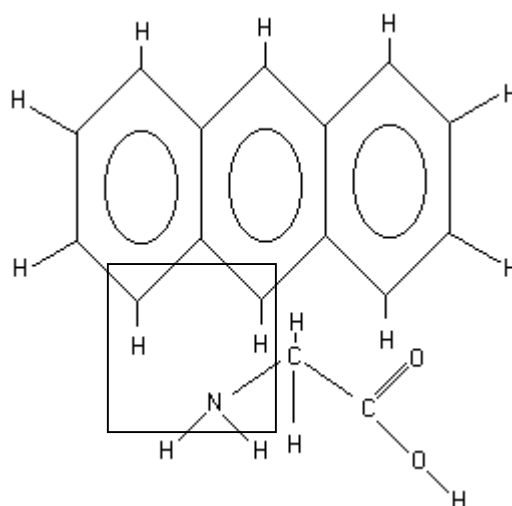


Figura 4.15 Representação esquemática das moléculas de antraceno e alanina

As figuras 4.16 a 4.21 mostram a formação de uma ligação entre o átomo de nitrogênio e os átomos de carbono. Essa ligação é também gradualmente intensificada durante um período de aproximadamente 0,8 unidades atômicas de tempo.

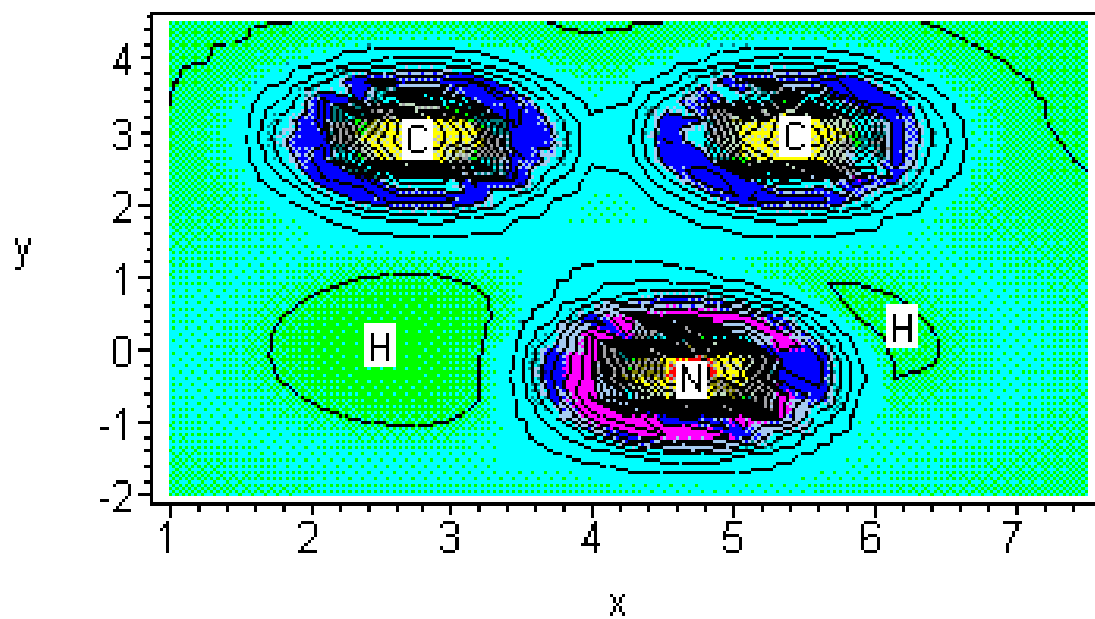


Figura 4.16 Isolinhas do Potencial no tempo 0 ua

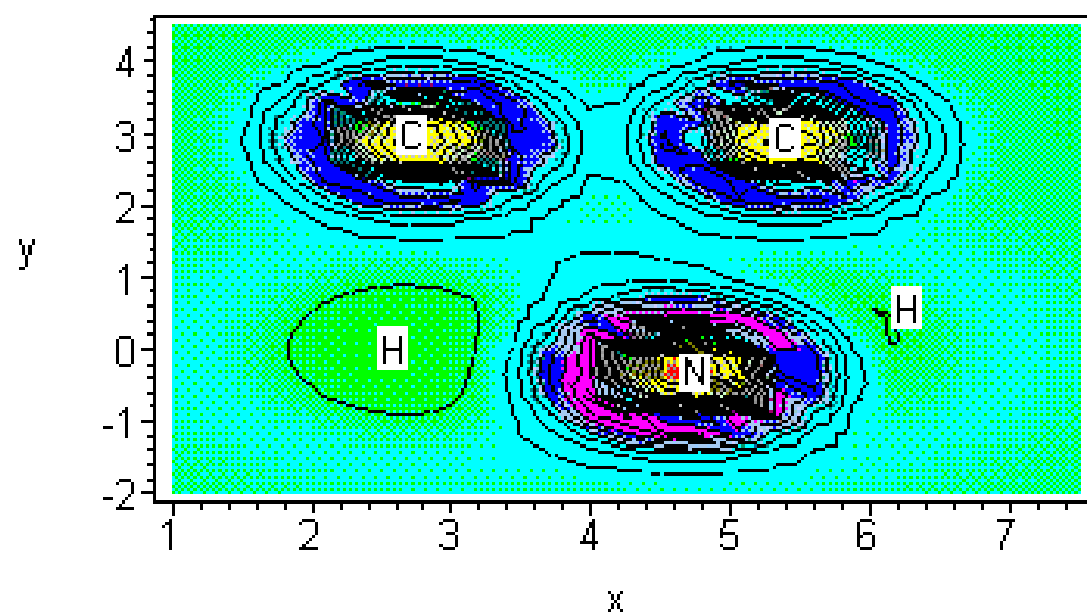


Figura 4.17 Isolinhas do Potencial no tempo 0,2 ua

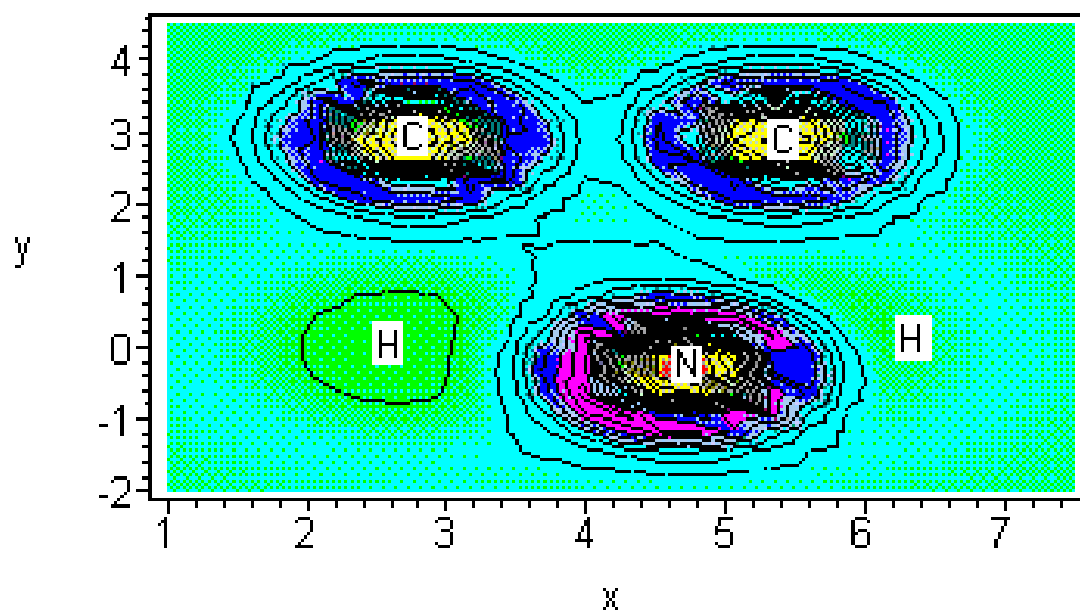


Figura 4.18 Isolinhas do Potencial no tempo $0,4 \text{ ua}$

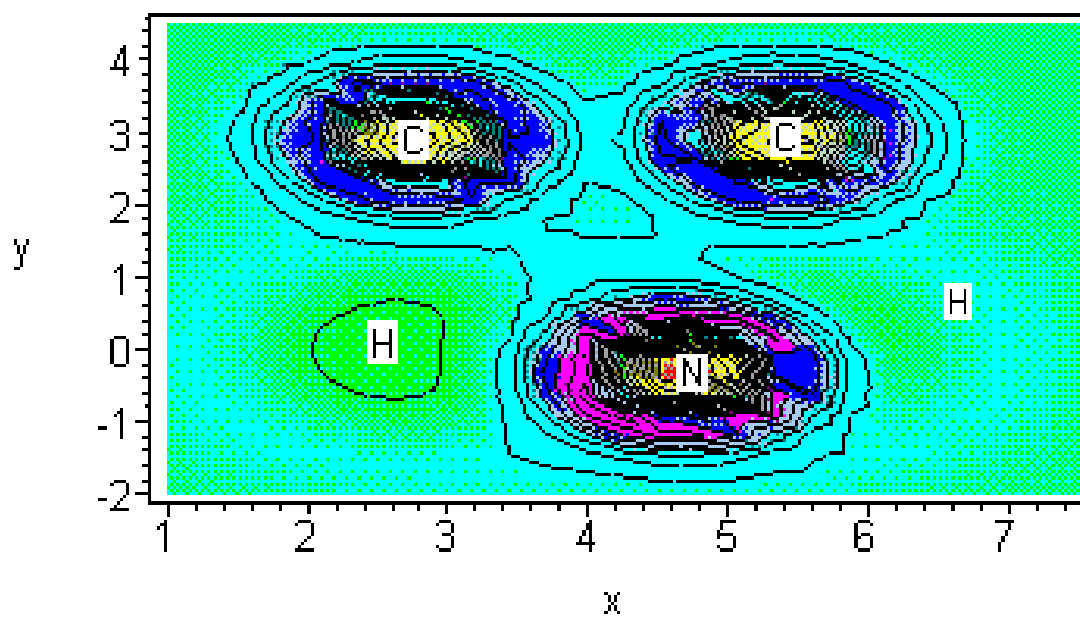


Figura 4.19 Isolinhas do Potencial no tempo $0,6 \text{ ua}$

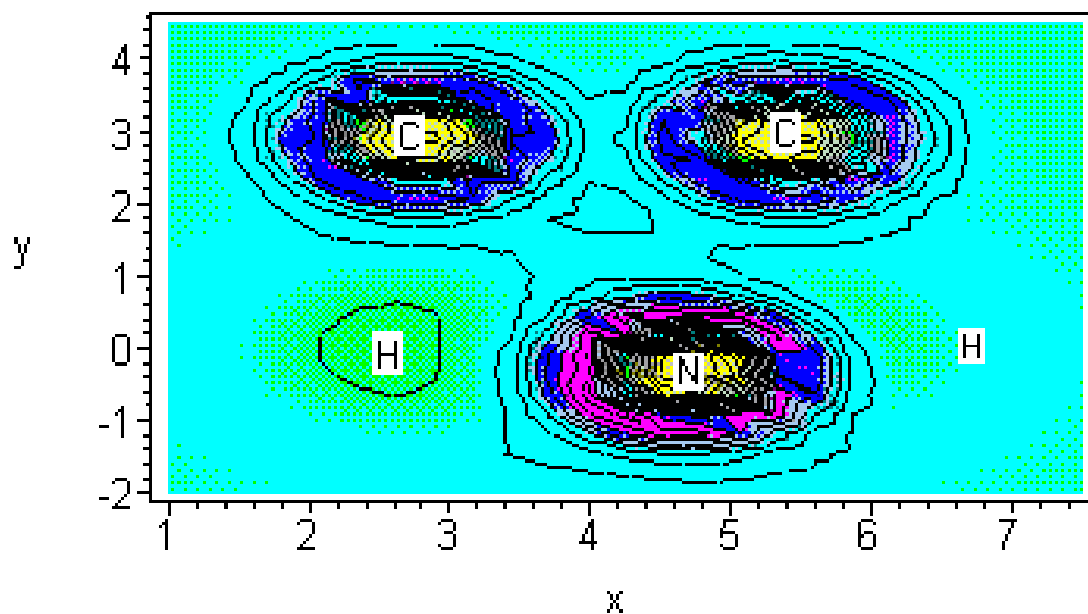


Figura 4.20 Isolinhas do Potencial no tempo 0,8 ua

A partir de 0,8 unidades atômicas a nova ligação é progressivamente enfraquecida até que sejam transcorridas 1,2 unidades atômicas de tempo quando a ligação é rompida, como pode ser observado na seqüência de figuras 4.21 a 4.26.

