

CIÊNCIAS EXATAS E DA TERRA

REVISTA PIBIC 2019



uff Universidade
Federal
Fluminense

CNPq

PROPPi_{uff}
Pró-Reitoria de Pesquisa, Pós-graduação e Inovação



Ciências Exatas e da Terra

Simulação de Computação Quântica usando o IBM Q Experience e o Qiskit

Gabriela Pinheiro Costa

Luis Antonio Kowada (orientador)

Instituto de Computação

INTRODUÇÃO:

A Computação Quântica é um modelo de Computação que utiliza princípios da Mecânica Quântica para obter algoritmos mais eficientes do que nos modelos convencionais para alguns problemas [2].

Um problema em que isso acontece é a busca numa lista. Considerando uma lista com N elementos, saber se um determinado valor está na lista necessita da ordem de N operações utilizando a computação clássica [1]. No modelo quântico, a quantidade de operações é da ordem de \sqrt{N} operações. Outro problema que a Computação Quântica resolveria de forma mais eficiente do que a computação clássica é a fatoração de inteiros [3].

Por ser uma tecnologia recente, o desenvolvimento de computadores quânticos físicos ainda está incipiente. A IBM começou a disponibilizar computadores quânticos para uso público. Mas eles são consideravelmente limitados quanto ao número de bits que conseguem manipular, quantidade de operações que podem ser realizadas e os resultados são pouco precisos. Atualmente, são disponibilizados online até quatro computadores com 5 qubits e um com 14 qubits [4]. Além de possuírem poucos qubits e haver uma fila para utilizá-los, a taxa de erros de cada porta (operador quântico elementar) é alta, degradando rapidamente os resultados. Mas para efeitos de testes, a IBM disponibiliza uma plataforma online chamada IBM Q Experience, que permite simular, nos servidores dela, estas máquinas diminuindo as restrições citadas [4].

Atualmente, é possível simular (com ou sem erros cada porta) um sistema de até 32 qubits.

A IBM também disponibiliza uma biblioteca open-source, chamada Qiskit, para que cada um realize simulações em seus próprios computadores pessoais utilizando a linguagem Python [6].

Os programas dos Computadores Quânticos da IBM são descritos através da linguagem chamada Open QASM [5]. No anexo, há um exemplo de um programa nesta linguagem. O IBM Q Experience e a biblioteca Qiskit simulam programas nesta linguagem. Isto significa que os resultados de tais simulações seriam semelhantes aos dos computadores quânticos da IBM se estes últimos não tivessem tanta limitação da quantidade de bits, comprimento da sequência de portas (operadores quânticos) e precisão dos resultados. As simulações de programas quânticos em computadores convencionais possuem custo exponencial em termos de quantidade de operações e consequentemente de tempo. Sendo assim, também só é possível simular circuitos pequenos. Atualmente, há várias propostas de simuladores para Computação Quântica. Pelos princípios da Mecânica Quântica, o estado de um sistema físico isolado é descrito por um vetor unitário em um espaço de Hilbert. E a evolução de um sistema quântico isolado é descrita por uma transformação unitária [2]. Em termos práticos, o sistema associado a um computador quântico com n qubits pode ser representado por um array unidimensional com 2^n posições, onde cada posição está associada a um inteiro sem sinal que pode ser representado com n bits. Em cada posição i , é armazenada a amplitude $V[i] \in \text{Complexos}$

, sendo que, por ser um vetor unitário, tem-se que $\sum_{(i=0)}^{(2^n-1)} V[i]^2 = 1$

$\sum_{i=0}^{2^n} |V[i]|^2 = 1$. Cada passo da evolução pode ser representado por uma matriz unitária de dimensão $2^n \times 2^n$. Para se obter informação do sistema, é necessário fazer uma medição. Há um postulado da Mecânica Quântica que diz que Uma medida projetiva é descrita por um operador hermiteano, chamado de observável, no espaço de estados do sistema que está sendo medido. Tem-se que, após a medição, o sistema é colapsado para o estado i , com probabilidade $|V[i]|^2$. Sendo assim, uma simulação pode ser feita, colocando o sistema no estado inicial. Posteriormente, multiplicando uma sequência de matrizes associadas a cada operador aplicado, obtendo o estado final. Depois, escolhe-se um valor i , de acordo com a distribuição de probabilidade dos possíveis valores.

Neste projeto, procuramos executar programas em computadores quânticos da IBM e simular no IBM Q Experience e usando o pacote Qiskit alguns dos principais algoritmos quânticos conhecidos na literatura e outros projetados pelo nosso grupo de pesquisa. Também utilizamos outros simuladores para comparar os resultados.

RESULTADOS E DISCUSSÕES:

Executamos programas mais simples nos computadores quânticos da IBM e fizemos simulações de programas maiores usando simuladores, como o IBM Q Experience. O poder computacional dos servidores usados no IBM Q Experience é maior do que computadores pessoais que utilizamos para as simulações usando o Qiskit. Além do mais, por permitir que os circuitos possam ser montados graficamente, o IBM Q Experience é mais amigável e para circuitos pequenos mostrou-se mais rápido e fácil de programar. Na Figura 1, há o circuito que montamos para Algoritmo de Busca de Grover. Porém, falta de uma ferramenta para a criação de funções, o que acaba revertendo essa vantagem em circuitos maiores.

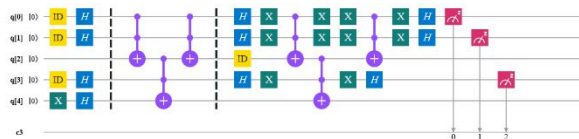


Figura 1 – Circuito montado no IBM Q Experience com o algoritmo de busca [1].

O Qiskit, por ser programado em Python, permite criar funções e rotinas pré-definidas, gerando mais praticidade para uso em circuitos mais extensos.

No quesito de velocidade da simulação, considerando que o IBM Q é executado em servidores da própria IBM e o Qiskit é executado no computador do usuário, as simulações pelo IBM Q Experience são executadas mais rapidamente.

Por questões de espaço não entraremos em detalhes sobre o funcionamento dos circuitos implementados nos simuladores.

CONCLUSÕES:

Como os dois simuladores têm a mesma precisão nos resultados e liberdade em relação a criação de circuitos, conclui-se que o IBM Q tem uma abordagem mais didática e user friendly, sendo recomendado para estudos introdutórios, mas para programações mais sérias e complexas o Python com o Qiskit é mais recomendado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- [1] GROVER, L. (1996). A fast quantum mechanical algorithm for database search. In *Proc. of the Twenty-Eighth Annual ACM Symposium on the Theory of Computing, 1996*.
- [2] NIELSEN, M. A., & CHUANG, I. (2002). Quantum computation and quantum information.
- [3] SHOR, P. W. (1999). Polynomial-time algorithms for prime factorization and discrete logarithms on a quantum computer. *SIAM review*, 41(2), 303-332.
- [4] "IBM Q Experience," Online at <https://quantumexperience.ng.bluemix.net/qx/experience>. consultado em 23/08/2019.
- [5] CROSS, A. W., BISHOP, L. S., SMOLIN, J. A., & Gambetta, J. M. (2017). Open quantum assembly language. *arXiv preprint arXiv:1707.03429*.
- [6] MCKAY, D. C., ALEXANDER, T., BELLO, L., BIERCUK, M. J., BISHOP, L., CHEN, J., ... & GOMEZ, J. (2018). Qiskit backend specifications

for OpenQASM and OpenPulse experiments.
arXiv preprint arXiv:1809.03452.



Ciências Exatas e da Terra

Estudos visando às sínteses de novos peptidomiméticos triazólicos como potenciais agentes leishmanicidas.

Erick M. C. Pinheiro, Karine N. da Cunha, Sergio Pinheiro, Raquel E.

Silva-López e Estela M. F. Muri

Departamento de Tecnologia Farmacêutica/ Faculdade de Farmácia/
UFF

INTRODUÇÃO:

As leishmanioses são doenças causadas por protozoários do gênero *Leishmania*, onde as endemias no Brasil são causadas principalmente por *L. braziliensis* e por *L. amazonensis*. Os fármacos comercialmente disponíveis para o tratamento da leishmaniose apresentam diversas limitações, tais como altas toxicidades e a disseminação de resistência.

A enzima serina protease LSP3 da *L. amazonensis* é um alvo biológico para o desenvolvimento de novos agentes leishmanicidas.¹ Nesse contexto, nosso grupo introduziu os compostos I e II como os primeiros peptidomiméticos inibidores da LSP3 (Figura 1).

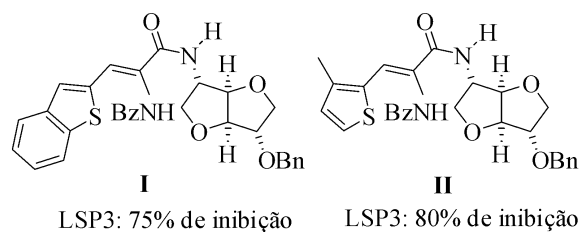


Figura 1: Peptidomiméticos inibidores da LSP3.

O anel 1,2,3-triazol é uma estrutura privilegiada atraente para a concepção de novas moléculas com propriedades leishmanicidas.^{2,3} De fato, a combinação do sistema 1,2,3-triazol com outros farmacóforos permitiu o acesso a muitos compostos híbridos com atividades leishmanicidas potentes.

Visando o desenvolvimento de inibidores mais eficazes da LSP3 baseados nas estruturas de I e II, neste trabalho são descritos os resultados iniciais visando às sínteses dos novos

EMBED ChemDraw.Document.6.0

peptidomiméticos 1,2,3-triazólicos 1 e 2a-e (Figura 2).

Figura 2: Peptidomiméticos triazólicos objetivados.

RESULTADOS E DISCUSSÕES:

Inicialmente foram sintetizados os aldeídos 1,2,3-triazólicos 3 e 4a-e de acordo com as metodologias descritas na literatura.^{4,5} A reação da D(+)-Glicose com fenilidrazina forneceu a correspondente glicosazona, que por tratamento com CuSO_4 produziu a glicose triazol 5. O subsequente tratamento com NaIO_4 levou ao aldeído 2H-[1,2,3]-triazólico 3 (Figura 3).⁴ No espectro de IV foi observada a banda em 1695 cm^{-1} devida ao estiramento da $\text{C}=\text{O}$ conjugada. Por sua vez, o espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) apresentou o sinal simples em 10,22 ppm devido ao hidrogênio aldeídico e o sinal simples em 8,26 ppm atribuído ao hidrogênio no anel triazólico.

As diazotações das anilinas 6a-e seguidas por reação com azida de sódio forneceram as respectivas arilazidas (Figura 4). As subsequentes reações de Huisgen com o álcool propargílico produziram os álcoois 7a-e,⁵ que sofreram oxidações com o MnO_2 formando os correspondentes aldeídos 1H-[1,2,3]-triazólicos 4a-e.⁶ Os aldeídos 1H-[1,2,3]-triazólicos 4a-e mostraram dados espectroscópicos compatíveis

com os descritos na literatura para estas substâncias.⁵

EMBED ChemDraw.Document.6.0

Figura 3: Preparação do aldeído 2*H*-[1,2,3]-triazólico **3**.

EMBED ChemDraw.Document.6.0

Figura 4: Preparação dos aldeídos triazólicos **4a-e**.

A etapa seguinte consistiu da otimização da reação de condensação aldólica entre o aldeído 1*H*-[1,2,3]-triazólico **3** e o ácido hipúrico **8** empregando um procedimento já descrito por nosso grupo de pesquisas (Figura 5).⁷ Esta reação forneceu a oxazolona 1,2,3-triazólica **9** em bom rendimento químico. O composto **9** apresentou dados espectroscópicos compatíveis com a estrutura proposta.⁷

EMBED ChemDraw.Document.6.0

Figura 5: Preparação da oxazolona 1,2,3-triazólica **9**.

CONCLUSÕES:

Foram estudadas rotas eficientes para as sínteses dos aldeídos 1,2,3-triazólicos **3** e **4a-e**. Em adição, foi otimizada a preparação da oxazolona **9**. Estes resultados iniciais permitem antever o sucesso nas sínteses dos peptideomiméticos **1** e **2a-e** para serem estudados como potenciais inibidores da serina protease LSP3 da *L. amazonensis*.

Agradecimentos:

E. M. C. P. agradece à Farmanguinhos-FIOCRUZ pela bolsa de estudos.

Referências bibliográficas:

1. Silva-Lopez, R.E.; Morgado-Díaz, J.A.; Chávez, M.A.; Giovanni-De-Simone, S. *Parasitol. Res.* **2007**, *101*, 1627.
2. Dheer, D.; Singh, V.; Shankar, R. *Bioorg. Chem.* **2017**, *71*, 30.
3. Teixeira, R.R.; Gazolla, P.A.R.; Silva, A.M.; Borsodi, M.P.G.; Bergmann, B.R.; Ferreira, R.S.; Vaz, B.G.; Vasconcelos, G.A.; Lima, W.P. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *146*, 274.
4. Hudson, C.S.; Hann, R.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 735.
5. Gonzaga, D.; Senger, M.R.; Silva, F.C.; Ferreira, V.F.; Silva-Jr. F.P. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *74*, 461.
6. Oliveira, R.P.R.F. *Tese de Doutorado*, UFF, 2019.
7. Barros, T.G.; Pinheiro, S.; Williamson, J.S.; Tanuri, A.; Pereira, H.S.; Brindeiro, R.M.;

Alonso Neto, J.B.; Antunes, O.A.C.; Muri,
E.M.F. *Synthesis* **2009**, 620.



Simulação de Computação Quântica usando o IBM Q Experience e o Qiskit

Gabriela Pinheiro Costa

Luis Antonio Kowada (orientador)

Instituto de Computação

INTRODUÇÃO:

A Computação Quântica é um modelo de Computação que utiliza princípios da Mecânica Quântica para obter algoritmos mais eficientes do que nos modelos convencionais para alguns problemas [2].

Um problema em que isso acontece é a busca numa lista. Considerando uma lista com N elementos, saber se um determinado valor está na lista necessita da ordem de N operações utilizando a computação clássica [1]. No modelo quântico, a quantidade de operações é da ordem de \sqrt{N} operações. Outro problema que a Computação Quântica resolveria de forma mais eficiente do que a computação clássica é a fatoração de inteiros [3].

