

INSTITUTO FEDERAL GOIANO – CAMPUS CERES
LICENCIATURA EM QUÍMICA
JOVANA SILVA DE LIMA

**ESTUDO TEÓRICO POR DFT DAS PROPRIEDADES ESTRUTURAIS E
ELETRÔNICAS DO FÁRMACO ANTICÂNCER TEMOZOLOMIDA**

CERES – GO

2022

JOVANA SILVA DE LIMA

**ESTUDO TEÓRICO POR DFT DAS PROPRIEDADES ESTRUTURAIS E
ELETRÔNICAS DO FÁRMACO ANTICÂNCER TEMOZOLOMIDA**

Trabalho de curso apresentado ao curso de Licenciatura em Química do Instituto Federal Goiano – Campus Ceres, como requisito parcial para a obtenção do título de Licenciado em Química, sob orientação do Prof. Dr. Rafael Gomes da Silveira.

**CERES – GO
2022**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema Integrado de Bibliotecas (SIBI) – Instituto Federal Goiano

L732e

Lima, Jovana Silva de.

Estudo teórico por DFT das propriedades estruturais e eletrônicas do fármaco anticâncer Temozolomida [manuscrito] / Jovana Silva de Lima. – Ceres, GO: IF Goiano, 2022.
23 fls. : tabs.

Orientador: Prof. Dr. Rafael Gomes da Silveira.

Trabalho de Conclusão de Curso (Licenciatura em Química) – Instituto Federal Goiano, Campus Ceres, 2022.

1. Temozolomida. 2. DFT. 3. Análise estrutural e eletrônica.
4. Homo/Lumo. I. Silveira, Rafael Gomes da. II. Título. III. Instituto Federal Goiano.

CDU 542.8

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR PRODUÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS NO REPOSITÓRIO INSTITUCIONAL DO IF GOIANO

Com base no disposto na Lei Federal nº 9.610, de 19 de fevereiro de 1998, AUTORIZO o Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano a disponibilizar gratuitamente o documento em formato digital no Repositório Institucional do IF Goiano (RIIF Goiano), sem ressarcimento de direitos autorais, conforme permissão assinada abaixo, para fins de leitura, download e impressão, a título de divulgação da produção técnico-científica no IF Goiano.

IDENTIFICAÇÃO DA PRODUÇÃO TÉCNICO-CIENTÍFICA

- Tese (doutorado) Artigo científico
 Dissertação (mestrado) Capítulo de livro
 Monografia (especialização) Livro
 TCC (graduação) Trabalho apresentado em evento

Produto técnico e educacional - Tipo:

Nome completo do autor:

Jovana Silva de Lima

Matrícula:

2018103221530295

Título do trabalho:

ESTUDO TEÓRICO POR DFT DAS PROPRIEDADES ESTRUTURAIS E ELETRONICAS DO FÁRMACO
TEMOZOLOMIDA

RESTRICÇÕES DE ACESSO AO DOCUMENTO

Documento confidencial: Não Sim, justifique:

Informe a data que poderá ser disponibilizado no RIIF Goiano: / /

O documento está sujeito a registro de patente? Sim Não

O documento pode vir a ser publicado como livro? Sim Não

DECLARAÇÃO DE DISTRIBUIÇÃO NÃO-EXCLUSIVA

O(a) referido(a) autor(a) declara:

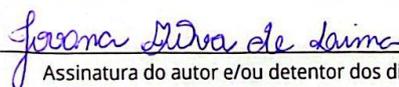
- Que o documento é seu trabalho original, detém os direitos autorais da produção técnico-científica e não infringe os direitos de qualquer outra pessoa ou entidade;
- Que obteve autorização de quaisquer materiais incluídos no documento do qual não detém os direitos de autoria, para conceder ao Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano os direitos requeridos e que este material cujos direitos autorais são de terceiros, estão claramente identificados e reconhecidos no texto ou conteúdo do documento entregue;
- Que cumpriu quaisquer obrigações exigidas por contrato ou acordo, caso o documento entregue seja baseado em trabalho financiado ou apoiado por outra instituição que não o Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano.

Ceres

Local

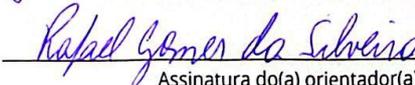
/ /

Data



Assinatura do autor e/ou detentor dos direitos autorais

Ciente e de acordo:



Assinatura do(a) orientador(a)



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SECRETARIA DE EDUCAÇÃO PROFISSIONAL E TECNOLÓGICA
INSTITUTO FEDERAL DE EDUCAÇÃO, CIÊNCIA E TECNOLOGIA GOIANO

