

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
INSTITUTO DE QUÍMICA

Este exemplar corresponde a redação final da tese  
defendida por NELCI FENALTI HOEHR, e aprovada pela  
Comissão Julgadora.

Campinas, 9 de junho de 1993

*Roberto Rittner*

PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS E BIOLÓGICAS  
DE NOVOS CARBAMATOS COM POTENCIAL  
ATIVIDADE ANTI COLINESTERÁSICA

Nelci Fenalti | Hoehr 672

TESE DE DOUTORADO

Orientador: Professor Roberto | Rittner Neto †

9243 600

*"Num mundo em que as vidas são condicionadas por escolhas irrevogáveis e por acontecimentos fortuitos, quando as coisas só acontecem uma vez a existência parece perder a sua substância, o seu peso".*

*Milan Kundera*

Esta tese é o resultado de uma  
conjuração de afeto, amizade, esperança  
e compreensão do Roberto, uma pessoa  
muito especial.

À

Fabiana

André Luís

Ana Beatriz

Sandra e

Ione

Ao Professor Roberto Rittner o meu reconhecimento pelo grande incentivo e orientação, durante o desenvolvimento deste trabalho.

### *Agradecimentos*

- Ao Dr. José F. Figueiredo, à Dra. Alba Regina Monteiro de Souza Britto, à Eliana P.O. Dias (Lica) e à Marlene R. Quadros, pela colaboração na realização dos experimentos de toxicidade.
  
- Ao Eduardo Leite do Canto, por sua paciência e ajuda inestimável nos cálculos de orbitais moleculares.
  
- Ao José Eduardo Barbarini, ao Luis Alberto Martín Rios, à Corina Pavan Gomes, à Ana Lúcia D.V. Rodrigues de Souza e à Valéria Eleonora C. de Souza pelas sínteses dos compostos.
  
- Ao Hemocentro, à Dra. Sara O. Saad e à Dra. Helena Wolf Grotto, que gentilmente permitiram o uso de seus equipamentos.
  
- À Professora Carol H. Collins pelo constante estímulo à conclusão deste trabalho.
  
- À Marília, à Fabiana e ao Marcel pelo auxílio nos desenhos e correções dos textos e à Ana Maria pela digitação dos mesmos.
  
- À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) e à Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP), através do Programa PADCT, pelos auxílios concedidos.

## ÍNDICE

	Página
Sumário .....	xix
Abstract .....	xxi
Abreviações .....	xxiii
Introdução e Objetivos .....	1

### PARTE I

Revisão Bibliográfica .....	5
<b>Capítulo 1</b> .....	
- Alguns Aspectos Gerais de Anticolinesterásicos .....	6
<b>Capítulo 2</b> .....	
- Coeficientes de Partição .....	19
<b>Capítulo 3</b> .....	
- Cálculos de Orbitais Moleculares .....	45
<b>Capítulo 4</b> .....	
- Dose Letal .....	53
<b>Capítulo 5</b> .....	
- Parâmetros Eletrônicos e Estéricos dos Substituintes .....	62
<b>Capítulo 6</b> .....	
- Correlações Quantitativas Estrutura-Atividade ("QSAR") .....	66

## PARTE II

### Capítulo 1

- Apresentação e Discussão dos Resultados .....	74
-------------------------------------------------	----

## PARTE III

### Capítulo 1

- Parte Experimental .....	168
Referências Bibliográficas .....	179
Apêndices .....	191



## Índice dos Esquemas

Página

### Parte I

Esquema 1.1. Esquema do Processo Fisiológico Neuromuscular durante o Estímulo Nervoso .....	10
Esquema 1.2. Inibição da Acetilcolinesterase e Hidrólise da Acetilcolina, Neostigmina e Fluorfosfato de Diisopropila .....	11

### Parte II

Esquema 4.1.1. Convenção para o sinal do ângulo diedro entre os átomos 1,2,3 e 4 .....	115
Esquema 4.1.2. Numeração dos átomos do carbamato não substituído .....	117
Esquema 4.1.3. Geometria do anel aromático do carbamato não substituído .....	117
Esquema 4.1.4. Geometria do grupo dimetilamino ligado diretamente ao anel benzênico .....	118
Esquema 4.1.5. Posições relativas dos grupos dimetilamino e carbamato no anel benzênico .....	119
Esquema 4.1.6. Geometria do grupo <u>N,N</u> -dimetilcarbamato ....	120

Esquema 4.1.7. Geometria do grupo dimetilamino do dimetilcarbamato .....	122
Esquema 4.5.1. Densidades de Carga Líquida dos Átomos do Esqueleto do <u>N,N</u> -Dimetilcarbamato de 3- <u>N',N'</u> -Dimetilaminofenila .....	136

## Índice das Figuras

Página

### Parte I

Figura 2.1. Câmara de Filtração ..... 24

### Parte II

Figura 2.1. Espectro no ultravioleta do N,N-dimetilcarbamato de 2-metóxi-5-N',N'-dimetilaminofenila, com a indicação dos máximos de absorção ..... 83

Figura 3.1. Correlação entre os valores das constantes hidrofóbicas  $\Pi_{\gamma}^{DMC}$  e  $\Pi_{\gamma}^{NMC}$ , para as duas séries de carbamatos ( $r = 0,947$ ) ..... 108

Figura 3.2. Correlação entre os valores de  $\log P$ , experimentais e calculados, para os carbamatos estudados ..... 111

Figura 4.4.1. Correlação entre os Valores de PI Calculados e os Parâmetros  $\alpha_I$  dos Substituintes para os N,N-Dimetilcarbamatos de 5-N',N'-Dimetilaminofenila 2-Substituídos ..... 131

Figura 4.4.2.	Correlação entre os Valores de PI Calculados e os Parâmetros $\sigma_R^\circ$ dos Substituintes para os <u>N,N</u> -Dimetilcarbamatos de 5- <u>N',N'</u> -Dimetilaminofenila 2-Substituídos .....	132
Figura 4.4.3.	Correlação entre os Valores de PI Calculados pelo Método AM1 e os Valores de PI Calculados pela Regressão Multilinear com os Parâmetros $\sigma_I$ e $\sigma_R^\circ$ dos Substituintes para os <u>N,N</u> -Dimetilcarbamatos de 5- <u>N',N'</u> -Dimetilaminofenila 2-Substituídos .....	133
Figura 4.5.1.	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do <u>N,N</u> -Dimetilcarbamato de 3- <u>N',N'</u> -Dimetilaminofenila ....	137
Figura 4.5.2.	Diagrama de Variação da Diferença de Densidade de Carga Líquida para os Átomos do Anel Aromático, com o Parâmetro $\sigma_R^\circ$ .....	141
Figura 4.5.3.	Diagrama de Variação da Diferença de Densidade de Carga Líquida para os Átomos do Grupo Carbamato com o Parâmetro $\sigma_R^\circ$ .....	142
Figura 4.5.4.	Diagrama de Variação da Diferença de Densidade de Carga Líquida para os Átomos do Grupo Dimetilamino, com o Parâmetro $\sigma_R^\circ$ ....	144
Figura 4.5.5.	Diagrama de Variação da Diferença de Densidade de Carga Líquida para os Átomos do Grupo Carbamato com o Parâmetro $\sigma_R^\circ$ (excluindo-se os dados para o 2-acetil-derivado) ....	146

<b>Figura 4.5.6.</b>	Correlação entre a Diferença de Carga Líquida do Carbono C-4 de <u>N,N</u> -Dimetilcarbamatos de 5- <u>N',N'</u> -Dimetilaminofenila 2-Substituídos e o Parâmetro $\sigma_R^\circ$ .....	148
<b>Figura 4.5.7.</b>	Correlação entre a Diferença de Carga Líquida do Oxigênio O-20 de <u>N,N</u> -Dimetilcarbamatos de 5- <u>N',N'</u> -Dimetilaminofenila 2-Substituídos e o Parâmetro $\sigma_R^\circ$ .....	149
<b>Figura 4.5.8.</b>	Correlação entre as Diferenças de Carga Líquida Calculadas pelo Método AM1 e pela Regressão (a partir da equação de correlação multilinear com $\sigma_I$ e $\sigma_R^\circ$ ) para o Carbono C-4 dos <u>N,N</u> -Dimetilcarbamatos de 5- <u>N',N'</u> -Dimetilaminofenila 2-Substituídos (com exclusão do 2-Acetilderivado) .....	151
<b>Figura 6.1.</b>	Correlação entre a constante hidrofóbica relativa $\Pi^{DMC}$ e o parâmetro $\sigma_R^\circ$ , para os sistemas estudados .....	161
<b>Figura 6.2.</b>	Correlação entre a constante hidrofóbica relativa $\Pi^{DMC}$ e a variação na densidade de carga líquida do oxigênio do grupo carbamato, ligado diretamente ao anel aromático [DDQ-020] ..	162

## Índice das Tabelas

Página

### Parte I

Tabela 1.1. Exemplos de Agentes Anticolinesterásicos "Reversíveis" Empregados Clinicamente .....	15
Tabela 1.2. Exemplos de Compostos Organofosforados Empregados Clinicamente ou como Inseticidas .....	
Tabela 4.1. Dados de Dose Letal para Alguns Carbamatos .....	16
Tabela 4.2. Dados de Dose Letal para Alguns Carbamatos de Fenóis e Hidroxiquinolinas .....	56
Tabela 4.3. Dados de Dose Letal de Alguns Metiodetos de Carbamatos e <u>N</u> -Metilcarbamatos .....	57
Tabela 4.4. Dados de Dose Letal de Alguns Metiodetos de N-Metilcarbamatos .....	58
Tabela 4.5. Atividade Biológica de Alguns <u>N</u> -Metilcarbamatos de <u>N</u> ' <u>N</u> '-Dimetilaminofenila .....	59
Tabela 4.6. Atividade Biológica de Alguns Derivados da Ranitidina e de Compostos de Referência .....	61
Tabela 5.1. Parâmetros Eletrônicos dos Substituintes .....	64
Tabela 5.2. Parâmetros Estéricos dos Substituintes .....	65

## Parte II

Tabela 2.1.	Dados de Absorbância, de Concentração Molar e Absorptividade Molar de Alguns Compostos de Referência, em Soluções Aquosas .....	79
Tabela 2.2.	Dados de Absorptividade Molar ( $\epsilon_{\max}$ ) em um dado Comprimento de Onda ( $\lambda_{\max}$ ), para Alguns Compostos de Referência em Solução Aquosa ...	81
Tabela 2.3.	Dados de Absorbância, de Concentração Molar e Absorptividade Molar dos <u>N,N</u> -Dimetil-carbamatos de 5- <u>N',N'</u> -Dimetilaminofenila 2-Substituídos, em Soluções Aquosas .....	82
Tabela 3.1.	Valores de log P Experimentais, Obtidos e da Literatura, para Alguns Compostos de Referência no Sistema n-Octanol/Água .....	86
Tabela 3.2.	Valores de log P Experimentais para os <u>N,N</u> -Dimetilcarbamatos de 5- <u>N',N'</u> -Dimetilaminofenila 2-Substituídos, no Sistema n-Octanol/Água .....	87
Tabela 3.2.1.	Constante Hidrofóbica $\Pi_x$ para o sistema n-octanol/água .....	98
Tabela 3.2.2.	Termos de Interação ( $\Delta\Pi_{XY}$ ) para Pares de Substituintes (X,Y) .....	101

<b>Tabela 3.2.3.</b>	Valores de log P Experimentais para os <u>N,N</u> -Dimetilcarbamatos de 5- <u>N',N'</u> -Dimetilaminofenila 2-Substituídos e das Constantes Hidrofóbicas Relativas $\Pi_Y^{DMC}$ (para esta série) e $\Pi_Y^{NMC}$ (para os N-Metil-carbamatos de Fenila 2-Substituídos) .....	107
<b>Tabela 3.2.4.</b>	Valores Calculados e Experimentais dos Coeficientes de Partição dos <u>N,N</u> -Dimetilcarbamatos de 5- <u>N',N'</u> -Dimetilaminofenila 2-Substituídos .....	109
<b>Tabela 4.1.</b>	Resumo dos Resultados de Cálculos de Orbitais Moleculares para o <u>N,N</u> -Dimetilcarbamato de 3- <u>N',N'</u> -Dimetilaminofenila .....	113
<b>Tabela 4.1.1.</b>	Dados de Comprimentos de Ligações, Ângulos de Ligações e Ângulos Diedros para o <u>N,N</u> -dimetilcarbamato de 3- <u>N',N'</u> -Dimetil amino fenila ....	116
<b>Tabela 4.2.1.</b>	Calor de Formação para os <u>N,N</u> -Dimetilcarbamatos de 5- <u>N',N'</u> -Dimetilaminofenila 2-Substituídos .....	124
<b>Tabela 4.2.2.</b>	Energias de Dissociação da Ligação $C_6H_5-X$ ...	126
<b>Tabela 4.3.1.</b>	Momentos Dipolares ( $\mu$ ), Calculados, para os <u>N,N</u> -Dimetilcarbamatos de 5- <u>N',N'</u> -Dimetilaminofenila 2-Substituídos .....	127
<b>Tabela 4.4.1.</b>	Potenciais de Ionização, Calculados, para os <u>N,N</u> -Dimetilcarbamatos de 5- <u>N',N'</u> -Dimetilaminofenila 2-Substituídos .....	129



<b>Tabela 4.5.1.</b>	Densidade Eletrônica Atômica e Densidade de Carga Líquida ( $\Delta q$ ) para o <u>N,N</u> -Dimetilcarbamato de 3- <u>N',N'</u> -Dimetilaminofenila .....	135
<b>Tabela 4.5.2.</b>	Densidade de Carga Líquida dos Átomos do Esqueleto de <u>N,N</u> -Dimetilcarbamato de 5- <u>N',N'</u> -Dimetilaminofenila 2-Substituídos .....	139
<b>Tabela 4.5.3.</b>	Diferenças de Densidade de Carga Líquida dos Átomos do Esqueleto de <u>N,N</u> -Dimetilcarbamatos de 5- <u>N',N'</u> -Dimetilaminofenila 2-Substituídos .....	140
<b>Tabela 5.1.</b>	Níveis de Mortalidade de Camundongos Submetidos à Administração dos <u>N,N</u> -Dimetilcarbamatos de 5- <u>N',N'</u> -Dimetilaminofenila 2-Substituídos, por via Intraperitoneal .....	157

## RESUMO

No presente trabalho foi abordada a influência do substituinte, em carbamatos com potencial atividade anticolinesterásica. Foram estudadas algumas propriedades fisicoquímicas e biológicas - coeficiente de partição e toxicidade - comparando com algumas propriedades estimadas teoricamente - a geometria molecular, o momento dipolar, o potencial de ionização e a densidade de carga líquida e as correlações entre estas propriedades em derivados do N, N-dimetil de 3-N', N'-dimetilaminofenila, orto substituídos. A metodologia utilizada foi em "Relação Quantitativa Estrutura Atividade ("QSAR").

O método da atividade para calcular o coeficiente de partição demonstrou haver uma razoável correlação considerando os efeitos eletrônicos e hidrofóbicos exercidos pelos substituintes sobre o grupo carbamato.

A análise dos coeficientes de regressão obtidos sugere haver contribuição preponderante dos efeitos eletrônicos e estéricos em relação à contribuição do efeito hidrofóbico para a atividade anti-colinesterásica.

## SUMMARY

This project studied the influence of the substituent in carbamates which have potentist anticholinesterase activity. Several physical chemical and biological properties such as the partition coefficient and toxicity, were measured. Other properties such as molecular geometry, dipole moment, ionization potential and charge density, were estimated from theoretical considerations using the QSAR (Quantitative structure-Activity Relationship) program.

Correlations between the theoretical and measured properties are proposed for the ortho substitutes 3-N', N'-dimethylaminophenyl-N, N-dimethylcarbamates.

The additive method for calculating the partition coefficient presents a reasonable correlation, considering the electronic and hydrophobic effects of the substituents on the carbamate group. Analysis of the correlation coefficients suggest that electronic and steric effects have a more important influence, compared to the hydrophobic effects, in relation to anticholinesterase activity.

## Abreviações

A	Absorbância
AD	Ângulo Diedro
AM-1	"Austin Model-1"
CCI	Centro de Controle de Intoxicações
CEME	Central de Medicamentos
CHARGE	Método para estimar cargas atômicas (não é acrônimo)
CLOGP	"Calculated log P"
CNDO/2	"Complete Neglect of Differential Overlap" (nível 2)
D	Debye (unidade de momento dipolar)
m-DAMC	<u>N,N</u> -Dimetilcarbamato de 3- <u>N,N</u> -Dimetilaminofenila
DDQ	Diferença de Densidade de Carga Líquida
DM, $\mu$	"Dipole Moment" (método de orbital molecular)
DMC	<u>N,N</u> -Dimetilcarbamatos
DQ	Densidade de Carga Líquida
$\epsilon$	Absorptividade molar
$\lambda$	Comprimento de Onda (em nm)
MINDO-3	"Modified Intermediate Neglect Differential Overlap" (nível 3).
MMC	Monometilcarbamatos
MOPAC	"General Purpose Semi-empirical Molecular Orbital Package"
QSAR	"Quantitative Structure-Activity Relationship"
P	Coeficiente de Partição

PADCT Programa de Apoio ao Desenvolvimento Científico e  
Tecnológico

SNC Sistema Nervoso Central

STO-3G "Slater-Type Orbitals; Gaussian Orbitals"

Abreviações já consagradas em Química Orgânica ou na literatura científica, tais como Me (metila),  $r$  (coeficiente de correlação), p.e. (ponto de ebulição), etc., não foram incluídas na lista acima.

**INTRODUÇÃO**

**E**

**OBJETIVOS**

## INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

A formação de recursos humanos e o desenvolvimento de pesquisa e de tecnologia na área de fármacos é sem dúvida uma questão de fundamental importância para os países do terceiro mundo.

No Brasil, a indústria químico-farmacêutica seria "a última e única porta ainda disponível à entrada e à capacitação nacional",<sup>1</sup> no setor de Química Fina, pois nos demais segmentos (aditivos, corantes, agrotóxicos, etc.) o direito de patente é reconhecido.

Entretanto existem diversos pontos de estrangulamento, que tem inibido o seu desenvolvimento. Uma análise detalhada dessa questão é complexa, envolvendo desde a falta de massa crítica de pesquisadores doutores em química (cerca de 550) e em engenharia química (cerca de 90), a crescente desnacionalização da indústria farmacêutica, a baixa rentabilidade das empresas nacionais no setor, até a total falta de apoio e de interesse do Estado no seu crescimento endógeno.

Portanto cabe à Universidade, a utilização das poucas oportunidades oferecidas pelo governo, através de programas como o PADCT, para promover a criação de grupos, que se proponham a aplicar os seus conhecimentos em projetos interdisciplinares como o de elaboração de novos fármacos.

Embora a introdução de um novo fármaco seja um processo longo e difícil, envolvendo recursos da ordem de dezenas de milhões de dólares, e também um fato inédito no Brasil, devemos

nos lembrar que "fármacos não são descobertos por organizações, mas por pessoas altamente capazes, com forte motivação, usualmente trabalhando em pequenas equipes interdisciplinares".<sup>2</sup> Exemplo clássico é a descoberta do captopril, hipotensor isolado do veneno da jararaca (Sérgio Ferreira, USP-Ribeirão Preto), hoje patenteado e produzido pela Squibb.

O planejamento ou a busca de novos fármacos depende de inúmeros fatores tais como área de experiência da equipe, tipo de fármaco, etc. Um dos enfoques, que vem sendo amplamente preconizado, devido à falta de capacidade laboratorial para execução dos testes de triagem e ao seu alto custo, é o método da modificação molecular. Este método permite, através do uso de correlações quantitativas entre estrutura e atividade ("Q.S.A.R."), um planejamento mais racional e mais acessível às pequenas equipes.

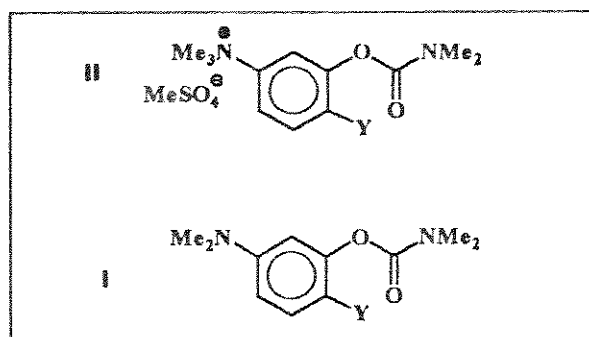
Em face do exposto e devido à conjunção dos seguintes fatores: o uso de salicilato de eserina (fisostigmina), um anticolinesterásico importado e de custo elevado, em análises de rotina no CCI da UNICAMP; a presença de dois anticolinesterásicos, a neostigmina e a piridostigmina na RENAME (Relação Nacional de Medicamentos), elaborada pela CEME; a implantação de uma planta piloto, doada pela CEME, neste Instituto e a expansão do uso de correlações do tipo "QSAR" na área de medicamentos, análogas às utilizadas em nosso laboratório de físico-química orgânica, nos conduziram à elaboração deste projeto envolvendo anticolinesterásicos.

Em linhas gerais, o projeto global de laboratório envolve a



síntese de anticolinesterásicos (neostigmina, piridostigmina, benzoxiazinonas, etc), com diferentes substituintes (H, F, Cl, Br, I, OMe, SMe, NMe<sub>2</sub>, Me, etc) e o estudo de suas propriedades físico-químicas (espectroscopia no infravermelho, de ressonância magnética nuclear de Hidrogênio-1 e de Carbono-13, coeficientes de partição, etc) e biológicas (citotoxicidade, dose letal, inibição de atividade enzimática, etc).

Esta Tese trata do estudo de uma destas propriedades, a determinação do coeficiente de partição de uma série de anticolinesterásicos, os precursores (I) dos derivados do metilsulfato de neostigmina (II). Envolve também cálculos de orbitais moleculares e o estudo das correlações entre o coeficiente de partição e outras propriedades já determinadas para esta série de compostos, bem como com os parâmetros eletrônicos e estéricos dos substituintes.



Y=H,Cl,Br,I,NO<sub>2</sub>,OMe,COCH<sub>3</sub> e Me

Porém, o seu objetivo maior não é o de apenas acrescentar resultados novos à literatura e sim o de propor através das correlações entre as propriedades estudadas, como prever dados

para compostos do mesmo tipo, não sintetizados, e reorientar a continuidade deste trabalho no sentido de prever que modificações moleculares deverão ser feitas para se obter novos compostos com as propriedades desejadas.

O material apresentado nesta Tese se encontra distribuído em três grandes blocos: Parte I - revisão bibliográfica, Parte II - apresentação e discussão dos resultados e Parte III - parte experimental.

Em face do seu caráter multidisciplinar, na revisão bibliográfica foram apresentados alguns aspectos biológicos sobre anticolinesterásicos, métodos de determinação e cálculo de coeficientes de partição e trabalhos mais relevantes, alguns conceitos sobre cálculos de orbitais moleculares, trabalhos sobre dose letal de anticolinesterásicos, dados sobre parâmetros eletrônicos e estéricos utilizados na discussão dos resultados e finalmente um breve apanhado sobre as correlações entre estrutura e atividade biológica.

Na Parte II foram discutidos os resultados de forma sucinta, considerando os diversos aspectos envolvidos com os dados obtidos.

Na Parte III foram descritos os experimentos de determinação dos coeficientes de partição, de dose letal e os cálculos de orbitais moleculares.

Na forma de Apêndice foram incluídos os espectros no ultravioleta utilizados nas medidas e as tabelas de cálculos de orbitais moleculares.

## PARTE I

### REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Capítulo 1

Alguns Aspectos dos Anticolinesterásicos

Índice

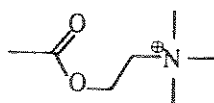
1. Considerações Gerais .....	7
2. Síntese Acetilcolina, sua Destruição após a Secreção e Duração da Ação .....	9
3. Receptores da Acetilcolina-Receptores Muscarínicos e Nicotínicos .....	12
4. Propriedades Farmacológicas .....	12
5. Absorção, Mecanismo de Ação e Eliminação .....	15
6. Usos Terapêuticos .....	17
7. Aspectos Toxicológicos .....	17

# CAPÍTULO 1

## Alguns Aspectos dos Anticolinesterásicos

### 1. Considerações Gerais

A transmissão do impulso nervoso através do Sistema Nervoso Colinérgico é dependente do mediador químico Acetilcolina (I).

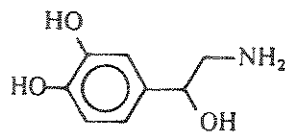


I

Os compostos que produzem sua atividade farmacológica substituindo o efeito da acetilcolina são chamados agentes colinérgicos ou parassimpatomiméticos. Compostos que produzem uma atividade similar inibindo a hidrólise da acetilcolina pela acetilcolinesterase são denominados anticolinesterásicos ou agentes bloqueadores da acetil colinesterase.<sup>3</sup>

A acetilcolina é secretada nas terminações nervosas esqueléticas bem como nos neurônios pré-ganglionares do sistema nervoso simpático e parassimpático, e nos neurônios pós-ganglionares parassimpáticos. Portanto, diz-se que todas estas fibras são colinérgicas porque secretam acetilcolina nas suas terminações nervosas.<sup>3</sup>

Um pouco poucas terminações pós-ganglionares do sistema nervoso simpático secretam acetilcolina e as fibras respectivas são colinérgicas, mas a maioria das terminações simpáticas secretam noradrenalina (II). Certas fibras se chamam adrenérgicas, palavra derivada da adrenalina. Assim pois, existe uma diferença funcional básica entre os neurônios pós-ganglionares respectivos dos sistemas parassimpático e simpático: um secreta acetilcolina; o outro, principalmente noradrenalina.



## II

A acetilcolina é uma substância excitatória para as fibras musculares lisas em alguns órgãos, e uma substância inibitória para o músculo liso em outros órgãos.

Quando a acetilcolina excita uma fibra muscular, a noradrenalina comumente a inibe, e, quando a acetilcolina inibe uma fibra, a noradrenalina a excita.

A acetilcolina responsável pela transmissão nervosa na junção neuromuscular está contida em pequenas vesículas cerca de 300 a 600 Å de diâmetro. Neste local existe grande número de mitocôndrias com a finalidade de fornecer ATP necessário para a síntese de acetilcolina e noradrenalina.

Quando um potencial de ação se propaga pelas fibras terminais, o processo de despolarização aumenta a permeabilidade da membrana das fibras aos íons cálcio, permitindo então que

estes se difundam em quantidades moderadas sobre os terminais nervosos. Aí interagem com as vesículas adjacentes à membrana, fazendo com que as mesmas se fundam - de uma maneira ainda não bem compreendida - com a membrana nervosa, eliminando seu conteúdo para o exterior. É desta maneira que se secreta a substância transmissora.

## 2. Síntese da Acetilcolina, sua Destruição após a Secreção e Duração da Ação.

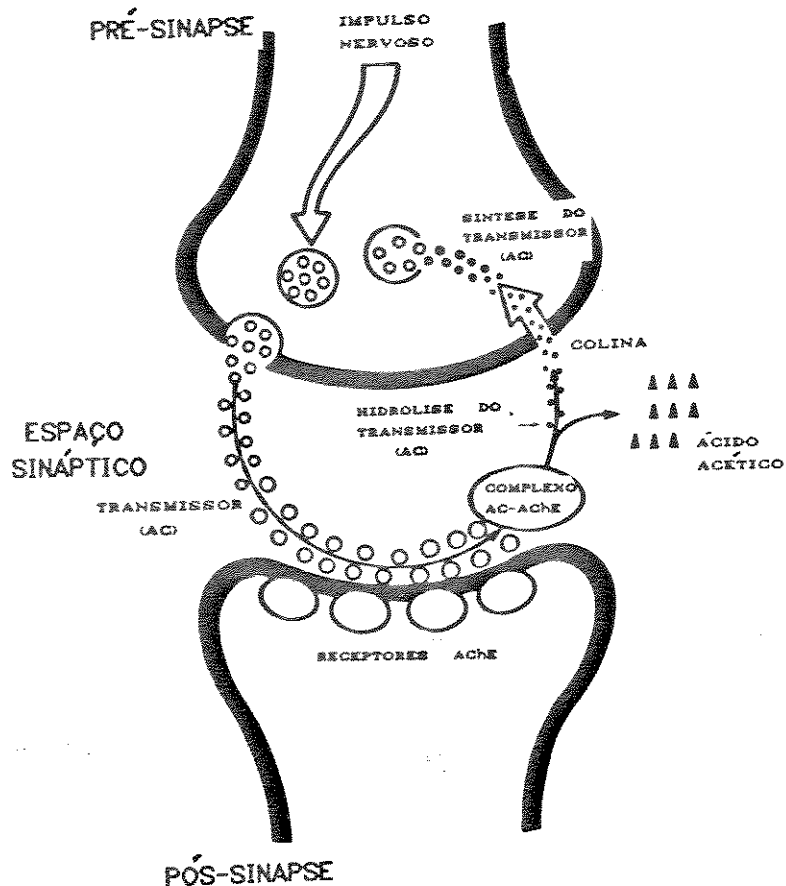
A acetilcolina é continuamente sintetizada nos terminais das fibras nervosas colinérgicas. A maior parte desta síntese ocorre provavelmente no axoplasma;† a acetilcolina é então transportada ao interior das vesículas, embora haja a possibilidade de que em parte ela seja também sintetizada no interior das próprias vesículas (Esquema 1.1).<sup>4</sup>

A reação química básica desta síntese é a seguinte:



Uma vez que a acetilcolina tenha sido secretada pelo terminal nervoso colinérgico, a maior parte dela é desdobrada em íon acetato e colina pela ação da enzima colinesterase, encontrada tanto no terminal nervoso como na superfície do órgão receptor (Esquema 1.2).<sup>3</sup>

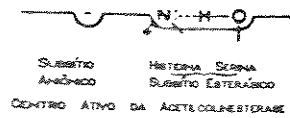
† *Axoplasma* é um líquido viscoso intracelular que está dentro do axônio, que é o centro da fibra mielínica.<sup>3</sup>



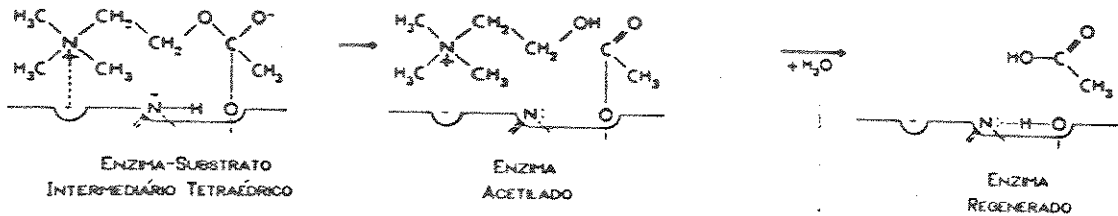
Esquema 1.1. Esquema do Processo Fisiológico Neuromuscular durante o Estímulo Nervoso (AC = acetilcolina; AChE = acetilcolinesterase).<sup>4</sup>

Assim, este é o mesmo mecanismo de destruição de acetilcolina que ocorre nas junções neuromusculares das fibras nervosas esqueléticas. Embora grande parte de acetilcolina seja usualmente destruída numa fração de segundo após a sua secreção, às vezes persiste por vários segundos e uma pequena quantidade também se difunde pelos líquidos vizinhos. Estes líquidos contêm um tipo diferente de colinesterase, denominado colinesterase sérica, que destrói a acetilcolina remanescente em segundos.

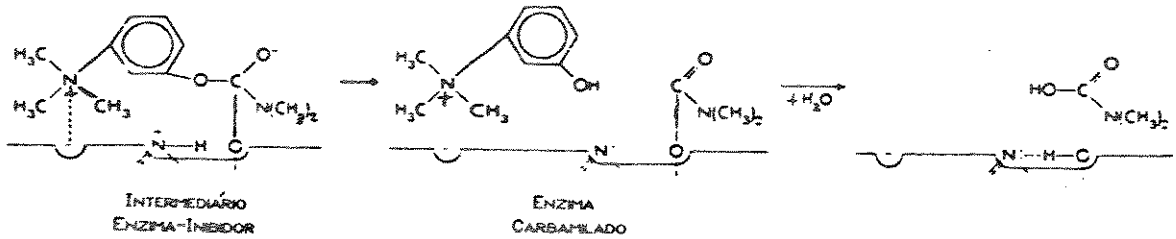




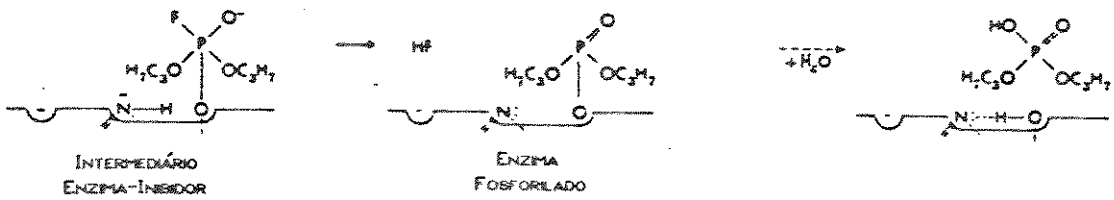
I. Acetilcolina



II. Neostigmina



III. Fluorofosfato de diisopropila



Esquema 1.2. Inibição da Acetilcolinesterase e Hidrólise da Acetilcolina, Neostigmina e Fluorofosfato de Diisopropila. <sup>9</sup>

### 3. Receptores da Acetilcolina - Receptores Muscarínicos e Nicotínicos.

A acetilcolina atua pelo menos dois tipos de receptores. São os chamados receptores muscarínicos e nicotínicos.

Os receptores muscarínicos encontram-se em todas as células efectoras estimuladas pelos neurônios pós-ganglionares do sistema nervoso parassimpático, bem como em todas as estimuladas pelas terminações nervosas colinérgicas do sistema simpático.

Os receptores nicotínicos encontram-se nas membranas dos neurônios pós-ganglionares simpáticos e parassimpáticos e nas membranas das fibras musculares esqueléticas a nível da junção neuromuscular.

O conhecimento destes dois tipos diferentes de receptores tem particular importância porque drogas específicas são frequentemente usadas na prática médica, estimulando ou bloqueando um ou outro dos dois tipos de receptores.

### 4. Propriedades Farmacológicas

Os agentes anticolinesterásicos podem produzir potencialmente os seguintes efeitos:

- ações colinomiméticas do tipo muscarínico nos órgãos efetores autônomos.
- estimulação seguida de depressão ou paralisia, de todos os gânglios autônomos e músculos esqueléticos (ações nicotínicas).
- estimulação com depressão subsequente, de centros

colinoceptivos no sistema nervoso central.

A medida em que se aumenta progressivamente a concentração de anticolinesterásicos os efeitos farmacológicos vão sendo aumentados também progressivamente até se atingir doses tóxicas ou mesmo letais. Entretanto, mesmo quando empregados em níveis terapêuticos, eles podem apresentar efeitos indesejáveis devido aos vários fatores individuais (raça, fatores hereditários, idade, desnutrição, menstruação, gravidez, etc.).<sup>4</sup>

A resposta final das estruturas autônomas a um agente anticolinesterásico depende do balanço entre os componentes periféricos e ganglionares de sua ação. Ademais pouco se sabe sobre a relativa facilidade com que as substâncias inativam a colinesterase em vários tecidos *in vivo*.

Geralmente compostos que possuem um grupamento de amônio quaternário não atravessam com facilidade a membrana celular. Em consequência, os agentes anticolinesterásicos desta categoria sofrem uma absorção de reduzidas proporções no tubo digestivo e são impedidos, pela barreira hematoencefálica de exercer uma ação significativa no SNC, depois de doses moderadas. Por outro lado, tais compostos agem de modo relativamente seletivo nas junções neuromusculares de musculatura esquelética por meio tanto de ações anticolinesterásicas, quanto de mecanismos colinomiméticos diretos e apresentam efeito comparativamente menos intenso nos centros efetores autônomos, sendo suas ações ganglionares geralmente intermediárias.

Em contraste, os agentes mais lipossolúveis, tais como as

amínicos terciários e a maioria dos compostos organofosforados, são bem absorvidos por via oral, apresentam ações predominantes nos efetores autônomos e em alguns casos no SNC.

As ações dos agentes anticolinesterásicos nas células efectoras autônomas e nos centros corticais e subcorticais do SNC onde os receptores são, na sua maioria, do tipo muscarínico, são impedidos pela atropina. Da mesma forma, a atropina antagoniza muitas das propriedades dos agentes anticolinesterásicos nos gânglios autônomos, visto que tais agentes ativam predominantemente ou exclusivamente receptores muscarínicos das células ganglionares, ao invés dos receptores nicotínicos normalmente envolvidos na transmissão sináptica ganglionar.

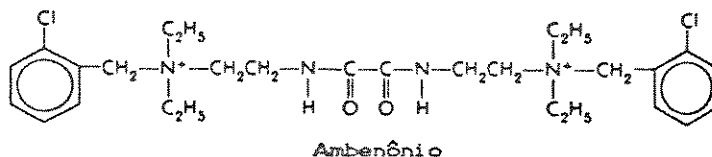
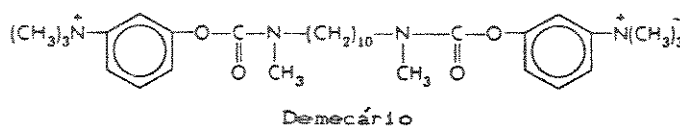
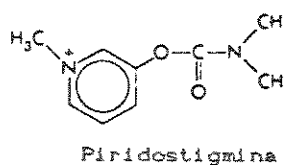
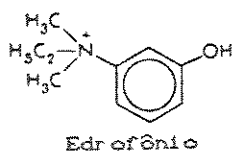
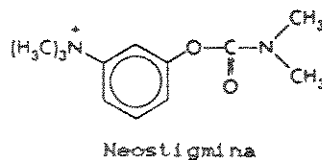
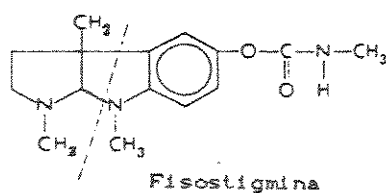
As principais ações dos agentes anticolinesterásicos, que têm importância terapêutica (Tabela 1.1), relacionam-se com a pupila, o intestino e a placa mioneural, enquanto a maior parte das outras ações apresentam interesse toxicológico.

A neostigmina intensifica as contrações gástricas e aumenta a secreção do suco gástrico estimula a porção inferior do esôfago, a atividade motora do intestino delgado e do intestino grosso promovendo desta forma o aumento no trânsito intestinal.

No globo ocular, os agentes anticolinesterásicos causam constrição pupilar, distúrbio de acomodação e hiperemia conjuntival.

Na união neuromuscular esquelética, a maioria dos efeitos conhecidos da neostigmina e outros anticolinesterásicos potentes podem ser explicados de modo adequado com base na inibição da acetilcolinesterase.

**Tabela 1.1. Exemplos de Agentes Anticolinesterásicos "Reversíveis" Empregados Clinicamente.<sup>a</sup>**



Possuem também ação nas glândulas secretoras que são inervadas por fibras colinérgicas pós-ganglionares como nas brônquicas, nas lacrimais, nas sudoríparas, nas salivares, nas gástricas, nas intestinais e nas sinuosas do pâncreas.

Possuem ações cardiovasculares muito complexas.

## 5. Absorção, Mecanismo de Ação e Eliminação

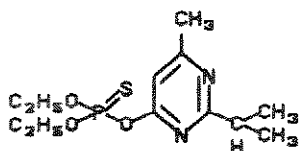
A fisostigmina é absorvida prontamente no tubo digestivo, nos tecidos subcutâneos e nas membranas mucosas. Aparentemente esse alcalóide é destruído em grande proporção no organismo principalmente por meio de clivagem hidrolítica na ligação éster, pelas colinesterases, sendo a velocidade de destruição

dependente das concentrações da substância e da enzima. Os rins desempenham um papel importante na sua eliminação.

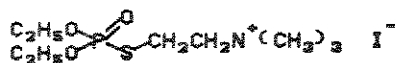
A neostigmina e os compostos de amônio quaternário relacionados (Tabela 1.1) são absorvidos quando tomados por via oral, necessitando-se porém doses muito maiores do que as que se empregam por outras vias. Essa substância é em grande parte inativada ou destruída no trato intestinal.

O destino exato da neostigmina no organismo é desconhecido, mas presume-se que seja destruída pelas colinesterases e eliminada na urina. Os agentes anticolinesterásicos organofosforados comumente encontrados são, com algumas exceções, líquidos altamente lipossolúveis e muitos apresentam pressões de vapor elevadas a temperaturas ordinárias. Os agentes menos voláteis são empregados comumente como inseticidas agrícolas (p. ex. o paration e o malation; Tabela 1.2).

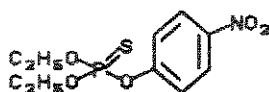
Tabela 1.2. Exemplos de Compostos Organofosforados Empregados Clinicamente ou como Inseticidas.



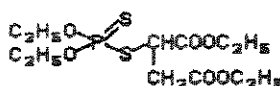
DIAZINON



ECOTIOFATO



PARATION



MALATION

Depois de sua absorção por diversas vias, a maior parte dos organofosforados é eliminada quase inteiramente pela urina sob a forma de produtos metabólicos de degradação. Combinam-se os seus metabólicos de degradação com proteínas do plasma e dos tecidos, entre seus tempos de absorção e de eliminação. Na biotransformação dos compostos organofosforados intervêm enzimas tanto hidrolíticas, quanto oxidativas.

Os anticolinesterásicos organofosforados são hidrolizados no organismo por um grupo de enzimas conhecidas como fosforilfosfatases (Esquema 1.2). Elas se distribuem amplamente nos tecidos e podem hidrolisar um grande número de compostos organofosforados.

## 6. Usos Terapêuticos

Embora se tenha recomendado o uso dos agentes anticolinesterásicos para o tratamento de ampla variedade de distúrbios cardiovasculares, neurológicos, ortopédicos e mesmo ginecológicos, a sua superioridade com relação a outros medicamentos, com aceitação generalizada, foi estabelecida em apenas três áreas: atonia da musculatura lisa do intestino e da bexiga, glaucoma e *myasthenia gravis*.

## 7. Aspectos Toxicológicos

Os compostos organofosforados têm grande interesse na prática médica, devido acontecerem frequentemente intoxicações

graves devido às tentativas de homicídios e suicídios em virtude, principalmente, de sua fácil aquisição. Ademais, vários compostos organofosforados e triarilfosfatos podem produzir uma síndrome peculiar de degeneração neuronal associada com desmielinização, que se segue a uma exposição prolongada. Estes efeitos não são devidos à inibição da acetilcolinesterase e de outras colinesterases, mas pelo aumento da esterase neurotóxica.

Efeitos muscarínicos produzidos pelos inibidores da colinesterase: sialorréia intensa, eliminação involuntária das fezes e de urina, sudorese, lacrimejamento, bradicardia e hipotensão.

As ações nicotínicas nas junções neuromusculares da musculatura esquelética consistem geralmente de fadiga e fraqueza generalizadas, abalos musculares involuntários, fasciculações esparsas e finalmente fraqueza intensa e paralisia.

A consequência mais grave das ações neuromusculares é a paralisia dos músculos respiratórios.

As manifestações dos componentes ganglionares das ações nicotínicas, que, em geral, tendem a antagonizar os efeitos muscarínicos cardiovasculares incluem taquicardia, hipertensão, palidez.



## Capítulo 2

## Coeficientes de Partição

## Índice

1. Introdução .....	20
2. Métodos Experimentais .....	21
2.1. Método de Agitação-Extração	
("Shake-flask") .....	21
2.2. Método da Câmara de Filtração	
("Filter-Probe") .....	21
2.3. Método Espectrofotométrico	
Através de um Perfil de pH .....	24
2.4. Método Potenciométrico .....	25
3. Parâmetros Hidrofóbicos .....	28
3.1. Log P: Método da Aditividade .....	29
3.2. $\Pi$ : Caráter Hidrofóbico dos Substituintes .....	31
4. Método do Fragmento .....	40

## CAPÍTULO 2

### Coefficientes de Partição

#### 1. Introdução

O coeficiente de partição, utilizado como uma medida da hidrofobicidade, vem sendo frequentemente utilizado nos estudos de "Relação Quantitativa Estrutura Atividade (QSAR)" de uma grande quantidade de compostos, que possuem atividade biológica.<sup>5,6</sup> É portanto importante ser possível obtermos os valores de log P (P = coeficiente de partição  $P = \frac{C_{org}}{C_{aquosa}}$ ) de compostos de interesse farmacológico. O sistema octanol/água é geralmente aceito como um sistema padrão,<sup>5</sup> para o qual existe atualmente uma grande variedade de medidas em um banco de dados.<sup>7</sup>

Apesar da existência do programa CLOGP,<sup>8</sup> o qual fornece dados de log P calculados através do método de adição de fragmentos,<sup>9</sup> ainda é frequentemente necessário medir log P de moléculas farmacologicamente ativas. Isto é devido à presente versão do CLOGP não possuir valores de certos fragmentos ou fornecer apenas estimativas de log P.

## 2. Métodos Experimentais

### 2.1. Método de Agitação - Extração ("Shake-flask")

Este método<sup>10</sup> é provavelmente a técnica mais utilizada para medidas do log P. No entanto, possui desvantagens devido necessitar grande quantidade tanto do composto a ser medido, bem como de octanol, consumindo muito tempo.

Uma vez que o método espectrofotométrico é a maneira mais comum de obtermos a concentração das amostras, o método de agitação-extração não pode ser utilizada para compostos que não possuem cromóforos a menos que sejam empregados métodos de detecção alternativa.

A técnica potenciométrica<sup>10</sup> é uma das alternativas para a detecção no método de agitação-extração.

### 2.2. Método da Câmara de Filtração ("Filter-Probe")

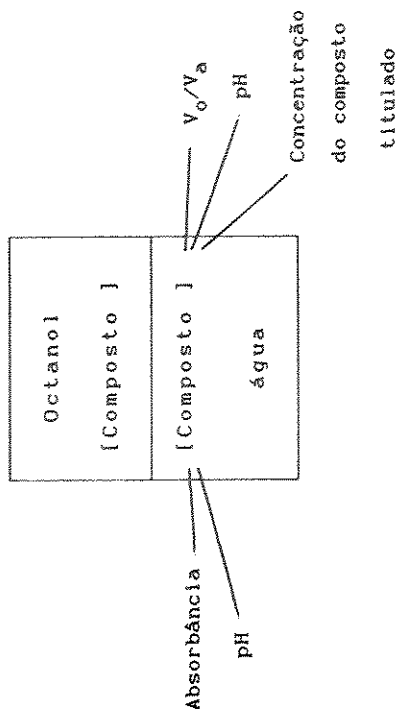
Este é um procedimento rápido e simples,<sup>11</sup> preferencialmente utilizado quando não podemos trabalhar com outros métodos.

Podemos observar na Tabela 2.1, a absorbância na fase aquosa é medida de acordo com a relação  $V_o/V_a$ . O composto a ser testado deve estar na forma não ionizada utilizando-se uma solução tampão a um pH adequado. A técnica é realizada numa câmara de filtração (Figura 2.1) que foi inicialmente desenvolvida<sup>10</sup> como um método rápido de extração para titulação ácido/base na presença de um solvente imiscível e posteriormente modificado para medir o

coeficiente de partição óleo/água para compostos de interesse farmacêutico.

Tabela 2.1. Resumo de Métodos e Condições Experimentais.

Técnica	Variação log P	Variáveis Dependentes (Propriedades Monitoradas)		Variáveis Independentes (Propriedades Variáveis)	
		Necessita cromóforo	Necessita conhecer pKa	Variável dependente	Variável independente
Câmara de Filtração	-1,3 a 2,8	Sim	Sim	Absorb.	$V_o/V_a$
Mét. espectrofotométrico medida pH (a) pKa conhecido	-1,3 a 4,6	Sim	Sim	Absorb.	pH ou $V_o/V_a$
Mét. espectrofotométrico medida pH (b) pKa desconhecido	-1,3 a 3,1	Sim	Não	Absorb.	pH
Método potenciométrico Partição	acima de -1,3	Não	Não	pH	$V_o/V_a$ Concentração do titulante



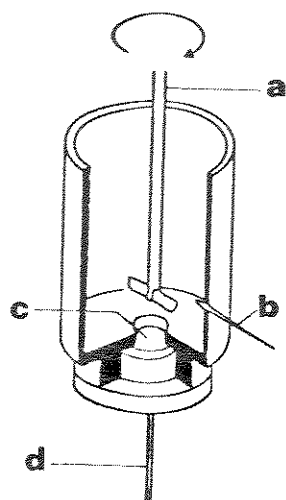


Figura 2.1. Câmara de Filtração<sup>11</sup> (a-agitador, b-retorno do espectrofotômetro, c-papel de filtro, d-saída para o espectrofotômetro.

### 2.3. Método Espectrofotométrico Através de um Perfil de pH

Este método<sup>10</sup> foi desenvolvido para estender as medidas de coeficientes de partição ( $\log P$ ) utilizando-se a câmara de filtração e também para situações onde o  $pK_a$  não é conhecido. Sobre estas circunstâncias é comum preparar uma série de soluções, variando os valores de pH e determinar o coeficiente de distribuição (D) para cada solução em experimentos separados. Este procedimento consome muito tempo devido ao número de diferentes tampões que necessitam ser preparados e logo após saturados com octanol antes de se preparar uma série de soluções para se determinar o coeficiente de distribuição (D) para cada solução.

## 2.4. Método de Partição Potenciométrico

Este método difere dos outros dois já descritos pois utiliza um método de detecção potenciométrico.

O método pode ser mais simples visando uma titulação potenciométrica conduzida na presença de octanol. Pode ser aplicado para determinações simultâneas do log P e pKa.

Quando um composto não possui um cromóforo não podemos portanto realizar a detecção por espectrofotometria, quando então o método potenciométrico pode ser aplicado, particularmente para compostos ionizáveis.

A presença do cromóforo não exclui o uso do método potenciométrico, mas tecnicamente é mais difícil de trabalhar do que no método espectrofotométrico. Um exaustivo trabalho realizado por Clarke e col.<sup>10</sup> demonstrou não ser realmente um método experimental difícil de ser realizado e que podem ser obtidas determinações de log P mesmo com soluções pouco concentradas. Portanto, para a determinação do valores de log P de um composto é necessário preliminarmente saber informações sobre a natureza do composto. Tipicamente podemos equacionar as seguintes questões:

- a- Se o composto possui um espectro na região do UV ou visível; se positivo, qual é o  $\lambda_{\max}$  e se ele se alteraria quando o composto for ionizado?
- b- Se o log P do composto for aproximadamente conhecido ou poderá ele ser calculado utilizando-se o programa CLOGP?
- c- Se o composto possui algum grupo ionizável e se assim for, os

valores de pKa são conhecidos?

Por exemplo, na Tabela 2.2 podemos verificar os valores de log P para determinar a escolha de um destes múltiplos testes. Para cada composto da Tabela, os valores de log P já descritos na literatura puderam ser comparados com informações complementares, que são pré-requisitos para se determinar valores de log P, para o composto em teste. Isto inclui o cálculo<sup>8</sup> de valores de log P, conhecer ou estimar os valores de pKa e uma indicação se o composto possui um cromóforo detectável na região do UV ou visível.

Com base nestas informações deve ser escolhido o método mais apropriado para a determinação do log P de cada composto.



Tabela 2.2. Valores de log P e pKa para Compostos de Referência para Utilizar o Método mais Adequado. <sup>a</sup>

Composto	Informações Preliminares				Resultados			
	log P	pKa	Cromóf.	Método	log P medido	log P lit. <sup>a</sup>	pKa medido	pKa lit. <sup>a</sup>
1. Cafeína	0,06	0,60	sim	Câmara de filtração	-0,06 ± 0,01	-0,07	não	
2. Metiamida	0,76	6,80	sim	"	0,59 ± 0,03	0,50	não	
3. Fenol	1,48	9,99	sim	"	1,52 ± 0,01	1,46	não	
4. Ácido Benzóico	1,89	4,20	sim	"	1,86 ± 0,04	1,87	não	
5. Ácido Naftóico	3,06	— <sup>b</sup>	sim	Espectrofotom/pH	2,99 ± 0,01	3,10	3,74	3,69
6. 3,4,5-Triclorofenol	4,13	7,7-7,8	sim	Espectrofotom/pH	4,11 ± 0,03	4,01	não	7,81
				Perfil de pH	4,19 ± 0,04	4,28		7,73
7. Ácido Hexanóico	1,18	— <sup>b</sup>	não	Potenciom/Partição	2,03 ± 0,01	2,07	4,87	4,88

<sup>a</sup> Dados da Ref. 10. <sup>b</sup> Dois compostos, ácido naftóico (5) e hexanóico (7), foram assumidos com valores de pKa desconhecidos, somente para exemplificar o alcance dos métodos descritos.

### 3. Parâmetros Hidrofóbicos

Meyer e Overton<sup>12</sup> correlacionaram a atividade narcótica de vários compostos orgânicos simples com os seus coeficientes de partição (P), óleo/água, iniciando assim, o uso de tais medidas para definir a relativa lipoficidade (também chamada hidrofobicidade) de compostos orgânicos com atividade biológica. Houve grande interesse durante este século por parte de pesquisadores sobre o coeficiente de partição para racionalizar a alta afinidade de determinadas drogas específicas. A alta resposta biológica de diversos compostos e sua dependência da hidrofobicidade relativa, é difícil de analisar devido aos efeitos estéricos e eletrônicos adicionais.

Collander,<sup>12</sup> na década de 1950, despertou novos interesses no estudo de coeficiente de partição ao demonstrar que a velocidade de penetração de uma variedade de compostos orgânicos nas membranas celulares de determinadas plantas estava relacionada com os seus coeficientes de partição correspondentes.

Cohen e Edsal<sup>12</sup> utilizaram a relação da solubilidade em álcool/água para determinar o caráter lipofílico característico dos aminoácidos. Embora Collander, Cohen e Edsal tenham descrito aditividade limitada sobre o coeficiente de partição de compostos orgânicos, até 1964 não houve extensivo estudo sobre a natureza dos efeitos aditivos quando Fujita e col.<sup>13</sup> publicaram um primeiro trabalho a respeito.

Interesses sobre a importância das interações hidrofóbicas de compostos apolares com sistemas biológicos foram estudadas por

Kauzmann através de uma análise bastante crítica, sobre os trabalhos pioneiros de Frank e Evans.<sup>12</sup>

O conceito de ligação hidrofóbica (efeito ou interação) teve origem nas evidências de que moléculas apolares em solução aquosa estão apenas fracamente cercadas por moléculas de água. Quando os solutos envolvidos por esta "camada de partição" com o solvente não polar, as ligações fracas entre as moléculas de água são removidas. Contudo, o caráter hidrofóbico mesmo de compostos orgânicos simples tem sido até então muito pouco entendido, mesmo havendo grandes esforços para defini-lo.<sup>14</sup>

### 3.1. Log P: Método da Aditividade

Meyer e Overton<sup>12</sup> em seus estudos clássicos estavam interessados no desenvolvimento de um sistema de referência para caracterizar a afinidade de compostos orgânicos pela camada lipídica das células nervosas, tendo escolhido o sistema óleo/água como modelo.

Na década de 1950 Collander<sup>12</sup> considerou o octanol como possível solvente de referência.

Estudos posteriores<sup>15</sup> confirmaram que solventes polares, que formam pontes de Hidrogênio, são mais convenientes para o estudo de modelos de substâncias lipofílicas em interação com biosistemas.

Outro ponto de vista é que as biofases hidrofóbicas são constituídas de agrupamentos de grupos alquila de aminoácidos no interior da membrana de camada bilipídica. Assim, o uso de

hidrocarbonetos como solventes seria portanto mais adequado. Evidências recentes<sup>12</sup> demonstraram que solventes com estrutura volumosa não são bons modelos para o interior da camada bilipídica. Embora a maioria dos pesquisadores empregassem valores de log P tanto para formas ionizadas como neutras de ácidos ou bases, Scherrer e Howard sugeriram o uso do coeficiente de distribuição (coeficiente de partição aparente em um dado pH) para medidas de solutos parcialmente ionizados no pH fisiológico.<sup>12</sup>

Na maioria dos trabalhos descritos os autores não descrevem suas condições experimentais cuidadosamente. Um erro comum com solventes utilizados para lipídios mais solúveis em água é na variação do volume se os solventes não forem cuidadosamente pré-saturados um com o outro. A segunda fonte de erro está na percentagem das formas neutras de solutos ionizáveis que variam com a concentração, a não ser que seja utilizado um tampão aquoso.

A relação estrutura atividade envolvida na partição dos solutos em solventes lipídicos ou biomembranas é altamente dependente da natureza da fase aquosa. Podemos observar este fato sobre a toxicidade de alguns álcoois sob determinadas bactérias. Numerosos exemplos são conhecidos,<sup>12</sup> onde o coeficiente de partição se correlaciona através da Equação 2.1, com a toxicidade (c = molaridade da solução que causa inibição do crescimento).

$$\log \frac{1}{c} = a \log P + b \quad (2.1)$$

Na Equação 2.1,  $a$  geralmente é positivo (até o ponto onde compostos bastante lipofílicos começam a demonstrar uma menor potência), observado primeiramente por Overton.<sup>12</sup>

Na realidade, o primeiro trabalho significativo de natureza biológica foi realizado por Enders e Rohr<sup>12</sup> sobre a toxicidade de álcoois para *Escherichia coli*, verificando-se que quanto mais solúvel em água, mais tóxico era o álcool, de acordo com a Equação 2.2 onde C é a molaridade da solução que causa inibição no crescimento.

$$\log \frac{1}{C} = -0,42 \log P + 0,70 \quad (2.2)$$

n	r	s
4	0,987	0,054

Nessa equação, P é o coeficiente de partição, ou seja, a relação entre as concentrações na fase orgânica e na fase aquosa.