Por ser uma tecnologia recente, o desenvolvimento de computadores quânticos físicos ainda está incipiente. A IBM começou a disponibilizar computadores quânticos para uso público. Mas eles são consideravelmente limitados quanto ao número de bits que conseguem manipular, quantidade de operações que podem ser realizadas e os resultados são pouco precisos. Atualmente, são disponibilizados online até quatro computadores com 5 qubits e um com 14 qubits [4]. Além de possuírem poucos qubits e haver uma fila para utilizá-los, a taxa de erros de cada porta (operador quântico elementar) é alta, degradando rapidamente os resultados. Mas para efeitos de testes, a IBM disponibiliza uma plataforma online chamada IBM Q Experience, que permite simular, nos servidores dela, estas máquinas diminuindo as restrições citadas [4]. Atualmente, é possível simular (com ou sem erros cada porta) um sistema de até 32 qubits. A IBM também disponibiliza uma biblioteca

open-source, chamada Qiskit, para que cada um realize simulações em seus próprios computadores pessoais utilizando a linguagem Python [6].

Os programas dos Computadores Quânticos da IBM são descritos através da linguagem chamada Open QASM [5]. No anexo, há um exemplo de um programa nesta linguagem. O IBM Q Experience e a biblioteca Qiskit simulam programas nesta linguagem. Isto significa que os resultados de tais simulações seriam semelhantes aos dos computadores quânticos da IBM se estes últimos não tivessem tanta limitação da quantidade de bits, comprimento da sequência de portas (operadores quânticos) e precisão dos resultados. As simulações de programas quânticos em computadores convencionais possuem custo exponencial em termos de quantidade de operações e consequentemente de tempo. Sendo assim, também só é possível simular circuitos pequenos. Atualmente, há várias propostas de simuladores para Computação Quântica. Pelos princípios da Mecânica Quântica, o estado de um sistema físico isolado é descrito por um vetor unitário em um espaço de Hilbert. E a evolução de um sistema quântico isolado é descrita por uma transformação unitária [2]. Em termos práticos, o sistema associado a um computador quântico com n qubits pode ser representado por um array unidimensional com 2^n posições, onde cada posição está associada a um inteiro sem sinal que pode ser representado com n bits. Em cada posição i , é armazenada a amplitude $V[i] \in \text{Complexos}$, sendo que, por ser um vetor unitário, tem-se que $\sum_{(i=0)}^{(2^n-1)} V[i]^2 = 1$. Cada passo da evolução pode

ser representado por uma matriz unitária de dimensão $2^n \times 2^n$. Para se obter informação do sistema, é necessário fazer uma medição. Há um postulado da Mecânica Quântica que diz que Uma medida projetiva é descrita por um operador hermiteano, chamado de observável, no espaço de estados do sistema que está sendo medido. Tem-se que, após a medição, o sistema é colapsado para o estado i , com probabilidade $|V[i]|^2$. Sendo assim, uma simulação pode ser feita, colocando o sistema no estado inicial. Posteriormente, multiplicando uma sequência de matrizes associadas a cada operador aplicado, obtendo o estado final. Depois, escolhe-se um valor i , de acordo com a distribuição de probabilidade dos possíveis valores.

Neste projeto, procuramos executar programas em computadores quânticos da IBM e simular no IBM Q Experience e usando o pacote Qiskit alguns dos principais algoritmos quânticos conhecidos na literatura e outros projetados pelo nosso grupo de pesquisa. Também utilizamos outros simuladores para comparar os resultados.

RESULTADOS E DISCUSSÕES:

Executamos programas mais simples nos computadores quânticos da IBM e fizemos simulações de programas maiores usando simuladores, como o IBM Q Experience. O poder computacional dos servidores usados no IBM Q Experience é maior do que computadores pessoais que utilizamos para as simulações usando o Qiskit. Além do mais, por permitir que os circuitos possam ser montados graficamente, o IBM Q Experience é mais amigável e para circuitos pequenos mostrou-se mais rápido e fácil de programar. Na Figura 1, há o circuito que montamos para Algoritmo de Busca de Grover. Porém, falta de uma ferramenta para a criação de funções, o que acaba revertendo essa vantagem em circuitos maiores.

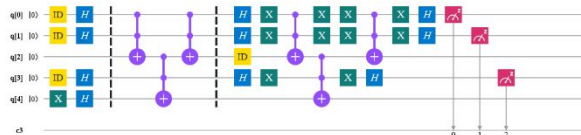


Figura 1 – Circuito montado no IBM Q Experience com o algoritmo de busca [1].

O Qiskit, por ser programado em Python, permite criar funções e rotinas

pré-definidas, gerando mais praticidade para uso em circuitos mais extensos.

No quesito de velocidade da simulação, considerando que o IBM Q é executado em servidores da própria IBM e o Qiskit é executado no computador do usuário, as simulações pelo IBM Q Experience são executadas mais rapidamente.

Por questões de espaço não entraremos em detalhes sobre o funcionamento dos circuitos implementados nos simuladores.

CONCLUSÕES:

Como os dois simuladores têm a mesma precisão nos resultados e liberdade em relação a criação de circuitos, conclui-se que o IBM Q tem uma abordagem mais didática e user friendly, sendo recomendado para estudos introdutórios, mas para programações mais sérias e complexas o Python com o Qiskit é mais recomendado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- [1] GROVER, L. (1996). A fast quantum mechanical algorithm for database search. In *Proc. of the Twenty-Eighth Annual ACM Symposium on the Theory of Computing, 1996*.
- [2] NIELSEN, M. A., & CHUANG, I. (2002). *Quantum computation and quantum information*.
- [3] SHOR, P. W. (1999). Polynomial-time algorithms for prime factorization and discrete logarithms on a quantum computer. *SIAM review, 41*(2), 303-332.
- [4] "IBM Q Experience," Online at <https://quantumexperience.ng.bluemix.net/qx/experience>. consultado em 23/08/2019.
- [5] CROSS, A. W., BISHOP, L. S., SMOLIN, J. A., & Gambetta, J. M. (2017). Open quantum assembly language. *arXiv preprint arXiv:1707.03429*.
- [6] MCKAY, D. C., ALEXANDER, T., BELLO, L., BIERCUK, M. J., BISHOP, L., CHEN, J., ... & GOMEZ, J. (2018). Qiskit backend specifications for OpenQASM and OpenPulse experiments. *arXiv preprint arXiv:1809.03452*.



Ciências Exatas e da Terra

Síntese de BODIPY's fosforilados para aplicação como sensores moleculares.

Bruno da S. Marques (IC)*, Luana A. Machado (PG), Leandro F.

Pedrosa (PQ), Marcos C. de Souza (PQ).

Instituto de Química / Departamento de Química Orgânica / GPOP

INTRODUÇÃO:

Cromóforos do tipo BODIPY têm atraído muita atenção por conta de suas características fotofísicas e fotoquímicas próprias, que incluem absorção e emissão fortes, próximo a 500 nm, alto coeficiente de absorção molecular, tempo de vida relativamente longo no estado excitado e excelente fotoestabilidade. Propomos a introdução de grupos fosfonato (**1a-b**) e fosforamidato (**2a-d**) ao núcleo BODIPY (**Figura 1**), para obtenção de uma nova série de cromóforos para aplicação como sensores moleculares.^{1,2,3}

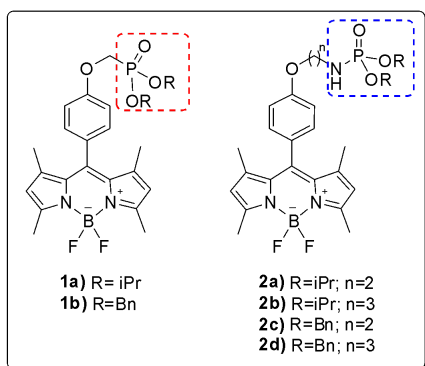


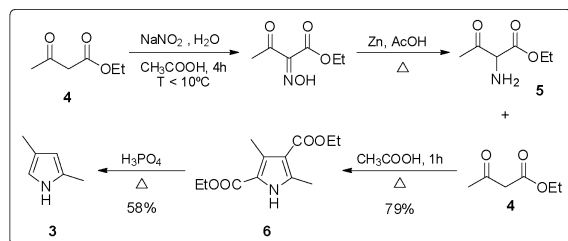
Figura 1: BODIPYs fosfonato (**1a-b**) e fosforamidato (**2a-d**).

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Para início do trabalho foi necessário à obtenção do intermediário 2,4-dimetilpirrol (**3**). Este derivado pirrólico encontra-se disponível comercialmente, mas foi facilmente sintetizado a partir da reação de condensação do acetoacetato de etila (**4**) com 2-amino-acetoacetato de etila (**5**), gerado *in situ* a partir da reação do acetatoacetato de etila com nitrito de sódio em ácido acético, seguido da redução com zinco em pó, como apresentado no **Esquema 1**. Obteve-se o

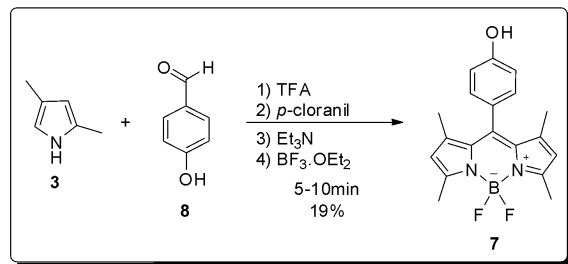
3,5-dimetil-1H-pirrol-2,4-dicarboxilato de dietila (**6**) com 79% de

rendimento como sólido levemente amarelado que foi hidrolisado e descarboxilado em H_3PO_4 para obtenção do 2,4-dimetilpirrol (**3**) como um líquido levemente amarelado com 58% de rendimento.



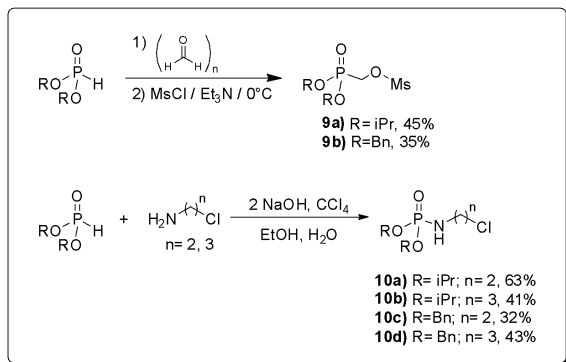
Esquema 1: Rota para síntese do 2,4-dimetil-pirrol (**3**).

O BODIPY **7** foi preparado por condensação catalisada por ácido do 2,4-dimetilpirrol (**3**) com *p*-hidroxibenzaldeído (**8**) gerando o ligante dipirrometano, sendo oxidado com *p*-cloranil e complexado com $BF_3 \cdot OEt_2$ numa reação *one-pot*, sem solvente, via mecanoquímica⁴ realizada numa simples moagem dos reagentes manualmente em um gral e pistilo em condições condizentes com a química verde, conforme o **Esquema 2**. Obteve-se o BODIPY **7** com 19% de rendimento após coluna cromatográfica, como um sólido vermelho, com forte fluorescência em solventes orgânicos.



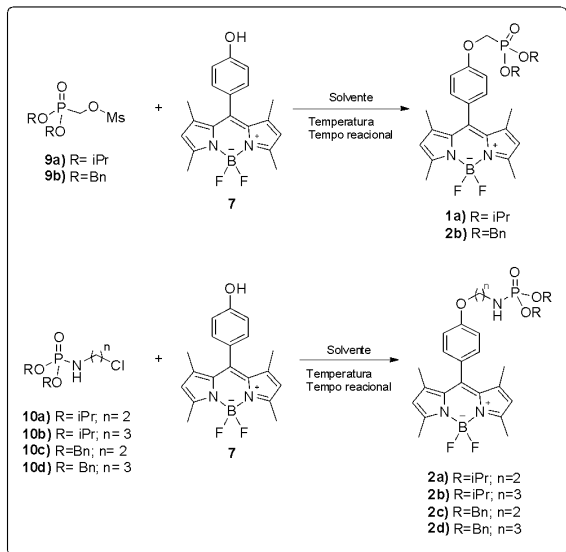
Esquema 2: Rota para síntese do BODIPY (**7**).

Na sequência, foram obtidos os fosfonatos (**9a,b**) em 45% e 35% de rendimento, respectivamente, e os fosforamidatos (**10a-d**) em 63%, 41%, 32% e 43% de rendimento, respectivamente, seguindo metodologia amplamente utilizada no nosso grupo^{6,7} (**Esquema 3**).



Esquema 3: Síntese dos intermediários fosfonato (**9a-b**) e fosforamidato (**10a-d**).

Para a obtenção dos produtos finais desejados das séries (1) e (2) estamos investigando a metodologia mais apropriada (solvente, temperatura e tempo reacional) para a substituição nucleofílica ($\text{S}_\text{N}2$) entre o nucleófilo BODIPY (7) e os fosfonatos (9) e fosforamidatos (10) selecionados (**Esquema 4**).



Esquema 4: Rota para síntese dos BODIPY's fosforilados (**1a-b**) e (**2a-d**).

CONCLUSÕES:

Todos os intermediários desejados para o projeto foram obtidos satisfatoriamente, conforme metodologia já explorada pelo grupo, e caracterizados por RMN ^1H , ^{19}F e ^{31}P . Por se tratarem de produtos inéditos, as condições reacionais para a síntese dos derivados (**1a-b**) e (**2a-d**) estão sendo estudadas pelo nosso grupo.

Agradecimentos:

CNPq, FAPERJ, UFF.

¹ Khan, T. K., Broring, M., Mathur, S., Ravikanth, M., *Coord. Chem. Rev.*, **2013**, 257, 2348.

² Wang, J. J., Lu, Y., McGoldrick, N., Zhang, C., Yang, W., Zhao, J. and Draper, S. M., *J. Mater. Chem. C*, Advance Article, **2016**.

³ Sabatini, R. P., Lindley, B., McCormick, T. M., Lazarides, T., Brennessel, W. W., McCamant, D. W., e Eisenberg, R., *J. Phys. Chem. B*, **2016**, 120 (3), pp 527-534.

⁴ M. Shah, K. Thangaraj, M. Soong, L. Wolford, J. Boye, I. Politzer and T. Pavlopoulos, *Het. Chem.* **1990**, 1 (5), 389

⁵ L. Jameson and S. Dzyuba, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, 9, 786.

⁶ Souza, M. C.; Macedo, W. P.; Torres, T. S.; Pedrosa, L. F. e Alt, H. G., *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, **2006**, 181 (8), 1885.

⁷ Souza, M. C. de, Pedrosa, L. F., Faustino, M. A. F., Neves, M. G. P. M. S., Silva, A. M. S., Tomé, A. C., Ferreira V. F. and Cavaleiro, J. A. S., *Aust. J. Chem.*, **2011**, 64, 939.