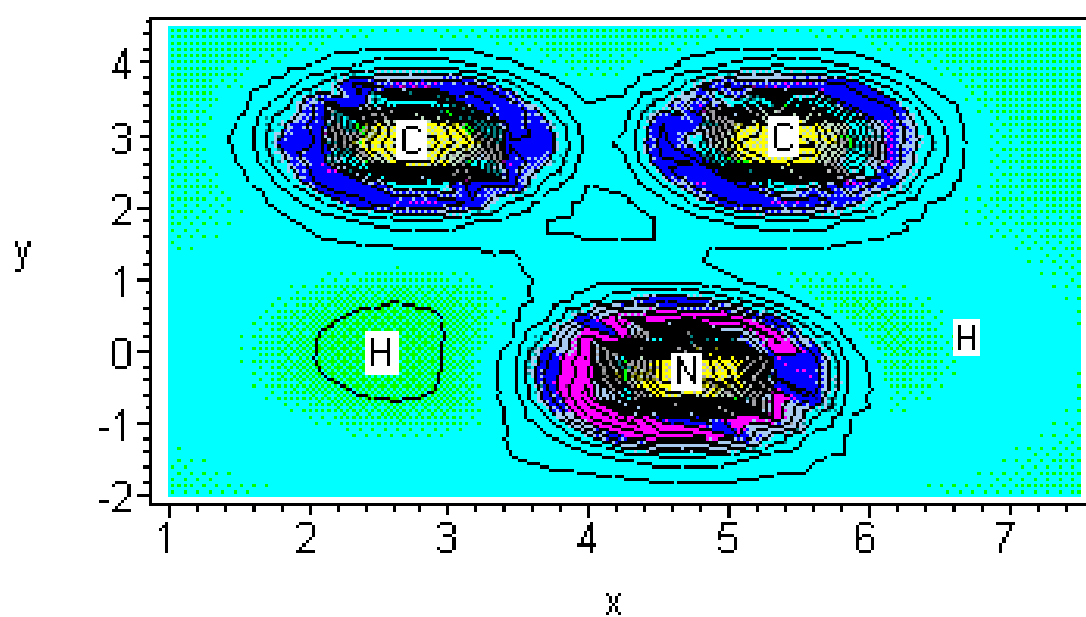


Figura 4.21 Isolinhas do Potencial no tempo 1 ua

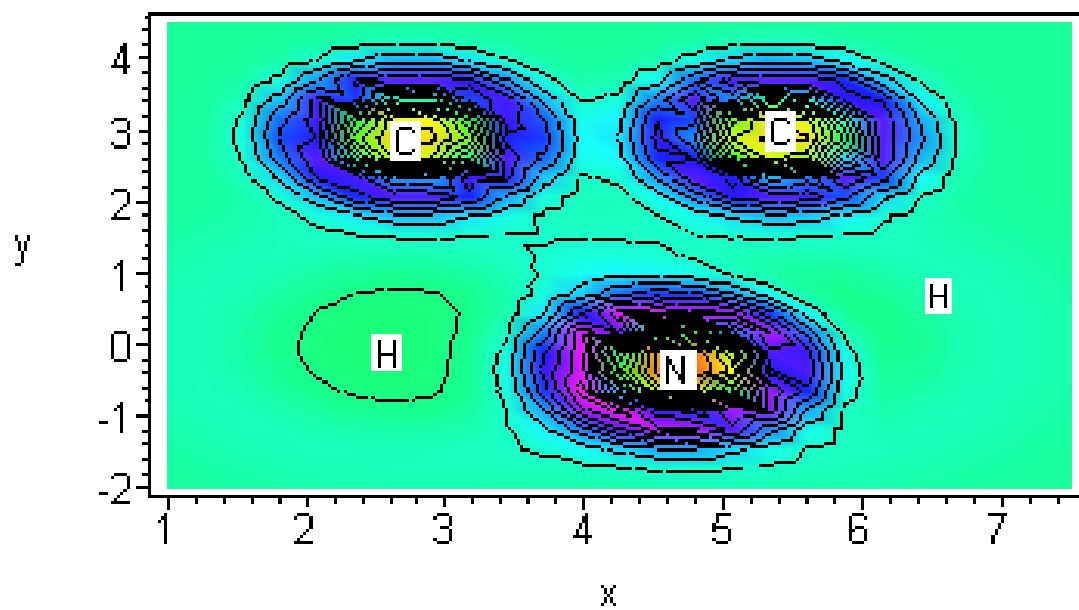


Figura 4.22 Isolinhas do Potencial no tempo 1,2 ua

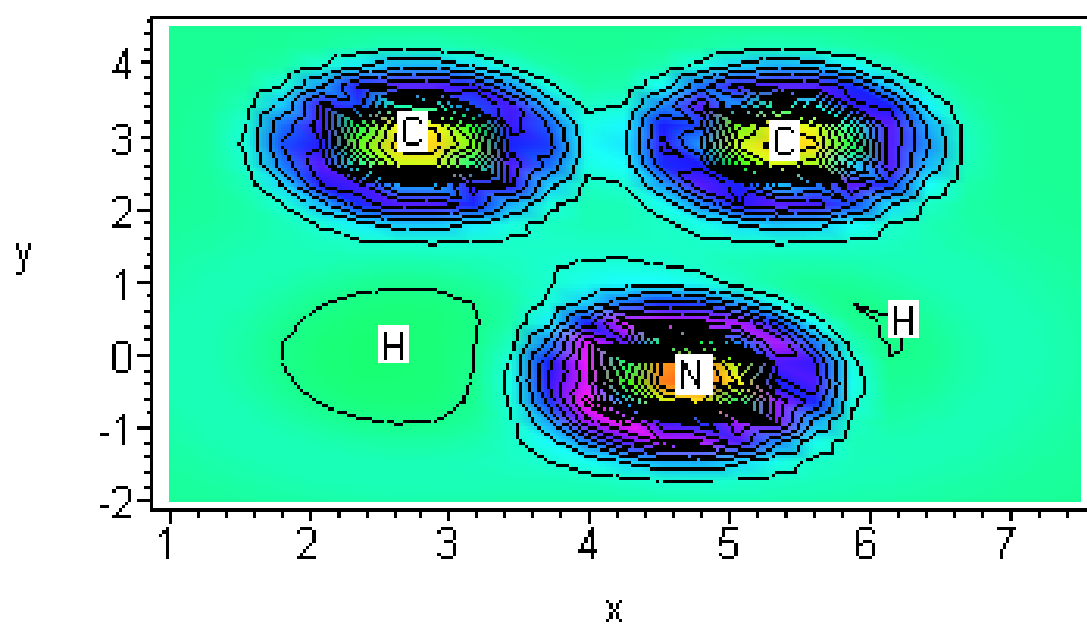


Figura 4.23 Isolinhas do Potencial no tempo 1,4 ua

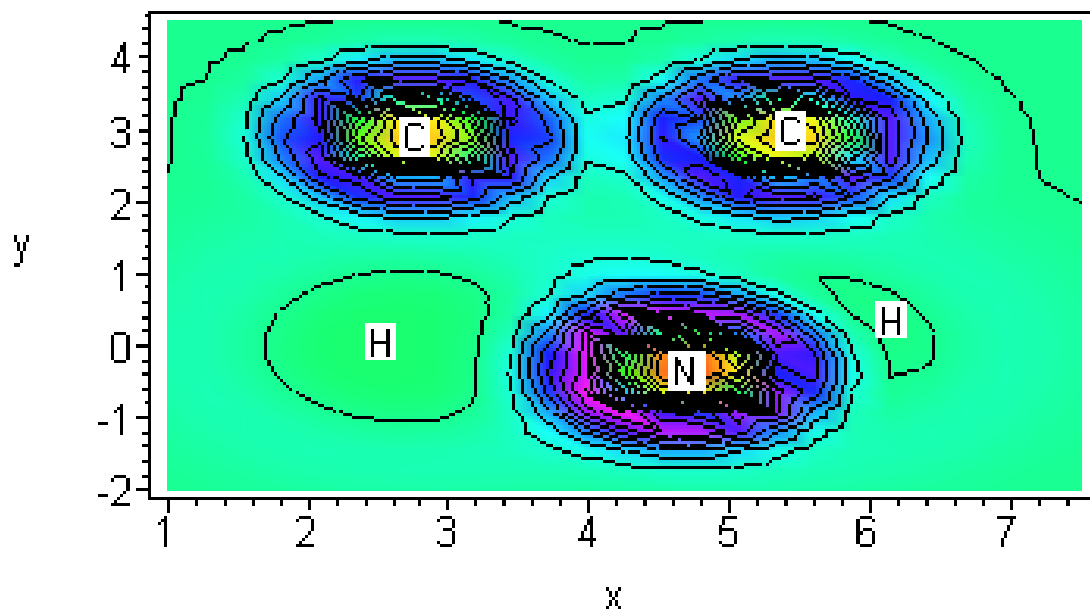


Figura 4.24 Isolinhas do Potencial no tempo 1,6 ua

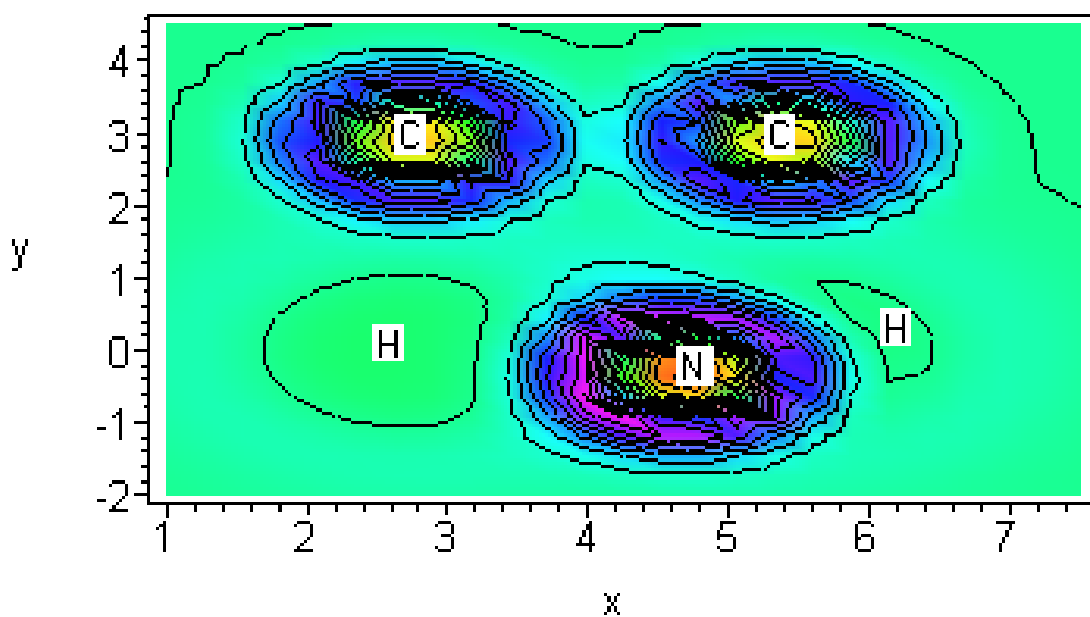


Figura 4.25 Isolinhas do Potencial no tempo 1,8 ua

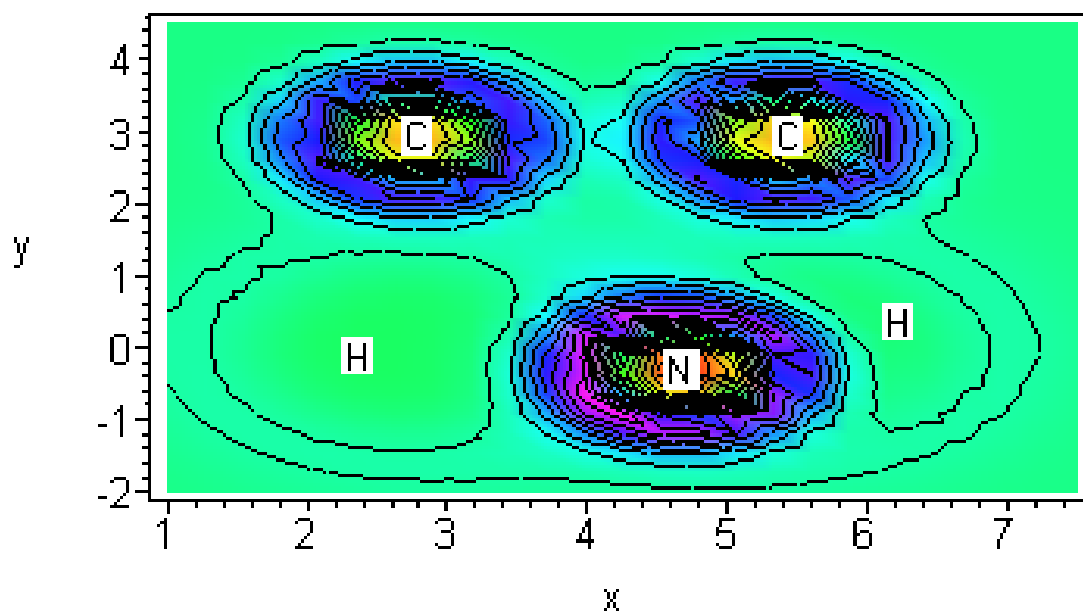


Figura 4.26 Isolinhas do Potencial no tempo 2 ua

Neste caso o ciclo se repete após cerca de 3 unidades atômicas de tempo, produzindo uma estrutura de ressonância semelhante à do caso anterior.

4.3. VISUALIZANDO O ATAQUE NAS VIZINHANÇAS DO SÍTIO DE REAÇÃO

A fim de verificar se o ataque eletrofílico constitui uma reação de adição ou substituição, a janela correspondente à posição de ataque mostrada na seção 4.1 é ampliada (ver figura 4.27). A mesma simulação apresentada na seção 4.1 é então efetuada, com o objetivo de detectar um eventual rompimento na ligação entre os átomos de carbono e oxigênio que formam a carboxila

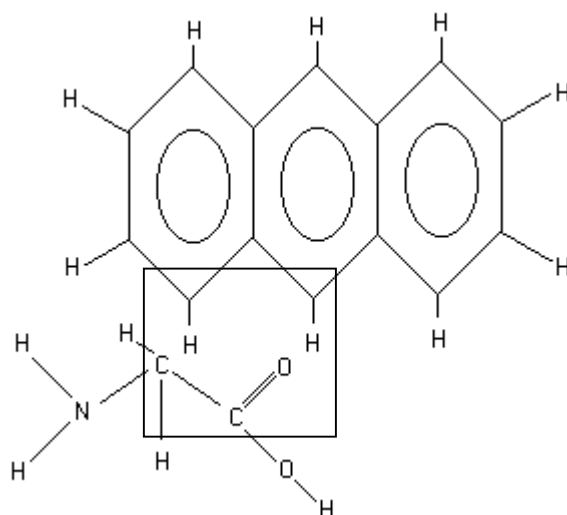


Figura 4.27 Representação esquemática das moléculas de antraceno e alanina

As figuras 4.28 a 4.33 mostram que a ligação $C = O$ também é intensificada durante o processo reativo, formando realmente um complexo de adição eletrofílica entre o aminoácido e o hidrocarboneto.

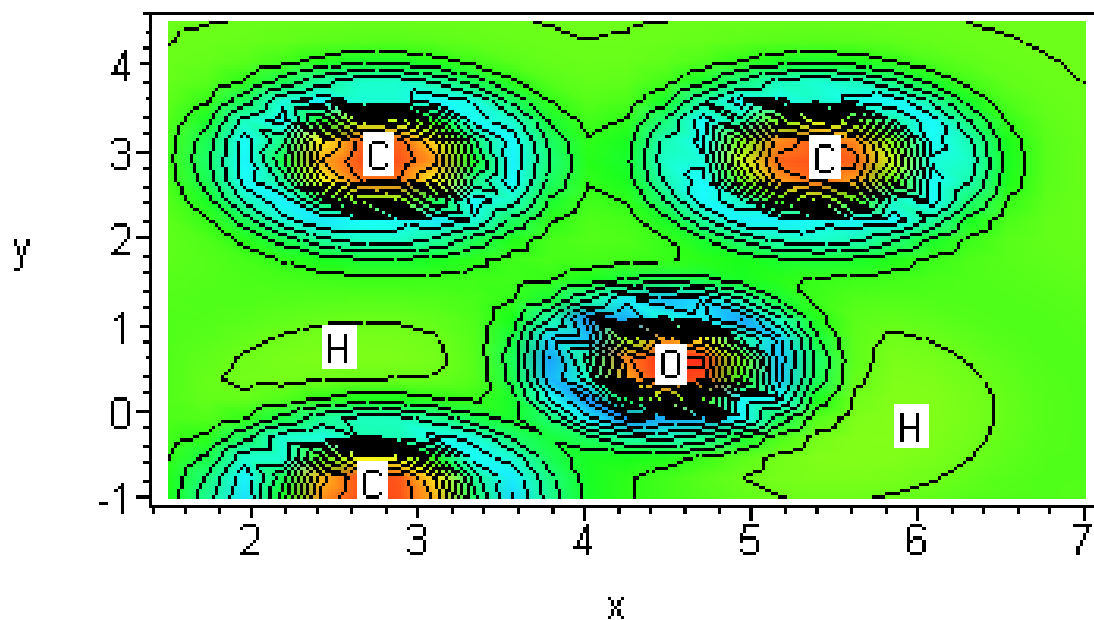


Figura 4.28 Isolinas do Potencial no tempo 0 ua

A figura 4.29 mostra uma vista em perspectiva do mapa correspondente à figura 4.28. A intensidade das ligações é medida pela profundidade dos respectivos poços atrativos entre cada par de átomos presentes no sistema.

