

## INTRODUÇÃO A MODELAGEM MOLECULAR DE FÁRMACOS NO CURSO EXPERIMENTAL DE QUÍMICA FARMACÊUTICA

Ivone Carvalho\*, Mônica T. Pupo, Áurea D. L. Borges e Lílían S. C. Bernardes

Departamento de Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Av. do Café s/n, 14040-903 Ribeirão Preto - SP

Recebido em 25/7/02; aceito em 11/9/02

INTRODUCTION TO MOLECULAR MODELING OF DRUGS IN THE MEDICINAL CHEMISTRY EXPERIMENTAL COURSE. Molecular Modeling is an important tool in drug design and it is very useful to predict biological activity from a library of compounds. A wide variety of computer programs and methods have been developed to visualize the tridimensional geometry and calculate physical properties of drugs. In this work, we describe a practical approach of molecular modeling as a powerful tool to study structure-activity relationships of drugs, including some antibacterials, hormones, cholinergic and adrenergic agents. At first, the students learn how to draw 3D structures and use them to perform conformational and molecular analysis. Thus, they compare drugs with similar pharmacological activity by superimposing one structure on the top of another and evaluate the geometry and physical properties.

Keywords: molecular modeling; conformational analysis; structure-activity relationship.

### INTRODUÇÃO

O planejamento e seleção das atividades didáticas no ensino de Química Farmacêutica são tarefas constantes e necessárias para adaptação dos conteúdos programáticos às novas exigências de um mundo em permanente mudança. As transformações devem favorecer o uso de novos recursos tecnológicos e desenvolver o pensamento crítico do aluno. Frente às inovações competitivas é importante direcionar o curso de Química Farmacêutica para gerar idéias alternativas e desenvolver a atitude criativa dos alunos. Neste sentido, algumas estratégias metodológicas devem ser incorporadas no ensino de Química Farmacêutica para promoção do processo de ensino-aprendizagem<sup>1</sup>.

Os estudos clássicos de relação estrutura-atividade (REA) exigiram a síntese de diversos análogos, estruturalmente relacionados a um composto protótipo, e a realização de sucessivos testes de atividade biológica. Após décadas de investigações de REA, foi possível estabelecer algumas generalizações sobre a influência de mudanças estruturais específicas nos efeitos biológicos, incluindo o tamanho e formato da cadeia carbônica, a natureza e o grau de substituição e a estereoquímica de um composto protótipo. As técnicas tradicionais de modificação molecular e REA são, ainda, importantes na descoberta de novos fármacos, no entanto, são dispendiosas e requerem extenso período de investigação, eventualmente bem sucedido<sup>2</sup>.

A disponibilidade de programas computacionais de química e os bancos de dados em rede são, atualmente, ferramentas fundamentais para a descoberta e planejamento de fármacos. Estas informações permitem uma análise rápida da atividade biológica *versus* propriedades físico-químicas de uma série de moléculas de interesse. Novos agentes terapêuticos podem ser desenvolvidos pela análise de dados teóricos de estrutura-atividade de forma tridimensional, obtidos por técnicas recentes de modelagem molecular. Face à ampla definição de Química Medicinal, envolvendo a invenção, descoberta, planejamento, identificação e preparação de compostos biologicamente ativos, com o estudo do seu metabolismo, a interpretação

do seu modo de ação molecular e a construção das relações entre estrutura e atividade, há uma grande necessidade de inserção e abordagem de tópicos de modelagem molecular nos cursos de graduação de Química Farmacêutica<sup>3</sup>.

Modelagem molecular, segundo a IUPAC, é a investigação das estruturas e das propriedades moleculares pelo uso de química computacional e técnicas de visualização gráfica, visando fornecer uma representação tridimensional, sob um dado conjunto de circunstâncias<sup>4</sup>. O planejamento de fármacos auxiliado por computador (CADD "Computer-Assisted Drug Design") é descrito em diversas páginas da Internet e auxilia, com tutoriais, a investigação das interações químicas de um ligante com o seu receptor e exploração dos fatores estruturais relacionados ao efeito biológico<sup>5</sup>. Como consequência, a elucidação dos mecanismos envolvidos nas ações moleculares dos fármacos pode ser compreendida pela integração de conhecimentos fundamentais de Química Orgânica, Bioquímica, Biologia Molecular e Farmacologia.

O curso prático de Química Farmacêutica I (2 créditos, duas turmas) tem sido ministrado aos alunos do quinto período do curso de Farmácia da FCFRP-USP, paralelamente ao curso teórico (4 créditos). Após a análise cuidadosa dos diferentes enfoques, as atividades práticas foram direcionadas ao estudo da geometria e das propriedades dos fármacos, no sentido de explorar as bases químicas e moleculares envolvidas na interação fármaco-receptor, pelo emprego de técnicas computacionais. De forma mais específica, os objetivos podem ser descritos como:

- (i) proporcionar a visualização tridimensional e realizar a análise conformacional de fármacos;
- (ii) analisar o tamanho e formato do grupo farmacofórico;
- (iii) verificar a importância da natureza e grau de substituição de grupos funcionais;
- (iv) observar os aspectos estereoquímicos dos fármacos e sua relação com a atividade biológica;
- (v) relacionar a estrutura e as propriedades físicas de uma mesma série de fármacos;
- (vi) prever os mecanismos moleculares envolvidos na ação dos fármacos.

\*e-mail: carronal@usp.br

O trabalho apresenta, em sua parte inicial, os métodos e recursos computacionais utilizados no desenho, representação estrutural correta e visualização tridimensional de fármacos; em seguida, mostra o emprego de modelagem molecular na determinação teórica das propriedades físico-químicas e comparação dos dados obtidos da classe de colinérgicos e adrenérgicos, com ação no sistema nervoso autônomo. Esta abordagem contempla, de forma significativa, a integração de conhecimentos teórico-práticos voltados ao estudo da relação estrutura-atividade de fármacos e procura contribuir na elaboração de tópicos para implementação de cursos práticos de Química Farmacêutica.

## PARTE EXPERIMENTAL

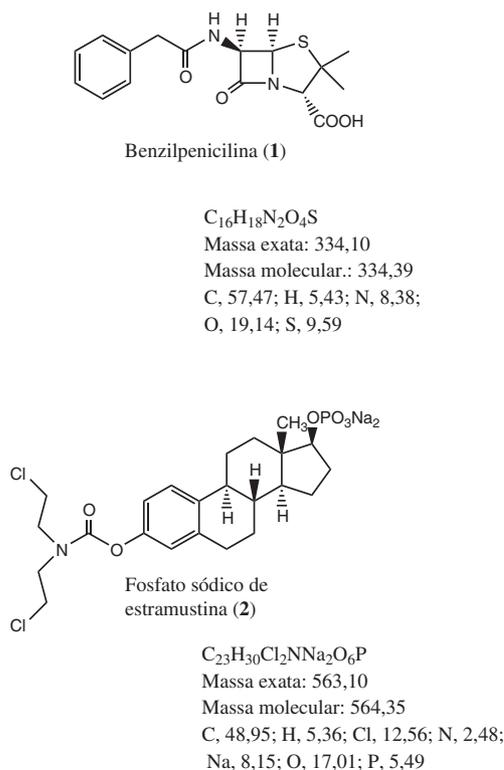
### Desenho, análise conformacional e molecular dos fármacos

#### Desenho e visualização tridimensional

Diversos programas de desenho de moléculas bidimensionais são disponíveis e de fácil utilização, como ChemWindow, Isis Draw e ChemDraw. Eles permitem a elaboração de figuras e diagramas com qualidade e exatidão desejadas e facilitam o trabalho de documentação e comunicação científica.

Os alunos apreendem os recursos disponíveis no menu principal dos programas Chemdraw<sup>6</sup> e Chem3D<sup>7</sup> e a utilização da barra de ferramentas e “templates” para desenhar estruturas químicas. Os aspectos estereoquímicos são particularmente explorados e, com exercícios, os alunos são capazes de representar a estereoquímica correta dos carbonos assimétricos dos fármacos, como benzilpenicilina (**1**) e estramustina (**2**) (Figura 1). Eventualmente os desenhos podem ser realizados na forma de perspectiva, representando moléculas nas diferentes projeções de Fisher, Newman e Haworth.

Alguns programas permitem o cálculo e a representação de várias propriedades moleculares, incluindo fórmula e massa moleculares,

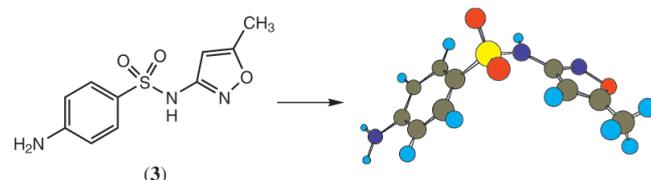


**Figura 1.** Desenho de fármacos com aspectos estereoquímicos relevantes (ChemDraw)

massa exata e análise teórica elementar. Programas mais completos, como ChemDraw Ultra<sup>8</sup>, fornecem, adicionalmente, o nome químico correto (IUPAC) dos compostos químicos e podem prever os correspondentes deslocamentos químicos de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, pontos de fusão e congelamento, log P, refratividade molar e calor de formação.

