

### 3.10 - Análise comparativa das estruturas

#### 3.10.1 - GRUPO 1

Uma pesquisa no Cambridge Structural Database (CSD) mostrou que existe somente uma estrutura semelhante, com o esqueleto mostrado abaixo. Na Tabela 3.10.1 foi feita uma análise comparativa entre os compostos estudados neste grupo e aquele encontrado no CSD.

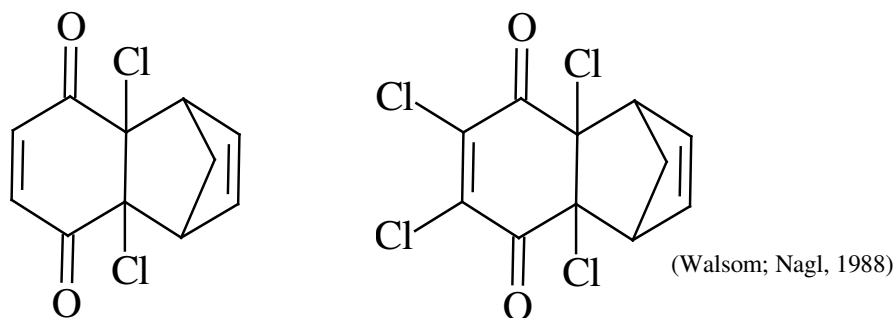


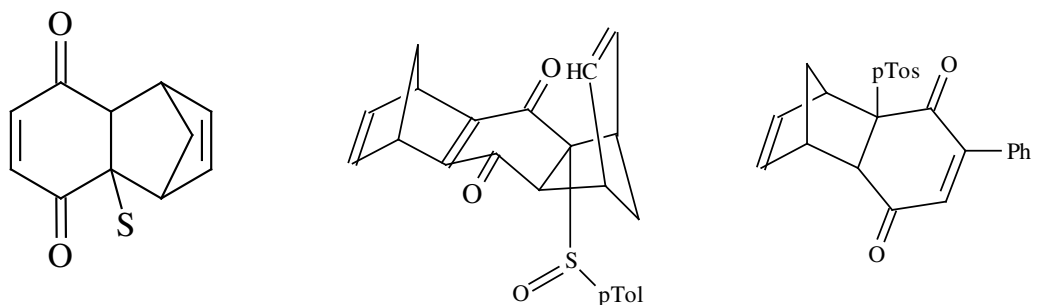
Tabela 3.10.1 - Análises comparativas entre as estruturas encontradas no CSD.

	AC2 (Å)	AC 4 (Å)	AC 7 (Å)	AC 8 (Å)	Walsom; Nagl, 1988 (Å)
C=O1	1,204(3)	1,199(4)	1,209(2)	1,206(7)	1,211
C=O2	1,205(3)	1,203(4)	1,208(2)	1,209(8)	1,200
C-Cl1 (central)	1,792(3)	1,792(3)	1,794(2)	1,781(7)	1,793
C-Cl2 (central)	1,801(3)	1,799(3)	1,794(2)	1,815(6)	1,790
C=C (sem substituinte)	1,333(4)	1,312(5)	1,323(3)	1,274(12)	1,306
C=C (com substituinte)	1,348(4)	1,340(4)	1,363(2)	1,372(8)	1,339

Verifica-se que os valores estão todos dentro de um intervalo reduzido. Com relação ao valor 1,274(12) Å mostrado na tabela acima, nota-se, uma discrepância com o valor encontrado na literatura e, também, para o valor medido para os outros compostos. Tal fato pode ser devido ao elevado parâmetro de deslocamento isotrópico encontrado para os átomos que formam essa ligação.

### 3.10.2 - GRUPO 2

Uma pesquisa no CSD mostrou que existem duas estruturas semelhantes ao esqueleto mostrado abaixo. Na Tabela 3.10.2 realizou-se uma análise comparativa entre os compostos estudados neste grupo e aqueles encontrados no CSD.



(Carrero, et al., 1997 e Lockshin, et al., 1996)

Tabela 3.10.2 - Análises comparativas entre as estruturas encontradas no CSD

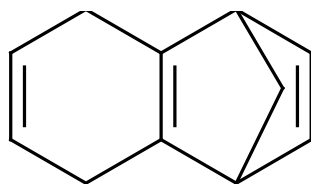
	AC 3 (Å)	AC 5 (Å)	Carrero, et al., 1997 (Å)	Lockshin, et al., 1996 (Å)
C=O1	1,207(7)	1,202(4)	1,212	1,213
C=O2	1,220(6)	1,222(4)	1,215	1,222
C-S1	1,741(6)	1,756(4)	-	-
C-S2	1,745(6)	1,830(4)	-	-
C-S3	1,838(7)	-	1,843	1,878
C=C (sem substituinte)	1,325(9)	1,256(8)	1,320	1,322
C=C (com substituinte)	1,368(8)	1,366(5)	1,345	1,341

Com relação ao valor 1,256(8) Å visto na Tabela 3.10.2 verifica-se uma discrepância com o valor encontrado na literatura e, também, para o valor entre os outros compostos. Isto é devido ao elevado parâmetro de deslocamento isotrópico para os átomos que formam essa ligação.

### 3.10.3 - GRUPO 3 e 4

Através dos estudos cristalográficos foi possível determinar as estruturas cristalinas e moleculares para os diversos compostos estudados nesta Tese, e assim, conseguimos algumas informações, tais como, distâncias, ângulos, ângulos torcionais das ligações que formam o esqueleto base desses compostos.

Uma pesquisa no CSD mostrou que não existe nenhuma estrutura semelhante ao esqueleto mostrado abaixo, de forma que estas são as primeiras contribuições.



## 3.11 – Arranjos supramoleculares

### 3.11.1 - Introdução

A química supramolecular tem emergido como uma das mais importantes e desafiadoras fronteiras do conhecimento. Entender as estruturas de compostos no estado sólido é crítico para o planejamento de materiais com propriedades específicas, isto faz com que seja necessário entender as forças que determinam as estruturas cristalinas e suas propriedades.

A química supramolecular, definida como “a química de uniões moleculares e das ligações intermoleculares”, trabalha com “entidades organizadas de alta complexidade que resultam da associação de duas ou mais espécies químicas que se mantêm juntas por forças intermoleculares” (Lehn, 1990; Lehn, 1995; Atwood, 1996; Steed, 2000). As forças intermoleculares, responsáveis pelos arranjos supramoleculares, abrangem uma grande parte das interações não-covalentes (Müller-Dethlefs, 2000), tais como, ligações de hidrogênio, empilhamento, ligações secundárias (Alcock, 1972). Nos últimos anos, estes tipos de interações foram objeto de estudo, por serem responsáveis pelo auto-arranjo que dá origem a estruturas supramoleculares orgânicas e organometálicas (Haiduc, 1999).

O conceito de ligações secundárias foi introduzido por Alcock (1972) para descrever as interações entre átomos que se encontram a distâncias intermediárias entre o comprimento da ligação covalente e a soma dos seus raios de van der Waals. Estas interações, que podem ser intra ou intermoleculares, afetam a geometria do composto e são, muitas vezes, responsáveis pela formação do cristal.

### 3.11.2 A química supramolecular

A química supramolecular trata de dois aspectos principais:

- a) supermoléculas: isto é, espécies oligomoleculares discretas bem definidas que resultam da associação intermolecular de poucos componentes;
- b) uniões ou arranjos supramoleculares: isto é, entidades polimoleculares que resultam da associação espontânea de um grande e indefinido número de componentes.

Em química supramolecular, ao menos três níveis de organização estrutural podem ser distinguidos:

- a) **Estrutura Primária:** nível molecular (átomos conectados covalentemente formando moléculas);
- b) **Estrutura Secundária:** as supermoléculas ou arranjos supramoleculares baseados em conexões intermoleculares não-covalentes dos téctons moleculares. Um técton é definido como uma molécula cujas interações são dominadas por forças associativas particulares que induzem auto-arranjo numa cadeia organizada;
- c) **Estrutura Terciária:** resultado da organização no estado sólido (empacotamento cristalino) dos arranjos supramoleculares ou supermoléculas (Haiduc, 1999). Estas últimas, por sua vez, podem associar-se para produzir gigantescas estruturas supramoleculares altamente ordenadas (Fyfe, Stoddart, 1997).

### 3.11.3 - Ligações de Hidrogênio

As propriedades e a estrutura dos líquidos e sólidos são determinadas por interações moleculares. As moléculas além de se agruparem para formar o estado condensado da matéria, também o fazem para constituir uma unidade química independente, denominada complexo molecular ou aduto molecular. Enquanto no estado condensado as forças atrativas (entre moléculas) são do tipo forças de van de Waals, nos complexos moleculares elas são originadas de uma interação entre um doador de elétrons (base de Lewis) e um receptor de elétrons (ácido de Lewis).

Quando um átomo de hidrogênio está ligado covalentemente a um átomo altamente eletronegativo, tal como oxigênio, nitrogênio, etc, a ligação tem um certo caráter iônico. O hidrogênio é parcialmente positivo, de tal modo que podem existir forças de atração entre este hidrogênio e regiões negativas de outros átomos ou moléculas. As ligações de hidrogênio têm sido estudadas por quatro métodos: o químico, o cristalográfico, o espectroscópico e o teórico.

Para que uma ligação de hidrogênio seja formada é necessária a presença simultânea de um átomo de "hidrogênio ácido" e de um "receptor básico". O hidrogênio é chamado ácido quando está ligado a um átomo mais eletronegativo que ele, de modo que seu elétron é afastado parcialmente. Um receptor é chamado básico quando contém um átomo, ou um agrupamento de átomos, com altas densidades de elétrons, sendo ideal a existência de pares de elétrons livres. Hoje já é bem aceito a existência da ligação de hidrogênio com a participação dos elétrons  $\pi$  do anel aromático, fato que nos leva a uma importante conclusão: o receptor de próton para a formação da ligação de hidrogênio deve ser um bom doador de elétrons e não precisa ser necessariamente um átomo altamente eletronegativo.

### 3.11.4 - Ligações de hidrogênio para os compostos estudados

#### 3.11.4.1 - Grupo 1

##### AC2

O estudo detalhado do empacotamento cristalino mostra três ligações de hidrogênio intermoleculares e uma intramolecular. Como pode ser visto na Tabela 3.11.1.

Tabela 3.11.1 – Ligações de hidrogênio para o composto AC2.

<i>D—H...A</i>	<i>D...A (Å)</i>	<i>H...A (Å)</i>	<i>D—H...A (°)</i>
C1—H1... O1 <sup>[i]</sup>	3,328(6)	2,53	140
C9 – H9... Cl1 <sup>[ii]</sup>	3,734(6)	2,96	142
C12 – H12A... O2 <sup>[iii]</sup>	3,365(5)	2,80	118
Intramoleculares			
C11 – H11A... Cl3	3,248	2,86	105

i = -x + 2; y + 1/2; -z + 1/2; ii = x, -y - 1/2, z - 1/2; iii = -x + 1, -y, -z

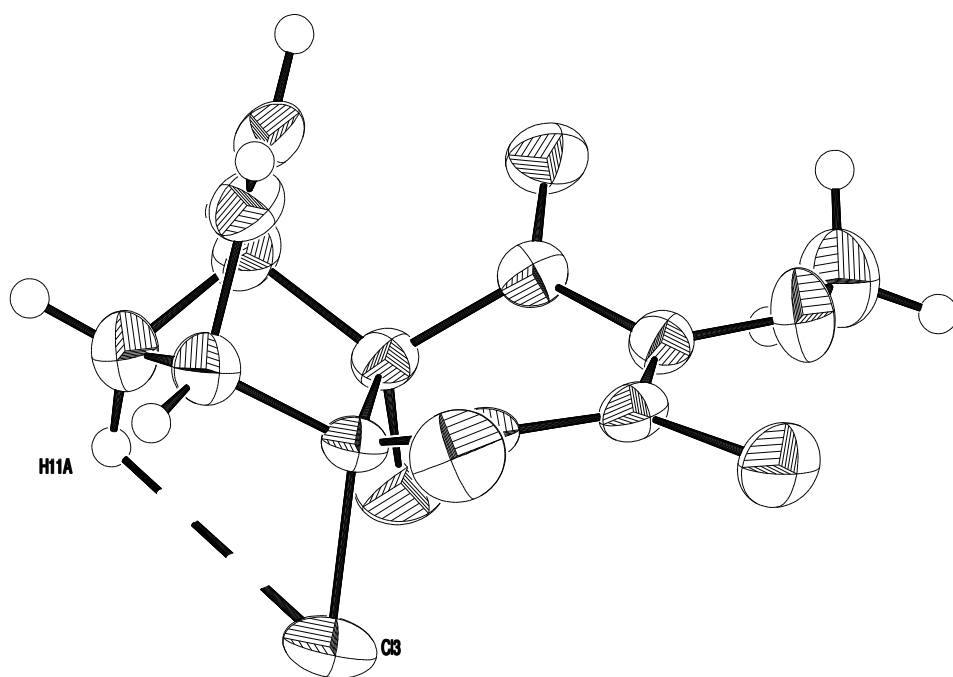


Figura 3.9 - Ligações de hidrogênio intramoleculares para o composto AC2.