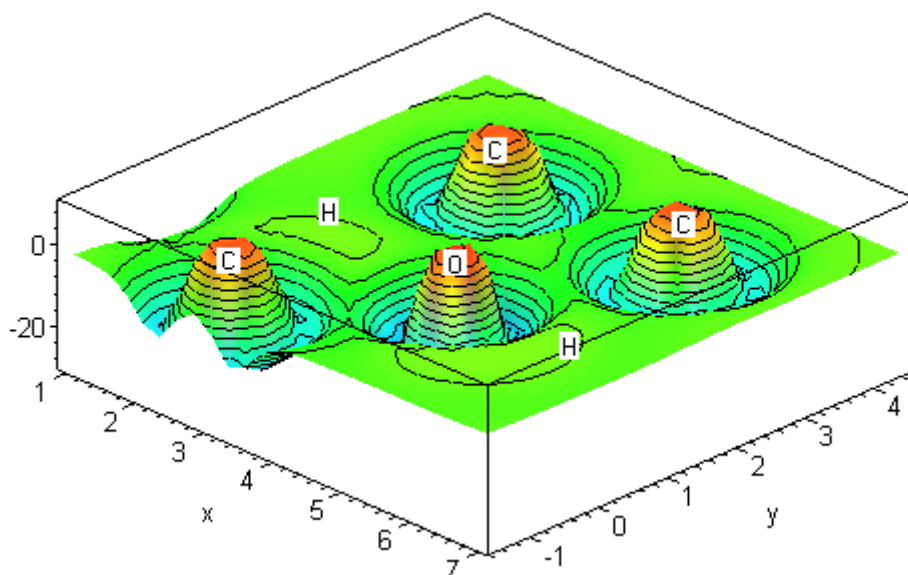


Figura 4.29 Isolinhas do Potencial em 3D no tempo 0 ua

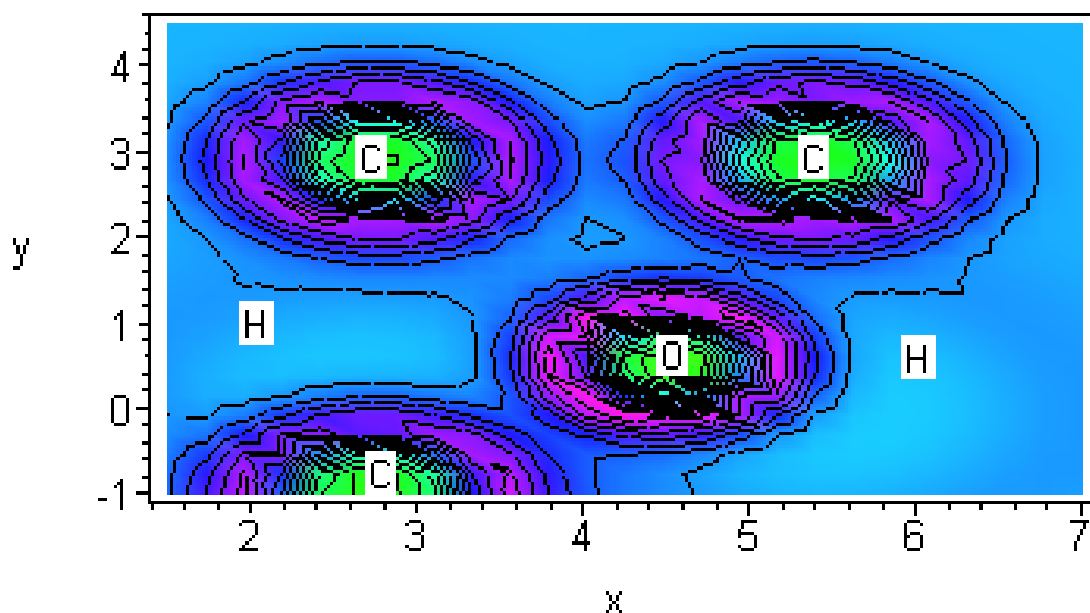


Figura 4.30 Isolinhas do Potencial no tempo 0,2 ua

A intensificação das ligações é visualizada na figura 4.31 como um pequeno aumento na profundidade dos respectivos poços de potencial.

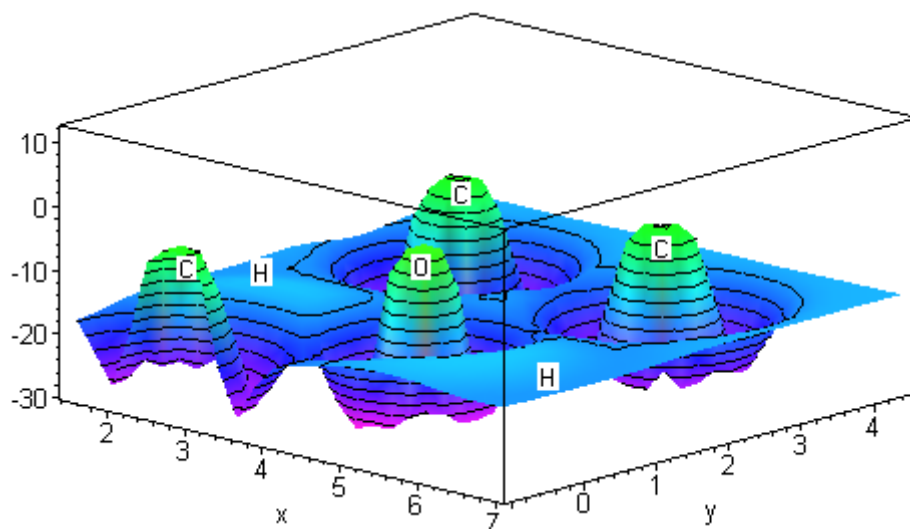


Figura 4.31 Isolinhas do Potencial em 3D no tempo 0,2 ua

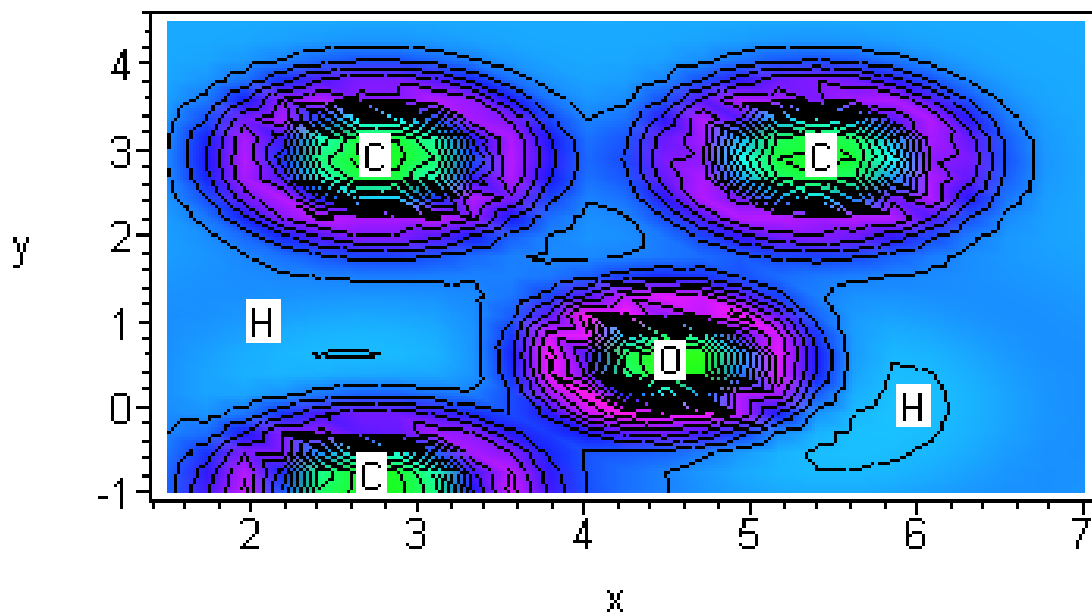


Figura 4.32 Isolinhas do Potencial no tempo 0,4 ua

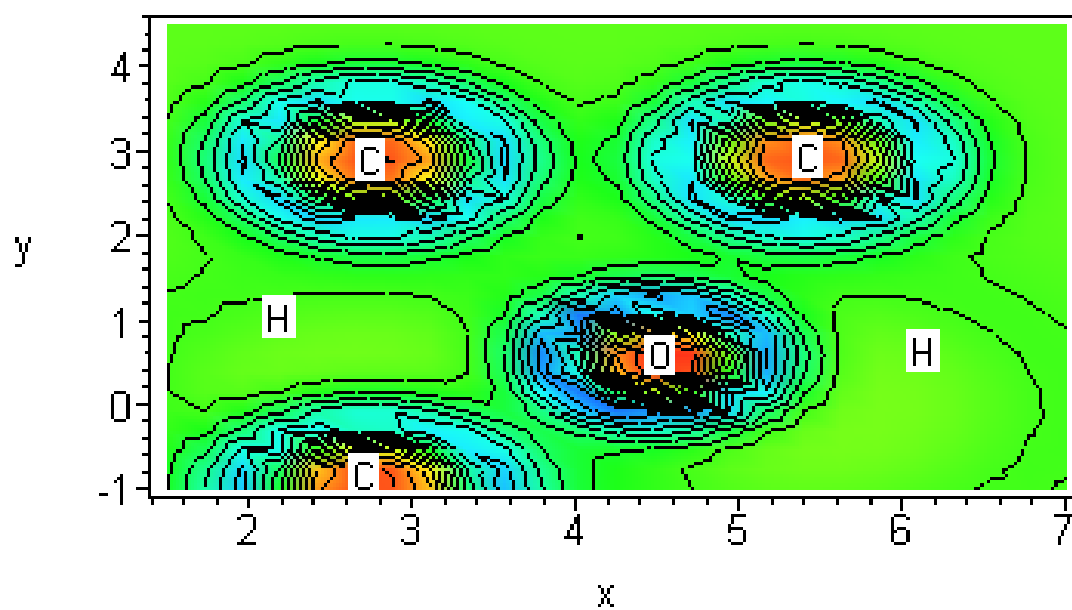


Figura 4.33 Isolinhas do Potencial no tempo 0,6 ua

Nas figuras 4.34 a 4.40 a janela de observação é ligeiramente deslocada para baixo e para a esquerda, a fim de continuar a busca por ligações rompidas. Novamente é verificada a intensificação das ligações periféricas, que caracteriza a estabilização do complexo formado.

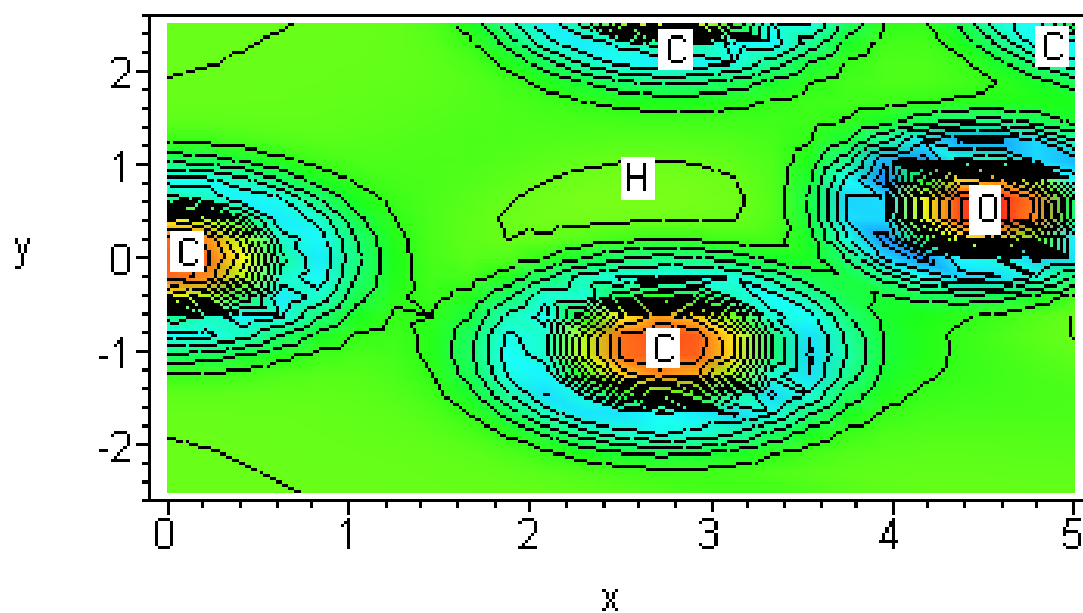


Figura 4.34 Isolinhas do Potencial no tempo 0 ua

As figuras 4.35, 4.37 e 4.39 mostram uma vista em 3D das isolinhas do potencial, sendo que, quanto maior a profundidade do poço atrativo mais intensa é a ligação entre os átomos.