### 3.2. $\Pi$ : Caráter Hidrofóbico dos Substituintes

Embora o  $\log P$  possa ser utilizado como uma medida de hidrofobicidade de um conjunto de moléculas, geralmente trabalha-se com uma série de derivados de compostos semelhantes nos quais uma grande porção da estrutura permanece constante. De fato, algumas vezes encontra-se que somente substituintes em certas posições interagem hidrofobicamente com alguns biossistemas.<sup>16</sup>

Para ser possível trabalhar com a hidrofobicidade relativa

dos substituintes e desta maneira separar o caráter hidrofóbico dos efeitos eletrônicos e estéricos destes substituintes, o parâmetro  $\Pi$  foi definido<sup>13</sup>, de maneira análoga à constante de Hammet  $\sigma$ , como sendo a medida do efeito do substituinte na transferência de uma substância da fase aquosa para a fase orgânica (Equação 2.3).

$$\Pi_X = \log P_X - \log P_H \quad (2.3)$$

Nesta expressão,  $P_X$  é o coeficiente de partição de um derivado e  $P_H$  do composto sem o substituinte. Exemplificando:

$$\begin{aligned} \Pi_{Cl} &= \log P_{C_6H_5Cl} - \log P_{C_6H_6} \\ \Pi_{Cl} &= 2,84 - 2,13 = 0,71 \end{aligned}$$

Um valor positivo para  $\Pi$  significa que, o composto com o substituinte é mais solúvel na fase octanólica, do que não substituído. Um valor de  $\Pi$  negativo indica que o composto substituído é mais hidrofílico do que o não substituído.

Uma primeira relação com 20 valores de  $\Pi$  foi descrita por Hansch e posteriormente estendida a 34 valores<sup>16</sup> e no mesmo ano ainda a 67 valores.<sup>13</sup> Neste último, foi verificado que o valor de  $\Pi_X$  dependia da presença de outros grupos funcionais ( $\gamma$ ), ou seja, no caso do nitrobenzeno os valores diferiam daqueles em relação ao benzeno. As diferenças podem ser expressas quantitativamente pela Equação 2.4.

$$\Delta\Pi_x = \Pi_x^{\text{ArY}} - \Pi_x^{\text{ArH}} \quad (2.4)$$

Essa equação forneceu os valores:

$$\Delta\Pi_x = 0,78 \text{ a } 0,82 \text{ para } 4\text{-OH, } 4\text{-NH}_2 \text{ etc...}$$

e de:

$$\Delta\Pi_x = -0,11 \text{ a } 0,09 \text{ para } 4\text{-CN, } 4\text{-NO}_2 \text{ etc... (ver Tabela 2.3)}$$

Observamos na Tabela 2.3 que grupos inertes como alquila ( $\text{CH}_3$ ) possuem valores de  $\Pi$  relativamente constantes. Os halogênios em contra-partida são mais sensíveis devido ao seu forte efeito elétron-atraente, apesar de também serem doadores de elétrons (efeito mesomérico).

Os substituintes mais sensíveis são os que possuem pares de elétrons desemparelhados nos átomos ligados diretamente ao anel ( $\text{OH}$ ,  $\text{OCH}_3$ ,  $\text{NH}_2$ ). Grupos fortemente atraentes de elétrons tais como  $\text{NO}_2$  ou  $\text{CN}$  aumentam os valores de  $\Pi$ , enquanto grupos doadores de elétrons possuem valores de  $\Pi$  baixos.

Quando dois substituintes estão ligados ao anel aromático, um afeta o efeito do outro, alterando conseqüentemente os valores de cada um.<sup>13</sup>

Tabela 2.3. Valores de  $\Delta\Pi^a$  em Sistemas Substituídos

Subst.	$\Pi_{\text{x}}^{\text{ArH}}$ (Benzeno)	$\Pi_{\text{x}}^{\text{ArNO}_2}$ (Nitrobenzeno)	$\Delta\Pi_{\text{x}}^b$
H	0,0	0,0	-
3-Me	0,56	0,57	0,01
4-Me	0,56	0,52	-0,04
3-Cl	0,71	0,61	-0,10
4-Cl	0,71	0,54	-0,17
4-OH	-0,67	0,11	0,78
4-NH <sub>2</sub>	-1,23	-0,46	0,77
3-OH	-0,67	0,15	0,82
4-CN	-0,66	-0,57	0,09
4-NO <sub>2</sub>	-0,28	-0,39	-0,11
3-NO <sub>2</sub>	-0,28	-0,36	-0,08

<sup>a</sup> Dados da Ref. 13      <sup>b</sup>  $\Delta\Pi_{\text{x}} = \Pi_{\text{x}}^{\text{ArNO}_2} - \Pi_{\text{x}}^{\text{ArH}}$

No entanto, quando um substituinte é dominante, pode-se estimar o valor de  $\Pi$  do segundo substituinte, fazendo-se uma correção com o uso do parâmetro eletrônico deste segundo substituinte, desde que se tenha dados para determinar a equação de correlação.<sup>5</sup> Assim, por exemplo, no caso de benzamidas,<sup>12</sup> isto pode ser feito através da Equação 2.5.



$$\Pi_{X(X-C_6H_4CONH_2)} = 0,89\Pi_{X(C_6H_6)} + 0,18\sigma_{X(X-C_6H_4CONH_2)} + 0,24 \quad (2.5)$$

n	r	s
29	0,985	0,133

Pequenos valores para o coeficiente do  $\sigma$  e um baixo intercepto, demonstram que os valores de  $\Pi$  no sistema benzamida não variam muito com relação ao benzeno. Embora o  $\sigma$  seja dependente da posição (como exemplo meta ou para-substituinte), esta dependência possui uma influência pequena, pois o efeito de campo dos substituintes é mais importante do que o efeito de ressonância.

É surpreendente notar que o efeito de campo parece ser mais importante do que o efeito de ressonância sobre os valores de  $\Pi$ . Por exemplo, m- e p-nitroanilinas possuem valores de  $\log P$  de 1,37 e 1,39, respectivamente; m- e p-cianofenóis possuem valores de 1,70 e 1,63 respectivamente. Portanto o efeito de ressonância é aparentemente pequeno sobre  $\log P$ .

A seguir são apresentados alguns exemplos do uso da constante  $\Pi$  no cálculo de  $\log P$  (exemplos a a h).<sup>12</sup>

$$\begin{aligned} \text{(a) } \log P_{\text{m-xileno}} &= \log P_{C_6H_6} + 2\Pi_{CH_3} = \\ &= 2,13 + 1,12 = 3,25 \\ \log P_{\text{obs}} &= 3,20 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \text{(b) } \log P_{1,3,5\text{-trimetilbenzeno}} &= \log P_{C_6H_6} + 3\pi_{CH_3} = \\
 &= 2,13 + 1,68 = 3,81 \\
 \log P_{obs} &= 3,42
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \text{(c) } \log P_{\text{hexametilbenzeno}} &= \log P_{C_6H_6} + 6\pi_{CH_3} = \\
 &= 2,13 + 3,36 = 5,49 \\
 \log P_{obs} &= 4,31
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \text{(d) } \log P_{1,4\text{-diclorobenzeno}} &= \log P_{C_6H_6} + 2\pi_{Cl} = \\
 &= 2,13 + 1,42 = 3,55 \\
 \log P_{obs} &= 3,39
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \text{(e) } \log P_{1,3\text{-dinitrobenzeno}} &= \log P_{C_6H_6} + 2\pi_{NO_2} = \\
 &= 2,13 - 0,56 = 1,57 \\
 \log P_{obs} &= 1,49
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \text{(f) } \log P_{1,3,5\text{-trinitrobenzeno}} &= \log P_{C_6H_6} + 3\pi_{NO_2} = \\
 &= 2,13 - 0,84 = 1,29 \\
 \log P_{obs} &= 1,18
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \text{(g) } \log P_{\text{pentaclorofenol}} &= \log P_{C_6H_6} + \pi_{OH} + 5\pi_{Cl} = \\
 &= 2,13 - 0,67 + 3,55 = 5,01 \\
 \log P_{obs} &= 5,12
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \text{(h) } \log P_{3,5\text{-dinitrofenol}} &= \log P_{C_6H_6} + \pi_{OH} + 2\pi_{NO_2} = \\
 &= 2,13 - 0,67 - 0,56 = 0,90 \\
 \log P_{obs} &= 2,33
 \end{aligned}$$

Fujita realizou um trabalho extenso para demonstrar a aditividade nos cálculos de valores de  $\pi$  para benzenos dissustituídos.<sup>43</sup> O Método da Aditividade foi o primeiro método

utilizado para calcular os valores de  $\log P$  para diversos compostos como podemos observar nos exemplos de a - e, citados acima.

Nesses exemplos, foram obtidos resultados razoáveis quando não existiam substituintes volumosos no anel aromático. No exemplo (c) podemos observar como a presença de vários substituintes deve possivelmente, induzir um deslocamento de elétrons, favorecendo a formação de pontes de Hidrogênio com a água e diminuindo por conseguinte o valor de  $\log P$ .

A grande diferença entre os valores observados em (a) e (c) pode ser devido à diferença no tipo de cavidade formada pela fase aquosa ao redor tanto dos grupos de alquila como da parte aromática do hidrocarboneto.<sup>12</sup>

O excelente resultado obtido no exemplo (g) pode ser devido a uma compensação de erros. Quando existe uma forte interação entre os substituintes (grupos fortemente atraentes ou fortemente repelentes de elétrons no mesmo anel) o método de simples aditividade é falho [(p.ex. (h))].

Um resultado melhor é obtido se  $\Pi$  é calculado a partir de um sistema de referência de estrutura similar. Em alguns trabalhos com coeficientes de partição de hidrocarbonetos havia sido concluído que  $\log P$  do H era zero. Portanto, por definição  $\Pi_H$  é zero. Se isto fosse verdade, então poderíamos combinar valores de  $\log P$  de moléculas menores para obtermos valores para moléculas maiores. Um trabalho mais cuidadoso demonstrou  $\log P_H$  ser aproximadamente 0,23 (Método do fragmento).

Atualmente parece que o sistema das constantes de  $\Pi$  (Método

da aditividade) para calcular log P de compostos aromáticos é o melhor, enquanto, que o método do fragmento será mais conveniente para usar em moléculas alifáticas.

Várias revisões<sup>15,17-21</sup> no uso de log P e  $\Pi$  foram já publicadas. Em 1971, uma extensa revisão de Leo, Hansch. e Elkins<sup>15</sup> sobre coeficientes de partição e suas aplicações, incluindo 5800 dados de coeficientes de partição para os mais variados tipos de compostos, desde gases como argônio até antibióticos como a eritromicina ( $C_{27}H_{57}NO_9$ ) e para diversas fases orgânicas (1-octanol, nitrobenzeno, óleo, etc...). Correções devido à proximidade de grupos polares são também necessárias, quando se utiliza o método da aditividade dos substituintes para o cálculo de log P através da Equação 2.6.

$$\log P_{XC_6H_4Y} = \log P_{C_6H_6} + \Pi_X + \Pi_Y + \Delta\Pi_{XY} \quad (2.6)$$

Nessa equação o termo  $\Delta\Pi_{XY}$  é denominado termo de interação.<sup>19</sup>

Em um trabalho posterior Leo<sup>22</sup> fornece dados de log P experimentais e calculados, para 401 compostos, sendo a maioria benzenos e piridinas o-substituídos. Os valores de  $\Delta\Pi_{XY}$  são discutidos em termos de efeitos eletrônicos, pontes de hidrogênio, etc...

Assim, Taylor e col.<sup>23</sup> tem publicado uma série de trabalhos sobre compostos heterocíclicos, procurando racionalizar os efeitos dos substituintes ( $\Pi_X$ ) (Tabela 2.4) nos coeficientes de

partição relacionados com os parâmetros eletrônicos de Hammett ( $\sigma_I, \sigma_R$ ). Em um desses trabalhos<sup>2a</sup> os autores observaram que no caso de pirróis e indóis 2-substituídos obtém-se uma boa correlação ( $r = 0,967$ ;  $S = 0,09$ ), entre os valores de  $\Delta\Pi_X$  (em relação ao benzeno) com o efeito indutivo ( $\sigma_I$ ), predominando sobre o efeito de ressonância ( $\sigma_R$ ) Equação 2.10.

$$\Delta\Pi_X = -0,04 + 1,49 \sigma_I + 0,99 \sigma_R \quad (2.10)$$

Tabela 2.4. Coeficientes de Partição Experimentais ( $\log P_X$ ) de Compostos Heterocíclicos<sup>a</sup> e Valores de  $\Pi_X^b$  para Sistemas Heterocíclicos ( $\Pi_X^{Ht}$ ) e Benzenóides ( $\Pi_X^{Bz}$ ).

Composto	$\log P_X$	$\Pi_X^{Ht}$	$\Pi_X^{Bz}$	$\Delta\Pi_X^c$
Pirrol	0,75			
-2-CN	1,13	0,38	-0,57	0,95
-2-CHO	0,64	-0,11	-0,65	0,54
-2-COMe	0,93	0,18	-0,55	0,73
-2-COBu <sup>n</sup>	2,42	1,67	1,04	0,63
-2-CO <sub>2</sub> H	0,85	0,10	-0,32	0,42
-2-CO <sub>2</sub> Me	1,17	0,42	-0,01	0,43
-2-Me, 4-CO <sub>2</sub> Me	1,96	1,11	1,08	0,03
Indol				
-2-Me	2,53	0,39	0,56	-0,17
-2-CO <sub>2</sub> Me	2,31	0,17	-0,32	0,49
-2-CO <sub>2</sub> Et	3,18	1,04	0,52	0,52

<sup>a</sup> Dados de Ref. 23.

<sup>b</sup>  $\Pi_X = \log P_X - \log P_H$ ,  $\log P_H$  é do composto de referência.

<sup>c</sup>  $\Delta\Pi_X = \Pi_X^{Ht} - \Pi_X^{Bz}$

#### 4. Método do Fragmento

Já definimos o coeficiente de partição no início deste Capítulo, como sendo a distribuição de um soluto entre a água e uma fase lipídica imiscíveis, e como pode ser calculado a partir da constante  $\Pi$ . Se a concentração do soluto permanecer baixa, os coeficientes de atividade terão valores próximos à unidade, a solubilidade mútua entre os dois solventes (um com o outro) permanece essencialmente inalterada e o processo de partição pode ser tratado como qualquer outro equilíbrio determinado pela energia livre de Gibbs (termodinâmica).

Uma vez que a definição da constante  $\Pi$  para os substituintes é inteiramente análoga a definição da constante  $\sigma$  de Hammett (efeito eletrônico), seu uso nas relações lineares de energia livre ("LFER") é bastante semelhante.

É evidente, portanto, que se aceite a suposição inerente da adição da energia livre dos substituintes, podemos escolher os valores de cálculo de  $\log P$  substituindo  $H$  por outros grupos (sistema  $\Pi$ ) ou através da soma de determinados elementos estruturais (método do fragmento).

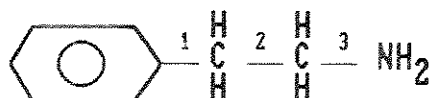
Trabalhos anteriores onde foram calculados  $\Pi$ ,<sup>13</sup> valores errados para muitos hidrocarbonetos alifáticos levaram à conclusão de que a hidrofobicidade intrínseca para o átomo de H no sistema octanol/água era próximo de zero, e portanto uma aproximação do  $\log P$  pôde ser obtida somando as constantes de  $\Pi$ . Davis<sup>13</sup> foi o primeiro a apontar o erro nestes dados aproximados, demonstrando que a hidrofobicidade do grupo metila ( $-\text{CH}_3$ ) é bem

maior do que do grupo metileno (-CH<sub>2</sub>-).

Conseqüentemente, Nys e Rekker<sup>24</sup> reavaliaram dados de partição, a partir de 1975, para desenvolver um grupo de valores de fragmentos que poderiam ser utilizados sob um modo aditivo de acordo com a Equação 2.7, onde:  $f_n$  é o fator para cada fragmento,  $a_n$  é o número de vezes que ele aparece.

$$\log P = \sum_{n=1}^n a_n f_n \quad (2.7)$$

Esse método, consiste em somar praticamente todos os átomos e ligações de uma dada molécula. Exemplos de aplicação desse método podem ser encontrados no trabalho de Hansch e col.<sup>9</sup> e em uma monografia do mesmo grupo.<sup>24</sup> Para exemplificar, calcula-se o coeficiente de partição da  $\beta$ -feniletilamina segundo a Equação 2.8.



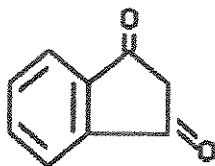
$$\log P = f_{\phi} + 2f_{\text{CH}_2} + f_{\text{NH}_2} + (3-1)F_b \quad (2.8)$$

$$\log P = 1,90 + 2 \times 0,66 - 1,54 + 2(-0,12) = 1,44$$

$$\log P = 1,41$$

onde  $F_b$  representam as ligações do esqueleto ( $\phi$ -C, C-C e C-N.) A presença de grupos polares (halogênios, etc.), de cargas positivas (sais de amônio), etc, faz com que seja necessário

acrescentar outros termos para corrigir os efeitos desses grupos. Assim por exemplo no caso da indano-1,3-diona, temos a Equação 2.9.



Nessa equação,  $F_{P1}$  = fator de proximidade alifático e  $F_{P2}^{\phi}$  = fator de proximidade aromático.

$$\log P = 4f_{CH} + 2f_C + 2f_{CO}^{\phi} + f_{CH_2} + (4-1)F_b + F_{P1} + F_{P2}^{\phi} \quad (2.9)$$

$$\log P = 4 \times 0,35 + 2 \times 0,13 + 2(-1,09) + 0,66 + 3(-0,09) + 0,70 + 0,17$$

$$\log P = 0,74$$

$$\log P_{obs} = 0,61$$

Rekker e col.<sup>25</sup> determinaram através de tratamento estatístico, a hidrofobicidade média do átomo de hidrogênio em diferentes situações estruturais, obtendo os valores de:

$$f_H \text{ para estruturas alifáticas} = 0,17$$

$$f_H \text{ para estruturas aromáticas} = 0,20$$

Foi obtido um valor aproximado para a molécula de  $H_2$  como sendo  $\log P_{H_2} = 0,45$  e  $f_H = + 0,23$ .



Os valores do fragmento do átomo de carbono em cadeias alifáticas é também um dado importante para cálculos de  $\log P$ . Uma aproximação mais direta através de medidas cuidadosamente realizadas para determinação do coeficiente de partição do metano ( $P_{\text{CH}_4} = 1,09$ ) e etano ( $\log P_{\text{CH}_3\text{CH}_3} = 1,81$ ). Podemos calcular o valor para  $f_{\text{CH}_3}$ , através de duas maneiras:

$$f_{\text{CH}_3} = \log P_{\text{CH}_4} - f_{\text{H}} = 1,09 - 0,23 = 0,86$$

$$f_{\text{CH}_3} = 1/2 \log P_{\text{CH}_3-\text{CH}_3} = 1/2(1,81) = 0,90$$

Portanto como valor médio para  $f_{\text{CH}_3} = 0,89$  e  $f_{\text{H}} = 0,23$  podemos calcular os valores para os seguintes fragmentos:

$$f_{\text{CH}_2} = f_{\text{CH}_3} - f_{\text{H}} = 0,66$$

$$f_{\text{CH}} = f_{\text{CH}_3} - 2f_{\text{H}} = 0,43$$

$$f_{\text{C}} = f_{\text{CH}_3} - 3f_{\text{H}} = 0,20$$

Embora eles estejam relacionados, tanto o método da constante  $\Pi$  como o do sistema de fragmentos possuem suas próprias vantagens e nem devemos questionar se um pode substituir o outro. Por exemplo, pode ser utilizado o da constante  $\Pi$  quando trabalhamos com anéis de hidrocarbonetos, mas é mais difícil quando a subestrutura de interesse está condensada em heteroanéis tais como furanos ou pirimidinas. Os autores sugerem que, quando há necessidade de calcular o  $\log P$  para uma estrutura complexa,

que se meça experimentalmente o log P de uma estrutura semelhante e se utilize a constante  $\Pi$  para calcular o valor de log P do composto desejado. Quando não se tem um valor de referência, a solução é utilizar o método do fragmento. Embora tenham surgido recentemente métodos sofisticados de análise das variações dos coeficientes de partição em termos de cálculos de orbitais moleculares,<sup>26</sup> do tipo AM-1 e MINDO-3, e também métodos computacionais<sup>8</sup> de determinação de fragmentos utilizando dados de um número muito grande de compostos, estudos com dados empíricos de  $\Pi$  continuam a ser realizados, por sua simplicidade e por sua interpretação mais direta dos dados.

Capítulo 3

Cálculos de Orbitais Moleculares

Índice

1. Introdução .....	46
2. Calor de Formação .....	49
3. Momento Dipolar .....	50
4. Potencial de Ionização .....	51

## CAPÍTULO 3

### Cálculos de Orbitais Moleculares

#### 1. Introdução

O enfoque mais importante para descrever a estrutura molecular de um composto orgânico é a Teoria dos Orbitais Moleculares.<sup>27</sup>

Os orbitais moleculares são funções de onda  $\psi$ , que são construídas por combinações lineares de orbitais atômicos através da Equação 1.

$$\psi = c_1\phi_1 + c_2\phi_2 + \dots + c_n\phi_n \quad (1)$$

Os coeficientes  $c_i$  indicam a contribuição de cada orbital atômico na formação do orbital molecular  $\psi$ .

A densidade eletrônica  $q_r$  em cada átomo  $r$  pode ser calculada a partir dos coeficientes dos orbitais atômicos  $c_{jr}$  referentes a esse átomo, considerando-se todos os orbitais moleculares  $j$  preenchidos com  $n$  elétrons (Equação 2).

$$q_r = \sum_j n_j c_{jr}^2 \quad (2)$$

Assim, no caso do cátion metílico, os orbitais ocupados são  $\psi_1$ ,  $\psi_2$  e  $\psi_3$ , pelos seis elétrons do sistema (excluindo os

elétrons 1s). Considerando um dos hidrogênios, os coeficientes do seu orbital atômico nesses três orbitais moleculares são 0,3528, 0,0999 e 0,5210. Aplicando a Equação 2, teremos:

$$q_H = 2(0,3528)^2 + 2(0,0999)^2 + 2(0,5210)^2$$

$$q_H = 0,812$$

Apesar de os coeficientes referentes aos outros dois hidrogênios, nos três orbitais moleculares preenchidos, serem diferentes, chega-se a um mesmo valor para  $q_H$  de ambos. Considerando-se agora os quatro orbitais atômicos do C(2s,  $2p_x$ ,  $2p_y$  e  $2p_z$ ), chega-se a um valor de  $q_C = 3,565$ .

Desses valores de densidade eletrônica, pode-se obter a carga líquida em cada um dos átomos do cátion metílico, ou seja,

$$\Delta q_H = 1,000 - 0,812 = 0,188$$

$$\Delta q_C = 4,000 - 3,565 = 0,435$$

que somados igualam-se à carga formal (+1) do cátion metílico, ou seja:

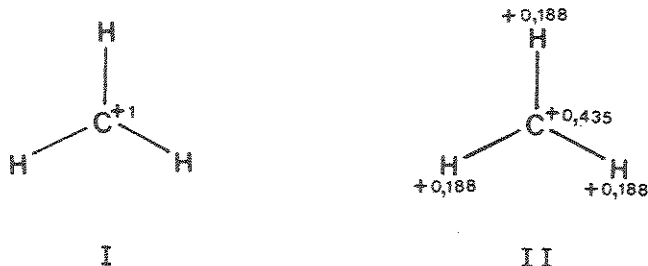
$$Q = 3\Delta q_H + \Delta q_C$$

$$Q = 3 \times 0,188 + 0,435$$

$$Q \cong 1,0$$

Dessa forma o cátion metílico que é representado qualitativamente através da estrutura I, pode ser descrito

quantitativamente, numa primeira aproximação, pela estrutura II.



Dois conjuntos de técnicas computacionais são utilizados nessa construção: os cálculos do tipo ab initio e os cálculos semi-empíricos. Ambos utilizam cálculos iterativos para minimizar a energia do sistema. Esses cálculos são efetuados considerando-se a função de onda para um elétron no campo elétrico do núcleo e dos demais elétrons de modo sempre a minimizar a energia, até que os coeficientes praticamente se mantêm constantes, dentro do grau de precisão pré-determinado pelo programa de cálculo. Dessa forma se chega a um conjunto de orbitais moleculares que são denominados de orbitais com "auto-consistência de campo" (Self Consistent Field-SCF).<sup>28</sup>

Os cálculos ab initio são cálculos rigorosos, usualmente empregados para moléculas pequenas, que utilizam apenas dados fundamentais. Em contrapartida os métodos semiempíricos são cálculos aproximados, usualmente utilizados para conjuntos de moléculas mais complexas, com estruturas semelhantes, de modo que em estudos comparativos os erros se cancelam. As aproximações realizadas nestes últimos consistem em introduzir nos dados de entrada, parâmetros que conduzem a simplificações nos cálculos ("parametrização").

Existem diversos métodos semi-empíricos, cuja utilidade depende dos compostos que se pretende estudar e dos resultados a atingir.

O método semi-empírico AM1 (Austin Model 1)<sup>29</sup> tem sido largamente utilizado dada à sua relativa simplicidade e ao razoável sucesso no estudo de compostos de interesse biológico.<sup>30</sup>

Dentre os inúmeros exemplos existentes na literatura, pode-se citar as correlações entre densidades de carga com a atividade hipolipidêmica de derivados da ftalimida, medida através das porcentagens de colesterol no soro e dos níveis de triglicerídios em camundongos macho.<sup>31</sup>

## 2. Calor de Formação

Os conceitos relacionados com o calor de formação se encontram amplamente discutidos em livros texto,<sup>32,33</sup> não se justificando uma revisão específica<sup>32</sup> a respeito.

Em geral a abordagem é empírica,<sup>1</sup> com a obtenção do calor de formação a partir da variação de entalpia de uma reação. Para as reações que envolvem os elementos, cujas entalpias são iguais a zero por definição, o calor de formação do produto é igual à entalpia da reação.

Em textos mais avançados,<sup>33</sup> ambas as abordagens, teórica e empírica, são encontradas. Tem sido dada ênfase à imprecisão dos valores obtidos pelos métodos teóricos, tanto no que se refere aos métodos semiempíricos como aos métodos ab initio.

Assim a obtenção de valores que diferem dos experimentais de 2 a 3 kcal/mol é considerado um fato acidental, sendo esperados erros de até  $\pm 20$  kcal/mol na maioria dos casos, para moléculas de tamanho médio.<sup>33</sup>

### 3. Momento Dipolar

Duas cargas iguais ( $q$ ) e de sinais opostos, separadas por uma distância  $r$  dão origem a um momento dipolar  $\mu$ , que é igual ao produto  $q \cdot r$ . O momento dipolar é uma grandeza vetorial representado por uma seta ( $\longrightarrow$ ), com a origem no centro positivo e dirigida para o centro negativo.

Experimentalmente,<sup>34</sup> ele é obtido a partir de medidas da constante dielétrica de uma solução do substrato em um solvente inerte. O valor determinado é o da polarização macroscópica  $P$ , da qual se obtém  $\mu$ , da mesma maneira que se obtém a absorptividade molar de dados de absorbância nos espectros de ultravioleta.

Teoricamente, o momento dipolar é obtido como um dado de saída dos cálculos de orbitais moleculares, uma vez que estes calculam as densidades de carga e todas as distâncias envolvidas. No método AM1 são fornecidos as componentes do momento dipolar ao longo dos três eixos cartesianos bem como o momento dipolar resultante. Assim é possível não apenas se ter o seu valor numérico como também a sua orientação no espaço.

Recentemente, Abraham e Smith<sup>35</sup> sugeriram o uso de dados experimentais de momento dipolar para ajustar os dados de entrada



nos cálculos de orbitais moleculares de sistemas conjugados, com significativo sucesso.

#### 4. Potencial de Ionização

Como neste trabalho não foram feitas determinações experimentais dos potenciais de ionização, mas apenas a sua estimativa pelo método AM1, vamos considerar apenas alguns aspectos mais relevantes para a discussão posterior dos resultados obtidos.

A espectroscopia fotoeletrônica já se encontra inserida em livros texto modernos de Química Orgânica<sup>27</sup> e existem livros clássicos específicos<sup>36</sup> e revisões na literatura<sup>37</sup> sobre a mesma.

Admite-se que o potencial de ionização obtido experimentalmente é igual à energia do orbital correspondente, tendo ambos sinais opostos.

Essa identidade torna o potencial de ionização um dado importante para avaliar a confiabilidade de dados de energias de orbitais calculados pelos diversos métodos de orbitais moleculares. Por outro lado, os valores calculados de energias são também relevantes na interpretação de espectros fotoeletrônicos.

Convém também salientar, que dados de potenciais de ionização, para diversas classes de compostos, se correlacionam perfeitamente com os parâmetros eletrônicos dos substituintes (benzenos monossustituídos,  $\sigma$  Hammett; aldeídos alifáticos,  $\sigma^*$  Taft; etc.).<sup>37</sup>

Em sistemas difuncionais, os dados de potenciais de ionização têm sido utilizados para detectar interações de orbitais entre os grupos funcionais.<sup>38</sup>

Capítulo 4

Dose Letal

Índice	54
1. Introdução .....	
2. Toxicidade de Anticolinesterásicos .....	55

## CAPÍTULO 4

### Dose Letal

#### 1. Introdução

A toxicologia é uma área em grande expansão devido à proliferação de novos produtos utilizados em todos os setores de atividade humana e devido às crescentes restrições dos órgãos governamentais na liberação desses produtos. Paralelamente, a pressão dos ecologistas tem mobilizado a atenção dos vários segmentos envolvidos para uma maior preocupação com a toxicidade de quaisquer substâncias utilizadas.

No caso de fármacos, a avaliação da toxicidade, em termos de concentração letal ou dose letal, é fundamental, como um dos testes preliminares na escolha de novos medicamentos. Assim, compostos que apresentam uma dose letal muito baixa e conseqüentemente são muito tóxicos, provavelmente, não irão dar origem a um medicamento adequado.

Embora o procedimento mais comum seja a aplicação endovenosa em camundongos, o alto custo dos biotérios tem conduzido ao surgimento de inúmeros métodos de triagem alternativos e que utilizam quantidades menores das substâncias a serem estudadas, como por exemplo o da toxicidade citoplasmática (citotoxicidade), a inibição do crescimento das colônias de protozoários ciliados como o do *Tetrahymena pyriformis*, etc. Animais maiores como gatos (efeito miótico), coelhos, etc. são também frequentemente

utilizados.

Na última década, o desenvolvimento do estudo das relações quantitativas estrutura-atividade tem conduzido à procura de correlações-modelo para serem utilizadas na previsão da toxicidade de novos produtos,<sup>21</sup> devido ao alto custo e à falta de disponibilidade laboratorial para a avaliação de todos os compostos novos e os já em utilização.

## 2. Toxicidade de Anticolinesterásicos

No caso específico de anticolinesterásicos, existem poucos estudos publicados.

Um primeiro trabalho sobre a ação farmacológica de análogos da fisostigmina, de Aeschlimann e Reinert,<sup>30</sup> apresenta dados para 45 compostos, referentes à ação miótica (gatos), ação peristáltica (coelhos), ação sobre o músculo cardíaco (rãs) e dose letal (camundongos). Para a determinação da dose letal foi utilizada uma solução da substância a ser testada em um tampão de Sorensen,<sup>40</sup> para manter o pH levemente ácido e evitar a hidrólise dos carbamatos, diluída com uma solução de Ringer, sendo empregados camundongos nos experimentos. Os dados para alguns exemplos típicos são apresentados na Tabela 4.1. Verificaram que as maiores variações estavam relacionadas com a posição do substituinte no anel em relação ao grupo carbamato, sendo os m-dissubstituídos os mais tóxicos e, em alguns casos, mais

Tabela 4.1. Dados de Dose Letal <sup>a</sup> para Alguns Carbamatos.

	Endovenoso	Via oral
1. <u>N</u> -Metilcarbamato de fenila	>50	>1000
2. <u>N</u> -Metilcarbamato de 2-nitrofenila	33	>50
3. Metilsulfato do <u>N</u> -metilcarbamato de 3-N',N',N'-trimetil- benzenamínio	0,1	2,5
4. Fisostigmina	0,5	3

<sup>a</sup> Em mg/kg (camundongos): dados da Ref. 39.

tóxicos até do que a própria fisostigmina (v. Tabela 4.1.).

Uma outra série de carbamatos, as uretanas de derivados de p-aminofenóis, foi estudada por Gardner e Stevens.<sup>41</sup> Determinaram apenas a dose letal, através da aplicação endovenosa em camundongos. Não foi possível fazer generalizações sobre os resultados obtidos, apesar da sua grande variabilidade, tendo sido apenas concluído que o composto mais tóxico da série era o metiodeto da demetiluretana da 8-hidroxi-1-metil-1,2,3,4-tetraidroquinolina. Alguns dos resultados obtidos são apresentados na Tabela 4.2.

Tabela 4.2. Dados de Dose Letal para Alguns Carbamatos de Fenóis e Hidroxiquinolinas (intraperitoneal).

	DL <sub>50</sub> <sup>a</sup>
Metiodeto do <u>N,N</u> -dimetilcarbamato de	
3-metoxi-4- <u>N,N'</u> -dimetilaminofenila	1,3
idem, 3-cloroderivado	7,8
idem, 3-fenilderivado	28
Metiodeto do <u>N,N</u> -dimetilcarbamato de	
1-metil-1,2,3,4-tetraidroquinolina	0,24

<sup>a</sup> Em mg/kg (camundongos); dados da Ref. 41.

No mesmo ano, Haworth e col.<sup>42</sup> descreveram o estudo da dose letal de diversos carbamatos, injetados subcutaneamente em coelhos. Alguns exemplos são apresentados na Tabela 4.3.

Tabela 4.3. Dados de Dose Letal de Alguns Metiodetos de Carbamatos e N-Metilcarbamatos.

Metiodetos do:	DL <sub>50</sub> <sup>a</sup>
Carbamato de 3- <u>N,N</u> -dimetilaminofenila	37
<u>N</u> -Metilcarbamato de 3- <u>N',N'</u> -dimetilaminofenila	0,44
<u>N</u> -Metilcarbamato de 3- <u>N',N'</u> -dietilaminofenila	0,29
<u>N</u> -Metilcarbamato de 2- <u>N',N'</u> -dimetilaminofenila	430
<u>N</u> -Metilcarbamato de 4- <u>N',N'</u> -dimetilaminofenila	50

<sup>a</sup> Em mg/kg (coelhos); dados da Ref. 42.

Pode-se observar, dos exemplos apresentados na Tabela 4.3, que o orto e o para-substituídos são bem menos tóxicos do que os meta-derivados.

Em uma outra série de compostos, estudada pelos mesmos autores,<sup>42</sup> foi verificado que não existia uma regularidade de comportamento para os carbamatos polissubstituídos. Assim, nos exemplos da Tabela 4.4 foi verificado que o 2-N,N,5-N',N'-tetrametildiamino-derivado era bem menos tóxico do que os demais compostos.

Tabela 4.4. Dados de Dose Letal de Alguns Metiodetos de N-Metilcarbamatos.

	DL <sub>50</sub> <sup>a</sup>
Metiodeto do N-metilcarbamato de:	
3- <u>N,N</u> -dimetilamino-6-etilfenila	0,75
6- <u>N,N</u> -dimetilamino-4-isopropilcresila	0,1
2- <u>N,N</u> -5- <u>N',N'</u> -tetrametildiaminofenila	500-1000

<sup>a</sup> Em mg/kg (coelhos); dados da Ref. 42.

Posteriormente, em 1965, Metcalf e Fukuto<sup>43</sup> estudaram os efeitos da estrutura molecular e o modo de ação de inseticidas derivados do N-metilcarbamato de fenila. Neste trabalho foram descritos dados sobre a atividade biológica de 130 compostos, bem como estudos da interação desses carbamatos com o seu sítio de ação (colinesterase). Utilizaram insetos para a determinação da



inibição e liberação da colinesterase, bem como para a determinação da dose letal. Alguns exemplos são apresentados na Tabela 4.5.

Tabela 4.5. Atividade Biológica de Alguns N-Metilcarbamatos de N'N'-Dimetilaminofenila.

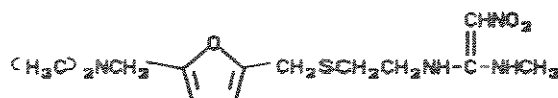
<u>N</u> -Metilcarbamato de:	$I_{50}$ (AChE)	$DL_{50}^a$ ( $\mu\text{g/g}$ )
I. <u>o</u> - <u>N'</u> , <u>N'</u> -dimetilaminofenila	$2,0 \times 10^{-6}$	45
II. <u>o</u> - <u>N'</u> , <u>N'</u> -dimetilaminofenila metiodeto	$1,0 \times 10^{-5}$	>50
III. <u>m</u> - <u>N'</u> , <u>N'</u> -dimetilaminofenila	$8,0 \times 10^{-6}$	270
IV. <u>m</u> - <u>N'</u> , <u>N'</u> -dimetilaminofenila metiodeto	$1,8 \times 10^{-9}$	>50
V. <u>p</u> - <u>N'</u> , <u>N'</u> -dimetilaminofenila	$2,4 \times 10^{-4}$	>500
VI. <u>p</u> - <u>N'</u> , <u>N'</u> -dimetilaminofenila metiodeto	$3,5 \times 10^{-4}$	>50

<sup>a</sup> Em mosca doméstica; dados da Ref. 43.

Através dos dados da Tabela 4.5 pode-se concluir que a atividade anticolinesterásica dos compostos quaternários (II, IV e VI) é maior do que nos carbamatos correspondentes (I, II e V), sendo os m- e p-derivados mais ativos que o o-derivado. Os compostos quaternários foram ineficazes como inseticidas no nível

mais alto em que puderam ser testados (devido à sua insolubilidade em acetona), enquanto o o-derivado (I), e em menor extensão o m-derivado (III), se mostraram bastante efetivos.

Em um estudo recente,<sup>44</sup> sobre as propriedades colinérgicas de análogos da ranitidina (um dimetilaminometilfuranil-derivado), utilizados principalmente no tratamento do mal de Alzheimer, foi determinada, entre outras propriedades, a dose letal.



ranitidina

As substâncias foram injetadas intraperitonealmente em camundongos em doses crescentes até a ocorrência de um óbito. O valor médio, entre a mais alta dose que não era letal e a mais baixa dose que era letal, foi tomado como uma estimativa da dose letal ( $\text{DL}_{\text{est}}$ ). Alguns exemplos dos resultados obtidos se encontram na Tabela 4.6 e mostram que os derivados da ranitidina são menos tóxicos do que a fisostigmina.

Tabela 4.6. Atividade Biológica de Alguns Derivados da Ranitidina e de Compostos de Referência (Intraperitoneal).



Z ou nome	$I_{50}^a$ (AChE)	$DL_{est.}^b$ (mg/kg)
Fisostigmina	0,043	0,8
Tetraidro-9-aminoacridina (THA)	0,18	>20, <25
Ranitidina	2,3	-
$-(CH_2)_2NHCH=CC(NO_2)NHC(CH_2)_2-$	0,074	>5, <2,5
$-(CH_2)_2NHCH=CC(CN)NHC(CH_2)_2-$	0,29	>50, <60

<sup>a</sup> Acetilcolinesterase humana (Sigma, tipo XIII); método de Ellman<sup>45</sup>.

<sup>b</sup> Em camundongos; dados da Ref. 44.

Capítulo 5

Parâmetros Eletrônicos e Estéricos dos Substituintes

Índice

1. Introdução .....	63
2. Dados de Parâmetros Eletrônicos e Estéricos .....	64

## CAPÍTULO 5

### Parâmetros Eletrônicos e Estéricos dos Substituintes

#### 1. Introdução

O efeito dos substituintes em sistemas aromáticos foi tratado quantitativamente pela primeira vez por Hammett, que definiu as constantes  $\sigma_m$  e  $\sigma_p$  para substituintes ligados a um anel aromático (benzeno) nas posições meta e para respectivamente.<sup>46</sup> Posteriormente, Taft estendeu o seu uso para sistemas alifáticos, definindo uma constante  $\sigma^*$  e acrescentando um novo parâmetro,  $E_s$ , correspondente ao efeito estérico do substituinte.<sup>46</sup>

Inúmeros outros tratamentos se seguiram, com a separação dos efeitos indutivo ( $\sigma_I$ ) e de ressonância ( $\sigma_R$ ) de cada constante  $\sigma$  e com a criação de novas escalas mais adequadas a cada novo sistema estudado.<sup>46</sup>

Atualmente existem mais de uma dezena de escalas de parâmetros eletrônicos e algumas para os efeitos estéricos dos substituintes.<sup>47</sup>

O uso extensivo dessas escalas em nosso laboratório, conduziu a elaboração recente de uma revisão abrangente,<sup>47</sup> que inclui desde a escala original de Hammett até as mais recentes de Knorr<sup>48</sup> ( $\sigma_I^J$ ), obtida de medidas de constantes de acoplamento e a de Adcock<sup>49</sup> ( $\Delta\kappa$ ) obtida de deslocamentos químicos de  $^{19}\text{F}$ .

Assim, não cabe repetir aqui essa revisão, mas sim apenas apresentar os dados das escalas de parâmetros, que serão utilizadas nas correlações discutidas no Cap. 1., da Parte II.

## 2. Dados de Parâmetros Eletrônicos e Estéricos

Como parâmetros eletrônicos foram escolhidos  $\sigma_I$  e  $\sigma_R^\circ$  (Tabela 5.1) e como parâmetros estéricos  $v_{ef}$  e  $E_s$  (Tabela 5.2) Tanto para  $\sigma_I$  como para  $\sigma_R^\circ$  são apresentados dois conjuntos de dados que diferem ligeiramente entre si, mas que não afetam significativamente os resultados das correlações.

Tabela 5.1. Parâmetros Eletrônicos dos Substituintes.

Substituinte	$\sigma_I$		$\sigma_R^\circ$	
	(Ref. 50)	(Ref. 51)	(Ref. 52)	(Ref. 51)
H	0	0	0	0
Me	-0,01	-0,05	-0,16	-0,13
Cl	0,47	0,46	-0,25	-0,18
Br	0,47	0,44	-0,25	-0,16
I	0,40	0,39	-0,16	-0,12
OMe	0,30	0,27	-0,58	-0,42
NO <sub>2</sub>	0,67	0,65	+0,10	+0,15
Ac	0,30	0,20	+0,20	+0,16

Tabela 5.2. Parâmetros Estéricos dos Substituintes

Substituinte	$\nu_{ef}^a$	$E_s^b$
H	0	0
Me	0,52	-1,24
Cl	0,55	-0,97
Br	0,65	-1,16
I	0,78	-1,40
OMe	0,36	-0,55
NO <sub>2</sub>	1,39 <sup>c</sup>	-1,01 <sup>d</sup>
Ac	1,39 <sup>c</sup>	-1,01 <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Dados da Ref. 53, <sup>b</sup> Dados da Ref. 54, <sup>c</sup> Para configuração plana, ligado a um sistema- $\pi$ , <sup>d</sup> Para um mínimo de interação estérica. Página

Capítulo 6

Correlações Quantitativas Estrutura-Atividade

Índice

1. Introdução .....	67
2. Exemplos de Aplicações .....	69
2.1. Atividade Biológica e Parâmetro Hidrofóbico .....	69
2.2. Atividade Biológica e Parâmetros Eletrônicos e Estéricos .....	70
2.3. Atividade Biológica e Parâmetros Diversos .....	72



## CAPÍTULO 6

### Correlações Quantitativas Estrutura-Atividade

#### 1. Introdução

As correlações quantitativas entre estrutura e atividade, usualmente conhecidas pela sigla "QSAR" (Quantitative Structure-Activity Relationship) são extremamente importantes na pesquisa de novos fármacos e em outras áreas afins.

É um consenso, que a determinação experimental de dados relativos a toxicidade, coeficientes de partição, etc. de todos os compostos existentes no mercado, bem como os resíduos de utilização dos mesmos no meio ambiente, representa uma tarefa impossível em termos de disponibilidade laboratorial e inviável em termos econômicos.

Por outro lado, tem sido observada uma maior concordância entre valores calculados, de certas propriedades (p. ex.  $\log P$ ), com os valores experimentais de um dado laboratório, do que entre valores experimentais de dois laboratórios diferentes.

O estudo dessas correlações do tipo "QSAR" consiste em utilizar regressões lineares ou multilíneas (Equações 6.1 e 6.2) entre parâmetros biológicos ou físico-químicos (geralmente dados experimentais) e parâmetros dos substituintes ou grandezas que variam com o substituinte, para uma determinada série de compostos do mesmo tipo.

$$y = a + bx \quad (6.1)$$

$$z = a + bx + cy \quad (6.2)$$

Porém, não existem regras fixas e encontram-se correlações envolvendo apenas parâmetros teóricos ou calculados empiricamente ou apenas envolvendo dados experimentais.

Recentemente, tem sido proposto<sup>20</sup> que se parta de equações mais gerais (Equação 6.3) para que em seguida se procure eliminar as variáveis menos significativas, ou seja, as que apresentam coeficientes muito pequenos na equação de correlação.

$$\log 1/c = a + b \log P + c (\log P)^2 + dE_S + e\sigma_I + f\sigma_R \quad (6.3)$$

A importância dessas correlações está em prever empiricamente dados, que não foram determinados experimentalmente, para uma determinada propriedade de certos compostos. Essa possibilidade de previsão empírica tem uma grande importância econômica. Outro aspecto igualmente relevante é a análise dessas correlações empíricas para explicar a variabilidade de uma dada propriedade para um determinado conjunto de compostos e assim procurar entender o mecanismo responsável pela atividade ou pelo comportamento desses compostos.

Essas correlações têm sido largamente aplicadas a uma variedade de propriedades físico-químicas e biológicas em relação a um número ainda mais amplo de parâmetros. Existem inúmeras revisões e publicações, sendo a de Karcher e Devillers<sup>55</sup> uma das

mais recentes, na qual são descritos diversos parâmetros para a aplicação das correlações do tipo "QSAR" em química ambiental e em toxicologia.

## 2. Exemplos de Aplicações

São apresentados a seguir, de forma resumida, diversos exemplos de correlações, que envolvem alguns dos parâmetros mais utilizados.

### 2.1. Atividade biológica e parâmetro hidrofóbico

No caso de compostos orgânicos simples (alcóois, fenóis, etc.) Hansch<sup>56</sup> encontrou a seguinte correlação (Equação 6.4) , para a dose letal.

$$\log \frac{1}{C} = 0,94 \log P + 0,87 \quad (6.4)$$

Para os ácidos fenoxiacéticos 3- e 4-substituídos foi observado<sup>57</sup> que a atividade biológica se correlacionava com a constante hidrofóbica  $\pi$ , através da Equação 6.5.

$$\log \frac{1}{C} = 4,08\pi - 2,14\pi^2 + 2,78\sigma + 3,36$$

Em um estudo<sup>58</sup> sobre a atividade de antagonistas da acetilcolina (ésteres de 2-dietilaminoetila substituídos), foi

verificado que a atividade biológica se correlacionava também com o parâmetro hidrofóbico e eletrônico dos substituintes. Os valores calculados de  $\log \frac{1}{C_{50}}$  pela correlação obtida eram bastante concordantes com os experimentais ( $\pm 0,352$ ) (Equação 6.6)

$$\log \frac{1}{C_{50}} = -0,317\pi^2 + 2,596\pi + 6,646\sigma_I - 0,197 \quad (6.6)$$

Abdel-Aal<sup>59</sup> demonstrou o papel das propriedades hidrofóbica e doadora de eletrons na inibição da acetilcolinesterase de 53 fenilcarbamatos, na maioria monofuncionais, utilizando uma regressão multilinear (Equação 6.7).

$$\log \frac{1}{C} = 0,69\pi - 0,95\sigma + 1,19X + 3,5 \quad (6.7)$$

Nessa expressão C é a concentração molar que corresponde a 50% da inibição da acetilcolinesterase, existente na cabeça da mosca doméstica e X é um parâmetro que assume o valor 1,00 para os compostos meta-substituídos e 0,00 para os para-substituídos. Este fator de correção sugere que no caso de isômero meta se tem a participação de efeitos estéricos.

## 2.2. Atividade biológica e parâmetros eletrônicos e estéricos

Hansch e Deutsch<sup>60</sup> utilizando dos dados de concentração molar de carbamatos para a inibição de 50% da atividade da

acetilcolinesterase, publicados por Metcalf e Fukuto,<sup>43</sup> determinaram as correlações entre  $\log 1/C$  e os parâmetros hidrofóbicos, eletrônicos e estéricos dos substituintes. No caso dos N-metilcarbamatos 4-substituídos a melhor correlação obtida foi a que utilizava  $\Pi$  e  $\sigma$  ( $r = 0.839$ ), descrita pela Equação 6.8.

$$\log \frac{1}{C} = 0,714\Pi - 0,868\sigma + 3,486 \quad (6.8)$$

A correlação com apenas  $\Pi$  ou  $\sigma$  conduzia a valores bem mais baixos para o coeficiente de correlação (0,768 e 0,404, respectivamente).

O mesmo foi verificado para os carbamatos 3-substituídos, onde a melhor correlação envolvia também os parâmetros  $\Pi$  e  $\sigma$  ( $r = 0,845$ ) (Equação 6.9).

$$\log \frac{1}{C} = 0,784\Pi - 1,405\sigma + 4,618 \quad (6.9)$$

Com os parâmetros  $\Pi$  e  $\sigma$  isoladamente foram obtidos os valores de 0,773 e 0,511, respectivamente, para o coeficiente de correlação.

Mas, no caso dos carbamatos 2-substituídos a melhor correlação obtida ( $r = 0,962$ ) incluía também o parâmetro estérico ( $E_S$ ), conforme a Equação 6.10.

$$\log \frac{1}{C} = 3,845 E_S + 2,799\Pi + 4,246\sigma + 2,542 \quad (6.10)$$

As correlações com os parâmetros isolados forneciam valores muito ruins para o coeficiente de correlação  $r$  ( $E_S$  0,349;  $\Pi$  0,666;  $\sigma$  0,361). Esse resultado era realmente esperado, uma vez que na posição orto, o efeito estérico é usualmente importante.

Em um trabalho posterior,<sup>61</sup> Hansch explorou a influência do efeito estérico do substituinte na posição meta, com os dados de concentração molar de carbamatos para a inibição de 50% da atividade da acetilcolinesterase. A melhor correlação obtida foi quando houve a combinação dos efeitos estérico e eletrônico (Equação 6.13), como se pode observar equações abaixo (Equações 6.11 a 6.13).

$$\log \frac{1}{C} = 2,685\sigma + 5,184 \quad (r \ 0,743) \quad (6.11)$$

$$\log \frac{1}{C} = -1,366 E_S + 4,900 \quad (r \ 0,911) \quad (6.12)$$

$$\log \frac{1}{C} = -1,090 E_S + 1,576\sigma + 4,499 \quad (r \ 0,993) \quad (6.13)$$

### 2.3. Atividade biológica e parâmetros diversos

Martin<sup>62</sup> utilizou fatores eletrônicos do nitrogênio amídico (densidade de carga total,  $q_N$ ) para determinar a interação de drogas inibidoras da colinesterase com os seus receptores.

Assim, para a inibição de 50% da atividade da acetilcolinesterase, utilizando a constante hidrofóbica  $\Pi$  e o fator eletrônico  $q_N$ , no caso de carbamoilpiperidinas, obteve as correlações das Equações 6.14 a 6.16.

$$\rho I_{50} = 3,04 + 8,116 q_N \quad (r \ 0,696) \quad (6.14)$$

$$\rho I_{50} = 4,17 + 0,561 \Pi \quad (r \ 0,992) \quad (6.15)$$

$$\rho I_{50} = 4,47 + 1,63 q_N + 0,623 \Pi \quad (r \ 0,997) \quad (6.16)$$

Como se pode observar, a melhor correlação foi aquela que envolvia  $q_N$  e  $\Pi$ , simultaneamente (Equação 6.16).

Em um trabalho mais recente, Filimov e col.<sup>63</sup> obtiveram uma correlação muito boa entre a atividade anticonvulsivante de N-benzidrilmidas e N-benzidrilmuréias e o deslocamento químico de carbono-13 do carbono metínico. Obtiveram a Equação 6.17 (r 0,948):

$$A = 21,78 - 0,34 \delta_{CH} \quad (6.17)$$

## PARTE II

### APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS



## Capítulo 1

Página

### - Apresentação e Discussão dos Resultados

#### Índice

1. Purificação dos Compostos	
1.1. Compostos de Referência e Solventes .....	77
1.2. N,N-Dimetilcarbamatos de 5-N',N'-Dimetilamino-fenila 2-substituídos .....	77
2. Determinação dos Espectros no Ultravioleta	
2.1. Preparação das Amostras .....	78
2.2. Espectros no Ultravioleta .....	78
3. Determinação dos Coeficientes de Partição	
3.1. Resultados Experimentais .....	85
3.2. Cálculo Empírico dos Coeficientes de Partição .....	88
3.3. Análise dos Resultados .....	106
4. Cálculos de Orbitais Moleculares .....	112
4.1. Geometria dos Compostos .....	114
4.2. Calor de Formação .....	124
4.3. Momento Dipolar .....	127
4.4. Potencial de Ionização .....	129
4.5. Densidades de Carga .....	134

5. Determinação da Dose Letal .....	154
5.1. <i>Up Down</i> .....	154
5.2. Unidade Experimental .....	155
5.3. Procedimento .....	156
5.4. Resultados .....	157
5.5. Conclusões .....	158
6. Correlações Estrutura-Atividade ("QSAR") .....	159
6.1. Coeficientes de Partição .....	159
6.2. Dose Letal .....	164
7. Conclusões .....	165

# CAPÍTULO 1

## Apresentação e Discussão dos Resultados

### 1. Purificação dos Compostos

#### 1.1. Compostos de Referência e Solventes

Os compostos de referência foram purificados de maneira usual pelos métodos específicos para cada um deles, conforme descrito na Parte Experimental.

O *n*-octanol e a água, utilizados como solventes nas experiências de partição, foram purificados segundo as recomendações existentes na literatura<sup>13</sup> e conforme a descrição apresentada também na Parte Experimental.

#### 1.2. *N,N*-Dimetilcarbamatos de 5-*N',N'*-Dimetilaminofenila 2-Substituídos.

Esses compostos já haviam sido purificados no laboratório ao final dos processos de síntese. Porém, no dia anterior a cada uma das medidas a pureza de cada composto era verificada por cromatografia de camada delgada e quando necessário era feita uma nova purificação. O método utilizado em cada caso, cromatografia de coluna ou recristalização, se encontra descrito em uma recente tese de doutorado.<sup>64</sup>

## 2. Determinação dos Espectros no Ultravioleta

### 2.1. Preparação das Amostras

A descrição detalhada da preparação das amostras se encontra na Parte Experimental. Procurou-se ajustar as concentrações para se ter leituras de absorbância na faixa recomendada<sup>65</sup> de 0,1 a 0,8.

### 2.2. Espectros no Ultravioleta

Os espectros no Ultravioleta para a determinação dos valores de absorvidade molar no  $\lambda_{\max}$  ( $\epsilon_{\max}$ ) foram registrados da maneira usual.

Os valores de absorvidade molar foram obtidos a partir das medidas de absorbância no comprimento de onda mais adequado ( $\lambda_{\max}$ ), quando possível acima de 240 nm, para evitar a interferência do n-octanol. Para essas determinações utilizou-se a lei de Lambert-Beer,<sup>65</sup> expressa pela Equação 2.1.

$$A = \epsilon \cdot b \cdot c \quad (2.1.)$$

Na Equação 2.1,  $A$  é a absorbância,  $\epsilon$  é a absorvidade molar,  $b$  a espessura de cela (em cm) e  $c$  a concentração molar ou molaridade (em mol.L<sup>-1</sup>).

Na Tabela 2.1 são apresentados os valores de absorbância, de concentração e de absorvidade molar para os compostos de

referência.

Tabela 2.1. Dados de Absorbância, de Concentração Molar e Absorptividade Molar de Alguns Compostos de Referência, em Soluções Aquosas.

$\phi$ -Z					
Z	A	c	$\epsilon_{\max}$	$\lambda_{\max}$	
H	0,2386	$1,119 \times 10^{-3}$	213	254	
OH	0,1950	$1,549 \times 10^{-4}$	1259	268	
OMe	0,0914	$6,623 \times 10^{-5}$	1380	268	
NH <sub>2</sub>	0,1318	$1,047 \times 10^{-4}$	1259	278	
NMe <sub>2</sub>	0,4496	$4,007 \times 10^{-5}$	11220	242	

$m$ - $\phi$ OCOMe <sub>2</sub> , Z					
Z	A	c	$\epsilon_{\max}$	$\lambda_{\max}$	
H	0,3678	$2,420 \times 10^{-4}$	1520	258	
NMe <sub>3</sub> <sup>+</sup> MeSO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	0,3010	$2,791 \times 10^{-4}$	1078	260	

Na tabela 2.2 são apresentados dados de absorvidade molar existentes na literatura, para um confronto com os dados obtidos. Como se pode verificar existem divergências de autor para autor tanto nos valores de  $\lambda_{\max}$  como nos de  $\log \epsilon_{\max}$ . No entanto, as variações maiores são aquelas que se obtém quando se muda o solvente. Os nossos valores são razoavelmente concordantes com os dados da literatura, diferindo apenas na segunda casa decimal. Essa imprecisão é inerente à espectroscopia de absorção no ultravioleta, devido à má definição do máximo de absorção pelo formato arredondado das bandas.

Na Tabela 2.3 são apresentados os dados das mesmas grandezas da Tabela 2.1, para os N,N-dimetilcarbamatos de 5-N',N'-dimetilaminofenila 2-substituídos. Como não existem dados para estes compostos na literatura, poderíamos procurar correlacionar a variação do comprimento de onda do máximo de absorção ( $\lambda_{\max}$ ) com a variação do substituinte, para estes compostos, com as variações correspondentes em benzenos monossubstituídos.

Entretanto, os espectros dos carbamatos, em geral, apresentam uma banda bem definida em comprimento de onda próximo a 240 nm e outras bandas ou inflexões em comprimento de ondas maiores. Assim, por exemplo, no caso do N,N-dimetilcarbamato de 2-metóxi-5-N',N'-dimetilaminofenila é possível identificar as bandas em 242, 274 e 294 nm (Figura 2.1).

Tabela 2.2. Dados de Absortividade Molar ( $\epsilon_{\max}$ ) em um dado Comprimento de Onda ( $\lambda_{\max}$ ), para Alguns Compostos de Referência em Solução Aquosa.