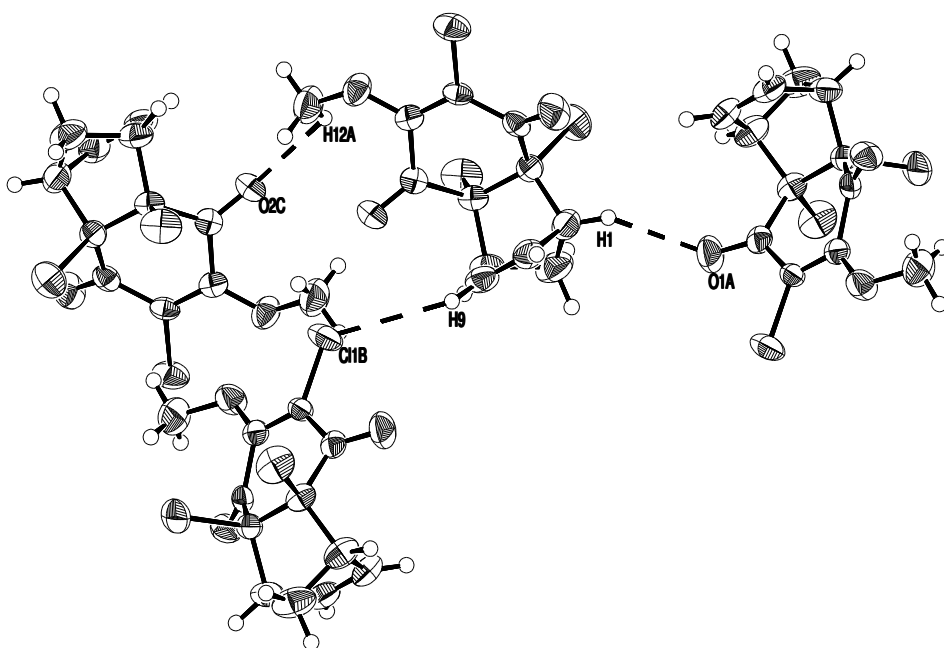


Figura 3.10 - Ligações de hidrogênio intermoleculares para o composto AC2.



## **AC4**

O estudo detalhado do empacotamento cristalino mostra cinco ligações de hidrogênio intermoleculares e duas ligações de hidrogênio intramoleculares. Como pode ser visto na Tabela 3.11.2.

Tabela 3.11.2 – Ligações de hidrogênio para o composto AC4.

<i>D—H...A</i>	<i>D...A (Å)</i>	<i>H...A (Å)</i>	<i>D—H...A (°)</i>
C9 – H9... O1 <sup>[i]</sup>	3,542(4)	2,74	145
C10 – H10... O2 <sup>[ii]</sup>	3,270(4)	2,56	133
C12 – H12A... O2 <sup>[iii]</sup>	3,256(4)	2,60	125
C12 – H12B... N1 <sup>[i]</sup>	3,538(5)	2,86	128
C13 – H13A – N1 <sup>[iv]</sup>	3,546(4)	2,88	127
<b>Intramoleculares</b>			
C11 – H11A...Cl1	3,214	2,82	106
C11 – H11A...Cl2	3,304	2,94	103

i = -x + 1; -y; z - 1/2; ii = -x + 1, -y, z + 1/2; iii = -x + 3/2, y - 1/2, z + 1/2; iv = x + 1/2, -y - 1/2, z

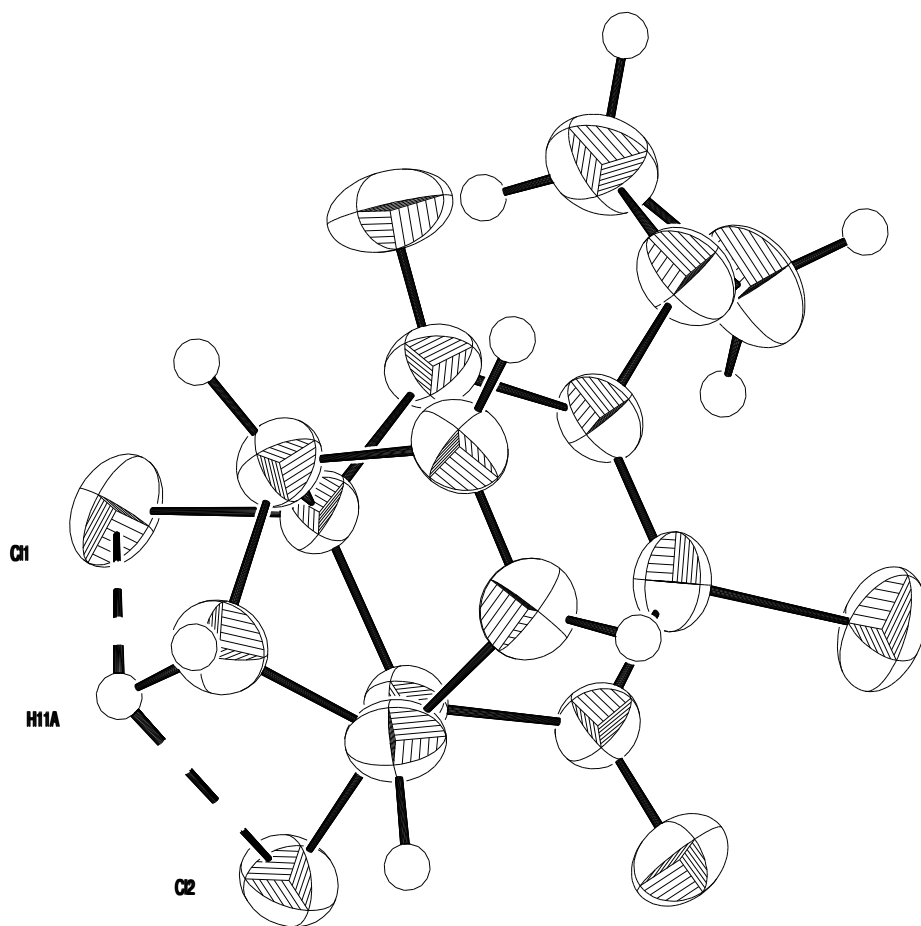


Figura 3.11 - Ligações de hidrogênio intramoleculares para o composto AC4

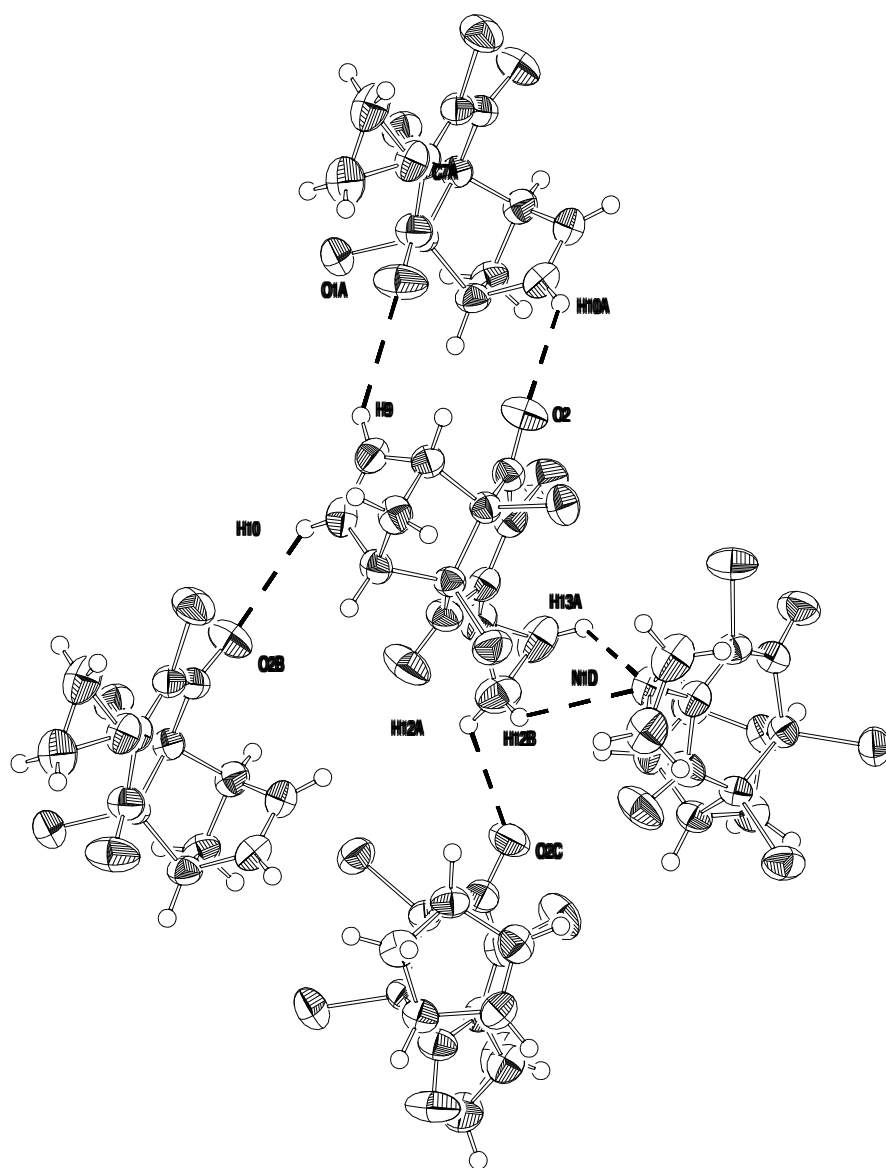


Figura 3.12 - Ligações de hidrogênio intermoleculares para o composto AC4.

## **AC7**

O estudo detalhado do empacotamento cristalino mostra três ligações de hidrogênio intermoleculares. Neste composto temos também quatro ligações de hidrogênio intramoleculares mostrado Tabela 3.11.3.

Tabela 3.11.3 – Ligações de hidrogênio para o composto AC7.

<i>D—H...A</i>	<i>D...A (Å)</i>	<i>H...A (Å)</i>	<i>D—H...A (°)</i>
C10 – H10... O1 <sup>[i]</sup>	3,662(2)	2,84	148
C12 – H12A... O1 <sup>[ii]</sup>	3,474(2)	2,71	137
C13 – H13A... Cl2 <sup>[iii]</sup>	3,531(2)	2,93	122
Intramoleculares			
C11 – H11A...Cl1	3,286	2,92	104
C11 – H11A...Cl2	3,275	2,91	104
C12 – H12A...O1	3,006	2,48	115
C13 – H13C...O2	2,911	2,48	107

i = -x + 1, -y + 1, -z + 1; ii = -x + 1, -y, -z + 1; iii = -x, -y, -z

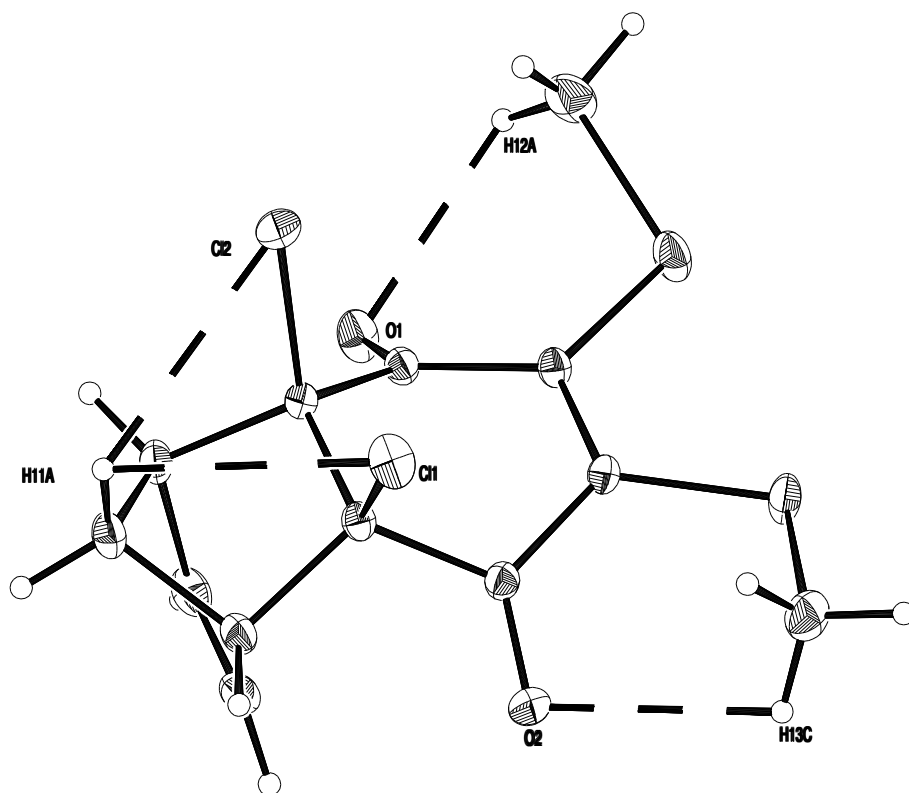


Figura 3.13 - Ligações de hidrogênio intramoleculares para o composto AC7.