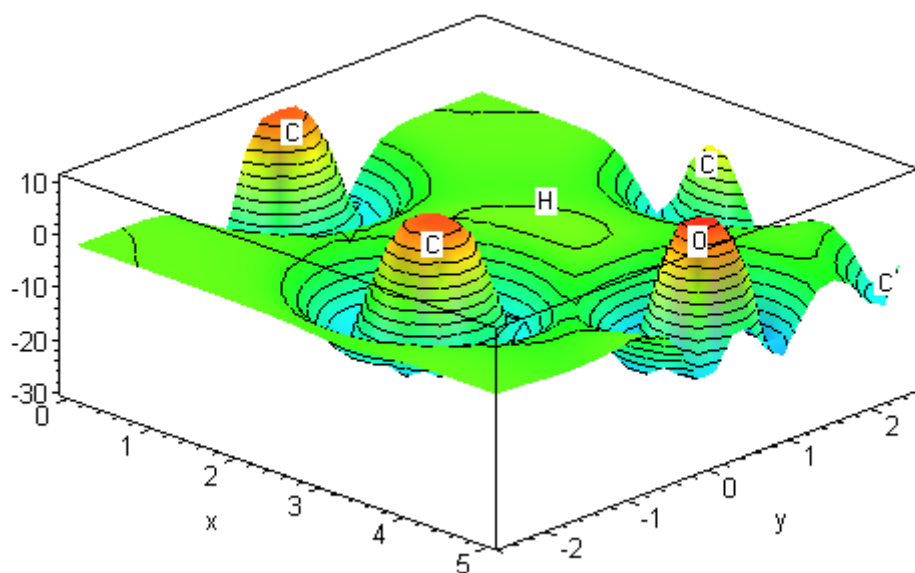


Figura 4.35 Isolinhas do Potencial em 3D no tempo 0 ua

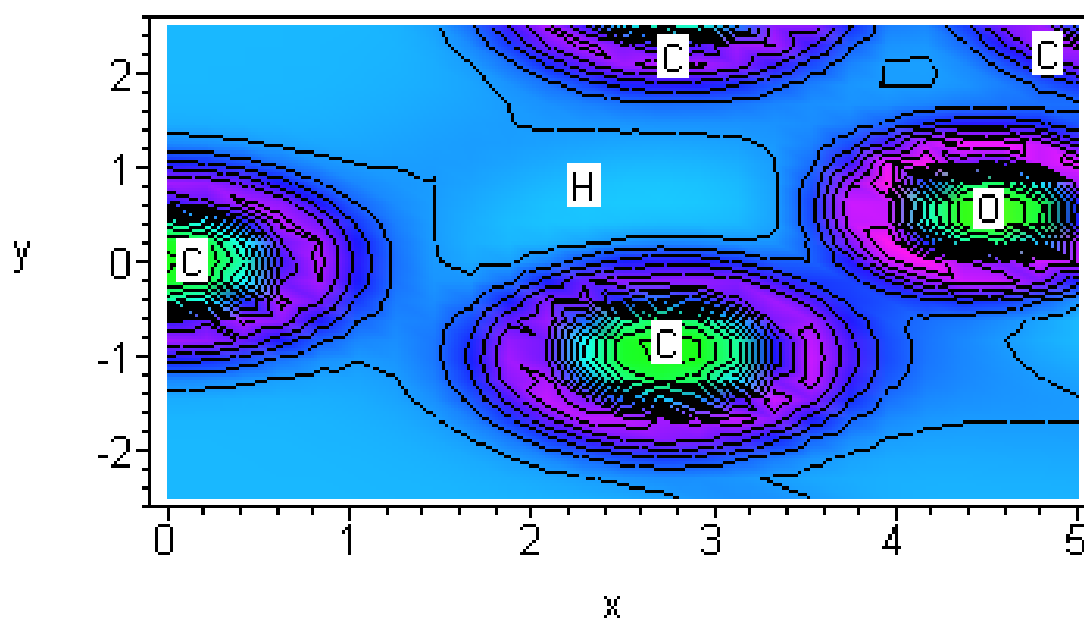


Figura 4.36 Isolinhas do Potencial no tempo 0,2 ua

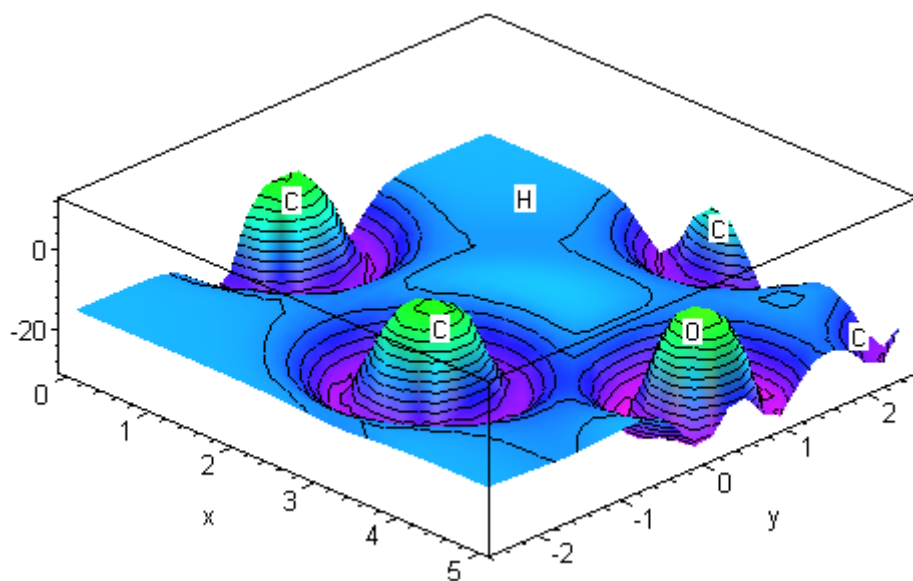


Figura 4.37 Isolinhas do Potencial em 3D no tempo 0,2 ua

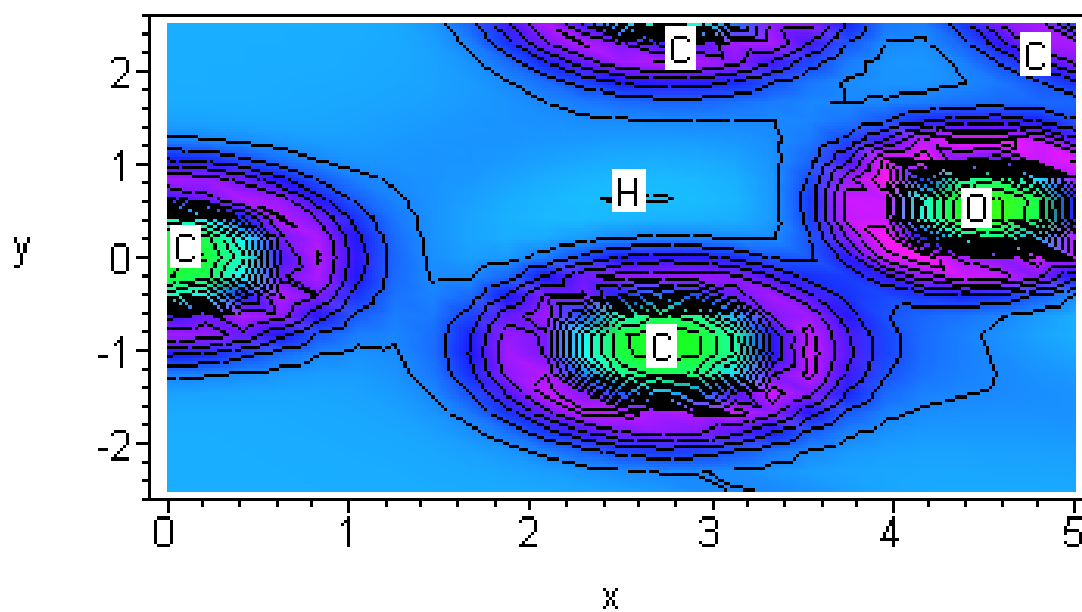


Figura 4.38 Isolinhas do Potencial no tempo 0,4 ua

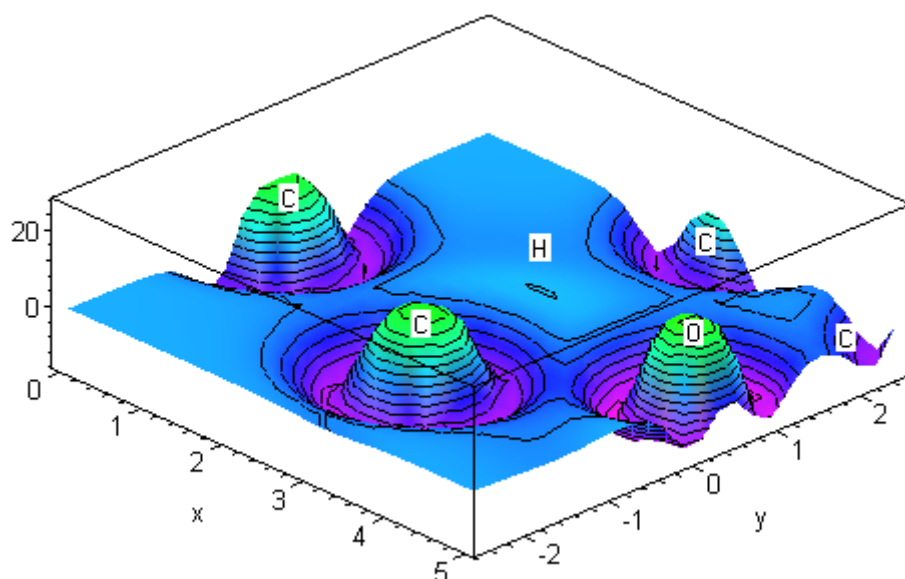


Figura 4.39 Isolinas do Potencial em 3D no tempo 0,4 ua

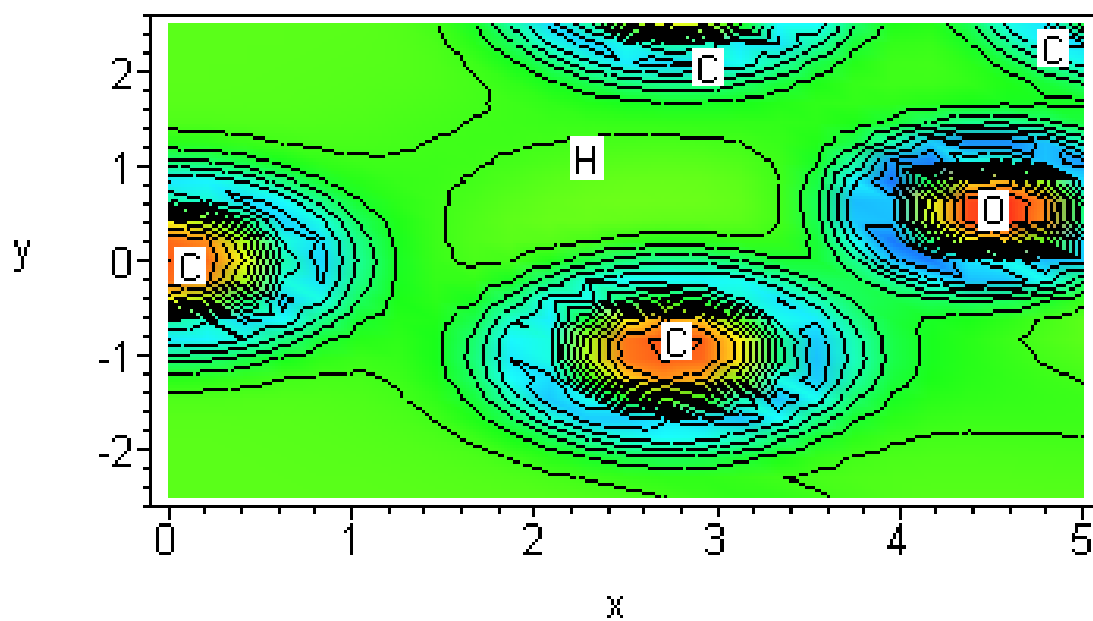


Figura 4.40 Isolinas do Potencial no tempo 0,6 ua

Como foi verificado que as ligações periféricas são fortalecidas, logo, o mecanismo de reação de formação de carcinomas é por adição eletrofílica. Caso fosse por substituição eletrofílica alguma das ligações periféricas teria rompido-se, fato que não foi observado.

O tempo total de execução requerido para a obtenção das soluções (processamento) e dos respectivos mapas de isolinhas (pós-processamento) é de aproximadamente 5 segundos por átomo considerado (AMD K6 II - 300 MHz, utilizando o sistema MapleV). Uma vez que para a obtenção da solução local são considerados, em média, 6 átomos localizados junto ao sítio de reação, o tempo médio de execução resultante é de cerca de 30 segundos. Convém salientar que aproximadamente 90% do tempo total de execução é dedicado à elaboração dos mapas de isolinhas, de modo que a obtenção da própria solução local demanda apenas 0,5 segundos por átomo considerado na reação, totalizando cerca de 3 segundos, em média, para uma solução na qual 6 átomos são considerados. Dessa forma, a eventual transcrição do código para uma linguagem procedural, com a conseqüente otimização das respectivas rotinas gráficas, pode reduzir significativamente o tempo de pós-processamento do código fonte produzido. Além disso, a posterior compilação do código fonte resultante proporcionaria uma redução adicional no tempo total de execução, de modo que a implementação do sistema em uma linguagem convencional parece ser não apenas viável, mas bastante vantajosa do ponto de vista operacional.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS E RECOMENDAÇÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

O emprego do método proposto para a obtenção de soluções locais para a equação de Schrödinger dependente do tempo oferece basicamente três vantagens em relação às formulações tradicionalmente utilizadas na resolução de problemas em Química Quântica:

- i) o tempo de processamento resultante e a quantidade de memória requerida são significativamente inferiores aos exigidos pelos códigos baseados nas formulações pesquisadas;
- ii) o sistema fornece soluções transientes cujo número total de caracteres é muito inferior ao das soluções investigadas, o que diminui consideravelmente o respectivo tempo de pós-processamento;
- iii) a interpretação das soluções se reduz a um processo de inspeção visual da função potencial nas vizinhanças do sítio de reação, que permite a verificação direta da evolução das ligações químicas ao longo do processo reativo.

Tendo em vista o baixo tempo de processamento necessário para efetuar as simulações das reações que deflagram o processo de formação de carcinomas, e a perspectiva de uma melhoria considerável na performance do sistema quando implementado em linguagens procedurais, parece razoável supor que outras reações bioquímicas envolvidas no mesmo processo também possam ser simuladas em tempo real através do método proposto. Para tanto, seria conveniente elaborar uma rotina de edição de moléculas, com a finalidade de evitar a construção prévia de uma tabela contendo as posições espaciais de cada átomo presente nas moléculas dos reagentes e dos catalisadores considerados. As moléculas poderiam ser editadas segundo as convenções utilizadas em Química Orgânica para a representação de fórmulas planas, permitindo a inserção de átomos isolados, grupos funcionais e cadeias. Após a edição no plano, as coordenadas espaciais poderiam ser estimadas através do emprego de rotinas de correção das coordenadas planas inseridas. Essas rotinas de correção, baseadas nos métodos de passo descendente, gradientes conjugados ou formulações análogas, teriam como objetivo minimizar a energia total do sistema em relação às posições relativas dos núcleos.