$\phi - Z$

Z	$\lambda_{\max}$	$\log \epsilon_{\max}^a$	$\lambda_{\max}$	$\log \epsilon_{\max}^b$	$\lambda_{\max}$	$\log \epsilon_{\max}^c$
H	254	2,33	254 <sup>d</sup>	2,40	254	2,31
OH	268	3,10	270	3,18	270	3,16
OMe	268	3,14	271 <sup>e</sup>	3,34	269	3,17
NH <sub>2</sub>	278	3,10	281	3,15	280	3,16
NMe <sub>2</sub>	242	4,05	260 <sup>f</sup>	4,21	251 <sup>g</sup>	4,19

$m - \phi\text{OC(O)NMe}_2, Z$

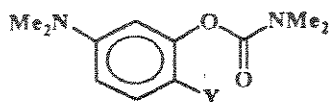
Z	$\lambda_{\max}$	$\log \epsilon_{\max}^a$	$\lambda_{\max}^h$	$\log \epsilon_{\max}$
H	258	3,18	—	—
NMe <sub>3</sub> <sup>+</sup> MeSO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	260	3,03	260	—

<sup>a</sup>Dados deste trabalho, <sup>b</sup>Dados da Ref.66, <sup>c</sup>Dados da Ref.67.

<sup>d</sup>Em n-hexano, <sup>e</sup>Em isoctano, <sup>f</sup>Z=NEt<sub>2</sub>, em n-heptano, <sup>g</sup>Dado da

Ref.68, <sup>h</sup>Dados da Ref.69.

Tabela 2.3. Dados de Absorbância, de Concentração Molar e Absortividade Molar dos N,N-Dimetilcarbamatos de 5-N',N'-Dimetilaminofenila 2-Substituídos, em Soluções Aquosas.



Y	A	c	$\lambda_{\max}$	$\epsilon_{\max}$
H	0,7528	$6,721 \times 10^{-5}$	248	11200
Me	0,5692	$5,400 \times 10^{-5}$	242	10540
Cl	0,2881	$2,663 \times 10^{-5}$	254	10820
Br				
I	0,3662	$2,529 \times 10^{-5}$	252	14480
MeO	0,4517	$3,696 \times 10^{-5}$	242	12220
NO <sub>2</sub>	0,4870	$4,581 \times 10^{-5}$	234	10630
Ac	0,1844	$1,299 \times 10^{-5}$	246	14200



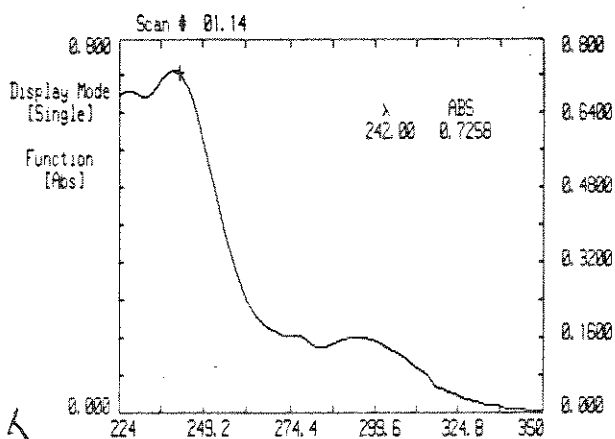
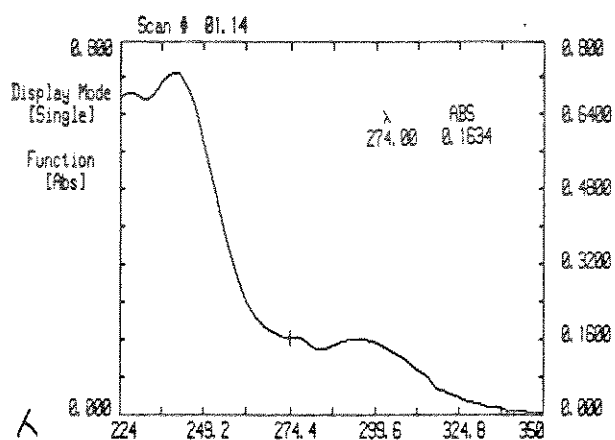
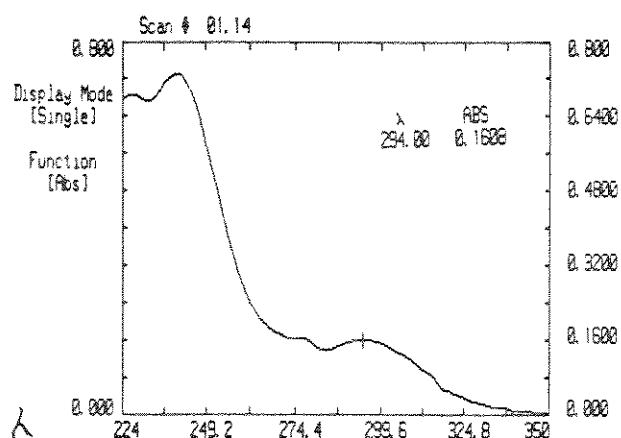


Figura 2.1. Espectro no ultravioleta do N,N-dimetilcarbamatato de 2-metóxi-5-N',N'-dimetilaminofenila, com a indicação dos máximos de absorção.

Assim para que fosse possível uma análise do efeito do substituinte precisaríamos comparar o seu efeito na mesma transição, para todos os compostos.

Por outro lado, os carbamatos apresentam três substituintes no anel aromático: o grupo N,N-dimetilcarbamoiloxi, o grupo N,N-dimetilamino e um substituinte variável (H, Me, Cl, Br, I, OMe, NO<sub>2</sub> e Ac). Sabe-se, que estes substituintes devem interagir entre si, alterando significativamente o efeito de cada um deles, conforme foi verificado pela não aditividade dos efeitos dos substituintes nos dados de deslocamentos químicos de Carbono-13 para os átomos de carbono do anel aromático.<sup>64</sup>

Dados de ultravioleta de benzenos p-dissubstituídos, mostram que a introdução de mesmos substituintes em um benzeno monossubstituído provocam efeitos diversos.<sup>67</sup> Assim, a introdução de um grupo COOH no clorobenzeno ( $\lambda_{\max}$  263,5 nm) provoca um deslocamento hipsocrômico do  $\lambda_{\max}$  para 241 nm, enquanto um grupo NO<sub>2</sub> provoca um deslocamento batocrômico para 280 nm. Já a introdução dos mesmos substituintes no nitrobenzeno ( $\lambda_{\max}$  268,5 nm) praticamente não induz deslocamentos significativos. No caso do ácido p-nitrobenzóico tem-se um  $\lambda_{\max}$  de 264,5 nm e do p-dinitrobenzeno de 266 nm.<sup>67</sup>

Em face dessas dificuldades, achamos totalmente inoportuno procurar qualquer correlação entre as duas séries de compostos, que se encontrada, seria meramente acidental.

### 3. Determinação dos Coeficientes de Partição

#### 3.1. Resultados Experimentais

##### 3.1.1. Compostos de Referência

Foram utilizados como compostos de referência o benzeno, fenol, anisol, anilina e N,N-dimetilanilina, com a finalidade de ajustar as condições para as medidas de coeficientes de partição e ao mesmo tempo verificar a reprodutibilidade dos dados da literatura nas condições em que estavam sendo realizados as medidas em nosso laboratório.

Esses compostos foram escolhidos como compostos de referência pela sua simplicidade e estabilidade, por apresentarem substituintes idênticos aos presentes nos compostos a serem estudados (anisol e dimetilanilina) e por existirem valores de coeficientes de partição confiáveis na literatura.<sup>15</sup>

O coeficiente de partição do N,N-dimetilcarbamato de fenila foi também determinado para se ter o valor da constante hidrofóbica do grupo N,N-dimetilcarbamoiloxi ( $\Pi_{\text{OCONMe}_2}$ ), necessária para o cálculo dos coeficientes de partição dos compostos estudados, pelo método da aditividade.

Os valores obtidos, a partir das medidas de concentração na fase aquosa após a partição, estão apresentados na Tabela 3.1, que inclui dados experimentais da literatura para fins de comparação.

Tabela 3.1. Valores de log P Experimentais, Obtidos e da Literatura, para Alguns Compostos de Referência no Sistema n-Octanol/Água.

Composto	log P <sub>exp.</sub>	log P <sub>lit.</sub> <sup>a</sup>
φH	—	2,13
φOH	1,490	1,46
φOMe	2,045	2,11
φNH <sub>2</sub>	0,870	0,90
φNMe <sub>2</sub>	2,382	2,31
φOC(O)NMe <sub>2</sub>	1,580	—
Metilsulfato de Neostigmina	0,536	—

<sup>a</sup>Dados da Ref.13.

Não foi incluído o dado para o benzeno, devido à falta de reprodutibilidade das várias medidas realizadas, provavelmente devido à sua baixa solubilidade, alta pressão de vapor, etc.

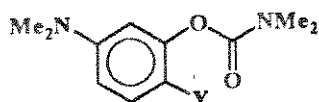
Para os demais compostos de referência obteve-se uma boa concordância com os dados da literatura.<sup>13</sup> Deve-se salientar que as divergências entre os dados de literatura obtidos por diferentes autores são, em geral, iguais ou maiores do que as observadas entre os dois conjuntos da Tabela 3.1. Assim no caso do fenol se tem, na literatura,<sup>15</sup> os valores de 1,46 e 1,48, do

anisol de 2,11 e 2,04, da anilina 0,90 e 0,98 e da N,N-dimetilanilina de 2,31 e 2,62. Os dados da literatura da Tabela 3.1 são dos mesmos autores e de um mesmo trabalho<sup>19</sup> (ou seja, nas mesmas condições).

### 3.1.2. N,N-Dimetilcarbamatos de 5-N',N'-Dimetilaminofenila 2-Substituídos.

Os valores obtidos, a partir das medidas de concentração na fase aquosa após a partição, estão apresentados na Tabela 3.2. Não foram incluídos dados da literatura, pois os carbamatos estudados são compostos inéditos.

Tabela 3.2. Valores de log P Experimentais para os N,N-Dimetilcarbamatos de 5-N',N'-Dimetilaminofenila 2-Substituídos, no Sistema n-Octanol/Água.



Y	log P <sub>exp</sub>
H	1,642
Me	1,901
Cl	2,063
Br	—
I	2,396
OMe	1,153
NO <sub>2</sub>	1,749
Ac	1,370

### 3.2. Cálculo Empírico dos Coeficientes de Partição

Foram calculados os coeficientes de partição dos compostos, que tiveram os seus valores correspondentes determinados experimentalmente. Estes cálculos foram efetuados pelos dois métodos discutidos no Capítulo 2 (Parte I), para avaliar o quanto eles reproduzem os dados experimentais e as dificuldades no uso de cada um deles.

#### 3.2.1. Método do Fragmento

##### I. Benzeno

Embora não exista interesse na determinação experimental do coeficiente de partição, o cálculo do seu coeficiente de partição ilustra algumas das dificuldades do método.

(a) Considera-se primeiro a construção do anel saturado e depois acrescenta-se as duplas ligações (sem a eliminação dos hidrogênios!).

$$\log P = 6 f_{\text{CH}_2} + (6-1)F_{\text{D}} + 3F_{\text{D}}^{\phi}$$

$$\log P = 6 \times 0,66 + 5 \times (-0,09) + 3(-0,42)$$

$$\log P = 3,96 - 0,45 - 1,26$$

$$\log P = \underline{2,25}$$

(b) Considera-se o valor experimental do  $\log P$  do cicloexano.

$$\log P = \log P_{C_6H_{12}} + 3F_{\text{C}}^{\ominus}$$

$$\log P = 3,44 + 3(-0,42)$$

$$\log P = \underline{2,18}$$

Confronto com o valor experimental:

$$\log P_{\text{calc}} = 2,25 \text{ (método a)}$$

$$\log P_{\text{calc}} = 2,18 \text{ (método b)}$$

$$\log P_{\text{exp}} = 2,13 \text{ (Ref. 13)}$$

## II. Compostos Aromáticos Monossustituídos

Determina-se primeiro o valor de  $f_{C_6H_5}$  como um todo:

$$f_{C_6H_5} = \log P_{C_6H_6} - f_H$$

$$f_{C_6H_5} = 2,13 - 0,23$$

$$f_{C_6H_5} = 1,90$$

## 1. Fenol



$$\log P_{\text{calc}} = f_{\text{C}_6\text{H}_5} + f_{\text{OH}}$$

$$\log P_{\text{calc}} = 1,90 + (-0,44)$$

$$\log P_{\text{calc}} = \underline{1,46}$$

$$\log P_{\text{exp}} = \underline{1,49} \text{ (deste trabalho)}$$

$$\log P_{\text{exp}} = \underline{1,46} \text{ (Ref. 13)}$$

## 2. Anilina



$$\log P_{\text{calc}} = f_{\text{C}_6\text{H}_5} + f_{\text{NH}_2}$$

$$\log P_{\text{calc}} = 1,90 + (-1,00)$$

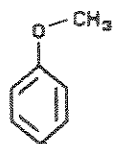
$$\log P_{\text{calc}} = \underline{0,90}$$

$$\log P_{\text{exp}} = \underline{0,87} \text{ deste trabalho)}$$

$$\log P_{\text{exp}} = \underline{0,90} \text{ (Ref. 13)}$$

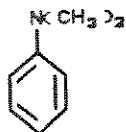


### 3. Anisol



$$\begin{aligned}\log P_{\text{calc}} &= f_{\text{C}_6\text{H}_5} + f_{\text{O}}^{\ominus} + f_{\text{CH}_3} + (2-1)F_b \\ \log P_{\text{calc}} &= 1,90 + (-0,61) + 0,89 + (-0,12) \\ \log P_{\text{calc}} &= \underline{2,06} \\ \log P_{\text{exp}} &= \underline{2,04} \text{ (deste trabalho)} \\ \log P_{\text{exp}} &= \underline{2,11} \text{ (Ref. 13)}\end{aligned}$$

### 4. N,N-Dimetilanilina



$$\begin{aligned}\log P_{\text{calc}} &= f_{\text{C}_6\text{H}_5} + f_{\text{N}}^{\ominus} + 2f_{\text{CH}_3} + (3-1)F_b \\ \log P_{\text{calc}} &= 1,90 + (-0,93) + (2 \times 0,89) + [2 \times (-0,12)] \\ \log P_{\text{calc}} &= 1,90 - 0,93 + 1,78 - 0,24 \\ \log P_{\text{calc}} &= \underline{2,51} \\ \log P_{\text{exp}} &= \underline{2,38} \text{ (deste trabalho)} \\ \log P_{\text{exp}} &= \underline{2,31} \text{ (Ref. 13)}\end{aligned}$$

O valor calculado pode ser melhorado utilizando-se o fator

de ligação específico para aminas terciárias ( $F_{bYN} = -0,20$ ) aos invés do fator de ligação usual ( $F_b = -0,12$ ).

Portanto:

$$\log P_{\text{calc}} = f_{C_6H_5} + f_{\phi}^N + 2f_{CH_3} + (3-1)F_{bYN}$$

$$\log P_{\text{calc}} = 1,90 + (-0,93) + 2 \times 0,89 + [2 \times (-0,20)]$$

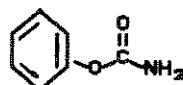
$$\log P_{\text{calc}} = 1,90 - 0,93 + 1,78 - 0,40$$

$$\log P_{\text{calc}} = \underline{2,35}$$

$$\log P_{\text{exp}} = \underline{2,38} \text{ (deste trabalho)}$$

$$\log P_{\text{exp}} = \underline{2,31} \text{ (Ref. 13)}$$

#### 5. Carbamato de O-fenila



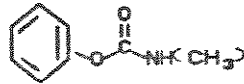
$$\log P_{\text{calc}} = f_{C_6H_5} + f_{\phi}^{OCONH_2}$$

$$\log P_{\text{calc}} = 1,90 - 0,82$$

$$\log P_{\text{calc}} = \underline{1,08}$$

$$\log P_{\text{exp}} = \underline{1,08} \text{ (Ref. 70)}$$

6. N-Metilcarbamato de O-fenila



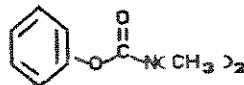
$$\log P_{\text{calc}} = f_{\text{C}_6\text{H}_5} + f_{\text{OCONH}}^{\phi} + f_{\text{CH}_3} + (2-1)F_{\text{bYN}}$$

$$\log P_{\text{calc}} = 1,90 - 1,46 + 0,89 - 0,20$$

$$\log P_{\text{calc}} = \underline{1,13}$$

$$\log P_{\text{exp}} = \underline{1,16} \text{ (Ref. 15)}$$

7. N,N-Dimetilcarbamato de fenila



$$(a) \log P_{\text{calc}} = f_{\text{C}_6\text{H}_5} + f_{\text{OCONMe}_2}^{\phi}$$

$$(b) \log P_{\text{calc}} = f_{\text{C}_6\text{H}_5} + f_{\text{OCON}}^{\phi} + 2f_{\text{CH}_3} + (3-1)F_{\text{bYN}}$$

Aqui começam a aparecer as dificuldades do método, pois não se dispõe de dados nem para  $f_{\text{OCONMe}_2}^{\phi}$  (método a) e nem para  $f_{\text{OCON}}^{\phi}$  (método b).

Uma saída possível seria considerar o dimetilcarbamato (DMC)

como derivado do monometilcarbamato (MMC), com a inserção de um  $\text{CH}_2$  entre o N e o H.

$$\begin{aligned} \text{(c) } \log P_{\text{calc}} &= \log P_{\text{MMC}} + f_{\text{CH}_2} + F_{\text{bYN}} \\ \log P_{\text{calc}} &= 1,16 + 0,66 - 0,20 \\ \log P_{\text{calc}} &= \underline{1,62} \\ \log P_{\text{exp}} &= \underline{1,58} \quad (\text{deste trabalho}) \end{aligned}$$

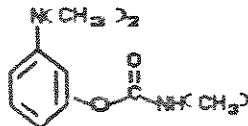
Pode-se concluir dos exemplos acima, que no caso desses compostos aromáticos monossustituídos, para os quais se dispõe de dados dos fragmentos e dos fatores de ligação, a concordância entre os dados experimentais e os calculados é muito boa.

Entretanto quando não existem dados específicos de alguns fragmentos, estes não podem ser satisfatoriamente obtidos pela soma de dois ou mais outros fragmentos, que é o caso do dimetilaminocarbamoiloxi [ $(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{C}(\text{O})\text{O}$ ], que não pode ser obtido da soma de  $(\text{CH}_3)\text{HN}-\text{C}(\text{O})-\text{O} + \text{CH}_3$  (ou  $\text{CH}_2$ ).

### III. Compostos Aromáticos m-Dissustituídos

Como se dispunha de dados de literatura para os N-metilcarbamatos, iniciou-se o cálculo com este tipo de compostos.

1. N-Metilcarbamato de-3-N',N'-Dimetilaminofenila



$$(a) \log P_{\text{calc}} = f_{\text{C}_6\text{H}_4} + f_{\text{OCONH}}^{\phi} + f_{\text{CH}_3} + (2-1)F_{\text{bYN}} \\ + f_{\text{N}}^{\phi} + 2f_{\text{CH}_3} + (3-2)F_{\text{bYN}}$$

$$\log P_{\text{calc}} = 1,67 + (-1,46) + 0,89 + (-0,20) \\ + (-0,93) + 2 \times 0,89 + [2 \times (-0,20)]$$

$$\log P_{\text{calc}} = \underline{1,35}$$

$$\log P_{\text{exp}} = \underline{1,43} \quad (\text{Ref. 54})$$

$$(b) \log P_{\text{calc}} = \log P_{\text{MMC}} + f_{\text{N}} + 2f_{\text{CH}_3}^{\phi} + (3-2)F_{\text{bYN}} - f_{\text{H}}$$

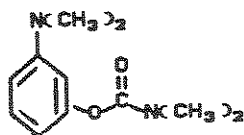
$$\log P_{\text{calc}} = 1,16 + (-0,93) + 2 \times 0,89 \\ + [2 \times (-0,20)] - 0,23$$

$$\log P_{\text{calc}} = \underline{1,38}$$

$$\log P_{\text{exp}} = \underline{1,43} \quad (\text{Ref. 54})$$

A melhor concordância com o valor obtido pelo método b se deve ao uso de um valor experimental para parte da molécula, diminuindo o erro referente a essa parte ( $\log P_{\text{calc}}^{\text{MMC}} = 1,13$ ;  $\log P_{\text{exp}}^{\text{MMC}} = 1,16$ )

## 2. N,N-Dimetilcarbamato de 3-N,N'-Dimetilaminofenila



Procedendo de maneira análoga ao caso do composto II.7 (N,N-dimetilcarbamato de fenila), utilizando o valor de  $\log P_{\text{exp}}$  do composto III.1 ( $\log P_{\text{m-DAMC}}$ ).

$$\log P_{\text{calc}} = \log P_{\text{m-DAMC}} + f_{\text{CH}_2} + F_{\text{BYN}}$$

$$\log P_{\text{calc}} = 1,43 + 0,66 - 0,20$$

$$\log P_{\text{calc}} = \underline{1,89}$$

$$\log P_{\text{exp}} = \underline{1,64} \quad (\text{deste trabalho})$$

Novamente se tem um valor calculado apenas razoável, devido às mesmas dificuldades já levantadas no caso do composto do item II.7, o dimetilcarbamato não substituído.

## IV. Compostos Aromáticos 1,2,4-Trissubstituídos

O insucesso ou a falta de exatidão nos valores calculados para os dimetilcarbamatos (itens II.7 e III.2), a ausência de dados de  $F_{\text{PS}}^{\phi}$ , que seria o fator de correção para sistemas m-dissubstituídos, nos faz supor que a introdução de um terceiro

substituente deva conduzir a valores mais divergentes.

Por outro lado, o método do fragmento na forma como foi utilizado no item II.7 (métodos a e c) se encontra mais próximo do método da constante  $\Pi$  do que do método do fragmento em si.

Dessa forma, esse método foi considerado inadequado para o cálculo dos compostos aromáticos 1,2,4-trissubstituídos estudados neste trabalho, sendo, portanto, abandonado.

### 3.2.2. Método da Constante Hidrofóbica- $\Pi$

Como já foi mencionado na Parte I desta tese, a constante hidrofóbica de um substituinte X,  $\Pi_X$ , é definida como:

$$\Pi_X = \log P_X - \log P_H$$

Assim pode-se determinar um conjunto de valores de  $\Pi_X$ , para o sistema n-octanol/água, a partir de dados experimentais de  $\log P$  de benzenos monossubstituídos (Tabela 3.2.1).

**Tabela 3.2.1.** Constante hidrofóbica  $\Pi_X$  para o sistema n-octanol/água.<sup>a</sup>

X	$\Pi_X$	X	$\Pi_X$	X	$\Pi$
H	0,00	CH <sub>3</sub>	0,56	Ac	-0,55
F	0,14	OCH <sub>3</sub>	-0,02	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	0,18
Cl	0,71	SCH <sub>3</sub>	0,61	NHCH <sub>3</sub>	-0,47
Br	0,86	NO <sub>2</sub>	-0,28	CONH <sub>2</sub>	-1,05
I	1,12	NH <sub>2</sub>	-1,23	CONHCH <sub>3</sub>	-0,97
OH	-0,67	<sup>+</sup> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> Br <sup>-</sup>	4,20	CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-0,55 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>  $\log P_{\phi H} = 2,13$ . <sup>b</sup> Deste trabalho.

No caso de benzenos di- ou polissubstituídos deve-se considerar também termos de interação entre cada par de substituintes ( $\Delta\Pi_{XY}$ ).<sup>1a</sup> Assim o cálculo do  $\log P$  de  $XC_6H_4Y$  é feito segundo:

$$\log P_{XC_6H_4Y} = \log P_{\phi H} + \Pi_X + \Pi_Y + \Delta\Pi_{XY}$$

### I. Benzeno

é o próprio valor da referência:

$$\log P_{\phi H} = 2,13$$



## II. Compostos aromáticos monossustituídos

### 1. Fenol

$$\log P_{\text{calc}} = \log P_{\phi\text{H}} + \Pi_{\text{OH}}$$

$$\log P_{\text{calc}} = 2,13 + (-0,67)$$

$$\log P_{\text{calc}} = \underline{1,46}$$

$$\log P_{\text{exp}} = \underline{1,49} \quad (\text{deste trabalho})$$

$$\log P_{\text{exp}} = \underline{1,46} \quad (\text{Ref. 13})$$

A perfeita concordância obtida para o fenol é óbvia e esperada uma vez que a constante hidrofóbica  $\Pi_X$  é obtida de:

$$\Pi_X = \log P_X - \log P_H$$

e o cálculo de  $\log P_X$  é feito por uma simples transposição dos termos dessa equação, segundo:

$$\log P_X = \log P_H + \Pi_X$$

e portanto o cálculo para os monossustituídos é matematicamente redundante.

Assim para os demais compostos monossustituídos os valores de  $\log P_{\text{calc}}$  são idênticos aos experimentais.

### 2. Anilina

$$\log P = 0,90$$

3. Anisol

$$\log P = 2,11$$

4. N,N-Dimetilanilina

$$\log P = 2,31$$

5. Carbamato de O-fenila

$$\log P = 1,08$$

6. N-Metilcarbamato de O-fenila

$$\log P = 1,16$$

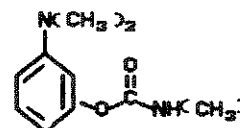
7. N,N-Dimetilcarbamato de fenila

$$\log P = 1,58$$

III. Compostos Aromáticos m-Dissubstituídos

1. N-Metilcarbamato de 3-N',N'-Dimetilaminofenila

$$\log P_{\text{calc}} = \log P_{\phi} + \Pi_{\text{NMe}_2} + \Pi_{\text{OCONHMe}} + \\ + \Delta\Pi_{\text{NMe}_2, \text{OCONHMe}} (*)$$



$$\log P_{\text{calc}} = 2,13 + 0,18 + (-0,97) + 0,09$$

$$\log P_{\text{calc}} = \underline{1,43}$$

$$\log P_{\text{exp}} = \underline{1,43} \quad (\text{Ref. 54})$$

(\*) Ver Tabela 3.2.2.

Tabela 3.2.2. Termos de Interação ( $\Delta\Pi_{XY}$ ) para Pares de Substituintes (X,Y).

X = NMC <sup>a</sup>		X = NH <sub>2</sub> <sup>b</sup>	
H	0,00	H	0,00
o-Me	-0,25	p-Me	-0,07
o-Cl	-0,22	p-Cl	0,22
o-Br	-0,24	p-Br	0,50
o-I	-0,32	p-I	1,32
o-MeO	-0,33	p-MeO	0,07
o-NO <sub>2</sub>	+0,14	p-NO <sub>2</sub>	0,77
o-Ac	-	p-Ac	-
m-NMe <sub>2</sub>	-0,09		

<sup>a</sup> NMC = N-Metilcarbamato; dados da Ref. 54.

<sup>b</sup> Dados da Ref. 15.

A identidade dos valores calculado e experimental é também óbvia no caso dos compostos dissustituídos, pois o termo de interação, introduzido por Hansch e Col. 13, tem a finalidade de corrigir o valor calculado para que ele se iguale ao experimental. Assim, o cálculo de log P para estes compostos também é matematicamente redundante.

2. N,N-Dimetilcarbamato de 3-N,N'-Dimetilaminofenila

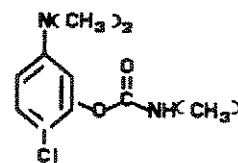
$$\log P = 1,64$$

#### IV. Compostos Aromáticos 1,2,4-Trissubstituídos

Enquanto o método do fragmento cresce em complexidade com o aumento do número de substituintes, o método da constante hidrofóbica praticamente mantém a mesma simplicidade e cresce em utilidade, uma vez que para cada novo substituinte o fator importante é a constante desse substituinte. Os demais fatores, os termos de interação, são em geral pouco significativos e mesmo sem considerá-los se chega a estimar a ordem de grandeza do coeficiente de partição.

São apresentados a seguir dois exemplos de compostos trissubstituídos: um monometilcarbamato, para o qual se dispõe de dados para todos os parâmetros (com exceção de um, o valor de  $\Delta\Pi_{Cl, NMe_2}$ ) e um dimetilcarbamato, como exemplo dos compostos estudados.

##### 1. N-Metilcarbamato de 2-Cloro-5-N',N'-dimetilamino-fenila



$$\log P_{calc} = \log P_{\phi H} + \Pi_{Cl} + \Pi_{NMe_2} + \Pi_{OCONHMe} + \\ + \Delta\Pi_{Cl, NMe_2} + \Delta\Pi_{Cl, OCONHMe} + \Delta\Pi_{NMe_2, OCONHMe}$$

$$\log P_{calc} = 2,13 + 0,71 + 0,18 + (-0,97) + \Delta\Pi_{Cl, NMe_2} - \\ - 0,22 + 0,09$$

Como não se dispõe do dado de  $\Delta\Pi_{Cl, NMe_2}$ , que seria obtido da

p-cloro-N,N-dimetilanilina procura-se estimá-lo por analogia, a partir dos dados da p-cloroanilina.<sup>15</sup>



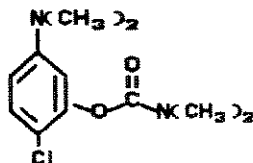
Assim, a partir do log P da p-cloroanilina (1,83) se obtém o termo de interação  $\Delta\Pi_{\text{NH}_2, \text{Cl}}$ , conforme o cálculo a seguir.

$$\begin{aligned} \log P &= \log P_{\phi\text{H}} + \Pi_{\text{NH}_2} + \Pi_{\text{Cl}} + \Delta\Pi_{\text{NH}_2, \text{Cl}} \\ 1,83 &= 2,13 + (-1,23) + 0,71 + \Delta\Pi_{\text{NH}_2, \text{Cl}} \\ \Delta\Pi_{\text{NH}_2, \text{Cl}} &= 0,22 \end{aligned}$$

Utilizando esse valor como sendo próximo do valor de  $\Delta\Pi_{\text{Cl}, \text{NMe}_2}$ , temos:

$$\begin{aligned} \log P_{\text{calc}} &= 2,13 + 0,71 + 0,18 + (-0,97) + \\ &\quad + 0,22 - 0,22 + 0,09 \\ \log P_{\text{calc}} &= \underline{2,14} \end{aligned}$$

2. N,N-Dimetilcarbamato de 2-Cloro-5-N',N'-Dimetilamino fenila



$$\log P_{\text{calc}} = \log P_{\phi\text{H}} + \Pi_{\text{Cl}} + \Pi_{\text{NMe}_2} + \Pi_{\text{OCONMe}_2} + \\ + \Delta\Pi_{\text{Cl,NMe}_2} + \Delta\Pi_{\text{Cl,OCONMe}_2} + \Delta\Pi_{\text{NMe}_2,\text{OCONMe}_2}$$

Na equação acima dois termos são desconhecidos:  $\Delta\Pi_{\text{Cl,NMe}_2}$  e  $\Delta\Pi_{\text{Cl,OCONMe}_2}$ .

O terceiro termo de interação ( $\Delta\Pi_{\text{NMe}_2,\text{OCONMe}_2}$ ) foi obtido do valor experimental descrito nesta tese (item III.2), de maneira análoga ao descrito acima para  $\Delta\Pi_{\text{NH}_2,\text{Cl}}$ , ou seja:

$$\log P = \log P_{\phi\text{H}} + \Pi_{\text{NMe}_2} + \Pi_{\text{OCONMe}_2} + \Delta\Pi_{\text{NMe}_2,\text{OCONMe}_2}$$

$$1,64 = 2,13 + 0,18 - 0,55 + \Delta\Pi_{\text{NMe}_2,\text{OCONMe}_2}$$

$$\Delta\Pi_{\text{NMe}_2,\text{OCONMe}_2} = -0,12$$

Os dois termos desconhecidos foram obtidos novamente por analogia admitindo que:

$$\Delta\Pi_{\text{Cl,NMe}_2} \sim \Delta\Pi_{\text{Cl,NH}_2}$$

$$\Delta\Pi_{\text{Cl,OCONMe}_2} \sim \Delta\Pi_{\text{Cl,OCONHMe}}$$

Retornando à equação para o cálculo de log P, teremos:

$$\log P_{\text{calc}} = 2,13 + 0,71 - 1,23 + 0,22 - 0,22 + 0,74$$

$$\log P_{\text{calc}} = \underline{2,35}$$

$$\log P_{\text{exp}} = \underline{2,06} \quad (\text{deste trabalho})$$

3. N,N-Dimetilcarbamatos de 5-N',N'-Dimetilaminofenila  
2-Substituídos.

Seguindo o procedimento descrito no item anterior e fazendo as mesmas aproximações, devido à falta de dados dos termos de interação, obtém-se os valores calculados para toda a série dos carbamatos estudados, os quais são apresentados na Tabela 3.2.4. (v.p.109). Os termos de interação (Tabela 3.2.2) foram obtidos a partir de dados de log P da literatura.

### 3.3. Análise dos Resultados

Inicialmente foram determinados também os valores para a constante hidrofóbica relativa, de grande interesse não só para a comparação com outras séries de compostos, como para a utilização dos resultados em correlações do tipo "QSAR". No caso dos compostos estudados, essa constante  $\Pi_Y^{DMC}$  foi obtida da seguinte maneira:

$$\Pi_Y^{DMC} = \log P_{Y-DMC} - \log P_{H-DMC}$$

onde  $\log P_{Y-DMC}$  é o valor de  $\log P$  para o composto 2-substituído e  $\log P_{H-DMC}$  para o carbamato não substituído.

A principal vantagem desta constante hidrofóbica relativa é que ela é um parâmetro direto do substituinte em relação ao hidrogênio, no próprio sistema estudado, por mais complexo que ele possa ser. Além disso, é um parâmetro empírico, ou seja obtido diretamente de valores experimentais, não envolvendo aproximações de cálculo na sua determinação. Finalmente é um parâmetro do mesmo tipo que os demais utilizados em físico-química orgânica e portanto mais adequado ao estudo das correlações lineares e multilíneas do tipo "QSAR".

Os valores da constante hidrofóbica relativa para os sistemas estudados foram também incluídos na Tabela 3.2.3, que apresenta na última coluna os dados de  $\Pi_Y^{NMC}$ , existentes na literatura,<sup>54</sup> para os N-metilcarbamatos de fenila 2-substituídos, para fins de comparação. Convém enfatizar, que estes últimos são



compostos aromáticos 1,2-dissubstituídos, que não contêm o grupo N,N-dimetilamino no carbono 5 do anel aromático.

Apesar dessa diferença estrutural é interessante notar que os valores das constantes hidrofóbicas relativas se correlacionam entre si ( $r = 0,947$ ) (Equação 3.1).

$$\pi_Y^{\text{DMC}} = 0,9350 \pi_Y^{\text{NMC}} + 0,0044 \quad (3.1)$$

A partir dessa correlação e do valor  $\pi_{\text{Br}}^{\text{NMC}}$  (Tabela 3.2.3) pode-se estimar o valor de  $\pi_{\text{Br}}^{\text{DMC}}$  como 0,58 e conseqüentemente o valor de  $\log P$  para o bromoderivado como sendo próximo de 2,22.

A correlação referente à Equação 3.1 é apresentada na Figura 3.1.

**Tabela 3.2.3.** Valores de  $\log P$  Experimentais para os N,N-Dimetilcarbamatos de 5-N',N-Dimetilaminofenila 2-Substituídos e das Constantes Hidrofóbicas Relativas  $\pi_Y^{\text{DMC}}$  (para esta série) e  $\pi_Y^{\text{NMC}}$  (para os N-Metilcarbamatos de fenila 2-Substituídos).

Substituinte	$\log P_{\text{exp}}^a$	$\pi_Y^{\text{DMC}}$	$\pi_Y^{\text{NMC}}^b$
H	1,64	0,00	0,00
Me	1,90	0,26	0,31
Cl	2,06	0,42	0,49
Br	—	—	0,62
I	2,40	0,76	0,80
MeO	1,15	-0,49	-0,35
NO <sub>2</sub>	1,75	0,11	-0,14
Ac	1,37	-0,27	—

<sup>a</sup> Dados deste trabalho.

<sup>b</sup> Dados da Ref. 54.

Na Tabela 3.2.4 são apresentados os valores calculados, pelo método da aditividade da constante hidrofóbica  $\Pi$ , dos coeficientes de partição dos carbamatos estudados neste trabalho, bem como os correspondentes valores experimentais por nós determinados, pelo método de agitação-extração ("shake-flask").<sup>10</sup>

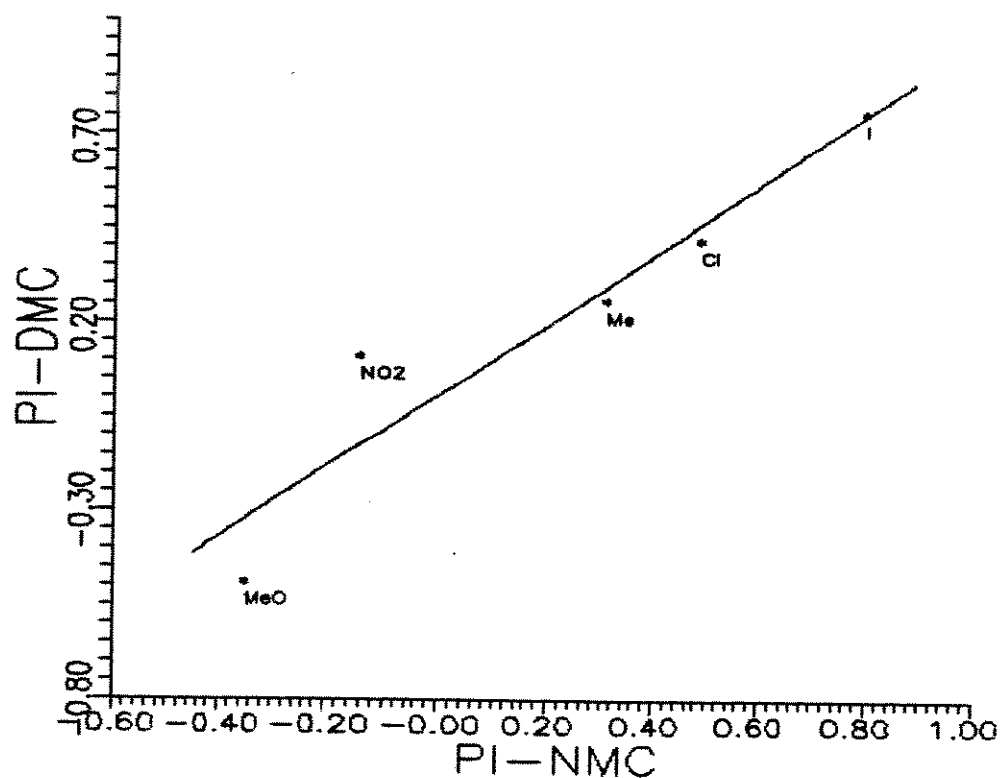
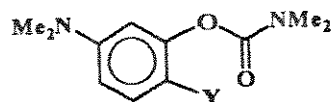


Figura 3.1. Correlação entre os valores das constantes hidrofóbicas  $\Pi_{\gamma}^{DMC}$  e  $\Pi_{\gamma}^{NMC}$ , para as duas séries de carbamatos ( $r = 0,947$ ).

Tabela 3.2.4. Valores Calculados<sup>a</sup> e Experimentais<sup>b</sup> dos Coeficientes de Partição dos N,N-Dimetilcarbamatos de 5-N'N'-Dimetilaminofenila 2-Substituídos.



Y	log P <sub>calc</sub>	log P <sub>exp</sub>
H	1,64	1,64
Me	1,88	1,90
Cl	2,35	2,06
Br	2,76	—
I	3,76	2,40
MeO	1,36	1,15
NO <sub>2</sub>	2,27	1,75
Ac	— <sup>c</sup>	1,37

<sup>a</sup> Método de aditividade de Π.

<sup>b</sup> Sistema n-octanol/água.

<sup>c</sup> Não há dados para os termos de interação.

O confronto entre as duas séries de valores da Tabela 3.2.4 (dados calculados e experimentais), acrescentando-se o valor previsto para o 2-bromoderivado, conduz a uma correlação razoável (r 0,889). (Equação 3.2; Figura 3.2).

$$\log P_{\text{exp}} = 0,4593 \log P_{\text{calc}} + 0,8232 \quad (3.2)$$

O coeficiente angular (0,4593) indica que os valores calculados são superestimados em relação aos experimentais. Este resultado permite concluir que provavelmente os termos de interação ( $\Delta\Pi_{XY}$ ), obtidos de compostos dissubstituídos, são exagerados quando aplicados a sistemas trissubstituídos. Em outras palavras, os termos de interação devem sofrer uma atenuação, quando se passa de sistemas dissubstituídos para sistemas trissubstituídos.

O confronto dos valores dos coeficientes de partição ( $\log P$ ), ou mais propriamente das constantes hidrofóbicas relativas  $\Pi_Y^{\text{DMC}}$ , com os demais dados referentes aos compostos estudados e com os parâmetros eletrônicos e estéricos dos substituintes, será apresentado na Seção 6 (Correlações Estrutura-Atividade) deste Capítulo.

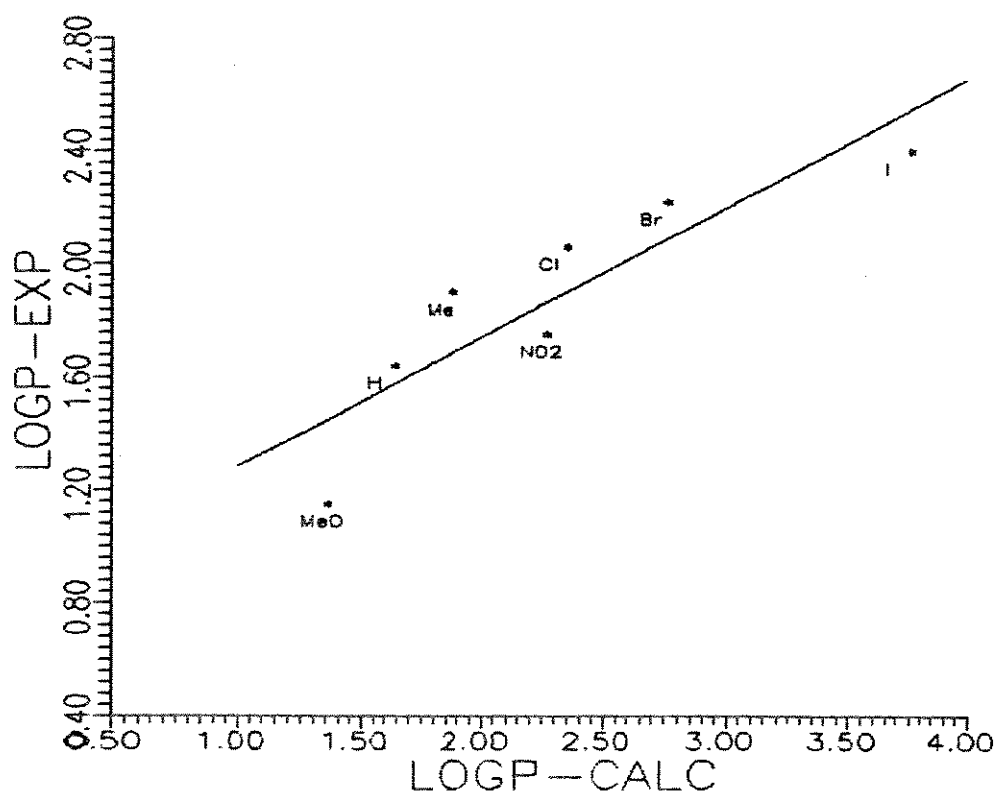


Figura 3.2. Correlação entre os valores de log P, experimentais e calculados, para os carbamatos estudados ( $r = 0,889$ ).

#### 4. Cálculos de Orbitais Moleculares

Os cálculos de orbitais moleculares realizados através do método semiempírico AM1,<sup>29</sup> forneceram os dados de geometria molecular, o calor de formação, o momento dipolar, o potencial de ionização e as densidades de carga líquida para cada um dos carbamatos estudados.

Os dados de entrada referentes à geometria inicial se encontram no Apêndice B. Parte desses dados foram provenientes de dados do laboratório<sup>71</sup> e os demais de Tabelas da literatura.<sup>29-72</sup>

Os resultados obtidos foram agrupados de forma seletiva, para uma melhor visualização do efeito do substituinte sendo apresentados nas seções correspondentes a seguir. Entretanto, o resumo dos resultados para cada composto é apresentado também no Apêndice B. Esse resumo é exemplificado pela Tabela 4.1, que contém os resultados para o carbamato não-substituído.

Outros dados mais completos, tais como coordenadas cartesianas, dipolos parciais, etc, apesar de obtidos, não serão apresentados neste Tese.

As tabelas de dados para cada compostos, na forma como foram emitidas pelo programa, se encontram também no Apêndice B.

Tabela 4.1. Resumo dos Resultados de Cálculos de Orbitais Moleculares para o  $N,N$ -Dimetilcarbamato de 3- $N',N'$ -Dimetilaminofenila.<sup>a</sup>

SUMMARY OF AM1 CALCULATION

VERSION 6.00

C11 H16 N2 O2

1-Mar-93

AM1 PRECISE  
Carbamato-H

HERBERTS TEST WAS SATISFIED IN BFGS  
SCF FIELD WAS ACHIEVED

HEAT OF FORMATION = -30.905123 KCAL  
ELECTRONIC ENERGY = -15706.885169 EV  
CORE-CORE REPULSION = 13024.585683 EV  
GRADIENT NORM = 5.049780  
DIPOLE = 2.07929 DEBYE  
NO. OF FILLED LEVELS = 41  
IONIZATION POTENTIAL = 8.260520 EV  
MOLECULAR WEIGHT = 208.260  
SCF CALCULATIONS = 5  
COMPUTATION TIME = 40.000 SECONDS

FINAL GEOMETRY OBTAINED  
AM1 PRECISE  
Carbamato-H

CHARGE

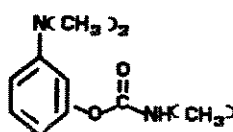
C	0.0000000	0	0.0000000	0	0.0000000	0	0	0	0	0.0991
C	1.4181350	1	0.0000000	0	0.0000000	0	1	0	0	-0.1970
C	1.3933400	1	119.216171	1	0.0000000	0	2	1	0	0.1082
C	1.4024487	1	122.736750	1	0.058278	1	3	2	1	-0.1788
C	1.3909664	1	117.533594	1	1.058602	1	4	3	2	-0.0838
C	1.3907658	1	121.432137	1	-0.700143	1	5	4	3	-0.2031
H	1.0998661	1	121.794083	1	-179.046636	1	2	1	6	0.1586
H	1.1011349	1	119.203491	1	179.360829	1	5	6	1	0.1317
H	1.0995518	1	120.742489	1	-178.858253	1	6	1	2	0.1337
N	1.4071656	1	120.429602	1	175.249896	1	1	2	3	-0.2588
C	1.4412815	1	117.119825	1	21.775186	1	10	1	2	-0.0911
H	1.1242530	1	112.386489	1	49.826820	1	11	10	1	0.0619
H	1.1215241	1	110.139878	1	171.120647	1	11	10	1	0.0834
H	1.1239679	1	108.773197	1	-70.422196	1	11	10	1	0.0925
C	1.4392431	1	117.637789	1	-14.868794	1	10	1	6	-0.0882
H	1.1237257	1	108.900548	1	64.296728	1	15	10	1	0.0865
H	1.1219434	1	109.563120	1	-177.507780	1	15	10	1	0.0852
H	1.1241279	1	112.679937	1	-56.382370	1	15	10	1	0.0582
H	1.0970021	1	120.499518	1	-179.821298	1	4	3	2	0.1459
O	1.3964673	1	122.105341	1	173.975551	1	3	2	1	-0.2335
C	1.3901626	1	118.626712	1	47.198364	1	20	3	2	0.3872
O	1.2388130	1	119.628966	1	8.092307	1	21	20	3	-0.3726
N	1.3927044	1	113.217085	1	-169.434826	1	21	20	3	-0.2891
C	1.4415384	1	117.159558	1	-163.091525	1	23	21	20	-0.0870
H	1.1227095	1	109.983458	1	-27.562884	1	24	23	21	0.1185
H	1.1235987	1	111.420872	1	93.553445	1	24	23	21	0.0655
H	1.1225059	1	108.161482	1	-146.848477	1	24	23	21	0.0868
C	1.4387942	1	119.811971	1	-12.052211	1	23	21	20	-0.0825
H	1.1222450	1	109.654621	1	42.266330	1	28	23	21	0.1097
H	1.1222545	1	108.467633	1	161.466590	1	28	23	21	0.0871
H	1.1237053	1	111.710098	1	-78.514899	1	28	23	21	0.0657

<sup>a</sup> O significado de cada coluna está explicado no texto do item 4.1.1, logo a seguir.

## 4.1. Geometria dos Compostos

### 4.1.1. Geometria do Carbamato Não-Substituído

Vamos considerar inicialmente de forma detalhada a geometria do carbamato não substituído (I).



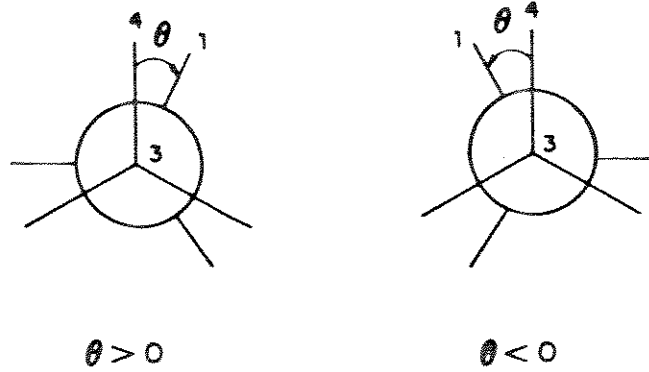
I

Os dados obtidos se encontram na Tabela 4.1.1. Nessa tabela a primeira coluna se refere ao tipo de átomo, a segunda à distância desse átomo e o anterior Å, a quarta ao ângulo das ligações envolvendo este átomo e os dois anteriores (graus), a sexta coluna ao ângulo diedro das ligações (graus) envolvendo este átomo e os átomos indicados nas colunas 8, 9 e 10. Os números das colunas 3, 5 e 7 são parâmetros que indicam a forma de cálculo escolhido (o não-interativo, 1 interativo).

O ângulo diedro é definido como positivo ou negativo conforme o Esquema 4.1.1.

Os átomos do carbamato não substituído foram numerados de acordo com o Esquema 4.1.2. Os esquemas com a numeração dos átomos dos demais carbamatos se encontram no item III do Apêndice B.



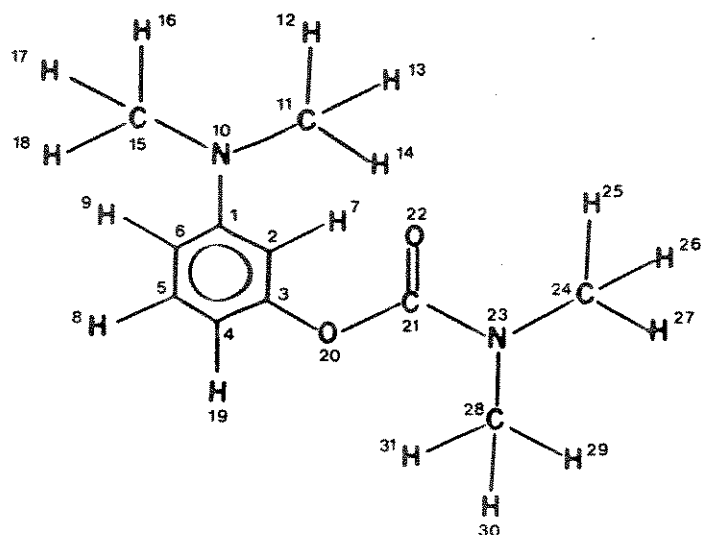


Esquema 4.1.1. Convenção para o sinal do ângulo diedro entre os átomos 1,2,3 e 4.

Tabela 4.1.1. Dados de Comprimentos de Ligações, Ângulos de Ligações e Ângulos Diedros para o N,N-dimetilcarbamato de 3(N,N'-Dimetil amino fenila.

Átomo <sup>a</sup>	L	AL	AD				
C	0.0000000	0	0.000000	0	0	0	0
C	1.4181363	1	0.000000	0	0	0	0
C	1.3933408	1	119.202468	1	0.000000	0	2
C	1.4026879	1	122.750453	1	0.057945	1	3
C	1.3909662	1	117.533465	1	1.058754	1	4
C	1.3907657	1	121.432100	1	-0.699983	1	5
H	1.0998666	1	121.794071	1	-179.046293	1	2
H	1.1011354	1	119.203470	1	179.361075	1	5
H	1.0995513	1	120.728786	1	-178.858335	1	6
N	1.4071664	1	120.429596	1	175.249518	1	1
C	1.4412830	1	117.119525	1	21.788889	1	10
H	1.1242533	1	112.386492	1	49.826570	1	11
H	1.1215248	1	110.139951	1	171.120746	1	11
H	1.1239688	1	108.773243	1	-70.422153	1	11
C	1.4392437	1	117.637569	1	-14.868412	1	10
H	1.1237274	1	108.899921	1	64.296683	1	15
H	1.1219440	1	109.562115	1	-177.507684	1	15
H	1.1241272	1	112.679915	1	-56.382301	1	15
H	1.0970028	1	120.499243	1	-179.821448	1	4
O	1.3964666	1	122.105421	1	173.961848	1	3
C	1.3901631	1	118.626732	1	47.198422	1	20
O	1.2388130	1	119.629013	1	8.092508	1	21
N	1.3927049	1	113.216957	1	-169.435035	1	21
C	1.4415387	1	117.159291	1	-163.091535	1	23
H	1.1227100	1	109.983450	1	-27.562996	1	24
H	1.1235988	1	111.420867	1	93.553606	1	24
H	1.1225061	1	108.161522	1	-146.848441	1	24
C	1.4387946	1	119.812293	1	-12.065914	1	23
H	1.1222447	1	109.654378	1	42.266411	1	28
H	1.1222546	1	108.467679	1	161.466545	1	28
H	1.1237057	1	111.709892	1	-78.514984	1	28

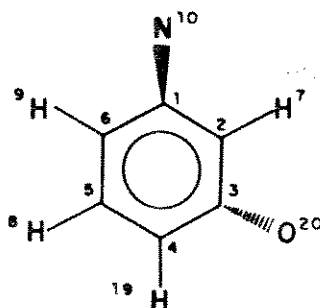
<sup>a</sup> O significado de cada coluna está explicado no texto anterior à Tabela.



Esquema 4.1.2. Numeração dos átomos do carbamato não substituído.

O anel benzênico desse composto tem a geometria indicada no Esquema 4.1.3.

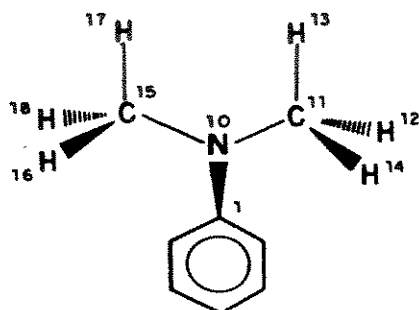
AD (7,2,1,6)	-179,0
AD (8,5,6,1)	+179,4
AD (9,6,1,2)	-178,9
AD (19,4,3,2)	-179,8
AD (20,3,2,1)	-174,0
AD (10,1,2,3)	+175,2



Esquema 4.1.3. Geometria do anel aromático do carbamato não substituído.

É interessante notar que embora os quatro hidrogênios e os seis átomos de carbono sejam coplanares, tanto o oxigênio do carbamato como o nitrogênio do grupo dimetilamino estão ligeiramente fora do plano do anel (v. infra).

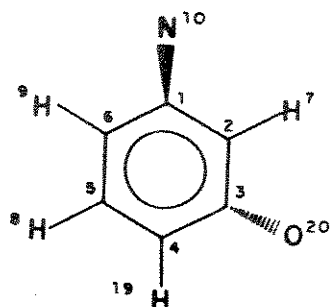
O grupo dimetilamino que está ligado diretamente no anel tem a geometria indicada no Esquema 4.1.4.



AD (16,15,10,1)	64,3	AD (12,11,10,1)	49,8
AD (17,15,10,1)	-177,5	AD (13,11,10,1)	171,1
AD (18,15,10,1)	-56,4	AD (14,11,10,1)	-70,4

**Esquema 4.1.4.** Geometria do grupo dimetilamino ligado diretamente ao anel benzênico.

As posições relativas dos grupos dimetilamino e carbamato são mostradas no Esquema 4.1.5.

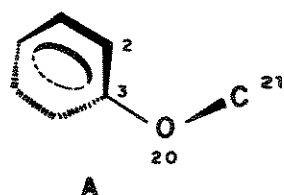


AD (10,1,2,3)	175,2
AD (20,3,2,1)	174,0

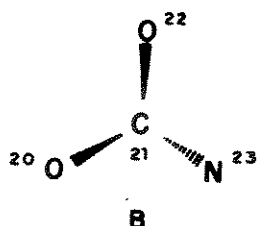
Esquema 4.1.5. Posições relativas dos grupos dimetilamino e carbamato no anel benzênico.

Como já havia sido mencionado acima os dois substituintes estão ligeiramente afastados do plano do anel, em semi-espacos diferentes.

Finalmente, resta considerar o fragmento N,N-dimetil-carbamato. Dada a dificuldade de representar simultaneamente a estereoquímica de todas as ligações envolvidas, a discussão será feita em etapas. (Esquema 4.1.6).

