

MODELAGEM MOLECULAR DE COMPOSTOS ORGÂNICOS

Alysson Luiz Mendes da SILVA (1); Núbia Moura RIBEIRO (2)

(1) CEFET-BA, Rua Emídio dos Santos, s/n, Barbalho, Salvador, BA, telefax (71) 2102-9516,
alyssonmendes@gmail.com. (2) CEFET-BA, nubia@cefetba.br

RESUMO

As representações estruturais facilitam as correlações entre o mundo microscópico molecular e o mundo macroscópico, através da simbologia. Entretanto, estudos revelam que muitos estudantes têm dificuldade em compreender as representações estruturais em química, sobretudo as diferenças entre conformeros. Para superar essas dificuldades, pesquisadores e educadores têm sugerido uma variedade de abordagens instrucionais, como, por exemplo, o uso de modelos e ferramentas tecnológicas. Neste trabalho, foi utilizado um programa de modelagem molecular, de acesso gratuito, para representar estruturas de compostos orgânicos, obter dados de cálculo de energia e realizar a otimização da geometria, acompanhando na tela, a transformação até o conformero mais estável. O programa utilizado foi o Arguslab, com cálculos em nível semi-empírico (AM1). Para comparar a energia liberada ou absorvida quando um mol de moléculas se forma a partir dos seus átomos no estado padrão, foram também calculados os valores de calor de formação de moléculas de séries homólogas e heterólogas. Observou-se que, nas séries homólogas, o aumento de unidades de CH_2 nas moléculas de as essas funções orgânicas estudadas, resultou no decréscimo de cerca de 7 kcal/mol no calor de formação. O uso ferramentas tecnológicas, como de programas de modelagem molecular, permitiu a compreensão das diferenças entre conformeros, além de propiciar reflexões e a construção de correlações baseadas no calor de formação de moléculas de séries heterólogas.

Palavras-chave: modelagem molecular; calor de formação; séries homólogas e heterólogas.

1. INTRODUÇÃO

O planejamento e seleção das atividades didáticas são tarefas constantes na prática docente, visando a adaptação dos conteúdos programáticos às novas exigências de um mundo em permanente mudança, absorvendo inovações competitivas e tornando o curso um ambiente propício para gerar novas idéias e desenvolver a atitude criativa dos alunos. As atividades didáticas devem favorecer o uso de novos recursos tecnológicos e desenvolver o pensamento crítico do aluno. Neste sentido, algumas estratégias metodológicas devem ser incorporadas no ensino de Química Orgânica para promoção do processo de ensino-aprendizagem¹.

No processo de compreensão do conhecimento químico estão envolvidos três diferentes níveis de representação: macroscópico, microscópico e simbólico^{2,3}. As representações estruturais facilitam as correlações entre o mundo microscópico molecular e o mundo macroscópico, através da simbologia. Entretanto, estudos revelam que muitos estudantes têm dificuldade em compreender as representações estruturais em química⁴, sobretudo as diferenças entre confômeros. Para superar essas dificuldades, pesquisadores e educadores têm sugerido uma variedade de abordagens instrucionais, como, por exemplo, o uso de modelos e ferramentas tecnológicas⁵. Nos programas de desenho 3D, as moléculas podem ser representadas em uma grande diversidade de formatos, como arame, bastões, esferas e cilindros e *space filling*, construídas a partir de comprimentos e ângulos de ligação (geometria) padronizados. O desenho e a visualização de fármacos 3D, com fatores estéricos relevantes para a atividade biológica, são importantes para análise do tamanho, volume e formato das moléculas.

Diversos programas de desenho de moléculas bidimensionais são disponíveis e de fácil utilização. Eles permitem a elaboração de figuras e diagramas com qualidade e exatidão desejadas e facilitam o trabalho de documentação e comunicação científica. Alguns programas permitem também o cálculo e a representação de várias propriedades moleculares, incluindo fórmula e massa moleculares, massa exata e análise teórica elementar. Programas mais completos fornecem, adicionalmente, o nome químico correto (IUPAC) dos compostos químicos e podem prever os correspondentes deslocamentos químicos de RMN ¹H e ¹³C, pontos de fusão e congelamento, log P, refratividade molar e calor de formação¹.