Além do sistema de edição, poderia ser também implementada uma rotina de composição de potenciais, a fim de possibilitar a manipulação de macromoléculas, com o

objetivo de simular reações bioquímicas. Nessas reações é bastante provável que alguns efeitos não-locais, tais como a inserção de grupos dirigentes (ver apêndice IV), possam se tornar mais pronunciados mesmo a grandes distâncias dos principais sítios de reação. Essa rotina utilizaria funções periódicas para descrever os potenciais, a fim de considerar a presença de um número elevado de átomos dispostos em arranjo regular sobre os sítios considerados, sem que o tempo total de processamento do sistema fosse significativamente afetado. Essas funções poderiam ser vinculadas diretamente às cadeias disponíveis na rotina de edição, facilitando consideravelmente a montagem das moléculas dos reatantes, além de permitir a construção de "kits" por parte do usuário, que tornariam progressivamente mais eficientes os recursos de edição do sistema à medida que fosse utilizado. A implementação dessas rotinas possibilitaria a simulação em microcomputadores de diversos processos bioquímicos envolvendo macromoléculas, que atualmente são considerados inviáveis mesmo em computadores de grande porte.

Embora a aplicação do método proposto em processos bioquímicos pareça, a princípio, viável, existe uma dificuldade prática associada à simulação de processos reativos envolvendo macromoléculas: a impossibilidade de editar ou produzir sistematicamente todos os respectivos isômeros espaciais em tempo real. Assim, os compostos intermediários e os respectivos produtos de reação estimados pelo sistema seriam sempre produzidos a partir de um pequeno número de isômeros dos reatantes e catalisadores, que viessem a ser considerados pelo próprio usuário do sistema na análise do processo químico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Allinger, N., Cava, M., Jongh, D., Johnson, C., Lebel, N. and Stevens, C., 1976. **“Química Orgânica”**, Guanabara Dois, Rio de Janeiro.

Bjorken, J. and Drell, S., 1964. **“Relativistic Quantum Mechanics”**, McGraw-Hill, New York.

Barone, P. M. V. B., Camilo, A. and Galvão, D. S., 1996. “Theoretical Approach to Identify Carcinogenic Actividade of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons”, **Physical Review Letters**, vol. 77, pp. 1186-1189.

Barone, P. M. V. B., Braga, R. S. and Galvão, D. S., 2000. “Identifying Carcinogenic Actividade of Methylated and non-Methylated Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAHs) Through Eletronic and Topological Indices”, **Brazilian Journal of Physics**, vol. 30, pp. 560-568.

Carnaham, J., 1972. **“Applied Numerical Methods”**, McGraw-Hill, New York.

Dattoli, G., Gallardo, J. and Torre, A., 1988. “An Algebraic View to the Operatorial Ordering and its Applications to Optics ”, **Rivista del Nuovo Cimento**, vol. 11, N. 11.

Dattoli, G., Giannessi, L., Quattromini, M. and Torre, A., 1998. “Exponential operators, operational rules and evolution problems”, **Il Nuovo Cimento**, vol. 113 B, N. 6, pp. 699-710.

Daudel, R., Lefebvre, R. and Moser, C., 1959. **“Quantum Chemistry – Methods and Applications”**, Interscience Publisher, New York.

Davenport, J., Siret, Y. and Tournier, E., 1988. **“Computer algebra - Academic Press”**, New York.

Dees, C., Askari, M. and Henley, D., 1996. “Carcinogenic Potential of Benzene and Toluene When Evaluate Using Cyclin-dependent Kinase Activation and p53-DNA”, **Environmental Health Perspectives**, vol. 104, suplemento 6.

Delaney, R., 1983. "Time-marching analysis of steady transonic flow in turbomachinery cascades using the Hopscotch method", **Journal of Engineering for Power**, vol 105, pp. 272-279.

Dhaubadel, M., Reddy, J. and Tellionis, D., 1987. "Finite-element analysis of fluid flow and heat transfer for staggered bundles of cylinders in cross flow", **International Journal for Numerical Methods Fluids**, vol 7, pp. 1325-1342.

Greenspan, D. and Casuli, V., 1988. "**Numerical Analysis for Applied Mathematics, Science and Engineering**", Addison-Wesley Publishing Co., Redwood City.

Ibragimov, N., 1995. "**CRC Handbook of Lie Group Analysis of Differential Equations**", CRC Press, Boca Raton.

Jameson, A., Schmidt, W. and Turkel, E., 1981. "**Numerical solution of the Euler equations by finite volume methods using Runge-Kutta time-stepping schemes**, in **AIAA 14th Fluid and Plasma Dynamics Conference**", Palo Alto.

Kolmogorov, F., 1972. "**Elementos de la teoria de Funciones e del Analisis Funcional**", Mir, Moscow.

Kosloff, R., Leforestier, C., Bisseling, R., Cerjan, C., Feit, M., Friesner, R., Guldberg, A., Hammerich, A., Jolicard, G., Karrlein, W., Meyer, H., Lipkin, N., and Roncero, O., 1991. "A Comparison of Different Propagation Schemes for the Time Dependent Schrödinger Equation", **Journal of Computational Physics**, vol. 94, pp. 59-80.

Kosloff, R., 1994. "Propagation methods for quantum molecular dynamics", **Annual Review of Physical Chemistry**, vol. 45, pp. 145-178.

Maliska, C., 1995. "**Transferência de Calor e Mecânica dos Fluidos Computacional**", LTC, Rio de Janeiro.

Manevitch, S. I., Dyachkov, P. N., Kharchevnikova, N. V. and Blinova, V. G., 1999. "System for the Prognosis of Contraproductive Properties Using Quantum-Chemical Calculations, **Institute of Biomedical Chemistry**, <http://www.ibmh.msk.su/new/abstracts/man.htm>.

Murrel, J., Bosanac, D., 1992. "The theory of atomic and molecular collisions", **proceedings of the Chemical Society Reviews**, pp. 17-28.

Olver, P., 2000. "**Applications of Lie Groups to Differential Equations**", Springer-Verlag, New York.

Ortega, J. and Poole, W., 1981. "**Numerical Methods for Differential Equations**", Pitman Publishing, Marshfield.

Pillar, F., 1968. "**Elementary Quantum Chemistry**", McGraw-Hill, New York.

Pupka, S., 1989. "**A Spatial Kinetics Reactor Model**", Physical Energetic Institut, Obninsk, Russia.

Reali, M., Rangogni, R. and Pennati, V., 1984. **International Journal Numerical Methods Engineering**, vol 20, pp. 121.

Reddy, J., 1986. "**Applied Functional Analysis and Variational Methods in Engineering**", McGraw-Hill, New York.

Solomons, T., 2000. "**Química Orgânica**", vol. 1 e 2, Livros Técnicos e Científicos, Rio de Janeiro.

Tikhonov, A., Goncharsky, A., Stepanov, V. and Iagola, A., 1990. "**Numerical Methods for Ill-Posed Problems**", Nauka, Moscou.

Torres, J., 1980. "**Time-marching solution of transonic duct flows**", Doctoral Thesis, University of London.

Vargas, R., 1990. “**Solution of the Transiente Heat Transfer Equation Using Fractional Derivatives**”, M. Sc. Dissertation, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.

Zabada, J. and Vilhena, M., 2000. “An analytical approach to evaluate the photon total cross-section”, **Il Nuovo Cimento**, vol. 115 B, N. 5, pp. 493-499.

Zabada, J., Vilhena, M. and Livotto, P., 2001. “Simulation of Chemical Reactions using Fractional Derivatives”, **Il Nuovo Cimento**, vol. 116, pp. 529-545.

Zimmerman, H., 1975. “**Quantum Mechanics for Organic Chemists**”, Academic Press, New York.

APÊNDICE I

SOLUÇÕES VARIACIONAIS – AS FORMULAÇÕES LCAO-MO (LINEAR
COMBINATION OF ATOMIC ORBITALS – MOLECULAR ORBITALS)

Nessas formulações a função de onda é representada por uma expansão do tipo $\Psi = \sum_{k=1}^n c_k \phi_k$ onde as funções de base (ϕ_k) são usualmente senóides, gaussianas ou funções de Slater (que representam os orbitais s, p, d, e f). Uma vez escolhida a base os coeficientes c_k são obtidos através da minimização da energia total do sistema dada pelo funcional

$$F(E) = \int \int \int_{-\infty}^{\infty} \Psi H \Psi dx dy dz, \quad (I.1)$$

onde

$$H = \frac{-\hbar^2}{2m} \nabla^2 + V \quad (I.2)$$

O funcional é definido dessa forma porque pela equação de Schrödinger independente do tempo

$$H\Psi = \frac{-\hbar^2}{2m} \nabla^2 \Psi + V\Psi = E\Psi. \text{ Assim,}$$

$$F(E) = \int \int \int_{-\infty}^{\infty} \Psi H \Psi dx dy dz = \int \int \int_{-\infty}^{\infty} \Psi E \Psi dx dy dz = E \int \int \int_{-\infty}^{\infty} \Psi^2 dx dy dz = E \quad (I.3)$$

onde

$$\int \int \int_{-\infty}^{\infty} \Psi^2 dx dy dz = 1, \quad (I.4)$$

porque Ψ^2 é normalizada.

Substituindo a expressão de Ψ em ambas as definições do funcional $F(E)$

$$F(E) = \int \int \int_{-\infty}^{\infty} \Psi H \Psi dx dy dz = E \int \int \int_{-\infty}^{\infty} \Psi^2 dx dy dz, \quad (\text{I.5})$$

obtém-se

$$\int \int \int_{-\infty}^{\infty} \sum_{k=1}^n \sum_{j=1}^n c_k c_j \phi_k H \phi_j dx dy dz = E \int \int \int_{-\infty}^{\infty} \sum_{k=1}^n \sum_{j=1}^n c_k c_j \phi_k \phi_j dx dy dz \quad (\text{I.6})$$

Comutando os somatórios com as integrais, resulta

$$\sum_{k=1}^n \sum_{j=1}^n c_k c_j \int \int \int_{-\infty}^{\infty} \phi_k H \phi_j dx dy dz = E \sum_{k=1}^n \sum_{j=1}^n c_k c_j \int \int \int_{-\infty}^{\infty} \phi_k \phi_j dx dy dz \quad (\text{I.7})$$

$$\int \int \int_{-\infty}^{\infty} \phi_k H \phi_j dx dy dz = H_{kj} \quad (\text{I.8})$$

$$\int \int \int_{-\infty}^{\infty} \phi_k \phi_j dx dy dz = S_{kj} \quad (\text{I.9})$$

Os termos H_{kj} são chamados integrais de $\begin{cases} \text{Coulomb, para } k = j \\ \text{Ressonância, para } k \neq j \end{cases}$

Os termos S_{kj} são chamados integrais de $\begin{cases} \text{Normalização, para } k = j \\ \text{Sobreposição ("overlap"), para } k \neq j \end{cases}$

Reescrevendo a equação resultante em termos de H_{kj} e S_{kj}

$$\sum_{k=1}^n \sum_{j=1}^n c_k c_j (H_{kj} - E S_{kj}) = 0 = \varepsilon \quad (\text{I.10})$$

onde ε é o funcional a minimizar.

A fim de minimizar ε , são impostas as seguintes condições

$$\frac{\partial \varepsilon}{\partial c_k} = \frac{\partial \varepsilon}{\partial c_j} = 0, \quad \forall (k, j) \quad (\text{I.11})$$

Como

$$\frac{\partial \varepsilon}{\partial c_k} = \sum_{k=1}^n \sum_{j=1}^n c_j (H_{kj} - ES_{kj}) \quad (\text{I.12})$$

e

$$\frac{\partial \varepsilon}{\partial c_j} = \sum_{k=1}^n \sum_{j=1}^n c_k (H_{kj} - ES_{kj}) \quad (\text{I.13})$$

as condições impostas produzem um sistema de equações lineares cuja forma matricial é dada por

$$\begin{bmatrix} H_{11} - ES_{11} & H_{12} - ES_{12} & \cdots & H_{1n} - ES_{1n} \\ H_{21} - ES_{21} & H_{22} - ES_{22} & \cdots & H_{2n} - ES_{2n} \\ \vdots & \vdots & & \vdots \\ H_{n1} - ES_{n1} & H_{n2} - ES_{n2} & \cdots & H_{nn} - ES_{nn} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} c_1 \\ c_2 \\ \vdots \\ c_n \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ \vdots \\ 0 \end{bmatrix} \quad (\text{I.14})$$

onde

$$\begin{bmatrix} H_{11} - ES_{11} & H_{12} - ES_{12} & \cdots & H_{1n} - ES_{1n} \\ H_{21} - ES_{21} & H_{22} - ES_{22} & \cdots & H_{2n} - ES_{2n} \\ \vdots & \vdots & & \vdots \\ H_{n1} - ES_{n1} & H_{n2} - ES_{n2} & \cdots & H_{nn} - ES_{nn} \end{bmatrix} = A \quad (\text{I.15})$$

e

$$\begin{bmatrix} c_1 \\ c_2 \\ \vdots \\ c_n \end{bmatrix} = \underset{\sim}{C} \quad (\text{I.16})$$

Como o sistema é homogêneo, a única forma de garantir que a solução não resulte trivial, i. e. $(c_1 = c_2 = \dots = c_n = 0)$ consiste em impor a condição $\det(A) = 0$, isto é, assumir que a matriz A é singular.

A solução da equação $\det(A) = 0$ fornece os valores numéricos das energias permitidas. Calculados os valores de E (E_1, E_2, \dots, E_N), o sistema sub-determinado $A\mathcal{C} = 0$ é resolvido para cada um dos valores encontrados. A solução de cada sistema consiste em um conjunto de coeficientes numéricos (c_1, c_2, \dots, c_n) válido para o n -ésimo nível de energia de modo que para cada valor E_n ($n = 1, 2, \dots, N$) está associada uma função de onda na forma $\Psi_n = \sum_{k=1}^n c_{kn} \phi_k$, que descrevem os orbitais eletrônicos da molécula em estudo. (A medida que n cresce, as funções Ψ_n decrescem estados mais excitados ou seja “mais antiligantes”).

O custo computacional das formulações LCAO-MO é bastante elevado, pois envolve uma série de etapas numéricas onerosas:

1. Avaliação de integrais para construir a matriz A . – Requer o cálculo de M^2 integrais triplas (na prática, $M \cong 10 \times$ número de átomos da molécula);
2. Cálculo do determinante da matriz A dentro de um esquema iterativo para avaliação de raízes. – Requer $M!$ operações com ponto flutuante por iteração;
3. Resolução de N sistemas lineares MXM subdeterminados (porque A é singular). – Requer cerca de $\frac{M^3}{3}$ operações por sistema. Como $N \approx M$, o número total de operações resulta $N \frac{M^3}{3} \approx \frac{M^4}{3}$

A fim de contornar essas dificuldades, Hückel propôs um método simplificado que dispensa o cálculo das integrais H_{kj} e S_{kj} (o método é válido para hidrocarbonetos). Möbius e Hückel criaram regras para a obtenção das energias permitidas, dispensando também o cálculo do determinante de A e a resolução da equação algébrica correspondente. Heilbronner obteve uma expressão para as energias de hidrocarbonetos cíclicos polinsaturados, dada por:

$$E_n = 2 \cos\left(\frac{2n+1}{M} \pi\right); \quad (n = 1, 2, \dots, M-1) \quad (\text{I.17})$$

Posteriormente, algumas estratégias baseadas na teoria de grupos de Galois simplificam o cálculo do determinante de A , produzindo soluções numéricas de baixo custo computacional.