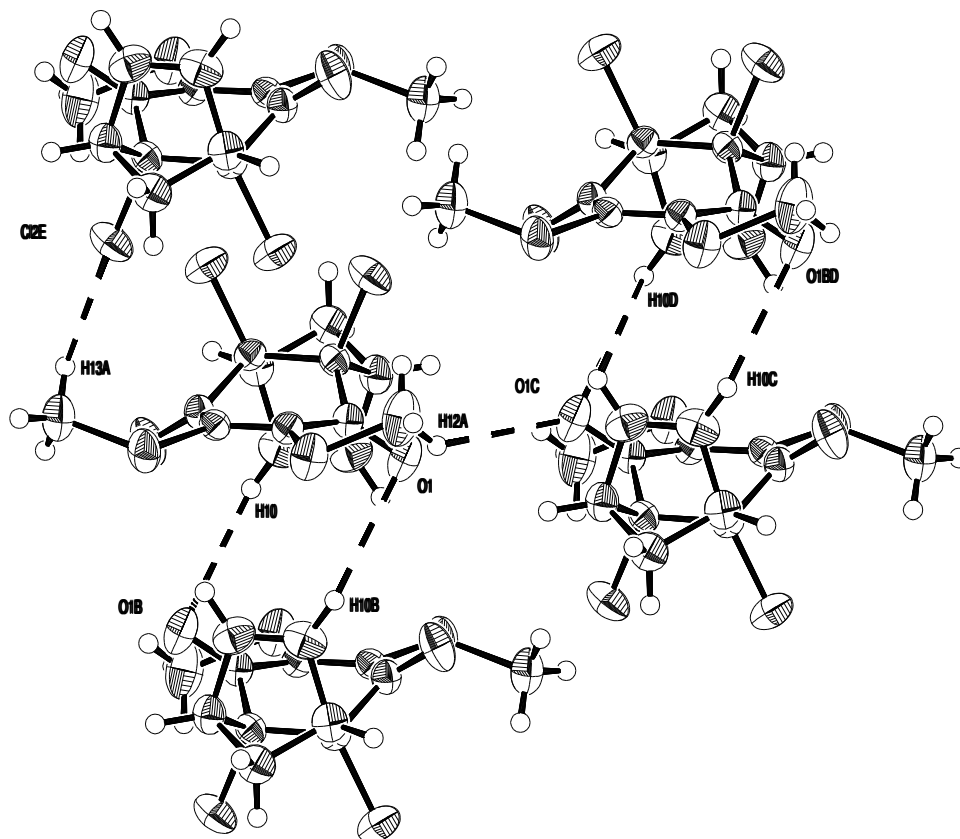


Figura 3.14 - Ligações de hidrogênio intermoleculares para o composto AC7

## **AC8**

O estudo detalhado do empacotamento cristalino mostra quatro ligações de hidrogênio intermoleculares. Neste composto temos também quatro ligações de hidrogênio intramoleculares.

Tabela 3.11.4 – Ligações de hidrogênio para o composto AC8.

<i>D—H...A</i>	<i>D...A (Å)</i>	<i>H...A (Å)</i>	<i>D—H...A (°)</i>
C9 – H9... Cl2 <sup>[i]</sup>	3,810(12)	2,92	161
C10 – H10... O1 <sup>[iii]</sup>	3,474(10)	2,72	139
C18 – H18A... Cl1 <sup>[iii]</sup>	3,478(7)	2,82	126
C20 - H20B... O1 <sup>[iv]</sup>	3,429(12)	2,74	129
Intramoleculares			
C11 – H11B...Cl1	3,319	2,98	103
C11 – H11B...Cl2	3,207	2,82	105
C18 – H18A...O2	2,849	2,47	103
C19 – H19B...O1	3,095	2,39	129

i = x - 1; y; z; ii = -x, -y, -z + 1; iii = -x + 1, -y + 1, -z + 2; iv = -x + 1; -y; -z + 1

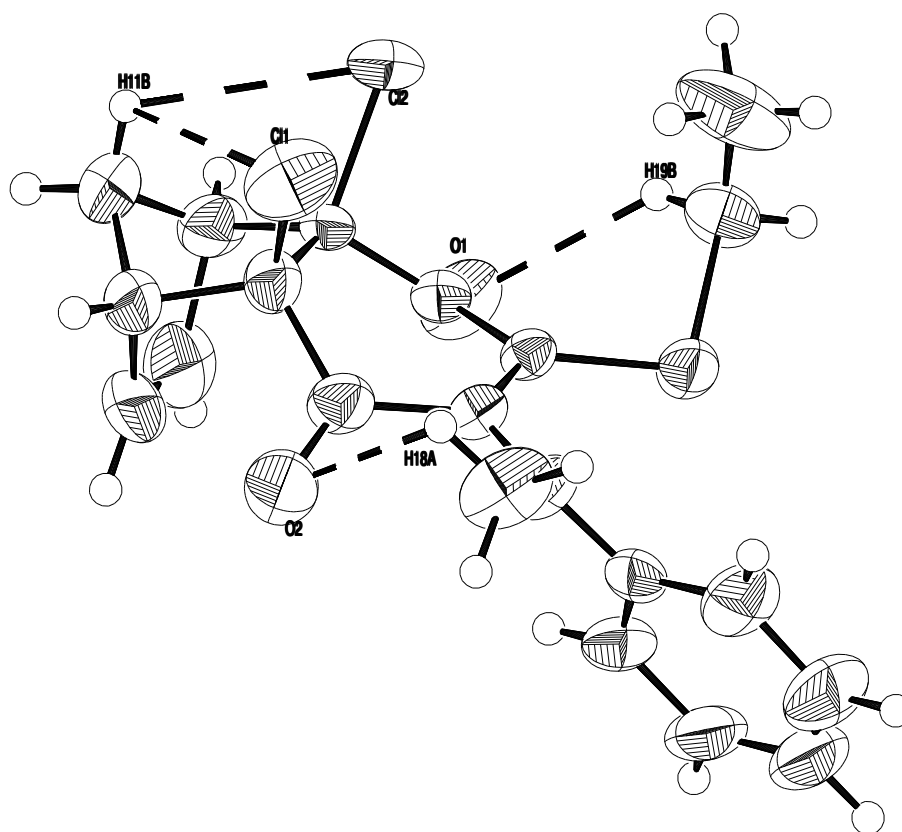


Figura 3.15 - Ligações de hidrogênio intramoleculares do composto AC8.



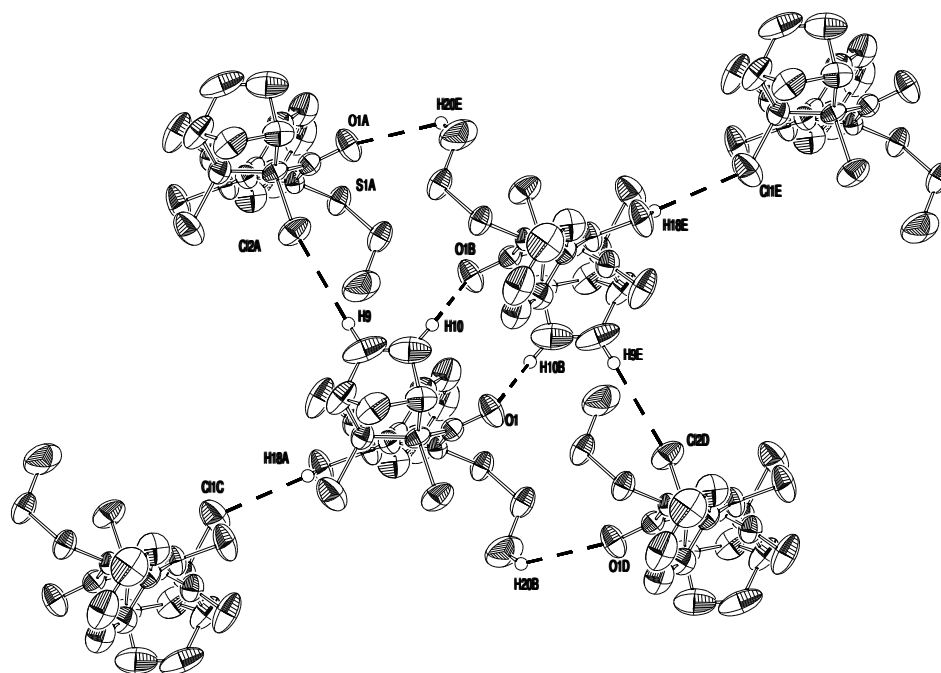


Figura 3.16 - Ligações de hidrogênio intermoleculares para o composto AC8.

### 3.11.4.2 - Grupo 2

#### AC3

O estudo detalhado do empacotamento cristalino mostra sete ligações de hidrogênio intermoleculares. Neste composto temos também sete ligações de hidrogênio intramolecular mostrado na tabela abaixo.

Tabela 3.11.5 – Ligações de hidrogênio para o composto AC3.

<i>D—H...A</i>	<i>D...A (Å)</i>	<i>H...A (Å)</i>	<i>D—H...A (°)</i>
C1 – H1... O1 <sup>[i]</sup>	3,576(8)	2,91	126
C15 – H15... O2 <sup>[iii]</sup>	3,424(7)	2,89	118
C14 – H14... O2 <sup>[iii]</sup>	3,279(6)	2,59	131
C16 – H16... O4 <sup>[iii]</sup>	3,522(10)	2,67	153
C18 – H18B... O1 <sup>[iv]</sup>	3,297(11)	2,87	108
C2 – H2... O3 <sup>[v]</sup>	3,432(8)	2,74	120
C18 – H18A... O4 <sup>[v]</sup>	3,397(7)	2,62	139
Intramoleculares			
C2 – H2... O4	2,942	2,18	123
C11 – H11A... S3	3,296	2,91	105
C11 – H11A... O4	3,195	2,46	132
C13 – H13... O2	3,203	2,76	110
C17 – H17... O4	2,918	2,57	103
C18 – H18A... O3	3,408	2,73	128
C18 – H18C... O2	3,012	2,45	117

i = -x + 1, -y + 1, -z + 1; ii = -x - 1, -y, -z; iii = -x, -y + 1, -z; iv = x - 1, y, z; v = -x, -y + 1, -z + 1

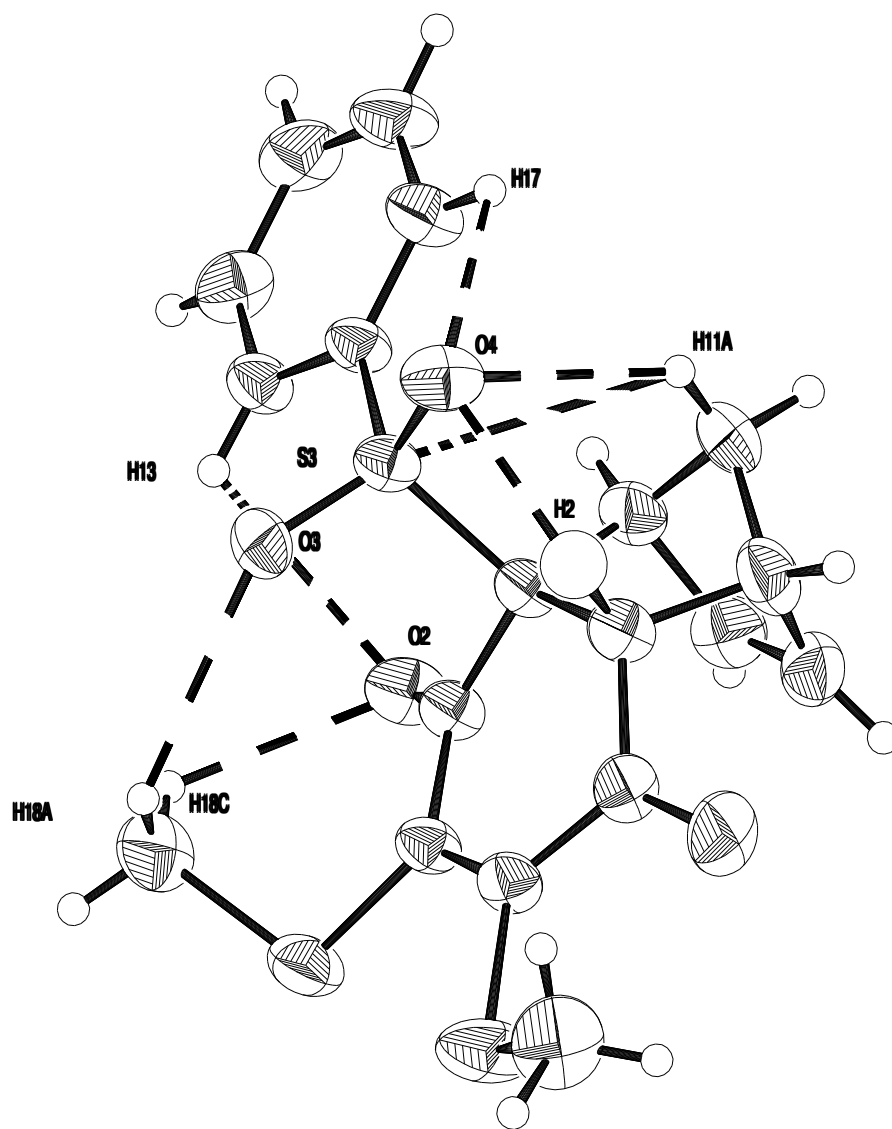


Figura 3.17 - Ligações de hidrogênio intramoleculares para o composto AC3.

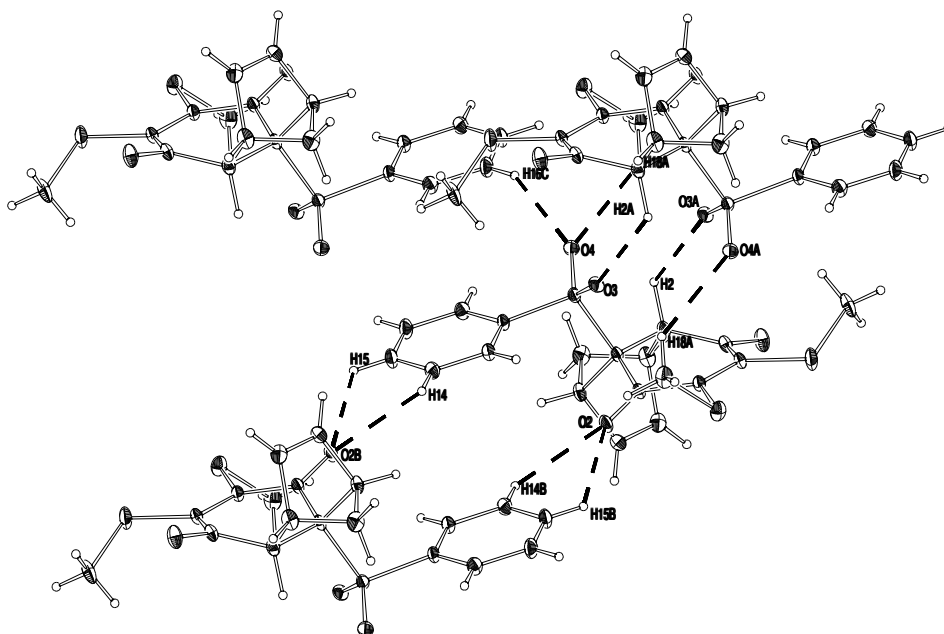


Figura 3.18 - Ligações de hidrogênio intermoleculares para o composto AC3.