Ata nº 139/2022 - GE-CE/DE-CE/CMPCE/IFGOIANO

ATA DE DEFESA DE TRABALHO DE CURSO

Aos dezoito dias do mês de novembro do ano de dois mil e vinte e dois, realizou-se a defesa do Trabalho de Curso do acadêmico **Jovana Silva de Lima**, do Curso de Licenciatura em Química, matrícula **101810322190295**, cujo título é "ESTUDO TEÓRICO POR DFT DAS PROPRIEDADES ESTRUTURAIS E ELETRÔNICAS DO FÁRMACO TEMOZOLOMIDA". A defesa iniciou-se às 20:30 horas, finalizando-se às 21:55 horas. A banca examinadora considerou o trabalho **APROVADO** com média 8,60 no trabalho escrito, média 8,96 no trabalho oral, apresentando assim média aritmética final 8,78 de pontos, estando o(a) estudante **APTO** para fins de conclusão do Trabalho de Curso.

Após atender às considerações da banca e respeitando o prazo disposto em calendário acadêmico, o estudante deverá fazer a submissão da versão corrigida em formato digital (.pdf) no Repositório Institucional do IF Goiano – RIIF, acompanhado do Termo Ciência e Autorização Eletrônico (TCAE), devidamente assinado pelo autor e orientador.

Os integrantes da banca examinadora assinam a presente.

(Assinado Eletronicamente)

Dr. Rafael Gomes da Silveira

Dr. João Honorato Neto

(Assinado Eletronicamente)

Dr. Ilmo Correia Silva

Observação:

() O(a) estudante não compareceu à defesa do TC.

Documento assinado eletronicamente por:

- Rafael Gomes da Silveira, PROFESSOR EMSE BÁSICO TECH TECNOLÓGICO, em 03/12/2022 09:45:25.
- Ilmo Correia Silva, PROFESSOR EMSE BÁSICO TECH TECNOLÓGICO, em 03/12/2022 20:42:20.

Este documento foi emitido pelo SUAP em 03/12/2022. Para comprovar sua autenticidade, siga a instrução de QRCode ao lado ou acesse <https://camp.ifgoiano.edu.br/autenticar-documento/> a partir de qualquer sistema.

Código Verificador: 493226
Código de Autenticação: 404808857



DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a Deus; sem ele eu não teria capacidade para desenvolver este trabalho.

AGRADECIMENTOS

Inicialmente quero agradecer meu Deus, que proporcionou que realizasse tudo que está acontecendo em minha trajetória acadêmica e vida pessoal.

Agradeço aos meus familiares pelo apoio e confiança que tiveram em mim ao longe desses anos.

Ao meu orientador e professor Dr. Rafael Gomes por aceitar ser meu orientador, pela paciência e sabedoria ao orientar.

Agradeço de coração pelo meu amigo Vitor pelas trocas de informações e conhecimentos, sempre me apoiando e as demais colegas que fortaleceu esse elo universitário.

Um cientista no seu laboratório não é apenas um técnico: é, também, um menino colocado à frente de fenômenos naturais que impressionam como se de um conto de fadas se tratassem!

“Marie Curie “

RESUMO

O trabalho aqui apresentado tem como base a análise estrutural e eletrônica teórica do fármaco Temozolomida por métodos de estrutura eletrônica por DFT utilizando o software Gaussian16[®]. A estrutura foi otimizada utilizando o funcional m06-2x e “*basis set*” 6-311G* para todos os átomos. Os comprimentos de ligação e ângulos obtidos teoricamente estão de acordo com os dados experimentais reportados, apresentando erros absolutos entre 0,61 e 3,14%. O espectro vibracional na região do infravermelho apresenta as bandas referentes aos estiramentos C=O de cetona e C=O do grupo amida em 1752 e 1729 cm⁻¹, respectivamente. O espectro de absorção na região do UV-vis apresenta quatro bandas principais em 172, 196, 225 e 285 nm. Podemos observar também que o espectro não apresenta banda acima de 400 nm, o que indica que o composto é incolor.

Palavras-chave: Temozolomida; DFT; IV; UV-vis; HOMO/LUMO.