Algumas extensões e modificações posteriores do método de Hückel (extended Hückel method/Zimmerman, H., cap. 4) permitiram a aplicação da idéia original de Hückel a sistemas moleculares em geral.

As melhorias implementadas no método de Hückel foram basicamente três:

1. Inclusão de heteroátomos em cadeias carbônicas;
2. Utilização de orbitais híbridos e orientados arbitrariamente no espaço;
3. Cálculo mais refinado das integrais H_{kj} e S_{kj} sem efetuar o processo de integração de forma explícita.

Foi também incluída a interação spin-órbita, tanto no método de Hückel quanto nas demais formulações LCAO-MO.

APÊNDICE II

POTENCIAL CARCINOGENICO DE MOLÉCULAS ORGÂNICAS

Os métodos de mecânica quântica são bastante úteis no estudo bioquímico de patologias de tecidos vivos. Schmidt [Daudel et al., 1959] utilizou conceitos de Mecânica Quântica para investigar os prováveis mecanismos de reação envolvidos na interação de substâncias carcinogênicas com proteínas. Segundo Schmidt, para que um hidrocarboneto aromático tenha propriedades carcinogênicas é necessário existir na molécula um sítio no qual a densidade eletrônica da nuvem π é maior que um certo valor limite. De acordo com Svartholm [Daudel et al., 1959] as propriedades carcinogênicas dos hidrocarbonetos estão relacionadas com a propensão de determinadas ligações a sofrer adição eletrofílica. Segundo Lacassagne, Buu-Hoï, Daudel e Rudali [Daudel et al., 1959] os hidrocarbonetos que possuem propriedades carcinogênicas são capazes de formar um complexo de adição eletrofílica com o substrato que controla a divisão celular. Este complexo de adição é considerado eficaz na produção de um carcinoma se ele ocorrer em determinadas regiões de uma célula viva, hipótese que foi posteriormente corroborada pelo trabalho experimental de Miller e Miller [Daudel et al., 1959], os quais encontraram em fígados de ratos um complexo de adição formado entre o para-dimetil-amino-azobenzeno e substâncias participantes do metabolismo celular.

II.1. CARGA ELETRÔNICA E POTENCIAL CARCINOGENICO

Em estudos experimentais realizados a partir da década de 40 foi constatado através da obtenção de correlações empíricas que, para certas classes de hidrocarbonetos heteroatômicos ou substituídos, a probabilidade de que uma dada molécula seja agente carcinogênico aumenta com a densidade eletrônica no sítio em que reações de adição ocorrem. A tabela II.1 apresenta o índice de incidência de carcinomas, definido como a probabilidade de surgimento de tecido tumoral em ratos, através de injeção e pintura sobre a pele.

Tabela II.1. Carga eletrônica e índice carcinogênico de benzacridinas angulares

Molécula	Carga eletrônica	Índice de incidência	
		Pintura	Injeção
5,6 Benzacridina	1.9922 (1.9923)	0	
2- Metil 5,6 benzacridina	1.9925 (1.9927)		0
10- Metil	1.9925 (1.9933)	0	0
2,10- Dimetil	1.9928 (1.9933)	11	0
1,10- Dimetil	1.9934		7
1,2,10- Trimetil	1.9937	0	0
2,3,10- Trimetil	1.9940		35
1,10,13- Trimetil	1.9944		8
3,4- Dimetil	1.9946	0	0
1,3,10- Trimetil	1.9946	36	
10- Metil 3,4 – 5,6 dibenzacridina	1.9948	31	
1,3,10,13- Tetrametil	1.9956		0
2,10,12- Trimetil	1.9964		0
1,3,10,12- Tetrametil	1.9982		0
7,8- Benzacridina	1.9994 (1.9995)	0	
1,2 – 7,8- Dibenzacridina	1.9996	58	
3- Metil 7,8- benzacridina	1.9997	0	
1,2 – 5,6- Dibenzacridina	1.9998	11	
4- Metil 7,8- benzacridina	2.0003 (2.0000)		0
2- Metil	2.0006 (2.0009)		0
1,2- Dimetil	2.0006	0	0
3- Metil 1,2 – 5,6- dibenzacridina	2.0008	10	
1,10- Dimetil 7,8- benzacridina	2.0033 (2.0040)	14	42
10- Metil 7,8- benzacridina	2.0033	63	
3,10- Dimetil 7,8- benzacridina	2.0036 (2.0044)	81	41
1,3,10- Trimetil 7,8- benzacridina	2.0036	29	20
1,4,10- Trimetil 7,8- benzacridina	2.0042	43	0
1,3,4,10- Tetrametil 7,8- benzacridina	2.0045	50	20
2,10- Dimetil 7,8- benzacridina	2.0045 (2.0046)	56	64

2,3,10- Trimetil 7,8- benzacridina	2.0048	43	0
------------------------------------	--------	----	---

Como exemplo, nos derivados metilados das benzacridinas angulares, a liga que possui a maior ordem de ligação e que é certamente mais propensa a reagir segundo o mecanismo de adição é a liga mesofenantrênica. A tabela II.1 fornece a carga eletrônica da nuvem π entre dois átomos que compõem esta liga, e o respectivo índice carcinogênico. As cargas são calculadas através de métodos perturbacionais baseados na polarização mútua [Solomons, 2000] para o benzantraceno, utilizando os seguintes parâmetros

$$\alpha_N = \alpha_C + 0.2\beta_{CC} \quad (\text{II.1})$$

$$\alpha_{C-CH_3} = \alpha_C + 0.1\beta_{CC} \quad (\text{II.2})$$

A fim de testar a validade deste cálculo da perturbação, algumas cargas são calculadas utilizando o método de Pauling e Wheland [Solomons, 2000] com o mesmo parâmetro para α_N . Para o grupo metil os parâmetros (que representam o efeito de hiperconjugação) são considerados como

$$\alpha_X = \alpha_C + 0.1\beta_{CC} \quad (\text{II.3})$$

$$\alpha_Y = \alpha_C \quad (\text{II.4})$$

$$\alpha_Z = \alpha_C + 0.2\beta_{CC} \quad (\text{II.5})$$

$$\beta_{XY} = 0.7\beta_{CC} \quad (\text{II.6})$$

$$\beta_{YZ} = 2.5\beta_{CC} \quad (\text{II.7})$$

Nessas equações foi utilizada uma convenção para identificar os átomos participantes da molécula em estudo (ver figura II.1):

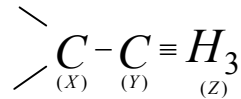


Figura II.1 Convenção para identificar átomos da molécula (C representa o átomo de carbono e H o átomo de hidrogênio)

As cargas calculadas desta forma são apresentadas entre parênteses na tabela II.1. A concordância entre os valores de densidade eletrônica é satisfatório, o que justifica o emprego do método perturbativo utilizado na análise. Os valores numéricos para os índices de incidência de carcinomas são calculados efetuando o quociente entre a porcentagem de tumores detectados e o período médio, em dias, transcorrido entre a administração do agente carcinogênico e a detecção dos tumores.

À medida que a densidade eletrônica - e conseqüentemente a carga elétrica - de uma determinada região de uma molécula aumenta, aumenta também a probabilidade do composto em estudo vir a ser um agente carcinogênico. Essa probabilidade, entretanto, não aumenta linearmente com a carga, parecendo haver um valor limite para o qual as propriedades carcinogênicas tendem a se manifestar. Para densidades eletrônicas inferiores a 1.994 apenas dois componentes na tabela são carcinogênicos, e além disso são apenas fracamente ativos. Para valores entre 1.994 e 2.03, cerca de 40% das moléculas presentes na tabela são carcinogênicas. Para uma carga maior que 2.03 todos os componentes considerados são fortemente carcinogênicos. Assim, existem indícios razoáveis de que um mecanismo importante na formação de carcinomas seja deflagrado por reações de adição eletrofílica, e que portanto as moléculas que apresentam regiões nas quais a densidade eletrônica é elevada apresentam tendência produzir tecido tumoral pelo fato de reagirem com substâncias eletrofílicas presentes no citoplasma das células.

II.2. ATIVIDADE CARCINOGENÉTICA E PROPRIEDADES CINÉTICAS

Foram verificadas experimentalmente para hidrocarbonetos alternantes, duas características relativas à estrutura molecular e a tendência à produção de carcinomas:

- i) a presença de uma liga que é ativa para reação de adição, isto é, uma liga que possui ordem elevada ou baixa energia de localização (chamada região K) é favorável para o aparecimento de atividade carcinogênica;

- ii) a presença de duas para-posições reativas (região L) é desfavorável para atividade carcinogênica.

Bhargava e Heidelberger [Daudel et al., 1959] estudaram em detalhe o tipo de ligação química formada entre proteínas constituintes de tecidos vivos e o hidrocarboneto carcinogênico 1,2-5,6 dibenzantraceno. Foi constatado que 25% dos complexos intermediários produzidos entre o dibenzantraceno e proteínas encontradas em tecido celular são originados através da formação do derivado de amida de 2-fenil-fenantreno – 3,2'- ácido dicarboxílico. Assim, parece provável que parte do dibenzantraceno é fixado ao tecido vivo pela liga 3,4, que corresponde à ligação de maior ordem na molécula, como mostra a figura II.2.

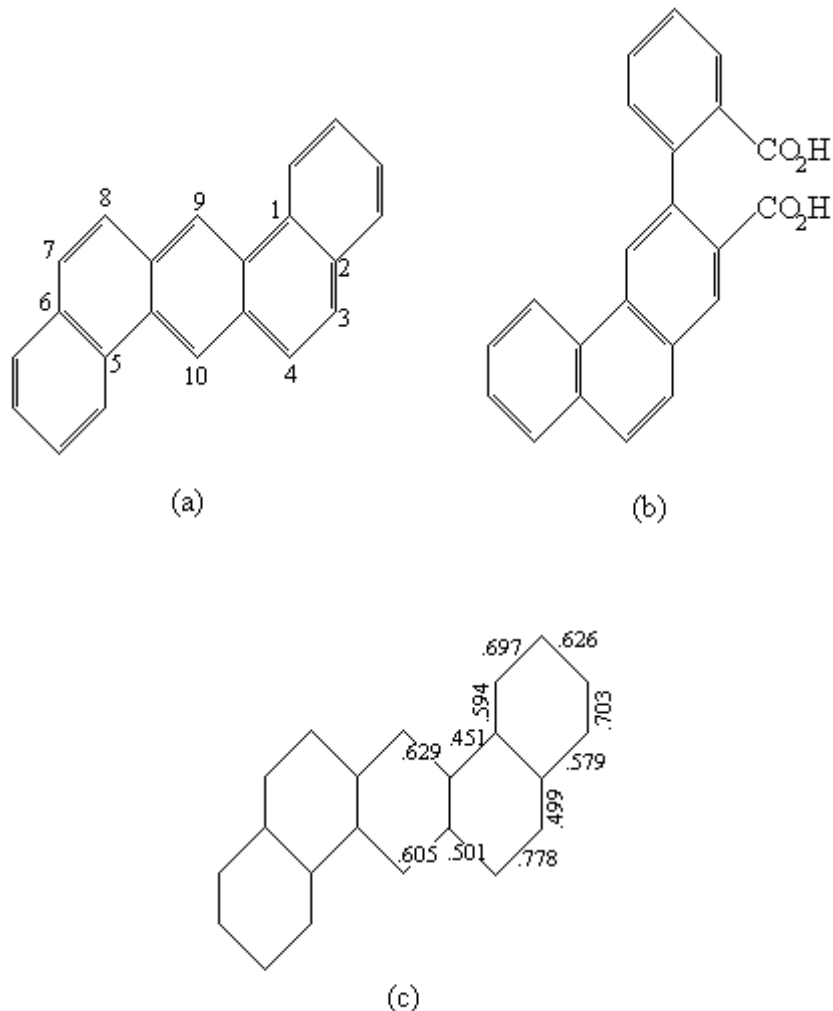


Figura II.2 (a) 1,2-5,6 dibenzantraceno. (b) 2-fenilfenantreno – 3,2'-ácido dicarboxílico.
 (c) Ordens de ligação no 1,2-5,6 dibenzantraceno

Heidelberger e Moldenhauer [Daudel et al., 1959] mostraram que, em geral, os agentes carcinogênicos mais ativos são substâncias que possuem maior afinidade com moléculas proteicas, sendo por estas fixados com relativa facilidade. Existe, entretanto, uma exceção importante. O 1,2-3,4 dibenzantraceno, que não é carcinogênico, também possui afinidade com proteínas, sendo inclusive fixado com maior frequência do que o próprio 1,2-5,6 dibenzantraceno. Entretanto, a estrutura do complexo formado entre o 1,2-3,4 dibenzanthraceno e os substratos proteicos ainda não foi completamente estabelecida, de modo que existe a possibilidade de que sua fixação ocorra através de outros mecanismos ao invés da adição eletrofílica. As ordens de ligação desse complexo são todas consideravelmente menores que 0.778, havendo, porém um par de posições para-mesoantracênicas que apresentam grande valência livre. Alguns autores se baseiam nesse fato para sugerir que, também nesse caso específico, o mecanismo de fixação à proteína consiste na adição eletrofílica, que ocorre justamente nesse par de posições. Assim, pode-se especular que hidrocarbonetos aromáticos postos em contato com proteínas *in vivo* podem ser também ligados um ao outro através do mesmo mecanismo de reação, isto é, pela adição eletrofílica, a uma das ligas mesofenantrênicas ou a um par de posições mesoantracênicas.

A princípio essa hipótese não parece estar de acordo com o modelo qualitativo que descreve a região L. Foi constatado que a presença na molécula de um par de *para*-posições que podem reagir por adição reduz consideravelmente o caráter carcinogênico da molécula. Uma tentativa de explicar este resultado baseia-se na hipótese de que a adição tem ocorrido com outras substâncias ao invés de proteínas celulares, e deste modo o primeiro passo necessário nas séries extensas de eventos que conduzem formação de um câncer torna-se improvável. De qualquer modo, o caráter carcinogênico desfavorável destas moléculas pode ser explicado pela hipótese segundo a qual a adição por um par de *para*-posições pode também ocorrer em proteínas celulares, mas este tipo de fixação não conduz a produção de tumores.