## **AC5**

O estudo detalhado do empacotamento cristalino mostra seis ligações de hidrogênio intermoleculares. Neste composto temos também três ligações de hidrogênio intramoleculares como pode ser visto na tabela 3.11.6.

Tabela 3.11.6 – Ligações de hidrogênio para o composto AC5.

<i>D—H...A</i>	<i>D...A (Å)</i>	<i>H...A (Å)</i>	<i>D—H...A (°)</i>
C7 – H7... S2 <sup>[i]</sup>	3,792(4)	2,98	141
C17 – H17... O2 <sup>[ii]</sup>	3,240(6)	2,83	118
N – H1N...O2 <sup>[ii]</sup>	3,034(4)	2,18	153
C19 – H19A... S1 <sup>[ii]</sup>	3,842(6)	2,92	162
C19 – H19A... N <sup>[ii]</sup>	3,706(7)	2,95	137
C21 – H21B... O1 <sup>[iii]</sup>	3,368(10)	2,65	132
Intramoleculares			
N – H1N...S1	3,001	2,58	108
C11 – H11A... S2	3,316	2,92	106
C18 – H18A... O2	3,206	2,62	119

i = -x; -y + 1; -z + 1; ii = -x + 1/2, y + 1/2, -z + 3/2; iii = -x + 1, -y + 1, -z + 1

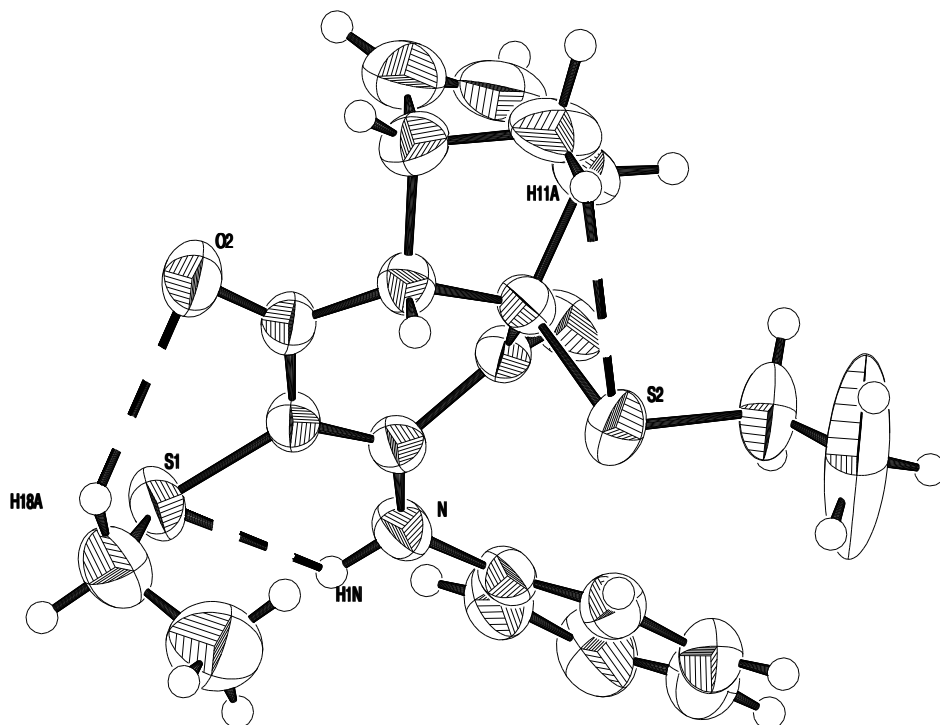


Figura 3.19 - Ligações de hidrogênio intramoleculares para o composto AC5.

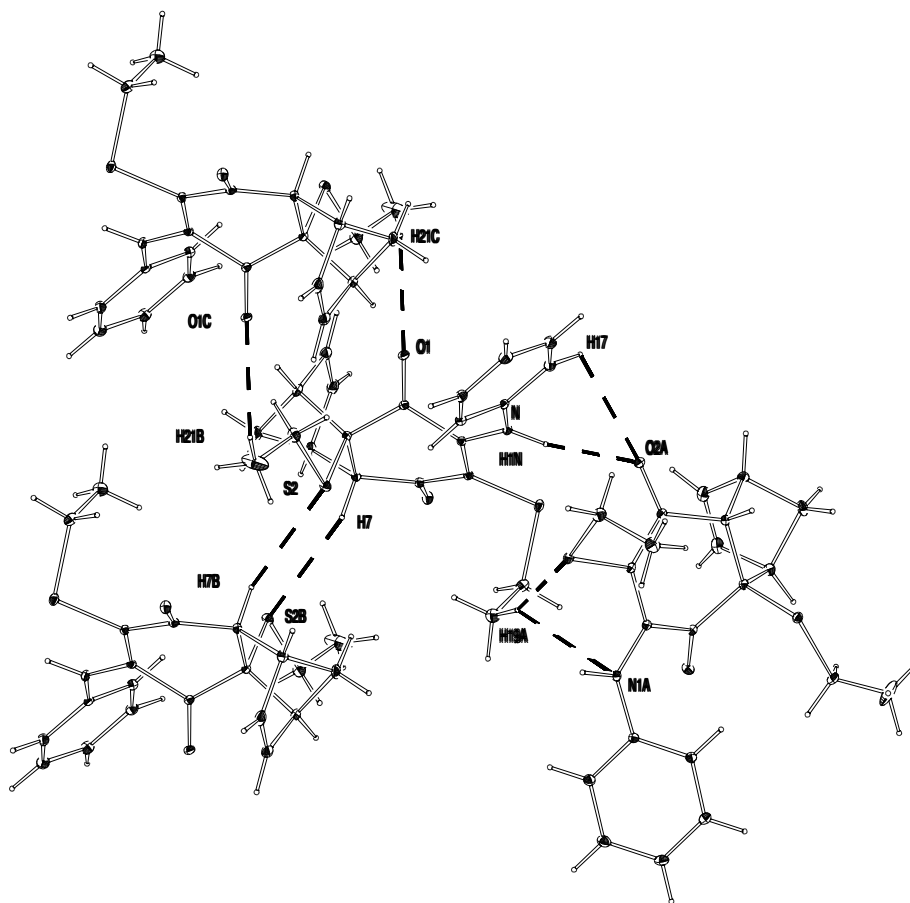


Figura 3.20 - Ligações de hidrogênio intermoleculares para o composto AC5.

### 3.11.4.3 - Grupo 3

#### AC1

O estudo detalhado do empacotamento cristalino mostra três ligações de hidrogênio intermoleculares. Não há evidências de interações intramoleculares.

Tabela 3.11.7 – Ligações de hidrogênio para o composto AC1.

<i>D—H...A</i>	<i>D...A</i> (Å)	<i>H...A</i> (Å)	<i>D—H...A</i> (°)
C14 – H14... O2 <sup>[i]</sup>	3,630(7)	2,70	173
C21 – H21... O2 <sup>[ii]</sup>	3,566(6)	2,85	135
C23 – H23... O1 <sup>[iii]</sup>	3,277(6)	2,54	136

i = x – 1; y + 1; z; ii = -x + 1, -y, -z + 2; iii = -x + 1, -y + 1, -z + 2



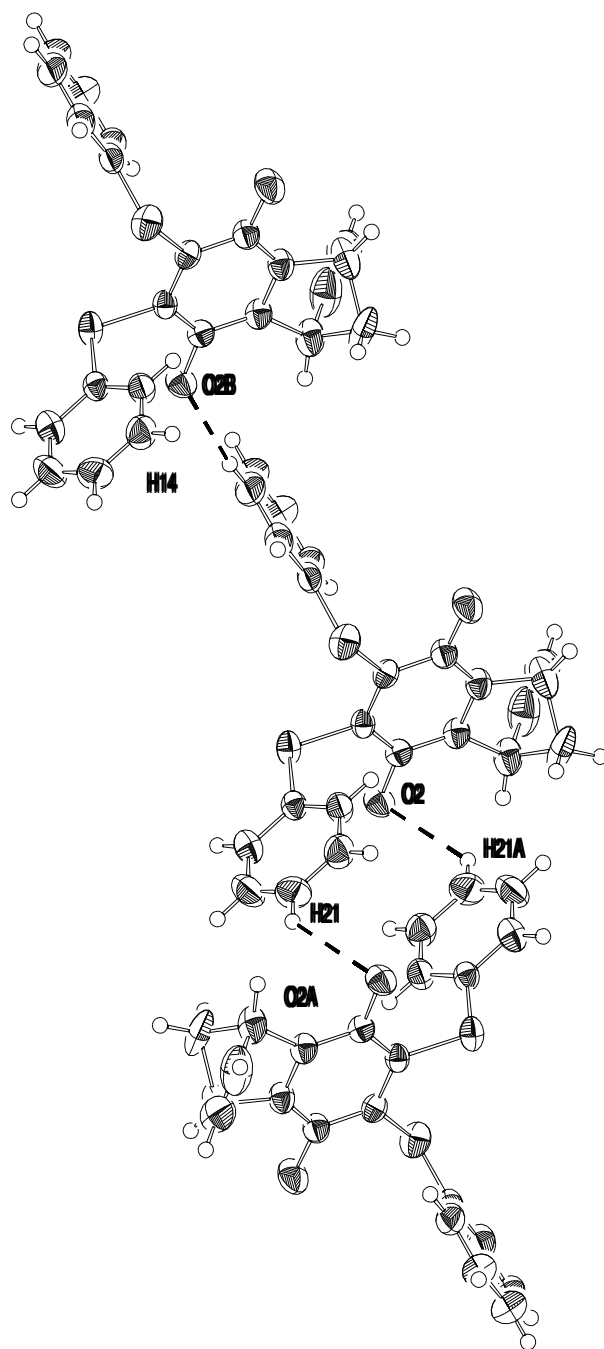


Figura 3.21 - Ligações de hidrogênio intermoleculares para o composto AC1.

### 3.11.4.4 - Grupo 4

#### **AC6**

O estudo detalhado do empacotamento cristalino mostra quatro ligações de hidrogênio intermoleculares. Neste composto temos também duas ligações de hidrogênio intramolecular como pode ser visto na Tabela 3.11.8.

Tabela 3.11.8 – Ligações de hidrogênio para o composto AC6.

<i>D—H...A</i>	<i>D...A (Å)</i>	<i>H...A (Å)</i>	<i>D—H...A (°)</i>
C8 – H8... O1 <sup>[ii]</sup>	3,714(16)	2,84	149
C11 – H11A... O1 <sup>[iii]</sup>	3,613(14)	2,68	160
C13 – H13A... O1 <sup>[iv]</sup>	3,255(14)	2,77	112
O2 – H102... S1 <sup>[i]</sup>	3,713(9)	2,79	164
Intramoleculares			
O2 – H102... S1	2,966(9)	2,64	100
C13 – H13C...O1	3,442(14)	2,90	117

i = -x + 2; -y; -z + 1; ii = x, y, z - 1; iii = x - 1/2, -y + 1/2, z - 1/2; iv = x + 1, y, z

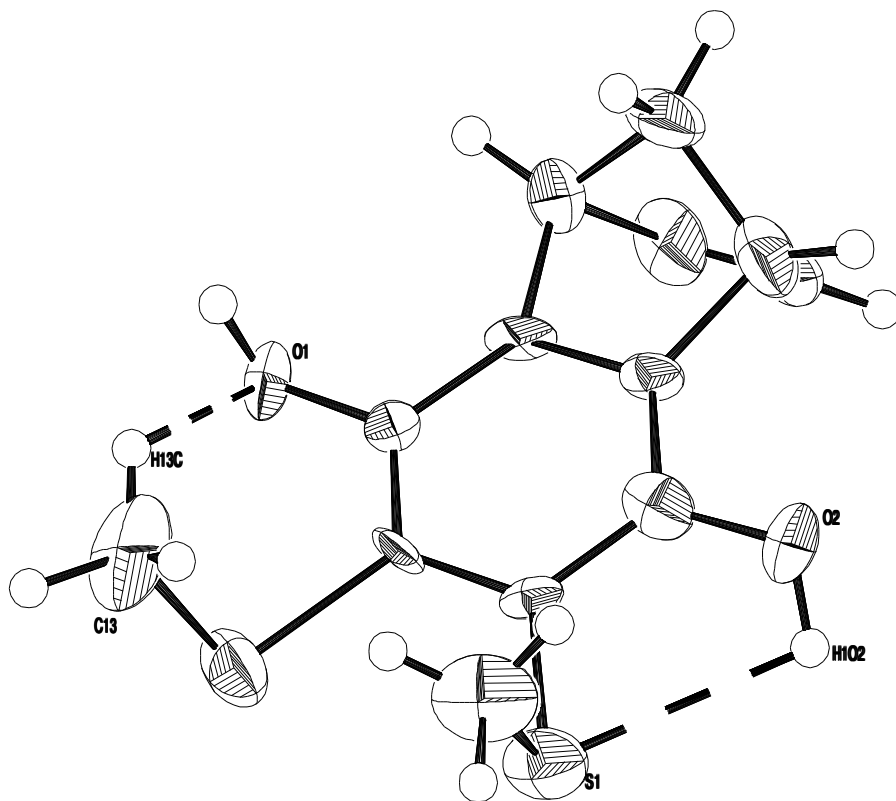


Figura 3.22 - Ligações de hidrogênio intramoleculares do composto AC6.