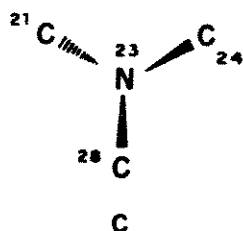


AD (21,20,3,2) 47,2



AD (22,21,20,3) 8,1

AD (23,21,20,3) -169,4



AD (24,23,21,20) -163,1

AD (28,23,21,20) -12,0

**Esquema 4.1.6.** Geometria do grupo N,N-dimetilcarbamato.

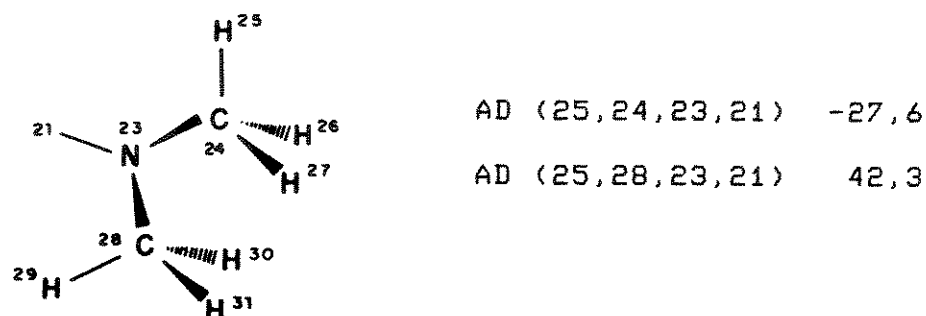
Assim a consideração das geometrias do Esquema 4.1.6 (arranjos A e B) permite imaginar que o grupo carbonila e o anel aromático são quase coplanares e que um dos carbonos metílicos (átomo 28; arranjo C) também está próximo desse plano.

Por outro lado, embora os cálculos sejam aproximados, por se tratar de um método semiempírico, pode-se verificar que não existe uma coplanaridade para o grupo carbamato em conjugação com o anel benzênico, como se costuma idealizar. Tanto o oxigênio (átomo 20) como o nitrogênio amídico (átomo 23) estão razoavelmente fora do plano do anel.

Além disso, o oxigênio carbonílico (átomo 22) e o nitrogênio amídico (átomo 23) também não são coplanares. Os dados de comprimentos de ligação indicam que a ligação C=O (1,24) é mais longa do que em ésteres (1,20) e em amidas (1,19), enquanto a ligação C<sub>21</sub>-N<sub>23</sub> (1,39) é intermediária entre C-N em amidas (1,36) e em aminas (1,47) e a ligação C<sub>21</sub>-O<sub>20</sub> (1,40) é mais próxima da ligação C-O em éteres (1,41) do que em ésteres (1,33). Dessa análise, se conclui que o grupo carbamato tem uma estrutura mais próxima de uma amida ligada a um oxigênio etérico do que de um éster ligado a um grupo amino, como realmente é evidenciado por outros dados físico-químicos de carbamatos, existentes em uma recente revisão.<sup>64</sup>

Embora pareça trivial, vamos ainda analisar a estereoquímica dos hidrogênios dos grupos metila presentes no dimetilcarbamato. O que chama a atenção para esses hidrogênios é a densidade de carga anormalmente alta para um deles ( $\Delta q \geq 0,112$ ), em comparação com os demais ( $\Delta q$  0,07 a 0,09).

Dentro das dificuldades de representação esse grupo é apresentado no Esquema 4.1.7.



Esquema 4.1.7. Geometria do grupo dimetilamino do dimetilcarbamato.

Dessa geometria pode-se verificar que os dois hidrogênios com maiores densidades de carga (átomos 25 e 29) estão próximos a dois dipolos: o grupo carbonila e a ligação amídica, respectivamente. Assim, no primeiro caso poderíamos ter um efeito atrativo dipolo-dipolo acentuando a polarização da ligação C-H, tornando o hidrogênio mais positivo. Já no segundo caso, se tem um dipolo invertido e portanto se deveria ter também um efeito inverso, não se encontrando uma explicação convincente para o dado obtido.



#### 4.1.2. Geometria dos Carbamatos Substituídos

A substituição do H (átomo 19) em orto ao grupo carbamato (ver Esquema 4.1.2) por um outro átomo (Cl, Br, I) ou por um grupo de átomos (Me, OMe, NO<sub>2</sub> e Ac) deveria afetar principalmente as posições dos átomos mais próximos átomos 20 a 23).

Uma análise dos dados obtidos mostra claramente que no caso dos halogênios as variações são muito pequenas (Tabelas B-13 a B-15, Apêndice). Por outro lado, com exceção do grupo metila, os outros substituintes que são grupo de átomos (OMe, NO<sub>2</sub> e Ac) afetam significativamente o ângulo diedro que envolve o carbono carbonílico (21,20,3,2; no caso do carbamato não substituído) que varia de 47° para cerca de 58°, nos três casos (Tabelas B-16 a B-18, Apêndice).

Supreendentemente esse comportamento não apresenta nenhum paralelismo com as constantes  $\nu_{ef}$  de Charton<sup>53</sup> ou  $E_s$  de Taft,<sup>54</sup> utilizadas para representar o efeito estérico do substituinte (Tabela 5.2, Parte I).

Evidentemente que a mudança desse ângulo diedro produz alterações na geometria do restante do grupo carbamato.

Essas mudanças de geometria poderão afetar a atividade desses compostos, favorecendo ou dificultando a interação do carbamato com a acetilcolinesterase e portanto aumentando ou diminuindo sua atividade como bloqueador da enzima.

## 4.2. Calor de Formação

Os valores calculados pelo método AM1 para o calor de formação ( $\Delta H_f$ ) dos compostos estudados são apresentados na Tabela 4.2.1.

Tabela 4.2.1. Calor de Formação para os N,N-Dimetilcarbamatos de 5-N',N'-Dimetilaminofenila 2-Substituídos.

Substituente	$\Delta H_f$ (kcal/mol)
H	-30,90
Me	-37,37
Cl	-35,90
Br	-24,15
I	-12,68
OMe	-65,55
NO <sub>2</sub>	-28,02
Ac	-66,76

Sabe-se que quanto mais negativo o calor de formação, mais estável será o composto. Assim, no que se refere à atividade desses compostos, poderia se esperar que os derivados com o grupo acetila (-66,76 kcal/mol) e com o grupo metoxila (-65,55 kcal/mol), teriam uma ação mais prolongada, devido a uma hidrólise mais lenta, em função da sua maior estabilidade.

Entretanto, essa previsão poderá não ocorrer, pois ela dependeria da existência de um paralelismo entre a estabilidade do composto no seu estado fundamental (estimada pelo calor de formação,  $\Delta H_f$ ) e a energia de ativação para a reação de hidrólise do carbamato ligado à acetilcolinesterase.

Um aspecto importante do calor de formação é que ele está relacionado com a geometria mais estável do carbamato. Assim na série estudada havíamos obtido inicialmente um valor de  $\Delta H_f$  para o bromo-derivado (+ 71,46 kcal/mol) em desacordo com os demais compostos da série. Isso significa que a geometria que havia sido otimizada pelo programa não deveria corresponder à forma mais estável. Verificou-se que a alteração de um dos dados de entrada, o comprimento de ligação C-Br de 1,87 para 1,95, conduziu a um novo valor de  $\Delta H_f$  de -24,15 kcal/mol, intermediário entre os valores do cloro- e do iodo-derivado (v. Tabela 4.2.1). Já no caso do 2-acetil-derivado que havia apresentado dados de densidade de carga aparentemente exagerados, a alteração dos dados de entrada não produziu variações significativas nos resultados. O calor de formação obtido inicialmente como -66,71 kcal/mol passou para -66,76 kcal/mol. As densidade de carga não se alteraram e os demais resultados sofreram mudanças também muito pequenas, na última casa decimal (p.ex. PI de 8,43 eV para 8.44 eV).

Uma comparação do valor de  $\Delta H_f$  (Tabela 4.2.1) com as energias de dissociação<sup>7a</sup> da ligação  $C_6H_5-X$ , apresentadas na Tabela 4.2.2, permite concluir que não existe paralelismo entre

ambos. Portanto, a introdução do substituinte não produz um efeito localizado, mas sim uma perturbação em toda a molécula.

Tabela 4.2.2. Energias de Dissociação da Ligação  $C_6H_5-X^a$ .

X	$\Delta H_D$ (kcal/mol)
H	111
Me	102
Cl	96
Br	80,5
I	65
OMe	91

<sup>a</sup> Dados da Ref. 73.

### 4.3. Momento Dipolar

Os valores calculados para o momento dipolar, pelo método AM1, para os compostos estudados, são apresentados na Tabela 4.3.1.

Tabela 4.3.1. Momentos Dipolares ( $\mu$ ), Calculados, para os N,N-Dimetilcarbamatos de 5-N',N'-Dimetilaminofenila 2-Substituídos.

Substituinte	$\mu$ (D)
H	2,08
Me	2,21
Cl	2,31
Br	2,17
I	2,45
OMe	2,07
NO <sub>2</sub>	5,30
Ac	2,84

O programa também fornece dados detalhados, na sua forma mais completa, que não serão apresentados neste trabalho. Entretanto, apenas para exemplificar, no caso do carbamato não substituído as componentes do momento dipolar obtidas foram:

$$\mu_x = 0,818, \mu_y = 0,017 \text{ e } \mu_z = 1,912$$

O momento dipolar resultante pode ser então obtido, como:

$$\mu = (\mu_x^2 + \mu_y^2 + \mu_z^2)^{1/2}$$

$$\mu = [(0,818)^2 + (0,017^2) + (1,912)^2]^{1/2}$$

$$\mu = 2,079$$

Os dados da Tabela 4.3.1 mostram que para a maioria dos compostos a variação do momento dipolar é pequena, em relação ao composto não substituído.

Valores significativamente diferentes foram obtidos para o 2-nitro- e para o 2-acetilderivado. Entretanto uma comparação com dados da literatura nos permite concluir que, no caso do 2-acetilderivado o valor de 2,84D, é razoável uma vez que o momento dipolar da acetona<sup>74</sup> é 2,85D. No caso do 2-nitroderivado o valor de 5,30D aparentemente muito grande também se encontra numa faixa esperada uma vez que o momento dipolar do nitrobenzeno é 3,93D e do p-nitrotolueno 4,39D.<sup>74</sup>

#### 4.4. Potencial de Ionização PI

Os valores calculados, pelo método AM1, para o potencial de ionização dos compostos estudados são apresentados na Tabela 4.4.1.

Tabela 4.4.1. Potenciais de Ionização, Calculados, para os N,N-Dimetilcarbamatos de 5-N',N'-Dimetilaminofenila 2-Substituídos.

Substituinte	PI (eV)
H	8,26
Me	8,12
Cl	8,29
Br	8,34
I	8,38
OMe	8,02
NO <sub>2</sub>	8,82
Ac	8,44

No espectro fotoeletrônico do benzeno tem-se uma banda em 9,25 eV, que tem sido atribuída<sup>36</sup> aos orbitais degenerados  $\Pi_2$  e  $\Pi_3$ . No caso de benzenos monossustituídos, em geral as duas primeiras bandas correspondem a esses orbitais, pois a degeneração é removida pela substituição. Assim, no caso do clorobenzeno e da anilina, as bandas correspondentes aos pares de

eletrons solitários do heteroátomo aparecem como bandas internas e portanto com valores maiores de energia.

No caso de compostos carbonílicos (cetonas, ésteres, etc) o par de eletrons solitários do oxigênio carbonílico corresponde ao HOMO e aparece na região de 10 a 11 eV.<sup>38</sup> No caso específico de amidas já o HOMO é o orbital  $n_N$ , próximo de 9 eV.<sup>73</sup>

No nosso caso, a forte variação observada não deixa dúvidas, que o HOMO é um orbital  $\Pi$  do anel benzênico. Uma evidência a favor dessa atribuição são as correlações observadas entre os valores de PI calculados (Tabela 4.4.1) e as constantes  $\sigma_I$  (r 0,743) e  $\sigma_R^o$  (r 0,825) dos substituintes.<sup>50,51</sup> A combinação das duas constantes leva a uma correlação multilinear excelente (r 0,968) com os valores de PI calculados. As figuras correspondentes às duas primeiras correlações são apresentadas a seguir (Figuras 4.4.1 e 4.4.2). As equações referentes às três correlações são as seguintes (Equações 4.1 a 4.3.).

$$PI = 8,007 + 0,905 \sigma_I \quad (4.1)$$

$$PI = 8,448 + 1,048 \sigma_R^o \quad (4.2)$$

$$PI = 8,164 + 0,751 \sigma_I + 0,636 \sigma_R^o \quad (4.3)$$

Dada a dificuldade prática de se realizar um gráfico a três dimensões (x,y,z) para representar a terceira correlação, ou seja, a variação de PI em função de  $\sigma_I$  e  $\sigma_R^o$ , simultaneamente, calculou-se os valores de PI a partir da equação de correlação multilinear e representou-se na Figura 4.4.3, a correlação linear



entre os valores de PI(AM1) e os valores de PI calculados pela regressão multilinear (PI-reg).

Essa correlação é dada pela Equação 4.4.

$$PI(AM1) = 0,063 + 0,992 PI(reg) \quad (4.4)$$

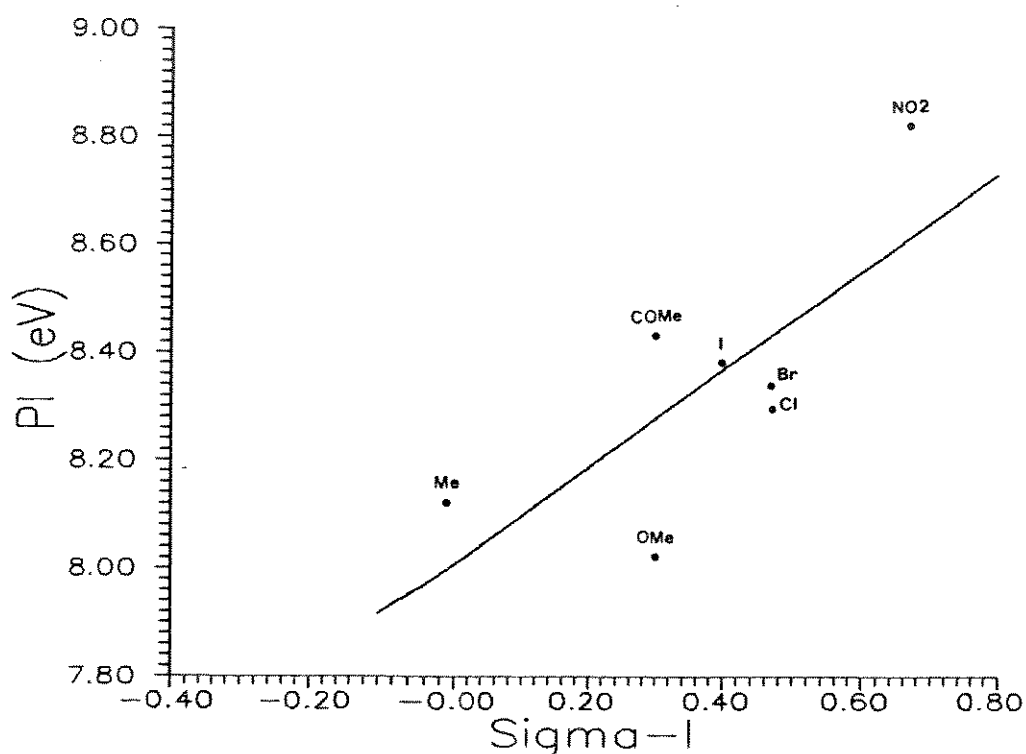
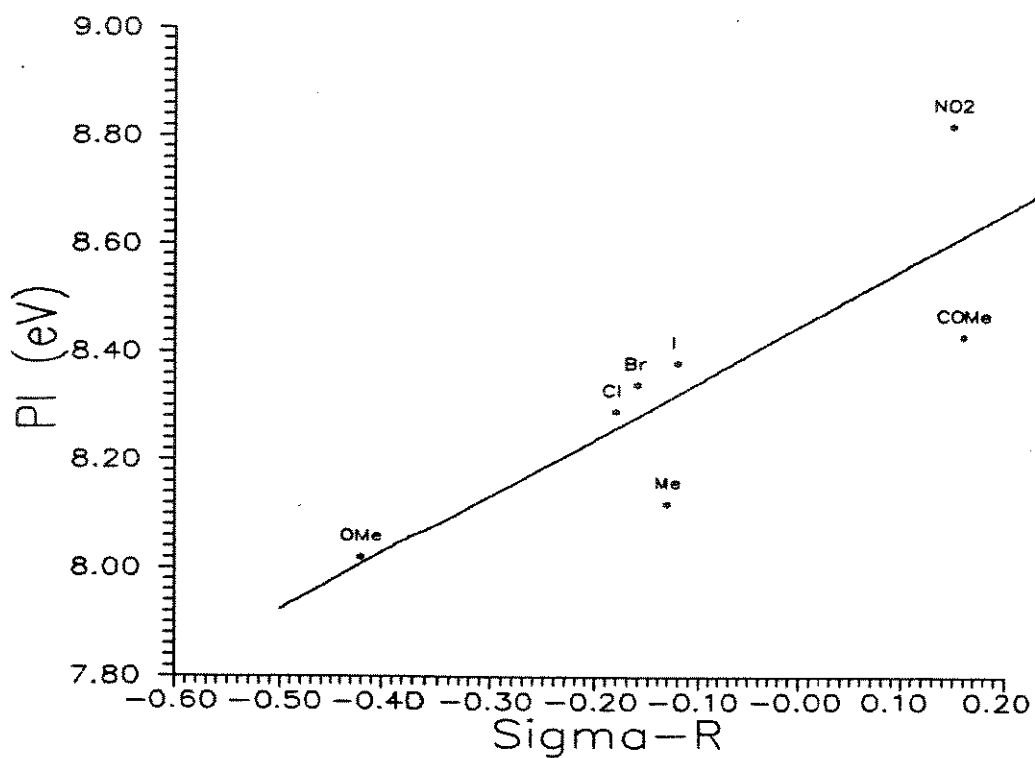


Figura 4.4.1. Correlação entre os Valores de PI Calculados e os Parâmetros  $\sigma_I$  dos Substituintes para os N,N-Dimetilcarbamatos de 5-N',N'-Dimetilaminofenila 2-Substituídos ( $r = 0,743$ ).



**Figura 4.4.2.** Correlação entre os Valores de PI Calculados e os Parâmetros  $\sigma_R$  dos Substituintes para os N,N-Dimetilcarbamatos de 5-N',N'-Dimetilaminofenila 2-Substituídos ( $r = 0,756$ ).

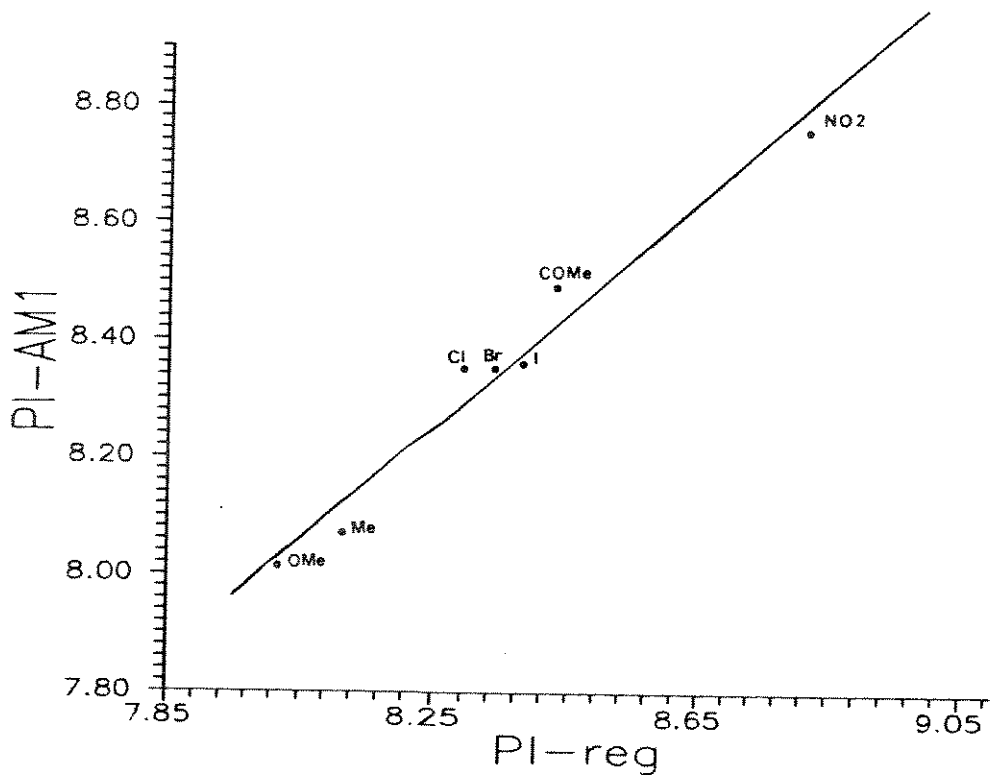
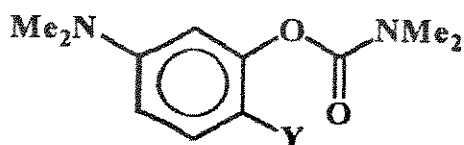


Figura 4.4.3. Correlação entre os Valores de PI Calculados pelo Método AM1 e os Valores de PI Calculados pela Regressão Multilinear com os Parâmetros  $\sigma_I$  e  $\sigma_R^\circ$  dos Substituintes para os N,N-Dimetilcarbamatos de 5-N',N'-Dimetilaminofenila 2-Substituídos ( $r = 0,968$ ).

## 4.5. Densidades de Carga

### 4.5.1. Carbamato Não-Substituído

Da mesma maneira que no caso da geometria dos compostos, vai ser considerado primeiro o carbamato não substituído [(I), Y = H].



I

No resumo de dados que o programa emite é fornecida apenas a carga líquida, ou seja a falta ou excesso de carga de cada átomo (Tabela 4.5.1). Assim, o carbono 1 apresenta uma carga líquida de + 0,0991. Entretanto, na sua forma detalhada, o programa emite também a densidade eletrônica total da camada externa (Q), ou seja, no caso do átomo de carbono 1 esse valor é 3,9009. A partir desse valor pode-se obter a carga líquida ( $\Delta q$ ) da seguinte maneira:

$$\Delta q_{C-1} = 4,0000 - Q_{C-1}$$

$$\Delta q_{C-1} = 4,0000 - 3,9009$$

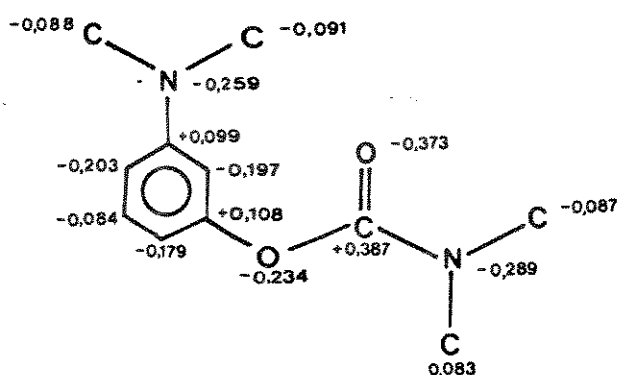
$$\Delta q_{C-1} = 0,0991$$

Tabela 4.5.1. Densidade Eletrônica Atômica e Densidade de Carga Líquida ( $\Delta q$ ) para o N,N-Dimetilcarbamato de 3-N',N'-Dimetilaminofenila

Átomo nº	Tipo	$\Delta q$	Q
1	C	0.0991	3.9009
2	C	-0.1970	4.1970
3	C	0.1082	3.8918
4	C	-0.1788	4.1788
5	C	-0.0838	4.0838
6	C	-0.2031	4.2031
7	H	0.1586	0.8414
8	H	0.1317	0.8683
9	H	0.1337	0.8663
10	N	-0.2588	5.2588
11	C	-0.0911	4.0911
12	H	0.0619	0.9381
13	H	0.0834	0.9166
14	H	0.0925	0.9075
15	C	-0.0882	4.0882
16	H	0.0865	0.9135
17	H	0.0852	0.9148
18	H	0.0582	0.9418
19	H	0.1459	0.8541
20	O	-0.2335	6.2335
21	C	0.3872	3.6128
22	O	-0.3726	6.3726
23	N	-0.2891	5.2891
24	C	-0.0870	4.0870
25	H	0.1185	0.8815
26	H	0.0655	0.9345
27	H	0.0868	0.9132
28	C	-0.0825	4.0825
29	H	0.1097	0.8903
30	H	0.0871	0.9129
31	H	0.0657	0.9343

Na Tabela 4.5.1 tem-se ambos os valores de carga líquida ( $\Delta q$ ) e de carga total ( $Q$ ), para cada átomo.

No Esquema 4.5.1 são apresentadas as densidades de carga líquida para os átomos do esqueleto da molécula, excluindo-se os hidrogênios.



Esquema 4.5.1. Densidades de Carga Líquida dos Átomos do Esqueleto do N,N-Dimetilcarbamato de 3-N',N'-Dimetilaminofenila.

Uma breve inspeção dos dados de carga líquida, apresentados no Esquema 4.5.1 nos permite observar que nos carbonos 2, 4 e 6, que guardam uma relação orto ou para com os dois substituintes se tem os maiores valores (0,18 - 0,20), em comparação com o carbono 5 (0,08). Assim um substituinte em uma daquelas posições (2, 4 ou 6) deverá afetar mais a distribuição de cargas do que um substituinte no carbono 5. Por essa razão, optou-se pela introdução do substituinte no carbono 4, para obter os demais

compostos da série.

Um segundo aspecto importante é a observação que os dois grupos dimetilamino têm densidades de carga muito semelhantes. Assim, embora haja uma melhor conjugação entre o N amídico com o grupo carbonila, que resulta numa barreira rotacional razoável conduzindo a não equivalência dos dois grupos metilas ligados a esse nitrogênio<sup>64</sup> (Figura 4.5.1), não existe uma intensificação mais significativa da carga positiva desse nitrogênio. A ligação C-N amídico (1,393) é também ligeiramente mais curta do que a ligação C-N amínico (1,407), conforme esperado (Tabela 4.1.1 ver p. 116).

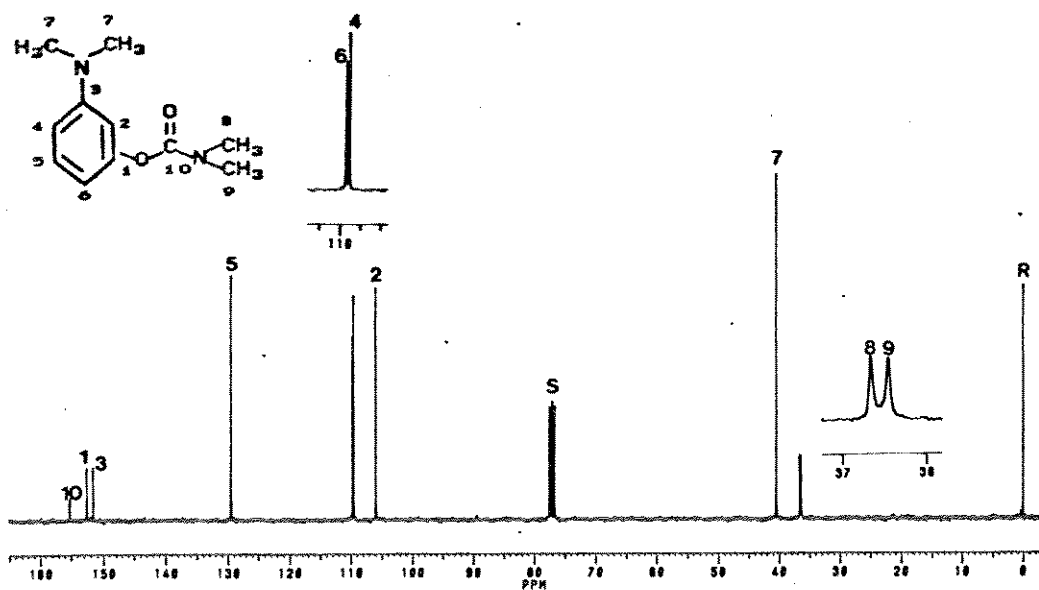


Figura 4.5.1. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do N,N-Dimetilcarbamato de 3-N,N'-Dimetilaminofenila.<sup>64</sup>

#### 4.5.2. Carbamatos Substituídos

A introdução do substituinte no átomo de carbono 4 (Esquema 4.1.2) provoca variações na densidade de carga líquida de todos os átomos da molécula. Os dados de carga líquida se encontram nas Tabelas do Apêndice, no resumo de resultados de cada composto.

Como as variações para os átomos de hidrogênio são menores, estes foram excluídos da Tabela 4.5.2, que apresenta os dados de carga líquida para todos os átomos do esqueleto, dos compostos estudados.

Entretanto, para que se pudesse fazer uma análise do efeito do substituinte na variação das densidades de carga, foram calculadas as diferenças de densidade de carga para cada um dos compostos, tomando-se o composto não substituído como referência. Os dados obtidos se encontram na Tabela 4.5.3.

O estudo de correlações lineares ou multilineares envolvendo cada um desses átomos (15 átomos) e os parâmetros eletrônicos e estéricos (Tabelas 5.1 e 5.2, Parte I); 2 dados de  $\sigma_I$ , 2 dados de  $\sigma_R$ , 2 dados de efeitos estéricos) nos levaria a 90 equações lineares e a 75 equações multilineares.



Tabela 4.5.2. Densidade de Carga Líquida dos Átomos do Esqueleto de N,N-Dimetilcarbamato de 5-N',N'-Dimetilamino-fenila 2-Substituídos.<sup>a</sup>

	DQ-H <sup>b</sup>	DQ-ME	DQ-CL	DQ-BR	DQ-I	DQ-MEO	DQ-NO2	DQ-AC
C-1 <sup>a</sup>	0.0991	0.0938	0.1058	0.1201	0.1261	0.0559	0.1741	0.1399
C-2	-0.1970	-0.1934	-0.1960	-0.2030	-0.2110	-0.1553	-0.2325	-0.2192
C-3	0.1082	0.1063	0.1203	0.1408	0.1509	0.0752	0.1901	0.1689
C-4	-0.1788	-0.1148	-0.1144	-0.2216	-0.3198	0.0384	-0.2147	-0.2138
C-5	-0.0838	-0.0861	-0.0789	-0.0585	-0.0503	-0.1631	-0.0103	-0.0452
C-6	-0.2031	-0.1969	-0.1953	-0.2046	-0.2112	-0.1515	-0.2355	-0.2223
N-10	-0.2588	-0.2569	-0.2598	-0.2657	-0.2655	-0.2465	-0.2841	-0.2731
C-11	-0.0911	-0.0917	-0.0900	-0.0868	-0.0868	-0.0987	-0.0735	-0.0823
C-15	-0.0882	-0.0891	-0.0871	-0.0834	-0.0836	-0.0951	-0.0700	-0.0784
O-20	-0.2335	-0.2310	-0.2234	-0.2270	-0.2287	-0.2112	-0.2198	-0.2235
C-21	0.3872	0.3861	0.3876	0.3888	0.3890	0.3865	0.4011	0.3974
O-22	-0.3726	-0.3715	-0.3710	-0.3722	-0.3705	-0.3782	-0.3834	-0.3820
N-23	-0.2891	-0.2887	-0.2837	-0.2830	-0.2833	-0.2872	-0.2766	-0.2783
C-24	-0.0870	-0.0870	-0.0887	-0.0886	-0.0887	-0.0865	-0.0876	-0.0875
C-26	-0.0825	-0.0828	-0.0852	-0.0854	-0.0857	-0.0825	-0.0862	-0.0910

<sup>a</sup> A numeração dos átomos é a mesma que a do carbamato não-substituído, de acordo com o Esquema 4.1.2.

<sup>b</sup> Os símbolos DQ-H, DQ-ME, etc. representam as densidades de carga líquida para os compostos cujos substituintes são o H, Me, etc.

Dessa forma optou-se por uma triagem inicial, utilizando a planilha<sup>76</sup> LOTUS-1,2,3. São apresentados a seguir apenas os diagramas com os resultados mais significativos dessa triagem preliminar. Os diagramas mostram a variação da diferença de densidade de carga líquida na ordenada (eixo-Y) para cada substituinte (eixo-X). Embora, o diagrama mostre o valor do parâmetro do substituinte, a sua representação é pontual e não em escala contínua.

Tabela 4.5.3. Diferenças de Densidade de Carga Líquida dos Átomos do Esqueleto de N,N-Dimetilcarbamatos de 5-N',N'-Dimetilaminofenila 2-Substituídos.

	DDQ-ME <sup>a</sup>	DDQ-CL	DDQ-BR	DDQ-I	DDQ-OHE	DDQ-NQ2	DDQ-AC
C-1	-0.0053	0.0067	0.0210	0.0270	-0.0432	0.0750	-0.0721
C-2	0.0036	0.0010	-0.0060	-0.0140	0.0417	-0.0355	0.1830
C-3	-0.0019	0.0121	0.0326	0.0427	-0.0330	0.0819	-0.0655
C-4	0.0640	0.0644	-0.0428	-0.1410	0.2172	-0.0359	0.0378
C-5	-0.0023	0.0049	0.0253	0.0335	-0.0793	0.0735	0.1173
C-6	0.0062	0.0078	-0.0015	-0.0081	0.0516	-0.0324	0.1950
N-10	0.0019	-0.0010	-0.0069	-0.0067	0.0123	-0.0253	0.2521
C-11	-0.0006	0.0011	0.0043	0.0043	-0.0076	0.0176	0.0954
C-15	-0.0009	0.0011	0.0048	0.0046	-0.0069	0.0182	0.0928
O-20	0.0025	0.0101	0.0065	0.0048	0.0223	0.0137	0.2383
C-21	-0.0011	0.0004	0.0016	0.0018	-0.0007	0.0139	-0.3854
O-22	0.0011	0.0016	0.0004	0.0021	-0.0056	-0.0108	0.3747
N-23	0.0004	0.0054	0.0061	0.0058	0.0019	0.0125	0.2949
C-24	0.0000	-0.0017	-0.0016	-0.0017	0.0005	-0.0006	0.0853
C-28	-0.0003	-0.0027	-0.0029	-0.0032	0.0000	-0.0037	0.0793

<sup>a</sup> Os símbolos DDQ-DDQ-ME-CL, etc. representam as diferenças de densidade de carga líquida para os compostos cujos substituintes são o Me, Cl, etc. em relação ao não substituído.

Assim o diagrama da Figura 4.5.2 mostra a variação da diferença de densidade de carga líquida para os seis átomos de carbono do anel (C-1 a C-6), em função do parâmetro  $\sigma_R^o$ . Desse diagrama se verifica que apenas o C-4 (representado por  $\Delta$ ) apresenta variações significativas de carga líquida.

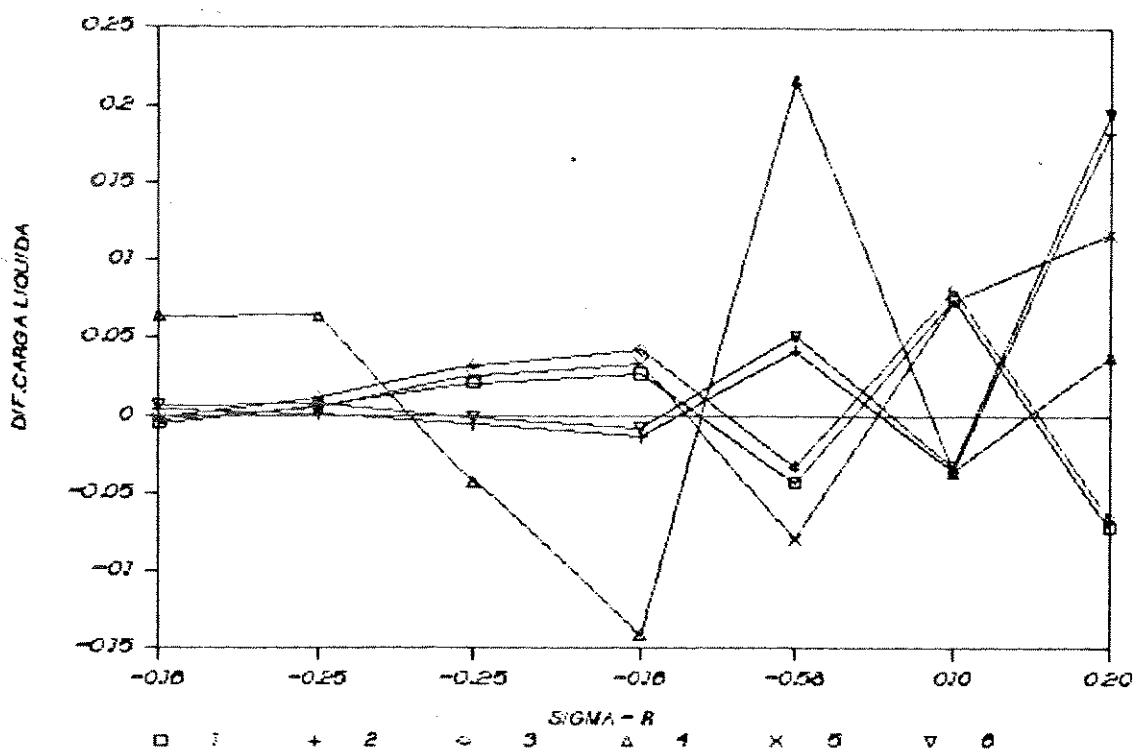


Figura 4.5.2. Diagrama de Variação da Diferença de Densidade de Carga Líquida para os Átomos do Anel Aromático, com o Parâmetro  $\sigma_R^o$ .

No diagrama da Figura 4.5.3 é apresentada a mesma variação para os seis átomos do grupo carbamato (O-20, C-21, O-22, N-23, C-24 e C-28).

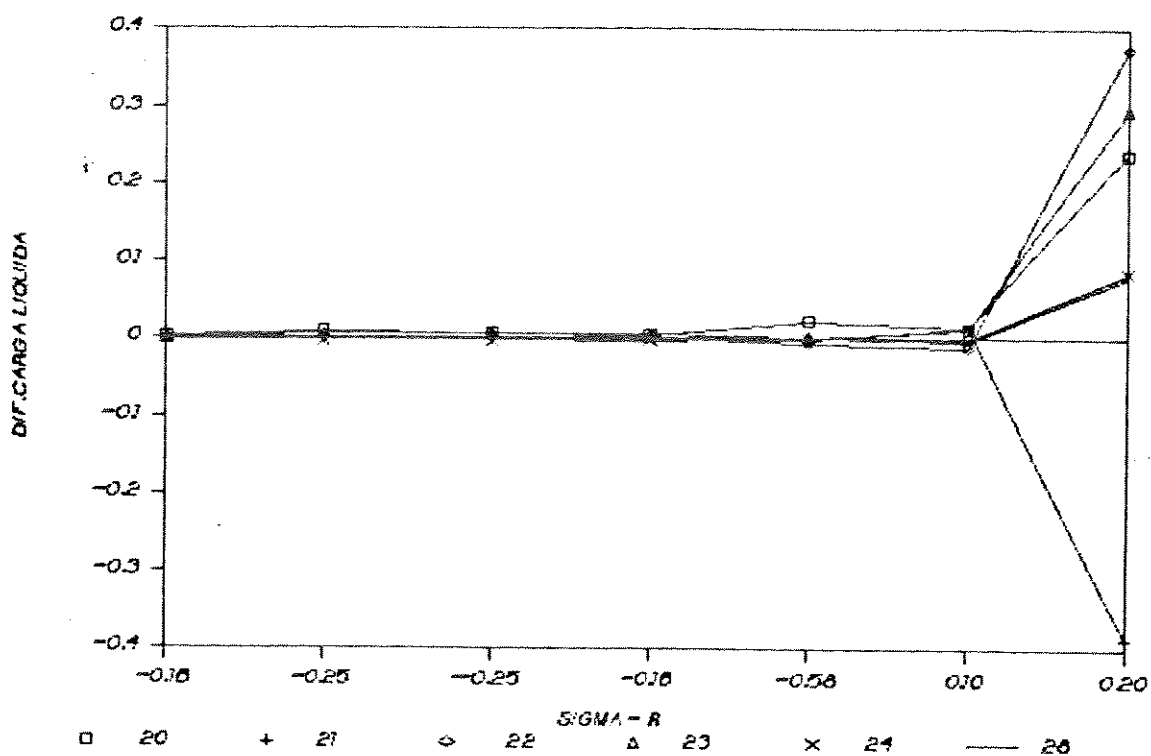


Figura 4.5.3. Diagrama de Variação da Diferença de Densidade de Carga Líquida para os Átomos do Grupo Carbamato com o Parâmetro  $\sigma_R^\circ$ .

Esse diagrama (Figura 4.5.3) é surpreendente, pois a grande variação da densidade de carga líquida para o 2-acetil-derivado ( $\sigma_R^\circ = +0,20$ ) conduz a um achatamento das variações para os demais átomos. Da mesma forma, na Figura 4.5.4 onde são apresentadas as variações das diferenças de carga líquida para os átomos do grupo dimetilamino (N-10, C-11 e C-15), se tem variações exageradas para o 2-acetil-derivado ( $\sigma_R^\circ = +0,20$ ).

Embora se saiba que o grupo acetila se destaca dos demais por sua excelente conjugação com o anel aromático, apenas com base nesses dados não se pode ter a devida segurança de que realmente ocorram grandes variações de densidade de carga somente no caso do 2-acetil-derivado.

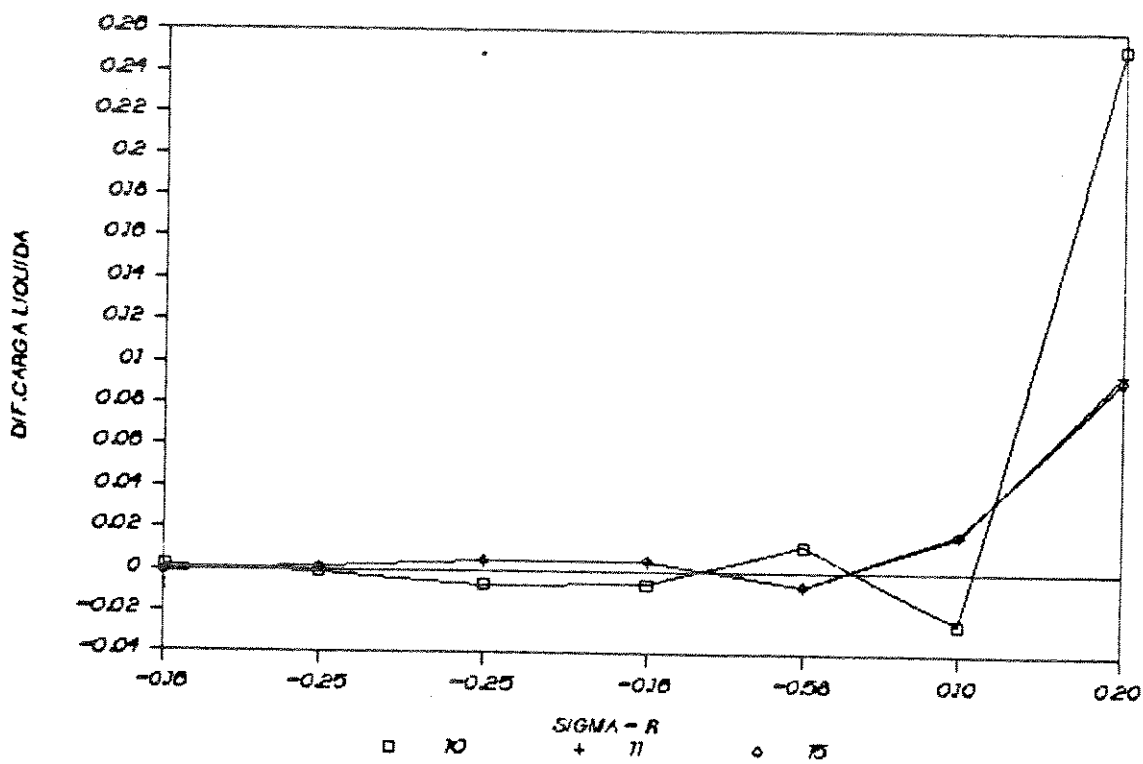


Figura 4.5.4. Diagrama de Variação da Diferença de Densidade de Carga Líquida para os Átomos do Grupo Dimetilamino, com o Parâmetro  $\sigma_R^\circ$ .

Repetindo o diagrama da Figura 4.5.3 com a exclusão dos dados do 2-acetilderivado, obtém-se o diagrama da Figura 4.5.5 para o grupo carbamato. Esse diagrama mostra, como seria esperado, que as maiores variações de densidade de carga líquida são observadas para o oxigênio do grupo carbamato (O-20), que está ligado diretamente ao anel aromático.

Esse trabalho preliminar nos permite concluir que a introdução do substituinte provoca maiores alterações na densidade eletrônica dos átomos C-4 e O-20, apesar de todos os demais também serem afetados.

Como as variações de densidade de carga, de um modo geral, são pequenas e podem depender de vários fatores, julgamos que seria significativo analisar apenas as correlações, para aqueles dois átomos, com os parâmetros eletrônicos e estéricos do substituinte.

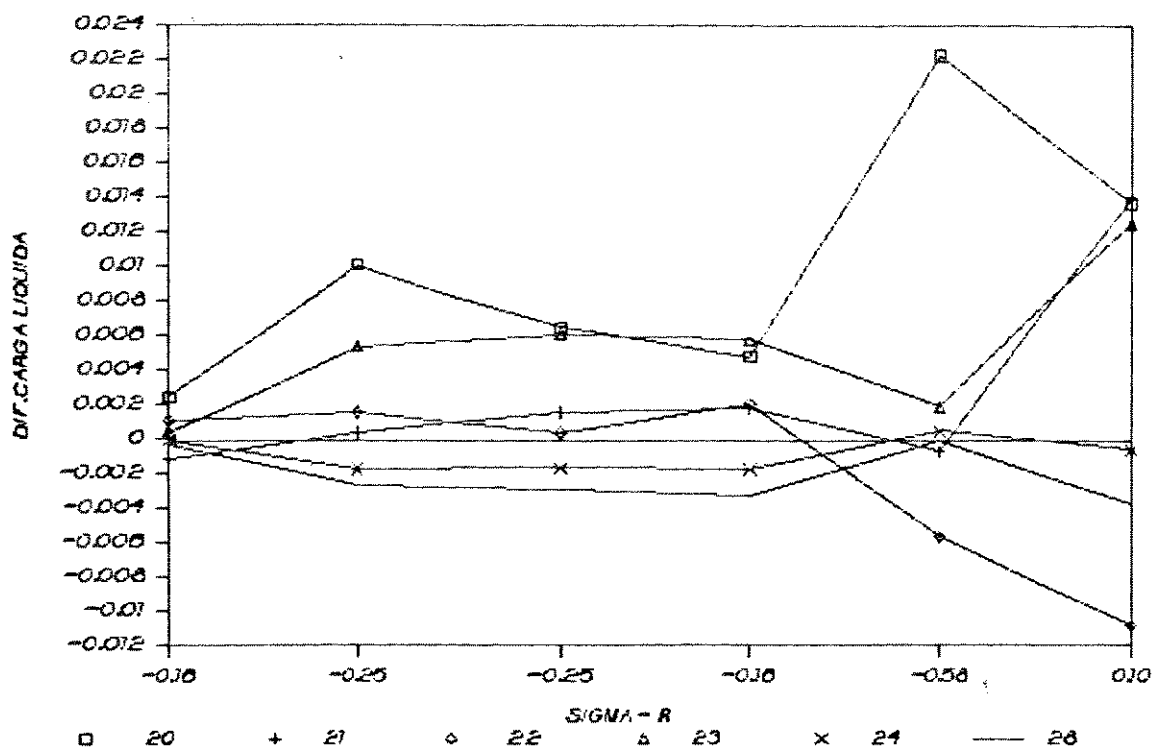


Figura 4.5.5. Diagrama de Variação da Diferença de Densidade de Carga Líquida para os Átomos do Grupo Carbamato com o Parâmetro  $\sigma_R$  (excluindo-se os dados para o 2-acetil-derivado).



As correlações lineares, obtidas através de um programa simples desenvolvido em nosso laboratório,<sup>77</sup> entre a diferença de carga líquida para o carbono C-4 e as duas coleções de parâmetros  $\sigma_R^\circ$ , de  $\sigma_I$  e de parâmetros estéricos ( $E_S$  e  $\nu_{ef}$ ) conduziram a coeficientes de correlação  $r$  relativamente baixos ( $< 0,6$ ). Na Figura 4.5.6, produzida pelo programa GRAPHER,<sup>78</sup> é apresentada, para ilustrar, a correlação entre a diferença de carga líquida (DDQ) de C-4 e o parâmetro  $\sigma_R^\circ$  ( $r = 0,519$ ), representada pela Equação 4.5.

$$DDQ(C-4) = -0,0126 - 0,2293 \sigma_R^\circ \quad (4.5)$$

O mesmo se verificou para o oxigênio O-20, sendo apresentada na Figura 4.5.7, a correlação entre a diferença de carga líquida de O-20 e o parâmetro  $\sigma_R^\circ$  ( $r = 0,554$ ), representada pela Equação 4.6.

$$DDQ(O-20) = 0,0739 + 0,1992 \sigma_R^\circ \quad (4.6)$$

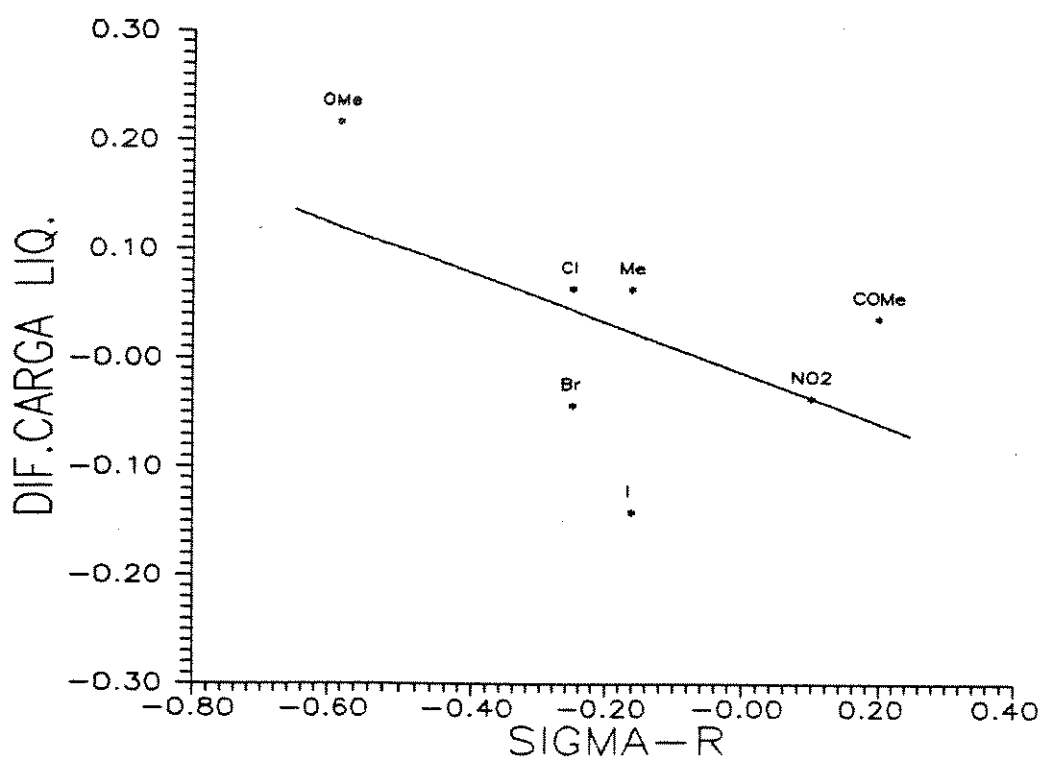


Figura 4.5.6. Correlação entre a Diferença de Carga Líquida do Carbono C-4 de N,N-Dimetilcarbamatos de 5-N',N'-Dimetilaminofenila 2-Substituídos e o Parâmetro  $\sigma_R^o$  ( $r = 0,519$ ).

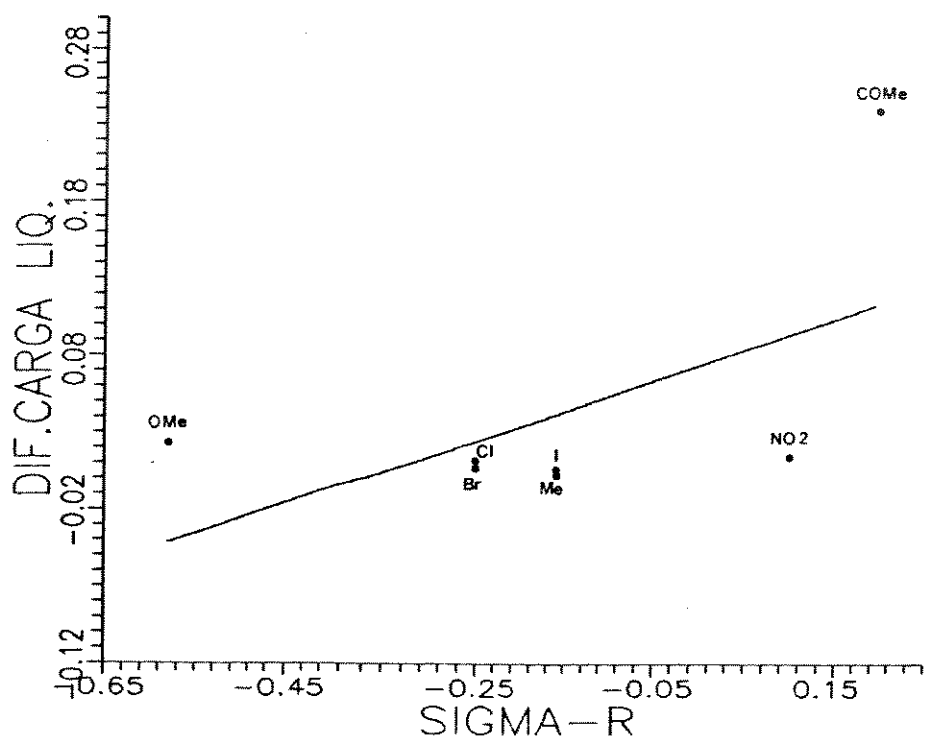


Figura 4.5.7. Correlação entre a Diferença de Carga Líquida do Oxigênio 0-20 de N,N-Dimetilcarbamatos de 5-N',N'-Dimetilaminofenila 2-Substituídos e o Parâmetro  $\sigma_R^0$  ( $r = 0,554$ ).

A realização de correlações multilíneas conduziu em alguns casos à alguma melhora nos coeficientes de correlação, porém ainda inferiores a 0,7.

Da análise anterior, dos diagramas das Figuras 4.5.3 e 4.5.4, havia sido concluído que os dados de variação de densidade de carga do 2-acetil-derivado eram aparentemente anômalos.

Assim com a supressão dos dados do 2-acetil-derivado, obteve-se correlações multilíneas melhores, com coeficientes de correlação  $r$  de 0,718 (C-4) e de 0,732 (O-20). As equações correspondentes foram as Equações 4.7 e 4.8.

$$DDQ(C-4) = -0,0293 - 0,0758\sigma_I - 0,3663\sigma_R^0 \quad (4.7)$$

$$DDQ(O-20) = -0,0022 + 0,0185\sigma_I - 0,0234\sigma_R^0 \quad (4.8)$$

Dada a dificuldade prática de realizar um gráfico a três dimensões (x,y,z), calculou-se os valores de variação de carga líquida, para o carbono C-4 como exemplo, a partir da equação de correlação multilinear e representou-se na Figura 4.5.8, a correlação linear entre os valores obtidos pelo AM1 e os calculados pela regressão multilinear, que é representada pela Equação 4.9.

$$DDQ-AM1 (C-4) = 0,002 + 0,993 DDQ-reg (C-4) \quad (4.9)$$

Embora exista uma aparente dispersão dos pontos a

correlação entre ambos os valores é razoável [coeficiente linear  $\cong 0$  (0,002); coeficiente angular  $\cong 1$  (0,993)].

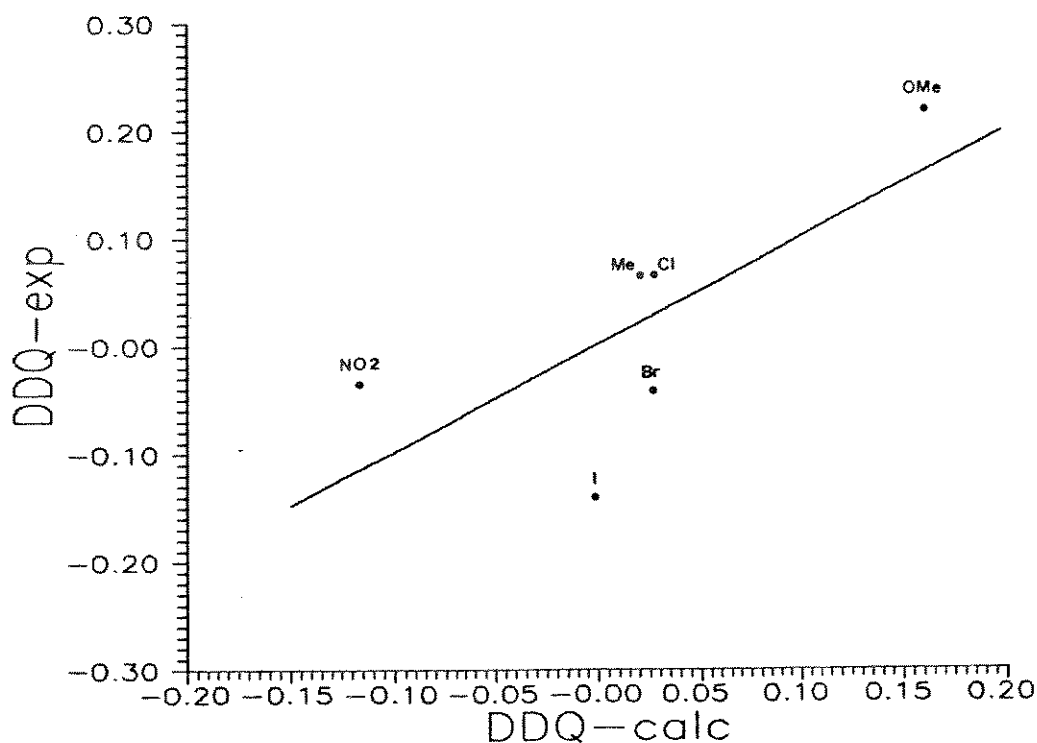


Figura 4.5.8. Correlação entre as Diferenças de Carga Líquida Calculadas pelo Método AM1 e pela Regressão (a partir da equação de correlação multilinear com  $\sigma_I$  e  $\sigma_R^o$ ) para o Carbono C-4 dos N,N-Dimetilcarbamatos de 5-N',N'-Dimetilaminofenila 2-Substituídos (com exclusão do 2-Acetilderivado) ( $r$  0,718).