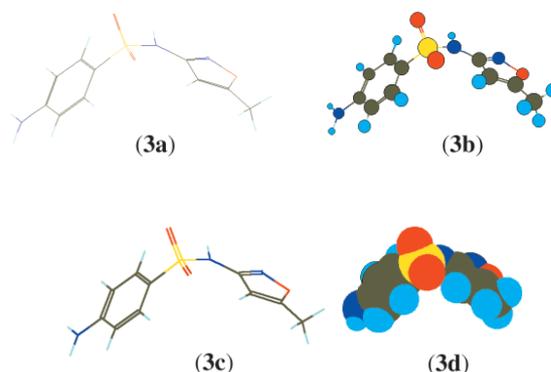
A partir do menu principal do programa ChemDraw<sup>6</sup>, usando o comando “Edit” e “Insert Name as Structure”, os alunos são treinados a reconhecer quimicamente os diversos anéis heterocíclicos, freqüentemente presentes nos fármacos. A introdução do nome (em inglês) de um anel na caixa de diálogo, como: “oxazole, furane, tetrahydrofuran, pyridine, pyrrole, thiophene, piperazine, pyrazole, imidazole, 1,3-thiazole, benzodiazepine e piperidine” permite a visualização da estrutura correspondente na janela de desenho. Esta tarefa auxilia o aluno a correlacionar a estrutura química com a nomenclatura IUPAC e facilita a construção de moléculas mais complexas.

A visualização tridimensional dos fármacos é realizada pela construção das ligações, passo a passo, no programa Chem3D<sup>7</sup>, observando as informações sobre comprimento e ângulo de ligação, com ajuda do “mouse”. Moléculas mais complexas são desenhadas alternando vários recursos como o uso de ferramentas de desenho, subestruturas disponíveis no programa e uso de caixa de diálogo, cujas fórmulas representadas linearmente são digitadas. Paralelamente, são realizadas conversões de moléculas desenhadas em ChemDraw (“copy”), para o modelo tridimensional em Chem3D (“paste”), como exemplificado para sulfametoxazol (**3**) (Figura 2).



**Figura 2.** Conversão da estrutura de sulfametoxazol (**3**) em 3D, na forma de ligações cilíndricas (Chemdraw – Chem3D)

Nos programas de desenho 3D, as moléculas podem ser representadas em uma grande diversidade de formatos, como arame, bastões, esferas e cilindros e “space filling”, construídas a partir de comprimentos e ângulos de ligação (geometria) padronizados (Figura 3).

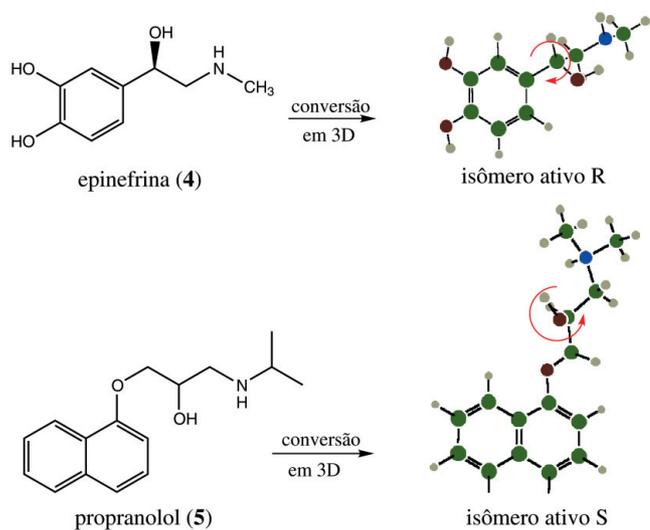


**Figura 3.** Diferentes representações de sulfametoxazol, (3a) arame, (3b) cilindro e esfera, (3c) cilindro e (3d) “space filling” (Chem3D)

O desenho e a visualização de fármacos 3D, com fatores estéricos relevantes para a atividade biológica, são importantes para análise

do tamanho, volume e formato das moléculas. Estes exercícios podem ser feitos nos programas Chem 3D<sup>7</sup> ou Molecular Modeling Pro<sup>9</sup>. Paralelamente aos desenhos, os alunos utilizam modelos 3D para construção das moléculas, a fim de facilitar o entendimento e comparar as visualizações obtidas com os desenhos correspondentes dos programas.

As moléculas de epinefrina (4) e propranolol (5) são usadas para ilustrar a importância da estereoquímica para ação de fármacos no receptor beta-adrenérgico (Figura 4). Os compostos (4) e (5) podem ser facilmente desenhados nas suas configurações ativas, R e S, respectivamente, girando as moléculas nos eixos X, Y e Z e fazendo as atribuições de acordo com a regra clássica de Cahn-Ingold-Prelog. Aparentemente, as configurações do carbono assimétrico da cadeia lateral destes compostos parecem opostas, devido à nomenclatura R e S. No entanto, a comparação dos dois fármacos 3D mostra que a disposição e orientação espacial do grupo hidroxila são semelhantes, ou seja, ambos estão direcionados para a mesma face. A diferença de nomenclatura, R e S, é devida à regra relativa de prioridades, ou seja, o grupo arilo, introduzido no antagonista (5), passa a ter prioridade sobre o grupo metileno amino da cadeia lateral, o que não é observado na molécula de epinefrina (4)<sup>10</sup>.

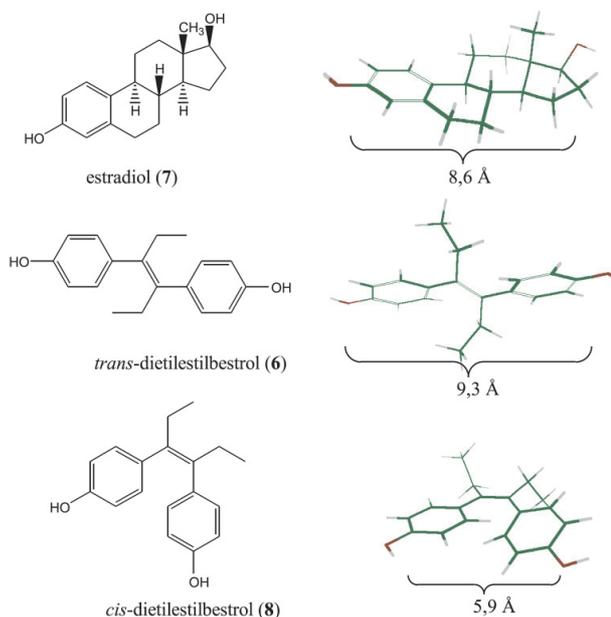


**Figura 4.** Configurações de R-epinefrina (4) e S-propranolol (5), com nomenclatura distinta (regras de prioridade de Cahn-Ingold-Prelog), mas mesma disposição espacial do centro estereogênico (Molecular Modeling Pro)

A importância do formato e tamanho da molécula pode ser ilustrada com o fármaco *trans*-dietilestilbestrol (6), usado para mimetizar o hormônio natural estradiol (7) (Figura 5). A comparação das distâncias interatômicas entre o hormônio natural e os produtos sintéticos evidencia que apenas o isômero *trans*-dietilestilbestrol (6) possui as distâncias interatômicas desejadas, entre os carbonos contendo grupos hidroxila laterais, em torno de 9,0 Å. O isômero geométrico correspondente *cis* (8) apresenta a distância de 5,9 Å, bem diferente da molécula de estradiol (7) original (8,6 Å)<sup>11</sup>.

#### Análise conformacional e minimização de energia

O programa Chem3D<sup>7</sup> foi empregado nos estudos propostos, no entanto, outros programas como Molecular Modeling Pro, ChemSite, Alchemy, Sybyl, Hyperchem, ChemX, CAChe e Weblab Viewer são também disponíveis.



**Figura 5.** Comparação do formato e distâncias interatômicas do hormônio estradiol (7) e de seus análogos *trans*-etilestilbestrol (ativo) (6) e *cis*-etilestilbestrol (inativo) (8)

A análise conformacional de uma molécula é realizada pela rotação de uma ligação, com mudança paralela dos ângulos torsionais ou diédricos das ligações, e cálculos correspondentes de energia estérica, decorrente da sobreposição espacial de átomos não-ligados e barreiras torsionais de rotação.