ABSTRACT

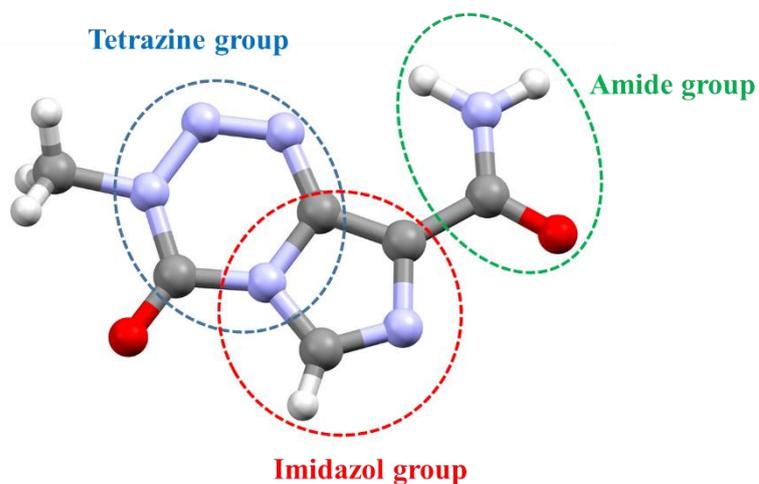
The work presented is based on the theoretical structural and electronic analysis of the drug Temozolomide by electronic structure methods by DFT using the Gaussian16® software. The structure was optimized using the functional m06-2x and “basis set” 6-311G* for all atoms. The bond lengths and angles theoretically obtained are in good agreement with the reported experimental data, presenting absolute errors between 0.61 and 3.14%. The vibrational spectrum in the infrared region presents the bands referring to the C=O ketone and C=O stretches of the amide group at 1752 and 1729 cm^{-1} , respectively. The absorption spectrum in the UV-vis region has four main bands at 172, 196, 225 and 285 nm. We can also observe that the spectrum does not present a band above 400 nm, which indicates that the compound is colorless.

Keywords: Temozolomide; DFT; IR; UV-vis; HOMO/LUMO.

Sumário

GRAPHICAL ABSTRACT	12
INTRODUÇÃO.....	14
METODOLOGIA	15
RESULTADOS E DISCUSSÃO	15
AGRADECIMENTOS.....	23
REFERÊNCIAS	24

GRAPHICAL ABSTRACT



This structure of Temozolomide was analysed on the theoretical and electronic methods by DFT in Gaussian09 @ software.

ESTUDO TEÓRICO POR DFT DAS PROPRIEDADES ESTRUTURAIS E ELETRÔNICAS DO FÁRMACO ANTICÂNCER TEMOZOLOMIDA

Jovana Silva de Lima ^{a*}, Vitor Barbosa Marques^a, Rafael Gomes da Silveira ^a.

^aInstituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano, 76300-000 Ceres - GO, Brasil

-----*marque uma alternativa, não apague o texto em azul*-----

() Manuscrito com material suplementar

(x) Manuscrito sem material suplementar

-

*e-mail: Jovana_slima@hotmail.com

THEORETICAL DFT STUDY OF THE STRUCTURAL AND ELECTRONIC PROPERTIES OF THE TEMOZOLOMIDE ANTICANCER PHARMACEUTICAL.

The work presented is based on the theoretical structural and electronic analysis of the drug Temozolomide by electronic structure methods by DFT using the Gaussian16® software. The structure was optimized using the functional m06-2x and “basis set” 6-311G* for all atoms. The bond lengths and angles theoretically obtained are in good agreement with the reported experimental data, presenting absolute errors between 0.61 and 3.14%. The vibrational spectrum in the infrared region presents the bands referring to the C=O ketone and C=O stretches of the amide group at 1752 and 1729 cm^{-1} , respectively. The absorption spectrum in the UV-vis region has four main bands at 172, 196, 225 and 285 nm. We can also observe that the spectrum does not present a band above 400 nm, which indicates that the compound is colorless.

Keywords: Temozolomide; DFT; IR; UV-vis; HOMO/LUMO.

INTRODUÇÃO

O câncer é uma classe de mais de 100 tipos de doença que provoca o crescimento desordenado de células. Existem várias formas de tratamento dependendo do tipo de câncer e do estágio da doença, que pode incluir cirurgia, radioterapia e quimioterapia. Dentre os vários tipos de câncer, o câncer de cérebro tem aumentado sua incidências nas últimas décadas.¹

Para o tratamento quimioterápico de câncer de cérebro, a temozolomida (TMZ) é bastante utilizada, sendo um pró-fármaco, atuando como agente alquilante monofuncional que atravessa facilmente a barreira hematoencefálica. Pode ser relacionada quimicamente com a dacarbazina e é o derivado 3-metil considerado como a droga experimental anticâncer, a mitozolomida.²

A temozolomida, é um fármaco de segunda geração da poimidazotetrazina, estes conseguem entrar no líquido cefalorraquidiano e não necessitam do metabolismo hepático para que se tenha uma ativação. Em estudos *in vitro*, a temozolomida demonstra uma boa atividade antitumoral contra doenças malignas altamente resistentes, incluindo glioma de alto grau.^{3,4}

Na literatura diversos estudos mostram que a temozolomida demonstra consistentemente farmacocinética linear sendo boa para reprodução com biodisponibilidade de aproximadamente 100%, mielossupressão mínima não cumulativa que é rapidamente reversível e atividade contra uma variedade de tumores sólidos em crianças e adultos. Nem a temozolomida nem os produtos que são gerados por meio dela podem degradar e acumular no plasma após doses múltiplas ou durante um regime psicológico diário de sete semanas.⁴

A temozolomida tem um processo de eliminação que é pela hidrólise dependente de pH em metiltriazén-1-il imidazol-4-carboxamida (MTIC). A biotransformação hepática da temozolomida em ácido de temozolomida tem um papel eliminatório menor.⁵

Devido à grande importância da estrutura deste fármaco, neste trabalho foi realizado o estudo estrutural teórico da Temozolomida por métodos DFT/6-311G* para obtenção da estrutura otimizada, energia da molécula, dos orbitais de fronteira, espectros vibracionais e de absorção na região do UV-vis teóricos.