Grande área do conhecimento: Ciências Exatas e da Terra

Título do Projeto: Conceitos de Convergência e Lei dos Grandes Números

Autores: Mateus Garcia Sant'Anna (aluno de IC) e Marina Sequeiros Dias de Freitas (Orientadora)

Departamento de Matemática – Instituto de Ciências Exatas- Câmpus Atarrado

INTRODUÇÃO:

Considere um experimento básico com a variável aleatória (VA) X representando o valor de um característico numérico do resultado. Suponha que o experimento seja repetido n vezes (n grande), de tal maneira que as realizações sejam independentes.

Suponha ainda que depois de cada "ensaio" do experimento registre-se o valor do característico numérico do resultado; chame este valor um observado. Esses n observados formam uma amostra aleatória da VA X .

Se X é uma VA com média μ e variância σ^2 e obtemos uma amostra aleatória X_1, \dots, X_n de X , então

$$E\bar{X} = E\left(\frac{1}{n}\sum_{i=1}^n X_i\right) = \frac{1}{n}E\left(\sum_{i=1}^n X_i\right) = \frac{1}{n}EX_1 = \mu$$

$$\begin{aligned} \text{Var}\bar{X} &= \text{Var}\left(\frac{1}{n}\sum_{i=1}^n X_i\right) = \frac{1}{n^2}\text{Var}\left(\sum_{i=1}^n X_i\right) \\ &= \frac{1}{n^2}n\text{Var}X_1 = \frac{\sigma^2}{n} \end{aligned}$$

Ou seja, a média amostral é um estimador não viesado e consistente da média populacional μ . Por sua vez, a Lei dos Grandes Números afirma que a média aritmética dos n valores observados é aproximadamente igual a EX quando n é grande; de fato, ela afirma que esta média aritmética das observações converge, em certo sentido, para a média EX , quando n tende ao infinito. Logo, a Lei dos Grandes Números diz que:

$$\frac{X_1 + \dots + X_n}{n} \rightarrow EX_1$$

A pergunta que devemos responder é: de que tipo é a convergência afirmada pela Lei dos Grandes Números? Existem dois tipos de convergência a considerar: convergência em

probabilidade e convergência quase certa. A primeira fornece a Lei Fraca dos Grandes Números e a segunda, a Lei Forte dos Grandes Números.

RESULTADOS E DISCUSSÕES:

Uma sequência de VAs X_1, \dots, X_n converge em probabilidade para uma VA X se, para cada $\epsilon > 0$,

$$\lim_{n \rightarrow \infty} P(|X_n - X| \geq \epsilon) = 0$$

ou

$$\lim_{n \rightarrow \infty} P(|X_n - X| < \epsilon) = 1$$

Uma sequência de VAs X_1, \dots, X_n converge quase certamente para uma VA X se, para cada $\epsilon > 0$,

$$P\left(\lim_{n \rightarrow \infty} |X_n - X| < \epsilon\right) = 1$$

Para entender essas convergências, estudamos alguns exemplos de sequências de VAs que convergem em probabilidade mas não quase certamente e mostramos que convergência quase certa implica em convergência em probabilidade. Por essa razão, a convergência em probabilidade é dita mais fraca que a convergência quase certa. Enunciamos a Lei Fraca dos Grandes Números e Lei Forte dos Grandes Números, que recebem esses nomes conforme o tipo de convergência adotada.

Pela Lei Fraca dos Grandes Números, se X_1, \dots, X_n são VAs independentes e identicamente distribuídas (iid) com $EX_1 = \mu$ e $\text{Var}X_1 = \sigma^2 < \infty$ então para cada $\epsilon > 0$,

$$\lim_{n \rightarrow \infty} P(|\bar{X}_n - \mu| < \epsilon) = 1$$

Ou seja a média aritmética converge em probabilidade para μ .

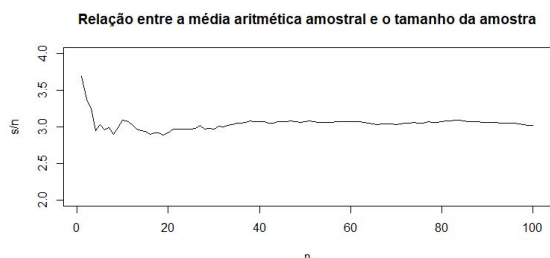
Pela Lei Forte dos Grandes Números,

$$P\left(\lim_{n \rightarrow \infty} |\bar{X}_n - \mu| < \epsilon\right) = 1$$

Ou seja a média aritmética converge quase certamente para μ .

Como exemplo de aplicação da Lei Fraca mostramos a consistência de s^2 e de s . Mostramos que a variância amostral converge para variância populacional em probabilidade e o desvio padrão amostral converge em probabilidade para o desvio padrão populacional, sendo portanto estimadores consistentes para a variância e desvio padrão populacional.

Como aplicação da Lei dos Grandes Números, realizamos uma simulação de uma situação em que se busca avaliar o peso médio de bebês recém nascidos saudáveis. Para isso, simulamos o peso de bebês como variáveis aleatórias normais com média 3kg e desvio padrão de 0,5 kg. Assim, geramos amostras de tamanhos variando de 1 a 100 e calculamos a média aritmética para cada amostra gerada. Em seguida, construímos o gráfico da média aritmética em função do tamanho da amostra. Notamos que no início se verifica maiores flutuações na média, mas conforme o tamanho da amostra aumenta, seguindo a Lei dos Grandes Números, a média amostral se aproxima do peso médio real dos bebês recém nascidos, conforme ilustrado na figura a seguir.



CONCLUSÕES:

A Lei dos Grandes Números é um resultado muito importante da Estatística e tem aplicações em inúmeras áreas, como por exemplo em Finanças, Física, Medicina entre outras. A Lei afirma que a média amostral converge para média populacional e dependendo do tipo de

convergência recebe o nome de Lei Fraca ou Lei Forte dos Grandes Números. O estudo de convergência em probabilidade e convergência quase certa nos mostra que a convergência quase certa implica em convergência em probabilidade, mas o inverso não é verdade. Por essa razão, a convergência em probabilidade é dita ser uma convergência fraca e a convergência quase certa uma convergência forte e isso é o que difere nas Leis Fraca e Forte dos Grandes Números.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

BOLFARINE, H.; SANDOVAL, M. *Introdução à Inferência Estatística*. Sociedade Brasileira de Matemática, 2001.

CASELLA, G.; BERGER, R. L. *Statistical Inference*. 2nd Edition. Thomson Learning, , 2002.

DEGROOT, Morris H.; SCHERVISH, Mark J. *Probability and statistics*. 3rd.ed. Boston: Addison-Wesley Pub., 2002.

ROSS, S. *Probability and Statistics for Engineers and Scientists*. 4th Edition. Elsevier, 2009.





Construção de um nanocarreador baseado em nanopartículas de prata e carbóxi-pilar[5]areno para o tratamento da tuberculose

Vinicius G. C. Madriaga (IC), Tamires S. Fernandes (PG), Isabela A. A. Bessa (IC), Vanessa Nascimento (PQ), Célia M. Ronconi (PQ)

Laboratório de Materiais Multifuncionais e nanotecnologia (LMMN)/
Departamento de Química Inorgânica/ Instituto de Química/
Campus Valonguinho.

INTRODUÇÃO:

A tuberculose é uma doença infecto-contagiosa causada pela bactéria da espécie *Mycobacterium Tuberculosis*, que pode acometer vários órgãos, atingindo principalmente o pulmão. O tratamento desta doença ocorre através da combinação de vários fármacos, como por exemplo, a rifampicina, o etambutol, a isoniazida, dentre outros. A maior parte destes fármacos pode acarretar em reações adversas desde náuseas e tontura até possíveis perda de sensibilidade e lesões hepáticas.¹ Com o objetivo de amenizar tais reações, os sistemas de transporte de fármacos oferecem uma nova abordagem onde a liberação do fármaco é localizada e controlada, afetando o patógeno e evitando a destruição de células saudáveis.² Este trabalho tem como objetivo a construção de um sistema de transporte de fármacos para isoniazida (INH), baseado em nanopartículas de prata, que possuem atividade antibacteriana, funcionalizadas com carboxipilar[5]areno (CP[5]A), um macrociclo rígido e estável, que seja capaz liberar o fármaco através da mudança de pH do meio.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

A síntese do CP[5]A e das nanopartículas de prata funcionalizadas com CP[5]A (Ag-CP[5]A) foram realizadas conforme um método da literatura modificado³ (Figura 1). As nanopartículas foram sintetizadas em duas concentrações de CP[5]A (0,1 e 0,5 mM) a fim de comparar o efeito desta concentração na síntese. Foi observado que imediatamente após a síntese a solução se tornou amarelada, o que

é característico na síntese de nanopartículas de prata.³

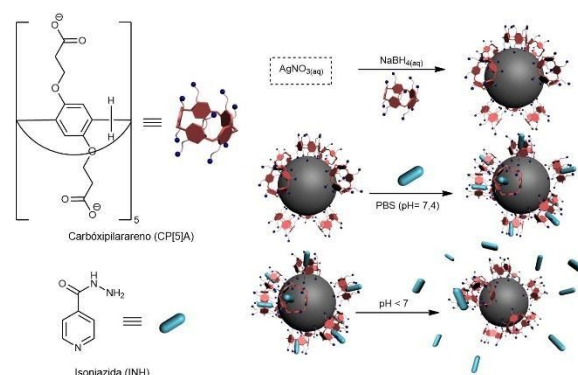


Figura 1 – Esquema da síntese das Ag-Cp[5]A

Os espectros na região de UV-Visível (Figura 2a e 2b), mostram que a banda plasmônica característica de nanopartículas de prata aparece na região de 419 nm. Observa-se um deslocamento das bandas dos materiais sintetizados em diferentes concentrações, o que sugere que a concentração do CP[5]A pode estar correlacionado ao tamanho destas nanopartículas.³

Os espectros da amostra sintetizada com a concentração de 0,1mM de CP[5]A foram acompanhados ao longo do tempo (Figura 2b) a fim de avaliar a estabilidade em meio aquoso. Ao longo do tempo, se observa que as bandas aumentam sua absorvância, o que mostra que as nanopartículas estão sendo formadas ao longo do tempo, porém seu tamanho não é alterado, além de manter a sua estabilidade em meio aquoso.

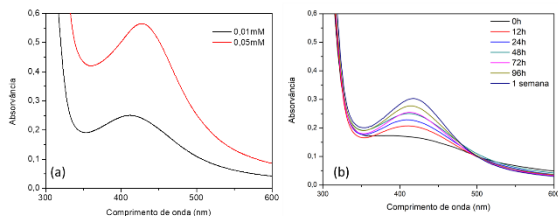


Figura 2 - Espectros de UV-Vis das Ag-CP[5]A nas concentrações 0,1 e 0,5mM de CP[5]A (a) e estudo de estabilidade ao longo do tempo (b).

Paralelamente, foram realizados estudos de interação entre a isoniazida e o CP[5]A, a fim de avaliar se o sistema é capaz de interagir adequadamente com o fármaco para que ele se torne viável. A Figura 3 mostra os espectros de ¹H-RMN da mistura CP[5]A:INH em diferentes concentrações. Os dados mostram que os sinais presentes em 8,77 e 7,78 ppm no espectro do CP[5]A sofrem um deslocamento quando a proporção entre as duas moléculas na mistura é alterada. Isto ocorre devido à interação supramolecular entre o fármaco e o macrociclo, formando um complexo de inclusão e modificando o ambiente químico dos hidrogênios presentes no anel aromático (que tiveram seus sinais deslocados).

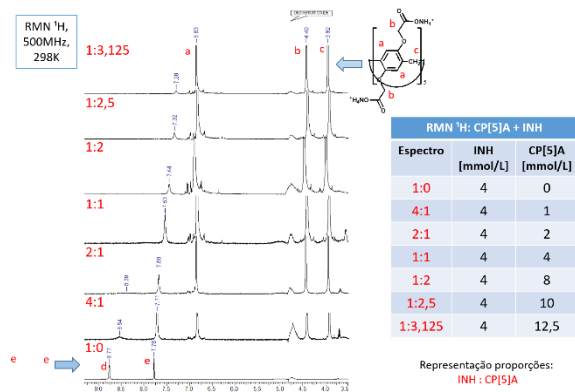


Figura 3 – Espectros de ¹H-RMN da mistura CP[5]A:INH em diferentes proporções

A fim de avaliar esta interação a partir de um parâmetro quantitativo foi realizada a análise de titulação calorimétrica isotérmica (Figura 4). O gráfico apresentado mostra que há um interação de caráter exotérmico entre o CP[5]A e a INH. Além disso, a constante de formação obtida para o complexo de inclusão ($K = 378 \text{ M}^{-1}$) e o perfil da curva de titulação mostram que a interação entre estes dois compostos é fraca, o que pode facilitar a liberação controlada do sistema.

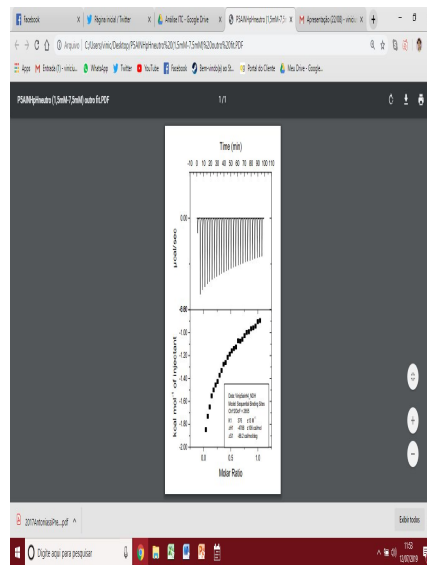


Figura 4 – Análise de titulação calorimétrica da amostra CP[5]A (2mM) e INH (5mM)

CONCLUSÕES:

O nanocarreador apresentado neste projeto foi sintetizado e teve a sua estabilidade em meio aquoso avaliada. Além disso, foi possível demonstrar a interação entre o macrociclo e o fármaco, que é essencial para a construção deste sistema. Como perspectivas deste projeto, estão a caracterização das nanopartículas funcionalizadas por outras técnicas (potencial Zeta, raio hidrodinâmico, microscopia eletrônica de transmissão) e o carregamento e a avaliação da liberação controlada do sistema carregado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- ¹Hwang, A. et al. *Small*, **2015**, 11, 38, 5066–5078
- ²Fernandes, T. et al. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2019**, DOI: 10.21577/0103-5053.20190164
- ³Yao, Y. et al. *Chem. Commun*, **2014**, 50, 869-871

Agradecimentos:

UFF, CAPES, CNPq, FAPERJ, LAMATE, LMMN.