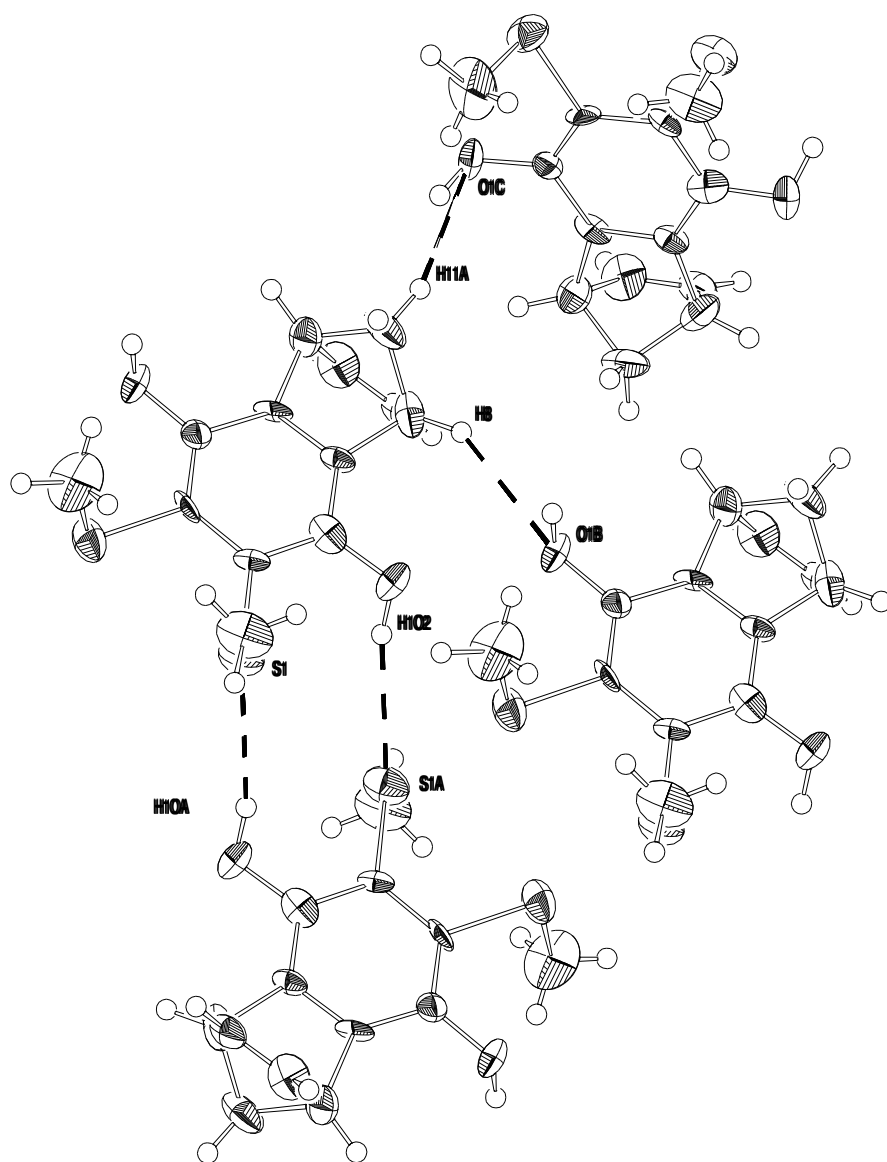


Figura 3.23 - Ligações de hidrogênio intermoleculares para o composto AC6.

As ligações de hidrogênio intermoleculares para os compostos estudados são apresentados na Tabela 3.11.9.

Tabela 3.11.9 - Ligações de hidrogênio para os compostos derivados de 1,4-benzoquinonas substituídas.

<b>D-H...A</b>	<b>D...A (Å)</b>	<b>H...A (Å)</b>	<b>D-H...A (°)</b>	<b>GRUPO 1</b>
C1-H1...O1	3,328(6)	2,53	140	
C9-H9...Cl1	3,734(6)	2,96	142	AC2
C12-H12A...O2	3,365(5)	2,80	118	
C9-H9...O1	3,542(4)	2,74	145	
C10-H10...O2	3,270(4)	2,56	133	
C12-H12A...O2	3,256(4)	2,60	125	<b>AC4</b>
C12-H12B...N1	3,538(5)	2,86	128	
C13-H13A...N1	3,546(4)	2,88	127	
C10-H10...O1	3,662(2)	2,84	148	
C12-H12A...O1	3,474(2)e	2,71	137	AC7
C13-H13A...Cl2	3,531(2)	2,93	122	
C9-H9...Cl2	3,810(12)	2,92	161	
C10-H10...O1	3,474(10)	2,72	139	AC8
C18-H18A...Cl1	3,478(7)	2,82	126	
C20-H20B...O1	3,429(12)	2,74	129	
<b>D-H...A</b>	<b>D...A (Å)</b>	<b>H...A (Å)</b>	<b>D-H...A (°)</b>	<b>GRUPO 2</b>
C1-H1...O1	3,576(8)	2,91	126	
C15-H15...O2	3,424(7)	2,90	118	
C14-H14...O2	3,279(6)	2,60	131	
C16-H16...O4	3,522(10)	2,67	153	AC3
C18-H18B...O1	3,297(11)	2,87	108	
C2-H2...O3	3,432(8)	2,74	120	
C18-H18A...O4	3,397(7)	2,62	139	
C7-H7...S2	3,792(4)	2,99	141	
C17-H17...O2	3,240(6)	2,83	108	<b>AC5</b>
N-H1N...O2	3,034(4)	2,18	153	

C19-H19A...S1	3,842(6)	2,92	162	
C19-H19A...N	3,706(7)	2,95	137	
C21-H21B...O1	3,368(10)	2,65	132	<i>AC5</i>
<b>D-H...A</b>	<b>D...A (Å)</b>	<b>H...A (Å)</b>	<b>D-H...A (°)</b>	<b>GRUPO 3</b>
C14-H14...O2	3,630(7)	2,70	173	
C21-H21...O2	3,566(6)	2,85	135	<i>AC1</i>
C23-H23...O1	3,277(6)	2,54	136	
<b>D-H...A</b>	<b>D...A (Å)</b>	<b>H...A (Å)</b>	<b>D-H...A (°)</b>	<b>GRUPO 4</b>
C8-H8...O1	3,714(16)	2,84	149	
C11-H11A...O1	3,613(14)	2,68	160	
C13-H13A...O1	3,255(14)	2,76	112	
O2-H102...S1	3,713(9)	2,79	164	<i>AC6</i>

Através dos estudos cristalográficos pode-se estudar as interações intra e intermoleculares presentes nos compostos. As ligações de hidrogênio não convencionais encontradas são do tipo C – H...O, C – H...N, C – H...Cl, C – H...S.

Ligações do tipo C – H...O, C – H...Cl são comuns para todas as estruturas do grupo 1, ficando claro a similaridade do tipo de ligações existentes para os compostos deste grupo.

No grupo 2, nota-se que no composto AC3 existem somente ligações do tipo C – H...O, enquanto, no composto AC5 além destas interações há também ligações C – H...O, C – H...N, C – H...S e uma ligação de hidrogênio N-H...O.

Nos grupos 3 e 4 predominam ligações do tipo C – H...O. Somente o composto AC6 apresenta ligação de hidrogênio do tipo O-H...S, por ser o único que apresenta o grupo hidroxila na sua estrutura.

O composto AC1 foi o único que não apresentou ligações de hidrogênio intramoleculares.

# *Capítulo 04*

## 4.1 - Docking

Como mencionado no Capítulo 2, diversos trabalhos experimentais têm revelado a existência de compostos que atuam como inibidores da tripanotona redutase TR e que nenhum destes é realmente uma droga antiparasitária efetiva, pois, seu poder de inibição *in vivo* não é suficientemente alto para que sejam tóxicos ao parasita, mas estão sendo usados como base para o estudo de modelagem molecular, com o intuito de melhorar os níveis de inibição e sua seletividade. Entre os compostos que estão sendo estudados *in silico* estão algumas naftoquinonas, nas quais o grupo de cristalografia, estereodinâmica e modelagem molecular do Prof. Zukerman-Schpector já tem uma grande experiência, de forma que uma continuação natural do trabalho foi o estudo da formação de complexos ligante-enzima, utilizando a enzima (TR) e os compostos cujas estruturas foram determinadas durante o desenvolvimento desta tese, ou seja os derivados da 1,4-benzoquinona.

Para realizarmos este estudo utilizamos o método de *docking*, que é um método que permite posicionar os ligantes em relação à enzima de interesse.

Há três tipos de *docking*, rígido, semi-rígido e dinâmico. Neste trabalho empregamos a modalidade rígida, ou seja, tanto o ligante como a enzima mantêm suas conformações, ou seja não há modificação dos seus ângulos torcionais, variando-se apenas a orientação de um em relação ao outro. Desta forma, conseguimos trabalhar com todos os compostos em tempos razoáveis.

Vale ressaltar que é necessário combinar conhecimentos das áreas de química, biologia molecular e computação para que os resultados obtidos tenham relevância.

O trabalho de *docking* incluiu quatro etapas:

- Preparação do ligante,
- Preparação do sítio receptor,
- Cálculo de *docking*,
- Trabalhos de análise



Preparação dos ligantes: a palavra “ligante” é usada para designar cada um dos compostos utilizados na construção dos complexos, partiu-se das coordenadas cristalográficas determinadas neste trabalho e a partir delas foram construídos os arquivos de entrada para o *docking*.

Na metodologia utilizada para o estudo da formação dos complexos faz-se necessário, também, a preparação das coordenadas da macromolécula, neste caso, a enzima TR. Em seguida, devem-se escolher os possíveis sítios dentro da macromolécula, capazes de “acolherem” o ligante. Nesta etapa é fundamental um conhecimento profundo dos aspectos funcionais do sistema em estudo, assim como da análise gráfica detalhada da estrutura da macromolécula. As escolhas do pesquisador estão baseadas sobre estes pilares, de forma a garantir que a simulação dos complexos tenha fundamentos sólidos.

O programa Dock 3.5 (KUNTZ, 1994), usado para gerar os complexos, baseia-se na idéia de buscar cavidades ou reentrâncias em uma macromolécula, sítios que permitam a entrada de ligantes, onde possam ser construídos os complexos ligante-macromolécula. Utilizando os arquivos de entrada, o programa realiza uma rotina de cálculo para posicionar e otimizar a orientação do ligante no interior do sítio receptor da macromolécula.

Junto com os arquivos previamente construídos, ou seja, aquele que contém as coordenadas do ligante e as coordenadas da proteína, é necessário um arquivo de controle dos parâmetros de entrada (INDOCK), onde o pesquisador seleciona as opções de cálculo. Neste arquivo são colocados os valores de energia total máxima e o número mínimo de contatos ligante-receptor, e que servirão para selecionar uma certa orientação ou descartá-la. Um contato é definido como a distância entre um átomo do ligante e outro átomo do receptor de forma que este valor seja menor que 4,5 Å e maior que 1,5 Å. Como o valor da distância mínima de tolerância também é especificado, desta forma descartam-se orientações iniciais do ligante que apresentem impedimentos estéricos. Este trabalho pode exigir que o programa seja rodado

muitas vezes até achar as condições ideais, ou seja produzir um número importante de orientações similares e com energias razoáveis.

A última etapa do procedimento envolve a análise em tela gráfica dos complexos, realizando-se, também, avaliações estruturais, energéticas e de compatibilidade química dos resultados. Os complexos são estudados e organizados de modo que mostrem, se possível, padrões gerais de orientação e particularidades dos modos e tipos de ligação.

De forma que, a etapa fundamental e mais trabalhosa da pesquisa começa após a geração dos complexos ligante-enzima, quando estes são analisados em tela gráfica. Para se determinar qual complexo do grupo tem a orientação mais favorável deve-se:

- Organizar os complexos em grupos de orientações equivalentes.
- Realizar um balanço entre as interações e energias de ligação.

Cada vez que os cálculos de *docking* são realizados, para um dado composto, deve-se fazer esta análise, de forma a tentar obter uma visão global do composto e da família de moléculas em estudo. Desta forma procura-se padrões de ligação das moléculas e as orientações mais prováveis. Finalmente, seleciona-se um complexo para cada molécula, representativo do conjunto de orientações como o de maior probabilidade de união.

#### **4.2 – Estudo de Docking na Tripanotiona redutase (TR)**

A estrutura tridimensional da enzima TR foi obtida do Protein Data Bank (PDB) com o código 1nda (TR de *T. cruzi*, sem ligantes).

Esta enzima possui três possíveis sítios de ligação:

- Sítio ativo (AS)
- Sítio da co-enzima NADPH (NS)
- Sítio de interface dos monômeros (IS).

#### 4.2.1 – Sítio Ativo (AS)

Este sítio, por ser o sítio de ligação dos substratos, tem uma certa especificidade de ligação de cada enzima com seu substrato natural. As diferenças são devidas às características dos aminoácidos, ou seja, aqueles diferentes em TR e glutathione redutase (GR), entretanto, no sítio da TR há um caráter polar negativo, e no sítio da GR há um caráter polar positivo (Vega-Teijido, 2003). A geometria em ambos os sítios são muito similar. Para os cálculos de *docking* foi escolhida uma esfera de 13 Å de raio, centrada na ligação dissulfeto formada por Cys52-Cys57 na TR, incluindo desta forma, todos os principais resíduos do sítio ativo.