O avanço da computação permitiu o acesso mais amplo à modelagem molecular que, segundo a IUPAC, é a investigação das estruturas e das propriedades moleculares pelo uso de química computacional e técnicas de visualização gráfica, visando fornecer uma representação tridimensional, sob um dado conjunto de circunstâncias⁷. Segundo o Wikipédia, modelagem molecular é um termo coletivo que se refere aos métodos teóricos e técnicas computacionais para modelar ou mimetizar o comportamento das moléculas. As técnicas são usadas em campos da química, biologia, farmácia computacional, e ciência dos materiais, para estudar sistemas moleculares oriundos de pequenos sistemas químicos à grandes moléculas biológicas e materiais. Os cálculos mais simples podem ser feitos à mão, mas inevitavelmente são necessários computadores para realizar cálculos de sistemas de qualquer tamanho⁷. Brito define modelagem molecular como um conjunto de ferramentas e métodos computacionais e teóricos que tem como objetivo entender e prever o comportamento de sistemas reais; usadas para descrever e prever estruturas moleculares, propriedades do estado de transição e equilíbrio de reações, propriedades termodinâmicas, entre outras⁸. Ainda segundo Brito, esses métodos abrangem estudos de minimização de energia de moléculas, análise conformacional, simulações de dinâmica molecular, entre outros; e são aplicáveis de átomos isolados a biomacromoléculas.

Os estudos envolvendo modelagem molecular incluem: (a) a seleção de um modelo que descreva com determinada precisão interações inter e intramoleculares de um sistema; (b) a realização dos cálculos com base no modelo; (c) a análise dos resultados, validando ou rejeitando o modelo escolhido. Os estudos fornecem dados estruturais, permitem o cálculo de calores de formação de moléculas, distâncias interatômicas, energias eletrônicas de HOMO e LUMO, energias de ionização, densidades eletrônicas atômicas, cargas atômicas líquidas, ordens de ligação, momentos dipolo, entre outros⁸.

Existem muitas opções quanto ao método de cálculo a ser utilizado em uma determinada abordagem da modelagem molecular, e todas elas derivam de três principais: (a) *ab initio*; (b) semi-empírico; (c) mecânica molecular. É importante ressaltar que todos os métodos possuem limitações. Cada método tem sua aplicação dentro da modelagem molecular, com características que lhes permite atender bem determinado problema. Os dados abaixo, elaborados por Brito, resumem as principais características dessas metodologias⁸.

- **ab initio**: Estes métodos são derivados da mecânica-quântica e estão incluídos em diversos pacotes de modelagem molecular, como Gaussian e Gamess, e incluem os conjuntos de bases STO-3G, 6-

31+G*, 6-311++G**, entre outras. Esse método é puramente teórico; é utilizado para moléculas com no máximo 100 átomos; sua desvantagem é o custo computacional (tempo).

- **Semi-empíricos:** Estes métodos também são derivados da mecânica-quântica, mas não são totalmente teóricos. Estão incluídos em diversos pacotes de modelagem molecular, como Spartan e MOPAC, e incluem os Hamiltonianos AM1(austin model 1) e PM3 (parametric method 3), entre outros. Utilizado para moléculas com não mais do que 1000 átomos. É impreciso para determinados tipos de abordagens, como análises conformacionais.
- **Mecânica molecular:** São métodos empíricos (baseados em valores experimentais); estão incluídos em programas tais como Spartan e SYBYL, incluindo os campos de força MMFF e CHARMM; são utilizados para moléculas com até 100.000 átomos. Dos três é o que demanda menos tempo computacional.

O objetivo deste trabalho foi utilizar modelagem molecular com alunos de nível técnico, através do emprego de um programa de acesso gratuito, para representar estruturas de compostos orgânicos, obter dados de cálculo de energia e realizar a otimização da geometria, acompanhando na tela, a transformação até o conformero mais estável.