As moléculas desenhadas de forma tridimensional não estão, necessariamente, na conformação mais estável. Durante a geração de uma determinada estrutura, ocorrem distorções na molécula, com formação desfavorável de comprimentos e ângulos de ligações e ângulos diédricos. Átomos não-ligados também interagem em uma mesma região do espaço e provocam repulsão estérica e eletrostática. Para corrigir estas distorções as moléculas são otimizadas pelo processo de minimização de energia, a partir de dois modelos matemáticos (i) mecânica molecular ou (ii) mecânica quântica. Interações não previsíveis, relacionadas à sobreposição de orbital molecular, distribuição de densidade eletrônica ou interferências estéricas podem ser solucionadas pelos métodos computacionais. A minimização de energia e a análise conformacional são usadas interativamente para otimizar a geometria de uma molécula<sup>10</sup>.

A escolha do método de minimização de energia depende de fatores relacionados ao tamanho da molécula, disponibilidade de parâmetros e dados armazenados e recurso computacional. Os modelos moleculares gerados pelo computador são resultantes de equações matemáticas que estimam as posições e propriedades dos elétrons e núcleos; os cálculos realizados exploram, de forma experimental, as características de uma estrutura, fornecendo uma molécula sob nova perspectiva.

#### Mecânica molecular

A energia é calculada por comparação entre ângulos e distâncias de ligação entre átomos que compõem a molécula, com valores tabelados, pelo emprego do programa MM2. As equações obtidas por mecânica molecular consideram apenas o núcleo dos átomos e não incluem os elétrons nos cálculos. O programa determina as interações moleculares resultantes do estiramento das ligações, deformação angular, torsional e espacial e calcula a energia da molécula de par-

tida de forma comparativa, com relação ao padrão metano (1 KJ/mol). O processo de mecânica molecular promove a modificação dos ângulos e comprimentos das ligações dos átomos originais e fornece novas conformações com os correspondentes cálculos de energia. O programa reconhece as mudanças que conduzem a estruturas mais estáveis, de menor energia estérica e os cálculos são interrompidos quando as modificações da estrutura mais estável, em relação à molécula original, não resultam em alteração considerável de energia. O objetivo da mecânica molecular é prever a energia associada com determinada conformação de uma molécula. Porém, a energia estérica, obtida por mecânica molecular, não expressa quantidades absolutas, apenas diferenças de energia entre duas ou mais conformações<sup>10</sup>.

#### Mecânica quântica

Diferentemente do processo de mecânica molecular, a mecânica quântica usa as equações de física quântica para calcular as propriedades de uma molécula, a partir das interações entre os seus elétrons e núcleos. O movimento dos elétrons é considerado mais rápido e independente do núcleo e, uma vez que os elétrons giram em torno do núcleo, é possível descrever a energia eletrônica separadamente da energia nuclear. Os cálculos de mecânica quântica não são exatos, pois são feitas algumas aproximações baseadas em dados empíricos, e podem ser subdivididos em dois métodos, *ab initio* e semi-empírico. Método *ab initio* pode ser aplicado apenas a moléculas pequenas e, apesar de mais preciso e não necessitar de dados armazenados, requer grande capacidade de memória e tempo de cálculo do computador. O método semi-empírico é menos exato, porém mais rápido e pode ser utilizado na minimização de energia e otimização de moléculas que variam de 10 a 120 átomos. A energia é calculada utilizando a equação de Schrödinger, a partir de parâmetros armazenados. MOPAC é o método semi-empírico freqüentemente empregado e pode ser subdividido nos programas: AM1, MINDO/3, MNDO, MNDO-d e PM3<sup>10</sup>. A Figura 6 mostra os fármacos clorpromazina (**9**) e indometacina (**10**), nos quais os aspectos conformacionais são importantes para a interação no receptor e geração do efeito biológico; é visível a diferença dos arranjos espaciais entre as formas não otimizadas (**9b**) e (**10b**) e as correspondentes (**9c**) e (**10c**) energeticamente otimizadas pelo programa MOPAC (AM1). O sistema tricíclico do antipsicótico clorpromazina (**9a**) parece não interagir na forma plana (**9b**) no receptor dopaminérgico, mas sim com ângulo de aproximadamente 25° na junção dos anéis, que coincide com a estrutura (**9c**)<sup>12</sup>. Por outro lado, a molécula de

indometacina (**10a**) apresenta diversos aspectos estruturais relevantes para a atividade antiinflamatória, entre eles a orientação do grupo *N-p*-clorobenzoílico não-plana ou perpendicular ao sistema indólico<sup>13</sup>. A minimização da estrutura (**10b**), relativamente plana, permite obter a estrutura (**10c**), mais próxima da conformação bioativa. As moléculas 3D minimizadas podem ser movimentadas nos eixos X, Y e Z com o auxílio do “mouse” para visualização mais detalhada.

#### Dinâmica molecular

Os processos de minimização de energia discutidos anteriormente fornecem uma conformação 3D estável, que não representa, necessariamente, a estrutura mais estável de determinada molécula. Na minimização, os cálculos de energia estérica são interrompidos quando a molécula atinge a primeira conformação estável e levam a uma estrutura semelhante à original, com energia mínima local. Nesta fase, a minimização não é continuada porque variações na estrutura resultam em mudanças pequenas de energia. O Gráfico 1 mostra que esta conformação “estável” pode estar separada de outra, ainda mais estável, por uma barreira de energia, que o programa de minimização é incapaz de sobrepujar. Neste caso, para identificar a conformação mais estável, com uma energia mínima global, é necessário gerar várias conformações de uma molécula e comparar os valores de energias obtidos a cada modificação<sup>10,14</sup>.

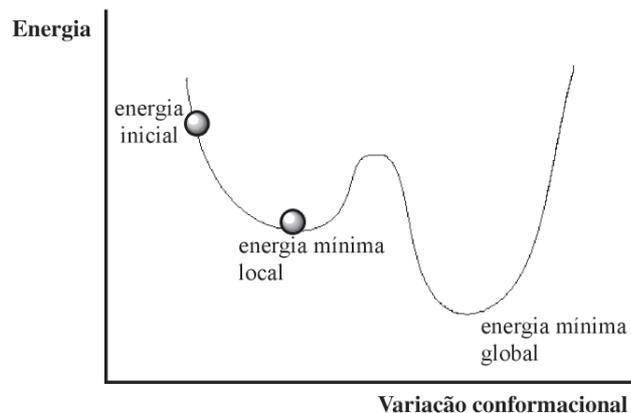


Gráfico 1. Energia mínima local e global obtidas, respectivamente, pelo processo de minimização e dinâmica molecular

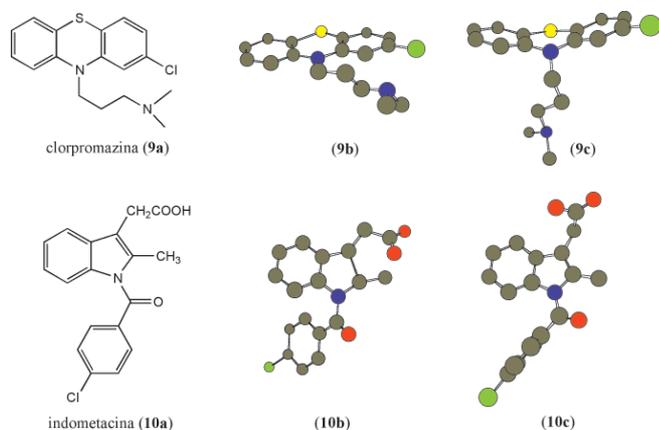
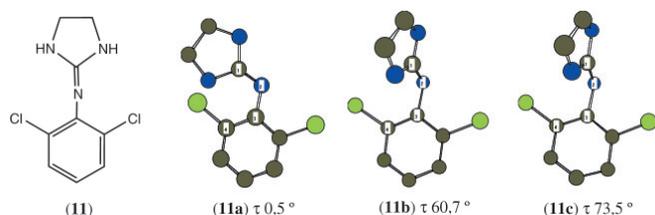


Figura 6. Clorpromazina (**9a**) e suas estruturas 3D (**9b**) não otimizada e (**9c**) otimizada pelo programa MOPAC; indometacina (**10a**) e suas estruturas 3D (**10b**) não otimizada e (**10c**) otimizada pelo programa MOPAC (Chem3D)

O programa de dinâmica molecular pode ser empregado para obtenção da conformação mais estável. Neste processo ocorrem estiramentos das ligações e alterações angulares, como se a molécula estivesse sendo “aquecida” e, desta forma, as barreiras de energia entre as conformações são vencidas. Um exemplo da importância deste procedimento é a conformação barco distorcida de cicloexano, obtida quando o processo de minimização é empregado. Aquecendo a molécula pelo processo de dinâmica molecular ocorre a geração de novas conformações, incluindo a mais estável na forma de cadeira. O fármaco clonidina (**11**), usado para tratamento da hipertensão, pode ser usado para ilustrar as diferentes disposições espaciais da molécula quando convertidas do desenho 2D (**11a**), minimizada por mecânica molecular (MM2) (**11b**) e submetida ao processo de dinâmica molecular (**11c**). É importante notar a variação do ângulo diédrico entre as possíveis conformações de (**11**). A estrutura (**11c**), obtida por dinâmica molecular, apresenta o anel imidazolina mais próximo da orientação perpendicular ao grupo 2,6-diclorofenílico e contribui para mimetizar o neurotransmissor epinefrina nas interações com o receptor  $\alpha_2$  (Figura 7)<sup>15</sup>.