METODOLOGIA

Os cálculos realizados para o estudo teórico computacional da molécula TMZ foram realizados no software Gaussian16.⁶ Na primeira etapa, as coordenadas cristalográficas tridimensionais para gerar o arquivo input foram obtidas da base de dados cristalográficos CCDC com número 665062.⁷ Os cálculos de otimização no estado fundamental foram realizados com método DFT (Teoria Funcional da Densidade), usando o funcional m06-2x e “basis set” 6-311G(d,p) para todos os átomos. A otimização foi confirmada pela ausência de frequências imaginárias no espectro vibracional teórico. Foram realizadas também a análise dos orbitais de fronteira (HOMO e LUMO), calculado o espectro teórico de absorção na região do UV-vis usando método TD-DFT com o funcional B3LYP e “basis set” 6-311G(d,p) para os 40 primeiros estados excitados no vácuo e acetona.⁸ A visualização dos dados foi realizada no software Gabedit.⁹

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O fármaco Temozolomida é vendido comercialmente com o nome *Temodal*, sendo sua estrutura apresentada na **Figura 1** com a numeração utilizada neste trabalho. A estrutura apresenta fórmula molecular $C_6H_6N_6O_2$, a estrutura faz parte de uma classe de fármacos anticâncer, mais especificamente um pró-fármaco com aplicação contra câncer de cérebro.

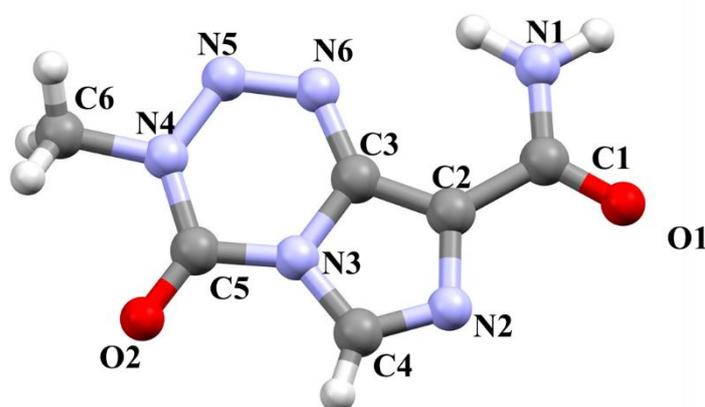


Figura 1 – Estrutura do fármaco Temozolomida com a numeração utilizada no trabalho

A estrutura é da molécula TMZ é plana, como pode ser observado com a visualização do plano cristalográfico obtido do arquivo CCDC no software Mercury e mostrado na **Figura 02**. A molécula TMZ apresenta um anel tetrazina, um anel imidazol, um grupo amida e uma carbonila no anel tetrazina, como mostrado na **Figura 3**. As características estruturais (comprimentos e ângulos de ligação) são importantes parâmetros estruturais que podem ser analisadas na estrutura otimizada, além de os grupos funcionais característicos estarem evidentes no espectro de infravermelho teórico da molécula.