Uma avaliação global das correlações entre as variações de densidades de carga, calculadas pelo método AM-1, com os parâmetros dos substituintes nos permite concluir que os resultados são razoavelmente satisfatórios.

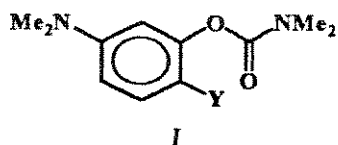
Deve-se ter em mente que os parâmetros dos substituintes são provenientes de dados experimentais e que no caso das moléculas estudadas, que apresentam estruturas relativamente complexas, com um grande número de variáveis envolvidas (comprimentos de ligação, ângulos entre ligações e ângulos diedros), os valores calculados por um método semiempírico conduzem a resultados apenas aproximados. Exemplos da divergência entre dados calculados por diversos métodos de orbitais moleculares e valores experimentais são abundantes na literatura. Um exemplo recente dessa enorme divergência é o cálculo de momentos dipolares de compostos simples realizado por Abraham e Smith.<sup>79</sup> Assim para o formaldeído os valores calculados de momento dipolar foram: 1,51 (STO-3G), 1,94 (CNDO), 2,37 (CHARGE), 2,53 (DM), e o valor experimental é de 2,33D.

Portanto, os dados obtidos nos fornecem, dentro de uma certa aproximação, dados relativos sobre a variação da densidade de carga com a introdução de um substituinte no carbono C-4 do anel. Além disso esses dados demonstram que as maiores variações são para o carbono do anel ao qual está ligado o substituinte e para o oxigênio do grupo carbamato, que está ligado diretamente ao anel. A relativa insensibilidade dos demais átomos do grupo carbamato ao efeito do substituinte já havia sido constatada por

Yamagami e col.,<sup>80</sup> em um estudo de RMN de Carbono-13 de N,N-dimetilcarbamatos de fenila *p*-substituídos.

## 5. Determinação da Dose Letal

Em face de uma série de dificuldades materiais, não foi possível a determinação da dose letal ( $DL_{50}$ ) para toda a série de carbamatos estudados (I).



Y = H, Me, Cl, Br, I, OMe,  $NO_2$  e Ac

Assim, foram escolhidos quatro compostos que pudessem fornecer resultados representativos das propriedades desses carbamatos. Como composto de referência escolheu-se o composto não-substituído (Y = H). Os demais selecionados foram: um carbamato com um substituinte doador de elétrons (Y = MeO; +M)-I), outro com um substituinte fracamente atraente de elétrons (Y = Cl; -I > +M) e um último com um substituinte fortemente atraente de elétrons (Y =  $NO_2$ ; -I e -M).<sup>81</sup>

### 5.1. UP DOWN

Trata-se de um teste pré-requisito realizado em um número pequeno de animais destinado a determinar o intervalo de dose que será utilizado na determinação da  $DL_{50}$ .



## 5.2. Unidade Experimental

### 5.2.1. Selecionamento

Como unidade experimental foi utilizado o camundongo (*M. musculus*) spf, macho, adulto, 120 dias, pesando em média de 16 a 28g, proveniente do Biotério Central da UNICAMP. Para a realização dos experimentos descritos nesta tese foram utilizados 100 camundongos.

Após o desmame os animais foram alimentados com ração balanceada, marca Purina-Labina, especial para a criação de camundongos, e receberam água *ad libitum*.

Na semana anterior aos experimentos, os animais foram encaminhados ao laboratório do CPBQA, sendo distribuídos em caixas de acordo com o seu peso. Posteriormente, foram submetidos ao experimento com as substâncias acima mencionadas, e mantidos no mesmo local até o final do experimento.

### 5.2.2. Distribuição dos Grupos Experimentais

As unidades experimentais foram divididas em 4 grupos principais:

Grupo 1: As unidades deste grupo foram tratadas com o 2-cloroderivado (I, Y = Cl), em dose única por via intraperitoneal. Composto esse grupo haviam quatro animais, onde

cada um recebeu uma dose única de 100, 200, 300 e 400 mg/kg peso.

Grupo 2: As unidades deste grupo foram tratadas com o 2-nitroderivado (I, Y = NO<sub>2</sub>), em dose única por via intraperitoneal. Composto esse grupo haviam quatro animais, onde cada um recebeu uma dose única de 100, 200, 300 e 400 mg/kg peso.

Grupo 3: As unidades deste grupo foram tratadas com o 2-metoxiderivado (I, Y = MeO), em dose única por via intraperitoneal. Composto esse grupo haviam quatro animais, onde cada um recebeu uma dose única de 100, 200, 300 e 400 mg/kg peso.

Grupo 4: As unidades deste grupo foram tratadas com o composto não substituído (I, Y = HD), em dose única por via intraperitoneal. Composto esse grupo haviam quatro animais, onde cada um recebeu uma dose única de 80, 90 e 100 mg/kg peso.

Grupo 5: Este grupo era composto de 10 unidades experimentais, que foram tratadas com 1 ml de solução tampão (pH 5,7) com 1% de metanol, em dose única (volume intraperitoneal equivalente aos demais tratamentos estabelecidos), administrado por via intraperitoneal, constituindo-se no grupo controle.

### 5.3. Procedimento

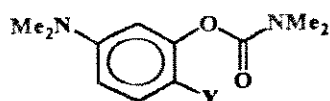
Após a administração dos respectivos compostos, os

animais que não morreram, foram observados até 72 horas.

#### 5.4. Resultados

Os resultados obtidos após a administração dos carbamatos estudados, estão expressos na Tabela 5.1

Tabela 5.1. Níveis de Mortalidade de Camundongos Submetidos à Administração dos N,N-Dimetilcarbamatos de 5-N',N'-Dimetilaminofenila 2-Substituídos, por via Intra-peritoneal.



Y	DL <sub>50</sub> (mg/kg)	N <sup>a</sup>
H	80-100	4
Cl	> 400	4
NO <sub>2</sub>	> 400	4
MeO	358	4
contrôle <sup>b</sup>		10

<sup>a</sup>N é o número de animais utilizados.

<sup>b</sup> Solução tampão (pH 5,7), 1% de metanol.

## 5.5. Conclusões

Como pode se observar no carbamato não substituído, a dose letal está em uma faixa entre 80 e 100 mg/kg. No carbamato que possui um grupo MeO ligado ao anel a  $DL_{50}$  foi estimada em 358 mg/kg, enquanto no cloro- e no nitro-derivado seriam necessárias doses acima de 400 mg/kg.

Esses resultados preliminares indicam que o carbamato não substituído apresentou maior toxicidade, enquanto o que possuía um substituinte doador de elétrons MeO, apresentou uma toxicidade intermediária. Por outro lado, os dois compostos que apresentavam substituintes atraentes de elétrons (Cl e  $NO_2$ ) eram bem menos tóxicos ( $DL_{50} > 400$  mg/kg).

Uma comparação desses resultados com os dados de hidrofobicidade ( $\log P$ ) mostram que não existe nenhum paralelismo entre ambos (ver Tabela 3.2.3, p.107).

## 6. Correlações Estrutura-Atividade ("QSAR")

Vamos considerar em primeiro lugar as correlações que envolvem o coeficiente de partição ( $\log P$ ) uma vez que se dispõe de dados de apenas alguns compostos para a concentração letal.

### 6.1. Coeficientes de Partição

Quando se trata de correlacionar os dados de coeficientes de partição com parâmetros dos substituintes ou quando se procura, de uma maneira geral, analisar os efeitos dos substituintes, a grandeza empregada é a constante hidrofóbica relativa  $\Pi_Y$  e não o valor integral de  $\log P$ . Assim, no caso dos compostos estudados, foram utilizados os dados de  $\Pi_Y^{\text{DMC}}$ , da Tabela 3.2.3 (p. 107). Da mesma maneira, no caso dos potenciais de ionização foi utilizada a variação do potencial de ionização em relação ao compostos não substituído ( $\Delta\text{PI}_Y = \text{PI}_Y - \text{PI}_H$ ).

Foram analisadas apenas as correlações entre a constante hidrofóbica relativa  $\Pi^{\text{DMC}}$  e os parâmetros mais significativos: as duas coleções de valores de  $\sigma_I$  e de  $\sigma_R$  (Tabela 5.1, p. 64), os parâmetros estéricos  $E_S$  e  $\nu_{ef}$  (Tabela 5.2, p. 65), a variação do potencial de ionização (energia do HOMO)  $\Delta\text{PI}_Y$  (dados de  $\text{PI}$  da Tabela 4.4.1, p. 129) e as diferenças de densidade de carga líquida (DDQ) dos oxigênios O-20 (C-O-C) e O-22 (C=O) do grupo carbamato (Tabela 4.5.3, p. 140).

Não foram encontradas correlações lineares satisfatórias

entre a constante hidrofóbica relativa  $\pi_Y^{DMC}$  e os parâmetros eletrônicos e estéricos dos substituintes. Esta ausência de correlação simples já havia sido observada por Leo<sup>55</sup> e Fujita,<sup>54</sup> para diversas séries de compostos dissustituídos, inclusive para os N-metilcarbamatos *m*- e *p*-substituídos. Este mesmo autor,<sup>54</sup> conseguiu obter correlações múltiplas significativas utilizando um número grande de dados experimentais (53 compostos). Utilizou a Equação 6.1, obtendo um coeficiente de correlação  $r$  de 0,992.

$$\Delta\pi_X^{NMC} = 1,002\pi_X + 0,602\sigma_X^\circ - 0,392F_X + 0,179E_S + 0,023 \quad (6.1)$$

Nessa equação  $\pi_X$ ,  $\sigma_X^\circ$  e  $E_S$  tem os mesmos significados já discutidos anteriormente e  $F_X$  é o efeito de campo definido por Swain e Lupton, com valores corrigidos por Hansch.

Apenas para exemplificar é apresentada na Figura 6.1 uma das correlações lineares obtidas, entre a constante hidrofóbica relativa  $\pi_Y^{DMC}$  e  $\sigma_R^\circ$  ( $r$  0,063), expressa pela Equação 6.2.

$$\pi_Y^{DMC} = 0,1111\sigma_R^\circ + 0,2132 \quad (6.2)$$

As correlações multilíneas envolvendo simultaneamente os parâmetros eletrônicos e estéricos, também não foram satisfatórias. Por exemplo, no caso da correlação de  $\pi_Y^{DMC}$  com  $\sigma_I$  e  $\sigma_R^\circ$ , obteve-se um coeficiente de correlação  $r$  de 0,192 (Equação 6.3).

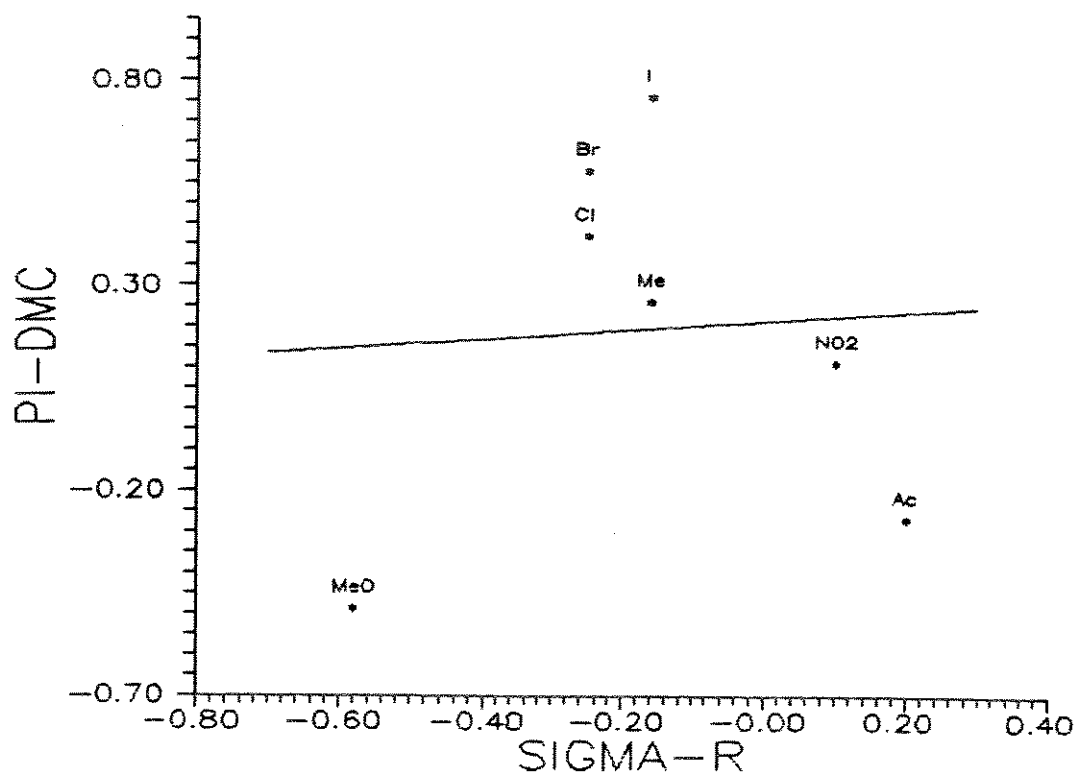


Figura 6.1. Correlação entre a constante hidrofóbica relativa  $\Pi^{DMC}$  e o parâmetro  $\sigma_R^o$ , para os sistemas estudados ( $r = 0,063$ ).

Já no caso dos parâmetros obtidos pelos cálculos de orbitais

moleculares os resultados foram mais satisfatórios. Enquanto as correlações lineares de  $\pi^{DMC}$  com  $\Delta PI_{\gamma}$  e com DDQ-022 (oxigênio carbonílico) apresentaram coeficientes de correlação muito baixos, a correlação entre  $\pi^{DMC}$  e DDQ-020 (oxigênio do grupo carbamato, ligado diretamente ao anel aromático) pode ser considerada muito boa ( $r = 0,852$ ). Essa correlação é expressa pela Equação 6.4 e apresentada na Figura 6.2.

$$\pi_{\gamma}^{DMC} = -51,75 [DDQ-020]_{\gamma} + 0,7900 \quad (6.4)$$

Uma das razões, para esses resultados serem tão diferentes entre si, pode ser a pequena variabilidade dos potenciais de ionização com a variação do substituinte ( $\Delta PI_{\gamma} -0,24$  a  $+0,56$ ), o mesmo ocorrendo para as variações de densidade de carga do oxigênio carbonílico. No caso do oxigênio ligado diretamente ao anel, que sofre um maior efeito do substituinte, as variações de densidade de carga poderiam influir diretamente no caráter hidrofóbico de toda a molécula. Realmente um substituinte fortemente doador de elétrons como o grupo MeO, torna a molécula mais hidrofílica ( $\log P$  1,15), quando comparado a um grupo  $NO_2$ , de caráter oposto, que tornaria a molécula mais hidrofóbica ( $\log P$  1,75).



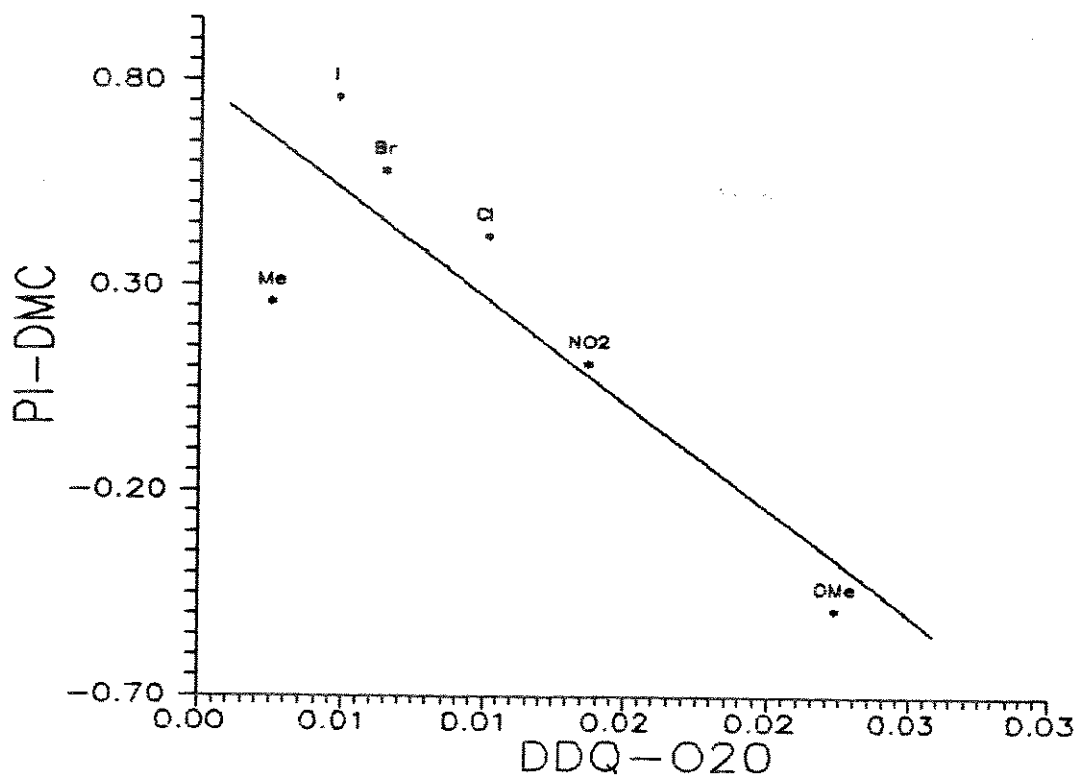


Figura 6.2. Correlação entre a constante hidrofóbica relativa  $\pi^{\text{DMC}}$  e a variação na densidade de carga líquida do oxigênio do grupo carbamato, ligado diretamente ao anel aromático [DDQ-020] ( $r = 0,852$ ).

## 6.2. Dose Letal

Em face do número de compostos, que foram submetidos aos testes de toxicidade, insuficientes para o traçado de qualquer correlação, julgou-se impróprio tentar buscar paralelismos entre os dados de dose letal ( $DL_{50}$ ) e os demais dados desta tese.

## 7. Conclusões

O objetivo principal desta tese foi plenamente alcançado — a reunião informal numa equipe de trabalho de químicos, farmacêuticos, biólogos e médicos para a abordagem de um problema multidisciplinar.

A contribuição de cada um, grande ou pequena, foi igualmente valiosa, pois permitiu que caminhássemos das matérias primas até os testes de dose letal, e está sendo continuada com a realização das medidas de inibição enzimática in vitro e in vivo. Essa triagem preliminar deverá conduzir a escolha dos compostos mais promissores para estudos de farmacologia clínica, farmacocinética, etc., até a conclusão sobre a viabilidade econômica, ou não, da utilização de algum deles como reagente analítico (substrato) na determinação e quantificação das intoxicações por inseticidas inibidores das colinesterases, ou até mesmo em clínica médica. Nessa segunda etapa a obtenção de resultados encorajadores irá provocar estudos para a otimização da rota sintética e da sua viabilidade econômica para a possível produção do fármaco,<sup>86,87</sup>

No que se refere especificamente aos aspectos abordados nesta tese, já amplamente discutidos, pôde-se tirar as seguintes conclusões:

Primeira: Embora o uso terapêutico de anticolinesterásicos seja restrito, um último levantamento bibliográfico revelou, que

estudos recentes vêm demonstrando a sua eficácia em amenizar os efeitos da doença de Parkinson e do mal de Alzheimer.<sup>88-92</sup> Deve-se lembrar que esta última é a quarta patologia, responsável pelo óbito de pessoas idosas nos Estados Unidos.

Segunda: Na determinação do coeficiente de partição foi possível verificar que o método de agitação-extração é de simples utilização, porém requer cuidados especiais para a obtenção de resultados reprodutíveis. É um método conveniente quando se dispõe de quantidades moderadas de amostra (> 100mg). Houve dificuldades na determinação do coeficiente de partição de 2-acetilderivado, pois não se dispunha de material suficiente para a sua purificação e repetição das medidas. No caso do 2-bromoderivado não se chegou a efetuar essa determinação, pois se dispunha de apenas 3 mg do composto.

Terceira: O método mais prático para a estimativa do coeficiente de partição é sem dúvida o método de aditividade da constante hidrofóbica  $\Pi$ , que conduziu a resultados razoáveis, apesar de superestimados.

Quarta: Os cálculos de orbitais moleculares com o auxílio do pacote MOPAC, que contém o programa referente ao método semiempírico, não apresentou grandes problemas na sua utilização, pois já se dispunha de alguma experiência no laboratório, com compostos aromáticos dissubstituídos. Entretanto foram

necessárias diversas repetições, com alterações sucessivas nos dados de entrada, até se chegar a resultados aceitáveis, que são aparentemente muito bons. Provavelmente, será possível ainda algum refinamento no caso do 2-acetilderivado, apesar de os resultados satisfazerem os critérios propostos pelo programa.

Quinta. Embora as dificuldades materiais tenham prejudicado a realização dos experimentos de toxicidade, permitindo o estudo de apenas quatro dos onze compostos pretendidos, os resultados obtidos são animadores. A grande variação de toxicidade com o substituinte, permite prever que a escolha adequada desse substituinte poderá conduzir a um anticolinesterásico mais eficaz e menos tóxico. Bastante promissor é o 2-cloroderivado pois aliada à sua baixa toxicidade, se tem um coeficiente de partição elevado ( $\log P$  2,06). Essa lipofilicidade o torna mais adequado do que compostos com carga, como neostigmina e piridostigmina, no tratamento de patologias como o mal de Alzheimer, pelo fato de o fármaco ter de atravessar a barreira hematoencefálica para atuar nos centros nervosos.

Em resumo, acreditamos que este trabalho teve também o mérito de implantar metodologias em nosso laboratório, estabelecer contactos com pesquisadores de outras áreas e, principalmente, motivar os colegas, para o desenvolvimento das teses e projetos de iniciação científica na linha de anticolinesterásicos, ora em andamento no laboratório.

PARTE III

PARTE EXPERIMENTAL

## Parte Experimental

Página

### Índice

1. Instrumentação Geral .....	170
2. Espectros no Ultravioleta .....	171
3. Medidas de Partição .....	171
4. Solventes .....	173
5. Compostos .....	174
6. Cálculos de Orbitais Moleculares.....	177

## PARTE EXPERIMENTAL

### 1. Instrumentação Geral

Destilador - Destilador de aço inox, Fabbe, modelo 106.

Deionizador - Deionizador da Permution

Centrífuga - Centrífuga de 2000 rpm, Tomy Sliko, modelo TD65.

Aparelho para agitação - Agitador de Tubos, FANEM, modelo 251.

Balança Analítica - Balança analítica Mettler, modelo H35AR.

Espectrômetro - Espectrômetro UV-Visível Beckman DU-70.

Calculadora - Calculadora Eletrônica Hewlett Packard, modelo HP-97C.

Microcomputadores - Microcomputador TOP, 286, com 2MB de memória RAM e disco rígido de 40 MB; estação de trabalho servidora SUN (unidade PILSEN) e programas MOPAC - versão 6.0.



## 2. Espectros no Ultravioleta

Os espectros no ultravioleta foram determinados em condições usuais, com cela de 1 cm de caminho ótico, de capacidade de 1 ml.

### 2.1. Preparação das Amostras

As amostras foram preparadas pesando-se o substrato em balança analítica diretamente em balão volumétrico, ou medindo-se o volume em micropipeta automática e transferindo-se diretamente para o balão volumétrico. As concentrações das soluções foram ajustadas para se obter valores de absorbâncias na faixa de 0,1 a 0,8, através de um mínimo de diluições sucessivas.

### 2.2. Medidas de Absorbância

As medidas de absorbância ( $A$ ) no comprimento de onda escolhido ( $\lambda_{\text{max}}$ ) eram fornecidos diretamente pelo espectrômetro.

## 3. Medidas de Partição

Os experimentos para a determinação dos coeficientes de partição foram realizados segundo o procedimento padronizado por Hansch.<sup>29</sup>

Uma amostra do substrato era cuidadosamente pesada e

dissolvida em água, ou em água acidificada (tampão fosfato pH = 5,7), para fornecer 1 ml de solução. Uma alíquota variável (em geral, 10 a 100  $\mu$ L) dessa solução em era diluída a 2,5 ml com água (ou tampão) e 2,5 ml de n-octanol era adicionado.

A água utilizada era bidestilada, deionizada e saturada com n-octanol. O n-octanol era purificado, conforme descrito na parte experimental, e saturado com água, antes da sua utilização.

O sistema água/n-octanol contendo o substrato era colocado num agitador de tubos e deixado sob agitação durante cerca de 4-8 h. Usualmente alguns minutos de uma eficiente agitação já são suficientes, no caso de volumes iguais das duas fases e no caso de substratos com log P de -1 a +1.

Em seguida, retirava-se a fase aquosa que era centrifugada para uma melhor separação entre as duas fases. Após essa operação uma alíquota da fase aquosa era transferida para a cela de UV para a determinação do espectro.

Esse procedimento é o mais usual e prático e fornece valores de log P com uma exatidão de  $\pm 0,03$  unidades.

A partir do valor da absorbância no comprimento de onda escolhido era determinada a concentração na fase aquosa e por diferença determinava-se a concentração na fase octanólica. Não se mede a concentração do substrato no espectro de UV da fase octanólica, de substratos que apresentam  $\lambda_{max}$  próximo a 240 nm, devido à absorção do próprio solvente. A razão das concentrações, na fase octanólica e na fase aquosa, fornecia diretamente o valor de P e conseqüentemente o de log P.

#### 4. Solventes

Os solventes para a determinação dos espectros de UV, eram de qualidade espectroscópica, sendo apenas armazenados sob peneira molecular 4Å, antes da sua utilização.

Os solventes para a determinação dos coeficientes de partição foram purificados conforme descrito a seguir.

##### 4.1. Água

A água foi bidestilada, em um destilador de aço inox modelo 106 da Fabbe, e então deionizada em um deionizador da Permuton.

##### 4.2. n-Octanol

Reagentes: n-octanol (Carlo Erba);  $H_2SO_4$  10%, NaOH 10%,  $NaHCO_3$  10%.

Em um funil de separação de 500 ml, o octanol foi lavado primeiramente com  $H_2SO_4$  10%, repetindo-se o procedimento por três vezes, depois com NaOH 10% e por último com bicarbonato de sódio 10% (com ambos também foram feitas três lavagens). Após as lavagens e total separação do octanol da solução de bicarbonato de sódio, foi acrescentado  $MgSO_4$  ao octanol para sua secagem, e por último foi filtrado. O octanol foi destilado usando-se uma coluna de Vigreux, recolhendo-se uma fração média de p.e.  $140^\circ C/200$  mmHg. (lit.<sup>94a</sup> p.e.  $195,3^\circ/760$  mmHg; p.e.  $98^\circ/19$  mmHg).

## 5. Compostos

Os compostos da referência foram purificados conforme descrito a seguir.

### 5.1. Benzeno

I - Remoção do tiofeno, do benzeno comercial, por agitação com ácido sulfúrico concentrado: em um funil de separação de 500 ml, colocou-se 85 ml de benzeno e 15 ml de ácido sulfúrico concentrado (15% do total) e agitou-se vigorosamente. O procedimento foi repetido até que o benzeno adquiriu uma coloração amarelo-palha, ou até que o teste do tiofeno desse negativo (item II). Após cada adição a mistura foi deixada em repouso por alguns minutos e então desprezou-se a camada inferior. A seguir lavou-se 2 vezes com água, para retirar o excesso do ácido, uma vez com solução de carbonato de sódio 10%, e então novamente com água deixando secar com cloreto de cálcio anidro.

#### II - Teste do Tiofeno

Agitou-se 3 ml de benzeno com uma solução de 10 mg de Isatina em 10 ml de ácido sulfúrico concentrado, até o desaparecimento de uma coloração esverdeada, indicativa da presença de tiofeno.

### III - Destilação de Benzeno

Após filtração, destilou-se o benzeno em uma coluna eficiente e a fração do p.e. 80 - 81°C foi coletada (lit. <sup>94b</sup> p.e. 80,1°C). Para que ocorresse uma secagem perfeita, foi necessário introduzir fitas de sódio no destilado.

#### 5.2. Fenol

Destilou-se o fenol através de um mini-destilador "RED", com circulação de ar, em vez de água, através de um compressor PRIMAR, recolhendo-se a cabeça da destilação até atingir a temperatura de 180°C. Recolheu-se em seguida o fenol (p.e. 180°), enquanto a temperatura era constante, desprezando-se o resíduo (lit. <sup>94c</sup> p.e. 85,5-86,0°C/20mmHg; 180,8°C/760 mmHg).

#### 5.3. Anisol

Colocou-se 25 ml de anisol em um funil de separação, lavou-se com 50 ml de água destilada e duas vezes com ácido sulfúrico diluído e então novamente com água, até que obteve-se um lavado neutro. Em cada lavado foi colocado cloreto de sódio para facilitar a separação das duas fases. Secou-se com sulfato de magnésio anidro e destilou-se.

Foi coletada a fração com p.e. 151-154°C (lit. <sup>94d</sup> p.e. 43°C/11 mmHg; p.e. 153,8°C/760 mmHg).

#### 5.4. Anilina

A anilina foi seca com hidróxido de potássio. Em seguida, colocou-se o filtrado em um balão de 100 ml com 2 ou 3 fragmentos de porcelana porosa e procedeu-se a destilação. Coletou-se a fração do p.e. 180-184°C em um erlenmeyer (lit.<sup>94e</sup> p.e. 68,3°C/10 mmHg; p.e. 184,4°C/760 mmHg).

#### 5.5. N,N-Dimetilanilina

A N,N-dimetilanilina foi seca com hidróxido de potássio. Em seguida, filtrada e destilada usando-se o mesmo sistema do item 6.2, recolhendo-se uma fração intermediária de p.e. 190-191°C (lit.<sup>94f</sup> p.e. 192-193°C).

#### 5.6. N,N-Dimetilcarbamato de Fenila

Foi preparado e purificado no laboratório, como parte de um projeto de iniciação científica (L.A.M. Rios).

#### 5.7. Brometo de Neostigmina

De procedência comercial (Aldrich), foi utilizado sem posterior purificação.

## 5.8. Metilsulfato de Neostigmina

De procedência comercial (Aldrich), foi utilizado sem posterior purificação.

## 5.9 - N,N-dimetilcarbamatos de 5-N',N'-dimetilaminofenila 2-Substituídos

Os carbamatos estudados nesta Tese, os N,N-dimetilcarbamatos de 5-N',N'-dimetilaminofenila 2-Substituídos (substituente = H, Me, Cl, Br, I, OMe, NO<sub>2</sub> e Ac) foram preparados por outros elementos do grupo, como parte de uma tese de doutorado (J.E. Barbarini) e de dois projetos de iniciação científica (L.A.M. Rios e C.P. Gomes).

Foram utilizados sem posterior purificação, exceto nos casos em que os testes de cromatografia de camada delgada, indicaram a presença de impurezas.

No caso do acetilderivado não foi possível remover a impureza detectada.

## 6. Cálculos de Orbitais Moleculares

Os cálculos foram efetuados com o equipamento e programas descritos no item 1, desta Parte Experimental.

A escolha dos dados de entrada se baseou em experiência prévia do grupo do laboratório com compostos aromáticos (projeto

de tese de doutorado de E.L. Canto) e a partir de modelos do tipo "framework" e de modelos de Fischer-Hirschfelder - Taylor (modelos com átomos esféricos). O uso dos modelos auxiliou na escolha das conformações menos impedidas para o substituinte no carbono 2 do anel e para o grupo N,N-dimetilcarbamoiloxi.

Os dados de entrada fornecidos no Apêndice B se referem já à geometria otimizada, para o confôrmero de menor energia.

Os resultados foram fornecidos pelo programa em duas versões: versão resumida e versão completa. Para os objetivos propostos, a versão resumida já era suficiente, razão pela qual foi a única incluída no Apêndice B, para cada composto. Recorreu-se às versões completas apenas no caso do 2-bromo- e 2-acetil-derivado, para avaliar os resultados obtidos e refazer os cálculos finais para estes dois compostos.

Ambas as versões foram armazenadas em disquetes, para eventual uso futuro.



REFERÊNCIAS

BIBLIOGRÁFICAS

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cagnin, M. A. H. "Química e Desenvolvimento Nacional" Rev. Bras. Tecnol. 18, 10-16 (1987).
2. Ramsden, C. A. "Lifesaving Innovations", Chem. Ind. (London) 645-647 (1992).
3. Taylor, P. in "Anticholinesterase Agents" in Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 7<sup>a</sup> ed., Macmillan, N.Y., 1985, Cap. 6, p.110-129.
4. Henao, S.; Corey, G. Plagnicidas Inhibidores de las Colinesterasas, ECO, Metepec, Mexico, 1991.
5. Purcell, W.P.; Bass, G.E.; Glayton, J.M. (eds). Strategy of Drug Design: A Guide to Biological Activity, Wiley, New York, 1973.
6. Franke, R. Theoretical Drug Design Methods, Elsevier, Amsterdam, 1984, Vol. 7, Cap.4.
7. Physicochemical Parameter Database, Medicinal Chemistry Project, Pomona College, Claremont, California, EUA.
8. CLOGP, Medchem Software Version 3.53, Medicinal Chemistry Project, Pomona College Claremont, California, EUA.
9. Leo, A.; Jow, P.Y.C.; Silipo, C.; Hansch, C. "Calculation of Hydrophobic Constant (LogP) from  $\pi$  and  $f$  Constants", J. Med. Chem. 18, 865-868 (1975).
10. Hersey, A.; Hill, A.P.; Hyde, R.M.; Livingstone, D.J. "Principles of Method Selection in Partition Studies", Quant. Struct.-Act. Relat. 8, 288-96 (1989).

11. Tomlinson, E.; "Filter-Probe Extractor: A Tool for the Rapid Determination of Oil-Water Partition Coefficients", J. Pharm. Sci. 71, 602-04 (1982).
12. Hansch, C.; Leo, A. Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology, Wiley, Chichester, 1979, Cap. 3, p.13-17.
13. Fujita, T.; Iwasa, J.; Hansch, C.. "A New Substituent Constant,  $\pi$ , Derived from Partition Coefficients", J. Amer. Chem. Soc. 86, 5175-8 (1964).
14. Tanford, C. The Hydrophobic Effect: Formation of Micelles and Biological Membranes, Wiley, New York, 1973.
15. Leo, A.; Hansch, C.; Elkins, D.. "Partition Coefficients and their Uses", Chem. Rev. 71, 525-616 (1971).
16. Hansch, C.; Fujita, T. " $\rho$ - $\sigma$ - $\pi$  Analysis. A Method for the Correlation of Biological Activity and Chemical Structure", J. Amer. Chem. Soc. 86, 1616-1626 (1964).
17. Hansch, C.. "Quantitative Structure-Activity Relationships in Drug Design" in Drug Design, E.J. Ariens (ed.), 1971, p.271-342.
18. Goodford, P.J.. "Prediction of Pharmacological Activity by the Method of Physicochemical-Activity Relationships" Adv. Pharmacol. Chemother. 11 52-97 (1973).
19. Hansch, C.. "Recent Advances in Biochemical QSAR", in Correlation Analysis in Chemistry, N.B. Chapman e J. Shorter (eds), Plenum, New York, 1978, 397-438.

20. Dunn III, W.J. "Quantitative Structure-Activity Relationships (QSAR)", Chemom Intell. Lab. Sys. 6, 181-190 (1989).
21. Karcher, W.; Devillers, J. "SAR and QSAR in Environmental Chemistry and Toxicology: Scientific Tool or Wishful Thinking?" in Practical Applications of Quantitative Structure-Activity Relationships (QSAR) in Environmental Chemistry and Toxicology, (eds.) Kluwer, Dordrecht, 1990, Cap. 1 p. 1-12.
22. Leo, A. "The Octanol-Water Partition Coefficient of Aromatic Solutes: the Effect of Electronic Interactions, Alkyl Chains, Hydrogen Bonds, and ortho-Substitution", J. Chem. Soc. Perkin 2, 825-38 (1983).
23. Bradshaw, J.; Taylor, P.J.. "Rationalisations among Heterocyclic Partition Coefficients. Part 3:  $\pi$ -Excessive Heterocycles. Some Comments on the CLOGP Algorithm" Quant. Struct.-Act. Relat. 8, 279-287 (1989).
24. Hansch, C.; Leo, A. Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology, Wiley, Chichester, 1979, Cap. 4, p.18-43.
25. Rekker, R.F.. The Hydrophobic Fragment Constant, Elsevier, New York, 1977.
26. Bodor, N.; Gabanyi, Z.; Wong, C.K. "A New Method for the Estimation of Partition Coefficient", J. Am. Chem. Soc. 111, 3783-86 (1989).

27. Carey, F.A.; Sundberg, R.J., Advanced Organic Chemistry. Part A: Structure and Mechanisms, Plenum, New York, 3<sup>rd</sup> ed., Cap. 1, p. 1-66 (1990).
28. Streitwieser Jr., A. Molecular Orbital Theory for Organic Chemists, Wiley, New York, 1961.
29. Dewar, M.J.S.; Zoebisch, E.G.; Healy, E.F.; Stewart, J.J.P. "AM1: A New General Purpose Quantum Mechanical Molecular Model", J. Am. Chem. Soc. **107**, 3902-3909 (1985).
30. Bordás, B.; Janos, E.; Toth, J.; Wu, J-A. "Abstracts of Publications Related to QSAR", Darvas, F (ed), Quant. Struct.-Act. Relat. **10**, 55-97 (1991).
31. Ramos, M.N., Neto, B.B. "Electronic Structure and Hypolipidemic Activity of Phtalimide and Related Compounds. A QSAR Study", J. Comput. Chem. **11**, 569-572 (1990).
32. Streitwieser Jr., A.; Heathcock, C.H.. Introduction to Organic Chemistry, Macmillan, New York, 3<sup>rd</sup> ed., 1985, p. 78-86.
33. Lowry, T.H.; Richardson, K.S.. Mechanism and Theory in Organic Chemistry, Harper and Row, New York, 3<sup>rd</sup> ed., 1987, p. 87-126.
34. Lowry, T.H.; Richardson, K.S.. Mechanism and Theory in Organic Chemistry, Harper and Row, New York, 3<sup>rd</sup> ed., 1987, p.177-183.
35. Abraham, R.J.; Smith, P.E.. "Charge Calculations in Molecular Mechanics. IV: A General Method for Conjugated Systems", J. Comput. Chem. **9**, 288-297 (1987).

36. Baker, A.D.; Betteridge, D. Photoelectron Spectroscopy Chemical and Analytical Aspects. Pergamon, Oxford, 1972.
37. Betteridge, D.; Thompson, M.. "Interpretation of Ultraviolet Photoelectron Spectra by Simplified Methods", J. Mol. Struct. 21, 341-371 (1974).
38. Olivato, P.R.; Klapstein, D.; Rittner, R.; Silva, E.L.; Lopes, J.C.D.. "Conformational and Electronic Interaction Studies of  $\alpha$ -Substituted Carbonyl Compounds. Part 10. Methyl  $\alpha$ -Hetero-Substituted Acetates", Can J. Appl. Spectrosc. 37, 37-45 (1992).
39. Aeschlimann, J.A.; Reinert, M.. "The Pharmacological Action of Some Analogues of Physostigmine" J. Pharm. Exp. Ther. 43, 413-44 (1931).
40. Clark, W.M. The Determination of Hydrogen Ions, Williams, New York, 2<sup>nd</sup> ed, 1925, p. 113.
41. Gardner, J.H.; Stevens, J.R.. "Some Urethans of Phenolic Quaternary Ammonium Salts", J. Am. Chem. Soc. 69, 3096-99 (1947).
42. Haworth, R.D.; Lamberton, A.H.; Woodcock, D.. "Investigations on the Influence of Chemical Constitution upon Toxicity. Part II. Compounds related to Prostigmine", J. Chem. Soc., 182-191 (1947).
43. Metcalf, R.L.; Fukuto, J.R.. "Carbamate Insecticides. Effects of Chemical Structure on Intoxication and Detoxication of Phenyl N-Methylcarbamates in Insects" J. Agric. Food Chem. 13, 220-231 (1965).

44. Sowell, J.W.; Tang, Y.; Valli, M.J.; Chapman, J.M. Jr.; Vsher, L.A.; Vaughan, C.M.; Kosh, J.W.. "Synthesis and Cholinergic Properties of Bis [(Dimethylamino)methyl] furanyl Analogues of Ranitidine" J. Med. Chem. **35**, 1102-1108 (1992).
45. Ellman, G.L.; Courtney, K.D.; Andres V. Jr.; Featherstone, R.M.. "A New and Rapid Colorimetric Determination of Acetylcholinesterase Activity", Biochem. Pharm. **7**, 88-95 (1961).
46. Shorter, J. Correlation Analysis in Organic Chemistry: an Introduction to Linear Free-Energy Relationships, Clarendon, Oxford, 1973.
47. Carneiro, P.I.B., "Efeitos Empíricos dos Substituintes em RMN de Carbono-13. Correlações com Parâmetros Eletrônicos e Estéricos dos Substituintes", Tese de Doutorado, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 1991.
48. Knorr, R.. "Inductive Substituent Constants  $\sigma_I^J$  from Olefinic Geminal  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$  NMR Coupling Constants" Tetrahedron, **37**: 929-937 (1981).
49. Adcock, W.; Abeywickrema, A.N.; Kok, G.B.. "Substituent Effects in the Bicyclo [2.2.2]octane Ring System. A Carbon-13 and Fluorine-19 Nuclear Magnetic Resonance Study of 4-Substituted Bicyclo [2.2.2]oct-1-yl Fluorides" J. Org. Chem. **49**: 1387-1397 (1984).
50. Charton, M. "A General Treatment of Electrical Effects", Prog. Phys. Org. Chem. **16**, 287-315 (1987).

51. March, J. Advanced Organic Chemistry, Wiley, New York, 1985, 3<sup>rd</sup> ed, Cap. 9, p. 237-254.
52. Charton, M. "Electrical Effects Substituent Constants for Correlation Analysis", Prog. Phys. Org. Chem 13, 119-251 (1981).
53. Charton, M. "The Upsilon Steric Parameter - Definition and Determination" in M. Charton e I. Motoc (eds.) Steric Effects in Drug Design - Top. Curr. Chem 114, Springer, Berlin, 1983, p.57-91.
54. Fujita, J. "Substituent Effects in the Partition Coefficient of Disubstituted Benzenes: Bidirectional Hammett-Type Relationships", Prog. Phys. Org. Chem. 14, 75-113 (1983).
55. Karcher, W.; Devillers, J.. (eds.) Practical Applications of Quantitative Structure-Activity Relationships (QSAR) in Environmental Chemistry and Toxicology, Kluwer, Dordrecht, 1990.
56. Dearden, J.C.. "Physico-Chemical Descriptors" in: Practical Applications of Quantitative Structure-Activity Relationships (QSAR) in Environmental Chemistry and Toxicology, W. Karcher and J. Devillers (eds.) Kluwer, Dordrecht, 1990, p.25-59.
57. Hansch, C.; Maloney, P.P.; Fujita, T.; Muir, R.M.. "Correlation of Biological Activity of Phenoxyacetic Acids with Hammett Substituent Constants and Partition Coefficients", Nature 194, 178-180 (1962).



58. Bowden, K.; Young, R.C.. "Structure-Activity Relations. I. A. Series of Antagonists of Acetylcholine and Histamine at the Postganglionic Receptors", J. Med. Chem. 13, 225-230 (1970).
59. Abdel-Aal, Y.A.I.. "The Role of Hydrophobic and Electron Donor Properties in Acetylcholinesterase Inhibition by Carbamates", Biochem. Pharmac. 26, 2187-2189 (1977).
60. Hansch, C.; Deutsch, E.W.. "The Use of Substituent Constants in the Study of Structure-Activity Relationships in Cholinesterase Inhibitors", Biochim. Biophys. Acta 126, 117-128 (1966).
61. Hansch, C.. "Steric Parameters in Structure-Activity Correlations. Cholinesterase Inhibitors". J. Org. Chem. 35, 620-621 (1970).
62. Martin, Y.C.. "Electronic Factors in Drug-Receptor Interactions", J. Med. Chem. 13, 145-147 (1970).
63. Filimov, V.D.; Bakibaev, A.A.; Pustovoitov, A.V.; Tignibidina, L.G.; Pechenkin, A.G.; Gorshkova, V.K.; Saratikov, A.S.. "Quantitative Relationship between Anticonvulsant Activity in N-Benzhydrylamides and N-Benzhydrylureas, their Structures, and <sup>13</sup>C NMR Spectra", Pharm. Chem. J. 22, 358-363 (1988).
64. Barbarini, J.E.. "Síntese e RMN de Carbono-13 de Derivados do Metilsulfato de Neostigmina", Tese de Doutorado, Universidade Estadual de Campinas, 1993.
65. Ewing, G.W.. Instrumental Methods of Chemical Analysis, McGraw-Hill, New York, 1960, p.31-34.

66. Perkampus, H.H.; Sandeman, I.; Timmons, C.J. (eds), UV Atlas of Organic Compounds, Butterworth, London, 1971.
67. Rao, C.N.R.. Ultraviolet and Visible Spectroscopy Chemical Applications. Butterworth, London, 3<sup>a</sup> ed., 1975.
68. Silverstein, R.M.; Bassler, G.C.; Morrill, T.C.. Spectrometric Identification of Organic Compounds, Wiley, New York, 5<sup>a</sup> Ed., 1991.
69. Moffat, A.C. (ed.). Clarke's Isolation and Identification of Drugs, Pharmaceutical Press, London, 2<sup>a</sup> ed., 1986, p. 803.
70. Church, C.; Hansch, C. Resultados não publicados.
71. Canto, E.L.; Rittner, R.. Resultados não publicados.
72. March, J.. Advanced Organic Chemistry Reactions, Mechanisms, and Structure, Wiley, New York, 3<sup>a</sup> ed., 1985, p. 18-21.
73. Streitwieser Jr., A.; Heathcock, C.H.; Introduction to Organic Chemistry, Macmillan, New York, 3<sup>a</sup> ed, 1985, p.1152.
74. March, J.. Advanced Organic Chemistry. Reactions, Mechanisms and Structure, Wiley, New York, 3<sup>a</sup> ed, 1985, p.15.
75. Klapstein, D.; Olivato, P.R.; Oike, F.; Martins, M.A.P.; Rittner, R. "Electronic Interactions in Some  $\alpha$ -Heterosubstituted N,N-Diethylacetamides", Can J. Spectrosc. **33**, 161-166 (1988).
76. Lotus 123, versão 2. Lotus Development Corporation, 1986.
77. Canto, E.L.; Rittner, R. "Programa de Computador para Regressão Linear e Não Linear em RMN Orgânica", Anais do III Encontro de Usuários de RMN 343-348 (1991).
78. Grapher - Golden Software, 1986.

79. Abraham, R.J.; Smith, P.E. "Charge Calculations in Molecular Mechanics IV: A General Method for Conjugated Systems", J. Comput. Chem. 9, 288-297 (1987).
80. Yamagami, C.; Takao, N.; Nishioka, T.; Fujita, T.; Takeuchi, Y. "<sup>13</sup>C NMR Spectra of p- and m-Substituted Phenyl N-Methyl- and Phenyl N,N-Dimethyl-Carbamates", Org. Magn. Reson. 22, 439-445 (1984).
81. Sykes, P.. A Guidebook to Mechanism in Organic Chemistry, Longman, Harlow, 6<sup>a</sup> ed., 1986, Cap.6, p.130-177.
82. Brito, A.R.M.S., Comunicação pessoal.
83. Litchfield, J.T.; Wilcoxon, F.J.. "Determination of DL50", Pharmacol. Exp. Ther. 96, 99-113 (1949).
84. Araújo, L.C.L.; Guirro, R.R.J.; Galavotti, L.G.. "Estudo Comparativo das Atividades Farmacológicas e Toxicológicas de Extratos de Plantas, quando Introduzidos no Organismo por via Oral e Tópica, com ou sem Agente Físico. Testes Pré-Clinicos e Clínicos". Relatório ao CNPq, Universidade Metodista de Piracicaba, Piracicaba, 1993.
85. Leo, A. "The Hydrophobic Parameter: Calculating Eletronic Interactions in Aromatic Systems", in Partition Coefficient. Determination and Estimation, W.J. Dunn III, J.H. Block e R.S. Pearlman (eds), Pergamon, New York, 1986, p. 61-67.
86. Korolkovas, A.. Planejamento de fármacos, Cienc. Cult. 41, 528-37 (1989).
87. NSIQF, "Patentes Farmacêuticas", Codetec, 1991.

88. Davis, K.L.; Mohs, R.C.. "Enhancement of Memory Processes in Alzheimer's Disease with Multiple-Dose Intravenous Physostigmine", Am. J. Psychiatry 139, 1421-24 (1982);
89. Perry, E.K.; Curtis, M.; Dick, D.J.; Candy, J.M.; Atack, J.R.; Bloxham, C.A.; Blessed, G.; Fairbairn, A.; Tomlinson, B.E.; Perry, R.H.. "Cholinergic Correlates of Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: Comparisons with Alzheimer's Disease". J. Neurol. Neurosurg. Psychiat 48, 413-421 (1985).
90. Schwarz, A.S.; Kohlstaedt, E.V.. "Physostigmine Effects in Alzheimer's Disease: Relationship to Dementia Severity", Life Sci. 38, 1021-28 (1986).
91. Xuereb, J.H.; Perry, E.K.; Candy, J.M.; Bonham, J.R.; Perry, R.H.; Marshall, E.. "Parameters of Cholinergic Neurotransmission in the Thalamus in Parkinson's Disease and Alzheimer's Disease. J. Neurol. Sci. 99, 185-197 (1990).
92. U.P.I.. "Teste Aprova Primeira Droga para Alzheimer", Folha de São Paulo, caderno 1, p. 10 (23/03/93).
93. Hansch, C.; "Experimental Determination of Partition Coefficients" in Strategy of Drug Design: A Guide to Biological Activity, W.P. Purcell, G.E. Bass, J.M. Clayton, (eds.) Wiley, New York, 1973, p. 126-143
94. Perrin, D.D.; Armarego, W.L.F.; "Purification of Laboratory Chemicals", 3<sup>a</sup> ed., Pergamon, Oxford, 1988; (a) p.246; (b) p.91; (c) p.253; (d) p.86; (e) p.86; (f) p.155.

## APÊNDICES

Apêndices

Página

**Índice Geral**

Apêndice A

Espectros no Ultravioleta ..... 193

Apêndice B

Cálculos de Orbitais Moleculares ..... 236

índice

I. Espectros no Ultravioleta para Determinação da  
Absortividade Molar, em Soluções Aquosas.

Espectro A-1 - Benzeno <sup>a</sup> .....	198
Espectro A-2 - Benzeno .....	199
Espectro A-3 - Benzeno <sup>a, b</sup> .....	200
Espectro A-4 - Fenol .....	201
Espectro A-5 - Fenol <sup>b</sup> .....	202
Espectro A-6 - Anisol .....	203
Espectro A-7 - Anisol <sup>b</sup> .....	204
Espectro A-8 - Anilina .....	205
Espectro A-9 - Anilina <sup>b</sup> .....	206
Espectro A-10 - <u>N,N</u> -Dimetilanilina .....	207
Espectro A-11 - <u>N,N</u> -Dietilanilina <sup>b, d</sup> .....	208

<sup>a</sup> n-hexano

<sup>b</sup> Espectro da literatura

<sup>c</sup> isooctano

<sup>d</sup> n-heptano

II - Espectros no Ultravioleta para a Determinação da  
Absorptividade Molar em Meio Ácido Aquoso.

Espectro A-12 - <u>N,N</u> -Dimetilcarbamato de fenila .....	210
Espectro A-13 - Metilsulfato de neostigmina .....	211
Espectro A-14 - Metilsulfato de neostigmina <sup>b</sup> .....	212
Espectro A-15 - <u>N,N</u> -Dimetilcarbamato de 3- <u>N'N'</u> -dimetilaminofenila .....	213
Espectro A-16 - <u>N,N</u> -dimetilcarbamato de 2-metil-5- <u>N'N'</u> -dimetilaminofenila .....	214
Espectro A-17 - <u>N,N</u> -Dimetilcarbamato de 2-cloro-5- <u>N'N'</u> -dimetilaminofenila .....	215
Espectro A-18 - <u>N,N</u> -Dimetilcarbamato de 2-iodo-5- <u>N'N'</u> -dimetilaminofenila .....	216
Espectro A-19 - <u>N,N</u> -Dimetilcarbamato de 2-metoxi-5- <u>N'N'</u> -dimetilaminofenila .....	217
Espectro A-20 - <u>N,N</u> -Dimetilcarbamato de 2-nitro-5- <u>N'N'</u> -dimetilaminofenila .....	218
Espectro A-21 - <u>N,N</u> -Dimetilcarbamato de 2-acetil-5- <u>N'N'</u> -dimetilaminofenila .....	219

<sup>b</sup> Espectro da literatura.



III - Espectros no Ultravioleta para Determinação do  
Coeficiente de Partição, no Sistema  
n-Octanol/Água em Soluções Aquosas.

Espectro A-22 - Fenol .....	221
Espectro A-23 - Anisol .....	222
Espectro A-24 - Anilina .....	223
Espectro A-25 - <u>N,N</u> -Dimetilanilina .....	224

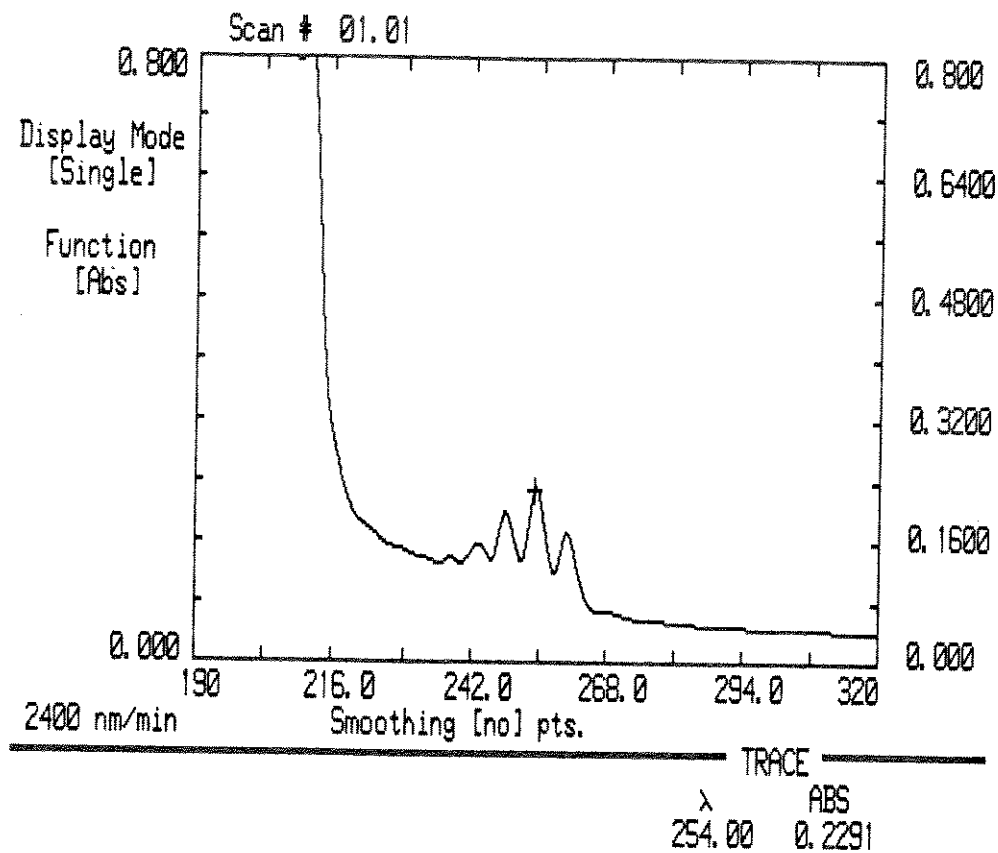
IV - Espectros no Ultravioleta para Determinação do  
Coeficiente de Partição, no Sistema  
n-Octanol/Água, em Meio Ácido Aquoso.