**Figura 7.** Representação espacial da molécula de clonidina (**11**), com os correspondentes ângulos diédricos ( $\tau$ ), estruturas (**11a**): desenhada no programa Chemdraw e convertida ao Chem3D; (**11b**) minimizada pelo processo de mecânica molecular MM2 e (**11c**) modificações sistemáticas pelo procedimento de dinâmica molecular

No programa Chem3D é possível realizar o processo de dinâmica molecular para análise conformacional de determinada molécula, mas existe o risco de algumas conformações não serem identificadas. Outro procedimento mais sistemático e detalhado para realizar a análise conformacional envolve a geração, em etapas, de diferentes conformômeros, pela rotação de uma ligação central, de interesse, e alteração pré-fixada do ângulo correspondente pela projeção de Newman. A energia estérica de cada conformação é determinada e representada em gráfico de energia x ângulo, para visualização das conformações mais estáveis<sup>10</sup>. Este procedimento, em etapas, é mostrado e explorado no curso prático, usando a molécula de acetilcolina (ACh) (**12**) como modelo. Três técnicas têm sido usadas para explorar as propriedades conformacionais de (**12**): cristalografia de raios X, ressonância magnética nuclear e modelagem molecular.

A acetilcolina (**12**) é extremamente interessante devido à sua capacidade de desencadear grande número de efeitos biológicos, decorrentes de sua interação em diferentes receptores nicotínicos e muscarínicos do sistema nervoso autônomo. Muitas estruturas análogas e rígidas de ACh (**12**) foram preparadas, no entanto, não foi possível concluir, com exatidão, qual a conformação ativa específica que atua em cada receptor. Por outro lado, foi verificado que o grupo farmacofórico deve adotar arranjos espaciais distintos para interação nos receptores nicotínicos e muscarínicos colinérgicos. A versatilidade da molécula de (**12**) pode ser explicada pelas diferenças de distância interatômica de 5,9 Å e 4,4 Å, observadas entre o grupo éster e o nitrogênio quaternário, respectivamente, para interação nos receptores nicotínico e muscarínico<sup>10</sup>. A distância interatômica está diretamente relacionada à conformação de ACh, ou seja ao arranjo dos ângulos diédricos ou torsionais da molécula.

Para facilitar o aprendizado das diferentes conformações espaciais de (**12**), os alunos são treinados a realizar a projeção de Newman

dos átomos centrais de ACh, O(3)-C(4)-C(5)-N(6), no programa Chem3D<sup>7</sup> e analisar os possíveis ângulos torsionais da molécula, em um processo de análise conformacional em etapas. O ângulo diédrico ou torsional ( $\tau$ -tau) pode ser considerado como o ângulo formado entre dois planos definidos como A-X-Y e X-Y-B de quatro átomos conectados na ordem, A-X-Y-B. A projeção permite visualizar a disposição espacial do grupo éster em relação ao amônio quaternário.

No menu principal “view” do programa Chem3D, é possível selecionar “settings” e então “movies” para girar manualmente apenas a ligação C(4)-C(5), no eixo X-Y da projeção. A cada rotação, previamente estabelecida de 60°, ocorre alteração do ângulo diédrico e geração de nova conformação, totalizando seis conformômeros diferentes. A cada mudança no ângulo diédrico são calculadas as energias estéricas correspondentes das formas anti-periplanar (estrelada), sinclinal (gauche), anticlinal (gauche) e sinplanar (eclipsada) geradas pelo programa MM2 (Tabela 1)<sup>7</sup>.

Neste experimento é possível determinar a energia mínima global estérica e prever a conformação preferencial mais estável de ACh (**12**). As faces positiva (0-180°) e negativa (180-0°) de rotação são consideradas, na verdade, como uma movimentação completa de 360°, no eixo X-Y, no sentido de facilitar a representação gráfica e interpretação dos resultados.

O gráfico de energia x ângulo (Gráfico 2) dos diferentes conformômeros de (**12**) pode ser construído para interpretar e comparar o significado das propriedades conformacionais. Todos estes passos de mudança de ângulo e medida de energia podem ser gravados e visualizados na forma de animações, observando as mudanças de ângulos diédricos na tabela de medidas. Para completar a análise conformacional, os alunos repetem a mesma tarefa para S-(+)-metacolina (**13**) (Gráfico 2), agonista muscarínico colinérgico, no sentido de verificar a influência espacial do grupo metila, comparando os gráficos de energia estérica x ângulos diédricos obtidos. No exemplo de S-metacolina (**13**), a conformação mais estável é próxima à sinclinal, com ângulo de 80°. Por outro lado, para o isômero R-(-)-metacolina, biologicamente inativo, a conformação mais estável é próxima a anticlinal (280°).

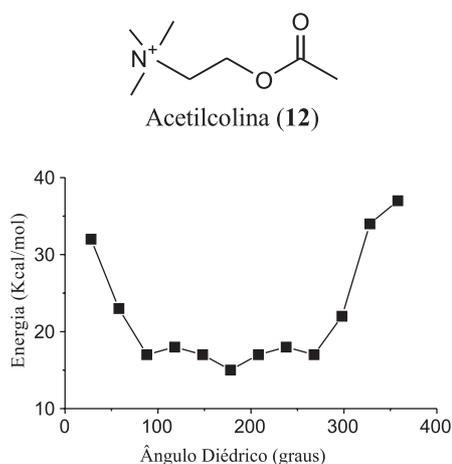
As dimensões moleculares de estruturas 3D de (**12**), relativas ao comprimento e ângulo de ligação e ângulo torsional (ou diédrico), podem ser obtidas, adicionalmente, na forma de tabelas em uma janela adicional de medidas, e usadas para análise conformacional e comparação entre compostos análogos (Figura 8)<sup>7</sup>.

#### Propriedades moleculares

O entendimento do mecanismo de ação e metabolismo de antibióticos  $\beta$ -lactâmicos depende, em grande extensão, da análise da reatividade do fármaco. O principal objetivo é prever a formação de

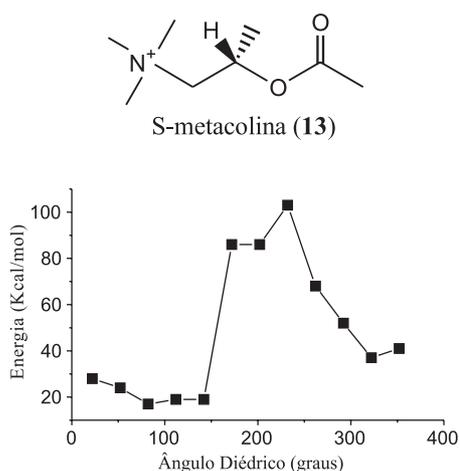
**Tabela 1.** Análise conformacional da molécula de acetilcolina (**12**), visualizada através de projeção de Newman (Chem3D e Weblab Viewer)

Ângulo Diédrico	58	118	178	238	298	358
Conformações	Sinclinal (+)	Anticlinal (+)	Anti-periplanar	Anticlinal (-)	Sinclinal (-)	Sinplanar
Energia (Kcal/mol)	23	18	15	18	22	37