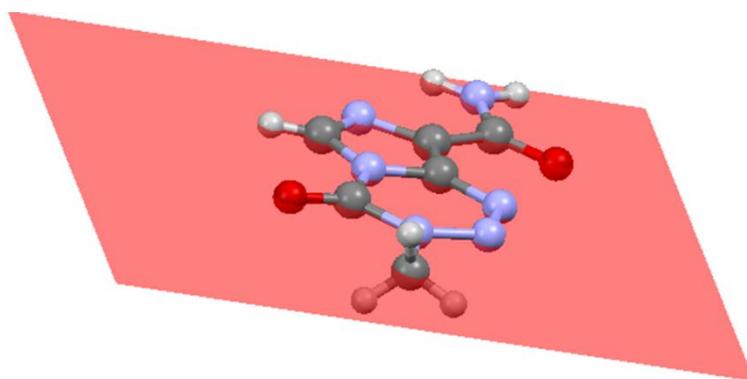


Figura 2 – Estrutura do fármaco Temozolomida inserida em um plano

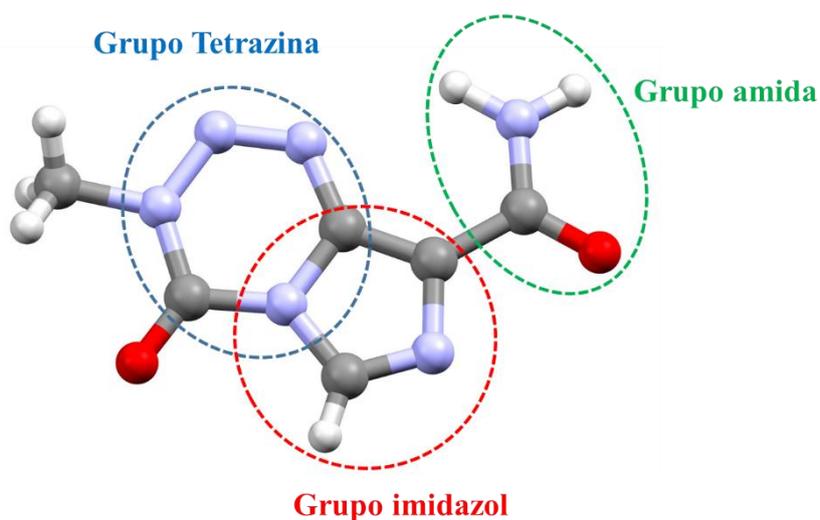


Figura 3 - Principais grupos funcionais presentes no fármaco Temozolomida

A molécula de TMZ foi otimizada, e os dados obtidos para comprimento de ligação e ângulos selecionados para a molécula TMZ foram comparados com os dados experimentais disponíveis, são apresentados na **Tabela 1**.

Tabela 1 - Comprimentos de ligação e ângulos selecionados do fármaco Temozolomida.

Ligação	Comprimento (Å)	Comprimento (Å)	Erro absoluto (%)
	Vácuo	Exp.	
C1-O1	1.247	1.226	1,71
C1-N1	1.367	1.319	3,64
C5=O2	1.235	1.208	2,24
N4-C6	1.467	1.476	0,61
N5-N6	1.286	1.266	1,58
N4-N5	1.422	1.380	3,04
Ângulos	[°] vácuo	[°] exp.	
O1-C1-N1	123.13	124.32	0,96
N4-N5-N6	118.15	120.45	1,91
N3-C5-N4	111.17	111.01	0,14

Os comprimentos de ligação de maior interesse na molécula são dos grupos funcionais amida, carbonila e ligações NN do grupo tetrazina. Os comprimentos de ligação C1=O1 do grupo amida experimental de 1,226 Å e calculado por DFT de 1,247 Å. Para o grupo C5=O2 do anel tetrazida o comprimento de ligação experimental obtido foi 1,208 Å e o valor calculado por DFT foi de 1.235 Å, sendo que a diferença entre os comprimentos de ligação dos grupos carbonilas pode ser atribuído ao grupo C5=O2 estar diretamente ligado ao anel tetrazida, o que não acontece para o grupo C1=O1. Para a ligação N4-C6 o comprimento de ligação experimental foi de 1,476 Å e o valor calculado por DFT foi de 1,467 Å. As ligações N5-N6 do anel tetrazina são 1,266 Å experimental e 1,286 Å por DFT, e para a ligação N4-N5 1,380 Å experimental e por DFT 1,422 Å calculado, sendo que a diferença de comprimentos de ligação entre N5-N6 e N4-N5 pode ser justificada pela presença do um grupo metila no N4 e pelo N4 ser vizinho a uma carbonila. Já para os ângulos entre O1-C1-N1 foram obtidos 124,32 ° experimentalmente e 123,13° calculado. O ângulo formado entre N4-N5-N6 é 120,45° (experimental) e 118,15 ° (calculado) e para N3-C5-N4 é 111,01 ° (experimental) e 111,17° (calculado), sendo que essa diferença de comprimentos entre N4-N5-N6 e N3-C5-N4 pode ser explicada pela diferença de comprimento de ligação N-N e N-C. Os erros absolutos em porcentagem entre os comprimentos e ângulos real (experimental) e o valor calculado ficaram entre 0,61 e 3,64% de erro, o que indica que o método utilizado para cálculo da otimização apresenta um erro baixo e pode ser utilizado para prever os comprimentos de ligação de estruturas semelhantes com boa precisão.

O espectro de absorção na região do IV teórico foi calculado. Como a molécula tem 20 átomos, temos $3N-6$ graus de liberdade e podemos gerar 54 modos de vibração, conforme mostrado na Figura 4, além da **Tabela 2**.

No espectro vibracional na região do infravermelho teórico (Figura 4), podemos observar as bandas mais intensas (não escalonadas) do espectro ocorrem em 1752 e 1729 cm^{-1} , referentes aos estiramentos $\text{C}=\text{O}$ do grupo cetona do anel imidazol e do grupo $\text{C}=\text{O}$ de grupo amida, respectivamente. Também podemos observar os estiramentos assimétricos e simétricos do grupo NH_2 em 3739 e 3585 cm^{-1} , respectivamente. Temos uma banda em 3323 cm^{-1} referente ao estiramento $\text{C}-\text{H}$ do carbono 4. Para o grupo metila (C_6-H), temos as bandas referentes aos estiramentos $\text{C}-\text{H}$ simétrico e assimétrico em 3090 e 3168 cm^{-1} , respectivamente.