II.3. MODELO CINÉTICO SIMPLIFICADO

O mecanismo de adição por uma das ligas do hidrocarboneto pode envolver uma ou duas etapas de reação, sendo que apenas a primeira pode ser facilmente estudada do ponto de vista quantitativo. O estudo da cinética dessa etapa de reação é apresentado a seguir.

A constante de velocidade da reação, denominada k , é dada pela soma das constantes de velocidade associadas a cada uma das ligas dos hidrocarbonetos, isto é

$$k = \sum_i k_i \quad (\text{II.8})$$

A barreira potencial associada a cada constante de velocidade k_i pode então ser introduzida na expressão, resultando

$$k = \sum_i A_i e^{-U_i / RT} \quad (\text{II.9})$$

Nessa equação, os fatores multiplicativos A_i levam em consideração as respectivas funções de partição, associadas à distribuição de energia entre as moléculas dos compostos em estudo. Os valores dos fatores multiplicativos são obtidos através de relações empíricas entre as constantes de velocidade e a energia de delocalização. Existe uma relação linear entre o logaritmo da constante de velocidade e a energia de delocalização para várias reações destes hidrocarbonetos, o que parece indicar que o termo A_i é geralmente constante para uma dada reação. A constante de velocidade pode ser expressa de três formas equivalentes:

$$k = a \sum_i e^{-U_i / RT} = b \sum_i e^{-U_m / RT} = c \sum_i e^{-\chi_i \beta / RT} \quad (\text{II.10})$$

De forma análoga, a constante de velocidade da reação que ocorre por adição a um par de *para*-posições pode ser dado na forma

$$k' = c' \sum_i e^{-\chi_i \beta / RT} \quad (\text{II.11})$$

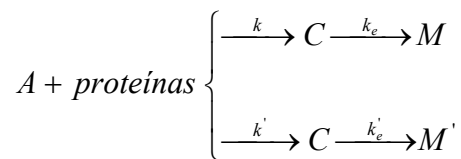
Uma vez que não se pode estudar a cinética de fixação dos hidrocarbonetos pelas proteínas após a introdução das substâncias cancerígenas terem sido introduzidas em um organismo vivo, é utilizado um modelo teórico baseado em algumas hipóteses simplificativas. Ao introduzir uma certa quantidade de hidrocarboneto em um animal, assumem-se as seguintes hipóteses:

- (a) a substância em considerável excesso pode ser fixado por adição a uma proteína celular presente ou sobre uma liga ou sobre um par de *para*-posições;

(b) a substância não reage com outros tipos de moléculas;

(c) os complexos uma vez formados são depois destruídos por um mecanismo que é similar ao que o organismo usa para eliminar material estranho;

O mecanismo de fixação correspondente às hipóteses formuladas pode ser representado de forma esquemática como segue:



Nesse modelo cinético simplificado, k é a constante de velocidade total para produção dos complexos C que resultam da fixação pelas ligas, k' a constante correspondente à formação de complexos C' que resultam da adição pelos vértices, k_e a razão de decomposição do complexo C e k'_e a razão de decomposição do complexo C' .

No início da reação as quantidades dos complexos C e C' são nulas, tendendo assintoticamente a zero à medida que o tempo aumenta. Estas quantidades passam por valores máximos que são, respectivamente, proporcionais aos seguintes parâmetros:

$$B = \frac{k}{k_e - (k + k')} \left[\left(\frac{k + k'}{k_e} \right)^{-\frac{k+k'}{k+k'-k_e}} - \left(\frac{k + k'}{k_e} \right)^{-\frac{k_e}{k+k'-k_e}} \right] \quad (\text{II.12})$$

e

$$S = \frac{k'}{k_e - (k + k')} \left[\left(\frac{k + k'}{k_e} \right)^{-\frac{k+k'}{k+k'-k_e}} - \left(\frac{k + k'}{k_e} \right)^{-\frac{k_e}{k+k'-k_e}} \right] \quad (\text{II.13})$$

Dessa forma, a soma das concentrações máximas dos compostos intermediários formados através da ligação entre os hidrocarbonetos e os tecidos vivos é então proporcional ao seguinte fator

$$T = B + S \quad (\text{II.14})$$

A tabela II.2 apresenta os valores de B , S e T para diversos hidrocarbonetos, informando, de maneira qualitativa, sua respectiva atividade carcinogênica, de acordo com uma notação crescente de atividade (\pm , $+$, $++$, $+++$, $++++$). Os valores de B , S e T representam ordens de grandeza, uma vez que são proporcionais à concentração total de substância carcinogênica efetivamente ligada às proteínas do tecido vivo, sendo as constantes de proporcionalidade desconhecidas a princípio. A fim de obter valores aproximados para as constantes de proporcionalidade, são utilizados os seguintes valores numéricos para os parâmetros envolvidos no modelo cinético:

$$k_e = 300 \quad \text{e} \quad k_i = k'_j = 1 \quad (\text{II.15})$$

para

$$m_i = 1.66, \quad m'_j = 4.17 \quad (\text{II.16})$$

Nestas equações, os valores numéricos dos parâmetros m correspondem ao mecanismo de adição eletrofílica, associado à delocalização de três elétrons π .

Tabela II.2 Estimativa do Potencial Carcinogênico para hidrocarbonetos

Molécula	Potencial Carcinogênico	Índice de câncer		
		B	S	T
3,4 – 8,9 Dibenzopireno	++++	1	0	1
3,4 – 9,10 Dibenzopireno	++++	0.95	0	0.95
3,4 Benzopireno	++++	0.71	0	0.71
Antantreno	-	0.58	0.42	1
1,2 – 7,8 Dibenzantraceno	+	0.38	0.02	0.40
8 – Metil 1,2 benzantraceno	+	0.05	0.81	0.86
6 – Metil 1,2 benzantraceno	++	0.04	0.85	0.89
5 – Metil 1,2 benzantraceno	++	0.03	0.84	0.87
7 – Metil 1,2 benzantraceno	++	0.01	0.93	0.94
1,2 – 5,6 Dibenzantraceno	++	0.01	0.04	0.05
1,2 – Benzantraceno	-	0.006	0.89	0.90

Pireno	-	0.005	0	0.005
3' – Metil 1,2 benzantraceno	-	0.005	0.94	0.95
2' – Metil 1,2 benzantraceno	-	0.003	0.95	0.95
1' – Metil 1,2 benzantraceno	-	0.001	0.98	0.98
Criseno	-	0.001	0	0.001
4' – Metil 1,2 benzantraceno	+	0.0007	0.98	0.98
Piceno	-	0.0004	0	0.0004
1,2 Benzopireno	-	0.0001	0	0.0001
Fenantreno	-	0	0	0
Pentafeno	-	0	1	1
1,2 – 3,4 Dibenzantraceno	-	0	0.24	0.24

Note-se que todas as substâncias tabeladas (exceto o antantreno) para as quais B é igual ou maior do que 0.01 foram classificadas como carcinogênicas. Porém, apenas os hidrocarbonetos para os quais B está na vizinhança de 1 são considerados altamente carcinogênicos. Todos os compostos (exceto o 4' metil 1,2 benzantraceno) são inativos quando B é menor que 0.01. Deste modo, na lista de moléculas aqui apresentada, a probabilidade de que uma molécula seja carcinogênica aumenta com o valor de B , e a atividade carcinogênica é importante apenas quando $B > 0.01$. Todos estes fatos parecem indicar que a adição eletrofílica de uma proteína a um hidrocarboneto pode ser um passo importante na produção de câncer.

Conforme algumas teorias recentes [Barone, 1996 e 2000] se na molécula existir uma região na qual a densidade eletrônica é alta (maior que 1,994) o composto não necessariamente é carcinogênico. De acordo com essas teorias um hidrocarboneto policíclico aromático apresentará atividade carcinogênica se o valor da diferença de energia entre o orbital molecular de mais alto nível ocupado (HOMO) e o orbital molecular de nível imediatamente inferior (HOMO-1) for maior que 0,4 eV e, a diferença de densidade local entre o HOMO e o HOMO-1 for maior que zero. Caso contrário, a molécula apresentará fraca ou nenhuma atividade carcinogênica.

APÊNDICE III

A EQUAÇÃO DE SCHRÖDINGER INDEPENDENTE DO TEMPO

Equacionando o modelo ondulatório a partir do balanço de energia.

$$K + V = E \quad (\text{III.1})$$

$$\underbrace{\frac{p^2}{2m}}_{\text{Energia cinética}} + \underbrace{V}_{\text{Energia potencial}} = \underbrace{E}_{\text{Energia total}} \quad (\text{III.2})$$

O modelo ondulatório pode ser expresso como uma equação diferencial de segunda ordem. Nessa equação, o campo associado às “partículas” é descrito por uma função contínua (função de onda), de modo que as energias potencial e total atuam como meros fatores multiplicativos que afetam a amplitude dessa função. Assim, as substituições

$$V \longrightarrow V\Psi \quad (\text{III.3})$$

e

$$E \longrightarrow E\Psi \quad (\text{III.4})$$

surtem naturalmente no modelo ondulatório.

Trata-se o termo relativo à energia cinética substituindo $p = mv$ (quantidade de movimento) por um operador que provoque a translação da função de onda, a fim de emular o movimento das partículas envolvidas. Para que um operador provoque tal efeito sobre Ψ , é necessário que sua aplicação resulte na seguinte transformação:

$$f(x) \xrightarrow{p(\bullet)} f(x + ct) \quad (\text{III.5})$$

onde c = velocidade aparente e t = tempo.

Mas $f(x + ct)$ é a solução geral da seguinte E.D.P.:

$$\frac{\partial f}{\partial t} - c \frac{\partial f}{\partial x} = 0 \quad (\text{III.6})$$

De onde surge a definição do operador p :

$$p = c \frac{\partial}{\partial x} \quad (\text{III.7})$$

Dessa forma, o operador associado à energia cinética, dado por:

$$K = \frac{p^2}{2m} = \frac{c^2}{2m} \frac{\partial^2}{\partial x^2} \quad (\text{III.8})$$

Resulta automaticamente definido para problemas unidimensionais, restando apenas definir o parâmetro c .

Esse parâmetro é definido utilizando a equação resultante para “partículas livres”, isto é, para $V = 0$:

$$\frac{c^2}{2m} \frac{\partial^2 \Psi}{\partial x^2} + V \Psi = E \Psi \xrightarrow{V=0} \frac{c^2}{2m} \frac{\partial^2 \Psi}{\partial x^2} = E \Psi \quad (\text{III.9})$$

Uma “partícula livre” representa radiação. A solução da equação descreve, portanto, a função de onda para campos eletromagnéticos ou oriundos de outras interações. Então, a solução desta equação deve resultar uma função trigonométrica, e não hiperbólica, de modo que $c^2 < 0$. Assim, c é um imaginário puro. Uma vez que a energia quantizada, isto é,

$$E = \hbar \nu \quad (\text{III.10})$$

onde \hbar = constante de Planck e ν = frequência.

A análise dimensional mostra que a constante c é dada por

$$c = i\sqrt{\hbar} \quad (\text{III.11})$$

pois o argumento da solução obtida deve ser adimensional.

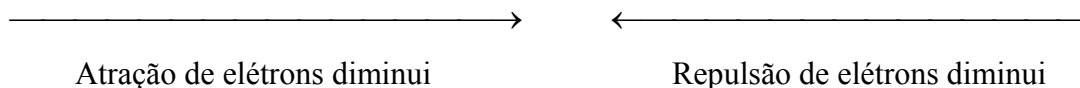
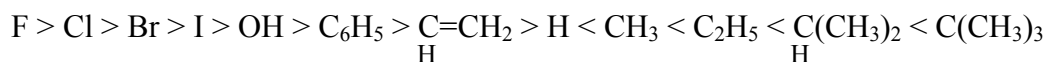
APÊNDICE IV
EFEITOS ELETRÔNICOS

IV.1. EFEITO INDUTIVO

O par eletrônico integrante de uma ligação covalente pode não estar igualmente compartilhado entre dois átomos. Essa deslocalização eletrônica acarreta uma polarização na molécula, sendo que o sentido dessa polarização vai depender do caráter eletronegativo dos elementos envolvidos. Um átomo mais eletronegativo do que o carbono atrairá os elétrons, ou seja, polarizará a ligação no sentido $C \rightarrow X$, efeito este que foi chamado por K. C. Ingold de indutivo ou $-I$. Conseqüentemente, a densidade eletrônica ao redor do átomo mais eletronegativo será maior do que a normal, ao passo que um grupo libera os elétrons exercerá um efeito $+I$, tornando a densidade eletrônica ao redor de si menor que a normal. O ponto de referência é a ligação entre o carbono e o hidrogênio, em que a posição do par de elétrons é considerada simétrica em relação a ambos os átomos. Assim sendo, temos o seguinte esquema em que indicamos a maneira como se assinala a existência de um efeito indutivo nas fórmulas:

$C : H$	$C - H$	Ponto de referência
$C : H$	$C \rightarrow -X$	$-I$, X atrai elétrons (é eletronegativo)
$C : H$	$C - \leftarrow Y$	$+I$, Y libera elétrons (é eletropositivo)

A seguir comparam-se alguns átomos quanto ao seu efeito indutivo.



As conseqüências do efeito indutivo podem ser verificadas, por exemplo, nas constantes de dissociação de ácidos alifáticos α -substituídos, conforme é apresentado na tabela IV.1. Aí a facilidade da dissociação do próton é modificada pela densidade de elétrons ao redor do oxigênio. Esta, por sua vez, depende do efeito indutivo dos substituintes no carbono 2.

