

**Deslocamento químico de 13c calculado para efavirenz****Chemical discharge of 13c calculated for efavirenz**

DOI:10.34117/bjdv5n11-226

Recebimento dos originais: 07/10/2019

Aceitação para publicação: 21/11/2019

**Gustavo da Silva Prado**

Bacharel em Química

Universidade Federal de Goiás-REJ Jataí-GO

Cidade Universitária José Cruciano de Araújo (Unidade Jatobá) Rod BR 364 KM 192 - Setor  
Parque Industrial nº 3800 Caixa Postal 03 - CEP 75801-615 Jataí – Goiás  
gsprado98@gmail.com

**Thaís Forest Giacomello**

Mestre em Ciências Aplicadas à Saúde

Universidade Federal de Goiás-REJ Jataí-GO

Cidade Universitária José Cruciano de Araújo (Unidade Jatobá) Rod BR 364 KM 192 - Setor  
Parque Industrial nº 3800 Caixa Postal 03 - CEP 75801-615 Jataí – Goiás  
thaisgiaco@gmail.com

**Leonardo Buss Wulff**

Licenciado em Química

Universidade Federal de Goiás-REJ Jataí-GO

Cidade Universitária José Cruciano de Araújo (Unidade Jatobá) Rod BR 364 KM 192 - Setor  
Parque Industrial nº 3800 Caixa Postal 03 - CEP 75801-615 Jataí – Goiás  
leonardowulff@gmail.com

**Marcelo Ricardo Souza Siqueira**

Doutor em Física de Materiais

Universidade Federal do Amapá

Departamento de Ciências Exatas e Tecnológicas (DCET/UNIFAP)  
Rod. Juscelino Kubitschek, km 02 - Jardim Marco Zero, Macapá - AP, 68903-419  
marcelo.siqueira@unifap.br

**Gunar Vingre da Silva Mota**

Doutor em Físico-Química

Universidade Federal do Pará

Instituto de Ciências Exatas e Naturais ICEN UFPA  
R. Augusto Corrêa, 1 - Universitário, Belém – PA  
gunarmota@yahoo.com

**Antonio Maia de Jesus Chaves Neto**

Doutor em Física

Universidade Federal do Pará

Departamento de Física UFPA

R. Augusto Corrêa, 1 - Universitário, Belém – PA  
amchaves@ufpa.br

**Edimilson dos Santos Moraes**

Doutor em Engenharia de Recursos Naturais da Amazônia  
Universidade Federal do Pará  
Departamento de Física UFPA  
R. Augusto Corrêa, 1 - Universitário, Belém – PA  
edmilson@ufpa.br

**Fabio Luiz Parahos Costa**

Doutor em Química de Produtos Naturais  
Universidade Federal de Goiás-REJ Jataí-GO  
Cidade Universitária José Cruciano de Araújo (Unidade Jatobá) Rod BR 364 KM 192 - Setor  
Parque Industrial nº 3800 Caixa Postal 03 - CEP 75801-615 Jataí – Goiás  
fabbioquimica@gmail.com

**RESUMO**

Neste trabalho, o objetivo é avaliar a habilidade do nosso protocolo para o cálculo do deslocamento químico ( $\delta$ ) NMR do  $^{13}\text{C}$  para reproduzir os dados experimentais obtidos no estado sólido de NMR (SSNMR) para a molécula do efavirenz.

**Palavras-chave:** GIAO, mPW1PW91/6-31G, Efavirenz.

**ABSTRACT**

In this work, the objective is to endorse the ability of our protocol for the calculation of the chemical dislocation ( $\delta$ ) NMR of  $^{13}\text{C}$  to reproduce the given experiments obtained in the solid state of NMR (SSNMR) for an efavirenz molecule.