Ciências Exatas e da Terra

Estudos da interação de um complexo de inclusão supramolecular formado entre o íon amônio pilar[5]areno e a isoniazida para o tratamento da tuberculose

Isabela A. A. Bessa (IC), Tamires S. Fernandes (PG), Vinicius G. C. Madriaga (IC),
Vanessa Nascimento (PQ), Célia M. Ronconi (PQ)

Instituto de Química/ Departamento de Química Inorgânica/ Laboratório de Materiais Multifuncionais e Nanotecnologia

INTRODUÇÃO:

Pilar[n]arenos são macrociclos sintetizados pela primeira vez em 2008 pelo grupo do pesquisador T. Ogoshi¹. Sua estrutura simétrica é formada por n (n=5,6,7) grupos fenil ligados por pontes metilênicas, apresenta fácil funcionalização e contém uma cavidade rica em elétrons, que permite a formação de complexos supramoleculares de inclusão, atuando como hospedeiro para diversas moléculas². Além disso, essa nova classe de moléculas pode ser incorporada em nanopartículas que atuam como carreadores de fármacos³. Entender como a molécula é incorporada pelo macrociclo permite explorar o sistema de forma precisa a fim de liberar a molécula com o estímulo correto⁴. Dessa forma, o presente trabalho tem como objetivo avaliar as interações, em água, entre um fármaco para o tratamento da tuberculose – isoniazida – e o amônio pilar[5]areno (AP[5]A).

RESULTADOS E DISCUSSÕES:

O AP[5]A foi sintetizado de acordo com a literatura com modificações³. A estrutura do composto foi confirmada a partir da espectroscopia de RMN de ¹H (figura 1).

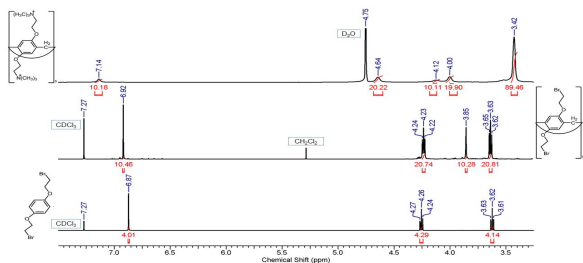


Figura 1: Espectro de RMN de ¹H dos precursores e do macrociclo AP[5]A.

O espectro de RMN de ¹H de uma mistura equimolar de AP[5]A e isoniazida (figura 2)

mostrou um pequeno deslocamento dos picos (Δδ=0,10 ppm) do anel piridínico da isoniazida para alto campo, um forte indicício de que este fármaco, na verdade, está interagindo fracamente com os grupos funcionais amônio do macrociclo.

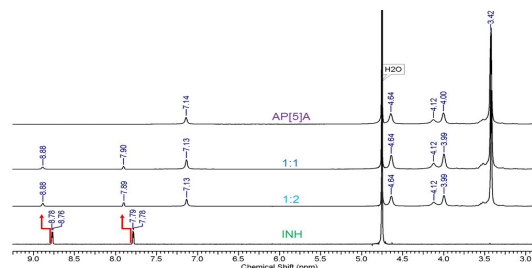


Figura 2: Espectro de ¹H RMN dos compostos: AP[5]A 10 mM, AP[5]A 10mM and INH 10 mM, AP[5]A 10 mM and INH 10mM, e INH 10 mM, respectivamente (500MHz, 25°C).

Uma titulação isotérmica calorimétrica desses compostos foi realizada para determinar tanto os parâmetros termodinâmicos dessa interação em água quanto a razão molar (figura 3). Com a análise preliminar percebeu-se que o complexo se dá a partir de duas moléculas de isoniazida para uma molécula de AP[5]A, sendo que a segunda interação acontece de forma endotérmica. Os dados estão dispostos na tabela 1.

Tabela 1: Dados obtidos na análise de ITC. Modelo: sequential binding sites.

| | K (M ⁻¹) | ΔH (cal/mol) | ΔS (cal/mol.deg) |
|-----|------------------------------|-----------------|---------------------|
| 1:1 | (8,11+3.30) x10 ³ | -19,07+3,63 | 17,8 |
| 1:2 | 99,8+55 | 495,5+219 | 10,8 |

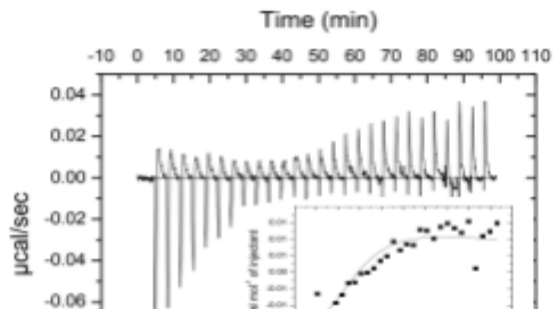


Figura 3: Titulação isotérmica calorimétrica de AP[5]A (0,375 mM) com INH (7,5 Mm) em pH=7 a 25°C.

A titulação por espectrometria de UV-vis foi realizada em duas temperaturas diferentes (figura 4), considerando o dado de interação endotérmica previsto pela análise de ITC. Nas duas temperaturas, percebe-se a presença de um ponto isobéptico em 282 nm (25°C) e 285 nm (37°C), confirmando a interação entre as duas espécies.

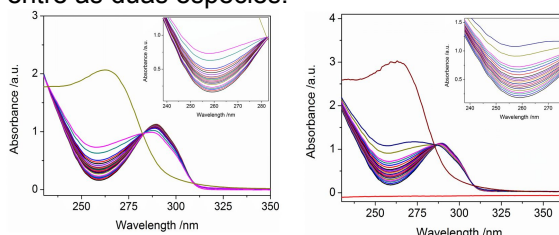


Figura 4: Titulação de UV-vis de uma solução de 0,075mM de AP[5]A com 0,75mM de INH em pH=7 a 25 e 37°C, respectivamente.

Cálculos teóricos⁵ serão realizados para confirmar a interação entre o amônio pilar[5]areno e a isoniazida.

CONCLUSÕES:

Neste trabalho foi sintetizado o amônio pilar[5]areno (AP[5]A) e realizados estudos inéditos de interação, por diferentes técnicas, entre este composto e um fármaco usado no tratamento da tuberculose (isoniazida). Os estudos mostraram uma interação na proporção de 2:1 (isoniazida e AP[5]A) com uma constante de interação de $8,11 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$. Serão realizados cálculos teóricos da interação e posteriormente pretende-se ancorar o complexo em nanopartículas de prata.

Referências Bibliográficas:

[1] T. Ogoshi, S. Kanai, S. Fujinami, T. Yamagishi, Y. Nakamoto, J. Am. Chem. Soc. 130, 5022 (2008).

[2] J. Murray, K. Kim, T. Ogoshi, W. Yao, Gibb, B. C. Chem. Soc. Rev. 46, 2479 (2017)

[3] T. S. Fernandes, E. C. S. Santos, V. G. C. Madriaga, I. A. A. Bessa, V. Nascimento, F. Garcia, C. M. Ronconi. J. Braz. Chem. Soc. (2019) doi: [10.21577/0103-5053.20190164](https://doi.org/10.21577/0103-5053.20190164).

[4] Y. Ma, X. Ji, F., X. Chi, C. Han, J. He, Z. Abliz, W. Chena, F. Huang, Chem. Commun. 47, 12340 (2011).

[5] O. V. de Oliveira, G. C. Costa, L. Costa, J. Phys. Chem. B 122, 12107 (2018).

Agradecimentos:

CAPES, PPGQ-UFF, CNPq, FAPERJ, LAME, LAMA TE, LAREMN





Grande área do conhecimento: Ciências Exatas e da Terra
Título do Projeto: O Limite Inferior de Rao-Cramér para
Estimadores de Máxima Verossimilhança
Aluno(a): Mariella Ananias Bogoni
Orientador(a): Alan Prata de Paula
Departamento de Matemática – Instituto de Ciências Exatas -
PUVR

INTRODUÇÃO:

Em praticamente todos os problemas de inferência nos deparamos com uma distribuição onde há um ou mais parâmetros desconhecidos e que precisam ser estimados. Sendo assim, é muito importante encontrar métodos que forneçam bons estimadores para o problema.

Neste trabalho, abordaremos o Método de Máxima Verossimilhança que encontra os estimadores maximizando a função densidade de probabilidade de uma amostra da distribuição. Esses estimadores possuem boas propriedades como consistência e eficiência. Além disso, os Estimadores de Máxima Verossimilhança possuem assintoticamente variância mínima, garantido pelo Limite Inferior de Rao-Cramér.

Outra grande vantagem é que os Estimadores de Máxima Verossimilhança tem assintoticamente distribuição Normal, viabilizando a construção de Intervalos de Confiança e Teste de Hipóteses de maneira simples e natural.

RESULTADOS E DISCUSSÕES:

Suponha X_1, \dots, X_n uma amostra aleatória iid com função densidade de probabilidade $f(x; \theta)$, onde θ é um parâmetro desconhecido. Para estimar o parâmetro utilizamos a função distribuição de probabilidade conjunta

$$L(\theta) = \prod_{i=1}^n f(x_i; \theta).$$

A função acima é chamada Função de Verossimilhança. O parâmetro que maximiza a função de verossimilhança será o estimador de máxima verossimilhança. A justificativa teórica para esta abordagem é que sendo θ_0 o valor real de θ então

$$\lim_{n \rightarrow \infty} P(L(\theta_0) > L(\theta)) = 1 \forall \theta \neq \theta_0.$$

Isso significa que a função de verossimilhança em θ_0 está sempre acima da função em θ , sendo assim, ao buscar um estimador seria natural considerar o que maximiza a função de verossimilhança. Na maioria das vezes, é conveniente tomarmos o log da função de verossimilhança

$$l(\theta) = \log L(\theta) = \sum_{i=1}^n \log f(x_i; \theta),$$

pois neste caso se maximiza a soma acima ao invés do produto em $L(\theta)$.

O máximo é obtido pela equação de estimação

$$\frac{\partial l(\theta)}{\partial \theta} = 0,$$

nem sempre possui solução analítica, sendo necessário recorrer a métodos computacionais para a aproximação.

A primeira propriedade desses estimadores é a consistência. Sendo θ_0 o valor real de θ , então a equação de verossimilhança acima tem solução $\hat{\theta}$ de modo que $\hat{\theta} \rightarrow \theta_0$ em probabilidade.

Uma vez caracterizado o método de estimação, estudamos as formas de inferência para o parâmetro. Chamamos de Informação de Fisher

a variância da variável aleatória $\frac{\partial \log f(x; \theta)}{\partial \theta}$, ou seja,

$$I(\theta) = \text{Var} \left(\frac{\partial \log f(x; \theta)}{\partial \theta} \right)$$

A partir disso, provamos um dos resultados fundamentais, o Limite Inferior de Rao-Cramér.

Este resultado afirma que, sob certas condições de regularidade, dado uma estatística $Y = \mu(X_1, \dots, X_n)$ com valor esperado $E(Y) = k(\theta)$ vale que

$$\text{Var}(Y) \geq \frac{[k'(\theta)]^2}{nI(\theta)}$$

Outro resultado importante é que os estimadores de máxima verossimilhança tem assintoticamente distribuição Normal com variância dada pela Informação de Fisher, ou seja,

$$\sqrt{n}(\hat{\theta} - \theta) \rightarrow N\left(0, \frac{1}{I(\theta)}\right)$$

em distribuição.

Desse modo, os estimadores de máxima verossimilhança se tornam assintoticamente eficientes e como são consistentes, o intervalo de confiança para θ de nível α é

$$\left[-z_{\alpha/2} \frac{1}{\sqrt{I(\theta_0)}}; +z_{\alpha/2} \frac{1}{\sqrt{I(\theta_0)}} \theta \right]$$

Para Teste de Hipóteses envolvendo θ podemos utilizar três abordagens. Em todos os casos o interesse é testar

$$H_0: \theta = \theta_0 \text{ vs } H_1: \theta \neq \theta_0.$$

O Teste da Razão de Verossimilhança se baseia na razão de verossimilhança dada por

$$\Delta = \frac{L(\theta_0)}{L(\hat{\theta})}$$

e a estatística de teste é $-2 \log \Delta$, que tem distribuição Qui-Quadrado sob H_0 .

O Teste de Wald leva em consideração a distribuição assintótica de $\hat{\theta}$, e tem como estatística

$$\chi^2_W = \sqrt{nI(\hat{\theta})}(\hat{\theta} - \theta_0)^2,$$

que também tem distribuição Qui-Quadrado sob H_0 , devido à distribuição assintótica do estimador. Por fim, temos o Teste Score que

não utiliza informações sobre o estimador e tem como estatística

$$\chi^2_R = \left(\frac{l'(\theta_0)}{\sqrt{I(\theta_0)}} \right)^2,$$

também com distribuição Qui-Quadrado.

Vale observar que os três testes são eficientes e assintoticamente equivalentes e a escolha dentre eles depende do problema considerado.

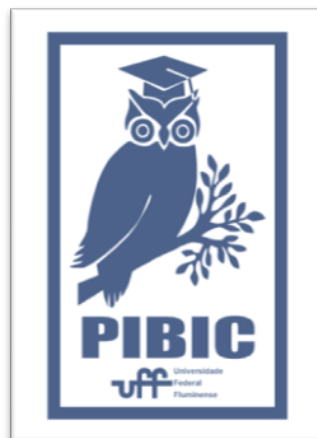
Como aplicação, criamos um modelo de Regressão Logística para problemas de risco de crédito, aplicando o Método de Máxima Verossimilhança para a estimação dos parâmetros. O objetivo do modelo era prever a chance de inadimplência de um indivíduo.

CONCLUSÕES:

O Método de Máxima Verossimilhança é poderoso em seu processo de estimação, pois produz estimadores com excelentes propriedades. Seus estimadores são assintoticamente eficientes e possuem assintoticamente distribuição Normal, o que viabiliza de maneira simples os procedimentos de inferência.

BIBLIOGRAFIA:

- Hogg, Robert V., McKean, Joseph W., Craig, Allen T., *Introduction to Mathematical Statistics*, Pearson, 7ª edição, 2013.
 Bolfarine, H., Sandoval, M. C., *Introdução à Inferência Estatística*, SBM, 2ª edição, 2010.
 Lehmann, E.L., *Elements of Large-Sample Theory*, Springer, 1998.