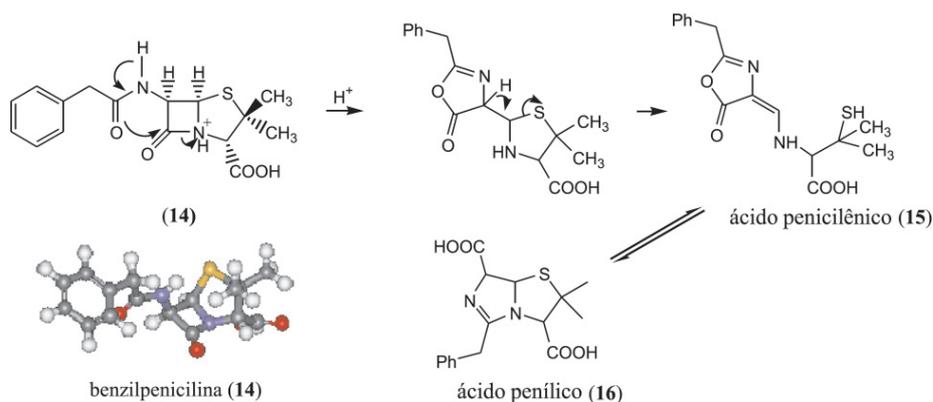
Comprimento de ligação	Ângulo de ligação	Ângulo diédrico
C(1)-C(2) 1,484	C(1)-C(2)-O(3) 112,535	C(1)-C(2)-O(3)-C(4) -179,000
C(2)-O(3) 1,388	C(1)-C(2)-O(7) 131,182	O(7)-C(2)-O(3)-C(4) 0,000
C(2)-O(7) 1,228	O(3)-C(2)-O(7) 116,282	C(2)-O(3)-C(4)-C(5) -179,292
O(3)-C(4) 1,428	C(2)-O(3)-C(4) 115,931	O(3)-C(4)-C(5)-N(6) 179,368
C(4)-C(5) 1,533	O(3)-C(4)-C(5) 103,759	C(4)-C(5)-N(6)-C(8) 60,275
C(5)-N(6) 1,504	C(4)-C(5)-N(6) 114,492	C(4)-C(5)-N(6)-C(9) -61,169
N(6)-C(8) 1,493	C(5)-N(6)-C(8) 110,530	C(4)-C(5)-N(6)-C(10) 179,553
N(6)-C(9) 1,493	C(5)-N(6)-C(9) 110,533	
N(6)-C(10) 1,497	C(5)-N(6)-C(10) 108,118	
	C(8)-N(6)-C(9) 109,540	
	C(8)-N(6)-C(10) 109,043	
	C(9)-N(6)-C(10) 109,035	

**Figura 8.** Molécula de acetilcolina (12) e as correspondentes medidas de comprimento e ângulo de ligação e ângulo torsional (Chem3D)



**Gráfico 2.** Representação da variação de energia em função do ângulo diédrico das moléculas de acetilcolina (12) e S-metacolina (13)

produtos de degradação, em determinado compartimento biológico, e diferenças de espectro de ação em função da presença de grupos polares adicionais na molécula. Um exemplo marcante é a análise de reatividade da molécula de benzilpenicilina (14), a qual, em meio ácido, sofre reações intramoleculares, iniciadas pelo oxigênio nucleofílico (amida) da cadeia lateral (Esquema 1)<sup>10</sup>.



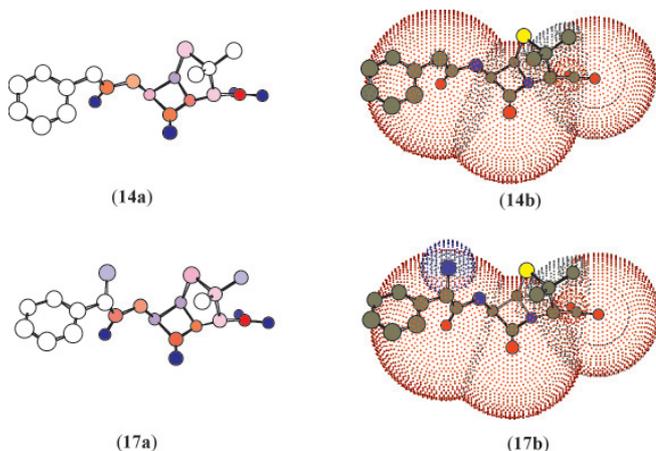
**Esquema 1.** Degradação parcial da molécula de benzilpenicilina (14) em meio ácido

A sensibilidade de (14) em meio ácido é causada por três fatores: a tensão torsional do anel  $\beta$ -lactâmico, a alta reatividade do carbono carbonílico  $\beta$ -lactâmico e a influência do grupo acila (amida) da cadeia lateral, que atua pela reação de participação do grupo vizinho<sup>10</sup>.

Por outro lado, no antibiótico ampicilina (17a), o grupo amino  $\alpha$  à carbonila (amida) da cadeia lateral, retira elétrons do grupo amida vizinho e, conseqüentemente, diminui o ataque junto ao anel  $\beta$ -lactâmico. Neste caso, o antibiótico (17a) pode ser usado pela via oral, porque o meio ácido estomacal não produzirá os metabólitos, ácidos penicilênico (15) e penfílico (16), entre outros. Adicionalmente, o grupo amino polar de ampicilina (17a) é capaz de se ionizar e, desta forma, atravessar os canais de porina (hidrofílicos) da parede celular bacteriana com maior facilidade, permitindo que o antibiótico atue nas bactérias gram-negativas<sup>10</sup>.

A visualização da carga parcial dos átomos dos antibióticos  $\beta$ -lactâmicos permite avaliar a reatividade geral da molécula e sugerir reações de degradação, como a observada durante a hidrólise ácida (Esquema 1). A nuvem eletrônica de uma molécula não está fixa em um átomo específico, mas pode se mover em torno da molécula. Existe maior probabilidade de encontrar os elétrons mais próximos a átomos eletronegativos do que eletropositivos e, por esta razão, a distribuição de carga na molécula não é uniforme. Os valores de carga parcial podem ser quantificados e representam a média da carga parcial de cada átomo, subtraída do número de prótons presentes. Geralmente, quanto maior a grandeza de uma carga atômica, maior será a probabilidade de ocorrer a formação de ligações com outros

átomos, cuja carga parcial possui sinal oposto. O método de Hückel Estendido envolve cálculos de orbital molecular mecânico-quântico semi-empírico no programa Chem3D e pode ser usado para visualização da carga parcial de cada átomo. As cargas parciais podem ser representadas de três formas em uma molécula 3D: variação de coloração dos átomos (negativo: azul e positivo: vermelho); tamanho das esferas dos átomos e tamanho da superfície representada por “dots”. Na visualização por “dots” o tamanho de cada nuvem representa a quantidade de carga de cada átomo, mais negativo (vermelho) ou positivo (azul). Na Figura 9, benzilpenicilina (**14**) é representada pelas estruturas (**14a**) e (**14b**) e ampicilina por (**17a**) e (**17b**, forma ionizada), sendo a carga parcial representada em (a) por coloração dos átomos e (b) por “dots”<sup>7</sup>.

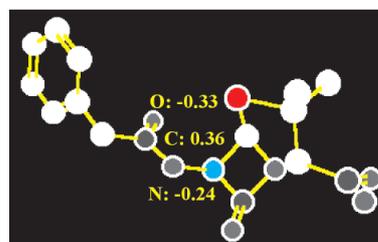


**Figura 9.** Diferentes representações da distribuição de carga parcial nas moléculas de benzilpenicilina (**14a**) e (**14b**) e ampicilina (**17a**) e (**17b**, forma ionizada); as estruturas (**14a**) e (**17a**) são representadas por diferentes colorações das cargas parciais (negativo: azul e positivo: vermelho) e as estruturas (**14b**) e (**17b**, forma ionizada) por “dots” (mais negativo: vermelho ou positivo: azul), (Chem3D)

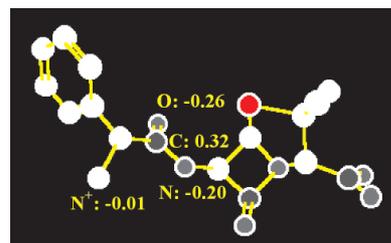
As diferenças de carga dos correspondentes átomos de oxigênio (carbonílico) da amida lateral de penicilina (**14**) (-0,33) e ampicilina protonada (**17**) (-0,26) podem ser visualizadas pelo emprego do método CNDO, Molecular Modeling Pro<sup>9</sup>. A presença do grupo  $\alpha$ -amino protonado, adicional em ampicilina (**17**), diminui a carga negativa do átomo de oxigênio da amida lateral, tornando-o menos reativo para realizar ataque nucleofílico no carbono carbonílico do anel  $\beta$ -lactâmico em meio ácido. As cargas dos átomos de carbono e nitrogênio da função amida de (**17**) são alterados em menor proporção, tornando-se, respectivamente, menos eletrofílica e nucleofílica. Na Figura 10 são mostrados os valores de carga parcial dos átomos das moléculas de benzilpenicilina (**14c**) e ampicilina (**17c**), calculados no programa Molecular Modeling Pro<sup>9</sup>.

Os valores de carga parcial e momento dipolar podem ser calculados por diversos métodos computacionais, como Teoria de Hückel Estendido, que considera a combinação linear dos orbitais atômicos; CNDO, envolvendo processo de química quântica semi-empírico ou Del Re, completamente empírico. O método CNDO é bastante empregado para análise da geometria e propriedades moleculares e os cálculos de Hückel Estendido são mais aplicados a sistemas aromáticos. Assim, os dados de carga parcial, mostrados na Figura 10, foram obtidos pelo método CNDO, disponível no menu principal (“tools”) do programa Molecular Modeling Pro<sup>9</sup>.