Espectro A-27 - <u>N,N</u> -Dimetilcarbamato de fenila .....	226
Espectro A-28 - Metilsulfato de neostigmina .....	227
Espectro A-29 - <u>N,N</u> -Dimetilcarbamato de 3- <u>N'N'</u> -dimetilaminofenila .....	228
Espectro A-30 - <u>N,N</u> -Dimetilcarbamato de 2-metil-5- <u>N'N'</u> -dimetilaminofenila .....	229
Espectro A-31 - <u>N,N</u> -Dimetilcarbamato de 2-cloro-5- <u>N'N'</u> -dimetilaminofenila .....	230
Espectro A-32 - <u>N,N</u> -Dimetilcarbamato de 2-iodo-5- <u>N'N'</u> -dimetilaminofenila .....	231
Espectro A-33 - <u>N,N</u> -Dimetilcarbamato de 2-metoxi-5- <u>N'N'</u> -dimetilaminofenila .....	232
Espectro A-34 - <u>N,N</u> -Dimetilcarbamato de 2-nitro-5- <u>N'N'</u> -dimetilaminofenila .....	233
Espectro A-35 - <u>N,N</u> -Dimetilcarbamato de 2-acetil-5- <u>N'N'</u> -dimetilaminofenila .....	234

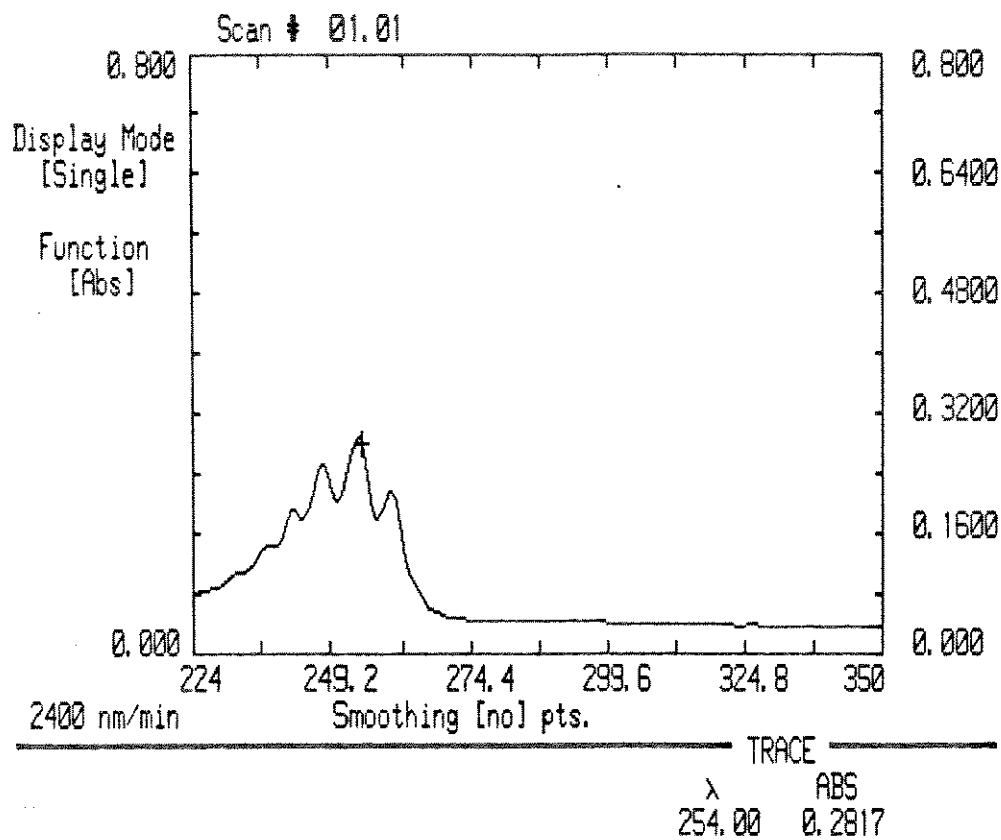
## APÊNDICE A

### I. Espectros no Ultravioleta para Determinação da Absorptividade Molar.

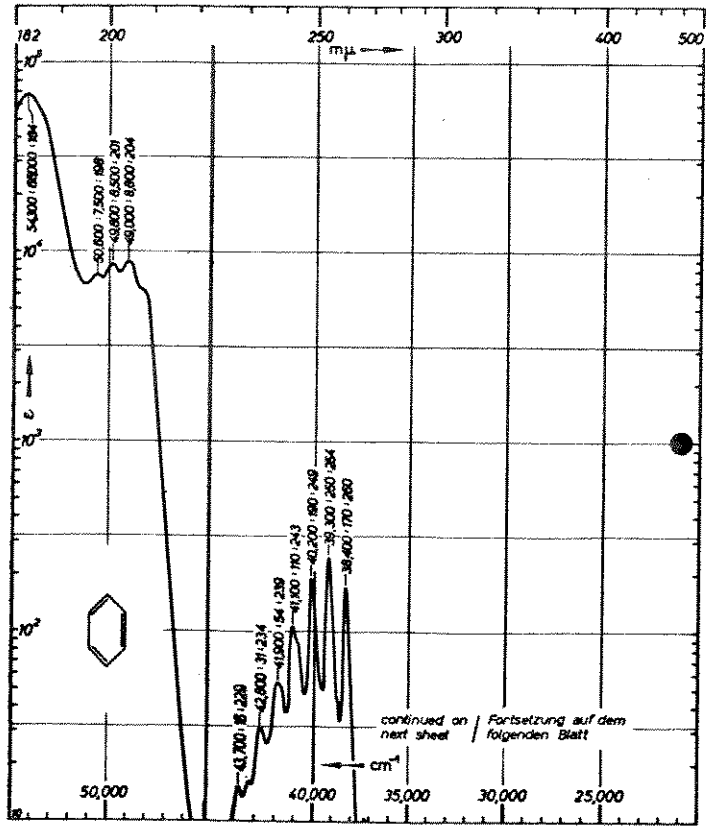
Esta parte do Apêndice A, contém os espectros no ultravioleta de soluções de concentração conhecida para a determinação da absorptividade molar ( $\epsilon_{\max}$ ), no comprimento de onda escolhido ( $\lambda_{\max}$ ), para cada um dos compostos estudados. Foram incluídos também os espectros desses compostos encontrados na literatura. Os dados correspondentes se encontram na "Apresentação e Discussão dos Resultados" (Parte II).



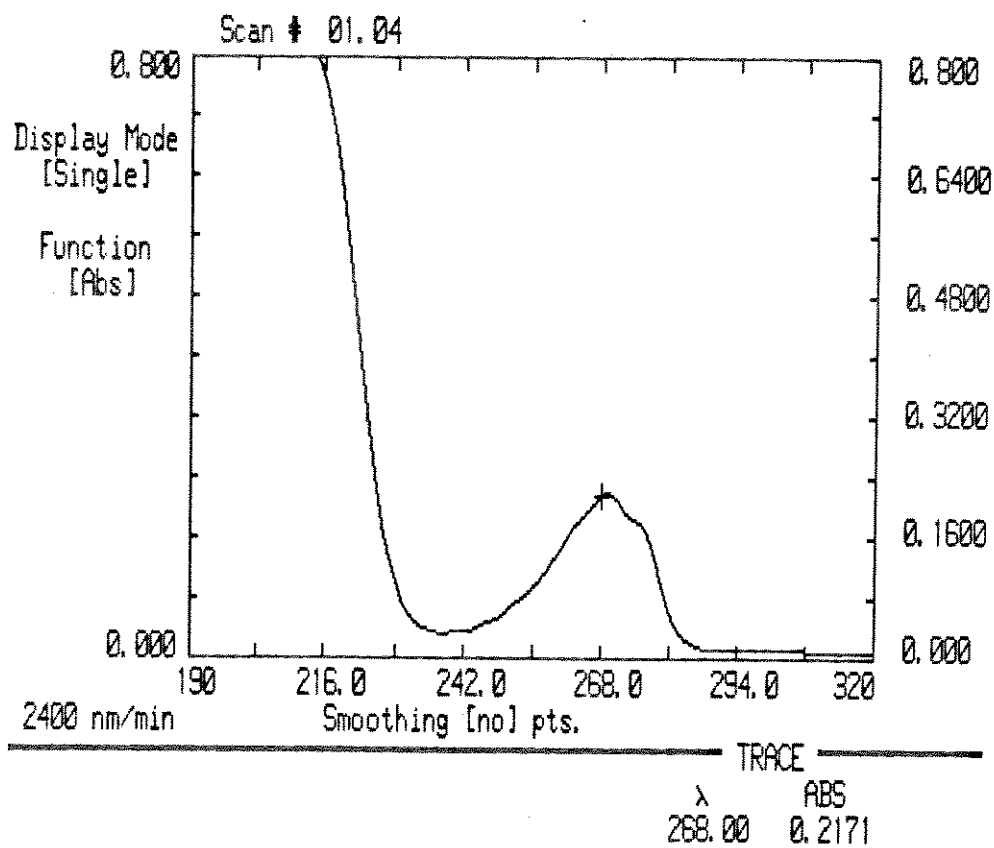
**Espectro A-1.** Espectro no ultravioleta de benzeno, em solução de n-hexano.



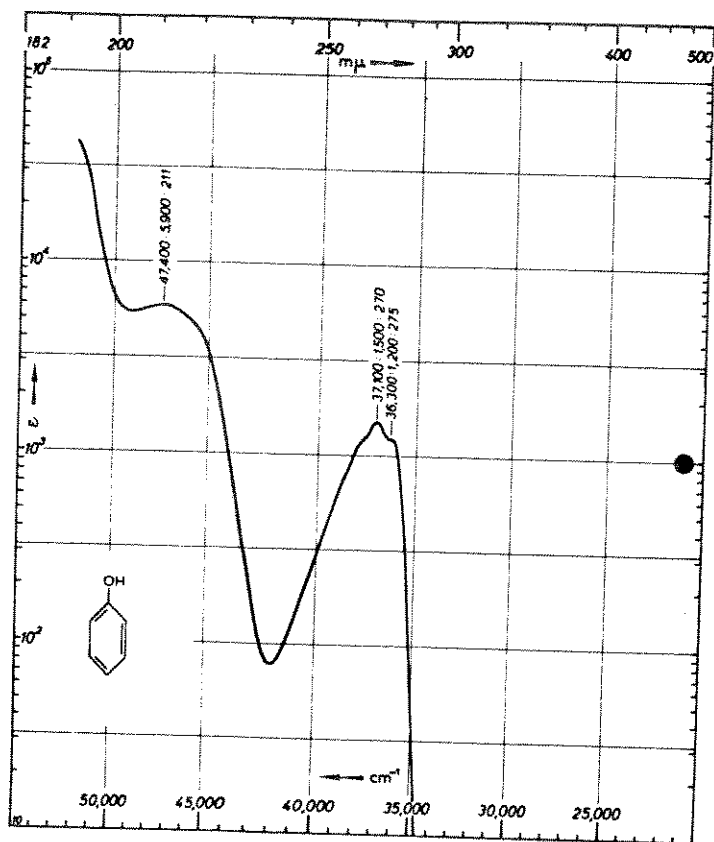
**Espectro A-2.** Espectro no ultravioleta de benzeno, em solução aquosa (2% MeOH).



Espectro A-3. Espectro no ultravioleta de benzeno, em n-hexano. 66

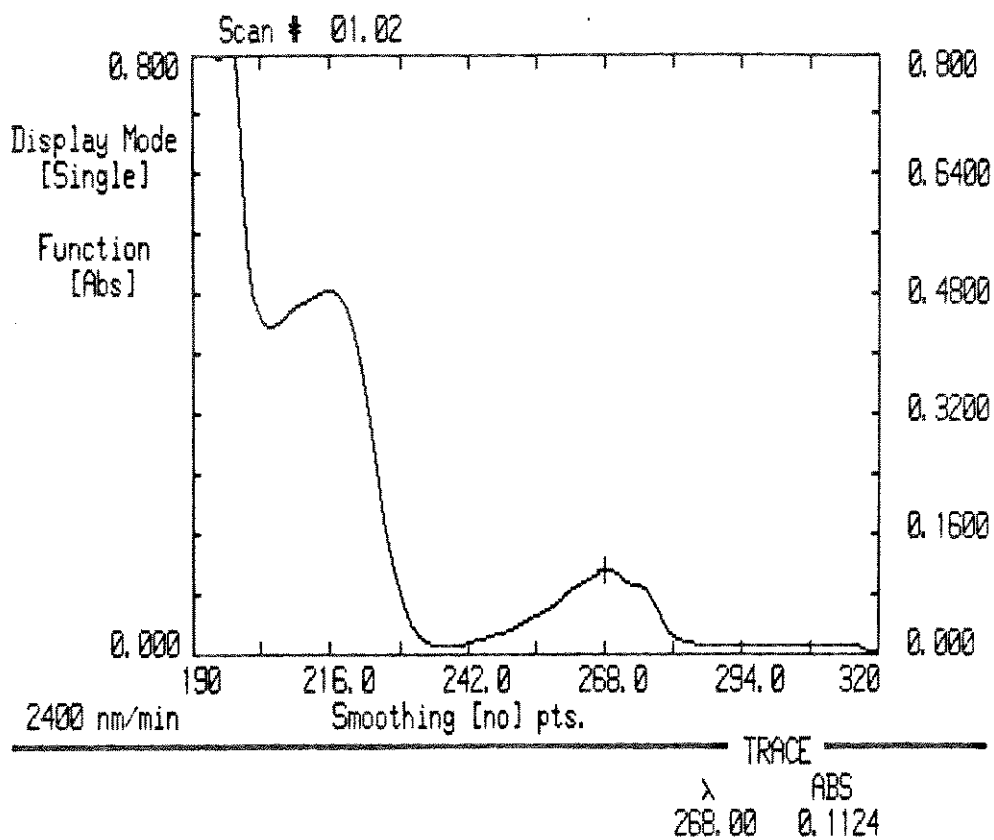


**Espectro A-4.** Espectro no ultravioleta de fenol, em solução aquosa.

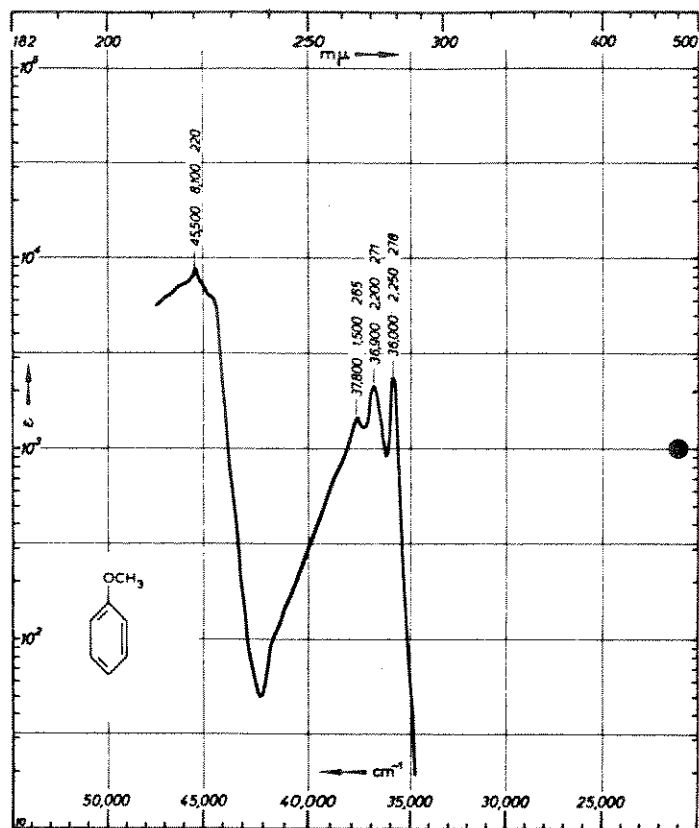


Espectro A-5. Espectro no ultravioleta de fenol em solução aquosa. <sup>66</sup>

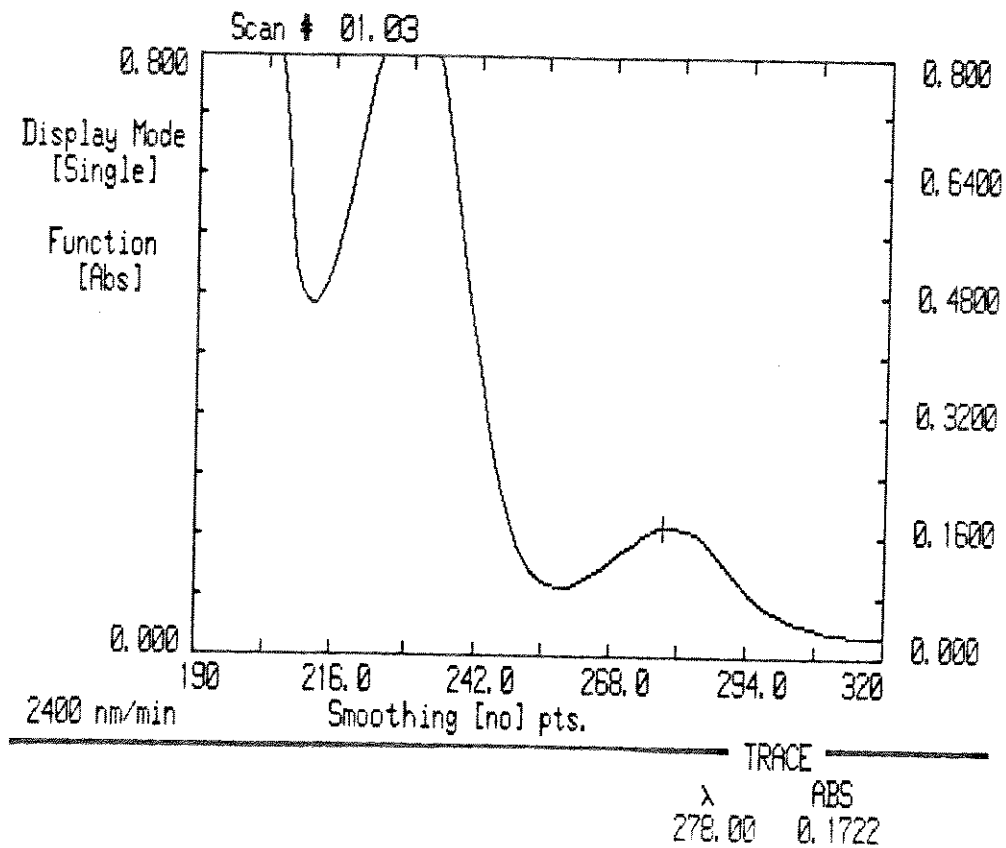




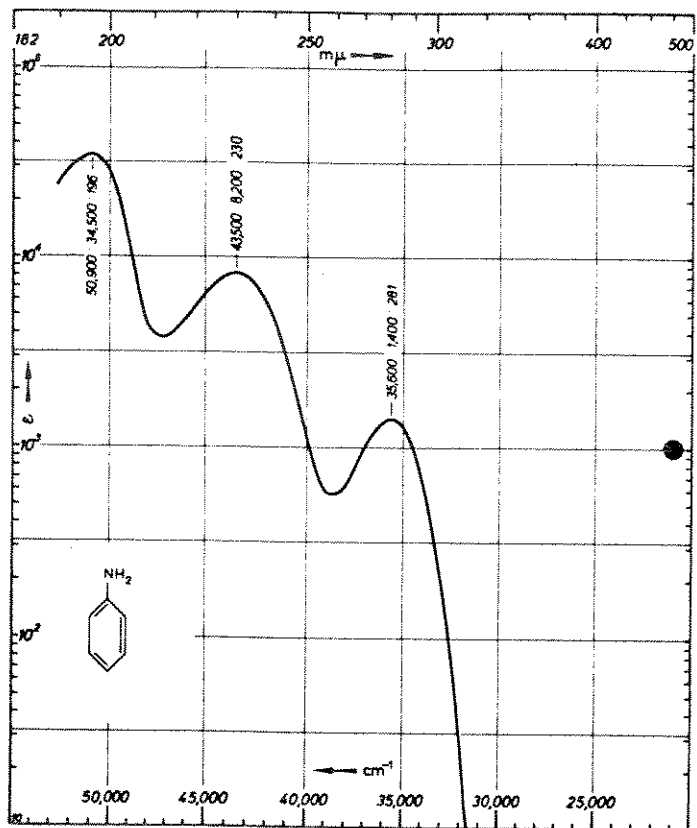
**Espectro A-6.** Espectro no ultravioleta de anisol, em solução aquosa.



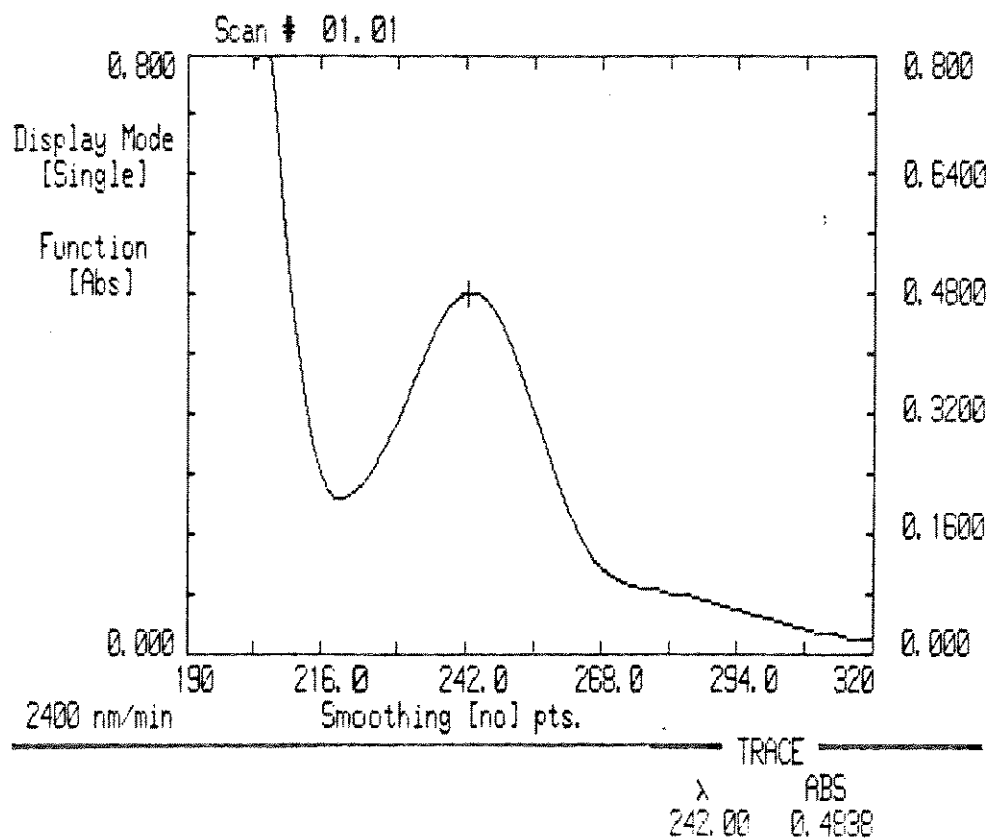
Espectro A-7. Espectro no ultravioleta de anisol, em solução de isooctano.<sup>66</sup>



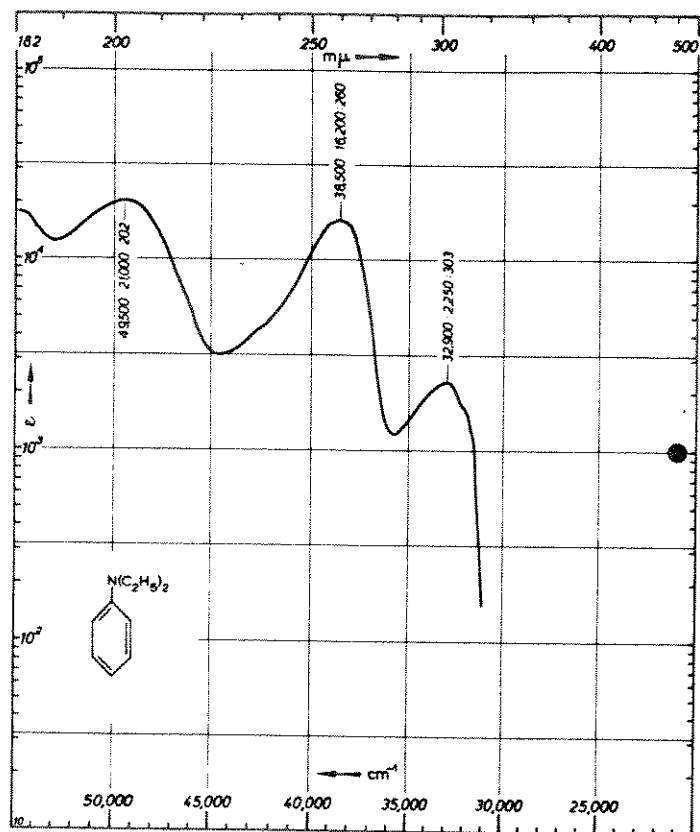
**Espectro A-8.** Espectro no ultravioleta de anilina, em solução aquosa.



Espectro A-9. Espectro no ultravioleta de anilina em solução aquosa. 66



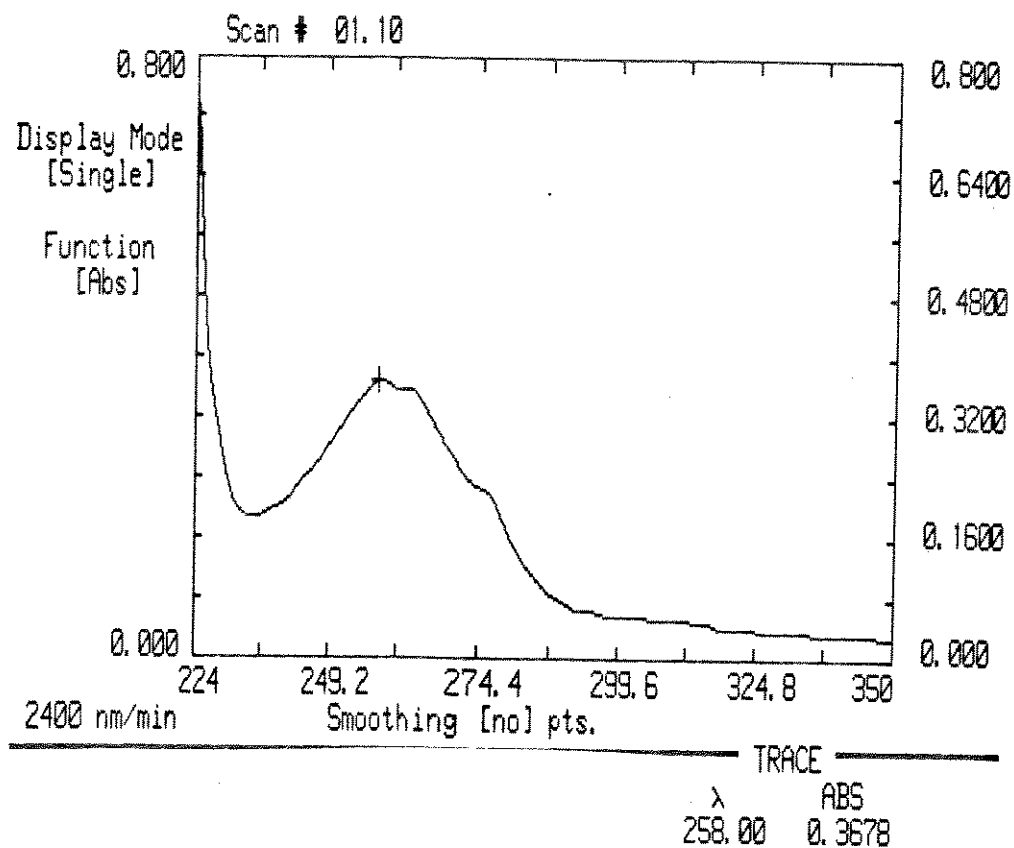
**Espectro A-10.** Espectro no ultravioleta da N,N-dimetilanilina, em solução aquosa.



Espectro A-11. Espectro no ultravioleta da N,N-dietilanilina, em n-heptano. <sup>66</sup>

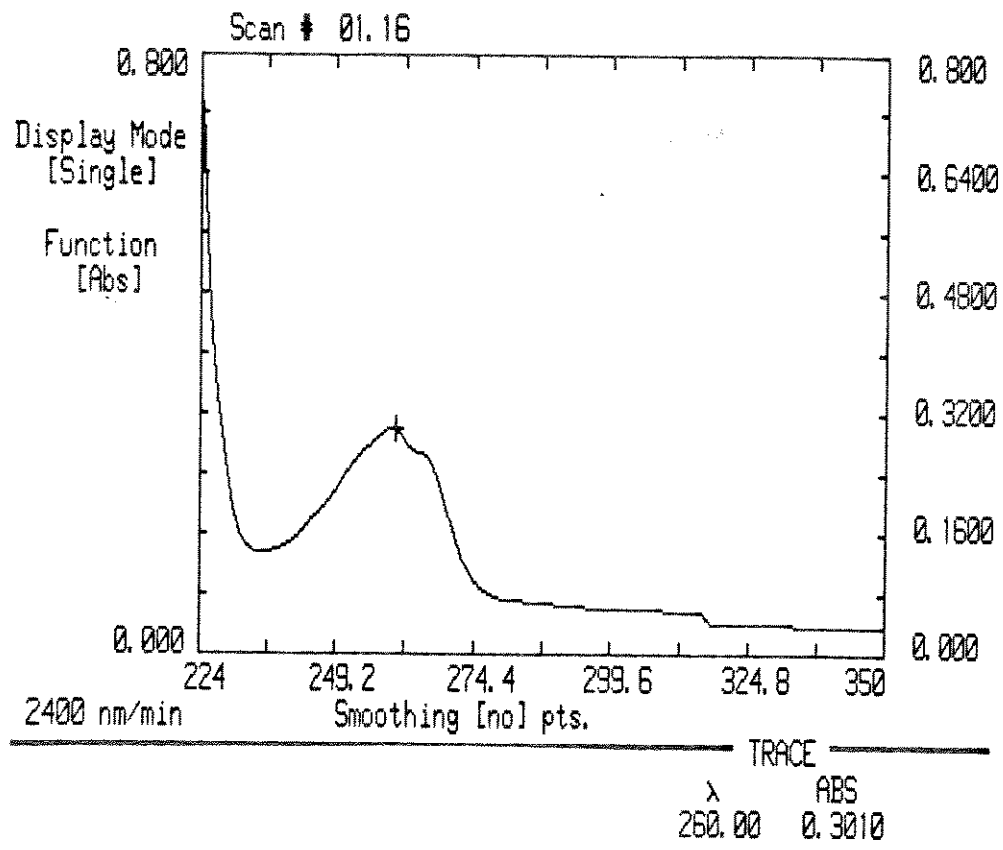
## II. Espectros no Ultravioleta para a Determinação da Absorptividade Molar em Meio Ácido Aquoso.

Esta parte do Apêndice A é análoga à anterior, com a diferença que se trabalhou em meio ácido ( $\text{pH} = 5,7$ ) para evitar a hidrólise dos carbamatos.

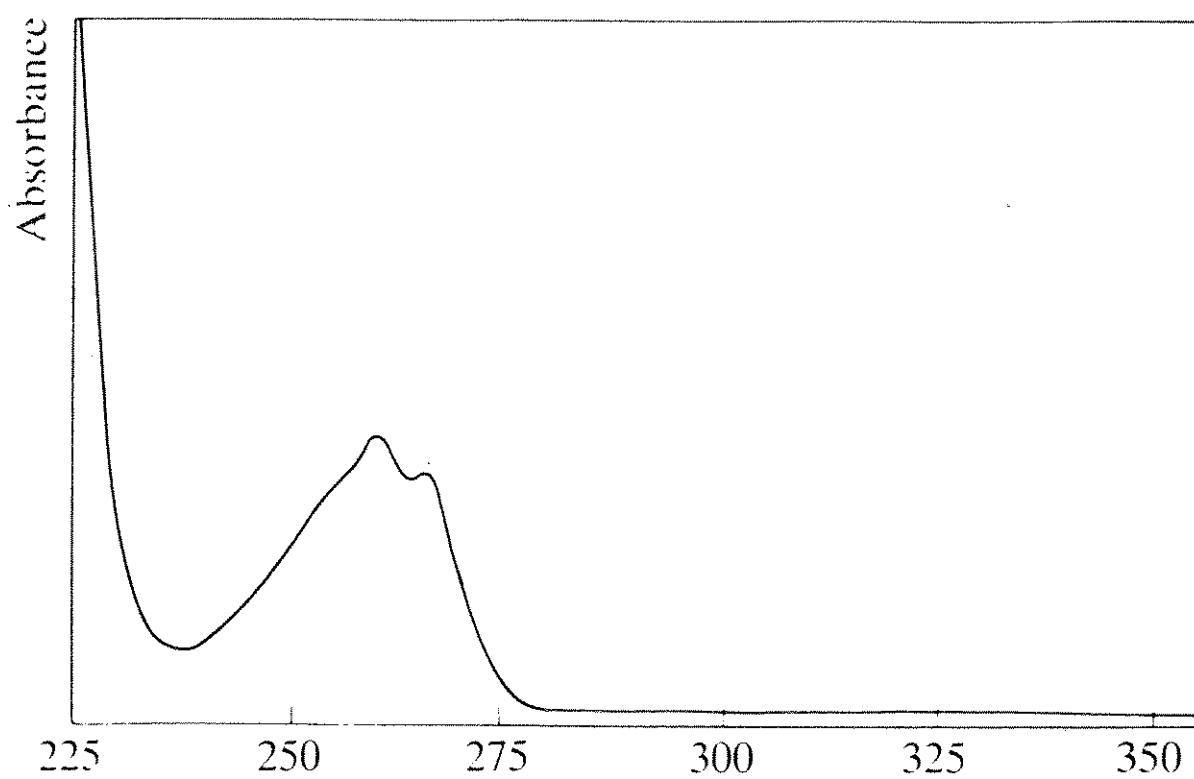


**Espectro A-12.** Espectro no ultravioleta de N,N-dimetilcarbamato de fenila.

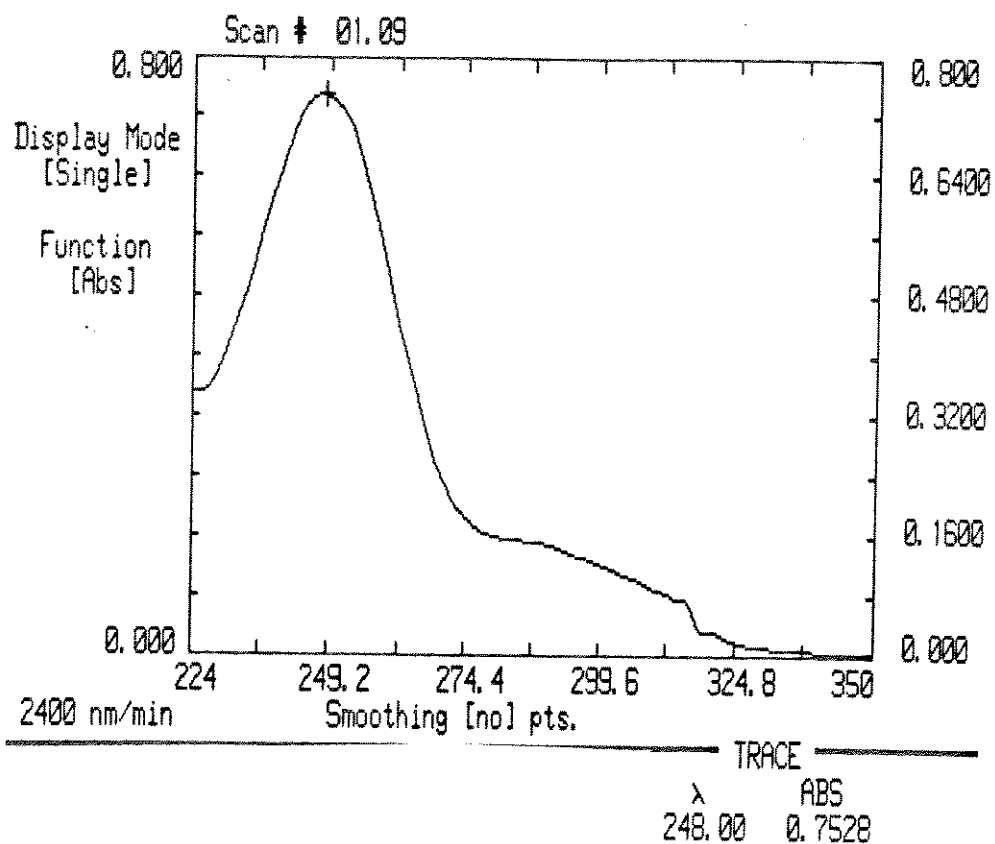




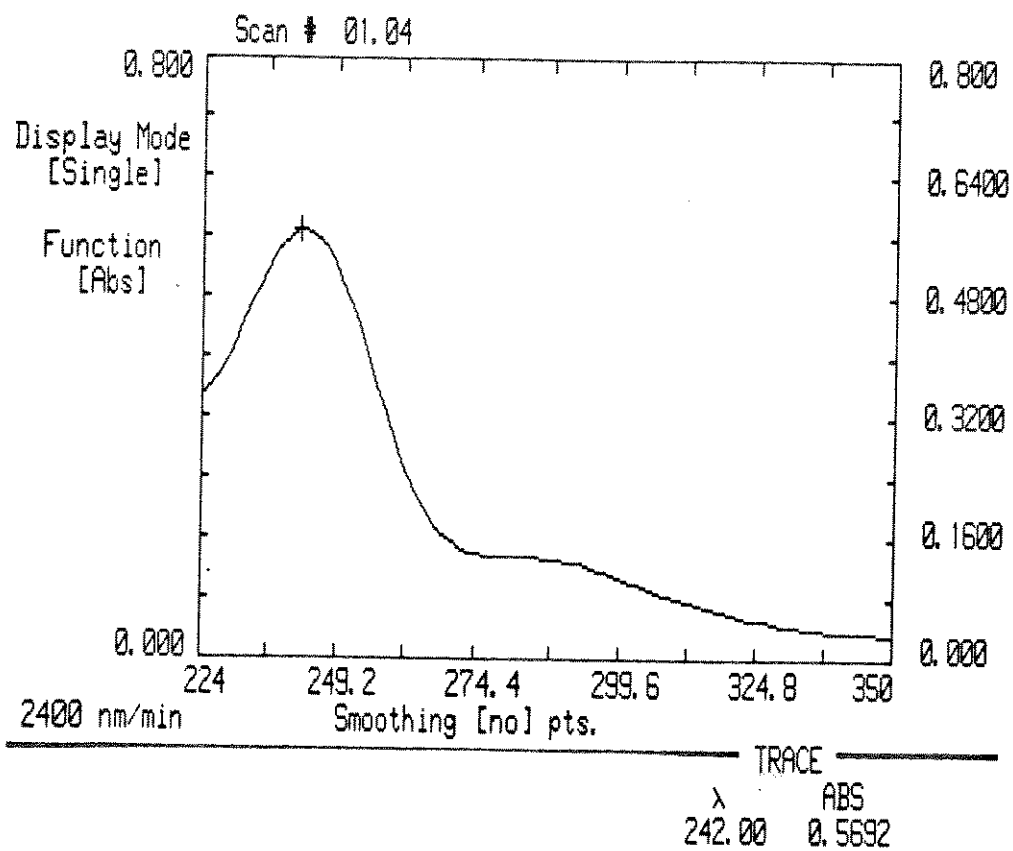
Espectro A-13. Espectro no ultravioleta de metilsulfato de neostigmina.



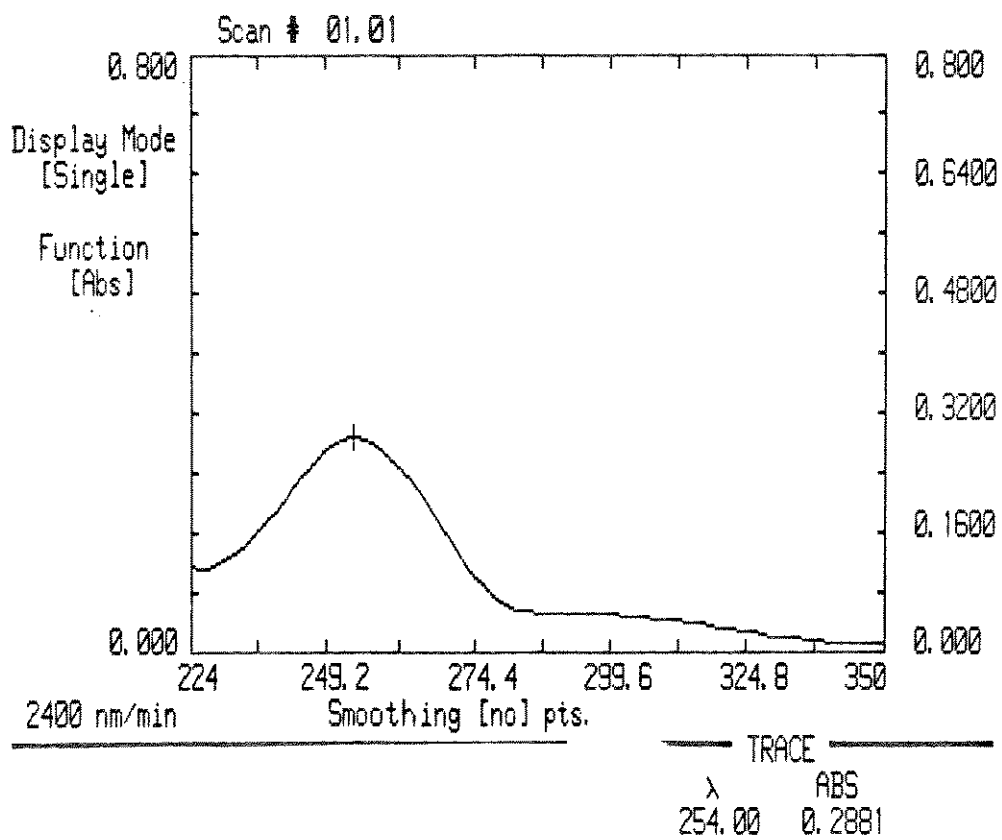
**Espectro A-14.** Espectro no ultravioleta de metilsulfato de neostigmina.<sup>69</sup>



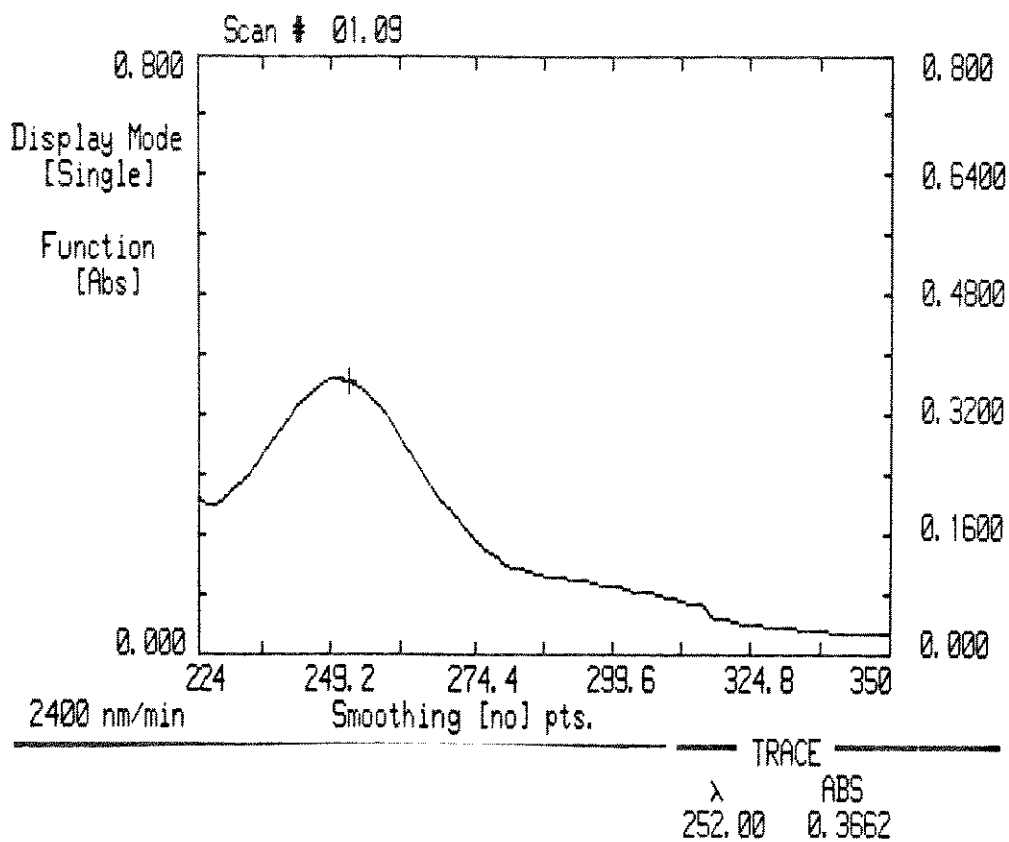
**Espectro A-15.** Espectro no ultravioleta de N,N-dimetilcarbamato de 3-N,N'-dimetilaminofenila



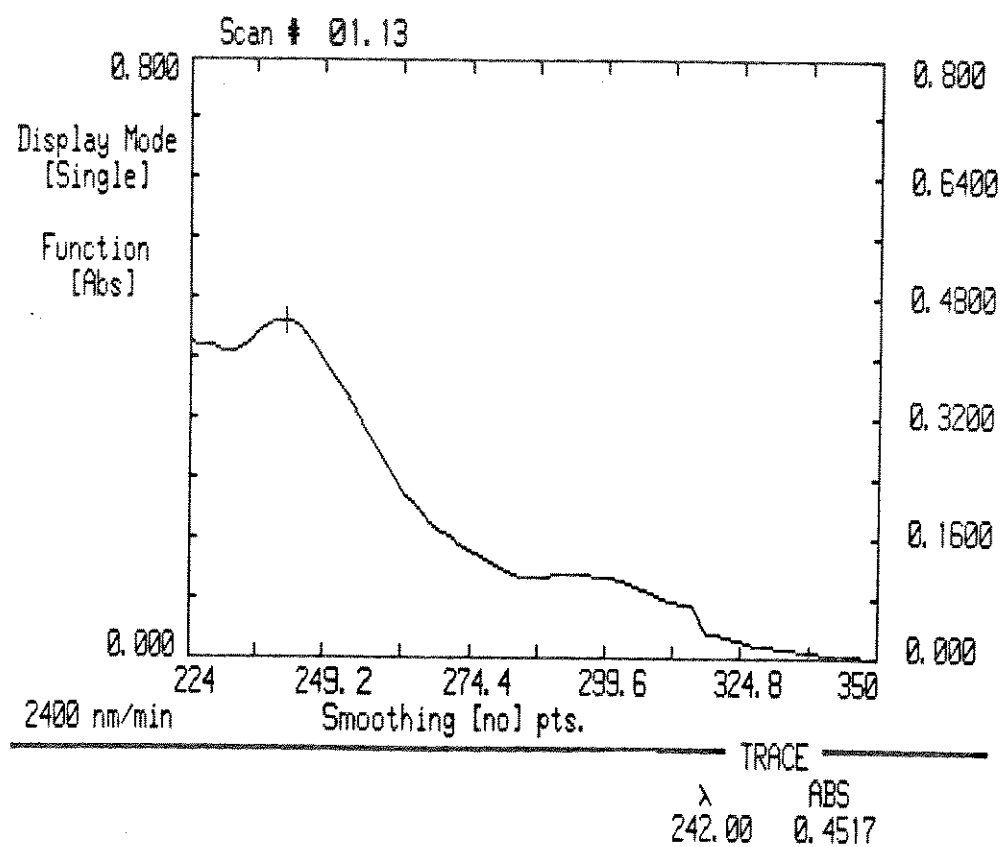
**Espectro A-16.** Espectro no ultravioleta de N,N-dimetilcarbamato de 2-metil-5-N,N'-dimetilaminofenila



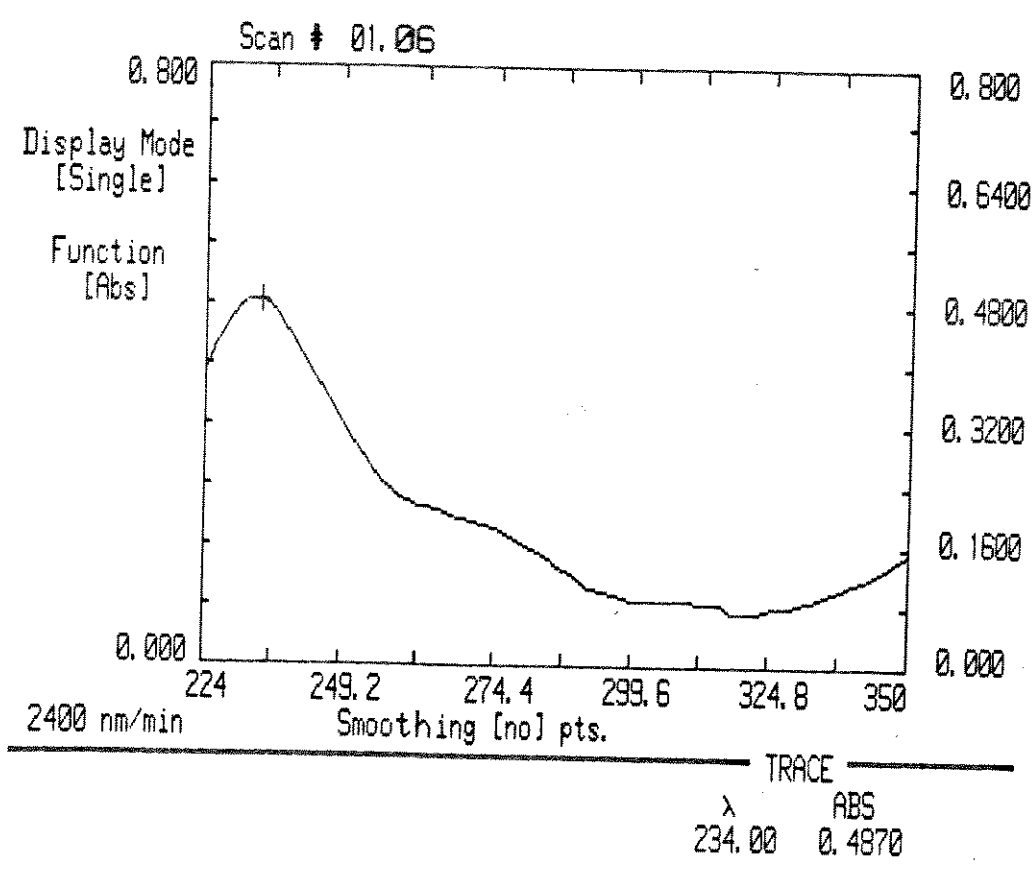
**Espectro A-17.** Espectro no ultravioleta de N,N-dimetilcarbamato de 2-cloro-5-N'N'-dimetilaminofenila



**Espectro A-18.** Espectro no ultravioleta de N,N-dimetilcarbamato de 2-iodo-5-N,N'-dimetilaminofenila

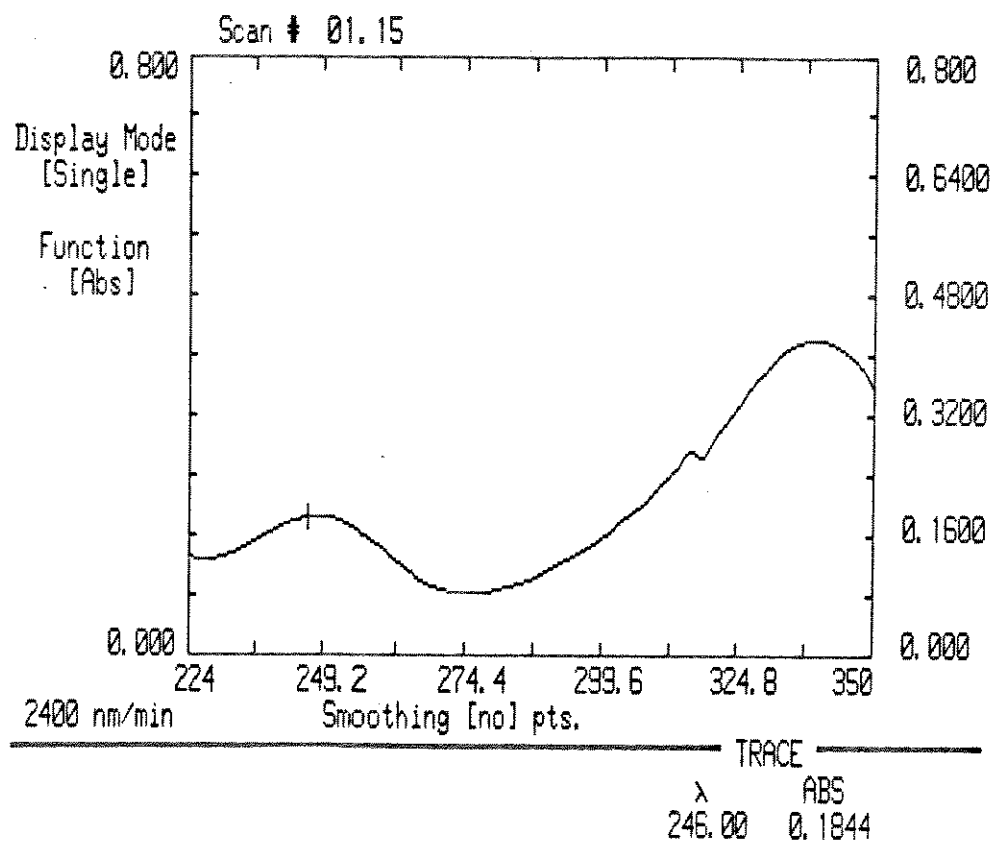


Espectro A-19 Espectro no ultravioleta de N,N-dimetilcarbamato de 2-metoxi-5-N,N'-dimetilaminofenila



Espectro A-20 Espectro no ultravioleta de N,N-dimetilcarbamato de 2-nitro-5-N'N'-dimetilaminofenila

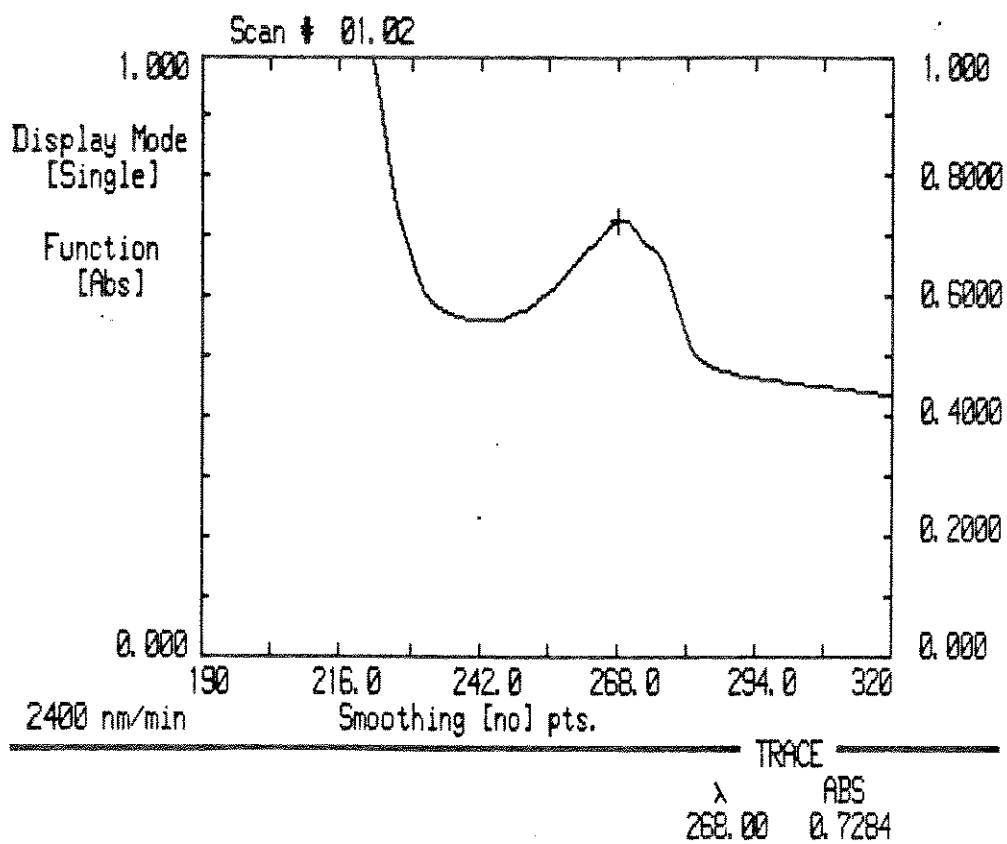




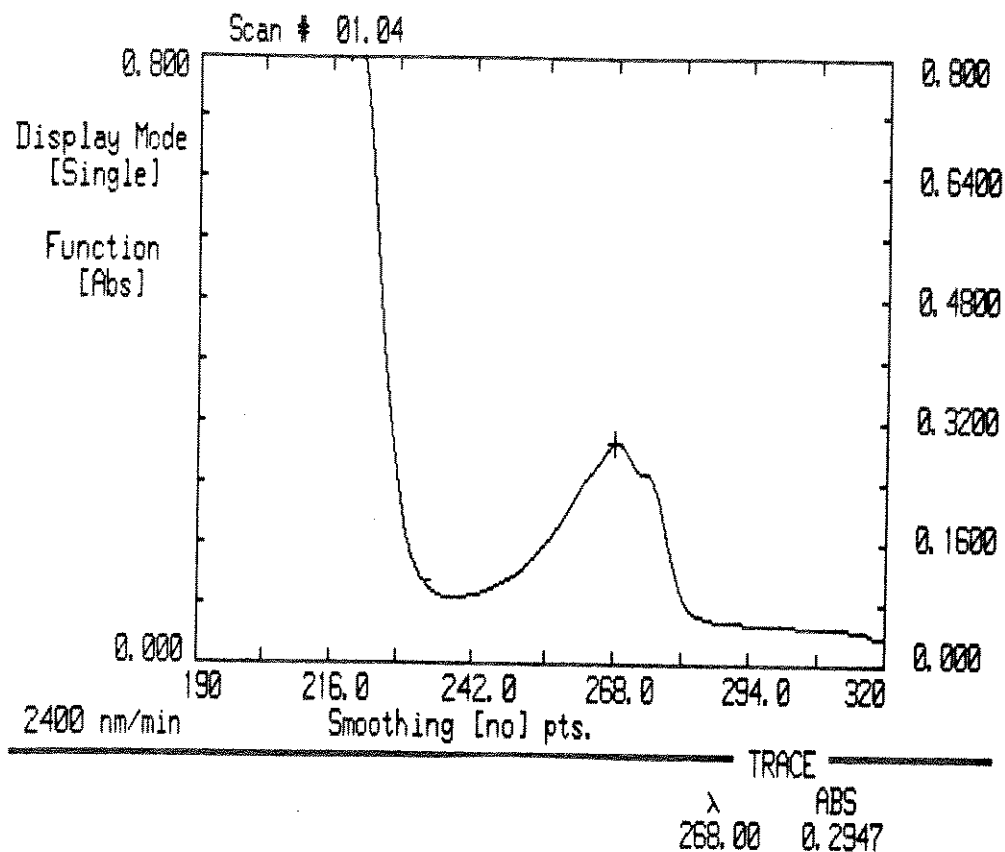
Espectro A-21. Espectro no ultravioleta de N,N-dimetilcarbamato de 2-acetil-5-N,N'-dimetilaminofenila

### III. Espectros no Ultravioleta para a Determinação dos Coeficientes de Partição, no Sistema $n$ -Octanol/Água, em Soluções Aquosas.