#### 4.2.2 – Sítio do grupo NADPH (NS)

O sítio onde se liga a coenzima NADPH é similar na GR e na TR. Como são poucas as diferenças em aminoácidos é um alvo pouco específico. A esfera para o *docking* foi centrada na Phe198 na TR com um raio de 12 Å.

#### 4.2.3 – Sítio de interface dos monômeros (IS)

Este é um sítio simétrico formado pela união dos dois monômeros. Existe uma rotação de modo que cada resíduo tem seu correspondente no outro monômero rotacionado 180°. Na TR a união entre os monômeros é feita através de interações intermoleculares do tipo van der Waals. Este sítio possui alguns aminoácidos que diferem na TR e na GR, mas a grande diferença está na geometria do sítio. O *docking* foi centrado na His72 da TR com um raio de 12Å.

Este foi o sítio escolhido para a realização dos estudos de *docking* já que há um trabalho desenvolvido pelo grupo do Prof. J. Zukerman-Schpector (Vega-Teijido et al. , 2005) mostrando que para compostos com regiões planas, como é o caso, o lugar de escolha para a sua interação com a TR é o sítio da interface.

### **4.3 – Critérios de seleção dos complexos**

Os critérios usados para a seleção dos complexos obtidos nos cálculos de *docking* foram os seguintes:

- a) primeiro, um grupo de aproximadamente 10 a 40 orientações possíveis do ligante foi selecionado;
- b) em seguida, através da análise gráfica visual , utilizando o programa O (Jones, 1999) agrupou-se os complexos de orientação similar. Para que os resultados tenham um certo peso estatístico é necessário que um bom número de complexos tenham orientações similares;
- c) finalmente, foi selecionada, dentro do grupo, a orientação que melhor se adaptou ao sítio e que apresentou as energias mais favoráveis à ligação.

## **4.4 – Resultados**

### **4.4.1 – Grupo 1**

Na tabela 4.1 são apresentados os valores da energia total, eletrostática e de van der Waals para a orientação selecionada como representativa dos compostos do grupo 1.

Tabela 4.1 – Valores de energia total, eletrostática e de van der Waals para os compostos do grupo 1.

<i>Compostos</i>	<i>Energia (kcal/mol)</i>			<i>Número de interações</i>
	<i>Total</i>	<i>Eletrostática</i>	<i>Van der Waals</i>	
<i>Grupo 1</i>				
<i>AC2</i>	-24,638	-0,626	- 38,995	3
<i>AC4</i>	-26,341	-2,460	- 31,897	2
<i>AC7</i>	-28,054	-4,144	- 34,083	3
<i>AC8</i>	-35,874	-2,633	- 48,692	5

Nas figuras 4.1 a 4.4 são apresentados os complexos ligante-enzima e que correspondem aqueles cujos valores de energia estão apresentados na Tabela 4.1.

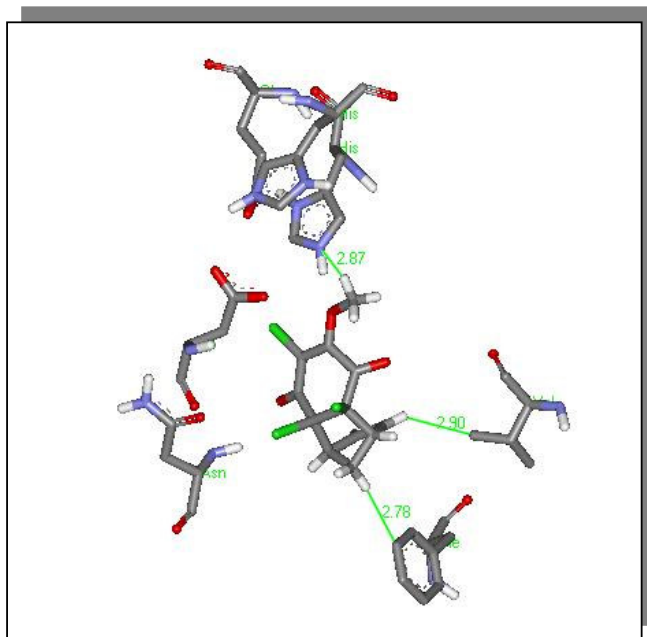


Figura 4.1 – Complexo ligante-enzima para o composto AC2 no sítio de interface da TR.

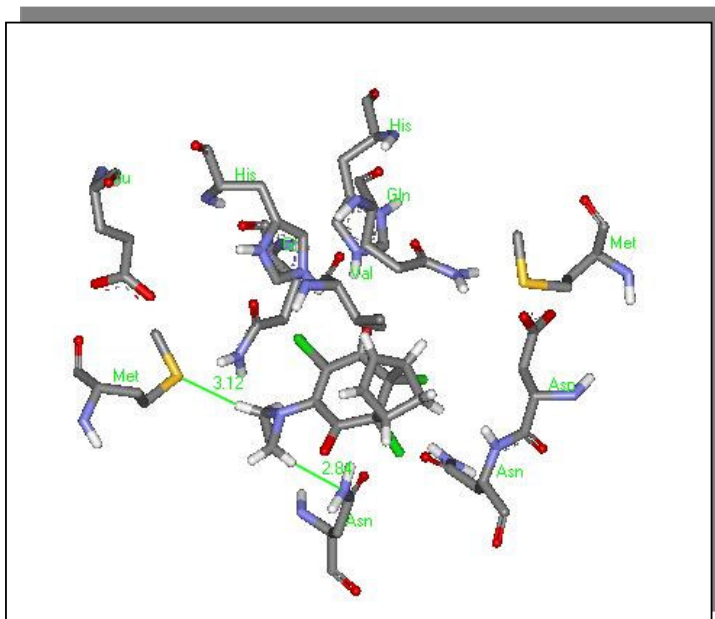


Figura 4.2 – Complexo ligante-enzima para o composto AC4 no sítio de interface da TR.

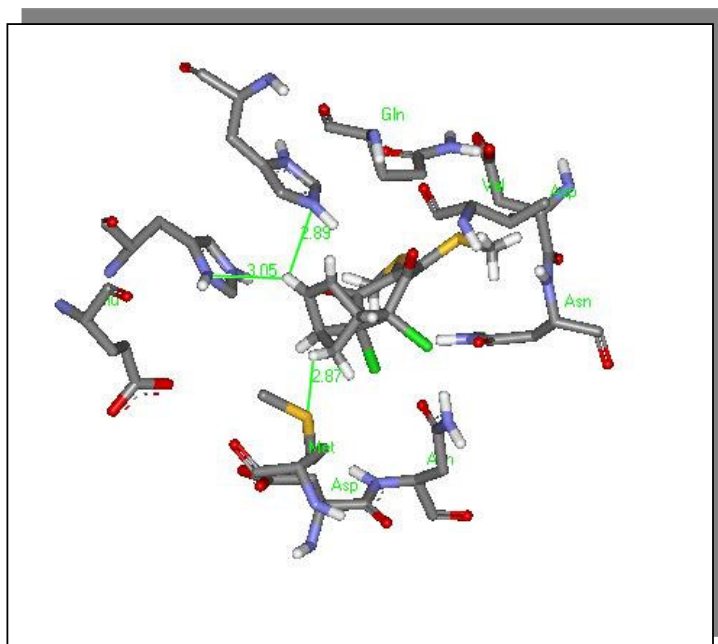


Figura 4.3 – Complexo ligante-enzima para o composto AC7 no sítio de interface da TR.

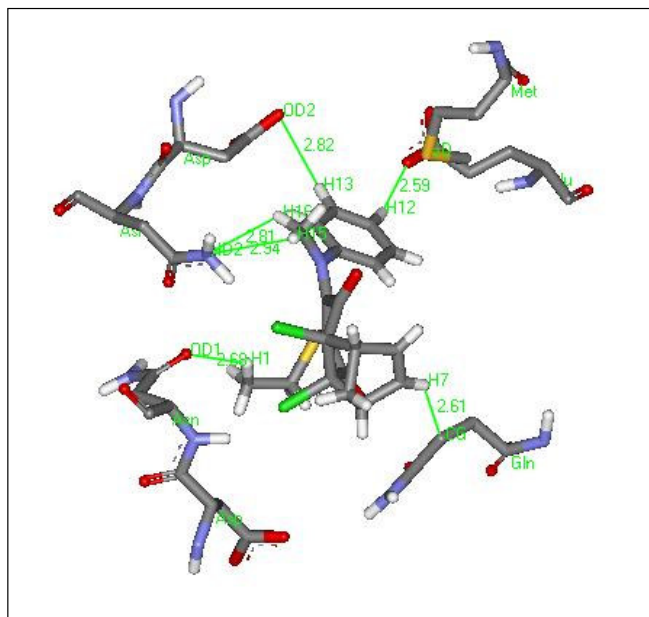


Figura 4.4 – Complexo ligante-enzima para o composto AC8 no sítio de interface da TR.

Dentro deste grupo, a molécula AC8 foi a selecionada, por apresentar um maior número de interações favoráveis com menor energia, o que permite inferir a estabilidade do complexo. Deve-se, no entanto, ressaltar que este é um resultado preliminar, pois será necessário fazer um estudo similar no sítio (ou nos sítios) da GR.

A Tabela a seguir apresenta as distâncias de ligação para os compostos AC2, AC4, AC7 e AC8.

Tabela 4.2 – Distâncias das interações para os compostos do grupo 1.

<i>H...A</i>	<i>Distâncias de ligação (Å)</i>			
	<i>AC2</i>	<i>AC4</i>	<i>AC7</i>	<i>AC8</i>
<i>H2...NE2 (His)</i>	2,87	-	-	-
<i>H5...CG1 (Val)</i>	2,90	-	-	-
<i>H9...CE2 (Phe)</i>	2,78	-	-	-
<i>H4...SD (Met)</i>	-	3,12	-	-
<i>H2...ND2 (Asp)</i>	-	2,84	-	-
<i>H8...ND1 (His)</i>	-	-	3,05	-
<i>H8...NE2 (His)</i>	-	-	2,89	-
<i>H12...SD (Met)</i>	-	-	2,87	-
<i>H16...ND2 (Asn)</i>	-	-	-	2,81
<i>H15...ND2 (Asn)</i>	-	-	-	2,94
<i>H13...OD2 (Asp)</i>	-	-	-	2,82
<i>H12...SD (Met)</i>	-	-	-	2,69
<i>H1...OD1 (Asn)</i>	-	-	-	2,68
<i>H7...CG (Gln)</i>	-	-	-	2,61



#### 4.4.2 – Grupo 2

Na tabela 4.3 são apresentados os valores da energia total, eletrostática e de van der Waals para a orientação selecionada como representativa dos compostos do grupo 2.

Tabela 4.3 – Valores de energia total e eletrostática e de van der Waals para os compostos do grupo 2

<i>Compostos</i>	<i>Energia (kcal/mol)</i>			<i>Número de interações</i>
	<i>Total</i>	<i>Eletrostática</i>	<i>van der Waals</i>	
<i>Grupo 2</i>				
<b>AC3</b>	-37,284	-5,592	- 47,283	4
<b>AC5</b>	-32,428	-5,807	- 54,700	5

Nas figuras 4.5 e 4.6 são apresentados os dois complexos ligante-enzima selecionados para AC3 e AC5, respectivamente.

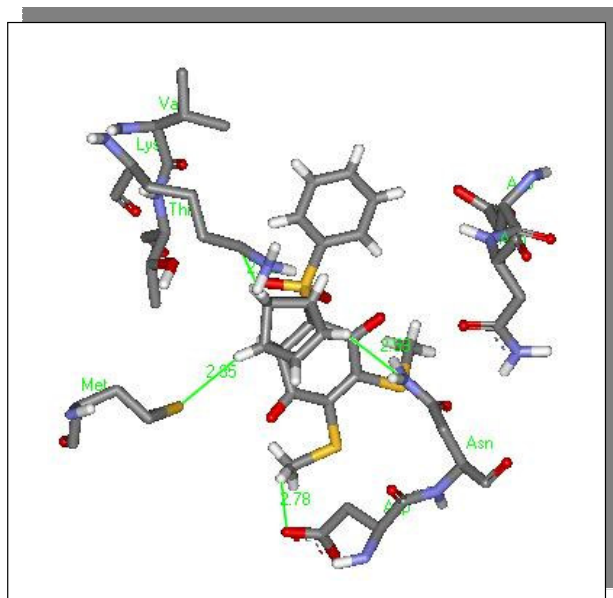


Figura 4.5 – Complexo ligante-enzima para o composto AC3 no sítio de interface da TR.

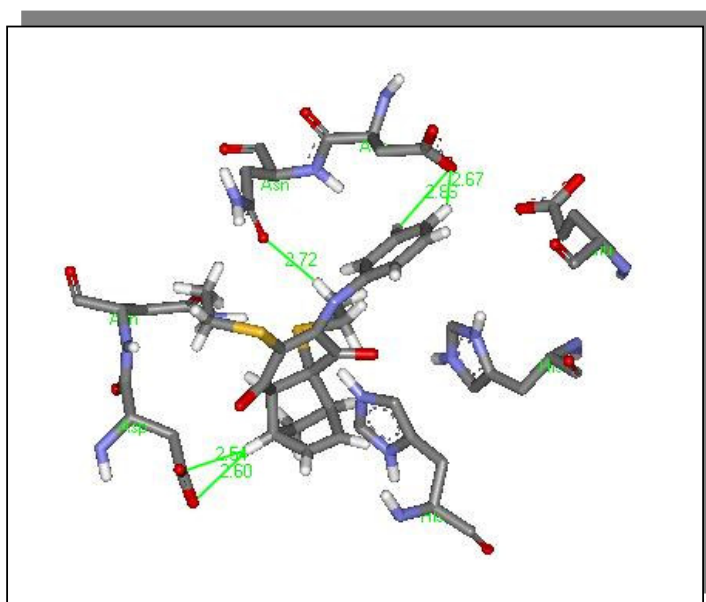


Figura 4.6 – Complexo ligante-enzima para o composto AC5 no sítio de interface da TR.

