

Estudo teórico de compostos de coordenação derivados de polifenóis com apelo contra o Mal de Alzheimer.

Leonardo F. de Sousa¹ (IC), Luiz E. C. Silva¹ (IC), Diego F. S. Paschoal¹ (PQ), Willian T. G. Novato^{1*} (PQ)

willian.tg.novato@gmail.com diegopaschoal01@gmail.com ou diegofspaschoal@macae.ufrj.br

¹Núcleo de Química Teórica e Computacional de Macaé, Polo Ajuda, Instituto Multidisciplinar de Química, Centro Multidisciplinar UFRJ-Macaé, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 27.971-525, Macaé, RJ, Brasil.

Palavras-Chave: Química computacional, modelagem molecular, complexos metálicos e doença de Alzheimer.

Introdução

A miricetina é um flavonoide que pode ser encontrado em diversos tipos de extratos vegetais, como na uva e na cebola roxa. Este polifenol possui relevantes distintos mecanismos de ação sobre a fisiopatologia da doença de Alzheimer¹.

O mal de Alzheimer é uma patologia caracterizada pelo acúmulo de peptídeos β -amilóides. Reações de Fenton ocorrem entre esses peptídeos e alguns neurocátions, como cobre e ferro, sendo esta responsável por formar os radicais livres. A atuação desses radicais sobre a membrana dos neurônios gera o estresse oxidativo¹.

Nesse contexto, os polifenóis são moléculas que reagem com radicais livre, o que gera interesse na utilização da miricetina no combate do estresse oxidativo. Logo, propor modificações estruturais, com o intuito de aumentar tal atividade farmacológica representa uma importante estratégia na busca de novos candidatos a fármacos³.

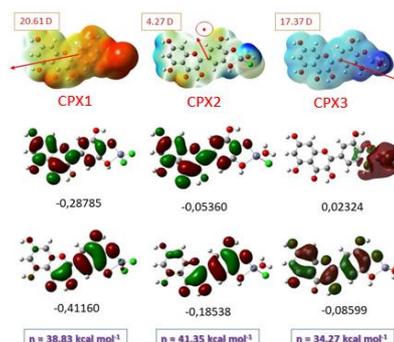
Resultados e Discussão

Os complexos propostos foram baseados em dados presentes na literatura acerca da primeira desprotonação da miricetina em pH fisiológico. Esse processo ocorre na hidroxila do C4' em pKa de 7,19 no anel B, e por isso foi proposto uma coordenação bidentada nessa região².

A análise de formação dos complexos de metais de transição entre a miricetina e o Zn(II) foi realizada utilizando-se a teoria ácido base de Pearson com o modelo de cargas de Müllikan, na qual a partir do Gap HOMO-LUMO, obtém-se a dureza. Esta avaliação foi realizada ao nível da Teoria do funcional de Densidade, estabelecida em dois sistemas distintos: gás e etanol. A avaliação no vácuo, utilizando-se o funcional híbrido B3LYP com uma base 6-31G(d) evidenciou a presença de orbitais HOMO no sítio de complexação proposto no ligante. O complexo formado com dois ligantes cloratos (CPX1) obteve valor de dureza igual a 38,83 kcal/mol e momento de dipolo de 20,61 D, com claro acúmulo de carga na região no sítio metálico. Tal padrão é modificado com a retirada dos átomos de cloro e inserção de moléculas de água, na qual CPX2 e CPX3 possuem

mudança na direção e sentido do vetor momento dipolo.

Figura 1. Estruturas propostas e valores de dureza em nível de teoria B3LYP/6-31G(d)/Gás.



Além disso, foi avaliado o efeito do solvente etanol, utilizando-se o modelo de solvatação implícito IEFPCM, e o efeito de uma função de polarização junto a duas funções de orbitais d para descrever a estrutura, utilizando-se a base 6-31+G(2d). Nesse contexto, tanto o efeito do solvente, quanto o aumento da base não geraram mudanças significativas nos valores de dureza.

Tabela 1. Valores de dureza (em kcal/mol).

Método	Gasoso 6-31G(d)	Etanol 6-31G(d)	Etanol 6-31G(2d)
CPX1	38,83	41,35	34,27
CPX2	39,06	40,02	38,83
CPX3	39,12	40,19	37,85

Conclusões

Pode-se concluir que a utilização de uma base maior e o efeito do solvente não resultaram em diferenças significativas nos valores obtidos de dureza. Além disso, a partir desses valores é razoável prever que as estruturas são estáveis em pH fisiológico.

Agradecimentos

UFRJ, FAPERJ, CAPES e CNPq.

¹ Mattson, M. P.; *Chemical Physics letters*. **2017**, 667.

² Diduk, R.; et al. *Journal of Physical Chemistry B*, **2013**, 117.

³ Galano, A.; et al. *Annu Rev. Food Sci. Technol.*, **2016**, 7.