2. METODOLOGIA

Neste trabalho, foi utilizado um programa de modelagem molecular de acesso gratuito, o *Arguslab*, com cálculos em nível semi-empírico (AM1). O programa foi utilizado inicialmente para representar estruturas de compostos orgânicos e obter dados de cálculo de energia. Durante o desenho de determinada estrutura, ocorrem distorções na molécula, com formação desfavorável de comprimentos e ângulos de ligações e ângulos diédricos. Átomos não-ligados também interagem em uma mesma região do espaço e provocam repulsão estérica e eletrostática. Assim, as moléculas desenhadas de forma tridimensional não estão, necessariamente, na conformação mais estável. Para corrigir estas distorções as moléculas são otimizadas pelo processo de minimização de energia, a partir de dois modelos matemáticos (i) mecânica molecular ou (ii) mecânica quântica. Interações não previsíveis, relacionadas à sobreposição de orbital molecular, distribuição de densidade eletrônica ou interferências estéricas podem ser solucionadas pelos métodos computacionais. A minimização de energia e a análise conformacional são usadas interativamente para otimizar a geometria de uma molécula¹.

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

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

A análise conformacional foi realizada com cálculos em nível semi-empírico (AM1), que tem como base a mecânica quântica. A mecânica quântica usa as equações de física quântica para calcular as propriedades de uma molécula, a partir das interações entre os seus elétrons e núcleos. O movimento dos elétrons é considerado mais rápido e independente do núcleo e, uma vez que os elétrons giram em torno do núcleo, é possível descrever a energia eletrônica separadamente da energia nuclear. Os cálculos de mecânica quântica não são exatos, pois são feitas algumas aproximações baseadas em dados empíricos, e podem ser subdivididos em dois métodos, *ab initio* e semi-empírico. Método *ab initio* pode ser aplicado apenas a moléculas pequenas e, apesar de mais preciso e não necessitar de dados armazenados, requer grande capacidade de memória e tempo de cálculo do computador. O método semi-empírico é menos exato, porém mais rápido e pode ser utilizado na minimização de energia e otimização de moléculas que variam de 10 a 120 átomos. A energia é calculada utilizando a equação de Schrödinger, a partir de parâmetros armazenados¹.

Os processos de minimização de energia discutidos anteriormente fornecem uma conformação 3D estável, que não necessariamente representa a estrutura mais estável de determinada molécula¹. Na minimização de

energia, uma conformação "estável" pode estar separada de outra, ainda mais estável, por uma barreira de energia, que o programa de minimização é incapaz de sobrepujar, como mostra a Figura 1. Neste caso, para identificar a conformação mais estável, com uma energia mínima global, é necessário gerar várias conformações de uma molécula e comparar os valores de energias obtidos a cada modificação^{10,11}. Um programa de dinâmica molecular pode ser empregado para obtenção da conformação mais estável. Neste processo ocorrem estiramentos das ligações e alterações angulares, como se a molécula estivesse sendo "aquecida" e, desta forma, as barreiras de energia entre as conformações são vencidas.

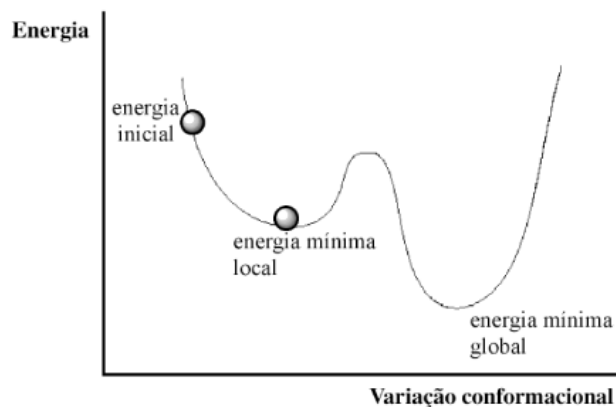


Figura 1. Energia mínima local e global obtidas, respectivamente pelo processo de minimização e de dinâmica molecular.