Grande área do conhecimento: Ciências Exatas e da Terra

Título do Projeto: Análise dos parâmetros da Máquina de Vetores Suporte em problemas de classificação

Autores: Lucas França Ferreira Ignacio (aluno de IC) e Marina Sequeiros Dias de Freitas (Orientadora)

Departamento de Matemática – Instituto de Ciências Exatas- Câmpus Aterrado

INTRODUÇÃO:

Neste trabalho estudamos o método de aprendizagem supervisionada denominado Máquina de Vetores Suporte (SVM) e testamos seu desempenho em problemas de classificação. Fizemos um estudo com relação aos parâmetros do modelo que precisam ser ajustados e a dependência do método com relação a esses parâmetros. Além disso, comparamos o poder preditivo do método com o de outros modelos tradicionais, como a Árvore de Regressão e Classificação (CART) e a regressão logística, aplicando o método a diferentes conjuntos de dados. Para realizar este estudo utilizamos a linguagem de programação Python.

Considere o seguinte conjunto de dados de treino $(x_1, y_1), \dots, (x_m, y_m)$, $x_i \in H$ (espaço vetorial com produto interno), $y_i \in \pm 1$. Queremos encontrar uma função decisão $f_{w,b}(x) = \text{sgn}(\langle w, x \rangle + b)$ satisfazendo $f_{w,b}(x_i) = y_i$.

O objetivo da SVM é obter um hiperplano que separe os pontos de modo que o maior número de pontos de uma mesma classe fique do mesmo lado, ao mesmo tempo em que a margem de separação seja maximizada, ou seja, a menor distância de uma classe a um hiperplano deve ser maximizada. Corte e Vapnik (1995) propuseram uma formulação que permite a possibilidade de ocorrerem alguns erros de classificação. Isso foi possível com a introdução de variáveis de folga ξ_i . Com isso, o erro de classificação diminui e permite-se um equilíbrio entre a topologia da SVM (risco estrutural) e o erro de treinamento (risco empírico). Esse hiperplano recebe o nome de hiperplano com margem suave.

Assim, temos o seguinte problema de otimização:

$$\begin{aligned} & \underset{w \in \mathcal{H}, \xi \in \mathbb{R}^m}{\text{minimizar}} && \frac{1}{2} \|w\|^2 + C \sum_{i=1}^m \xi_i \\ & \text{sujeito a} && \begin{cases} \xi_i \geq 0, & i = 1, \dots, m, \\ y_i(\langle x_i, w \rangle + b) \geq 1 - \xi_i, & i = 1, \dots, m. \end{cases} \end{aligned}$$

O problema é reescrito na sua forma dual e utilizamos o lagrangiano obtendo o seguinte vetor solução

$$w = \sum_{i=1}^m \alpha_i y_i x_i$$

O qual pode ser completamente descrito como uma combinação linear dos dados de treino x_i . Os valores α_i para os quais se tem $\alpha_i > 0$ são chamados de vetores suporte (SV) e eles são os valores que estão justamente na margem e todos os dados restantes são irrelevantes. Observe ainda que w é único devido a convexidade estrita do problema primal.

Para calcular b , usamos as condições de Karush-Kuhn-Tucker (KKT).

Para resolução de problemas não-lineares são introduzidas funções que mapeiam o conjunto de treinamento em um espaço linearmente separável por meio de funções núcleo.

Uma função núcleo é uma função K tal que para todo $x, y \in X$ tem-se $K(x, y) = \langle \varphi(x), \varphi(y) \rangle$ onde φ representa o mapeamento de X para um (produto interno) espaço característico F .

O problema dual de otimização é o seguinte:

$$\begin{aligned} & \underset{\alpha \in \mathbb{R}^m}{\text{maximizar}} && \sum_{i=1}^m \alpha_i - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^m \alpha_i \alpha_j y_i y_j K(x_i, x_j), \\ & \text{sujeito a} && \begin{cases} 0 \leq \alpha_i \leq C, & i = 1, \dots, m, \\ \sum_{i=1}^m \alpha_i y_i = 0. \end{cases} \end{aligned}$$

Assim,

$$w = \sum_{i=1}^m \alpha_i y_i \Phi(x_i) \text{ e } f(x) = \text{sgn} \left(\sum_{i=1}^m \alpha_i y_i k(x_i, x) + b \right)$$

Exemplos de funções núcleo:

- Polinomial:

$$K(x, y) = (\langle x, y \rangle + 1)^d.$$

- Base radial gaussiano:

$$K(x, y) = \exp\left(-\frac{1}{2\sigma^2} \|x - y\|^2\right)$$

RESULTADOS E DISCUSSÕES:

Geramos dois conjuntos de dados de tamanho 100 e com as características: dimensão (dim), número de classes (n_classes), número de características informativas (n_informative), número de características redundantes (n_redundant), número de características que são combinação linear das outras (n_repeated) e a fração de amostras cuja classe é trocada aleatoriamente (flip_y), este último parâmetro introduz ruído nos rótulos quanto maior for seu valor (default=0.01).

Dados 1: dim=2, n_informative=2, n_classes=3, flip_y=0.05, n_redundant=0, n_repeated=0;

Dados 2: dim=5, n_informative=2, n_classes=4, flip_y=0.07, n_redundant=2, n_repeated=1;

Experimento 1: Análise da constante de regularização C

A constante C controla o peso do número de erros, que é limitado pelo somatório das variáveis de folga e do tamanho da margem. Para cada conjunto de dados gerados, tomamos um valor diferente para C e calculamos a taxa de acertos e a fração de vetores suporte (SV). Consideramos os núcleos gaussiano, polinomial de grau 2 e 3.

Sabemos que valores grandes de C atribuem maior peso ao número de erros, portanto permitindo poucos erros, e menor peso à margem do hiperplano, gerando uma margem pequena. Notamos que valores pequenos de C acarretaram num maior número de SVs, que diminuía conforme C aumentava, como era esperado. Além disso, percebe-se que o valor de C impacta na taxa de acertos. Concluímos que o valor de C é um parâmetro importante a ser ajustado devendo-se fazer uma pesquisa usando validação cruzada para escolha deste valor. Notamos ainda que o uso de núcleo gaussiano e polinomial de grau 3 apresentaram

melhores taxas de acertos na presença de maior quantidade de ruídos nos dados.

Experimento 2: Análise dos parâmetros dos núcleos

Usamos validação cruzada para definição do valor de C e variamos os parâmetros de cada núcleo: σ^2 , para o núcleo gaussiano e o termo independente (coef) para o núcleo polinomial.

Conforme observado, os valores para os parâmetros dos núcleos têm muito efeito sobre a taxa de acertos e definição da margem e por essa razão uma busca usando validação cruzada para escolha desse parâmetro juntamente com o coeficiente C se faz necessária.

Experimento 3: Comparação com outros métodos

Utilizamos os dados 1 e 2 e geramos mais um conjunto de dados denotado por dados 3 (dim=10, n_informative=4, n_classes=4, flip_y=0.09, n_redundant=6); e usamos dois conjuntos de dados reais (Iris: 3 classes e 50 amostras por classe e dimensionalidade 4. Cada classe se refere a um tipo de planta íris e Dígitos: composto por dígitos escritos à mão, 10 classes, dimensionalidade 64 e 1797 amostras). Os resultados obtidos com a SVM (RBF e Poly3 denotam o uso de núcleo gaussiano e polinomial de grau 3, respectivamente) foram comparados com o método CART e regressão logística.

| | RBF | POLY3 | LOGÍSTICA | CART |
|---------|------|-------|-----------|------|
| Dados1 | 0.89 | 0.89 | 0.86 | 0.76 |
| Dados2 | 0.81 | 0.83 | 0.81 | 0.83 |
| Dados3 | 0.66 | 0.64 | 0.40 | 0.50 |
| Iris | 0.99 | 0.99 | 0.99 | 0.97 |
| Dígitos | 0.95 | 0.97 | 0.93 | 0.79 |

Tabela 1: Taxa de acertos para diferentes conjuntos de dados e métodos de classificação

Como pode-se observar o método CART apresenta o pior desempenho, isso ocorre pois nesse método a partição do domínio é feita por retas paralelas aos eixos. A regressão logística apresentou bons resultados, entretanto, o método SVM teve melhor desempenho em todos os casos, tanto usando núcleo gaussiano quanto polinomial. Destaca-se o melhor desempenho do método SVM principalmente na presença de muitos ruídos nos dados. Para

ilustrar como foi feita a separação das classes, exibimos os gráficos para os dados 1.

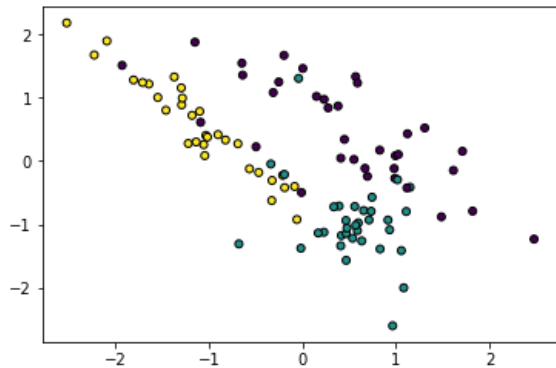


Figura 1. Dados1

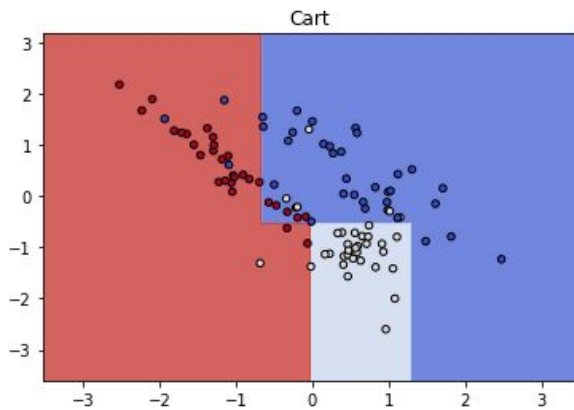


Figura 2. Método CART

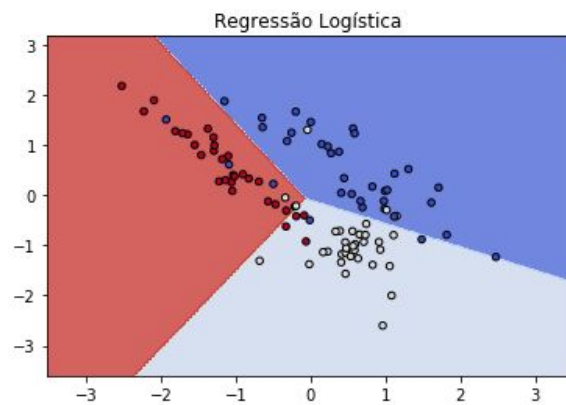


Figura 3: Regressão Logística

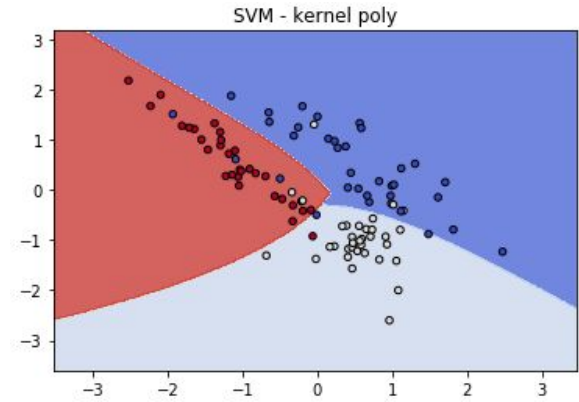


Figura 4: SVM com núcleo polinomial

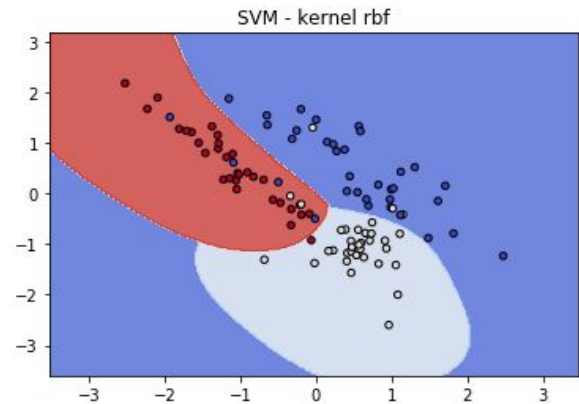


Figura 5. SVM com núcleo gaussiano.

CONCLUSÕES:

A SVM pode ser utilizada como uma técnica de modelagem pois tal técnica facilmente acomoda relações não-lineares entre as variáveis relevantes. Nesta metodologia basta coletar alguns dados rotulados e usar o algoritmo para aprendizado do mapeamento entrada/saída. Um ponto positivo é a robustez em grandes dimensões, possibilitando a aplicação em vetores de características de grandes dimensões. Outro ponto a destacar é a convexidade da função objetivo, uma vez que a aplicação da SVM implica na otimização de uma função quadrática, que possui apenas um mínimo. Ao trabalhar com SVMs, consegue-se ainda uma representação esparsa da solução já que a solução depende apenas de um subconjunto dos dados de entrada referidos como vetores suporte.

Durante o estudo, pode-se analisar o efeito dos parâmetros a serem ajustados e o ótimo desempenho frente a métodos tradicionais em tarefas de classificação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

Cortes, C.; Vapnik, V. (1995), "Support vector networks", *Machine Learning*, 20, 273-297.

Scholkopf, B.; Smola, A. (2002), "*Learning with kernels: Support Vector Machines, Regularization, Optimization, and Beyond*", MIT Press.

Smola, A. J.; Scholkopf, B. (2003), "A Tutorial on Support Vector Regression", *Statistics and Computing* 14, 199-222.