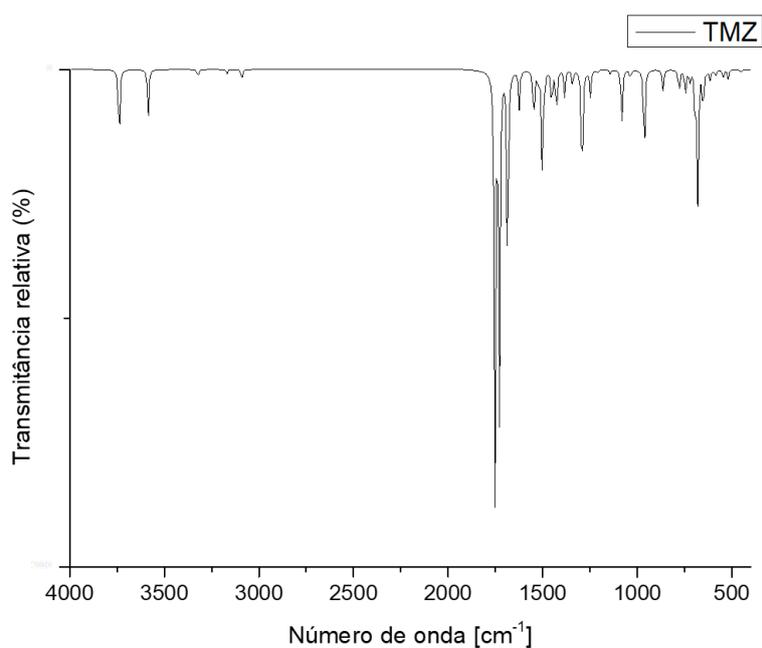


Figura 4 - Espectro vibracional teórico da molécula TMZ.

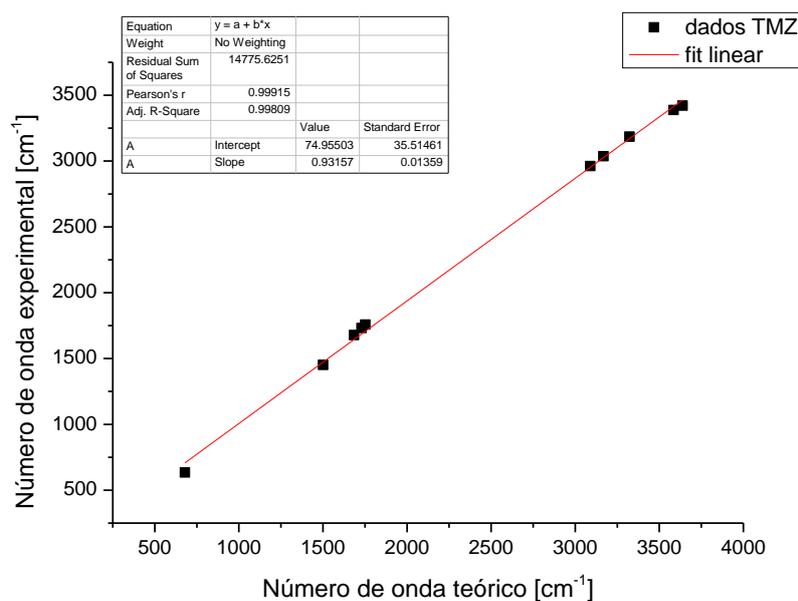


Figura 5 - Fit linear dos dados experimentais vs dados teóricos do composto TMZ

Tabela 2 - Tentativa de atribuição das principais absorções no espectro vibracional na região do infravermelho do fármaco Temozolomida.

Frequência (cm ⁻¹) Experimental ¹⁰	Frequência (cm ⁻¹) Não escalonada	Frequência (cm ⁻¹) Escalonada*	Tentativa de atribuição
634	679.2	632.5	δ N-H + δ C-H
1452	1501.4	1398.3	δ C6-H
1678	1685.1	1569.7	δ_{noplano} NH ₂
1732	1729.7	1610.7	σ C=O amida
1758	1752.4	1632.1	σ C=O cetona
2962	3090.6	2878.5	σ simétrico C-H
3037	3168.5	2951.2	σ assimétrico C-H
3186	3323.5	3095.6	σ C-H
3388	3585.1	3339.7	σ simétrico NH ₂
3421	3639.7	3389.9	σ assimétrico NH ₂

Escalonada* pelo fator 0.93157; δ dobramento; σ estiramento;

Outra informação importante é a diferença de energia entre os orbitais de fronteira HOMO-LUMO, informação muito importante quando se deseja analisar o espectro eletrônico da estrutura, como mostrado na **Figura 6**.