Outras visualizações ainda são possíveis como a superfície de orbital molecular, potencial eletrostático molecular e superfície de



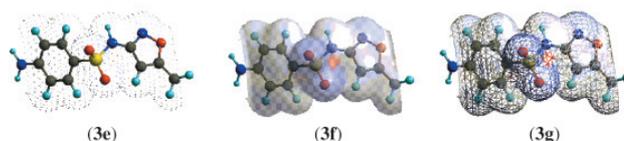
(14c)



(17c)

**Figura 10.** Representação da distribuição de carga nas moléculas de benzilpenicilina (**14c**) e ampicilina (**17c**); azul escuro, bastante positivos; azul claro, levemente positivos; marrom, bastante negativos; vermelho, levemente negativos e branco, neutro (Molecular Modeling Pro)

acesso ao solvente. Por exemplo, é possível representar a molécula de sulfametoxazol (**3**) por superfície de densidade total de carga, destacando as cargas parciais presentes (Figura 11).



**Figura 11.** Estrutura de sulfametoxazol (**3**) com densidade de carga total representada por (**3e**) “dots”; (**3f**) nuvem transparente e (**3g**) arame (Chem3D)

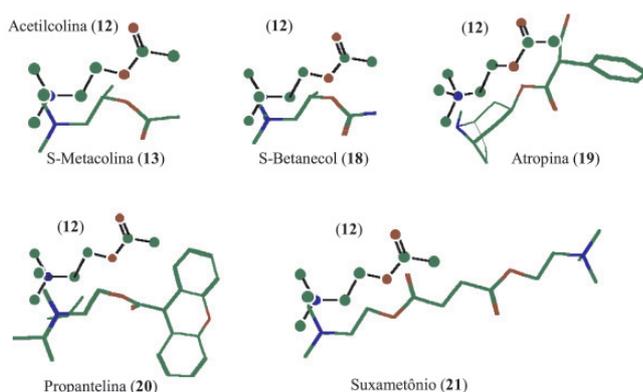
## Modelagem molecular

Os tópicos de modelagem molecular foram centralizados na exploração das diferenças eletrônicas, estéricas e hidrofóbicas entre fármacos agonistas e antagonistas dentro de uma mesma classe terapêutica. Os programas “Molecular Modeling Pro”<sup>9</sup> e “ChemSite”<sup>16</sup> (ChemSW) foram usados nos estudos de modelagem molecular e todas as moléculas analisadas foram previamente submetidas à minimização de energia estérica, pelo processo de mecânica molecular MM2 e AMBER e, posteriormente, salvas em um mesmo diretório para cálculo simultâneo das propriedades desejadas. Algumas propriedades físicas não dependem da geometria da molécula, no entanto, a otimização da geometria é necessária para cálculos de volume e comprimento moleculares, área de superfície, densidade e momento dipolar.

No programa Molecular Modeling Pro, a análise conformacional em etapas, descrita no item anterior, pode ser realizada de forma automática e rápida, com a possibilidade de girar duas ligações em uma mesma análise. Em poucos segundos o programa fornece os

gráficos de energia x ângulo, as tabelas correspondentes e a representação de três das estruturas mais estáveis obtidas<sup>9</sup>.

Nesta etapa do curso, os estudos de introdução a modelagem foram direcionados na análise das diferenças e semelhanças estruturais entre compostos agonistas e antagonistas de uma mesma classe terapêutica, pela sobreposição molecular de grupos funcionais comuns e determinação de parâmetros físicos, possivelmente relevantes para a atividade biológica. A melhor sobreposição foi obtida após o alinhamento dos diversos compostos no eixo x-y, realizada de acordo com as instruções do manual do programa<sup>9</sup>. Os substratos foram mantidos fixos (acetilcolina e epinefrina) e os fármacos foram arranjados, próximos aos substratos correspondentes, com auxílio das ferramentas de rotação. As diferenças e semelhanças estruturais podem ser destacadas de várias formas e colorações; na Figura 12, acetilcolina (**12**) é representada na forma de ligações cilíndricas e esferas, enquanto os fármacos (**13**, **18-21**) são mostrados como bastões.



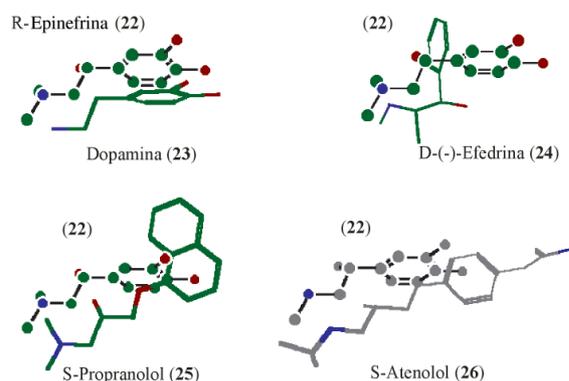
**Figura 12.** Sobreposição de fármacos colinérgicos com ACh (**12**), destacando as semelhanças (distâncias intermoleculares e ângulo diédrico) e diferenças (volumes moleculares) existentes. ACh (**12**) é representada por esferas e cilindros e os fármacos (**13**, **18-21**) apenas por bastões (Molecular Modeling Pro)

A sobreposição do substrato ACh com os fármacos, mostrados na Figura 12, evidencia algumas semelhanças entre os agonistas, metacolina (**13**) e betanecol (**18**), e antagonistas, atropina (**19**), propantelina (**20**) e suxametônio (**21**), como distância interatômica e o ângulo diédrico entre o oxigênio éster e o grupo amino lateral. Por outro lado, são bastante visíveis as diferenças do tamanho molecular, destacando a presença de grupos volumosos adicionais nos antagonistas.

Diversos parâmetros físico-químicos de interesse podem ser medidos na forma de tabela pela aplicação do programa Molecular Modeling Pro, incluindo distâncias interatômicas, ângulos diédricos, volume, comprimento e peso moleculares, coeficiente de partição (logP), polaridade, ligação de hidrogênio, conectividade molecular,

momento dipolar, entre outros. O programa realiza o cálculo simultâneo das propriedades de todas as moléculas salvas em um mesmo diretório, apresentando os dados desejados na forma de tabela<sup>9</sup>. A Tabela 2 mostra alguns dos parâmetros obtidos na análise comparativa entre os fármacos que atuam no sistema colinérgico. A interpretação destes dados contribui para o entendimento do curso teórico, pois mostra as distâncias interatômicas e ângulos torsionais entre o oxigênio do grupo éster e o nitrogênio quaternário (O-C-C-N), ou terciário (atropina), bastante semelhantes entre agonistas e antagonistas. Outro fator interessante é a diferença das medidas de volume e comprimento moleculares entre as duas classes, caracterizando, quantitativamente, a presença de grupo volumoso e de maior comprimento molecular nos antagonistas, também visualizado no processo de sobreposição.

As mesmas comparações e medidas foram realizadas para análise estrutural dos fármacos da classe dos adrenérgicos, empregando epinefrina (**22**) como o substrato de referência para as visualizações por sobreposição. Para facilitar a comparação, epinefrina (**22**) é representada na forma de esfera e cilindro e os fármacos (**23-26**) na forma de bastão (Figura 13).



**Figura 13.** Sobreposição de fármacos adrenérgicos com epinefrina (**22**), destacando as semelhanças (distâncias intermoleculares e ângulo diédrico) e diferenças (volumes moleculares) existentes. Epinefrina (**22**) é representada por esferas e cilindros e os fármacos (**23-26**) apenas por bastões (Molecular Modeling Pro)

De forma semelhante aos fármacos colinérgicos, são realizadas as observações da geometria dos compostos agonistas, dopamina (**23**) e efedrina (**24**) e antagonistas, propranolol (**25**) e atenolol (**26**), no sentido de estabelecer as semelhanças e diferenças mais relevantes. Nesta classe de ligantes adrenérgicos, as semelhanças estão relacionadas à cadeia lateral etilamina ou etanolamina nos agonistas e oxipropanolamina nos antagonistas, enquanto que o volume molecular é, novamente, uma diferença marcante entre estes fármacos (Tabela 3).