Matemática Aplicada

O Argumento da Dualidade no Método de Elementos Finitos

Franklin da Conceição, Honório Joaquin

Departamento Matemática/ Instituto de Ciências Exatas /UFF

INTRODUÇÃO:

Apresentamos neste trabalho a prova conhecida na literatura especializada em método de elementos finitos como argumento da dualidade devido a Nitsche e Aubin [1,3]. Usamos aqui a notação padrão. Por simplicidade, assumimos que o aberto $\Omega \subset \mathbb{R}^2$, é um domínio poligonal limitado convexo de fronteira $\partial\Omega$. Além disso, $(\cdot, \cdot)_\Omega$ denota o produto interno em $L^2(\Omega)$, munido da norma $\|\cdot\|_{L^2(\Omega)}$, e para $d \in \{1, 2\}$, $H^d(\Omega)$ representam espaços de Hilbert de ordem d . Definimos também o subespaço de $H(\Omega)$ dado por $H_1(\Omega) := \{w \in H^1(\Omega) \mid w = 0 \text{ sobre } \partial\Omega\}$. Indicamos por $\|\cdot\|_{H^d(\Omega)}$ e $|\cdot|_{H^d(\Omega)}$ a norma e a semi-norma nos espaços correspondentes. Denotamos por $\mathcal{h} := \{K\}$ uma partição de Ω em elementos triangulares regulares K , indexada por h que representa sua dimensão característica, i. e., $h := \max_{K \in \mathcal{h}} \tau_h K$ onde $\tau_h K$ indica o diâmetro de K . Com isso, introduzimos o subespaço aproximante

$$V_h(\Omega) := \{w \in H^1(\Omega) \mid w|_K \in P_1(K)\}$$

onde $P_1(K)$ é o espaço de funções polinômiais lineares por partes sobre cada elemento K de \mathcal{h} . Finalizamos esta seção com a colocação do nosso problema modelo na forma que se segue: Dado $f \in L^2(\Omega)$, encontrar $u \in H^1(\Omega)$ tal que

$$(\nabla u, \nabla v)_\Omega = (f, v)_\Omega, \quad \forall v \in H^1(\Omega),$$

RESULTADOS E DISCUSSÕES:

Para aproximar $u \in H^1(\Omega)$ em (1), o método de elementos finitos baseado na formulação clássica de Galerkin considera o seguinte problema aproximado: Dado $f \in L^2(\Omega)$, encontrar $u_h \in V_h(\Omega) \subset H^1(\Omega)$ tal que

$$(\nabla u_h, \nabla v_h)_\Omega = (f, v_h)_\Omega, \quad \forall v_h \in V_h(\Omega). \quad (2)$$

Supondo $u \in H^2(\Omega) \cap H^1(\Omega)$, temos uma estimativa para o erro $e := u - u_h$ do método de elementos finitos medido na norma $H^1(\Omega)$, veja por exemplo [2], dada por

$$\|u - u_h\|_{H^1(\Omega)} \leq Ch |u|_{H^2(\Omega)}, \quad (3)$$

na qual a constante positiva C é independente de h . A estimativa em (3), fornece

$$\|u - u_h\|_{L^2(\Omega)} \leq Ch |u|_{H^2(\Omega)}, \quad (4)$$

que é considerada sub-ótima, pois definindo $\Pi_h u \in V_h$ como sendo a interpolante de u em V_h , da teoreia da aproximação, veja por exemplo [2], temos a seguinte estimativa para o erro de interpolação medido na norma $L^2(\Omega)$

$$\|u - \Pi_h u\|_{L^2(\Omega)} \leq Ch^2 |u|_{H^2(\Omega)}. \quad (5)$$

O argumento da dualidade, objeto deste trabalho, permite recuperar uma estimativa similar à estimativa em (5) para o erro e decorrente do método de elementos finitos medido na norma $L^2(\Omega)$, ou seja, permite obter uma estimativa da forma

$$\|u - u_h\|_{L^2(\Omega)} \leq Ch^2 |u|_{H^2(\Omega)}, \quad (6)$$

conhecida como estimativa ótima. Ressaltamos que sob baixa regularidade, digamos $u \in H^1(\Omega)$, temos como impacto imediato uma redução nas potências de h , conduzindo a

□

$$\|u - \Pi_h u\|_{L^2(\Omega)} \leq Ch |u|_{H^1(\Omega)}$$

e

$$\|u - \Pi_h u\|_{H^1(\Omega)} \leq C |u|_{H^1(\Omega)}. \quad (7)$$

Contudo, é ainda possível mostrar que

$$\lim_{h \rightarrow 0} \|u - \Pi_h u\|_{H^1(\Omega)} = 0,$$

veja [2], pg 134, 135, para detalhes, o que garante a convergência em $H(\Omega)$ até mesmo nesse caso. Como a análise teórica dessa questão encontra-se fora do escopo deste trabalho, apresentamos somente um exemplo numérico convenientemente escolhido para ilustrar tal convergência.

CONCLUSÕES:

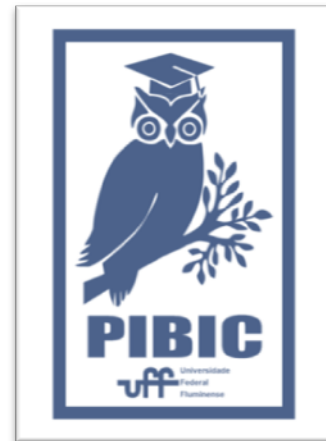
O argumento da dualidade é uma estratégia bastante explorada em análise de elementos finitos considerando problemas elípticos mais gerais, problemas parabólicos, bem como os mais variados esquemas de elementos finitos, o que de certa maneira ressalta sua importância.

REFERÊNCIAS:

- [1] Aubin, J. P. Behavior of the error of the approximate solutions of boundary value problems for linear elliptic operators by Galerkin and finite difference methods. *Ann. Scuola Norm. Sup. Pisa* 21599-637(1967).
- [2] Ciarlet, P.G. The finite element method for elliptic problems. *North-Holland Publishing Co., Amsterdam-New York-Oxford* (1978).
- [3] Nitsche, J.A. Ein Kriterium für die Quasi-Optimalität des Ritzschen Verfahrens. *Numer. Math.* 11346-348 (1968).

Agradecimentos:

Os autores gostariam de expressar seus agradecimentos ao departamento de matemática do instituto de ciências exatas da universidade federal fluminense em Volta Redonda, Rio de Janeiro, pela infraestrutura de apoio concedida para o desenvolvimento deste trabalho.





Grande área do conhecimento: Ciências Exatas e da Terra.

Síntese de híbridos de 1,4-naftoquinona, 1,2,3-triazol e 4-quinolona com perfil antitumoral.

Bruno D. T. de Matos (IC), Amanda R. P. Costa (IC), Fernanda C. S. Boechat (PQ), Maria Cecília B. V. de Souza (PQ) e Pedro N. Batalha (PQ).

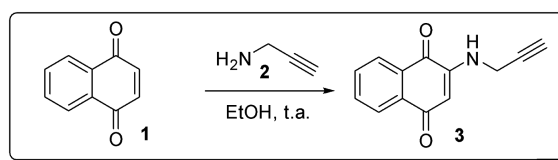
Departamento/Unidade/Laboratório: Instituto de Química, Departamento de Química Orgânica, Campus do Valonguinho. Laboratório de Nucleosídeos, heterociclos e carboidratos (LNHC).

INTRODUÇÃO:

O câncer é uma doença de natureza multifatorial responsável por uma taxa de mortalidade significativa. A quimioterapia é uma das principais estratégias utilizadas no tratamento de diferentes tipos de câncer, no entanto, ainda é associado a algumas limitações como ocorrência de efeitos adversos e surgimento de resistência aos medicamentos utilizados. Dessa forma, torna-se necessária a pesquisa com foco no desenvolvimento de novos agentes antitumorais, com atividade potencializada e mais seletivos. O planejamento de substâncias com perfil bioativo que envolve a construção de híbridos podem representar algumas vantagens como ação em dois ou mais mecanismos farmacológicos diferentes. Com base no exposto, este projeto propõe a síntese de uma série congênere de híbridos contendo os núcleos 1,4-naftoquinonas, 1,2,3-triazóis e 4-quinolonas em sua estrutura-base para posterior avaliação de sua atividade citotóxica frente a diferentes linhagens de células cancerígenas.

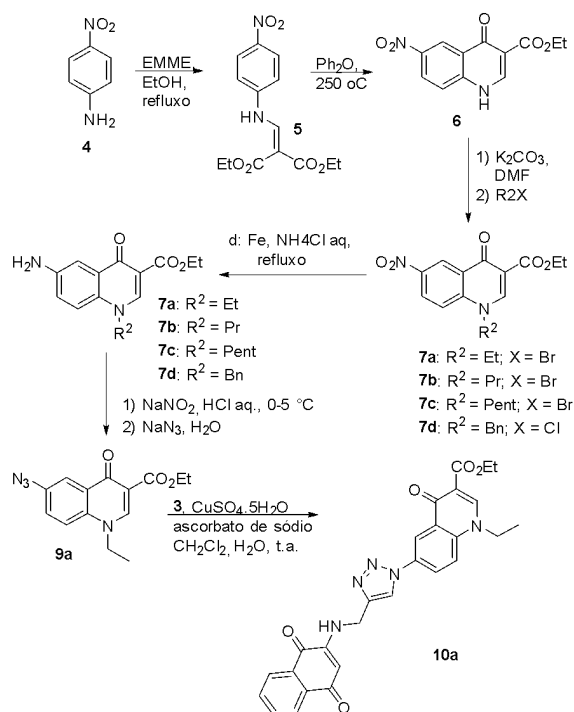
RESULTADOS E DISCUSSÕES:

Para a obtenção das substâncias de interesse, inicialmente fez-se necessária a síntese da propargilamino-1,4-naftoquinona **3**. Para isso, a 1,4-naftoquinona foi reagida com propargilamina em meio etanólico a temperatura ambiente (Esquema 1).



Esquema 1. Síntese do intermediário **3**.

Também foi necessária a obtenção de intermediários contendo o grupo azida (**9**) para posteriormente serem utilizados em uma etapa de cicloadição com o derivado **3** supracitado. Assim, o intermediário 6-nitro-4-quinolônico (**6**) foi preparado através da condensação entre a 4-nitro-anilina (**4**) e o etoximetilenomalonato de dietila (EMME), seguido de ciclização térmica do β - (nitroanilino)acrilato de etila intermediário (**5**). A 6-nitroquinolona **6** foi então N- alquilado através de seu tratamento com carbonato de potássio, seguido da reação com diferentes haletos de alquila. Os intermediários 1-alkil-6-nitro-4-quinolônicos obtidos (**7a-d**), foram então convertidos nas respectivas 6-amino-4-quinolonas (**8a-d**), através da redução química do grupo nitro, utilizando ferro metálico em pó como agente redutor em presença de solução aquosa de cloreto de amônio. Até o momento, a 6-aminoquinolona etilada (**8a**) foi convertidas na respectiva 6-azidoquinolona **9a**, através de diazotação, seguida do tratamento com azida de sódio. O híbrido **10a** foi então sintetizado via cicloadição catalisada por cobre(I) entre os intermediários **3** e **9a**. Todas as substâncias sintetizadas foram devidamente caracterizadas por métodos físicos de análise, nomeadamente, espectroscopia de RMN de ^1H e na região do IV, a partir dos quais as suas estruturas foram confirmadas.



Esquema 2. Rota sint\u00e9tica para obten\u00e7\u00e3o do h\u00edbrido **10a**.

CONCLUS\u00d5ES:

At\u00e9 o momento, o h\u00edbrido **10a**, in\u00e9dito na literatura foi sintetizado com sucesso. Todas as subst\u00e2ncias sintetizadas neste trabalho caracterizadas pelas t\u00e9cnicas de espectroscopia na regi\u00e3o do IV e de RMN de ¹H. T\u00eam-se como perspectivas a obten\u00e7\u00e3o dos demais intermedi\u00e1rios do tipo azidoquinolona a serem aplicados \u00e0 obten\u00e7\u00e3o de novos h\u00edbridos. Uma vez que isto seja feito, estas subst\u00e2ncias (**10a-d**) ter\u00e3o sua atividade antitumoral avaliada pelo grupo de pesquisas coordenado pela Profa. Dra. Patr\u00edcia Zancan (Faculdade de Farm\u00e1cia - UFRJ).

BIBLIOGRAFIA:

- 1- INSTITUTO NACIONAL DE C\u00c2NCER (INCA) "O que \u00e9 o c\u00e2ncer?" Dispon\u00edvel em: <http://www1.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=322>. Acesso em 24 de mar\u00e7o de 2019.
- 2- INSTITUTO NACIONAL DE C\u00c2NCER (INCA) "Quimioterapia" Dispon\u00edvel em: <http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=101>. Acesso em 24 de mar\u00e7o de 2019.

3- Redaelli, M.; Mucignat-Caretta, C.; Isse, A. A.; Gennaro, A.; Pezzani, R.; Pasquale, R.; Pavan, V.; Crisma M.; Ribaud, G.; Zagotto, G. "New naphthoquinone derivatives against glioma cells", *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2015**, 96, 458-466

4- Scotti, L. L.; Mendonca-Junior, F. J. B.; Scotti, M. T. "Editorial: Hybrid Compounds as Multitarget Agents in Medicinal Chemistry - Part I" *Current Topics in Medicinal Chemistry*, **2017**, 17, 843-844.

Agradecimentos:

Este trabalho foi financiado em parte pela Coordena\u00e7\u00e3o de Aperfei\u00e7oamento de Pessoal de N\u00edvel Superior - Brasil (CAPES) - C\u00f3digo de Financiamento 001. Tamb\u00e9m agradecemos \u00e0 FAPERJ, CNPq, PPGQ-UFF, PIBIC-UFF.





Ciências Exatas e da Terra

Síntese de novas azaflavanonas triazólicas como potenciais agentes anticancerígenos.

Barbara D.C. Castro, Rafael P.R.F. de Oliveira e Sergio Pinheiro

Departamento de Química Orgânica/ Instituto de Química/ UFF

INTRODUÇÃO:

Azaflavanonas são análogos sintéticos de flavanonas e alguns compostos sintéticos desta classe portadores de anéis benzênicos em C-2 apresentam atividades citotóxicas frente a uma variedade de linhagens de células cancerígenas (Figura 1). As azaflavanonas **1a,b** mostraram atividades antiproliferativas potentes frente às células HL60 de leucemia.¹ Azaflavanonas **2** exibiram atividades citotóxicas frente um painel de linhagens de células tumorais humanas e atuam como inibidores da polimerização da proteína α -Tubulina.^{2,4}

EMBED ChemDraw.Document.6.0

Figura 1: Algumas azaflavanonas anticancerígenas.

O anel 1,2,3-triazol é uma estrutura privilegiada para a concepção de agentes anticancerígenos para contornar o surgimento de linhagens de células cancerígenas com resistência a múltiplas substâncias.⁵

Anteriormente, nosso grupo sintetizou uma série de azaflavanonas **3a-d** portadoras de anéis C

EMBED ChemDraw.Document.6.0

de natureza benzênica na posição 2 (Figura 2).