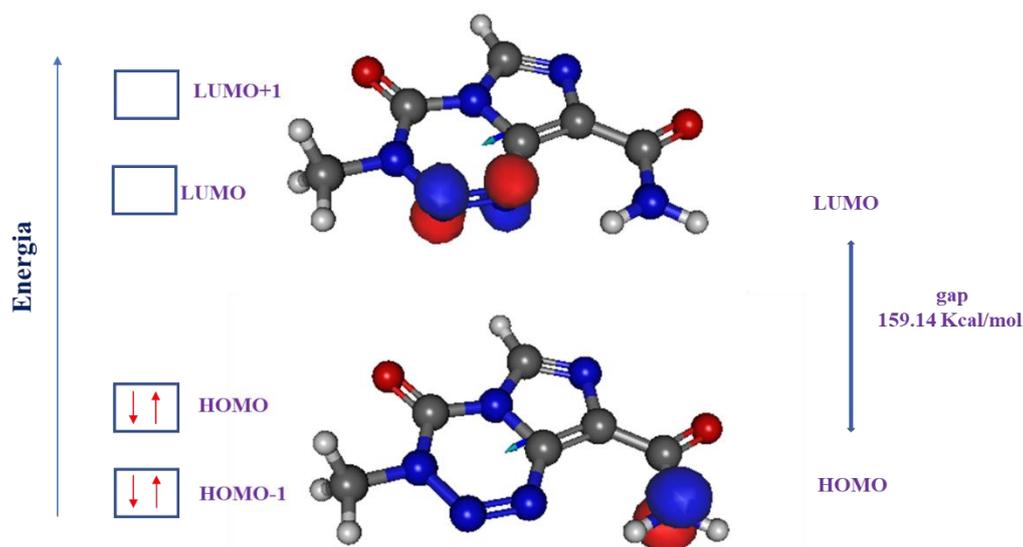


Figura 6 - Energia dos orbitais de fronteira da molécula TMZ

Os orbitais de fronteira HOMO e LUMO calculados para a molécula TMZ apresentam as energias -0,329323 e -0,075616 hartrees, respectivamente. Sendo que o orbital HOMO é formado principalmente pelo orbitais p_z dos átomos N1 e C1 do grupo amida, porém com a maior contribuição dos orbitais centrado no N1. Para o LUMO a maior contribuição para formação desse orbital vem dos orbitais p_z dos átomos N5 e N6. O gap de energia dos orbitais de fronteira corresponde a diferença de energia entre os orbitais HOMO e LUMO, que para a molécula TMZ corresponde a -0.25607 hartree ou 159.14 Kcal/mol.

O espectro de absorção na região do UV-vis permite avaliar as transições eletrônicas e compreender sobre as energias dos orbitais envolvidos, sejam orbitais ocupados de onde os elétrons podem absorver energia e ir para orbitais desocupados, sendo que a energia absorvida deve ser exatamente a mesma energia entre os orbitais envolvidos na transição.

O espectro de absorção na região do UV-vis teórico da molécula TMZ (**Figura 5**) apresenta quatro bandas principais, onde os máximos de absorção ocorrem em 172, 196, 225 e 285 nm. Podemos observar também que o espectro não apresenta banda acima de 400 nm, o que indica que o composto é incolor.

As principais absorções do espectro teórico obtido e a formação de cada banda são apresentadas na **Tabela 3**. A banda em 172 nm é formada principalmente pelas transições entre os orbitais HOMO-4 \rightarrow LUMO+1 (73,11%), HOMO \rightarrow LUMO+5 (10,82%) e HOMO \rightarrow LUMO+6 (2,79%), sendo que esta absorção é atribuída como

sendo do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$. A banda em 196 nm corresponde principalmente as transições dos orbitais HOMO-6 \rightarrow LUMO+1 (78,70%), HOMO \rightarrow LUMO+2 (5,09%) e HOMO \rightarrow LUMO+5 (2,94%), sendo que esta absorção é atribuída como sendo do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$. A banda em 225 nm corresponde principalmente as transições dos orbitais HOMO-6 \rightarrow LUMO (12,07%), HOMO \rightarrow LUMO+1 (82,50%) e HOMO \rightarrow LUMO (3,79%) que pode ser atribuída a transição do tipo do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$. A banda em 285 nm corresponde principalmente as transições dos orbitais HOMO-2 \rightarrow LUMO+3 (30.4%), HOMO-8 \rightarrow LUMO+1 (15.4%), HOMO-1 \rightarrow LUMO+3 (9.5%) e HOMO \rightarrow LUMO+6 (3.7%), que pode ser atribuída a uma transição do tipo $n \rightarrow \pi^*$.

Tabela 3 – Dados das principais bandas do espectro UV-vis teórico do TMZ.