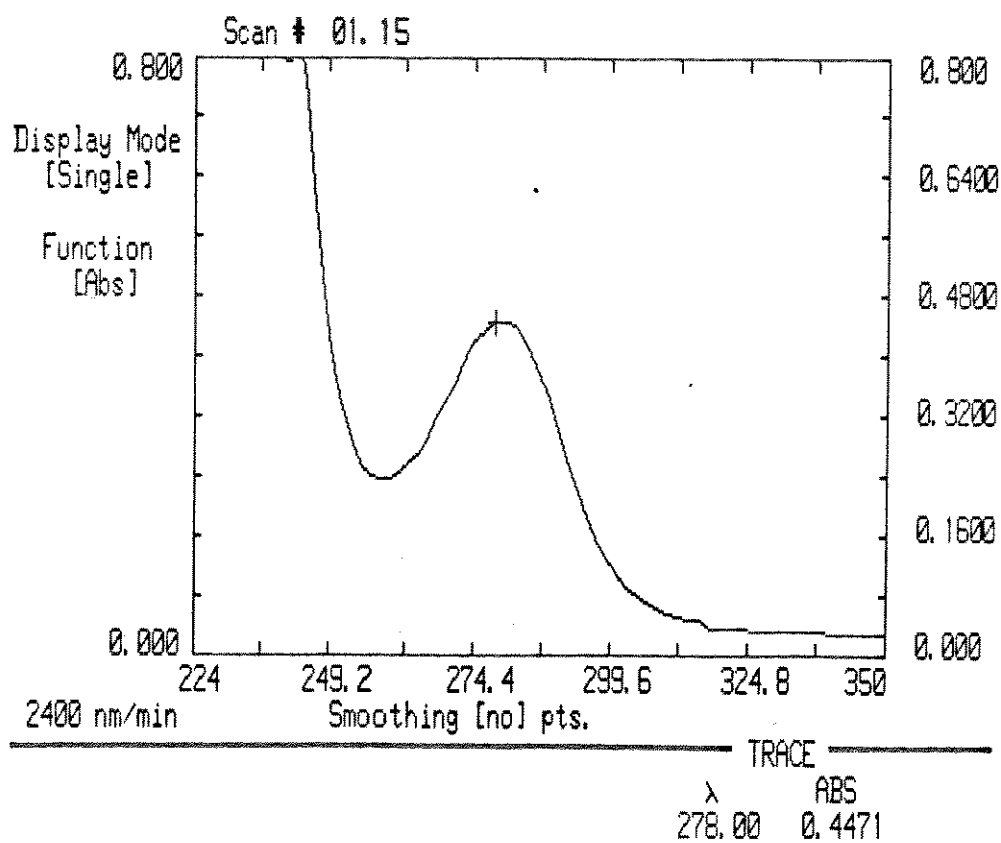
Esta parte do Apêndice A, contém os espectros no ultravioleta das soluções aquosas, após a partição, utilizados na determinação da concentração do substrato. Os dados de concentração obtidos, bem como os valores dos coeficientes de partição ( $\log P$ ) calculados a partir desses dados se encontram na "Apresentação e Discussão dos Resultados" (Parte II).



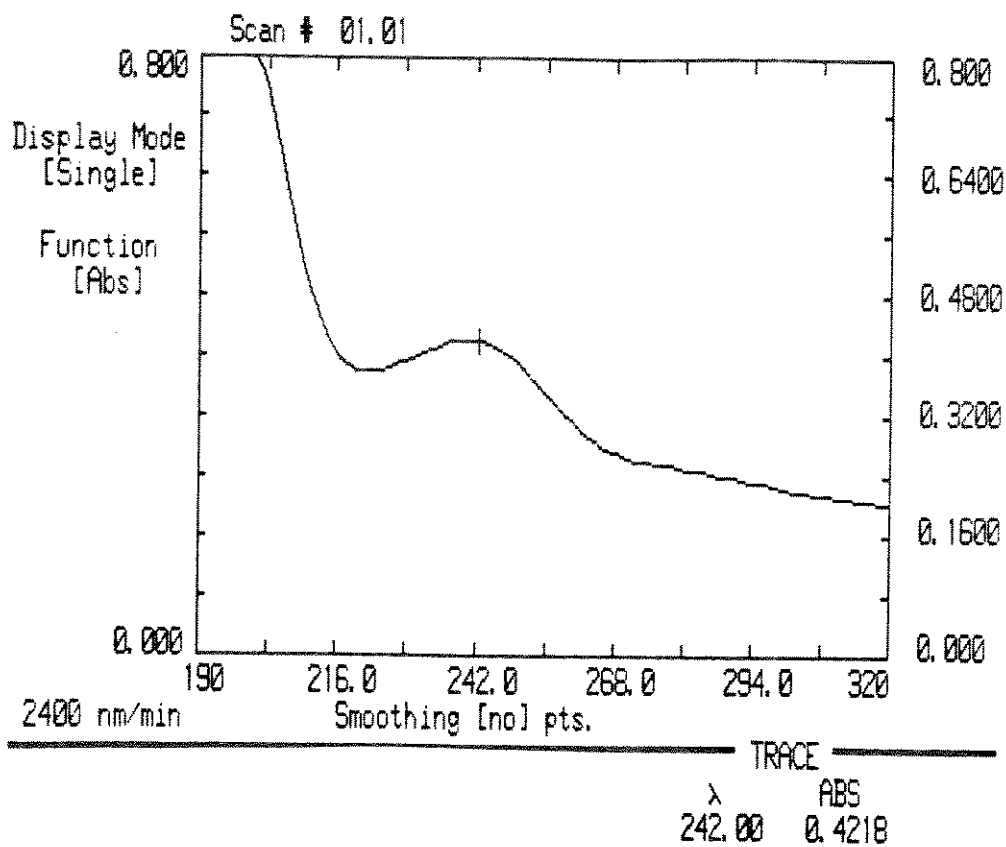
Espectro A-22 Espectro no ultravioleta de fenol, em solução aquosa.



Espectro A-23 Espectro no ultravioleta de anisol, em solução aquosa.



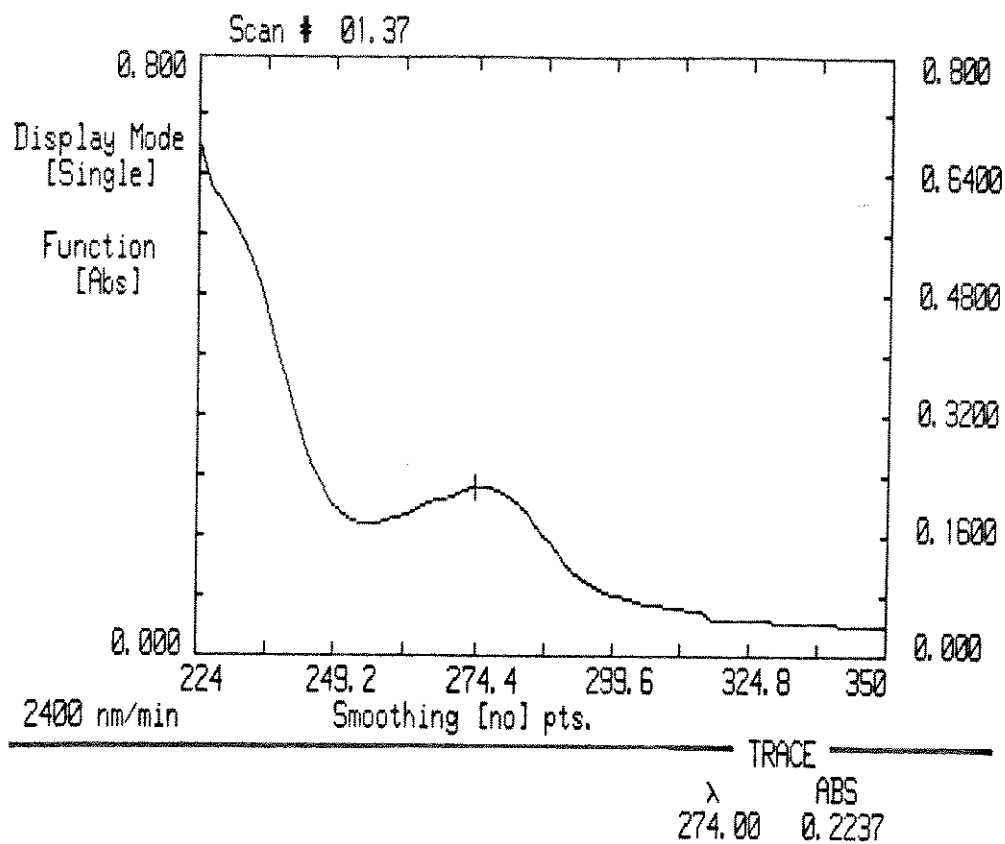
Espectro A-24 Espectro no ultravioleta de anilina, em solução aquosa.



Espectro A-25 Espectro no ultravioleta de N,N-dimetilanilina, em solução aquosa.

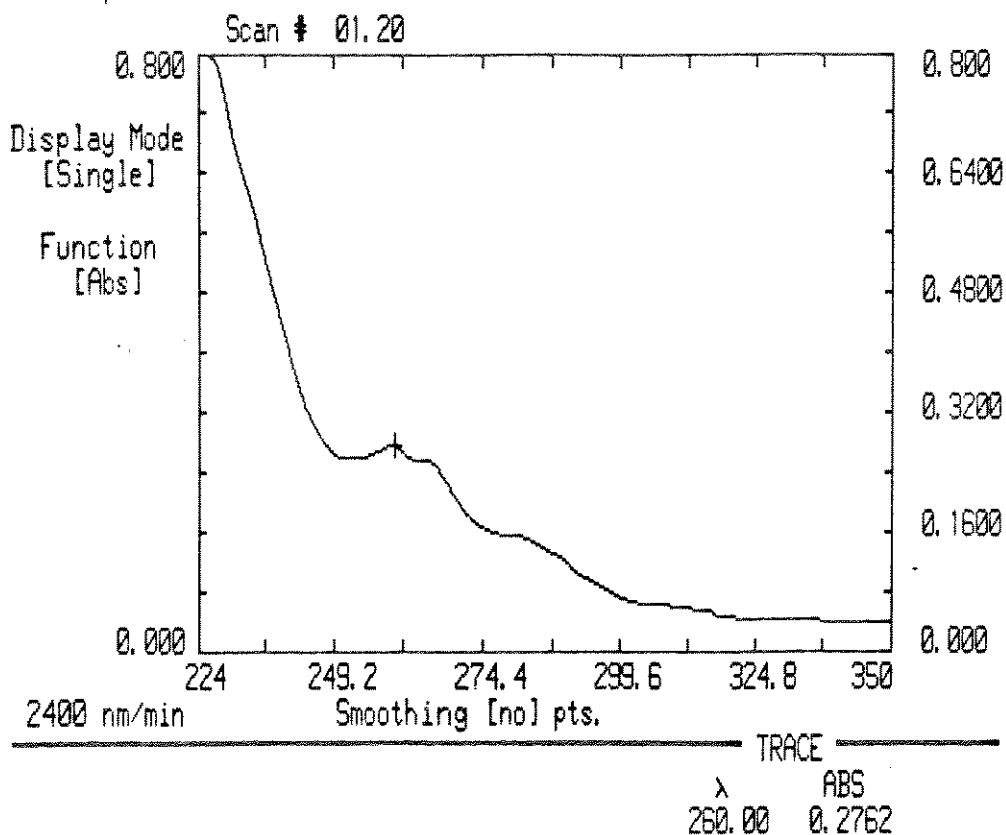
#### IV. Espectros no Ultravioleta para a Determinação dos Coeficientes de Partição, no Sistema n-Octanol/Água, em Meio Ácido Aquoso.

Esta parte do Apêndice A é análoga à anterior, com a diferença que se trabalhou em meio ácido (pH = 5,7) para evitar a hidrólise dos carbamatos.

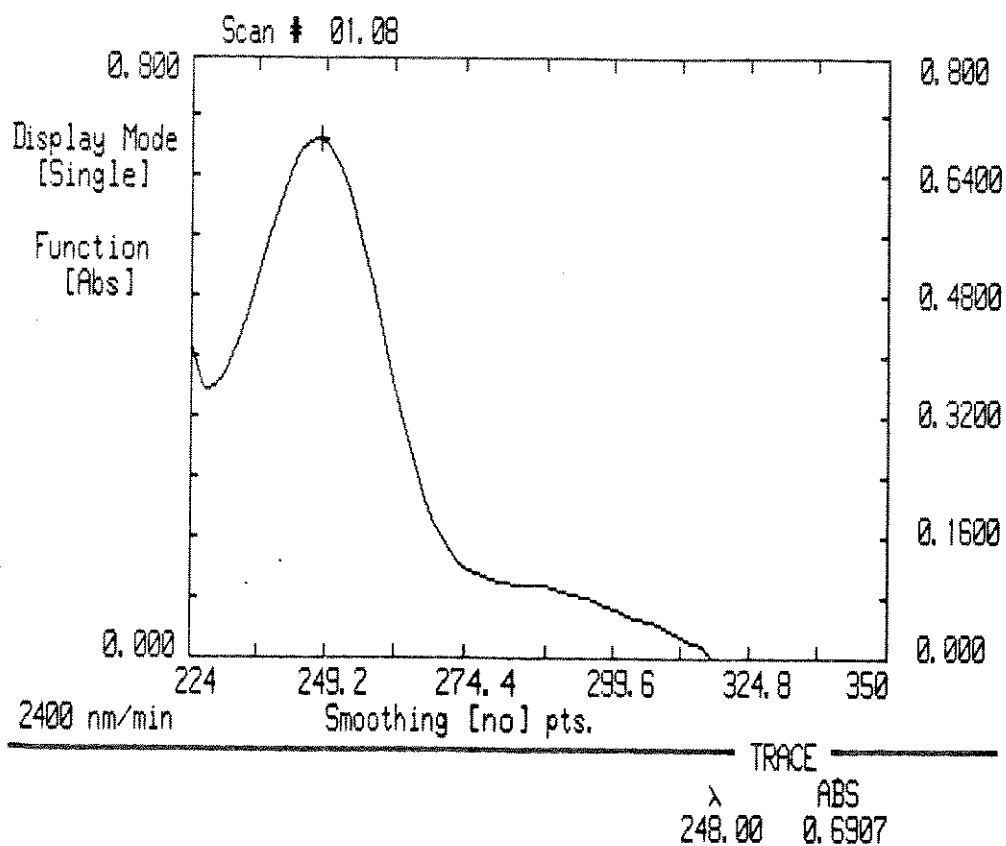


Espectro A-27. Espectro no ultravioleta de N,N-dimetilcarbamato de fenila.

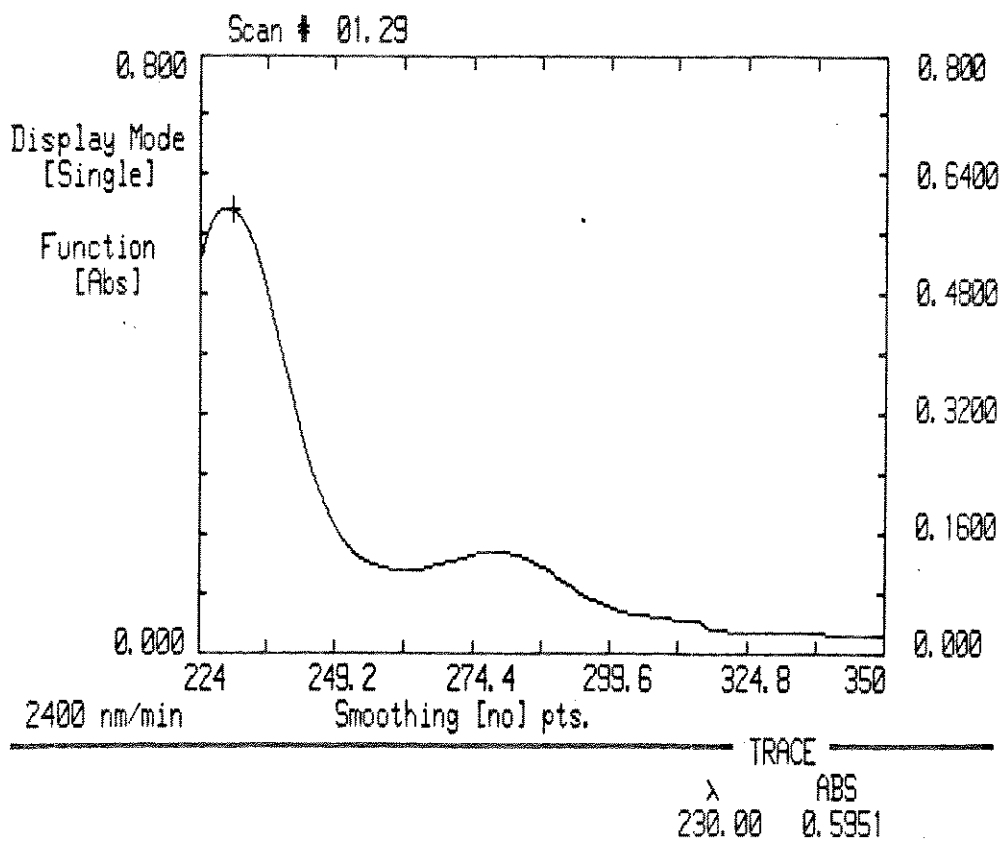




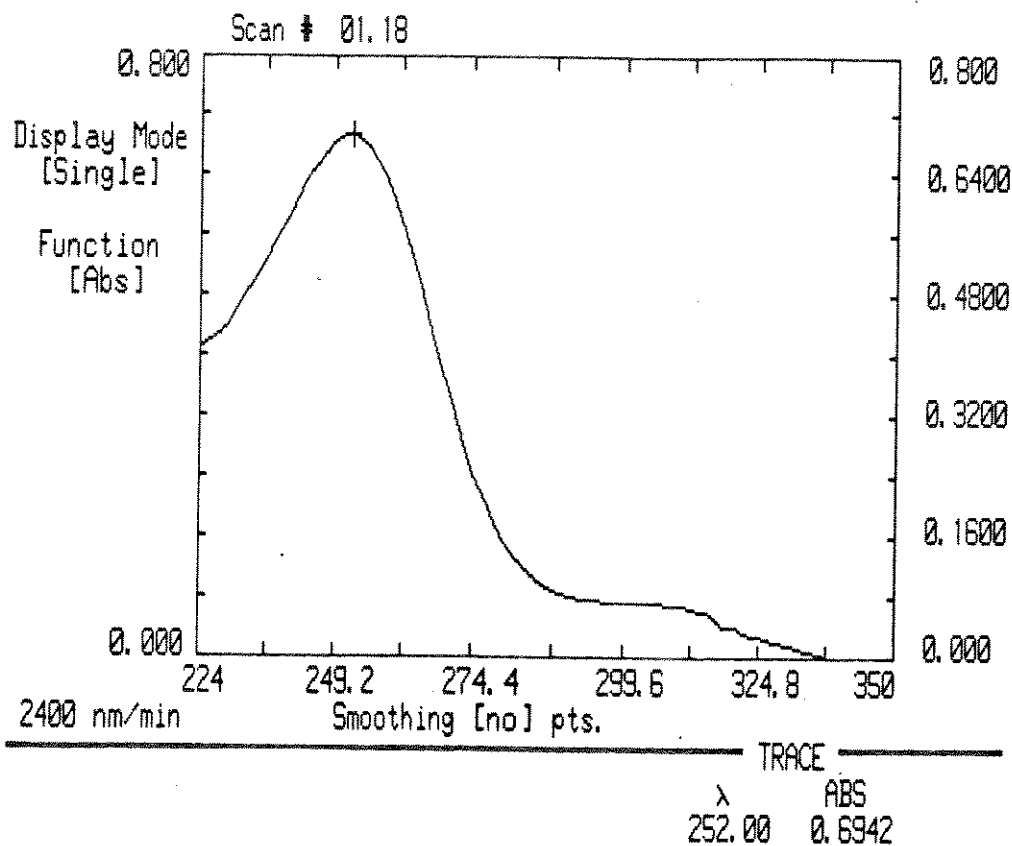
**Espectro A-28.** Espectro no ultravioleta de metilsulfato de neostigmina.



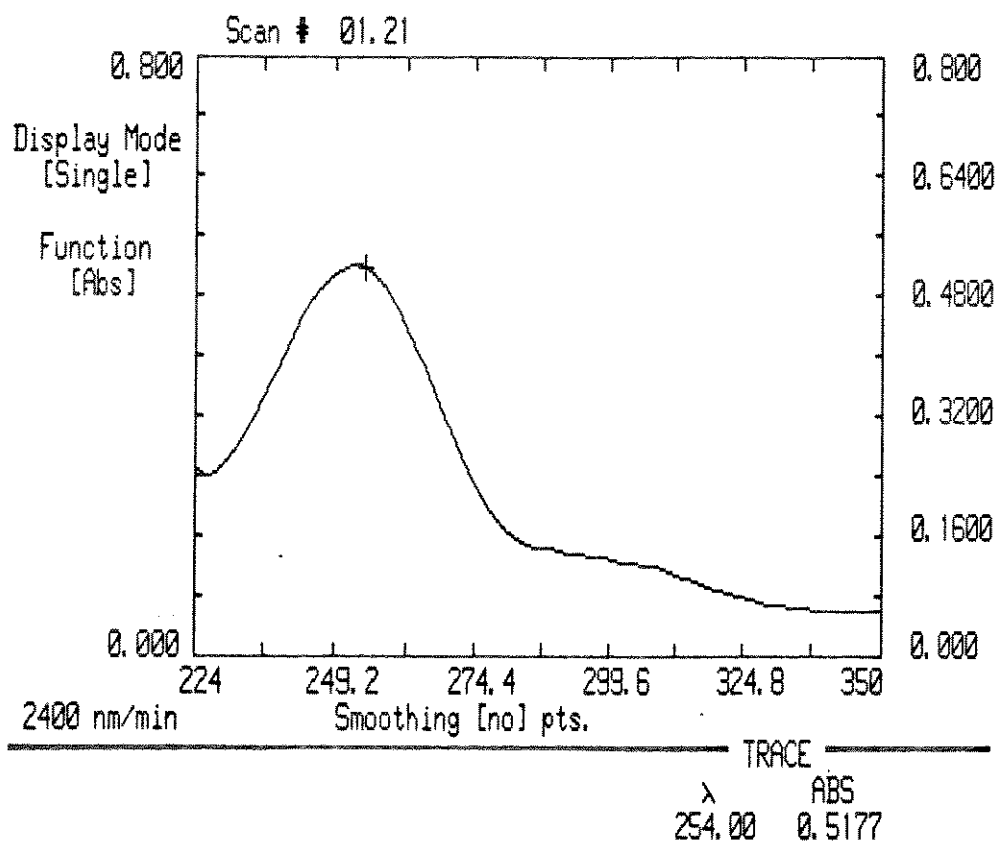
**Espectro A-20.** Espectro no ultravioleta de N,N-dimetilcarbamato de 3-N'N'-dimetilaminofenila.



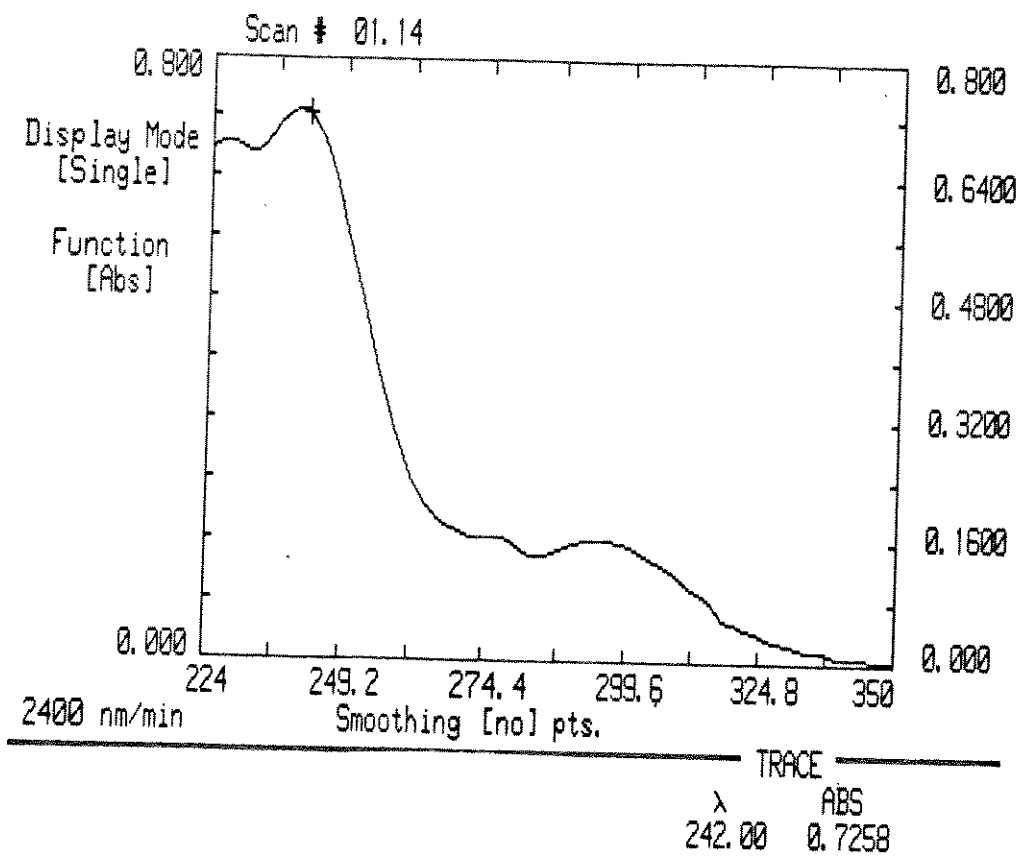
Espectro A-30. Espectro no ultravioleta de N,N-dimetilcarbamato de 2-metil-5-N,N'-dimetilaminofenila.



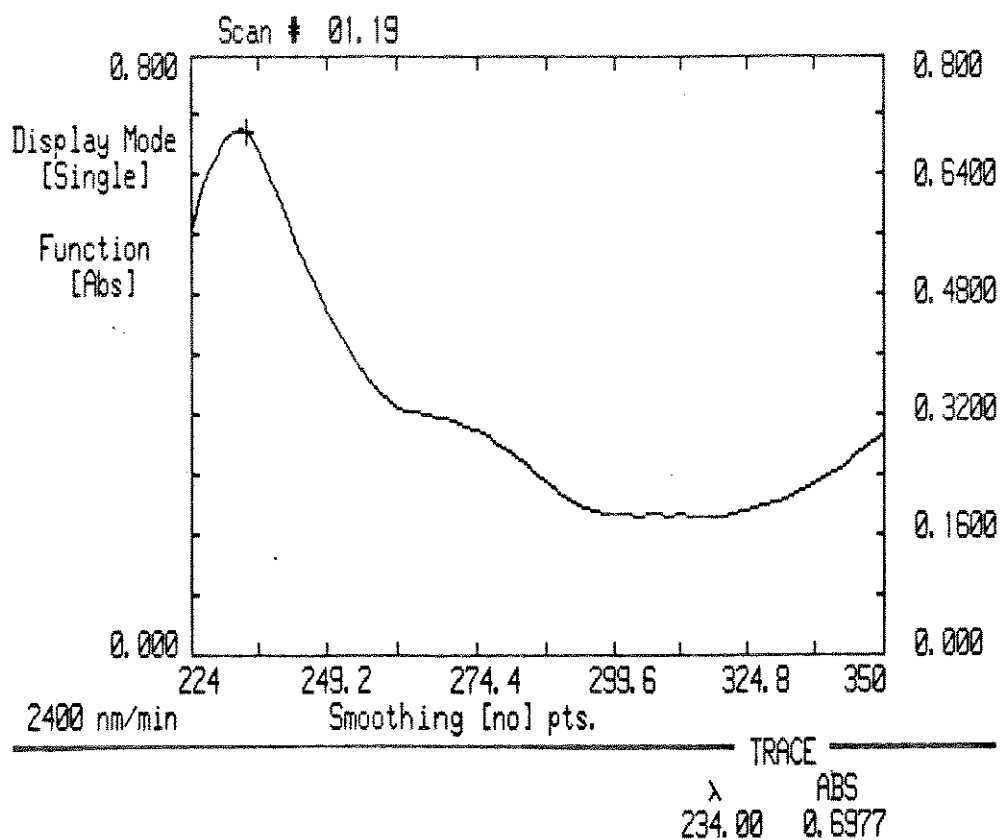
**Espectro A-31.** Espectro no ultravioleta de N,N-dimetilcarbamato de 2-cloro-5-N'N'-dimetilaminofenila



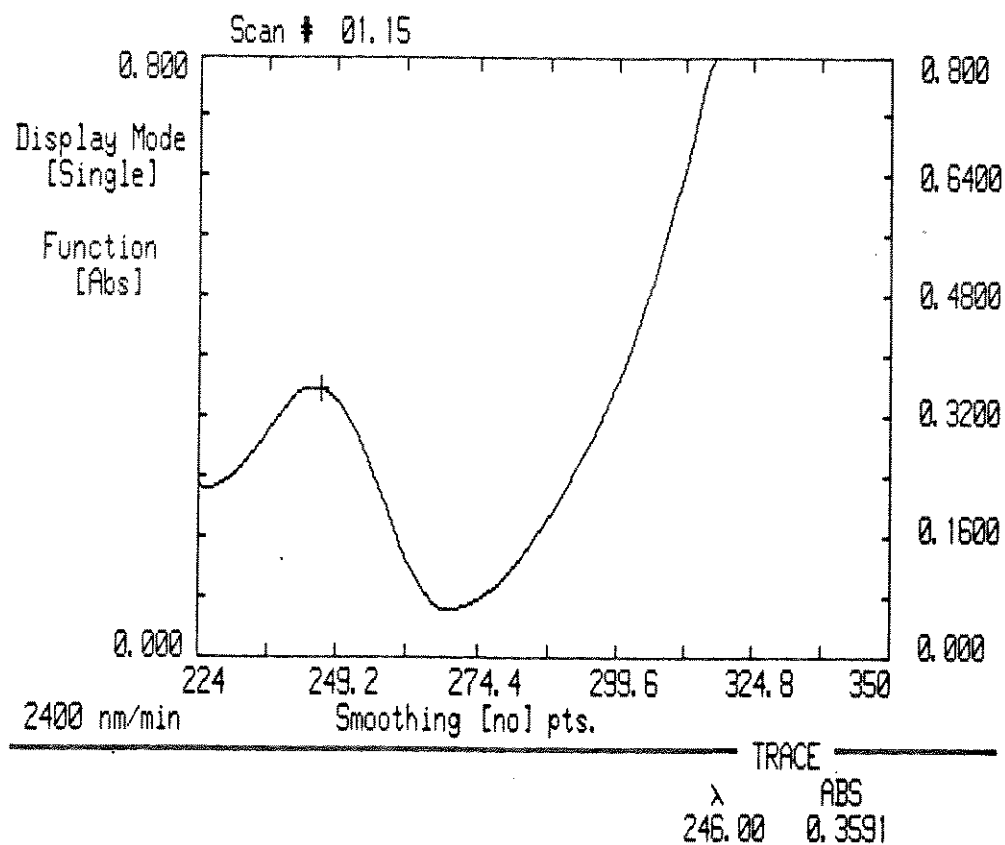
**Espectro A-32.** Espectro no ultravioleta de N,N-dimetilcarbamato de 2-iodo-5-N'N'-dimetilaminofenila.



Espectro A-33. Espectro no ultravioleta de N,N-dimetilcarbamato de 2-metoxi-5-N,N'-dimetilaminofenila.



**Espectro A-34.** Espectro no ultravioleta de N,N-dimetilcarbamato de 2-nitro-5-N'N'-dimetilaminofenila.



Espectro A-35. Espectro no ultravioleta de N,N-dimetilcarbamato de 2-acetil-5-N,N'-dimetilaminofenila.



## APÉNDICE B

### Cálculos de Orbitais Moleculares

#### Índice

I. Dados de entrada: comprimento de ligação,  
ângulo entre ligações e ângulo diedro.

Tabela B-1.	<u>N,N</u> -Dimetilcarbamato de 3- <u>N'N'</u> -Dimetilaminofenila .....	239
Tabela B-2.	<u>N,N</u> -Dimetilcarbamato de 2-Metil-5- <u>N'N'</u> -dimetilaminofenila .....	240
Tabela B-3.	<u>N,N</u> -Dimetilcarbamato de 2-Cloro-5- <u>N'N'</u> -dimetilaminofenila .....	241
Tabela B-4.	<u>N,N</u> -Dimetilcarbamato de 2-Bromo-5- <u>N'N'</u> -dimetilaminofenila .....	242
Tabela B-5.	<u>N,N</u> -Dimetilcarbamato de 2-Iodo-5- <u>N'N'</u> -dimetilaminofenila .....	243
Tabela B-6.	<u>N,N</u> -Dimetilcarbamato de 2-Metoxi-5- <u>N'N'</u> -dimetilaminofenila .....	244

Tabela B-7.	<u>N,N</u> -Dimetilcarbamato de 2-Nitro-5- <u>N'N'</u> -dimetilaminofenila .....	245
Tabela B-8.	<u>N,N</u> -Dimetilcarbamato de 2-Acetil-5- <u>N'N'</u> -dimetilaminofenila .....	246
Tabela B-9.	<u>N,N</u> -Dimetilcarbamato de 2-Bromo-5- <u>N'N'</u> -dimetilaminofenila com geometria modificada .....	247
Tabela B-10.	<u>N,N</u> -Dimetilcarbamato de 2-Acetil-5- <u>N'N'</u> -dimetilaminofenila com geometria modificada .....	248

II. Resumo dos Resultados dos Cálculos de Orbitais Moleculares: Calor de Formação, Momento Dipolar, Potencial de Ionização, Geometria de Menor Energia e Densidades de Carga Líquida.

Tabela B-11.	<u>N,N</u> -Dimetilcarbamato de 3- <u>N'N'</u> -dimetilaminofenila .....	249
Tabela B-12.	<u>N,N</u> -Dimetilcarbamato de 2-Metil-5- <u>N'N'</u> -dimetilaminofenila .....	250
Tabela B-13.	<u>N,N</u> -Dimetilcarbamato de 2-Cloro-5- <u>N'N'</u> -dimetilaminofenila .....	251
Tabela B-14.	<u>N,N</u> -Dimetilcarbamato de 2-Bromo-5- <u>N'N'</u> -dimetilaminofenila .....	252
Tabela B-15.	<u>N,N</u> -Dimetilcarbamato de 2-Iodo-5- <u>N'N'</u> -dimetilaminofenila .....	253

Tabela B-16.	<u>N,N</u> -Dimetilcarbamato de 2-Metoxi-5- <u>N'N'</u> -dimetilaminofenila .....	254
Tabela B-17.	<u>N,N</u> -Dimetilcarbamato de 2-Nitro-5- <u>N'N'</u> -dimetilaminofenila .....	255
Tabela B-18.	<u>N,N</u> -Dimetilcarbamato de 2-Acetil-5- <u>N'N'</u> -dimetilaminofenila .....	256
Tabela B-19.	<u>N,N</u> -Dimetilcarbamato de 2-Bromo-5- <u>N'N'</u> -dimetilaminofenila com geometria modificada .....	257
Tabela B-20.	<u>N,N</u> -Dimetilcarbamato de 2-Acetil-5- <u>N'N'</u> -dimetilaminofenila com geometria modificada .....	258

III. Numeração dos Átomos Utilizada nos Cálculos de Orbitais Moleculares, para a Leitura dos Dados de Entrada e dos Resultados, Apresentados nos itens I e II deste Apêndice.

Esquema B-1.	<u>N,N</u> -Dimetilcarbamato de 3- <u>N'N'</u> -Dimetilaminofenila .....	259
Esquema B-2.	<u>N,N</u> -dimetilcarbamato de 2-Metil-5- <u>N'N'</u> -dimetilaminofenila .....	260
Esquema B-3.	<u>N,N</u> -Dimetilcarbamato de 2-Cloro-5- <u>N'N'</u> -dimetilaminofenila .....	261

Esquema B-4.	<u>N,N</u> -Dimetilcarbamato de 2-Bromo-5- <u>N'N'</u> -dimetilaminofenila . . .	262
Esquema B-5.	<u>N,N</u> -Dimetilcarbamato de 2-Iodo-5- <u>N'N'</u> -dimetilaminofenila . . . .	263
Esquema B-6.	<u>N,N</u> -Dimetilcarbamato de 2-Metoxi-5- <u>N'N'</u> -dimetilaminofenila . . .	264
Esquema B-7.	<u>N,N</u> -Dimetilcarbamato de 2-Nitro-5- <u>N'N'</u> -dimetilaminofenila . . .	265
Esquema B-8.	<u>N,N</u> -Dimetilcarbamato de 2-Acetil-5- <u>N'N'</u> -dimetilaminofenila . . .	266

Tabela B-1. Dados de Entrada<sup>a</sup> para os Cálculos de Orbitais Moleculares, pelo Método AM1, para o N,N-Dimetil-carbamato de 3-N,N'-Dimetilaminofenila.

Átomo	L	AL	AD					
C	0.0000000	0	0.0000000	0	0.0000000	0	0	0
C	1.4181363	1	0.0000000	0	0.0000000	0	1	0
C	1.3933408	1	119.202468	1	0.0000000	0	2	1
C	1.4026879	1	122.750453	1	0.057945	1	3	2
C	1.3909662	1	117.533465	1	1.058754	1	4	3
C	1.3907657	1	121.432100	1	-0.699983	1	5	4
H	1.0998666	1	121.794071	1	-179.046293	1	2	1
H	1.1011354	1	119.203470	1	179.361075	1	5	6
H	1.0995513	1	120.728786	1	-178.858335	1	6	1
N	1.4071664	1	120.429596	1	175.249518	1	1	2
C	1.4412830	1	117.119525	1	21.788889	1	10	1
H	1.1242533	1	112.386492	1	49.826570	1	11	10
H	1.1215248	1	110.139951	1	171.120746	1	11	10
H	1.1239688	1	108.773243	1	-70.422153	1	11	10
C	1.4392437	1	117.637569	1	-14.868412	1	10	1
H	1.1237274	1	108.899921	1	64.296683	1	15	10
H	1.1219440	1	109.562115	1	-177.507684	1	15	10
H	1.1241272	1	112.679915	1	-56.382301	1	15	10
H	1.0970028	1	120.499243	1	-179.821448	1	4	3
O	1.3964666	1	122.105421	1	173.961848	1	3	2
C	1.3901631	1	118.626732	1	47.198422	1	20	3
O	1.2388130	1	119.629013	1	8.092508	1	21	20
N	1.3927049	1	113.216957	1	-169.435035	1	21	20
C	1.4415387	1	117.159291	1	-163.091535	1	23	21
H	1.1227100	1	109.983450	1	-27.562996	1	24	23
H	1.1235988	1	111.420867	1	93.553606	1	24	23
H	1.1225061	1	108.161522	1	-146.848441	1	24	23
C	1.4387946	1	119.812293	1	-12.065914	1	23	21
H	1.1222447	1	109.654378	1	42.266411	1	28	23
H	1.1222546	1	108.467679	1	161.466545	1	28	23
H	1.1237057	1	111.709892	1	-78.514984	1	28	23

<sup>a</sup> L = comprimento de ligação (Å); AL = ângulo entre ligações (graus); AD = ângulo diedro (graus).

Tabela B-2. Dados de Entrada<sup>a</sup> para os Cálculos de Orbitais Moleculares, pelo Método AM1, para o N,N-Dimetil-carbamato de 2-Metil-5-N,N'-dimetilaminofenila.

Átomo	L	AL	AD					
C	0.0000000	0	0.000000	0	0.000000	0	0	0
C	1.4181363	1	0.000000	0	0.000000	0	1	0
C	1.3933408	1	119.202468	1	0.000000	0	2	0
C	1.4026879	1	122.750453	1	0.057945	1	3	2
C	1.3909662	1	117.533465	1	1.058754	1	4	3
C	1.3907657	1	121.432100	1	-0.699983	1	5	4
H	1.0998666	1	121.794071	1	-179.046293	1	2	1
H	1.1011354	1	119.203470	1	179.361075	1	5	6
H	1.0995513	1	120.728786	1	-178.858335	1	6	1
N	1.4071664	1	120.429596	1	175.249518	1	1	2
C	1.4412830	1	117.119525	1	21.788889	1	10	1
H	1.1242533	1	112.386492	1	49.826570	1	11	10
H	1.1215248	1	110.139951	1	171.120746	1	11	10
H	1.1239688	1	108.773243	1	-70.422153	1	11	10
C	1.4392437	1	117.637569	1	-14.868412	1	10	1
H	1.1237274	1	108.899921	1	64.296683	1	15	10
H	1.1219440	1	109.562115	1	-177.507684	1	15	10
H	1.1241272	1	112.679915	1	-56.382301	1	15	10
C	1.510	1	120	1	180	1	4	3
H	1.082	1	109.5	1	0	1	19	4
H	1.082	1	109.5	1	120	1	19	4
H	1.082	1	109.5	1	-120	1	19	4
O	1.3964666	1	122.105421	1	173.961848	1	3	2
C	1.3901631	1	118.626732	1	47.198422	1	23	3
O	1.2388130	1	119.629013	1	8.092508	1	24	23
N	1.3927049	1	113.216957	1	-169.435035	1	24	23
C	1.4415387	1	117.159291	1	-163.091535	1	26	24
H	1.1227100	1	109.983450	1	-27.562996	1	27	26
H	1.1235988	1	111.420867	1	93.553606	1	27	26
H	1.1225061	1	108.161522	1	-146.848441	1	27	26
C	1.4387946	1	119.812293	1	-12.065914	1	26	24
H	1.1222447	1	109.654378	1	42.266411	1	31	26
H	1.1222546	1	108.467679	1	161.466545	1	31	26
H	1.1237057	1	111.709892	1	-78.514984	1	31	26

<sup>a</sup> L = comprimento de ligação (Å); AL = ângulo entre ligações (graus); AD = ângulo diedro (graus).

Tabela B-3. Dados de Entrada<sup>a</sup> para os Cálculos de Orbitais Moleculares, pelo Método AM1, para o N,N-Dimetil-carbamato de 2-Cloro-5-N,N'-dimetilaminofenila.

Átomo	L		AL		AD			
C	0.0000000	0	0.000000	0	0.000000	0	0	0
C	1.4181363	1	0.000000	0	0.000000	0	1	0
C	1.3933408	1	119.202468	1	0.000000	0	2	1
C	1.4026879	1	122.750453	1	0.057945	1	3	2
C	1.3909662	1	117.533465	1	1.058754	1	4	3
C	1.3907657	1	121.432100	1	-0.699983	1	5	4
H	1.0998666	1	121.794071	1	-179.046293	1	2	1
H	1.1011354	1	119.203470	1	179.361075	1	5	6
H	1.0995513	1	120.728786	1	-178.858335	1	6	1
N	1.4071664	1	120.429596	1	175.249518	1	1	2
C	1.4412830	1	117.119525	1	21.788889	1	10	1
H	1.1242533	1	112.386492	1	49.826570	1	11	10
H	1.1215248	1	110.139951	1	171.120746	1	11	10
H	1.1239688	1	108.773243	1	-70.422153	1	11	10
C	1.4392437	1	117.637569	1	-14.868412	1	10	1
H	1.1237274	1	108.899921	1	64.296683	1	15	10
H	1.1219440	1	109.562115	1	-177.507684	1	15	10
H	1.1241272	1	112.679915	1	-56.382301	1	15	10
Cl	1.7300000	1	120.000000	1	180.000000	1	4	3
O	1.3964666	1	122.105421	1	173.961848	1	3	2
C	1.3901631	1	118.626732	1	47.198422	1	20	3
O	1.2388130	1	119.629013	1	8.092508	1	21	20
N	1.3927049	1	113.216957	1	-169.435035	1	21	20
C	1.4415387	1	117.159291	1	-163.091535	1	23	21
H	1.1227100	1	109.983450	1	-27.562996	1	24	23
H	1.1235988	1	111.420867	1	93.553606	1	24	23
H	1.1225061	1	108.161522	1	-146.848441	1	24	23
C	1.4387946	1	119.812293	1	-12.065914	1	23	21
H	1.1222447	1	109.654378	1	42.266411	1	28	23
H	1.1222546	1	108.467679	1	161.466545	1	28	23
H	1.1237057	1	111.709892	1	-78.514984	1	28	23

<sup>a</sup> L = comprimento de ligação (Å); AL = ângulo entre ligações (graus); AD = ângulo diedro (graus).

Tabela B-4. Dados de Entrada<sup>a</sup> para os Cálculos de Orbitais Moleculares, pelo Método AM1, para o N,N-Dimetil-carbamato de 2-Bromo-5-N,N'-dimetilaminofenila.

Átomo	L		AL		AD			
C	0.0000000	0	0.0000000	0	0.0000000	0	0	0
C	1.4181363	1	0.0000000	0	0.0000000	0	1	0
C	1.3933408	1	119.202468	1	0.0000000	0	2	1
C	1.4026879	1	122.750453	1	0.057945	1	3	2
C	1.3909662	1	117.533465	1	1.058754	1	4	3
C	1.3907657	1	121.432100	1	-0.699983	1	5	4
H	1.0998666	1	121.794071	1	-179.046293	1	2	1
H	1.1011354	1	119.203470	1	179.361075	1	5	6
H	1.0995513	1	120.728786	1	-178.858335	1	6	1
N	1.4071664	1	120.429596	1	175.249518	1	1	2
C	1.4412830	1	117.119525	1	21.788889	1	10	1
H	1.1242533	1	112.386492	1	49.826570	1	11	10
H	1.1215248	1	110.139951	1	171.120746	1	11	10
H	1.1239688	1	108.773243	1	-70.422153	1	11	10
C	1.4392437	1	117.637569	1	-14.868412	1	10	1
H	1.1237274	1	108.899921	1	64.296683	1	15	10
H	1.1219440	1	109.562115	1	-177.507684	1	15	10
H	1.1241272	1	112.679915	1	-56.382301	1	15	10
Br	1.8500000	1	120.000000	1	180.000000	1	4	3
O	1.3964666	1	122.105421	1	173.961848	1	3	2
C	1.3901631	1	118.626732	1	47.198422	1	20	3
O	1.2388130	1	119.629013	1	8.092508	1	21	20
N	1.3927049	1	113.216957	1	-169.435035	1	21	20
C	1.4415387	1	117.159291	1	-163.091535	1	23	21
H	1.1227100	1	109.983450	1	-27.562996	1	24	23
H	1.1235988	1	111.420867	1	93.553606	1	24	23
H	1.1225061	1	108.161522	1	-146.848441	1	24	23
C	1.4387946	1	119.812293	1	-12.065914	1	23	21
H	1.1222447	1	109.654378	1	42.266411	1	28	23
H	1.1222546	1	108.467679	1	161.466545	1	28	23
H	1.1237057	1	111.709892	1	-78.514984	1	28	23

<sup>a</sup> L = comprimento de ligação (Å); AL = ângulo entre ligações (graus); AD = ângulo diedro (graus).



Tabela B-5. Dados de Entrada<sup>a</sup> para os Cálculos de Orbitais Moleculares, pelo Método AM1, para o N,N-Dimetil-carbamato de 2-Iodo-5-N,N'-dimetilaminofenila.

Átomo	L	AL	AD					
C	0.0000000	0	0.0000000	0	0.0000000	0	0	0
C	1.4181363	1	0.0000000	0	0.0000000	0	1	0
C	1.3933408	1	119.202468	1	0.0000000	0	2	1
C	1.4026879	1	122.750453	1	0.057945	1	3	2
C	1.3909662	1	117.533465	1	1.058754	1	4	3
C	1.3907657	1	121.432100	1	-0.699983	1	5	4
H	1.0998666	1	121.794071	1	-179.046293	1	2	1
H	1.1011354	1	119.203470	1	179.361075	1	5	6
H	1.0995513	1	120.728786	1	-178.858335	1	6	1
N	1.4071664	1	120.429596	1	175.249518	1	1	2
C	1.4412830	1	117.119525	1	21.788889	1	10	1
H	1.1242533	1	112.386492	1	49.826570	1	11	10
H	1.1215248	1	110.139951	1	171.120746	1	11	10
H	1.1239688	1	108.773243	1	-70.422153	1	11	10
C	1.4392437	1	117.637569	1	-14.868412	1	10	1
H	1.1237274	1	108.899921	1	64.296683	1	15	10
H	1.1219440	1	109.562115	1	-177.507684	1	15	10
H	1.1241272	1	112.679915	1	-56.382301	1	15	10
I	2.0300000	1	120.000000	1	180.000000	1	4	3
O	1.3964666	1	122.105421	1	173.961848	1	3	2
C	1.3901631	1	118.626732	1	47.198422	1	20	3
O	1.2388130	1	119.629013	1	8.092508	1	21	20
N	1.3927049	1	113.216957	1	-169.435035	1	21	20
C	1.4415387	1	117.159291	1	-163.091535	1	23	21
H	1.1227100	1	109.983450	1	-27.562996	1	24	23
H	1.1235988	1	111.420867	1	93.553606	1	24	23
H	1.1225061	1	108.161522	1	-146.848441	1	24	23
C	1.4387946	1	119.812293	1	-12.065914	1	23	21
H	1.1222447	1	109.654378	1	42.266411	1	28	23
H	1.1222546	1	108.467679	1	161.466545	1	28	23
H	1.1237057	1	111.709892	1	-78.514984	1	28	23

<sup>a</sup> L = comprimento de ligação (Å); AL = ângulo entre ligações (graus); AD = ângulo diedro (graus).

Tabela B-6. Dados de Entrada<sup>a</sup> para os Cálculos de Orbitais Moleculares, pelo Método AM1, para o N,N-Dimetil-carbamato de 2-Metoxi-5-N,N'-dimetilaminofenila.

Átomo	L		AL		AD			
C	0.0000000	0	0.0000000	0	0.0000000	0	0	0
C	1.4181363	1	0.0000000	0	0.0000000	0	1	0
C	1.3933408	1	119.202468	1	0.0000000	0	2	1
C	1.4026879	1	122.750453	1	0.057945	1	3	2
C	1.3909662	1	117.533465	1	1.058754	1	4	3
C	1.3907657	1	121.432100	1	-0.699983	1	5	4
H	1.0998666	1	121.794071	1	-179.046293	1	2	1
H	1.1011354	1	119.203470	1	179.361075	1	5	6
H	1.0995513	1	120.728786	1	-178.858335	1	6	1
N	1.4071664	1	120.429596	1	175.249518	1	1	2
C	1.4412830	1	117.119525	1	21.788889	1	10	1
H	1.1242533	1	112.386492	1	49.826570	1	11	10
H	1.1215248	1	110.139951	1	171.120746	1	11	10
H	1.1239688	1	108.773243	1	-70.422153	1	11	10
C	1.4392437	1	117.637569	1	-14.868412	1	10	1
H	1.1237274	1	108.899921	1	64.296683	1	15	10
H	1.1219440	1	109.562115	1	-177.507684	1	15	10
H	1.1241272	1	112.679915	1	-56.382301	1	15	10
O	1.400	1	120	1	180	1	4	3
C	1.430	1	114	1	0	1	19	4
H	1.110	1	110	1	50	1	20	19
H	1.110	1	110	1	-70	1	20	19
H	1.110	1	110	1	170	1	20	19
O	1.3964666	1	122.105421	1	173.961848	1	3	2
C	1.3901631	1	118.6226732	1	47.198422	1	24	3
O	1.2388130	1	119.629013	1	8.092508	1	25	24
N	1.3927049	1	113.216957	1	-169.435035	1	25	24
C	1.4415387	1	117.159291	1	-163.091535	1	27	25
H	1.1227100	1	109.983450	1	-27.562996	1	28	27
H	1.1235988	1	111.420867	1	93.553606	1	28	27
H	1.1225061	1	108.161522	1	-146.848441	1	28	27
C	1.4387946	1	119.812293	1	-12.065914	1	27	25
H	1.1222447	1	109.654378	1	42.266411	1	32	27
H	1.1222546	1	108.467679	1	161.466545	1	32	27
H	1.1237057	1	111.709892	1	-78.514984	1	32	27

<sup>a</sup> L = comprimento de ligação (Å), AL = ângulo entre ligações (graus); AD = ângulo diedro (graus).

Tabela B-7. Dados de Entrada<sup>a</sup> para os Cálculos de Orbitais Moleculares, pelo Método AM1, para o N,N-Dimetil-carbamato de 2-Nitro-5-N,N'-dimetilaminofenila.

Átomo	L	AL	AD					
C	0.0000000 0	0.000000 0	0.000000 0	0	0	0	0	0
C	1.4181363 1	0.000000 0	0.000000 0	1	0	0	0	0
C	1.3933408 1	119.202468 1	0.000000 0	2	1	0	0	0
C	1.4026879 1	122.750453 1	0.057945 1	3	2	1	0	0
C	1.3909662 1	117.533465 1	1.058754 1	4	3	2	1	0
C	1.3907657 1	121.432100 1	-0.699983 1	5	4	3	2	1
H	1.0998666 1	121.794071 1	-179.046293 1	2	1	6	1	6
H	1.1011354 1	119.203470 1	179.361075 1	5	6	1	6	1
H	1.0995513 1	120.728786 1	-178.858335 1	6	1	2	3	3
N	1.4071664 1	120.429596 1	175.249518 1	1	2	3	3	3
C	1.4412830 1	117.119525 1	21.788889 1	10	1	2	3	3
H	1.1242533 1	112.386492 1	49.826570 1	11	10	1	2	3
H	1.1215248 1	110.139951 1	171.120746 1	11	10	1	2	3
H	1.1239688 1	108.773243 1	-70.422153 1	11	10	1	2	3
C	1.4392437 1	117.637569 1	-14.868412 1	10	1	6	1	6
H	1.1237274 1	108.899921 1	64.296683 1	15	10	1	6	1
H	1.1219440 1	109.562115 1	-177.507684 1	15	10	1	6	1
H	1.1241272 1	112.679915 1	-56.382301 1	15	10	1	6	1
N	1.492 1	120 1	180 1	4	3	2	3	2
O	1.226 1	118 1	0 1	19	4	3	2	3
O	1.226 1	118 1	0 1	19	4	5	3	2
O	1.3964666 1	122.105421 1	173.961846 1	3	2	1	6	1
C	1.3901631 1	118.626732 1	47.198422 1	22	3	2	3	2
O	1.2388130 1	119.629013 1	8.092508 1	23	22	3	2	3
N	1.3927049 1	113.216957 1	-169.435035 1	23	22	3	2	3
C	1.4415387 1	117.159291 1	-163.091535 1	25	23	22	3	2
H	1.1227100 1	109.983450 1	-27.562996 1	26	25	23	22	3
H	1.1235988 1	111.420867 1	93.553606 1	26	25	23	22	3
H	1.1225061 1	108.161522 1	-146.848441 1	26	25	23	22	3
C	1.4387946 1	119.812293 1	-12.065914 1	25	23	22	3	2
H	1.1222447 1	109.654378 1	42.266411 1	30	25	23	22	3
H	1.1222546 1	108.467679 1	161.466545 1	30	25	23	22	3
H	1.1237057 1	111.709892 1	-78.514984 1	30	25	23	22	3

<sup>a</sup> L = comprimento de ligação (Å); AL = ângulo entre ligações (graus); AD = ângulo diedro (graus).

Tabela B-8. Dados de Entrada<sup>a</sup> para os Cálculos de Orbitais Moleculares, pelo Método AM1, para o N,N-Dimetil-carbamato de 2-Acetil-5-N,N'-dimetilaminofenila.

Átomo	L	AL	AD					
C	0.0000000	0	0.0000000	0	0.0000000	0	0	0
C	1.4181363	1	0.0000000	0	0.0000000	0	1	0
C	1.3933408	1	119.202468	1	0.0000000	0	2	1
C	1.4026879	1	122.750453	1	0.057945	1	3	2
C	1.3909662	1	117.533465	1	1.058754	1	4	3
C	1.3907657	1	121.432100	1	-0.699983	1	5	4
H	1.0998666	1	121.794071	1	-179.046293	1	2	1
H	1.1011354	1	119.203470	1	179.361075	1	5	6
H	1.0995513	1	120.728786	1	-178.858335	1	6	1
N	1.4071664	1	120.429596	1	175.249518	1	1	2
C	1.4412830	1	117.119525	1	21.788889	1	10	1
H	1.1242533	1	112.386492	1	49.826570	1	11	10
H	1.1215248	1	110.139951	1	171.120746	1	11	10
H	1.1239688	1	108.773243	1	-70.422153	1	11	10
C	1.4392437	1	117.637569	1	-14.868412	1	10	6
H	1.1237274	1	108.899921	1	64.296683	1	15	10
H	1.1219440	1	109.562115	1	-177.507684	1	15	10
H	1.1241272	1	112.679915	1	-56.382301	1	15	10
C	1.530	1	120	1	180	1	4	3
O	1.259	1	116	1	0	1	19	4
C	1.430	1	114	1	0	1	19	4
H	1.110	1	110	1	50	1	21	19
H	1.110	1	110	1	-70	1	21	19
H	1.110	1	110	1	170	1	21	19
O	1.3964666	1	122.105421	1	173.961848	1	3	2
C	1.3901631	1	118.626732	1	47.198422	1	25	3
O	1.2388130	1	119.629013	1	8.092508	1	26	25
N	1.3927049	1	113.216957	1	-169.435035	1	26	25
C	1.4415387	1	117.159291	1	-163.091535	1	28	26
H	1.1227100	1	109.983450	1	-27.562996	1	29	28
H	1.1235988	1	111.420867	1	93.553606	1	29	28
H	1.1225061	1	108.161522	1	-146.848441	1	29	28
C	1.4387946	1	119.812293	1	-12.065914	1	28	26
H	1.1222447	1	109.654378	1	42.266411	1	33	28
H	1.1222546	1	108.467679	1	161.466545	1	33	28
H	1.1237057	1	111.709892	1	-78.514984	1	33	28

<sup>a</sup> L = comprimento de ligação (Å); AL = ângulo entre ligações (graus); AD = ângulo diedro (graus).

Tabela B-9. Dados de Entrada,<sup>a</sup> com Geometria Modificada, para os Cálculos de Orbitais Moleculares, pelo Método AM-1, para o N,N-Dimetilcarbamato de 2-Bromo-5-dimetilaminofenila.