**Key words:** GIAO, mPW1PW91 / 6-31G, Efavirenz.

**1 INTRODUÇÃO**

Considerado um problema de saúde pública muito importante, a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) afeta particularmente países de baixa e média renda (HOFSTETTER; EMSLEY, 2017). Apesar dos avanços significativos no tratamento do HIV, a transmissão do vírus da imunodeficiência humana continua a ser comum, mesmo com novos diagnósticos a todo momento, chegou a quase 2 milhões de casos em todo o mundo, em 2016 (RIDDELL; AMICO; MAYER, 2018). Um dos inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos (ITRNNs) mais amplamente utilizados no tratamento de adultos e crianças infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) é o efavirenz (EFV) (figura 1). É considerado um potente fármaco anti-HIV com uma meia vida longa que é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica, por essa razão que o medicamento EFV é um componente chave das combinações de tratamento prescrito com maior frequência para a infecção de HIV (CAVALCANTE et al., 2017). A sua co-administração com medicamentos como tenofovir e a lamivudina ou alternativamente a emtricitabina é atualmente o regime de primeira linha para a terapêutica antiretroviral

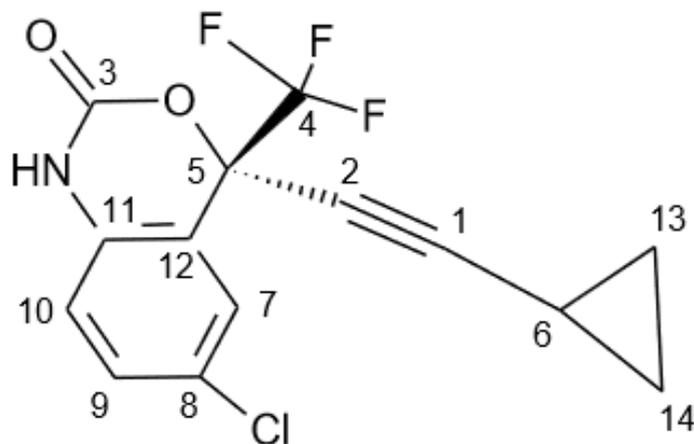


Figura 1: Estrutura da molécula de Efavirenzr

combinada (CECKOVA et al., 2018). Um sólido pode existir em forma cristalina ou amorfa, conforme sua estrutura interna. Polimorfos são as mais variadas formas de cristalino encontrado em substâncias químicas e a esse fenômeno chamamos de polimorfismo. Já é sabido que mais de 59% das substâncias existem em mais de uma forma cristalina e pelo menos 38% podem formar polimorfismo. As propriedades físicas e químicas de um medicamento são determinadas pelo arranjo das moléculas em um cristal. O desempenho de um fármaco é influenciado pelas propriedades físicos-químicas da molécula do fármaco. As operações farmacêuticas são afetadas pela forma e as partículas do fármaco sólido (LAKSHMI PRASANTHI et al., 2016). A possibilidade de determinação estrutural de moléculas tridimensionais assume um papel central na química quando se pensa em relação estrutura-atividade (D'SOUZA et al., 2009). É um desafio para a caracterização estrutural quando a amostra é um pó e principalmente quando esse tem importância em aplicações farmacológicas e ainda envolve a determinação de estruturas polimórficas desse medicamento. A espectroscopia de Ressonância Magnética (RMN) é um dos principais métodos para assinalamento de estruturas de compostos orgânicos (LAKSHMI PRASANTHI et al., 2016). A combinação de estudos de deslocamento químico ( $\delta$ ) de RMN experimental e calculado auxiliam a confirmar a estrutura de moléculas (HOFSTETTER; EMSLEY, 2017). Nesta área, a combinação de RMN de estado sólido e métodos computacionais também fez um tremendo progresso na última década (APOSTOLOVA et al., 2017).

## 2 METODOLOGIA

O cálculo RNM  $^{13}\text{C}$   $\delta$  do efavirenz foi obtido através do nível de teoria GIAOmPW1PW91/6-31G(d)//mPW1PW91/6-31G(d). Através de software do Spartan é realizado análise conformacional com o intuito de selecionar os conformemos mais estáveis da molécula de efavirenz. Selecionando