Tabela IV. 1 Constantes de dissociação de ácidos alifáticos α -substituídos

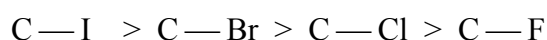
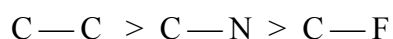
Substância	pK_a^5
$\begin{array}{c} \text{H} - \text{C} - \text{OH} \\ \\ \text{O} \end{array}$	3.77
$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \rightarrow \text{C} \rightarrow \text{OH} \\ \\ \text{O} \end{array}$	4.76
$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \rightarrow \text{C} \rightarrow \text{C} - \text{OH} \\ \text{H}_2 \quad \\ \quad \quad \text{O} \end{array}$	4.88
$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \downarrow \\ \text{H}_3\text{C} \rightarrow \text{C} \rightarrow \text{C} - \text{OH} \\ \text{H} \quad \\ \quad \quad \text{O} \end{array}$	4.85
$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \rightarrow \text{C} - \text{OH} \\ \\ \text{O} \end{array}$	4.76
$\begin{array}{c} \text{Cl} \leftarrow \text{C} \rightarrow \text{C} \leftarrow \text{OH} \\ \text{H}_2 \quad \\ \quad \quad \text{O} \end{array}$	2.81
$\begin{array}{c} \text{Cl} \\ \uparrow \\ \text{Cl} \leftarrow \text{C} \rightarrow \text{C} \leftarrow \text{OH} \\ \text{H} \quad \\ \quad \quad \text{O} \end{array}$	1.29
$\begin{array}{c} \text{Cl}_3\text{C} - \text{C} - \text{OH} \\ \\ \text{O} \end{array}$	Negativo

O efeito indutivo diminui rapidamente com a distância. Isso se verifica nas constantes de dissociação dos ácidos α , β e γ clorovaléricos conforme é verificado na tabela IV.2. A intercalação de dois grupos CH_2 entre o átomo em que se acha o substituinte e o grupo carboxila anula praticamente o efeito.

Tabela IV. 2 Constantes de dissociação dos ácidos α , β e γ clorovaléricos

Substância	pK_a	$\text{K} \times 10^5$
$\begin{array}{c} \text{H} \\ \text{H}_3\text{C} - \text{C} - \text{C} - \text{C} - \text{CO}_2\text{H} \\ \quad \quad \quad \quad \quad \\ \quad \quad \quad \quad \quad \text{Cl} \end{array}$	2,56	139,0
$\begin{array}{c} \text{H} \\ \text{H}_3\text{C} - \text{C} - \text{C} - \text{C} - \text{CO}_2\text{H} \\ \quad \quad \quad \quad \\ \quad \quad \text{Cl} \quad \quad \text{H}_2 \end{array}$	4,05	8,9
$\begin{array}{c} \text{H} \\ \text{H}_3\text{C} - \text{C} - \text{C} - \text{C} - \text{CO}_2\text{H} \\ \quad \quad \quad \quad \quad \quad \\ \quad \quad \text{Cl} \quad \quad \text{H}_2 \quad \quad \text{H}_2 \end{array}$	4,52	3,0
$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C} - \text{C} - \text{C} - \text{C} - \text{CO}_2\text{H} \\ \quad \quad \\ \text{Cl} \quad \text{H}_2 \quad \text{H}_2 \quad \text{H}_2 \end{array}$	4,7	2,0
$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} - \text{C} - \text{C} - \text{C} - \text{CO}_2\text{H} \\ \quad \quad \quad \quad \\ \quad \quad \text{H}_2 \quad \text{H}_2 \quad \text{H}_2 \end{array}$	4,81	1,3

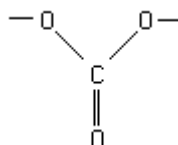
Nos casos considerados até agora a polarização da ligação era permanente, razão pela qual chamamos o efeito de “indução estática”. Existe também a possibilidade de uma polarização passageira, provocada por campos elétricos externos, por exemplo, por íons durante uma reação. Tal efeito chama-se efeito indutivo dinâmico. Ele pode provocar uma polarização permanente já existente, e sentir-se-á tanto menos quanto mais fortemente polarizada já for a ligação. Desta maneira a polarizabilidade de diversas ligações diminui segundo a seguinte seqüência:



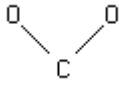
Ambos os efeitos indutivos operam somente em ligações simples e em átomos relativamente próximos. Não são, portanto, efeitos muito fortes.

IV.2. EFEITO MESOMÉRICO

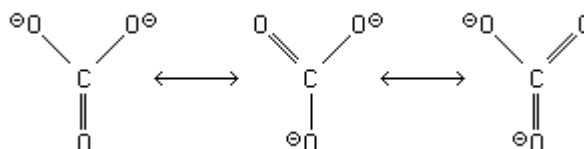
De natureza diferente do efeito indutivo são os efeitos operantes em moléculas com ligações múltiplas. Consideremos o íon carboxila. Segundo a maneira como escrevemos a sua fórmula, deveria o íon possuir duas ligações simples e uma dupla:



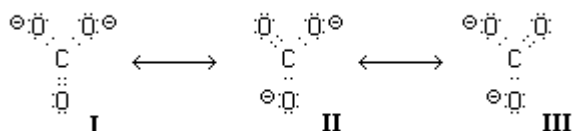
Conseqüentemente, ele não poderia ser plano, e duas distâncias diferentes, carbono-oxigênio, deveriam existir nele: uma correspondente à ligação C = O (1,24 Å) e duas correspondentes à C — O (1,43 Å). Os estudos de espalhamento de raios X na estrutura cristalina dos carbonatos, porém, demonstraram que o íon carbônico é de fato plano, e que os três oxigênios são equidistantes do carbono, sendo esta distância de 1,31 Å, intermediária entre as de

C = O e C — O. Além disso, o ângulo  é de 120°.

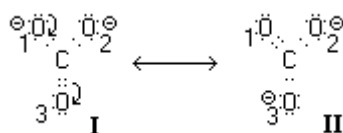
A explicação destes fatos foi dada por L. Pauling com a introdução do princípio da “Ressonância”, expressa da seguinte forma: se, para um composto, puderem ser escritas duas ou mais estruturas, que somente difiram na distribuição dos elétrons, as propriedades do composto não correspondem a nenhuma delas, mas a uma estrutura hipotética intermediária, que é um híbrido entre elas. O híbrido é mais estável do que qualquer uma das estruturas canônicas contribuintes. O símbolo da existência de ressonância entre duas estruturas é representado pelo símbolo “ \longleftrightarrow ”. Aplicando esta idéia ao íon carbônico, podemos escrever as seguintes três estruturas, que de fato somente diferem pela posição de elétrons:



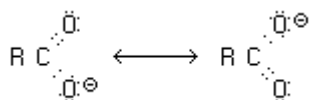
Ou escrevendo os elétrons



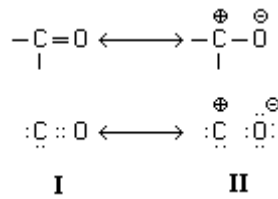
Em cada uma delas, um oxigênio diferente seria ligado ao carbono por dupla ligação. Deve-se admitir que a verdadeira estrutura do íon de carbonato é intermediária entre elas, um híbrido entre as três, em que cada oxigênio fica à mesma distância do carbono, distância maior do que a correspondente a uma dupla e menor do que a correspondente a uma simples ligação. As três estruturas esboçadas acima, e que se chamam “estrutura canônicas”, se transformam uma na outra, pelo deslocamento de pares de elétrons:



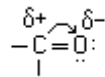
Examinando essas fórmulas, fica claro que não importa qual átomo forneceu os elétrons para a molécula. O par solitário do oxigênio 1 na fórmula I é partilhado com o carbono na fórmula II, um dos pares que ligam o oxigênio 3 ao carbono na fórmula I, portanto, partilhado, pertence, como par solitário, exclusivamente ao oxigênio 3 na fórmula II. A afirmação de que os elétrons não pertencem exclusivamente ao átomo que os trouxe para a molécula é outra forma de se expressar o princípio da ressonância. Uma situação análoga é encontrada nos íons dos ácidos carboxílicos, onde também os dois oxigênios, segundo medidas experimentais, são equidistantes do carbono, sendo esta distância de 1.27 Å. Também aqui podem ser escritas duas estruturas que diferem somente pela posição de elétrons, razão pela qual as propriedades do íon correspondem as de um híbrido entre duas estruturas:



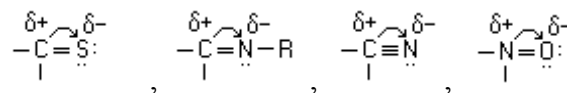
Contudo, não é somente em íons que este efeito mesomérico M, como tem sido chamado, age. Um excelente exemplo da sua ocorrência em moléculas neutras é o grupo carbonila. Para estes podemos escrever duas estruturas canônicas:



A estrutura I é transformada na II pelo deslocamento de um par de elétrons da dupla ligação (partilhado entre o carbono e o oxigênio) (I) para o oxigênio, onde fica solitário (II). O cálculo das cargas formais mostra que na estrutura II o carbono tem a carga +1 e o oxigênio -1. a estrutura verdadeira do grupo carbonila é um híbrido entre I e II, contribuindo I, com 53% e II, com 47%, como foi comprovado por medidas do momento dipolar da acetona que é de 2,8 D, I teria um momento dipolar muito pequeno, II, o de 5,95 D. Como mostra a medida do momento dipolar, de fato não aparecem cargas positiva e negativa inteiras no carbono e no hidrogênio, mas tão somente cargas fracionárias, e podemos escrever a fórmula do híbrido de maneira abreviada:

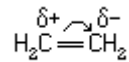


Chamamos a dupla ligação do grupo carbonila de parcialmente iônica. Analogamente, temos ligações múltiplas parcialmente iônicas, em vários agrupamentos, por exemplo:

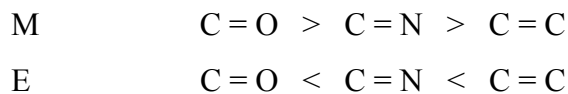


Além deste efeito permanente, existe também um deslocamento temporário de um par de elétrons, análogo nas suas conseqüências, mas provocado somente pela ação de campos elétricos externos.

Consideremos a dupla ligação etilênica. A distância de 1.33 Å dos dois carbonos no etileno concorda muito bem com a calculada de 1.34 Å, de maneira que podemos afirmar que o estado verdadeiro da molécula de etileno corresponde à fórmula $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2$. Ao aproximar-se, porém, um íon negativo X^\ominus este estado pode ser perturbado e a estrutura $\text{H}_2\overset{\oplus}{\text{C}}-\overset{\ominus}{\text{C}}\text{H}_2$ pode temporariamente ganhar importância, de modo que, enquanto durar a influência de X^\ominus , a fórmula do etileno corresponderá a do híbrido.



É importante salientar que quanto maior o número de estruturas canônicas maior a estabilidade da molécula. Se o íon X- se afastar sem reagir, o etileno volta a corresponder à estrutura clássica $\text{H}_2\text{C} = \text{CH}_2$. este efeito temporário é chamado efeito eletrônico E. o efeito E far-se-á perceber tanto mais fortemente quanto mais fraco for o efeito M já existente na ligação. Desta maneira, temos a seguinte relação



O efeito M corresponde à polarização da dupla ligação em questão, ao passo que o efeito E indica a sua polarizabilidade, da mesma maneira como os efeitos indutivos estático e dinâmico indicaram respectivamente polarização e polarizabilidade da ligação simples.

IV.3. GRUPOS DIRIGENTES

Em função da existência do efeito mesomérico, hidrocarbonetos cíclicos, tais como o benzeno, podem sofrer mais de uma substituição. A primeira substituição ocorre normalmente, com a entrada do eletrófilo no lugar de qualquer um dos hidrogênios do anel, já que são equivalentes. No entanto, uma segunda substituição dependerá do radical já existente, que então irá orientar a entrada do próximo grupo no anel. Um segundo radical pode entrar em duas posições: meta ou orto/para, dependendo da natureza do radical existente no anel. A explicação para esse fato está relacionada com o maior ou menor número de estruturas de ressonância possíveis para determinada posição. Convém lembrar que, quanto maior o número de estruturas ressonantes, mais estável é a estrutura.

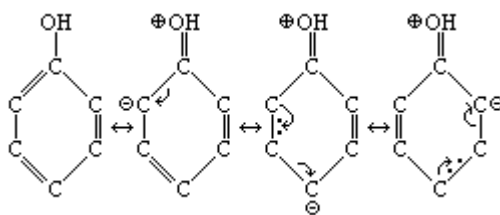
Os Ativadores ou Grupos Orto-Para dirigentes - cedem elétrons para o anel. Pode-se dividir os grupos ativadores em três subgrupos, de acordo com a reatividade que eles conferem ao anel:

Fortemente ativadores: NH_2 , NHR , NR_2 , OH

Moderadamente ativadores: OR , NHCOR

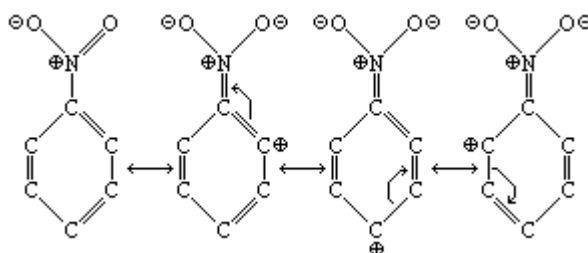
Fracamente ativadores: Radical fenilo, radicais alquilo e halogênios

Esses grupos geralmente apresentam somente ligações simples. No exemplo a seguir são apresentadas as possíveis estruturas de ressonância para o hidróxi-benzeno (fenol):



O núcleo benzeno é susceptível a ataques eletrofílicos, e portanto, quanto maior a densidade eletrônica no átomo, mais facilmente ele será atacado pelo eletrófilo. Os carbonos que apresentam maior densidade eletrônica estão nas posições orto e para. Logo, a entrada de um eletrófilo se dará facilmente nestas posições. Se o primeiro radical (OH) aumenta a densidade eletrônica do anel, ele é um grupo ativador, e portanto aumenta a reatividade do composto.

Os Desativadores ou Grupos Meta-dirigentes - atraem para si elétrons do anel. Exs: NO_2 , NH_3^+ , NR_3^+ , SO_3H , COOH , COOR , CHO , COR , CN , etc. Estes grupos geralmente apresentam ligações duplas, triplas ou coordenadas. Os grupos desativadores orientam a segunda substituição preferencialmente na posição meta. As possíveis estruturas de ressonância para o nitro-benzeno, são mostradas a seguir:



Note-se que as posições orto e para possuem baixa densidade eletrônica, pois ficam constantemente destituídos de elétrons. Logo, o composto sofrerá facilmente ataques eletrofílicos na posição meta. Se o primeiro radical (NO_2) diminui a densidade eletrônica do anel, ele é um grupo desativador, e diminui a reatividade do composto.

APÊNDICE V

UNIDADES ATÔMICAS

Energia — $1 \text{ ua}^* = 27,21 \text{ eV} (2 \times V_{iH})$

Carga — $1 \text{ ua} = 1,6 \cdot 10^{-19} \text{ c (qe)}$

Massa — $1 \text{ ua} = 9,1091 \cdot 10^{-31} \text{ kg (me)}$

Comprimento — $1 \text{ ua} = 0,52917 \text{ A} (a_0)$

Tempo — $1 \text{ ua} = 2,42 \cdot 10^{-17} \text{ s} \left(\frac{a_0 \hbar}{e^2} \right)$

Em unidades atômicas, $\hbar=1$

* ua = unidade atômica