Tabela 4.4 - Distâncias das interações para os compostos do grupo 2.

<i>H...A</i>	<i>Distâncias de ligação (Å)</i>	
	<i>AC3</i>	<i>AC5</i>
<i>H10...ND2 (Asn)</i>	2,59	-
<i>H4...OD2 (Asp)</i>	2,78	-
<i>H8...SD (Met)</i>	2,85	-
<i>H13...CE (Lys)</i>	2,78	-
<i>H15...OD1 (Asp)</i>	-	2,67
<i>H14...OD1 (Asp)</i>	-	2,86
<i>H5...OD1 (Asn)</i>	-	2,72
<i>H7...OD2 (Asp)</i>	-	2,60
<i>H7...CG (Asp)</i>	-	2,54

Neste caso a escolha é mais complexa que no grupo anterior, já que por um lado a AC3 faz menos contatos, mas possui a menor energia, ou seja ao contrário da AC5. Desta forma a escolha final dar-se-á, se houverem resultados conclusivos, após uma análise do *docking* na GR.

### 4.4.3 – Grupo 3

Na tabela 4.5 são apresentados os valores da energia total, eletrostática e de van der Waals para a orientação selecionada como representativa do composto do grupo 3.

Tabela 4.5 – Valores de energia total e eletrostática e de van der Waals para o composto do grupo 3.

<i>Compostos</i>	<i>Energia (kcal/mol)</i>			<i>Número de interações</i>
	<i>Total</i>	<i>Eletrostática</i>	<i>van der Waals</i>	
<b><i>Grupo 3</i></b>				
<b><i>AC1</i></b>	-36,742	-5,062	- 50,897	3

Na figura 4.7 é apresentado o complexo ligante-enzima selecionado para AC1.

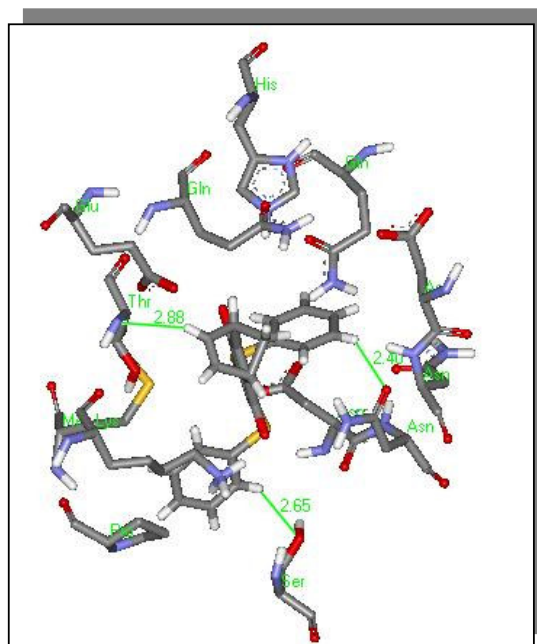


Figura 4.7 – Complexo ligante-enzima para o composto AC1 no sítio de interface da TR.

Tabela 4.6 - Distâncias das interações para o composto do grupo 3.

<i>Distâncias de ligação (Å)</i>	
<i>H...A</i>	<i>ACI</i>
<i>H4...OD1 (Asn)</i>	2,40
<i>H12...OG (Ser)</i>	2,65
<i>H8...N (Thr)</i>	2,88

Neste caso a comparação pode ser feita com o composto AC3 já que eles possuem energias e interações comparáveis. Entretanto, conclusões somente poderão ser obtidas após o estudo na GR. De qualquer forma, estes resultados são importantes já que dão uma idéia do potencial interesse deste composto.

#### 4.4.4 – Grupo 4

Na tabela 4.7 são apresentados os valores da energia total, eletrostática e de van der Waals para a orientação selecionada como representativa do composto do grupo 4.

Tabela 4.7 – Valores de energia total e eletrostática e de van der Waals para o composto do grupo 4.

<i>Compostos</i>	<i>Energia (kcal/mol)</i>			<i>Número de interações</i>
	<i>Total</i>	<i>Eletrostática</i>	<i>van der Waals</i>	
<b><i>Grupo 4</i></b>				
<i>AC6</i>	-26,448	-2,676	- 36,106	4

Na figura 4.8 é apresentado o complexo ligante-enzima selecionado para AC6.

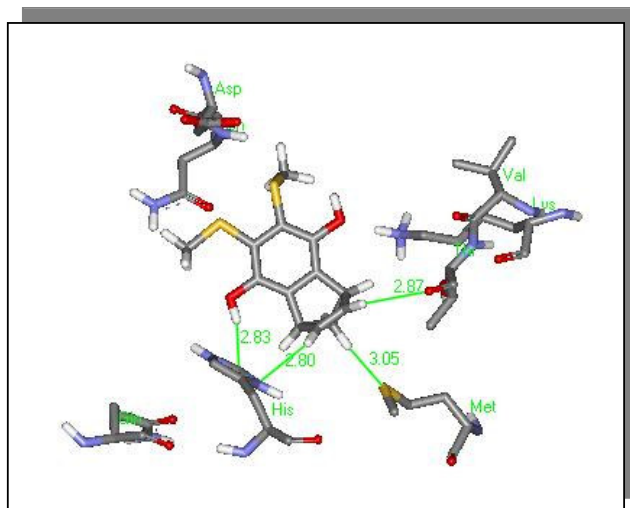


Figura 4.8 – Complexo ligante-enzima para o composto AC6 no sítio de interface da TR.

Tabela 4.8 – Distâncias das interações para o composto do grupo 4.

<i>H...A</i>	<i>Distâncias de ligação (Å)</i>
	<i>AC6</i>
<i>H10...CE1 (His)</i>	2,83
<i>H13...ND1 (His)</i>	2,80
<i>H1...SD (Met)</i>	3,05
<i>H12...O (Thr)</i>	2,87

Os resultados obtidos mostram que, diferentemente do grupo anterior, este composto apresenta resultados de energia que, a princípio, não são muito animadores. Estes resultados e os dos outros grupos têm como consequência que possamos estabelecer uma ordem preferencial para realizar os outros testes *in silico*.

## 4.5 – Conclusões

Dentre os compostos estudados, a primeira molécula selecionada para dar continuidade aos estudos, seria a AC8, pois apresenta o maior número de interações favoráveis, bem como a menor energia, conferindo assim, uma certa estabilidade ao complexo. Quanto aos compostos do grupo 2, só poderíamos optar por uma escolha apropriada após uma análise de *docking* na glutathione redutase (GR), pois assim, será possível, um estudo comparativo destes compostos (grupo 2) entre a tripanotona redutase (TR) e a glutathione redutase (GR). O composto AC1 (grupo 3) pode ser comparado com o composto AC3 (grupo 2), já que as energias são próximas, o que confere um certo interesse a estas moléculas, de todas formas, isto está longe de ser uma conclusão final, pois será necessário ainda fazer um estudo similar no sítio (ou nos sítios) da GR.

Com os resultados obtidos neste trabalho podemos traçar uma ordem de preferência para dar continuidade aos estudos *in silico*, na GR. Uma possível ordem seria iniciar os estudos com a molécula AC8 (grupo 1), já que essa apresenta o maior número de interações e menor energia, e, em seguida, partiríamos para um estudo do composto AC3 (grupo 2) e AC1 (grupo 3), visto que o composto AC3 apresenta mais interações que o AC1, ele seria estudado primeiro. Os compostos AC5 (grupo 2) e AC6 (grupo 4) seriam estudados nesta seqüência, respectivamente, pois o composto AC5 apresenta menor energia e maior interação que o composto AC6.

A Tabela a seguir mostra os valores de energia total, eletrostática e de van der Waals para todos os compostos estudados.

Tabela 4.9 – Valores de energia total e eletrostática e de van der Waals para os compostos estudados.

<i>Compostos</i>	<i>Energia (kcal/mol)</i>			<i>Número de interações</i>
	<i>Total</i>	<i>Eletrostática</i>	<i>van der Waals</i>	
<b><i>Grupo 1</i></b>				
<i>AC2</i>	-24,638	-0,626	- 38,995	3
<i>AC4</i>	-26,341	-2,460	- 31,897	2
<i>AC7</i>	-28,054	-4,144	- 34,083	3
<i>AC8</i>	-35,874	-2,633	- 48,692	5
<b><i>Grupo 2</i></b>				
<i>AC3</i>	-37,284	-5,592	- 47,283	4
<i>AC5</i>	-32,428	-5,807	- 54,700	5
<b><i>Grupo 3</i></b>				
<i>AC1</i>	-36,742	-5,062	- 50,897	3
<b><i>Grupo 4</i></b>				
<i>AC6</i>	-26,448	-2,676	- 36,106	4



# *Capítulo 05*

## 5.1 - Conclusão

Neste trabalho foram realizados estudos cristalográficos de uma série de compostos derivados da 1,4-benzoquinona, e também, um estudo da formação de possíveis complexos ligante-enzima, usando a metodologia de *docking*.

O trabalho iniciou-se com ensaios de cristalização dos compostos, pois, estes, não apresentavam cristais adequados para o estudo de difração por raio X. Utilizaram-se diversos solventes para testes de solubilização, finalmente os solventes escolhidos foram acetona e etanol.

Após a obtenção dos cristais iniciou-se a coleta dos dados de difração de raio X seguida da resolução e refinamento das estruturas cristalinas e moleculares.

Com as estruturas resolvidas e refinadas pode-se então, iniciar os estudos cristaloquímicos que mostraram a existência de ligações de hidrogênio intra e intermoleculares. As ligações de hidrogênio não convencionais encontradas, são do tipo C – H...O, C – H...N, C – H...Cl, C – H...S.

Pode-se notar que nas estruturas pertencentes ao grupo1 há interações similares provenientes das ligações do tipo C – H...O, C – H...Cl comuns para todas as estruturas deste grupo.

Nas estruturas pertencentes ao grupo 2, AC3 e AC5, nota-se que na AC3 existem somente ligações do tipo C – H...O, enquanto, na AC5 além destas interações há também ligações, C – H...N, C – H...S e uma ligação de hidrogênio N-H1N...O.

No grupo 3 e 4 temos predominantemente ligações do tipo C – H...O. Vale ressaltar a ligação de hidrogênio O-H102...S proveniente do hidrogênio da hidroxila da hidroquinona, sendo esta a única estrutura deste tipo no trabalho.

Com relação as ligações de hidrogênio intramoleculares, cabe destacar que o composto AC1 foi o único que não apresentou este tipo de interação.

Os resultados obtidos através da cristalografia foram fundamentais, se não imprescindíveis, para a realização da etapa seguinte que envolveu a parte de *docking*

Dentro do grupo 1, a molécula AC8 foi a selecionada, por apresentar um maior número de interações favoráveis como a menor energia, o que de certa forma dá uma idéia da estabilidade do complexo.

Com relação ao grupo 2 verifica-se que a AC3 apresenta um menor número de interações favoráveis, por outro lado possui menor energia comparada com a AC5.

Para o grupo 3 é possível comparar o composto AC1 com o AC3, já que eles possuem energias próximas. Entretanto, conclusões somente poderão ser obtidas após o estudo na GR, já que uma definição exigiria uma especificidade maior na TR que na GR.

Finalmente o grupo 4 não apresentou resultados muito promissores, mas no entanto, são úteis para estabelecer uma prioridade para realizar novos testes *in silico*.

Vale ressaltar que os cálculos de *docking* foram realizados somente no sítio da Interface (IS) devido ao conhecimento prévio que se tinha das interações possíveis desta classe de compostos na TR (Vega-Tejido et al., 2005).

Este trabalho permitiu mostrar que a cristalografia viabiliza a obtenção de uma quantidade importante de informações, em particular no campo da cristalografia estrutural.

O trabalho, desenvolvido nesta Tese, tem a virtude de abrir novos caminhos, como é de desejar que seja toda a ciência, ou seja, cada etapa abre novas fronteiras, novas possibilidades de desenvolvimento e de progresso.

Esta é uma área de estudo eminentemente interdisciplinar, relacionando as áreas de cristalografia, química e bioquímica.

## 5.2 - Referências bibliográficas

ANUSEVICIUS, Z.J. & CENAS, N.K.. *Arch. Biochem. Biophys.* 302(2), 420, 1993.

ALCOCK, N. W., *Adv. Inorg. Chem. Radiochem.*, 15, 1, 1972.

ALLINGER, N. L., *J. Am. Chem. Soc.*, 99, 8127, 1977.

ATWOOD, J. L., DAVIES, J. E. D., McNICOL, D. D., VÖGTLE, F., (Editors), *Comprehensive supramolecular Chemistry*, Vol,1 – 11, Pergamon Press, Oxford, 1996.

BIRONAITE, D.A., CENAS, N.K., KULYS, J.J., MEDENSTSEV, A.G. & AKIMENKO, V.,K., Z, *NATURFORSCH.* 46c, 966, 1991.

CARRERO, M. C., GARCIA-RUANO, J. L., URBANO, A., LOPEZ-SOLERA, M. I., *J. Org. Chem.*, 62, 9462, 1997.