Neste trabalho, para obter dados de cálculo de energia mínima, foi realizada a otimização de geometria, acompanhando na tela, a transformação até o conformero mais estável. Foram desenhadas, as representações das substâncias, por exemplo, o *propano*, *propan-2-ol* e *ácido propanóico*, sem preocupação com proporcionalidade entre o comprimento ou ângulo de ligação. A energia da molécula na representação desenhada foi calculada, e em seguida, foi realizada a otimização de geometria. Foram acompanhadas na tela do computador as modificações ocorridas nos comprimentos e ângulos de ligação da representação estrutural da molécula até alcançar o conformero mais estável, e comparar a energia deles.

Para comparar a energia liberada ou absorvida quando um mol de moléculas se forma a partir dos seus átomos no estado padrão, foram também calculados os valores de calor de formação de moléculas de séries homólogas (hidrocarbonetos, álcoois e ácidos carboxílicos de cadeia linear de 1 a 6 carbonos) e heterólogas.

3. ANÁLISE E INTERPRETAÇÃO DOS DADOS

Inicialmente foram desenhadas no Arguslab as representações estruturais de moléculas com três átomos de carbono contendo diferentes grupos funcionais, sem preocupação com proporcionalidade entre o comprimento ou ângulo de ligação. A energia da molécula na representação desenhada foi calculada, e em seguida, foi realizada a otimização de geometria, buscando-se a minimização da energia conforme exemplo mostrado na Figura 2.

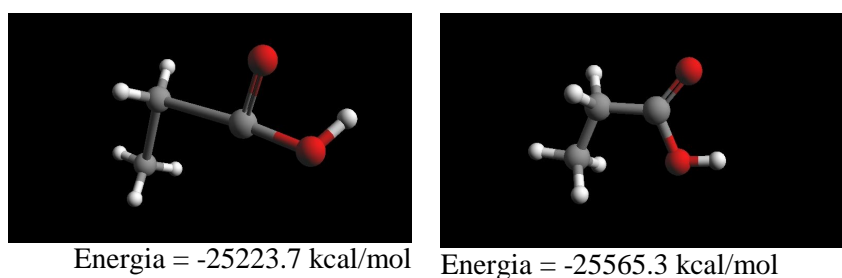


Figura 2. Representações estruturais do ácido propanóico e suas respectivas energias

Destas moléculas, mostradas na Figura 3, foram obtidos dados de massa molar, energia, calor de formação, energia do HOMO, energia do LUMO e comprimento do dipolo, conforme mostrado na Tabela 1.

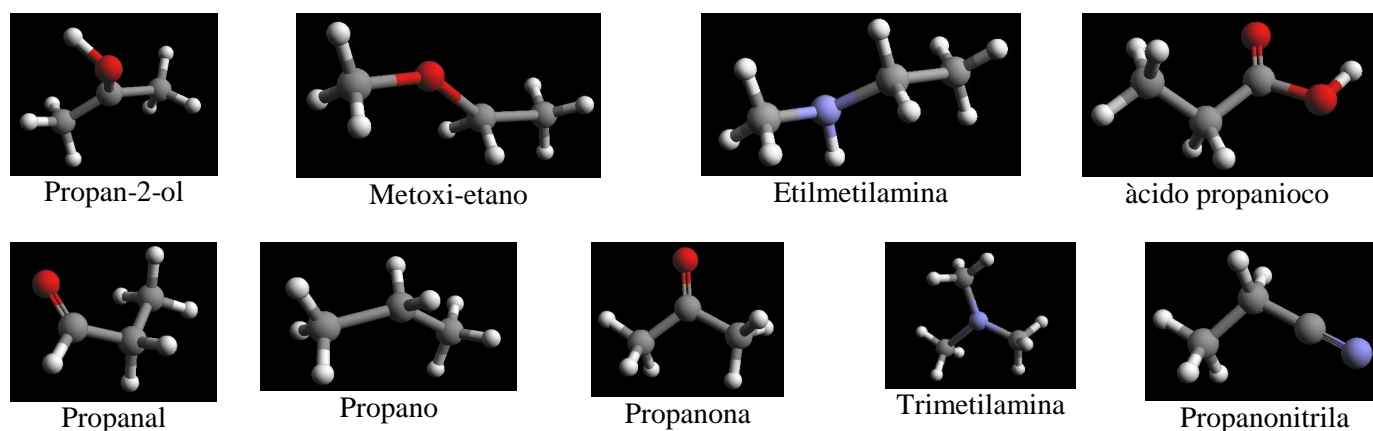


Figura 3. Representação de moléculas com três átomos de carbono contendo diferentes grupos funcionais, obtidas no Arguslab