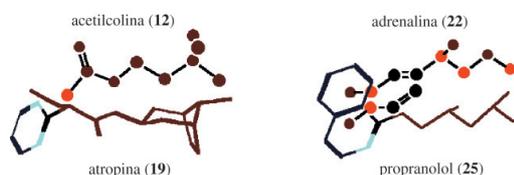
**Tabela 2.** Parâmetros físicos obtidos na análise comparativa dos fármacos do sistema colinérgico

Classe dos colinérgicos	Fórmula	volume molecular (cm <sup>3</sup> /mol)	comprimento molecular (Å)	Log P	momento dipolar (Debyes)	distância interatômica (Å)	ângulo diédrico
Acetilcolina	C <sub>7</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>2</sub>	94,30	10,38	0,87	1,34	3,78	180,04
S-Metacolina	C <sub>8</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>2</sub>	104,32	10,72	1,18	1,53	3,76	149,02
S-Betanecol	C <sub>7</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	101,15	10,81	0,33	2,88	3,77	150,56
S-Atropina	C <sub>17</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>3</sub>	168,55	11,05	1,52	2,28	4,03	302,10
Propantelina	C <sub>3</sub> H <sub>33</sub> NO <sub>3</sub>	223,66	14,92	4,63	2,06	3,84	174,83
Succinilcolina	C <sub>14</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	182,05	18,94	1,05	0,07	3,75	179,99

**Tabela 3.** Parâmetros físicos obtidos na análise comparativa dos fármacos do sistema adrenérgico

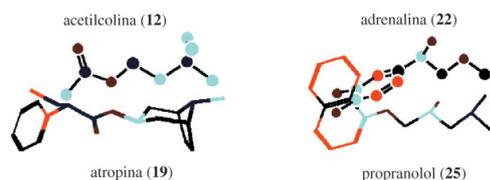
Classe dos Adrenérgicos	Fórmula	volume molecular (cm <sup>3</sup> /mol)	comprimento molecular (Å)	Log P	momento dipolar (Debyes)	distância interatômica (Å)	ângulo diédrico
R-Adrenalina	C <sub>9</sub> H <sub>13</sub> N O <sub>3</sub>	102,66	12,22	-0,60	1,39	3,84	181,66
Dopamina	C <sub>8</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub>	87,19	10,85	0,09	1,47	3,83	177,31
D-(-)-Efedrina	C <sub>10</sub> H <sub>15</sub> NO	101,66	8,05	1,03	0,66	2,96	55,47
S-Propranolol	C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>2</sub>	146,09	12,92	2,74	2,02	3,90	179,62
S-Atenolol	C <sub>14</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	155,78	17,12	-0,15	2,79	3,85	181,55

A importância da sobreposição dos fármacos não se restringe apenas à comparação geométrica com o substrato correspondente, mas pode também ser usada para análise comparativa de lipofilicidade e distribuição de carga parcial. A Figura 14 mostra dois exemplos característicos de diferenças de lipofilicidade, acetilcolina (**12**) *versus* atropina (**19**) e epinefrina (**22**) *versus* propranolol (**25**). A coloração azul indica região lipofílica e marrom e vermelho, região hidrofílica. É possível observar como os antagonistas se destacam em termos de lipossolubilidade em relação aos respectivos substratos.



**Figura 14.** Análise da lipofilicidade comparativa de fármacos, em função das diferentes colorações: azul escuro, região muito lipofílica; azul claro, pouco lipofílico; preto, neutro; vermelho, pouco hidrofílica e marrom, muito hidrofílica (Molecular Modeling Pro)

A distribuição de carga também pode ser analisada comparativamente durante a sobreposição. A Figura 15 mostra as diferenças de carga parcial entre acetilcolina (**12**) *versus* atropina (**19**) e epinefrina (**22**) *versus* propranolol (**25**) devido às diferenças de coloração entre os átomos. Coloração azul escuro indica átomos com carga parcial positiva, azul claro: pouco positivo, vermelho: pouco negativo e marrom: negativo.



**Figura 15.** Análise da distribuição de carga parcial comparativa de fármacos, em função das diferentes colorações: azul escuro indica carga parcial positiva; azul claro, pouco positivo; vermelho, pouco negativo e marrom, negativo (Molecular Modeling Pro)

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Desenho, análise conformacional e molecular de fármacos

A representação estrutural tridimensional dos fármacos nos programas computacionais e a construção de modelos moleculares foram importantes para o aprendizado das características geométricas e moleculares essenciais para a atividade biológica de algumas classes de fármacos. Esta primeira etapa de atividade procurou reunir

conhecimentos fundamentais de Química Orgânica, como estereoquímica, reatividade e nomenclatura, para entendimento da relação estrutura-atividade de fármacos.

Os processos de minimização de energia e dinâmica molecular foram explorados visando à obtenção de estruturas mais estáveis, no sentido de corrigir eventuais distorções moleculares, decorrentes da geração de ligações com comprimentos, ângulos e ângulos diédricos desfavoráveis. As interações de repulsão estérica e eletrostática, observadas em átomos não-ligados foram, paralelamente, corrigidas nesta etapa<sup>10</sup>.

O estudo da variação de energia estérica em função da mudança do ângulo diédrico da molécula de acetilcolina permitiu realizar a análise conformacional detalhada, inclusive proporcionando a visualização gráfica dos resultados. A ausência de centro estereogênico em ACh fornece um gráfico com curva simétrica, diferente de S-metacolina. O gráfico permitiu concluir qual a conformação mais estável de ACh e a correspondente alteração do perfil de energia estérica, após a introdução de grupo metila na cadeia principal, gerando a molécula de S-(+)-metacolina, com reconhecida ação muscarínica seletiva.

A projeção de Newman da molécula de ACh [(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>N-C-C-OC(O)CH<sub>3</sub>], com rotação da ligação covalente C-C central, permitiu visualizar, na conformação antiperiplanar, a maior distância e menor repulsão entre os grupos funcionais substituintes, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>N<sup>+</sup> e OC(O)CH<sub>3</sub>, representando a estrutura de maior estabilidade, com energia estérica de 15,4 Kcal. Em contrapartida, os resultados obtidos para S-metacolina foram distintos e a conformação mais estável obtida foi próxima a forma sinclinal (80°), com energia estérica de 16,7 Kcal. Em associação com as aulas teóricas, os alunos concluem que existe grande probabilidade dos fármacos agirem em seu alvo na conformação termodinamicamente mais estável, no entanto, outros fatores podem interferir na disposição espacial da estrutura final. A molécula de ACh é um exemplo característico, que, no compartimento biológico age, provavelmente, na forma antiperiplanar (180°) no receptor nicotínico e sinclinal (~80°)<sup>17</sup> ou anticlinal (~120°)<sup>18</sup> no receptor muscarínico, sendo esta última interação devido, provavelmente, à interação eletrostática entre os grupos (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>N<sup>+</sup> e OC(O)CH<sub>3</sub> da molécula. Este dado está em acordo com a forma observada para o agonista muscarínico seletivo, S-metacolina, cuja conformação bioativa é próxima à sinclinal (80°).

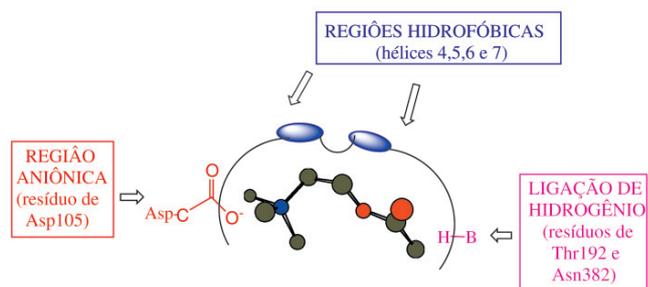
### Modelagem molecular

As atividades práticas de modelagem molecular envolveram o uso de química computacional como ferramenta direcionada ao estudo das características e propriedades dos fármacos colinérgicos e adrenérgicos. Nas duas classes de fármacos os alunos foram capazes de entender e memorizar as semelhanças estruturais entre os fármacos agonistas e antagonistas necessárias para a afinidade no receptor correspondente, assim como as diferenças estruturais fundamentais, que, freqüentemente, convertem um substrato em um inibidor com-

petitivo. Os estudos teóricos de relação estrutura-atividade e exploração do grupo farmacofórico de fármacos do sistema nervoso autônomo foram complementados realizando comparação estrutural do substrato com seus correspondentes agonistas e antagonistas nos programas de modelagem molecular (Figuras 12 e 13)<sup>9,16</sup>.

A sobreposição dos compostos e as medidas de volume e comprimento moleculares comparativas entre os agonistas e antagonistas mostraram a manutenção de certas propriedades estruturais para interação complementar no receptor e a presença marcante de grupos volumosos nos antagonistas, contribuindo para interações hidrofóbicas adicionais em regiões próximas ao receptor. Nestes exercícios os alunos concluíram que, na classe dos fármacos do sistema nervoso autônomo, o maior volume molecular dos fármacos antagonistas promove maior impedimento estérico e bloqueia o receptor para interação com o substrato correspondente.