Figura 2: Azaflavanonas sintetizadas pelo grupo.

Empregando a metodologia de síntese de **3a-d**, neste trabalho são descritas as sínteses de novas azaflavanonas portadoras de anéis 1,2,3-triazólicos na posição 2.

RESULTADOS E DISCUSSÕES:

Inicialmente foram sintetizados os aldeídos 1,2,3-triazólicos **4a-e** de acordo com a metodologia descrita na literatura (Figura 3).⁶ As diazotações das anilinas **5a-e** seguidas por reação com azida de sódio forneceram as respectivas arilazidas. As subsequentes reações de Huisgen com o álcool propargílico produziram os álcoois **6a-e**,⁶ que sofreram oxidações com o MnO_2 formando os correspondentes aldeídos 1,2,3-triazólicos **4a-e**.⁷ Os aldeídos **4a-e** mostraram dados espectroscópicos compatíveis com a literatura.⁶

EMBED ChemDraw.Document.6.0

Figura 3: Preparação dos aldeídos triazólicos 4a-e.

As reações de Claisen-Schmidt entre a 2-aminoacetofenona **7** e os aldeídos triazólicos

EMBED ChemDraw.Document.6.0

4a-e forneceram as respectivas chalconas inéditas **8a-e** (Figura 4).^{6,7} As subsequentes reações de aza-Michael intramoleculares produziram as azaflavanonas inéditas **9a-e** como sólidos amarelos em bons rendimentos.^{6,7}

Figura 4: Síntese das azaflavanonas 9a-e.

As chalconas **8a-e** apresentaram dados espectroscópicos compatíveis com as estruturas propostas.⁷ No espectro de IV do composto **8a** foram observadas a banda em 1651 cm⁻¹ referente ao estiramento de C=O conjugada e a banda em 3333 cm⁻¹ devida ao estiramento da ligação N-H. No espectro de RMN de ¹H foram observados os sinais dos hidrogênios vinílicos, um em 8,09 ppm (1H, d, *J* = 15,5 Hz) e outro em 7,77 ppm (1H, d, *J* = 15,4 Hz), onde as magnitudes das constantes de acoplamento evidenciaram a geometria *trans* na ligação dupla de **8a**. Também foi observado o sinal simples em 9,01 ppm devido ao hidrogênio no anel 1,2,3-triazólico.

As azaflavanonas **9a-e** também mostraram dados espectroscópicos compatíveis com as estruturas propostas.⁷ No espectro de IV do composto **9a** destacam-se a banda em 1646 cm⁻¹ de C=O conjugada e a banda em 3302 cm⁻¹ referente ao estiramento da ligação N-H. No espectro de RMN de ¹H os hidrogênios diastereotópicos em C-3 apresentaram-se como duplos sinais duplos em 3,00 ppm (*J* = 16,2 e

10,5 Hz) e em 2,92 ppm (*J* = 16,3 e 4,8 Hz). Por sua vez, o hidrogênio em C-2 apresentou-se como um duplo duplo dublete em 4,79 ppm (*J* = 10,5, 4,7 e 1,1 Hz).

CONCLUSÕES:

Neste trabalho foram descritas as sínteses de azaflavanonas 1,2,3-triazólicas inéditas **9a-e**, pelo emprego de uma rota sintética adequada a produção destas substâncias em largas escalas. As avaliações das substâncias **9a-e** como potenciais agentes anticancerígenos se encontram em andamento.

Agradecimentos:

B. D. C. C. e R. P. R. F. O. agradecem ao PIBIC/CNPq e CAPES pelas bolsas de estudos.

Referências bibliográficas:

1. Kawaii, S.; Endo, K.; Tokiwano, T.; Yoshizawa, Y. *Anticancer Res.* **2012**, *32*, 2819.
2. Chandrasekhar, S.; Pushpavalli, S.N.C.V.L.; Chatla, S.; Mukhopadhyay, D.; Ganganna, B.; Vijeender, K.; Srihari, P.; Reddy, C.R.; Ramaiah, M.J.; Bhadra, U. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 645.
3. Bheemanapalli, L.N.; Kaur, A.; Arora, R.; Sangeeta; Akkinapally, R.R.; Javali, N.M. *Med. Chem. Res.* **2012**, *21*, 1741.
4. Zhang, S.-X.; Feng, J.; Kuo, S.-C.; Brossi, A.; Hamel, E.; Tropska, A.; Lee, K.-H. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 167.
5. Singh, P.; Raj, R.; Kumar, V.; Mahajan, M.P.; Bedi, P.M.S.; Kaur, T.; Saxena, A.K. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *47*, 594.
6. Gonzaga, D.; Senger, M.R.; Silva, F.C.; Ferreira, V.F.; Silva-Jr. F.P. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *74*, 461.
7. Oliveira, R.P.R.F. *Tese de Doutorado*, UFF, 2019.

8. Donnelly, J.A.; Farrell, D.F. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1757.



Grande área do conhecimento: Ciências Exatas e da Terra

Título do Projeto: Desenvolvimento de eletrodos desenhados por lápis em substrato de papel como sensores eletroquímicos associados ao sistema BIA para a determinação do neurotransmissor dopamina em

águas naturais

Autores: Marina P. Cruz (IC), Marco D. T. Ocana (IC), Francisco D. da Silva (PG), Felipe S. Semaan (PQ), Rafael M. Dornellas (PQ)

Departamento/Unidade/Laboratório: Departamento de Química Analítica/ Unidade Niterói, Campus Valonguinho / Laboratório de Eletroquímica e Eletroanalítica aplicado a Compósitos e Nanomateriais (EletroNano), nº 110 - Física Velha.

INTRODUÇÃO:

A dopamina é um neurotransmissor que desempenha um papel importante em processos fisiológicos do indivíduo. Combinado a isso, uma nova abordagem para o desenvolvimento de sensores eletroquímicos de baixo custo a base de carbono é a fabricação de eletrodos desenhados por lápis (no inglês, pencil drawn electrodes (PDEs)), em substrato de papel. Na fabricação de PDEs, características como boa reprodutibilidade, flexibilidade, resistência, repetibilidade do sinal eletroquímico como baixo custo são desejadas. O objetivo desse trabalho foi desenvolver PDEs e avaliar sua performance como um sensor para a determinação amperométrica de dopamina (DP) em duas amostras de água da Baía de Guanabara usando análise por injeção em batelada (BIA).

RESULTADOS E DISCUSSÕES:

Três substratos de papel (sulfite, post-it e fibrado) e quatro durezas de lápis (2B, 3B, 4B e 6B) foram avaliados na construção dos PDEs. A sonda $K_3[Fe(CN)_6]$ foi utilizada para monitorar a performance eletroquímica, repetibilidade e estabilidade dos PDEs fabricados. Os PDEs nos três materiais (sulfite, poroso e adesivo) foram construídos (4 cm x 2 cm) com e sem a impermeabilização de cera, onde o PDE-adesivo-4B sem impermeabilização apresentou boa estabilidade (um dia de análise) sendo escolhido. O tipo de dureza do lápis e o número de camadas foram avaliadas, sendo a melhor performance encontrada para PDE-adesivo-4B, com 17 camadas. Os PDEs

foram caracterizados por microscopia de força atômica e espectroscopia de impedância eletroquímica, onde o PDE-adesivo-4B apresentou maior rugosidade e menor resistência a transferência eletrônica. A precisão no processo de fabricação de diferentes ($n=10$) PDE-adesivo-4B foi avaliada onde o desvio padrão relativo (RSD) das medidas eletroquímicas foi satisfatório ($<3\%$). Os parâmetros para o sistema de análise por injeção em batelada (BIA) com detecção amperométrica para DP foram otimizados ($297,4 \mu\text{L s}^{-1}$ para velocidade de injeção e $120 \mu\text{L}$ para volume de injeção). Voltamogramas hidrodinâmicos foram obtidos, apresentando a maior intensidade de corrente a $+1,3 \text{ V}$ (vs $\text{Ag|AgCl|KCl}_{\text{sat}}$). O estudo de repetitividade foi realizado por meio de injeções alternadas ($n=5$) de duas concentrações diferentes (1 e $10 \mu\text{mol L}^{-1}$). Os desvios padrão relativos foram de $5,6$ e $4,8\%$, respectivamente, mostrando boa precisão. Um comportamento linear foi observado na faixa de 1 a $200 \mu\text{mol L}^{-1}$. Curvas analíticas com concentrações crescentes ($0,997 \mu\text{A}/\mu\text{mol L}^{-1}$) e decrescentes ($0,996 \mu\text{A}/\mu\text{mol L}^{-1}$) para DP foram construídas e os coeficientes angulares obtidos com PDE-adesivo-4B foram semelhantes, indicando que não ocorreu efeito de memória na análise. O limite de detecção para DP ($0,0145 \mu\text{mol L}^{-1}$) foi calculado apresentando boa performance. O método analítico foi aplicado na determinação de DP em amostras da Baía de Guanabara, obtendo uma recuperação satisfatória ($103,23$ e $105,40\%$).

CONCLUSÕES:

Os resultados obtidos mostraram que o sensor eletroquímico desenvolvido com papel adesivo e lápis com dureza 4B apresentou um baixo custo na sua fabricação, sendo estável e reprodutível sem a necessidade de impermeabilização, apresentando boas características eletroquímicas e performance analítica para DP na determinação por BIA-AMP em amostra da Baía de Guanabara.

Agradecimentos:

PROPPI-UFF



Grande área do conhecimento: Ciências Exatas e da Terra

Título do Projeto: Síntese e Avaliação Antibiótica de Novos N,O e N,S-Acetais Derivados da Juglona

Autores: David Rodrigues da Rocha, Paulo Anastácio Furtado Pacheco, Thaís de Menezes Ribeiro

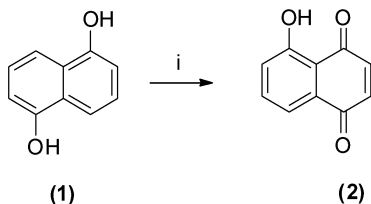
Departamento/Unidade/Laboratório: Departamento de Química Orgânica/ Instituto de Química/ Laboratório 413

INTRODUÇÃO:

A crescente resistência bacteriana a antibióticos tem tornado urgente a necessidade de desenvolvimento de novas substâncias com atividade antibiótica. Dentre as classes de moléculas investigadas para este fim, as naftoquinonas tem ganhado destaque pela sua versatilidade sintética. Recentemente, um estudo de nosso grupo demonstrou atividade antibacteriana para uma série de 1,4-naftoquinonas, contendo os grupos N,S- e N,O-acetal em sua estrutura. Assim, o objetivo do presente trabalho consiste na síntese de novos derivados N,S- e N,O-acetais de 1,4-naftoquinonas substituídas com uma hidroxila em seu anel aromático, visando a avaliação de atividade antibiótica.

RESULTADOS E DISCUSSÕES:

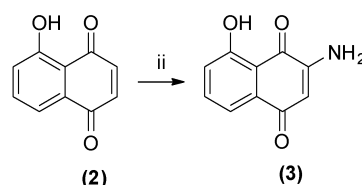
A rota sintética para obtenção dos derivados N,S- e N,O-acetais inicia-se pela da síntese da 5-hidroxi-1,4-naftoquinona (2) ou juglona, através da oxidação do 1,5-naftalenodiol (1) com HIO_4 sobre irradiação com ultrassom. O produto é obtido em rendimento de 80%, após purificação em coluna cromatográfica.



i) HIO_4 ; THF/ H_2O ; US

Figura 1. Síntese da Juglona

A etapa seguinte consiste na síntese da aminojuglona (3), através do tratamento de (2) com azida de sódio em solução metanólica ácida e aquecimento. Após 22 horas, o produto foi obtido em rendimento de 60% após purificação por coluna cromatográfica.

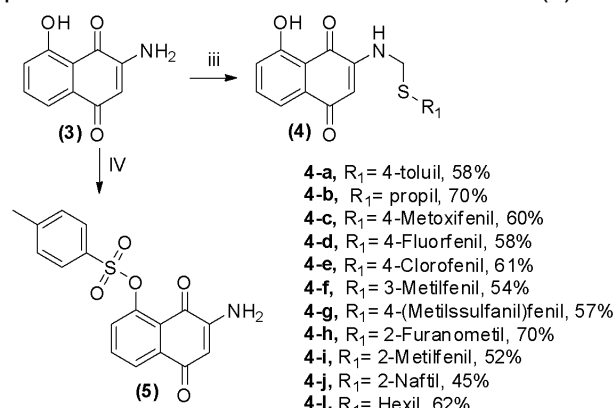


ii) NaN_3 , MeOH, t.a.

Figura 2. Síntese da aminojuglona

Por fim, os N,S-acetais foram sintetizados através do tratamento de (3) com paraformaldeído na presença de diferentes tióis comerciais sobre irradiação com micro-ondas a 150°C , gerando 11 novos derivados do tipo (4), com rendimentos variando de 45-70% após purificação por coluna cromatográfica. Para a produção do intermediário dos N,O-acetais, 3 sofre uma tosilação em meio de acetonitrila,

produzindo a Tosilamino (5).

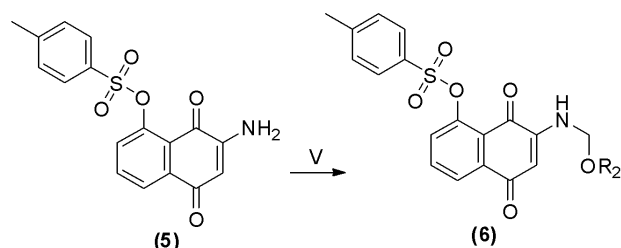


ii) RSH, HCOH, CHCl₃, 150°C

IV) TsCl, Et₃N, CH₃CN, 8h, t.a.

Figura 3. Síntese de 4 e 5.

O **5**, como intermediário chave sofre sucessivas reações nucleofílicas com diferentes álcoois primários e paraformaldeído, utilizando como solvente o clorofórmio no micro-ondas por 20 minutos a 180°C, com o objetivo de obter diferentes N,O-acetais derivados da juglona com a hidroxila protegida. O produto é purificado através de uma coluna cromatográfica utilizando com eluente um gradiente de Hexano/acetato de etila (v/v).



V) ROH, HCOH, CHCl₃ MO, 20min, 180°C

6.a, R₂ = Me, 71%
6.b, R₂ = Et, >99%
6.c, R₂ = Bu, 45%
6.d, R₂ = Pe, 83%

Figura 4. Síntese dos N,O-acetais com a hidroxila protegida.