Tabela 1. Massa molar, energia, calor de formação, energia do HOMO, energia do LUMO e comprimento do dipolo de moléculas com três átomos de carbono contendo diferentes grupos funcionais, calculadas pelo Arguslab

Molécula	Massa molar	Energia (Kcal/mol)	Calor de Formação (Kcal/mol)	HOMO	LUMO	Comprimento de Dipolo
Ácido propanóico	74	-25565.3422	-107.5345	-0.421361	0.037457	1.98798921
Propan-2-ol	60	-18805.3815	-66.5947	-0.400323	0.128720	1.62377094
Metoxietano	60	-18796.5634	-57.7767	-0.386540	0.114458	1.35781238
Propanona	58	-18157.0420	-48.0635	-0.391609	0.030949	2.93877641
Propanal	58	-18115.5092	-46.5308	-0.388983	0.031808	2.59488960
Etilmetilamina	59	-16496.3980	-11.0040	-0.344160	0.123008	1.22201744
Trimetilamina	59	-16481.9551	3.4389	-0.307698	0.111460	0.00001449
Propanonitrila	55	-15211.8174	13.9600	-0.440880	0.062855	2.95481161
Propano	44	-11411.8307	-21.8732	-0.412464	0.143631	0.01744795

Buscou-se, então, correlacionar a massa molar com os diferentes parâmetros fornecidos pelo programa Arguslab, a saber, energia, calor de formação, energia do HOMO, energia do LUMO e comprimento do dipolo, obtendo-se a melhor correlação entre massa molar e calor de formação. A partir dessa constatação, calculou-se o calor de formação de hidrocarbonetos, álcoois e ácidos carboxílicos de cadeia linear de 1 a 6 carbonos, com minimização de energia. A Figura 4 mostra o gráfico correlacionando o calor de formação e a massa molar dessas moléculas.