CENAS, N.K., ARSCOTT, D., WILLIAMS, C.H. & BLANCHARD, J.S. *Biochemistry*, 33, 2509, 1994.

CENAS, N.K., BIRONAITE, D.A. , KULYS, J.J. & SUKHOVA, N.M. *Biochim. Biophys. Acta*, 1073, 195, 1991.

CHAGAS FILHO, C., *Meu Pai*. Rio de Janeiro, Publicações da Casa Oswaldo Cruz, Editora Fiocruz, 1993.

CHEMIN, L. S., BUISINE, E., YARDLEY, V., KOLHER, S., DEBREU, M. A, LANDRY, V., SERGHERAERT, C., CROFT, S. L., SIEGEL, R. L. K., CHARVET, E. D., *J. Med. Chem.*, 46, 548, 2001.

da SILVA, A.B. F., MOLFETA, F. A., BRUNI, A T., HONÓRIO, K. M., *European Journal of Medicinal Chemistry*, 40, 329, 2005.

dos SANTOS, E. V. M., CARNEIRO, J. W. D. M., FERREIRA, V. F., *Bioorg. Med. Chem.*, 12, 87, 2004.

DUMAS, C., QUELLETTE, M., TOVAR, J., CUNNINGHAM, M. K., FAIRLAMB, A. H., TAMAR, S., OLIVIER, M. & PAPADOPOULOU, B., *EMBO J.*, 16, 2590, 1997.

FAIRLAMB, A. H., *Biochem. Soc. Trans.*, 18, 717, 1990.

FARRUGIA, L., J., *J. Appl. Cryst.*, 32, 837, 1999.

FYFE, M. C. T., STODDART, J. F., *Acc. Chem. Res.*, 67, 221, 1997.

H Aiduc, I., EDELMANN, F. D., *Supramolecular Organometallic Chemistry*, Wiley-VCH, New York, 1999.

HENDERSON, G.B., ULRICH, P., FAIRLAMB, AH., ROSENBERG, I., PEREIRA, M., SELA, M. & CERAMI, A. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 85, 5374, 1988.

JOCKERS-SCHERUBL, M.C., SCHRIMER, R.H. & KRAUTH-SIEGEL, R. L. *Eur. J. Biochem.*, 180, 267, 1989.

JONES, T. A. & KJELDGAARD, M., “*Manual for O*”, Uppsala, Uppsala University, 1999.

- KRAUTH-SIEGEL, R. L. & COOMBS, G. H., *Today*, 15, 404, 1999.
- KUNTZ, I. D., MENG, E. C. & SHOICHET, B. K., *Acc. Chem. Res.*, 27, 117, 1994.
- KURIYAN, J., KONG, X.P., KRISHNA, T.S.R., SWEET, R.M., MURGOLO, N.J., FIELD, H., CERAMI, A. & HENDERSON, G., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 88, 8764, 1991.
- LEE, E. J., LEE, H. J., PARK, H. J., MIN, H. Y., SUB, M. E., CHUNG, H. J., LEE, S. K., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14(20), 5175, 2004.
- LEHN, J. M., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 29, 1304, 1990.
- LEHN, J. M., *Supramolecular Chemistry. Concepts and Perspectives*, VCH, Weinheim, 1995.
- LOCKSHIN, M. P., FILOSA, M. P., ZURAW, M. J., CARLIER, P. R., *J. Org. Chem.*, 61, 830, 1996.
- MAGEE, P.S., *Quant. Struct-Act. Relat.*, 19, 22, 2000.
- MALTA, V. R. S., Estudo cristalográfico de naftquinonas e seus derivados e cálculos teóricos de propriedades relevantes na relação estrutura-atividade. São Carlos. Tese (Doutorado). Instituto de Química de São Carlos. USP, 2000.
- MoIEN. *An Interactive Structure Solution Procedure*, Enraf-Nonius, Delft, The Netherlands, 1990.
- PARST, NARDELLI, M., *J. Appl. Cryst.*, 28, 659, 1995.
- ROCHA e SILVA, E.O. da; WANDERLEY, D.M.V. & RODRIGUES, V.L.C.C., *Rev.Soc. Bras. Med. Trop.*, 31, 73, 1998.

- MÜLLER-DETHLEFS, K., HOBZA P., *Chem. Rev.*, 100, 143, 2000.
- NEVES, D. P., MELO, A. L., GENAR, O., LINARDI, P. M., *Parasitologia Humana*, editora Atheneu, 10º edição, 2000.
- SHELDRICK, G.M., SHELXL97. *Program for the refinement of crystal structures. University of Göttingen, Germany*, 1997.
- SOLOMONS, T.W.G., *Organic Chemistry*, John Wiley and Sons, New York, 1995.
- SONG, G. Y., KIM, Y., ZHENG, X. G., YOU, Y. J., CHO, H., CHUNG, J. H., SOK, D. E., AHN, B. Z., *Eur. J. Med. Chem.*, 35, 291, 2000.
- STEED, J.W., ATWOOD, J. L., *Supramolecular Chemistry*, Wiley, New York, 2000.
- TANDON, V. K., YADAV, D. B., SINGH, R. V., VAISH, N., CHATURVEDI, A. K., SHUKLA, P. K., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 15(14), 3463, 2005.
- TRAN, T., SAHEBA, E., ARCERIO, A. V., CHAVEZ, V., LI, Q. Y., MARTINEZ, L. E., PRIMM, T. P., *Bioorg. Med. Chem.*, 12(18), 4809, 2004.
- TRINDADE, A.C., Estudos cristalóquímicos por difração de raio-X, São Paulo. Dissertação de Mestrado. Instituto de Química, USP, São Paulo, 2000.
- VEGA-TEIJIDO, M. A , Simulação computacional: Formação de complexos proteína-ligante aplicada ao estudo das flavoenzimas glutationa redutase e tripanotiona redutase, importantes em doenças parasitárias, São Carlos. Tese (Doutorado). Departamento de Química, UFScar, São Carlos, 2003.



VEGA-TEIJIDO, M.; CARACELLI, I.; ZUKERMAN-SCHPECTOR, J. *Mol. Graphics Model.* 24, 349, 2005.

VOET, D. & VOET J.G., . *Biochemistry*, , John Wiley and Sons, New York, 1996.

WALSH, C., BRADLEY, M. & NADEAU, K., *Trends Biochem. Sci*, 16, 305, 1991.

WATSON, W. H., NAGL, A., *Acta Crystallogr., Sect. C.: Cryst. Struct. Commun.*, C44,1627 , 1988.

WENDEL, S., BRENER, Z., CAMARGO, M. E., RASSI, A., *Chagas disease (American Tripanossomiasis): Its impact on transfusion and clinical medicine*, ISBT Brazil 92 São Paulo, 1992.

ZSOLNAY, L., ZORTEP. *An Interactive Molecular Graphics Program*. University of Heidelberg, Germany, 1995.

# CURRICULUM VITAE

## DADOS PESSOAIS

Nome: Antonio Carlos Trindade

Estado Civil: Casado

Data de Nascimento: 09/07/1971

## PREPARAÇÃO ACADÊMICA E TÍTULOS

### *Segundo Grau*

#### **Instrução Secundária**

Colégio Dr. Clóvis Bevilácqua.

Curso: Técnico em Química

Santo André – SP (1986 - 1990).

### *Graduação*

#### **Instrução Superior**

Faculdades Oswaldo Cruz.

Curso: Bacharelado em Ciências com Hab. Em Química.

São Paulo, (1991 - 1996).

### *Pós-Graduação*

#### **Mestrado**

Universidade de São Paulo– IQ - USP . São Paulo (SP) - Brasil - (1998 - 2000).

Título da Dissertação: Estudos Cristalográficos por Difração de Raio - X.

São Paulo 12.12.2000

## **ATIVIDADES EXTRACURRICULARES**

**Curso:** Linux

**Nível:** Intermediário

**Estabelecimento:** Centro de Computação Eletrônica da USP (CCE)

**Curso:** Inglês

**Nível:** Avançado (Fluência)

**Estabelecimento:** Academia de ensino Intensivo

**Período:** julho de 2003 a dezembro de 2004

**Carga horária:** 600 horas

## **EXPERIÊNCIA PROFISSIONAL**

**Empresa:** Cia. União dos Refinadores de Açúcar e Café

**Período:** 10/1990 à 04/1994

**Cargo:** Analista de Laboratório II

**Função:** Análises químicas e fisico-químicas de açúcar e café; preparação de soluções, inspeção e avaliação no setor produtivo e avaliação de produtos (açúcar, café e embalagens) devolvidos pelo consumidor (Garantia de Qualidade).

**Entidade:** Universidade de São Paulo - USP

**Período:** 01/2002 (emprego atual)

**Cargo:** Especialista de Laboratório II A

**Função:** Realização de análises solicitadas à Central Analítica do IQ - USP.

## **TRABALHOS PUBLICADOS**

### *Trabalhos publicados em revistas internacionais com árbitros*

TRINDADE, A C, CUSSIGH, O., ZINNER,, K. ISOLANI, P. C., VICENTINI G., Synthesis and characterization of lanthanide S-(-)-2-pyrrolidone-5-carboxylates (PCA). **Journal of Alloys and Compounds**, 249 - 83-85 (1997).

ZUKERMAN-SCHPECTOR, J., TRINDADE, A. C., DUNSTAN, P. O., Adducts of nickel (II) acetylacetonate chelating with heterocyclic bases: 3-cyanopyridine and 4-cyanopyridine. . **Acta Crystallogr., C56**, 763-765, 2000.

TEOTONIO, ERCULES E. S., FELINTO, MARIA CLAUDIA F. C., BRITO, HERMI F., MALTA, OSCAR L., TRINDADE, ANTONIO C., NAJJAR, RENATO, STREK; WIESLAW, Synthesis, crystalline structure and photoluminescence investigations of the new trivalente rare earth complexes ( $\text{Sm}^{3+}$ ,  $\text{Eu}^{3+}$  and  $\text{Tb}^{3+}$ ) containing 2-thiophenecarboxylate as sensitizer; **Inorganica Chimica Acta**, 357 (2004) 451-460.

## COMUNICAÇÕES NACIONAIS

ZUKERMAN-SCHPECTOR, J., TRINDADE, A. C., & DUNSTAN, P.O., Crystal structures of adducts of Ni(II) acetylacetonate (AcAc) chelate with heterocyclic bases.(I). 22<sup>a</sup> Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química. Poços de Caldas-MG, 25 a 28 de maio de 1999.

ZUKERMAN-SCHPECTOR, J., TRINDADE, A.C., & DUNSTAN, P.O., Crystal structures of adducts of Ni(II) acetylacetonate (AcAc) chelate with heterocyclic bases. 23<sup>a</sup> Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química. Poços de Caldas-MG, 23 a 26 de maio de 2000.

CUSSIGH, O., TRINDADE, A. C., MATOS, J. R., VICENTINI, G.,MIRANDA, JR. P.,Uma Nova Rota de Síntese para obtenção de fluoretos mistos dopados:  $\text{BaLiF}_3:\text{Yb}$ . 26<sup>a</sup> Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química. Poços de Caldas-MG, 26 a 29 de maio de 2003.

TEOTONIO, E. E. S., FELINTO, M. C. F. C., BRITO, H. F., MALTA, O. L., TRINDADE, A. C., NAJJAR, R., Síntese, estrutura e propriedades ópticas dos complexos de  $\text{Sm}^{3+}$ ,  $\text{Eu}^{3+}$  e  $\text{Tb}^{3+}$  com TPC como sensibilizador. 26<sup>a</sup> Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química. Poços de Caldas-MG, 26 a 29 de maio de 2003.

FELINTO, M. C. F. C., TEOTONIO, E. E. S., BRITO, H. F., MALTA, O. L., FAUSTINO, W. M., OLIVEIRA, W., TRINDADE A. C., MARTINEZ, R., Fotoluminescentes de Sistemas Moleculares conversores de luz de b-dicetonatos de  $\text{Eu}^{3+}$  com ligantes amidas., 27<sup>a</sup> Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química.Salvador, BA, 30 de maio a 02 de junho de 2004.

TRINDADE, A. C., CUSSIGH, O., ZUCHERMAN-SCHPECTOR, J., DI VITTA, C., Estrutura Cristalina Da 1,4 Benzoquinona Substituída, 28<sup>a</sup> Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Poços de Caldas-MG, 30 de maio a 02 de junho de 2005.

TRINDADE, A. C., CUSSIGH, O., Síntese e Caracterização de Picratos de Níquel(II) com Bases Heterocíclicas, 28<sup>a</sup> Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Poços de Caldas-MG, 30 de maio a 02 de junho de 2005.

## COMUNICAÇÕES INTERNACIONAIS

TRINDADE, A.C., CUSSIGH, O., ZINNER, K., ISOLANI, P.C, VICENTINI, G., Synthesis and characterization of lanthanide S-(-)-2-pyrrolidone-5-carboxylates (PCA). Rare Earth Research Conference, Dulluth, Minnesota, USA, 1996.

GRUBER, J., WU CHIA LI, ROSAMARIA, TRINDADE, A. C., ZUKERMAN-SCHPECTOR, J., Cyclic electrohydrodimerisation of some novel *ortho*-substituted methyl thiocinnamates, 54<sup>th</sup> Annual Meeting of the International Society of electrochemistry. São Pedro, SP, Brazil, August 31-September 5, 2003.

CUSSIGH, O., TRINDADE, A. C., MIRANDA, JR. P., Synthesis, Characterization And Thermal Behavior Of Nickel Picrate With Acetylpyridine, XII Brazilian Meeting on Inorganic Chemistry, 08-11 de setembro de 2004.