Átomo	L	AL	AD					
C	0.0000000 0	0.000000 0	0.000000 0	0	0	0	0	0
C	1.4153293 1	0.000000 0	0.000000 0	0	1	0	0	0
C	1.3961105 1	120.110049 1	0.000000 0	0	2	1	0	0
C	1.4040051 1	122.153890 1	-0.070582 1	3	2	1	0	0
C	1.4004971 1	117.272293 1	1.147540 1	4	3	2	1	0
C	1.3859594 1	121.807698 1	-1.019108 1	5	4	3	2	1
H	1.1004555 1	121.784498 1	-179.161465 1	2	1	0	0	0
H	1.1029354 1	118.678048 1	179.236986 1	5	6	1	0	0
H	1.1000419 1	120.720855 1	-179.119648 1	6	1	2	1	0
N	1.4001321 1	121.007000 1	175.903985 1	1	2	3	2	1
C	1.4388018 1	118.108266 1	14.314356 1	10	1	2	1	0
H	1.1244160 1	112.163378 1	54.815640 1	11	10	1	0	0
H	1.1215125 1	109.959106 1	175.827476 1	11	10	1	0	0
H	1.1238430 1	109.014744 1	-65.601430 1	11	10	1	0	0
C	1.4381843 1	118.236892 1	-17.778223 1	10	1	6	1	0
H	1.1235792 1	109.151837 1	65.000206 1	15	10	1	0	0
H	1.1216484 1	109.920097 1	-176.626745 1	15	10	1	0	0
H	1.1243754 1	112.237737 1	-55.501425 1	15	10	1	0	0
Br	1.9500000 1	123.984105 1	-179.173387 1	4	3	2	1	0
O	1.3947625 1	119.911456 1	173.715009 1	3	2	1	0	0
C	1.3931293 1	118.144793 1	55.018562 1	20	3	2	1	0
O	1.2385899 1	119.268604 1	2.032371 1	21	20	3	2	1
N	1.3916914 1	113.123921 1	-174.451260 1	21	20	3	2	1
C	1.4420556 1	117.051408 1	-163.203805 1	23	21	20	3	2
H	1.1225237 1	109.994100 1	-27.963843 1	24	23	21	20	3
H	1.1235711 1	111.454291 1	93.095901 1	24	23	21	20	3
H	1.1223361 1	108.073742 1	-147.284541 1	24	23	21	20	3
C	1.4397113 1	119.615476 1	-13.025743 1	23	21	20	3	2
H	1.1223224 1	109.718112 1	42.564693 1	28	23	21	20	3
H	1.1221896 1	108.397330 1	161.792130 1	28	23	21	20	3
H	1.1234938 1	111.735792 1	-78.164888 1	28	23	21	20	3

<sup>a</sup> L = comprimento de ligação (Å); AL = ângulo entre ligações (graus); AD = ângulo diedro (graus).

Tabela B-10. Dados de Entrada,<sup>a</sup> com Geometria Modificada, para os Cálculos de Orbitais Moleculares, pelo Método AM-1, para o N,N-Dimetilcarbamato de 2-Acetil-5-N,N'-dimetilaminofenila.

Átomo	L	AL	AD							
C	0.0000000	0	0.0000000	0	0	0	0	0.1399		
C	1.4177943	1	0.0000000	0	0	0	0	-0.2192		
C	1.3925798	1	119.905075	1	0	0	0	0.1689		
C	1.4105816	1	122.509061	1	0	0	0	-0.2138		
C	1.4002896	1	116.826605	1	1	4	3	-0.0452		
C	1.3858196	1	122.096540	1	-1	5	4	-0.2223		
H	1.2000000	1	121.718663	1	179.907349	1	2	1	0.1665	
H	1.1024394	1	118.600691	1	179.093275	1	5	6	1	0.1330
H	1.2000000	1	120.606863	1	-178.685757	1	6	1	2	0.1375
N	1.3945999	1	121.095810	1	175.950311	1	1	2	3	-0.2731
C	1.4371011	1	118.984804	1	9.218224	1	10	1	2	-0.0823
H	1.1244360	1	111.922223	1	60.559007	1	11	10	1	0.0649
H	1.1216655	1	109.829574	1	-178.648541	1	11	10	1	0.0860
H	1.1239870	1	109.290883	1	-59.948070	1	11	10	1	0.0984
C	1.4367330	1	118.667727	1	-17.198660	1	10	1	6	-0.0784
H	1.1239996	1	109.289845	1	67.102365	1	15	10	1	0.0831
H	1.1214960	1	110.165885	1	-174.043737	1	15	10	1	0.0881
H	1.1245368	1	111.865595	1	-53.142893	1	15	10	1	0.0656
C	1.4722309	1	121.732949	1	-178.006114	1	4	3	2	0.2868
O	1.2383293	1	122.757945	1	23.521777	1	19	4	3	-0.3075
C	1.4992137	1	116.545650	1	23.373130	1	19	4	5	-0.2665
H	1.1161125	1	110.459436	1	44.972118	1	21	19	4	0.0983
H	1.1176188	1	109.527797	1	-75.092252	1	21	19	4	0.1005
H	1.1173289	1	110.209288	1	165.584092	1	21	19	4	0.1045
O	1.3912553	1	120.890045	1	173.318657	1	3	2	1	-0.2235
C	1.3952676	1	118.357338	1	58.137305	1	25	3	2	0.3974
O	1.2389600	1	119.183532	1	-14.535282	1	26	25	3	-0.3820
N	1.3916619	1	112.706666	1	170.433695	1	26	25	3	-0.2783
C	1.4418131	1	116.909216	1	-163.173699	1	28	26	25	-0.0875
H	1.1224649	1	109.955351	1	-29.100806	1	29	28	26	0.1144
H	1.1234735	1	111.558528	1	91.971828	1	29	28	26	0.0684
H	1.1223315	1	108.031739	1	-148.318153	1	29	28	26	0.0864
C	1.4429209	1	118.339988	1	-14.648797	1	28	26	25	-0.0910
H	1.1226876	1	108.652937	1	59.987365	1	33	28	26	0.0980
H	1.1206523	1	108.963537	1	179.194162	1	33	28	26	0.0839
H	1.1246650	1	111.697946	1	-59.438286	1	33	28	26	0.1002

<sup>a</sup> L = comprimento de ligação (Å); AL = ângulo entre ligações (graus); AD = ângulo diedro (graus).

Tabela B-11. Resumo dos Resultados dos Cálculos de Orbitais Moleculares: Calor de Formação, Momento Dipolar, Potencial de Ionização, Geometria de Menor Energia<sup>a</sup> e Densidades de Carga Líquida para o N,N-Dimetilcarbamato de 3-N',N'-Dimetilaminofenila.

```

HEAT OF FORMATION      =      -30.905123 KCAL
ELECTRONIC ENERGY    =     -15706.885169 EV
CORE-CORE REPULSION   =      13024.585683 EV
GRADIENT NORM         =           5.045780
DIPOLE                 =           2.07929 DEBYE
NO. OF FILLED LEVELS  =           41
IONIZATION POTENTIAL  =           8.260520 EV
MOLECULAR WEIGHT      =           208.260
SCF CALCULATIONS      =           5
COMPUTATION TIME     =    40.000 SECONDS
    
```

FINAL GEOMETRY OBTAINED										CHARGE
AM1 PRECISE										
Carbamato-H										
C	0.0000000	0	0.0000000	0	0.0000000	0	0	0	0	0.0991
C	1.4181350	1	0.0000000	0	0.0000000	0	1	0	0	-0.1970
C	1.3933400	1	119.216171	1	0.0000000	0	2	1	0	0.1082
C	1.4024487	1	122.736750	1	0.058278	1	3	2	1	-0.1788
C	1.3909664	1	117.533594	1	1.058602	1	4	3	2	-0.0838
C	1.3907658	1	121.432137	1	-0.700143	1	5	4	3	-0.2031
H	1.0998661	1	121.794083	1	-179.046636	1	2	1	6	0.1586
H	1.1011349	1	119.203491	1	179.360829	1	5	6	1	0.1317
H	1.0995518	1	120.742489	1	-178.858253	1	6	1	2	0.1337
N	1.4071656	1	120.429602	1	175.249896	1	1	2	3	-0.2588
C	1.4412815	1	117.119825	1	21.775186	1	10	1	2	-0.0911
H	1.1242530	1	112.386489	1	49.826820	1	11	10	1	0.0619
H	1.1215241	1	110.139878	1	171.120647	1	11	10	1	0.0834
H	1.1239679	1	108.773197	1	-70.422196	1	11	10	1	0.0925
C	1.4392431	1	117.637789	1	-14.868794	1	10	1	6	-0.0882
H	1.1237257	1	108.900548	1	64.296728	1	15	10	1	0.0865
H	1.1219434	1	109.563120	1	-177.507780	1	15	10	1	0.0852
H	1.1241279	1	112.679937	1	-56.382370	1	15	10	1	0.0582
H	1.0970021	1	120.499518	1	-179.821298	1	4	3	2	0.1459
O	1.3964673	1	122.105341	1	173.975551	1	3	2	1	-0.2335
C	1.3901626	1	118.626712	1	47.198364	1	20	3	2	0.3872
O	1.2388130	1	119.628966	1	8.092307	1	21	20	3	-0.3726
N	1.3927044	1	113.217085	1	-169.434826	1	21	20	3	-0.2891
C	1.4415384	1	117.159558	1	-163.091525	1	23	21	20	-0.0870
H	1.1227095	1	109.983458	1	-27.562884	1	24	23	21	0.1185
H	1.1235987	1	111.420872	1	93.553445	1	24	23	21	0.0655
H	1.1225059	1	108.161482	1	-146.848477	1	24	23	21	0.0868
C	1.4387942	1	119.811971	1	-12.052211	1	23	21	20	-0.0825
H	1.1222450	1	109.654621	1	42.266330	1	28	23	21	0.1097
H	1.1222545	1	108.467633	1	161.466590	1	28	23	21	0.0871
H	1.1237053	1	111.710098	1	-78.514899	1	28	23	21	0.0657

<sup>a</sup> Os dados da geometria apresentados se referem: 1ª coluna - tipo de átomo; 2ª coluna - comprimento ligação entre cada átomo e o anterior; 4ª coluna - ângulo de ligação envolvendo o átomo considerado e os dois anteriores; 6ª coluna - ângulo diedro envolvendo o átomo considerado e os três átomos indicados nas 8ª, 9ª e 10ª colunas; 3ª, 5ª e 7ª colunas - comandos de cálculo.

Tabela B-12. Resumo dos Resultados dos Cálculos de Orbitais Moleculares: Calor de Formação, Momento Dipolar, Potencial de Ionização, Geometria de Menor Energia<sup>a</sup> e Densidades de Carga Líquida para o N,N-Dimetilcarbamato de 2-Metil-5-N,N'-dimetilaminofenila.

```

HEAT OF FORMATION      =      -37.367636 KCAL
ELECTRONIC ENERGY    =     -17593.507982 EV
CORE-CORE REPULSION   =     14755.390642 EV
GRADIENT NORM        =         2.552879
DIPOLE                =         2.21009 DEBYE
NO. OF FILLED LEVELS  =         44
IONIZATION POTENTIAL  =         8.124615 EV
MOLECULAR WEIGHT      =     222.286
SCF CALCULATIONS     =         30
COMPUTATION TIME = 4 MINUTES AND 51.860 SECONDS
  
```

FINAL GEOMETRY OBTAINED										CHARGE
AM1 PRECISE										
Carbamato-Me										
C	0.0000000	0	0.0000000	0	0.0000000	0	0	0	0	0.0930
C	1.4159192	1	0.0000000	0	0.0000000	0	1	0	0	-0.1934
C	1.3929280	1	119.897287	1	0.0000000	0	2	1	0	0.1063
C	1.4073205	1	122.455692	1	0.079217	1	3	2	1	-0.1148
C	1.3964285	1	117.056201	1	0.817939	1	4	3	2	-0.0861
C	1.3893027	1	121.841098	1	-0.549007	1	5	4	3	-0.1969
H	1.1004987	1	121.515926	1	-178.962665	1	2	1	6	0.1565
H	1.1015246	1	119.171006	1	179.331527	1	5	6	1	0.1321
H	1.0998195	1	120.741620	1	-179.049215	1	6	1	2	0.1337
N	1.4072956	1	120.630576	1	175.663664	1	1	2	3	-0.2569
C	1.4407686	1	117.201291	1	21.064763	1	10	1	2	-0.0917
H	1.1242529	1	112.461494	1	50.360524	1	11	10	1	0.0610
H	1.1214438	1	110.062289	1	171.559543	1	11	10	1	0.0832
H	1.1236503	1	108.768701	1	-69.988675	1	11	10	1	0.0926
C	1.4394449	1	117.461682	1	-16.071976	1	10	1	6	-0.0891
H	1.1232446	1	108.955576	1	64.307321	1	15	10	1	0.0862
H	1.1217856	1	109.696000	1	-177.517823	1	15	10	1	0.0850
H	1.1243870	1	112.644078	1	-56.355717	1	15	10	1	0.0578
C	1.4780093	1	121.251950	1	-179.750616	1	4	3	2	-0.1616
H	1.1170113	1	111.307247	1	-0.558112	1	19	4	5	0.0765
H	1.1189579	1	110.205400	1	120.144965	1	19	4	5	0.0841
H	1.1191507	1	110.048775	1	-121.018226	1	19	4	5	0.0840
O	1.3967312	1	121.550850	1	173.902620	1	3	2	1	-0.2310
C	1.3902574	1	118.433730	1	48.404243	1	23	3	2	0.3861
O	1.2387795	1	119.571295	1	8.515130	1	24	23	3	-0.3715
N	1.3929244	1	113.248388	1	-168.872099	1	24	23	3	-0.2887
C	1.4414162	1	117.204787	1	-163.012844	1	26	24	23	-0.0870
H	1.1225972	1	109.976688	1	-27.524666	1	27	26	24	0.1186
H	1.1236361	1	111.426457	1	93.512614	1	27	26	24	0.0651
H	1.1223828	1	108.154281	1	-146.860354	1	27	26	24	0.0870
C	1.4386593	1	119.727434	1	-12.101196	1	26	24	23	-0.0828
H	1.1223171	1	109.698334	1	42.165313	1	31	26	24	0.1097
H	1.1222652	1	108.439120	1	161.396696	1	31	26	24	0.0871
H	1.1236268	1	111.754737	1	-78.609363	1	31	26	24	0.0651

<sup>a</sup> Os dados da geometria apresentados se referem: 1ª coluna - tipo de átomo; 2ª coluna - comprimento ligação entre cada átomo e o anterior; 4ª coluna - ângulo de ligação envolvendo o átomo considerado e os dois anteriores; 6ª coluna - ângulo diedro envolvendo o átomo considerado e os três átomos indicados nas 8ª, 9ª e 10ª colunas; 3ª, 5ª e 7ª colunas - comandos de cálculo.



**Tabela B-13.** Resumo dos Resultados dos Cálculos de Orbitais Moleculares: Calor de Formação, Momento Dipolar, Potencial de Ionização, Geometria de Menor Energia e Densidades de Carga Líquida para o N,N-Dimetilcarbamato de 2-Cloro-5-N,N'-dimetil-aminofenila

```

HEAT OF FORMATION      =      -35.903995 KCAL
ELECTRONIC ENERGY    =     -17667.855686 EV
CORE-CORE REPULSION   =     14625.539641 EV
GRADIENT NORM        =           2.732648
DIPOLE                =           2.31276 DEBYE
NO. OF FILLED LEVELS  =            44
IONIZATION POTENTIAL  =           8.294463 EV
MOLECULAR WEIGHT      =           242.705
SCF CALCULATIONS      =            30
COMPUTATION TIME = 4 MINUTES AND 12.770 SECONDS
  
```

FINAL GEOMETRY OBTAINED										CHARGE										
AM1 PRECISE																				
Carbamato-Cl																				
C	0.0000000	0	0.0000000	0	0.0000000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.1058
C	1.4149161	1	0.0000000	0	0.0000000	0	1	0	0											-0.1960
C	1.3947216	1	120.388968	1	0.0000000	0	2	1	0											0.1203
C	1.4047484	1	121.446211	1	-0.024082	1	3	2	1											-0.1144
C	1.3983756	1	118.149436	1	1.076811	1	4	3	2											-0.0789
C	1.3869561	1	121.246533	1	-0.782807	1	5	4	3											-0.1953
H	1.1009808	1	121.521382	1	-178.992077	1	2	1	6											0.1601
H	1.1019101	1	119.365289	1	179.267657	1	5	6	1											0.1462
H	1.1001057	1	120.736936	1	-178.992596	1	6	1	2											0.1390
N	1.4029700	1	120.807266	1	175.655311	1	1	2	3											-0.2598
C	1.4401987	1	117.639430	1	17.592768	1	10	1	2											-0.0900
H	1.1243909	1	112.301452	1	50.864717	1	11	10	1											0.0635
H	1.1213732	1	110.092038	1	172.012467	1	11	10	1											0.0855
H	1.1238324	1	108.811491	1	-69.463535	1	11	10	1											0.0938
C	1.4389326	1	117.836703	1	-17.150123	1	10	1	6											-0.0871
H	1.1233912	1	109.061866	1	64.448462	1	15	10	1											0.0865
H	1.1217158	1	109.789313	1	-177.277970	1	15	10	1											0.0874
H	1.1243355	1	112.451251	1	-56.151911	1	15	10	1											0.0608
Cl	1.6977647	1	122.558236	1	-179.431403	1	4	3	2											-0.0050
O	1.3932795	1	120.997010	1	174.037545	1	3	2	1											-0.2234
C	1.3929207	1	118.325035	1	50.711659	1	20	3	2											0.3876
O	1.2385156	1	119.362656	1	6.839915	1	21	20	3											-0.3710
N	1.3919748	1	113.130078	1	-170.163211	1	21	20	3											-0.2837
C	1.4420934	1	117.066067	1	-163.014825	1	23	21	20											-0.0887
H	1.1225290	1	110.010375	1	-27.616869	1	24	23	21											0.1182
H	1.1235887	1	111.456128	1	93.457959	1	24	23	21											0.0673
H	1.1223550	1	108.055343	1	-146.929550	1	24	23	21											0.0881
C	1.4397204	1	119.619123	1	-12.916448	1	23	21	20											-0.0852
H	1.1222928	1	109.729217	1	42.285999	1	28	23	21											0.1117
H	1.1222187	1	108.356880	1	161.503724	1	28	23	21											0.0874
H	1.1235094	1	111.743005	1	-78.460446	1	28	23	21											0.0693

<sup>a</sup> Os dados da geometria apresentados se referem: 1ª coluna - tipo de átomo; 2ª coluna - comprimento ligação entre cada átomo e o anterior; 4ª coluna - ângulo de ligação envolvendo o átomo considerado e os dois anteriores; 6ª coluna - ângulo diedro envolvendo o átomo considerado e os três átomos indicados nas 8ª, 9ª e 10ª colunas; 3ª, 5ª e 7ª colunas - comandos de cálculo.

Tabela B-14. Resumo dos Resultados dos Cálculos de Orbitais Moleculares: Calor de Formação, Momento Dipolar, Potencial de Ionização, Geometria de Menor Energia<sup>a</sup> e Densidades de Carga Líquida para o N,N-Dimetilcarbamato de 2-Bromo-5-N,N'-dimetilaminofenila.

HEAT OF FORMATION = 71.456079 KCAL  
 ELECTRONIC ENERGY = -17581.975654 EV  
 CORE-CORE REPULSION = 14560.151515 EV  
 GRADIENT NORM = 4.405619  
 DIPOLE = 2.25371 DEBYE  
 NO. OF FILLED LEVELS = 44  
 IONIZATION POTENTIAL = 8.344563 EV  
 MOLECULAR WEIGHT = 287.156  
 SCF CALCULATIONS = 52  
 COMPUTATION TIME = 9 MINUTES AND 5.210 SECONDS

FINAL GEOMETRY OBTAINED									
AM1 PRECISE									
Carbamato-Br									
									CHARGE
C	0.0000000	0	0.0000000	0	0.0000000	0	0	0	0.1202
C	1.4153293	1	0.0000000	0	0.0000000	0	1	0	-0.2032
C	1.3961105	1	120.110049	1	0.0000000	0	2	1	0.1410
C	1.4040051	1	122.153890	1	-0.070582	1	3	2	-0.2214
C	1.4004971	1	117.272293	1	1.147540	1	4	3	-0.0587
C	1.3859594	1	121.807698	1	-1.019108	1	5	4	-0.2043
H	1.1004555	1	121.784498	1	-179.161465	1	2	1	0.1604
H	1.1029354	1	118.678048	1	179.236986	1	5	6	0.1454
H	1.1000419	1	120.720855	1	-179.119648	1	6	1	0.1393
N	1.4001321	1	121.007000	1	175.903985	1	1	2	-0.2654
C	1.4388018	1	118.108266	1	14.314356	1	10	1	-0.0870
H	1.1244160	1	112.163378	1	54.815640	1	11	10	0.0635
H	1.1215125	1	109.959106	1	175.827476	1	11	10	0.0861
H	1.1238430	1	109.014744	1	-65.601430	1	11	10	0.0948
C	1.4381843	1	118.236892	1	-17.778223	1	10	1	-0.0836
H	1.1235792	1	109.151837	1	65.000206	1	15	10	0.0857
H	1.1216484	1	109.920097	1	-176.626745	1	15	10	0.0877
H	1.1243754	1	112.237737	1	-55.501425	1	15	10	0.0628
Br	1.8710998	1	123.984105	1	-179.173387	1	4	3	0.0613
O	1.3947625	1	119.911456	1	173.715009	1	3	2	-0.2268
C	1.3931293	1	118.144793	1	55.018562	1	20	3	0.3867
O	1.2385899	1	119.268604	1	2.032371	1	21	20	-0.3718
N	1.3916914	1	113.123921	1	-174.451260	1	21	20	-0.2835
C	1.4420556	1	117.051408	1	-163.203805	1	23	21	-0.0863
H	1.1225237	1	109.994100	1	-27.963843	1	24	23	0.1179
H	1.1235711	1	111.454291	1	93.095901	1	24	23	0.0674
H	1.1223361	1	108.073742	1	-147.284541	1	24	23	0.0881
C	1.4397113	1	119.615476	1	-13.025743	1	23	21	-0.0852
H	1.1223224	1	109.718112	1	42.564693	1	26	23	0.1116
H	1.1221896	1	108.397330	1	161.792130	1	28	23	0.0873
H	1.1234938	1	111.735792	1	-78.164688	1	28	23	0.0701

<sup>a</sup> Os dados da geometria apresentados se referem: 1ª coluna - tipo de átomo; 2ª coluna - comprimento ligação entre cada átomo e o anterior; 4ª coluna - ângulo de ligação envolvendo o átomo considerado e os dois anteriores; 6ª coluna - ângulo diedro envolvendo o átomo considerado e os três átomos indicados nas 8ª, 9ª e 10ª colunas; 3ª, 5ª e 7ª colunas - comandos de cálculo.

**Tabela B-15.** Resumo dos Resultados dos Cálculos de Orbitais Moleculares: Calor de Formação, Momento Dipolar, Potencial de Ionização, Geometria de Menor Energia<sup>a</sup> e Densidades de Carga Líquida para o N,N-Dimetilcarbamato de 2-Iodo-5-N,N'-dimetilaminofenila.

```

HEAT OF FORMATION      =      -12.680824 KCAL
ELECTRONIC ENERGY    =     -17525.985332 EV
CORE-CORE REPULSION   =      14510.161065 EV
GRADIENT NORM         =         2.417875
DIPOLE                 =         2.45245 DEBYE
NO. OF FILLED LEVELS  =          44
IONIZATION POTENTIAL  =         8.382417 EV
MOLECULAR WEIGHT      =        334.156
SCF CALCULATIONS      =          32
COMPUTATION TIME = 5 MINUTES AND 6.830 SECONDS
    
```

FINAL GEOMETRY OBTAINED										CHARGE
AM1 PRECISE										
Carbamato-I										
C	0.0000000	0	0.0000000	0	0.0000000	0	0	0	0	0.1261
C	1.4156077	1	0.0000000	0	0.0000000	0	1	0	0	-0.2110
C	1.3951311	1	120.138128	1	0.0000000	0	2	1	0	0.1509
C	1.4031966	1	122.089857	1	0.075698	1	3	2	1	-0.3198
C	1.3964149	1	117.388898	1	1.007510	1	4	3	2	-0.0503
C	1.3868497	1	121.893652	1	-0.759777	1	5	4	3	-0.2112
H	1.1006396	1	121.479015	1	-179.129089	1	2	1	6	0.1603
H	1.1029214	1	118.601873	1	179.313329	1	5	6	1	0.1434
H	1.0998888	1	120.759879	1	-178.933761	1	6	1	2	0.1386
N	1.4002294	1	120.889778	1	175.906268	1	1	2	3	-0.2655
C	1.4394117	1	118.005456	1	16.690827	1	10	1	2	-0.0868
H	1.1244111	1	112.107350	1	50.966896	1	11	10	1	0.0652
H	1.1213197	1	110.181595	1	172.006289	1	11	10	1	0.0858
H	1.1240493	1	108.913592	1	-69.260283	1	11	10	1	0.0937
C	1.4381206	1	118.298819	1	-14.991034	1	10	1	6	-0.0836
H	1.1236350	1	109.139171	1	64.099169	1	15	10	1	0.0866
H	1.1217426	1	109.875240	1	-177.471375	1	15	10	1	0.0877
H	1.1244276	1	112.267911	1	-56.431163	1	15	10	1	0.0624
I	2.0193021	1	124.249085	1	-179.367559	1	4	3	2	0.1508
O	1.3940247	1	120.527614	1	174.163239	1	3	2	1	-0.2287
C	1.3933906	1	118.579534	1	49.333620	1	20	3	2	0.3890
O	1.2384863	1	119.356986	1	7.473788	1	21	20	3	-0.3705
N	1.3917071	1	113.117103	1	-169.698804	1	21	20	3	-0.2833
C	1.4421735	1	117.054857	1	-162.968890	1	23	21	20	-0.0887
H	1.1224991	1	110.020433	1	-27.639550	1	24	23	21	0.1180
H	1.1235438	1	111.417740	1	93.442509	1	24	23	21	0.0678
H	1.1223677	1	108.057880	1	-146.963173	1	24	23	21	0.0883
C	1.4398258	1	119.661151	1	-12.723971	1	23	21	20	-0.0857
H	1.1222953	1	109.712798	1	42.301810	1	28	23	21	0.1120
H	1.1222115	1	108.280594	1	161.502172	1	28	23	21	0.0875
H	1.1234686	1	111.740647	1	-78.455811	1	28	23	21	0.0709

<sup>a</sup> Os dados da geometria apresentados se referem: 1ª coluna - tipo de átomo; 2ª coluna - comprimento ligação entre cada átomo e o anterior; 4ª coluna - ângulo de ligação envolvendo o átomo considerado e os dois anteriores; 6ª coluna - ângulo diedro envolvendo o átomo considerado e os três átomos indicados nas 8ª, 9ª e 10ª colunas; 3ª, 5ª e 7ª colunas - comandos de cálculo.

**Tabela B-16.** Resumo dos Resultados dos Cálculos de Orbitais Moleculares: Calor de Formação, Momento Dipolar,<sup>a</sup> Potencial de Ionização, Geometria de Menor Energia<sup>a</sup> e Densidades de Carga Líquida para o N,N-Dimetilcarbamato de 2-Metoxi-5-N,N'-dimetilaminofenila.

```

HEAT OF FORMATION      =      -65.550738 KCAL
ELECTRONIC ENERGY    =     -19662.073366 EV
CORE-CORE REPULSION   =      16504.051723 EV
GRADIENT NORM         =       3.014266
DIPOLE                 =       2.07253 DEBYE
NO. OF FILLED LEVELS  =        47
IONIZATION POTENTIAL  =       8.018522 EV
MOLECULAR WEIGHT      =       238.286
SCF CALCULATIONS      =        54
COMPUTATION TIME = 10 MINUTES AND 15.450 SECONDS
    
```

FINAL GEOMETRY OBTAINED									
AM1 PRECISE									CHARGE
Carbamato-OMe									
C	0.0000000	0	0.0000000	0	0.0000000	0	0	0	0.0559
C	1.4156744	1	0.0000000	0	0.0000000	0	1	0	-0.1553
C	1.3914437	1	120.318347	1	0.0000000	0	2	1	0.0752
C	1.4119285	1	121.099770	1	-0.708199	1	3	2	0.0384
C	1.3964775	1	118.755979	1	2.056517	1	4	3	-0.1631
C	1.3907910	1	120.405636	1	-1.575165	1	5	4	-0.1555
H	1.1011108	1	121.876760	1	-179.280815	1	2	1	0.1603
H	1.0994349	1	119.053212	1	179.289171	1	5	6	0.1384
H	1.1006966	1	120.694161	1	-179.130412	1	6	1	0.1359
N	1.4128687	1	121.113396	1	175.253106	1	1	2	-0.2465
C	1.4416330	1	116.873913	1	13.966497	1	10	1	-0.0987
H	1.1241687	1	112.873593	1	56.376778	1	11	10	0.0572
H	1.1217724	1	109.554215	1	177.538169	1	11	10	0.0839
H	1.1233121	1	108.773674	1	-64.469259	1	11	10	0.0965
C	1.4421152	1	116.443885	1	-27.242035	1	10	1	-0.0951
H	1.1231581	1	108.787948	1	70.284653	1	15	10	0.0834
H	1.1215276	1	109.955903	1	-171.556411	1	15	10	0.0850
H	1.1240698	1	112.751953	1	-50.222784	1	15	10	0.0587
O	1.3821360	1	116.033866	1	-178.858995	1	4	3	-0.1970
C	1.4226702	1	115.713816	1	0.094986	1	19	4	-0.0771
H	1.1168645	1	110.833630	1	61.028862	1	20	19	0.0703
H	1.1173046	1	110.659844	1	-61.950056	1	20	19	0.0717
H	1.1195115	1	103.388543	1	179.583591	1	20	19	0.1038
O	1.3923462	1	121.858173	1	173.387201	1	3	2	-0.2112
C	1.3926586	1	117.707562	1	58.252435	1	24	3	0.3865
O	1.2393312	1	119.409922	1	-5.511757	1	25	24	-0.3782
N	1.3922977	1	113.219680	1	178.917659	1	25	24	-0.2872
C	1.4412663	1	117.143206	1	-165.051464	1	27	25	-0.0865
H	1.1225212	1	109.970136	1	-28.190231	1	28	27	0.1173
H	1.1236603	1	111.440602	1	92.819586	1	28	27	0.0650
H	1.1223649	1	108.159786	1	-147.537587	1	28	27	0.0860
C	1.4391986	1	119.601855	1	-14.487703	1	27	25	-0.0825
H	1.1223268	1	109.725896	1	42.042161	1	32	27	0.1121
H	1.1222239	1	108.402379	1	161.304405	1	32	27	0.0845
H	1.1235582	1	111.720138	1	-78.648568	1	32	27	0.0679

<sup>a</sup> Os dados da geometria apresentados se referem: 1ª coluna - tipo de átomo; 2ª coluna - comprimento ligação entre cada átomo e o anterior; 4ª coluna - ângulo de ligação envolvendo o átomo considerado e os dois anteriores; 6ª coluna - ângulo diedro envolvendo o átomo considerado e os três átomos indicados nas 8ª, 9ª e 10ª colunas; 3ª, 5ª e 7ª colunas - comandos de cálculo.

**Tabela B-17.** Resumo dos Resultados dos Cálculos de Orbitais Moleculares: Calor de Formação, Momento Dipolar, <sup>a</sup>Potencial de Ionização, Geometria de Menor Energia e Densidades de Carga Líquida para o N,N-Dimetilcarbamato de 2-Nitro-5-N,N'-dimetilaminofenila

```

HEAT OF FORMATION      =      -28.024510 KCAL
ELECTRONIC ENERGY    =     -21552.896727 EV
CORE-CORE REPULSION   =     18039.705719 EV
GRADIENT NORM        =         3.857783
DIPOLE                =         5.30309 DEBYE
NO. OF FILLED LEVELS  =          49
IONIZATION POTENTIAL  =         8.825276 EV
MOLECULAR WEIGHT      =        253.257
SCF CALCULATIONS      =          61
COMPUTATION TIME = 11 MINUTES AND 42.830 SECONDS
    
```

FINAL GEOMETRY OBTAINED										CHARGE
AM1 PRECISE										
Carbamato-NO2										
C	0.0000000	0	0.0000000	0	0.0000000	0	0	0	0	0.1741
C	1.4217417	1	0.0000000	0	0.0000000	0	1	0	0	-0.2325
C	1.3897610	1	120.235319	1	0.0000000	0	2	1	0	0.1901
C	1.4168919	1	121.199574	1	-0.171120	1	3	2	1	-0.2147
C	1.4062859	1	118.539404	1	1.614437	1	4	3	2	-0.0103
C	1.3818933	1	120.785569	1	-1.623826	1	5	4	3	-0.2355
H	1.1015209	1	121.629302	1	-179.604914	1	2	1	6	0.1752
H	1.1049848	1	119.854727	1	-179.841227	1	5	6	1	0.1685
H	1.1003309	1	120.499840	1	-178.965819	1	6	1	2	0.1465
N	1.3824467	1	120.739905	1	179.182636	1	1	2	3	-0.2841
C	1.4353177	1	120.230478	1	-3.286892	1	10	1	2	-0.0735
H	1.1245277	1	110.260924	1	64.083933	1	11	10	1	0.0806
H	1.1213942	1	110.260811	1	-176.003098	1	11	10	1	0.0902
H	1.1247188	1	110.457399	1	-55.980408	1	11	10	1	0.0912
C	1.4339890	1	120.292404	1	-0.805301	1	10	1	6	-0.0700
H	1.1246151	1	110.567345	1	60.848903	1	15	10	1	0.0784
H	1.1214996	1	110.262470	1	-179.085378	1	15	10	1	0.0926
H	1.1245893	1	110.318014	1	-59.268169	1	15	10	1	0.0799
N	1.4741624	1	121.767706	1	-178.408574	1	4	3	2	0.5890
O	1.2029440	1	119.903115	1	10.689496	1	19	4	3	-0.3691
O	1.2050398	1	118.665500	1	9.895425	1	19	4	5	-0.3784
O	1.3856739	1	121.664592	1	173.420256	1	3	2	1	-0.2198
C	1.4005854	1	118.490524	1	58.250906	1	22	3	2	0.4011
O	1.2392002	1	118.444586	1	-18.725629	1	23	22	3	-0.3834
N	1.3862935	1	112.898389	1	166.446887	1	23	22	3	-0.2766
C	1.4421436	1	117.180933	1	-166.679909	1	25	23	22	-0.0876
H	1.1223211	1	110.097784	1	-27.897778	1	26	25	23	0.1143
H	1.1235042	1	111.310454	1	93.222293	1	26	25	23	0.0711
H	1.1224332	1	108.009346	1	-147.276605	1	26	25	23	0.0897
C	1.4426085	1	119.385678	1	-16.148091	1	25	23	22	-0.0862
H	1.1225131	1	109.618974	1	44.041098	1	30	25	23	0.1140
H	1.1212917	1	108.380868	1	163.588375	1	30	25	23	0.0855
H	1.1240845	1	111.521271	1	-75.720678	1	30	25	23	0.0898

<sup>a</sup> Os dados da geometria apresentados se referem: 1ª coluna - tipo de átomo; 2ª coluna - comprimento ligação entre cada átomo e o anterior; 4ª coluna - ângulo de ligação envolvendo o átomo considerado e os dois anteriores; 6ª coluna - ângulo diedro envolvendo o átomo considerado e os três átomos indicados nas 8ª, 9ª e 10ª colunas; 3ª, 5ª e 7ª colunas - comandos de cálculo.

**Tabela B-18.** Resumo dos Resultados dos Cálculos de Orbitais Moleculares: Calor de Formação, Momento Dipolar, Potencial de Ionização, Geometria de Menor Energia<sup>a</sup> e Densidades de Carga Líquida para o N,N-Dimetilcarbamato de 2-Acetil-5-N,N'-dimetilaminofenila

```

HEAT OF FORMATION           =      -66.709175 KCAL
ELECTRONIC ENERGY         =     -21091.583120 EV
CORE-CORE REPULSION        =     17805.282538 EV
GRADIENT NORM              =           3.229464
DIPOLE                     =           2.84299 DEBYE
NO. OF FILLED LEVELS       =           49
IONIZATION POTENTIAL        =           8.434849 EV
MOLECULAR WEIGHT           =          250.297
SCF CALCULATIONS           =           84
COMPUTATION TIME = 19 MINUTES AND 49.230 SECONDS
    
```

FINAL GEOMETRY OBTAINED										CHARGE
AM1 PRECISE										
Carbamato-Ac										
C	0.0000000	0	0.000000	0	0.000000	0	0	0	0	0.1399
C	1.4177943	1	0.000000	0	0.000000	0	1	0	0	-0.2192
C	1.3925798	1	119.905075	1	0.000000	0	2	1	0	0.1689
C	1.4105816	1	122.509061	1	0.010868	1	3	2	1	-0.2138
C	1.4002896	1	116.826605	1	1.854489	1	4	3	2	-0.0452
C	1.3858196	1	122.096540	1	-1.759658	1	5	4	3	-0.2223
H	1.1007617	1	121.718663	1	179.907349	1	2	1	6	0.1665
H	1.1024394	1	118.600691	1	179.093275	1	5	6	1	0.1330
H	1.0997443	1	120.606863	1	-178.685757	1	6	1	2	0.1375
N	1.3945999	1	121.095810	1	175.950311	1	1	2	3	-0.2731
C	1.4371011	1	118.984804	1	9.218224	1	10	1	2	-0.0823
H	1.1244360	1	111.922223	1	60.559007	1	11	10	1	0.0649
H	1.1216655	1	109.829574	1	-178.648541	1	11	10	1	0.0860
H	1.1239870	1	109.290863	1	-59.948070	1	11	10	1	0.0984
C	1.4367330	1	118.667727	1	-17.198660	1	10	1	6	-0.0784
H	1.1239996	1	109.289845	1	67.102365	1	15	10	1	0.0831
H	1.1214960	1	110.165885	1	-174.043737	1	15	10	1	0.0881
H	1.1245368	1	111.865595	1	-53.142893	1	15	10	1	0.0656
C	1.4722309	1	121.732949	1	-178.006114	1	4	3	2	0.2868
O	1.2383293	1	122.757945	1	23.521777	1	19	4	3	-0.3075
C	1.4992137	1	116.545650	1	23.373130	1	19	4	5	-0.2665
H	1.1161125	1	110.459436	1	44.972118	1	21	19	4	0.0983
H	1.1176188	1	109.527797	1	-75.092252	1	21	19	4	0.1005
H	1.1173289	1	110.209288	1	165.584092	1	21	19	4	0.1045
O	1.3912553	1	120.890045	1	173.318657	1	3	2	1	-0.2235
C	1.3952676	1	118.357338	1	58.137305	1	25	3	2	0.3974
O	1.2389600	1	119.183532	1	-14.535282	1	26	25	3	-0.3820
N	1.3916619	1	112.706666	1	170.433695	1	26	25	3	-0.2783
C	1.4418131	1	116.909216	1	-163.173699	1	28	26	25	-0.0875
H	1.1224649	1	109.955351	1	-29.100806	1	29	28	26	0.1144
H	1.1234735	1	111.558528	1	91.971828	1	29	28	26	0.0684
H	1.1223315	1	108.031739	1	-148.318153	1	29	28	26	0.0864
C	1.4429209	1	118.339988	1	-14.648797	1	28	26	25	-0.0910
H	1.1226876	1	108.652937	1	59.987365	1	33	28	26	0.0980
H	1.1206523	1	108.963537	1	179.194162	1	33	28	26	0.0839
H	1.1246650	1	111.697946	1	-59.438286	1	33	28	26	0.1002

<sup>a</sup> Os dados da geometria apresentados se referem: 1ª coluna - tipo de átomo; 2ª coluna - comprimento ligação entre cada átomo e o anterior; 4ª coluna - ângulo de ligação envolvendo o átomo considerado e os dois anteriores; 6ª coluna - ângulo diedro envolvendo o átomo considerado e os três átomos indicados nas 8ª, 9ª e 10ª colunas; 3ª, 5ª e 7ª colunas - comandos de cálculo.

**Tabela B-19.** Resumo dos Resultados dos Cálculos de Orbitais Moleculares com Geometria Modificada, Calor de Formação, Momento Dipolar, Potencial de Ionização, Geometria de Menor Energia<sup>a</sup> e Densidades de Carga Líquida para o para o N-N-Dimetilcarbamato de 2-Bromo-5-N'N'-dimetilaminofenila.

```

HEAT OF FORMATION      =      -24.147426 KCAL
ELECTRONIC ENERGY    =     -17584.230498 EV
CORE-CORE REPULSION   =     14562.406045 EV
GRADIENT NORM        =         2.763701
DIPOLE                =         2.17425 DEBYE
NO. OF FILLED LEVELS  =          44
IONIZATION POTENTIAL  =         8.345017 EV
MOLECULAR WEIGHT      =         287.156
SCF CALCULATIONS      =          43
COMPUTATION TIME = 9 MINUTES AND 21.210 SECONDS
    
```

FINAL GEOMETRY OBTAINED										CHARGE
AM1 PRECISE										
Carbamato-Br										
C	0.0000000	0	0.0000000	0	0.0000000	0	0	0	0	0.1201
C	1.4155555	1	0.0000000	0	0.0000000	0	1	0	0	-0.2030
C	1.3944236	1	120.125787	1	0.0000000	0	2	1	0	0.1408
C	1.4035748	1	122.161037	1	-0.000849	1	3	2	1	-0.2216
C	1.3988721	1	117.332460	1	1.219478	1	4	3	2	-0.0585
C	1.3863041	1	121.778534	1	-0.929670	1	5	4	3	-0.2046
H	1.1006720	1	121.636435	1	-179.336807	1	2	1	6	0.1609
H	1.1028978	1	118.697422	1	179.321212	1	5	6	1	0.1454
H	1.0999419	1	120.721511	1	-178.834097	1	6	1	2	0.1393
N	1.4001069	1	121.028751	1	175.941002	1	1	2	3	-0.2657
C	1.4387860	1	118.115672	1	13.688430	1	10	1	2	-0.0868
H	1.1244266	1	112.177107	1	55.054006	1	11	10	1	0.0635
H	1.1215317	1	109.944413	1	176.066820	1	11	10	1	0.0861
H	1.1238782	1	109.009618	1	-65.339372	1	11	10	1	0.0951
C	1.4379561	1	118.200892	1	-17.877904	1	10	1	6	-0.0834
H	1.1235127	1	109.169819	1	65.121992	1	15	10	1	0.0857
H	1.1217681	1	109.883333	1	-176.392326	1	15	10	1	0.0876
H	1.1243207	1	112.250768	1	-55.398826	1	15	10	1	0.0628
Br	1.8708660	1	123.816485	1	-179.362059	1	4	3	2	0.0610
O	1.3948703	1	119.978831	1	173.888597	1	3	2	1	-0.2270
C	1.3932121	1	118.249095	1	55.017977	1	20	3	2	0.3888
O	1.2385795	1	119.321759	1	0.774991	1	21	20	3	-0.3722
N	1.3920046	1	113.106890	1	-175.513719	1	21	20	3	-0.2830
C	1.4421925	1	117.012526	1	-163.344587	1	23	21	20	-0.0886
H	1.1225074	1	110.005171	1	-27.992672	1	24	23	21	0.1180
H	1.1235827	1	111.432612	1	93.081539	1	24	23	21	0.0673
H	1.1223397	1	108.059514	1	-147.305466	1	24	23	21	0.0882
C	1.4399071	1	119.565581	1	-13.386232	1	23	21	20	-0.0854
H	1.1223199	1	109.714810	1	42.599309	1	28	23	21	0.1121
H	1.1221811	1	108.341822	1	161.806899	1	28	23	21	0.0873
H	1.1234676	1	111.744453	1	-78.157267	1	28	23	21	0.0700

<sup>a</sup> Os dados da geometria apresentados se referem: 1ª coluna - tipo de átomo; 2ª coluna - comprimento ligação entre cada átomo e o anterior; 4ª coluna - ângulo de ligação envolvendo o átomo considerado e os dois anteriores; 6ª coluna - ângulo diedro envolvendo o átomo considerado e os três átomos indicados nas 8ª, 9ª e 10ª colunas; 3ª, 5ª e 7ª colunas - comandos de cálculo.

Tabela B-20. Resumo dos Resultados dos Cálculos de Orbitais Moleculares com Geometria Modificada, Calor de Formação, Momento Dipolar, Potencial de Ionização, Geometria de Menor Energia<sup>a</sup> e Densidades de Carga Líquida para o para o para o N-N-Dimetilcarbamato de 2-Acetil-5-N'-N'-dimetilaminofenila.

```

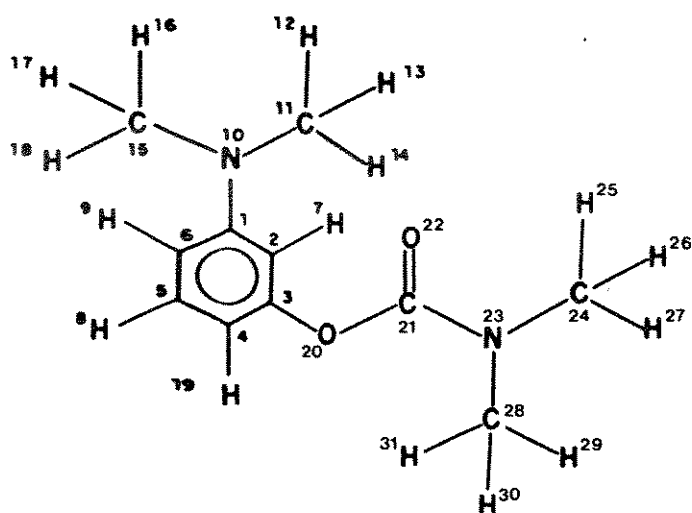
HEAT OF FORMATION      =      -66.764710 KCAL
ELECTRONIC ENERGY    =     -21091.663430 EV
CORE-CORE REPULSION   =      17805.363005 EV
GRADIENT NORM         =           4.725760
DIPOLE                 =           2.84331 DEBYE
NO. OF FILLED LEVELS  =           49
IONIZATION POTENTIAL  =           8.444795 EV
MOLECULAR WEIGHT      =          250.297
SCF CALCULATIONS      =           47
COMPUTATION TIME = 9 MINUTES AND 31.620 SECONDS
    
```

FINAL GEOMETRY OBTAINED										CHARGE
AM1 PRECISE										
Carbamato-Ac										
C	0.0000000	0	0.0000000	0	0.0000000	0	0	0	0	0.1384
C	1.4167647	1	0.0000000	0	0.0000000	0	1	0	0	-0.2190
C	1.3923084	1	120.117299	1	0.0000000	0	2	1	0	0.1687
C	1.4102571	1	122.443993	1	0.042057	1	3	2	1	-0.2129
C	1.4005053	1	116.791480	1	1.781525	1	4	3	2	-0.0456
C	1.3854942	1	122.065945	1	-1.720792	1	5	4	3	-0.2212
H	1.1013191	1	121.644531	1	179.906853	1	2	1	6	0.1659
H	1.1024188	1	118.480293	1	179.087652	1	5	6	1	0.1331
H	1.0999346	1	120.415662	1	-178.729198	1	6	1	2	0.1371
N	1.3950386	1	121.277986	1	175.687124	1	1	2	3	-0.2708
C	1.4374787	1	118.835539	1	9.170701	1	10	1	2	-0.0837
H	1.1243872	1	111.975823	1	60.548466	1	11	10	1	0.0647
H	1.1217079	1	109.769638	1	-178.585582	1	11	10	1	0.0862
H	1.1239801	1	109.213887	1	-59.950313	1	11	10	1	0.0989
C	1.4372894	1	118.618236	1	-18.514703	1	10	1	6	-0.0795
H	1.1238553	1	109.267377	1	67.490513	1	15	10	1	0.0833
H	1.1214749	1	110.148098	1	-173.639920	1	15	10	1	0.0881
H	1.1244725	1	112.131813	1	-52.723594	1	15	10	1	0.0654
C	1.4721090	1	121.749552	1	-178.013293	1	4	3	2	0.2866
O	1.2384210	1	122.734605	1	23.438926	1	19	4	3	-0.3074
C	1.4990410	1	116.560331	1	23.388497	1	19	4	5	-0.2665
H	1.1161358	1	110.467285	1	44.980211	1	21	19	4	0.0983
H	1.1176559	1	109.524319	1	-75.064287	1	21	19	4	0.1005
H	1.1173157	1	110.208485	1	165.612772	1	21	19	4	0.1046
O	1.3912690	1	120.907213	1	173.339712	1	3	2	1	-0.2234
C	1.3952437	1	118.341222	1	58.231234	1	25	3	2	0.3968
O	1.2388605	1	119.167387	1	-14.477407	1	26	25	3	-0.3813
N	1.3923327	1	112.717079	1	170.507015	1	26	25	3	-0.2768
C	1.4420751	1	116.823348	1	-162.552157	1	28	26	25	-0.0885
H	1.1224738	1	109.965739	1	-29.200866	1	29	28	26	0.1145
H	1.1234705	1	111.576221	1	91.924889	1	29	28	26	0.0684
H	1.1223174	1	108.009529	1	-148.392740	1	29	28	26	0.0866
C	1.4431544	1	118.262135	1	-14.623953	1	28	26	25	-0.0917
H	1.1226466	1	108.656900	1	59.518854	1	33	28	26	0.0986
H	1.1206646	1	108.912602	1	178.725658	1	33	28	26	0.0840
H	1.1246626	1	111.737592	1	-59.957308	1	33	28	26	0.0996

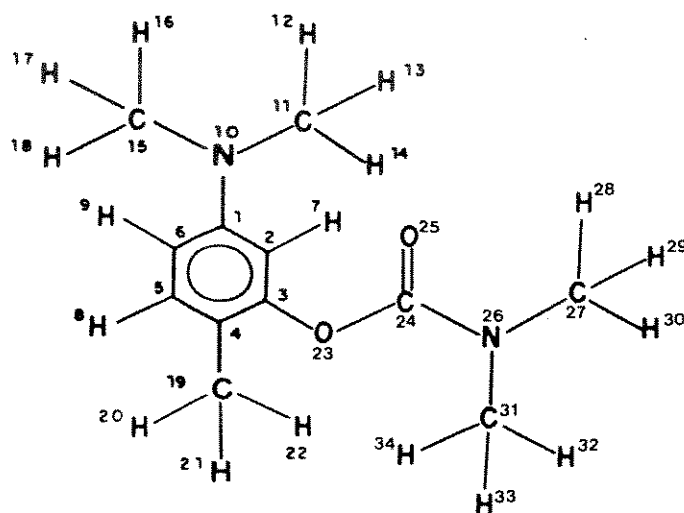
<sup>a</sup> Os dados da geometria apresentados se referem: 1ª coluna - tipo de átomo; 2ª coluna - comprimento ligação entre cada átomo e o anterior; 4ª coluna - ângulo de ligação envolvendo o átomo considerado e os dois anteriores; 6ª coluna - ângulo diedro envolvendo o átomo considerado e os três átomos indicados nas 8ª, 9ª e 10ª colunas; 3ª, 5ª e 7ª colunas - comandos de cálculo.



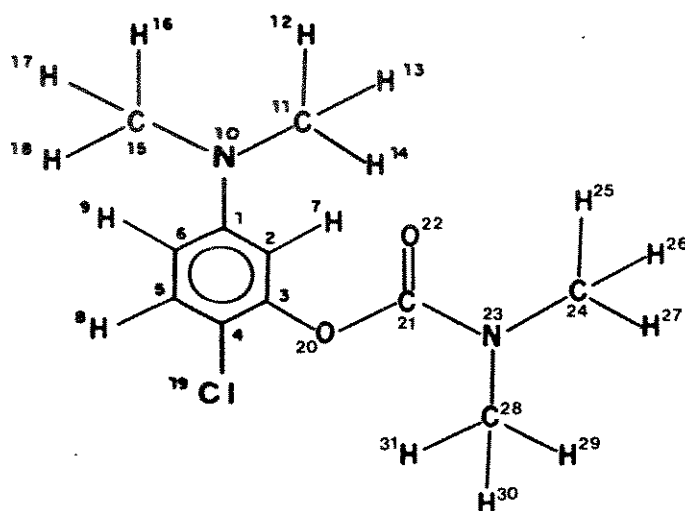
Esquema B-1. Numeração dos Átomos da Molécula do N,N-Dimetilcarbamato de 3-N',N'-Dimetilaminofenila, para os Cálculos de Orbitais Moleculares.



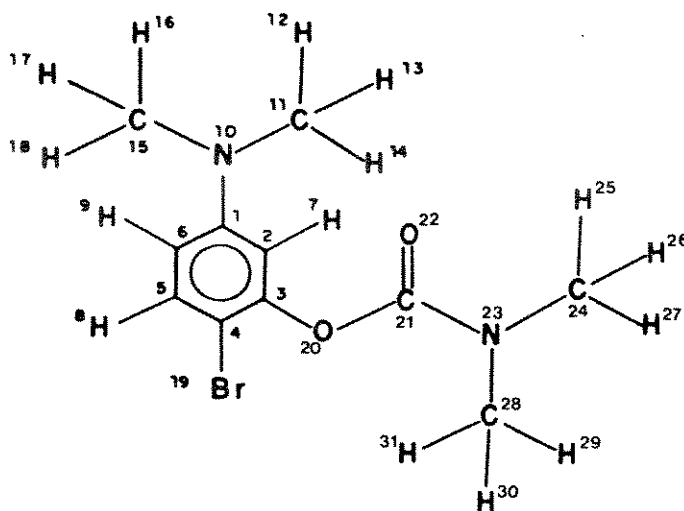
Esquema B-2. Numeração dos Átomos da Molécula do N,N-Dimetilcarbamato de 2-Metil-5-N',N'-dimetilaminofenila, para os Cálculos de Orbitais Moleculares.



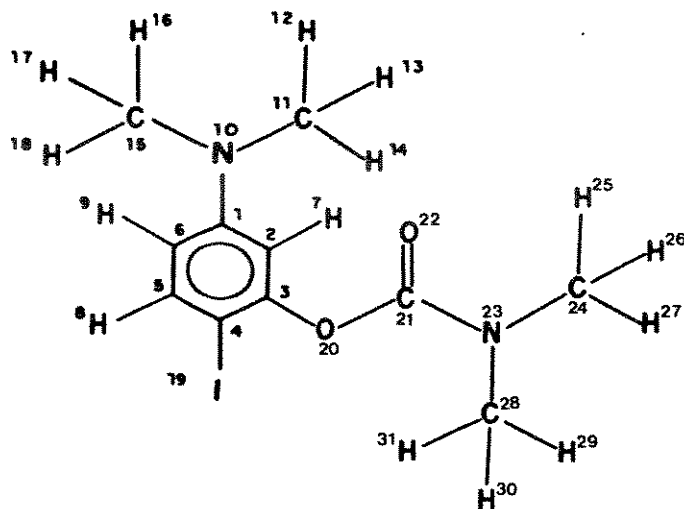
Esquema B-3. Numeração dos Átomos da Molécula do N,N-Dimetilcarbamato de 2-Cloro-5-N',N'-dimetilaminofenila, para os Cálculos de Orbitais Moleculares.



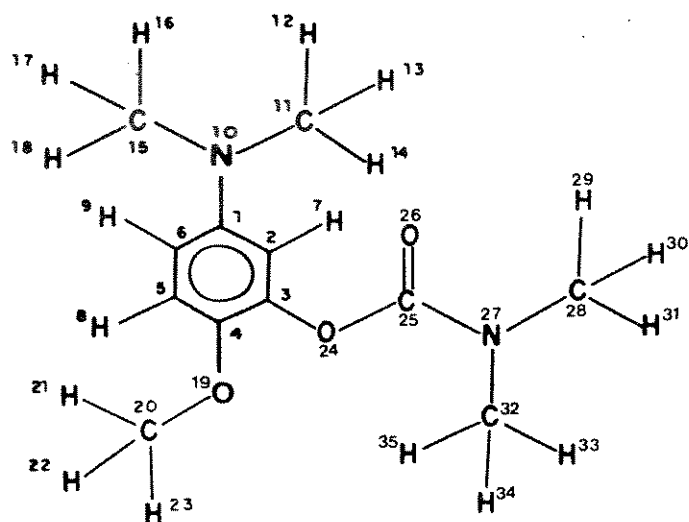
Esquema B-4. Numeração dos Átomos da Molécula do N,N-Dimetilcarbamato de 2-Bromo-5-N',N'-dimetilaminofenila, para os Cálculos de Orbitais Moleculares.



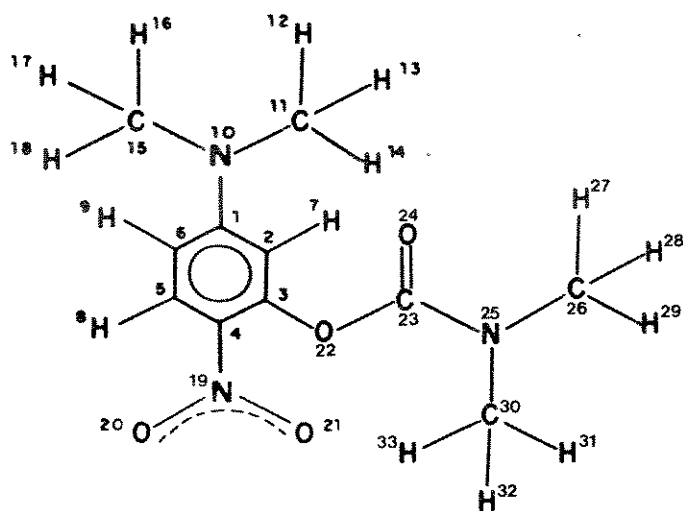
Esquema B-5. Numeração dos Átomos da Molécula do N,N-Dimetilcarbamato de 2-Iodo-5-N',N'-dimetilaminofenila, para os Cálculos de Orbitais Moleculares.



Esquema B-6. Numeração dos Átomos da Molécula do N,N-Dimetilcarbamato de 2-Metoxi-5-N',N'-dimetilaminofenila, para os Cálculos de Orbitais Moleculares.



Esquema B-7. Numeração dos Átomos da Molécula do *N,N*-Dimetilcarbamato de 2-Nitro-5-*N,N'*-dimetilaminofenila, para os Cálculos de Orbitais Moleculares.



Esquema B-8. Numeração dos Átomos da Molécula do N,N-Dimetilcarbamato de 2-Acetil-5-N',N'-dimetilaminofenila, para os Cálculos de Orbitais Moleculares.