os confôrmeros que representam a maior parte da população total das moléculas, i.e., aqueles que contam com a energia livre de até 3 kcal.mol<sup>-1</sup>. Também no programa Spartan calcula-se o “Single Point” com o intuito de confirmar os conformeros mais estáveis. Agora com o confôrmero mais estável calcula-se no programa Gaussian '09 cálculos de otimização de geometria e cálculos de frequência vibracional, esse para mostrar os pontos estacionários e para confirmar a natureza dos pontos estacionários, respectivamente. Após então sabermos o confôrmero de menor energia relativa são calculados os  $\delta$  de <sup>13</sup>C, levando em conta a distribuição de Boltzmann. Os cálculos de  $\delta$  são obtidos com a equação  $\delta_{\text{calc}} = \sigma_{\text{TMS}} - \sigma_{\text{núcleo}}$ , onde  $\sigma_{\text{TMS}}$  é o isotrópico do tensor de blindagem do composto de referência TMS (tetrametilsilano) calculado no mesmo nível de teoria e  $\sigma_{\text{núcleo}}$  é o isotrópico do tensor de blindagem do núcleo da molécula. Os dados escalonado  $\delta$  ( $\delta_{\text{scal}}$ ) são obtidos segundo a equação  $\delta_{\text{scal}} = 1.05 \cdot \delta_{\text{calc}} - 1.22$  (1). Esse fator de escalonamento foi retirado de um trabalho publicado em 2017 por Giacomello et. al., (GIACOMELLO et al., 2017). Para realizar uma validação estatística de nossos resultados, foram calculados os erros de desvio médio (MAD) e desvio quadrático médio (RMSD) (em ppm).

### 3 RESULTADOS/DISCUSSÃO

Através deste trabalho foi possível obter bons resultados, uma vez que o fator de escalonamento utilizado, obteve uma ótima acurácia do método GIAO-HDFT, o que implica em um resultado estatístico de MAD (desvio médio absoluto) e RMSD (erro quadrático médio) muito bons. A comparação dos dados demonstrou uma grande concordância entre RMN experimental e calculada  $\delta$ . Para a molécula EFAVIRENZ, MAD e RMS antes (depois), em ppm, a aplicação do fator de escala é: MAD = 6,00 (3,64) RMSD = 7,62 (4,82)

### 4 CONCLUSÃO

Considerando os valores de MAD e RMSD obtidos, podemos concluir que os dados de deslocamento químico de <sup>13</sup>C de RMN experimental comparados aos dados escalonados demonstram muita proximidade, isto é, há uma boa relação. Além de que foi possível demonstrar que mesmo usando o método GIAO, obtivemos bons resultados (uma vez que o mesmo, não é o procedimento ideal para este cálculo) o método conseguiu ter uma boa reprodução de dados experimentais do SSNMR. Também podemos deduzir que o uso de um fator de escalonamento, feito a partir de uma regressão linear entre os dados de deslocamentos químicos experimentais e calculados no nível GIAOmPW1PW91/6-31G\* é uma ferramenta eficiente e de baixo custo computacional para minimizar erros na reprodução de deslocamentos químicos de <sup>13</sup>C SSNMR.

**REFERÊNCIAS**

APOSTOLOVA, N. et al. Efavirenz: What is known about the cellular mechanisms responsible for its adverse effects. **European Journal of Pharmacology**, v. 812, p. 163–173, 2017.

CAVALCANTE, G. I. T. et al. HIV antiretroviral drug Efavirenz induces anxiety-like and depression-like behavior in rats: evaluation of neurotransmitter alterations in the striatum. **European Journal of Pharmacology**, v. 799, p. 7–15, 2017.

CECKOVA, M. et al. Efavirenz reduces renal excretion of lamivudine in rats by inhibiting organic cation transporters ( OCT , Oct ) and multidrug and toxin extrusion proteins ( MATE , Mate ). p. 1–16, 2018.

D'SOUZA, C. et al. Search for novel neuraminidase inhibitors: Design, synthesis and interaction of oseltamivir derivatives with model membrane using docking, NMR and DSC methods. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes**, v. 1788, n. 9, p. 1740–1751, set. 2009.

GIACOMELLO, T. F. et al. Protocol for Calculating <sup>13</sup>C Nuclear Magnetic Resonance Chemical Shifts of Flexible Organic Molecules. **Advanced Science, Engineering and Medicine**, v. 9, n. 8, p. 640–647, 1 ago. 2017.

HOFSTETTER, A.; EMSLEY, L. Positional Variance in NMR Crystallography. **Journal of the American Chemical Society**, v. 139, n. 7, p. 2573–2576, 22 fev. 2017.

LAKSHMI PRASANTHI, N. et al. A Review on Polymorphism Perpetuates Pharmaceuticals. **American Journal of Advanced Drug Delivery**, v. 4, n. 5, 2016.

RIDDELL, J.; AMICO, K. R.; MAYER, K. H. HIV Preexposure Prophylaxis. **Jama**, v. 319, n. 12, p. 1261, 2018.