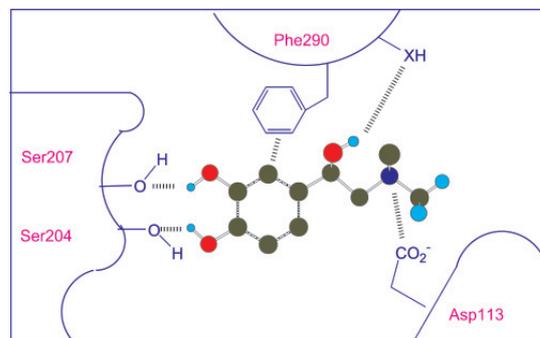
As distâncias interatômicas apresentadas pelos fármacos agonistas e antagonistas colinérgicos, calculadas entre o átomo de oxigênio da função éster e o grupo de amônio quaternário (ou terciário), foram entre 3,7 a 4,0 Å, confirmando a necessidade de manutenção desta característica estrutural em ambas as classes para maior afinidade com o receptor. A distância obtida pode, ainda, ser interpretada como a distância complementar existente entre os aminoácidos dos sítios de ligação no receptor, necessárias para interação com o ligante. Os aminoácidos de Thr192 (treonina) e Asn382 (asparagina) que realizam interação hidrofóbica e ligação de hidrogênio com o grupo éster de ACh e os aminoácidos de Asp105 (aspartato), Trp378 (triptofano) e Tyr381 (tirosina), que interagem com o grupo amônio quaternário (ou terciário protonado) através de interação iônica e cátion  $\pi$ , devem estar separados pela mesma ordem de grandeza (Figura 16)<sup>18</sup>.



**Figura 16.** Receptor hipotético muscarínico e as interações em regiões hidrofóbicas, aniônica e de ligação de hidrogênio com o neurotransmissor ACh

Com exceção da molécula de efedrina (**24**), as distâncias interatômicas observadas para a classe dos fármacos adrenérgicos variaram entre 3,8 a 3,9 Å, relativas às distâncias entre os grupos amino da cadeia lateral e o átomo de carbono do anel aromático, diretamente ligado à cadeia lateral etilamina (dopamina, **23**), etanolamina (epinefrina **22**) ou oxipropanolamina (propranolol, **25** e atenolol, **26**). A presença de grupo metila em efedrina (**24**) causa grande distorção da cadeia lateral, mas para a maioria dos compostos agonistas e antagonistas existe grande similaridade geométrica das cadeias laterais. Aparentemente, no receptor adrenérgico, as distâncias entre o resíduo Asp113 (aspartato), que interage por ligação iônica com o grupo amino protonado do substrato, e o aminoácido Phe290 (fenilalanina), responsável pela interação hidrofóbica com o anel aromático do ligante, apresentam distâncias interatômicas similares (Figura 17)<sup>10</sup>.

Com relação aos fármacos antagonistas anticolinérgicos, propanetelina (**20**) e suxametônio (**21**), os ângulos diédricos observados entre os átomos O-C-C-N foram semelhantes em relação ao substrato



**Figura 17.** Receptor hipotético adrenérgico e as interações em regiões hidrofóbicas, aniônica e de ligação de hidrogênio com epinefrina

ACh, na sua conformação antiperiplanar (em torno de 180°), mais estável. Por outro lado, os agonistas, S-metacolina (**13**) e S-betanecol (**18**), com grupo metila na cadeia principal, apresentam uma conformação diferente com ângulo diédrico em torno de 150°, de menor energia estérica. A diferença obtida (80°) nos estudos de análise conformacional indica que os resultados de ângulo, obtidos na Tabela 2, podem estar relacionados à conformação de energia mínima local, obtida durante o processo de minimização MM2. Os fármacos da classe dos adrenérgicos, com cadeia lateral flexível ligada ao anel aromático, apresentaram, na maioria dos exemplos, ângulo diédrico próximo a 180° entre o oxigênio hidroxílico e a função amino (O-C-C-N) da cadeia lateral.

O momento dipolar, calculado para os fármacos colinérgicos e adrenérgicos, traduz o caráter polar das diversas moléculas, uma vez que representa a somatória de vetores das forças de polarização exercida pelos grupos funcionais presentes. Diversos métodos de cálculo teórico do momento dipolar estão disponíveis no programa Molecular Modeling Pro, como Del Re modificado que considera a contribuição adicional de ligação  $\pi$ , PEOE ("Partial equalization of orbital electronegativity"), capaz de considerar as contribuições das ligações  $\sigma$  e  $\pi$  e MPEOE, relacionado ao método PEOE melhorado. Os valores mostrados na Tabela 2 correspondem aos cálculos obtidos com o método MPEOE. Na classe dos compostos do sistema colinérgico foi possível comprovar o maior caráter polar de suxametônio (**21**), antagonista colinérgico nicotínico, em relação à atropina (**19**) e propanetelina (**20**), antagonistas colinérgicos muscarínicos. Os fármacos agonistas metacolina (**13**) e acetilcolina (**12**) apresentaram polaridades semelhantes, com valores intermediários em relação às duas classes de antagonistas.

Os valores de log P ou coeficiente de partição óleo/água, determinados para os fragmentos presentes na molécula, foram característicos para os fármacos colinérgicos. Os grupos volumosos adicionais dos antagonistas muscarínicos determinam maior solubilidade em lipídio, fornecendo maiores valores de log P para atropina (**19**) e, especialmente, para propanetelina (**20**). O agonista betanecol (**18**), com grupo carbamato, apresentou o menor valor de log P, indicando sua maior solubilidade em água. Os fármacos adrenérgicos apresentaram valores de log P sem uma correlação aparente com o efeito agonista ou antagonista; propranolol (**25**) e efedrina (**24**) foram mais lipossolúveis que os fármacos correspondentes atenolol (**26**) e dopamina (**23**).

## CONCLUSÕES

As atividades práticas envolvendo Modelagem Molecular foram executadas com êxito pelos alunos. No início dos trabalhos propostos os recursos dos programas (Chemdraw<sup>6</sup>, Chem3D<sup>7</sup>, Molecular

Modeling Pro<sup>9</sup> e ChemSite<sup>16</sup>) foram demonstrados com tutoriais e folhetos explicativos. Em um primeiro momento houve certa dificuldade em correlacionar os dados obtidos com a atividade biológica, no entanto, a integração do curso teórico com o prático proporcionou melhor entendimento dos tópicos de relação estrutura-atividade de fármacos. Os relatórios apresentados durante o curso demonstraram certo amadurecimento, com maior sedimentação dos conhecimentos e melhor comunicação científica.

Na avaliação interna do curso prático, 86% dos alunos responderam que os programas usados foram convenientes para o seu aprendizado; quando questionados sobre o grau de dificuldade dos trabalhos, 53% acreditaram que este foi compatível com o conteúdo apresentado e 28% responderam que apenas parcialmente.

## REFERÊNCIAS

1. Vasconcelos, M. L.; *A Formação do Professor de Terceiro Grau*, Pioneira: São Paulo, 1988.
2. Thomas, G.; *Medicinal Chemistry: An Introduction*, Wiley: Chichester, 2000.
3. Wermuth, G.; Ganellin, C. R.; Lindberg, P.; Mitscher, L. A.; *Pure Appl. Chem.* **1998**, *70*, 1129.
4. Sant'Anna, C. M. R.; *Quim. Nova* **2002**, *25*, 505.
5. <http://www.chem.ox.ac.uk/course/cache>, acessada em Junho 2002; <http://www.chem.swin.edu.au/modules>, acessada em Junho 2002.
6. Cambridge Soft Corporation; *CS ChemDraw 5.0, Chemical Structure Drawing Standard*; Cambridge, 1998.
7. Cambridge Soft Corporation; *CS Chem3D 5.0, Molecular Modeling and Analysis*; Cambridge, 1998.
8. Cambridge Soft Corporation; *CS Chem3D Ultra 5.0, Ultimate Modeling, Visualization and Analysis*; Cambridge, 1998.
9. ChemSW<sup>®</sup> Inc.; *Molecular Modeling Pro<sup>TM</sup>4.0, Computational Chemistry Program*; Fairfield, 2001.
10. Patrick, G. L.; *An Introduction to Medicinal Chemistry*, 2<sup>nd</sup> ed., Oxford University Press: Oxford, 2001.
11. Gringauz, A.; *Introduction to Medicinal Chemistry: How Drugs Act and Why*, Wiley-VCH: New York, 1997.
12. Nieforth, K. A.; Gianutsos, G. Em *Principles of Medicinal Chemistry*; Foye, W. O.; Lemke, T. L.; Williams, D. A., eds.; 4<sup>th</sup> ed., Williams & Wilkins: Baltimore, 1995, cap. 15.
13. Borne, R. F. Ref. 12, cap. 25.
14. Kumosinski, T.; Liebman, M. N.; *Molecular Modeling: From Virtual Tools to Real Problems*, ACS Symp. Ser. 576: Denver, 1994.
15. Wermuth, C. G. Em *The Practice of Medicinal Chemistry*; Wermuth, C. G. ed.; Academic Press: San Diego, 1996, cap. 17.
16. ChemSW<sup>®</sup> Inc.; *ChemSite: Iterative 3D Molecular Modeling*; Fairfield, 2001.
17. Cocolas, G. H. Em *Wilson and Gisvold's Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry*; Delgado, J. N.; Remers, W. A., eds.; 10<sup>th</sup> ed., Lippincott-Raven: Philadelphia, 1998, cap. 17.
18. Nordval, G.; Hacksell, U.; *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 967.