Estado Excitado	λ máx	*f	Transições
19	172	0.5115	HOMO-3 \rightarrow LUMO+2 (10,77%)
			HOMO \rightarrow LUMO+5 (10,82%)
			HOMO \rightarrow LUMO+6 (2,79%)
11	196	0.1409	HOMO-6 \rightarrow LUMO+1 (78,70%)
			HOMO \rightarrow LUMO+2 (5,09%)
			HOMO \rightarrow LUMO+5 (2,94%)
6	225	0.1054	HOMO-6 \rightarrow LUMO (12,07%)
			HOMO \rightarrow LUMO+1 (82,50%)
			HOMO \rightarrow LUMO (3,79%)
3	285	0.0924	HOMO-2 \rightarrow LUMO+3 (30.4%)
			HOMO-8 \rightarrow LUMO+1 (15.4%)
			HOMO-1 \rightarrow LUMO+3 (9.5%)
			HOMO \rightarrow LUMO+6 (3.7%)

*f = força do oscilador

As transições observadas teoricamente contribuem na atribuição das bandas observadas no espectro de UV-vis, pois nem sempre as transições são de fácil análise.

CONCLUSÃO

Neste projeto foi realizada a otimização da estrutura do a partir das coordenadas tridimensionais experimentais, disponíveis na base de dados CCDC 665062. O espectro vibracional na região do infravermelho e de absorção na região do UV-vis do fármaco TMZ foram obtidos e analisados, sendo que o método teórico utilizado foi adequado

para este estudo estrutural dessa classe de moléculas, onde obteve-se parâmetros estruturais com erro absoluto entre dados experimentais e teóricos de 0,61 e 3,64%.

Os orbitais de fronteira HOMO e LUMO calculados para a molécula TMZ apresentam as energias -0,329323 e -0,075616 hartree, respectivamente. Sendo que o orbital HOMO é formado principalmente pelo orbitais p_z dos átomos N1 e C1 do grupo amida, porém com a maior contribuição dos orbitais centrado no N1. Para o LUMO a maior contribuição para formação desse orbital vem dos orbitais p_z dos átomos N5 e N6. O gap de energia dos orbitais de fronteira corresponde a diferença de energia entre os orbitais HOMO e LUMO, que para a molécula TMZ corresponde a -0.25607 hartree ou 159.14 Kcal/mol.

O espectro vibracional na região do infravermelho teórico, observa-se que as bandas mais intensas do espectro ocorrem em 1752 e 1729 cm^{-1} não escalonado, referentes aos estiramentos C=O do grupo cetona do anel imidazol e do grupo C=O de grupo amida, respectivamente. Também podemos observar os estiramentos assimétricos e simétricos do grupo NH_2 em 3739 e 3585 cm^{-1} , respectivamente. Temos uma banda em 3323 cm^{-1} referente ao estiramento C-H do carbono 4. Os dados estão em boa concordância com os dados reportados experimentalmente.

O espectro de absorção na região do UV-vis teórico da molécula TMZ apresenta quatro bandas principais, onde os máximos de absorção ocorrem em 172, 196, 225 e 285 nm.

AGRADECIMENTOS

Ao IF Goiano campus Ceres pelo suporte e estrutura fornecida.

REFERÊNCIAS

1. Brandão, H. N.; David, J. P.; Couto, R. D.; Nascimento, J. A. P.; David, J. M.; *Química Nova* **2010**, *33*, 1359.
2. Middleton, M. R.; Kelly, J.; Thatcher, N.; Donnelly, D. J.; McElhinney, R. S.; McMurry, T. B. H.; McCormick, J. E.; Margison, G. P.; *International Journal of Cancer* **2000**, *85*, 248.
3. Friedman, H. S.; Kerby, T.; Calvert, H.; *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* **2000**, *6*, 2585.
4. Darkes, M. J. M.; Plosker, G. L.; Jarvis, B.; *American Journal of Cancer* **2002**, *1*, 55.
5. van Rijn, J.; Heimans, J. J.; van den Berg, J.; van der Valk, P.; Slotman, B. J.; *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics* **2000**, *47*, 779.
6. M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ort, and D. J. F.; Gaussian 09W **2016**.
7. Babu, N. J.; Reddy, L. S.; Aitipamula, S.; Nangia, A.; *Chemistry – An Asian Journal* **2008**, *3*, 1122.
8. Foresman, J. B.; Frisch, A.; *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods*; 3rd ed.; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, 2015.
9. Allouche, A.-R.; *Journal of Computational Chemistry* **2011**, *32*, 174.
10. Łaszcz, M.; Kubiszewski, M.; Jedynek, Ł.; Kaczmarska, M.; Kaczmarek, Ł.; Łuniewski, W.; Gabarski, K.; Witkowska, A.; Kuziak, K.; Malińska, M.; *Molecules* **2013**, *18*, 15344.