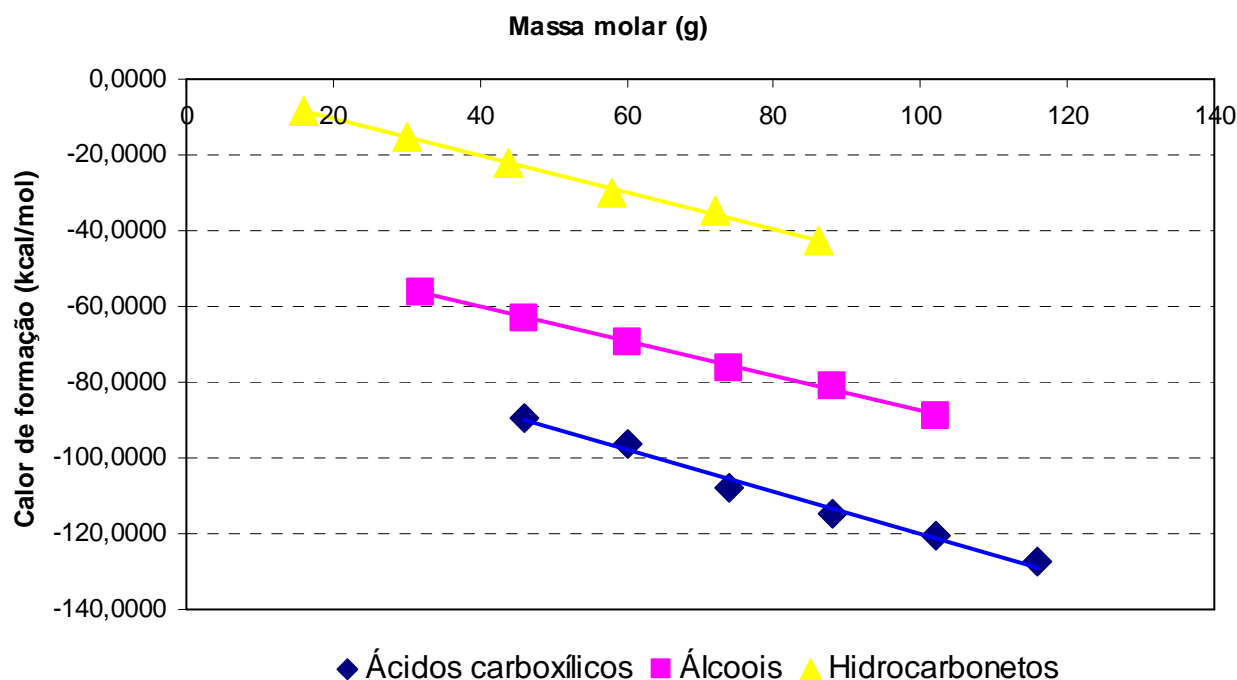


Figura 4. Correlação entre massa molar e calor de formação para hidrocarbonetos, álcoois e ácidos carboxílicos

Observou-se que, nas séries homólogas, o aumento de unidades de CH_2 nas moléculas de todas essas funções orgânicas, resultou no decréscimo de cerca de 7 kcal/mol no calor de formação. Na série heteróloga, observou-se o decréscimo de cerca de 37,0 kcal/mol no calor de formação dos álcoois em relação ao dos ácidos carboxílicos correspondentes; um decréscimo de cerca de 84,0 kcal/mol dos ácidos em relação aos hidrocarbonetos correspondentes; um decréscimo de cerca de 47,5 kcal/mol dos álcoois em relação aos hidrocarbonetos correspondentes. Concluiu-se que a presença de cada átomo de oxigênio reduz o calor de formação da molécula de 37 a 47 kcal/mol.

4. CONCLUSÃO

O uso ferramentas tecnológicas, como de programas de modelagem molecular, permitiu a compreensão das diferenças entre confôrmeros, além de propiciar reflexões e a construção de correlações baseadas no calor de formação de moléculas da série heteróloga.

O uso da modelagem molecular é fundamental para gerar estruturas e poder realizar cálculos em nível semi-empírico, tanto para analisar o grau de estabilidade de diversas moléculas, quanto para acompanhar as modificações ocorridas nos comprimentos e ângulos de ligação da representação estrutural das mesmas até alcançar o confôrmero mais estável. Os valores de energia dos compostos orgânicos de séries homólogas apresentaram-se mais correlatos do que os valores da série heteróloga, pois tais compostos além de possuírem as mesmas propriedades químicas (pertencem à mesma função química), suas propriedades físicas variam gradualmente à medida que aumenta a massa molécula.

5. REFERÊNCIAS

1. CARVALHO, I.; PUPO, M. T.; BORGES, Á. D. L. *et al.* **Quím. Nova**. 2003, 26, 428-438.
2. JOHNSTONE, A. H. **Journal of Chemical Education**. 1993, 70, 701.
3. GOIS, J.; GIORDAN, M. **Química Nova na Escola**. 2007, Cadernos temáticos 7, 34.
4. SANTOS, F. M. T.; GRECA, I. M. **Revista Electrónica de Enseñanza de las Ciencias**. 2005, 4, 1.

5. EICHLER, M.; DEL PINO, J. C. **Química Nova**. 2000, 23, 835.
6. SANT'ANNA, C. M. R.; **Quim. Nova** 2002, 25, 505.
7. **Wikipedia**. Disponível em http://pt.wikipedia.org/wiki/Modelagem_molecular. Acessado em 20 de julho de 2008.
8. Brito, M. **Modelagem Molecular**. Disponível em <http://br.geocities.com/moniquebrito/>. Acessado em 20 de Julho de 2008.
9. **ArgusLab**. Disponível em <<http://www.planaria-software.com/arguslab40.htm>> Acessado em 11 Jan 2008.
10. PATRICK, G. L.; **An Introduction to Medicinal Chemistry**, 2nd ed., Oxford University Press: Oxford, 2001.
11. KUMOSINSKI, T.; LIEBMAN, M. N.; **Molecular Modeling: From Virtual Tools to Real Problems**, ACS Symp. Ser. 576: Denver, 1994.