CONCLUSÕES:

Nesse trabalho, até o momento, foram sintetizados 11 N,S-acetais derivados da Juglona (com hidroxila livre no anela aromático) e 4 N,O-acetais derivados da juglona com a hidroxila protegida. Acredita-se que a proposta apresentada seja uma boa opção para síntese de compostos bioativos eficazes para o tratamento de bactérias, tendo em vista as propriedades farmacológicas isoladas da juglona.

Agradecimentos:

CNPQ
FAPERJ
PROPI UFF

Figure SEQ Figure *
ARABIC 1: Logo PIBIC



Grande área do conhecimento Ciências Exatas e da Terra

Título do Projeto Engenharia de feixes ópticos utilizando um modulador espacial de luz

Autores Prof. Dr. Daniel Schneider Tasca, Gabriel Goulart Dimas

Departamento/Unidade/Laboratório Centro de Estudos Gerais, Instituto de Física, Laboratório de Óptica e Informação Quântica

INTRODUÇÃO:

Moduladores espaciais de fase (SLMs, do inglês *Spatial Light Modulators*) são aparelhos que permitem a manipulação de frentes de onda luminosas, seja a amplitude ou a fase das mesmas. Aparelhos de grande aplicabilidade, sendo possível emular lentes, espelhos, grades de difração, enfim, uma miríade de instrumentos óticos, concedendo rapidez e praticidade na disposição de experimentos. Tais aparelhos possuem uma tela de cristal líquido, controlada por um *software* de computador, onde os feixes luminosos incidem e sofrem a modificação em sua frente de onda. Podem funcionar tanto por reflexão quanto por transmissão. O SLM utilizado neste trabalho funciona por reflexão. É importante notar que as telas de cristal líquido dos SLMs não possuem uma resposta completamente uniforme, nem variam como esperado teoricamente: Em tese, deveriam oferecer uma modulação com variação $0-2\pi$, mas há limitações intrínsecas no aparelho que impossibilitam tal resposta. É necessário, portanto, realizar uma calibração dos SLMs, principalmente em aplicações que necessitam de precisão. Este trabalho lida com um método de calibração por interferometria de dois feixes luminosos utilizando uma rede de difração. O método consiste em incidir um feixe luminoso num SLM conectado a um computador, cuja tela funciona como um monitor que reproduz o padrão programado digitalmente. Metade da tela tem um perfil estático de uma grade de difração e a outra metade varia o nível de cinza de 0 à 255, de 5 em 5 a cada medida. O nível de cinza da imagem gerada no *software* é decodificado pelo SLM como diferentes voltagens aplicadas aos pixels. As moléculas de cristal líquido orientam-se sob aplicação de voltagem, modificando localmente o índice de refração para a luz incidente. Ao longo do caminho

óptico, o feixe oriundo do lado estático e do lado que varia a cada medida irão interferir entre si e criar um padrão a ser registrado numa câmera CMOS, também ligada a um computador. Estes padrões interferométricos foram registrados e posteriormente analisados numa rotina de transformada de Fourier escrita em linguagem *MATLAB*.

RESULTADOS E DISCUSSÕES:

Através dos interferogramas obtidos, verificamos o perfil de intensidade, realizamos a transformada de Fourier e obtivemos os seguintes dados:

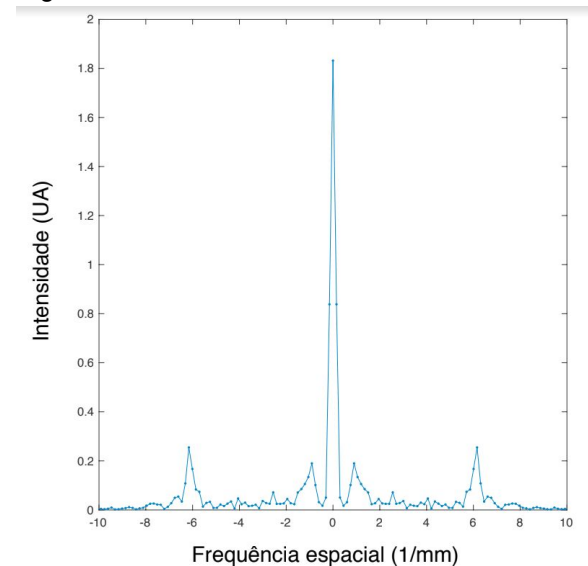


figura 1: Espectro da transformada de Fourier obtido de um dos interferogramas.

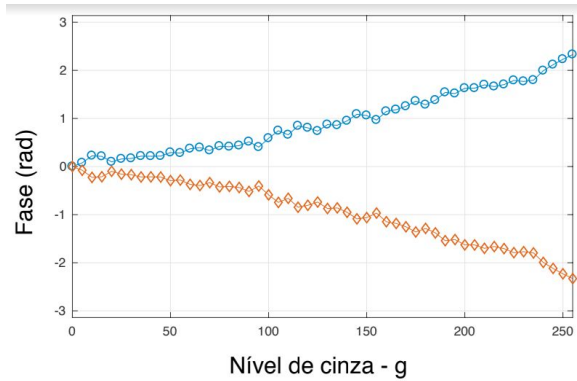


figura 2: Gráfico Fase(rad) x Nível de cinza.

Nele, é possível notar que o SLM não possui a resposta esperada (2π rad), chegando a menos de π rad.

A figura 2 acima representa a resposta de deslocamento de fase dada pelo SLM.

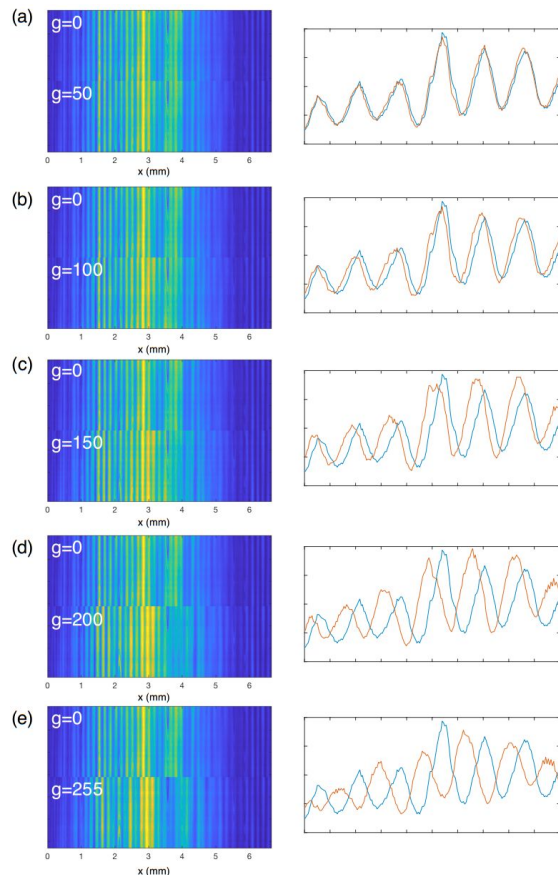


figura 3: Do lado esquerdo, temos uma comparação entre os níveis de cinza e sua relação com o deslocamento das franjas de interferência. Em amarelo, temos a maior intensidade. Do lado direito, temos gráficos representando a intensidade desses níveis de

cinza, onde o espectro azul refere-se ao nível $g=0$ e o espectro laranja refere-se aos níveis de cinza: a)50, b)100, c)150, d)200, e)255.

CONCLUSÕES:

Como visto, através dos dados obtidos, foi possível analisar os interferogramas utilizando a transformada de Fourier (figura 1) e assim obter a curva de calibração para o SLM (figura 2). Constatamos que a resposta do aparelho ao deslocamento de fase não é linear. Dessa forma, foi possível chegar ao objetivo traçado.

Agradecimentos:

Agradeço ao Prof. Dr. Daniel Schneider Tasca pela orientação concedida, ao CNPq e à UFF pela oportunidade de participar deste projeto e pela bolsa de pesquisa de iniciação científica concedida.





Ciências Exatas e da Terra

Análise da composição isotópica da matéria orgânica de sedimentos de manguezais ao longo de um gradiente de eutrofização

Gabriela Bravim de Oliveira¹, Glenda Camila Barroso¹, Humberto Marotta Ribeiro², Wilson Machado¹

¹Departamento de Geoquímica/Instituto de Química

²Departamento de Geografia/Instituto de Geociências

INTRODUÇÃO:

Manguezais são ecossistemas que abrangem parte significativa de áreas costeiras tropicais, provendo habitat para grande biodiversidade. Apesar da heterogeneidade dos manguezais e da existência de diversos fatores que afetam a ciclagem do carbono e tornam complexa a determinação dos agentes sobre os processos biogeoquímicos nos sedimentos aquáticos, há indícios de que o aumento da concentração de nutrientes causada pelo crescimento urbano nas áreas costeiras resultou na crescente eutrofização desses ecossistemas.

O objetivo deste trabalho foi analisar as variações quantitativas e qualitativas de nutrientes e da matéria orgânica em sedimentos de manguezais e avaliar o impacto das atividades antropogênicas sobre esses estuários, estudando três manguezais da costa do Estado do Rio de Janeiro (em Saco de Mamanguá, Guaratiba e Guapimirim) em hipotético gradiente de eutrofização com variação sazonal e espacial, através de dados acerca da composição elementar (razão C/N) e isotópica ($\delta^{13}\text{C}$ e $\delta^{15}\text{N}$) da matéria orgânica presente, além da concentração de fósforo no sedimento.

RESULTADOS E DISCUSSÕES:

A média do percentual de carbono orgânico total (COT) de Guaratiba, Guapimirim e do Saco de Mamanguá foram de 5,74%, 10,60% e 21,80%, respectivamente, com quantidade maior na bacia que na franja, com exceção de Guapimirim, onde não houve diferença significativa entre os dois ambientes. Em relação à variação espacial dentro dos manguezais, percebe-se que a bacia apresenta maior concentração de COT, com exceção de

Guaratiba, onde franja e bacia possuem valores similares.

Com relação à razão entre carbono e nitrogênio, que dá indícios de possíveis fontes da matéria orgânica no sedimento, os valores de C/N se apresentam altos e seguem tendência similar a de COT, com 14,02, 19,68 e 27,55 para Guaratiba, Guapimirim e Saco de Mamanguá, respectivamente. Os valores médios da franja e da bacia são próximos, ligeiramente maior na bacia para amostras de Guaratiba e Guapimirim, enquanto há maior distinção para Mamanguá, onde em média a razão C/N de amostras da bacia é muito superior às da franja, indicando portanto maior contribuição de plantas terrestres na origem da matéria orgânica em Mamanguá, principalmente na bacia.

Quanto aos valores de $\delta^{13}\text{C}$, os manguezais de Guaratiba, Mamanguá e Guapimirim apresentaram em média -19,77, -26,88 e -28,07‰, com grande variação em Guaratiba, com valores entre -33,45‰ e -7,86‰. Em todos os manguezais, a franja mostrou maior teor de $\delta^{13}\text{C}$, enquanto o verão foi a estação com maiores médias do mesmo parâmetro.

A relação entre a abundância de ^{13}C e concentrações de carbono podem indicar não só a origem mas também a degradabilidade de MO: há aumento dos valores de $\delta^{13}\text{C}$ ao longo da diminuição da concentração de carbono, de áreas mais preservadas até áreas com alta decomposição de MO. Assim, percebe-se essa tendência com maiores valores de $\delta^{13}\text{C}$ e menores de COT em Guaratiba, e de modo geral, na bacia de todos os manguezais.

Maiores valores de $\delta^{15}\text{N}$ também indicam maior degradação da matéria orgânica no solo. Em suma, áreas ricas em nitrogênio apresentam maior taxa de mineralização de N, menor valor de NT, e valores de $\delta^{15}\text{N}$ mais positivos. Portanto, observa-se essa correlação negativa entre $\delta^{15}\text{N}$ e NT, onde Guaratiba aparenta possuir maior degradabilidade da MO, com os

maiores valores de $\delta^{15}\text{N}$ e menores de NT, enquanto o inverso vale para Mamanguá. Houve maior diferença espacial em Guapimirim e Mamanguá, com a franja apresentando maiores valores de $\delta^{15}\text{N}$ em relação à bacia.

O aumento concomitante de $\delta^{13}\text{C}$ e de $\delta^{15}\text{N}$ nos três manguezais sugere maior contribuição de matéria orgânica de origem algal e maior taxa de decomposição, possivelmente derivado de processos biológicos do ciclo do nitrogênio associado à eutrofização do solo (MEYERS, 1994; SANDERS, 2014), para sedimento de Guaratiba, e de modo geral para a franja dos manguezais.

CONCLUSÕES:

A combinação dos diferentes parâmetros biogeoquímicos do sedimento aquático dos manguezais analisados indicam a natureza e qualidade da matéria orgânica presente. Há indícios de que a diminuição na razão C/N, e o aumento da composição isotópica de carbono e nitrogênio estão associadas ao aumento das condições eutróficas. Através das relações entre os valores de $\delta^{13}\text{C}$, $\delta^{15}\text{N}$ e C/N, infere-se que em ordem crescente de eutrofização estão os ambientes de Mamanguá, Guapimirim e Guaratiba, o que mostra uma diferença do esperado gradiente de eutrofização, onde na verdade Guaratiba se mostrou mais afetado por eutrofização que Guapimirim.

Observa-se que os sedimentos superficiais de Mamanguá possuem, de maneira geral, teores mais elevados de material orgânico, de origem de detritos de plantas superiores, com menor porção de matéria degradada, caracterizando o manguezal como o mais preservado, como indicam os altos valores de razão COT, C/N, PO e baixo valor médio de $\delta^{15}\text{N}$.

Os baixos valores de razão C/N, altos valores de $\delta^{15}\text{N}$ e $\delta^{13}\text{C}$ e fósforo inorgânico indicam que Guaratiba é a área com maior grau de eutrofização.

Já os valores intermediários para os parâmetros supracitados mostram que Guapimirim é um manguezal caracterizado por uma mistura das fontes algal e terrestre, que possui grau de eutrofização relativamente alto.

Quanto às variações sazonal e espacial, observa-se que não houve distinção apreciável entre as amostras de inverno e verão para a maioria dos casos. No entanto, há perceptível variação entre franja e bacia. Em suma, a franja apresentou maiores valores de $\delta^{15}\text{N}$ e $\delta^{13}\text{C}$, com exceção de Guaratiba, indicando maior

degradabilidade da matéria orgânica nessas regiões de Mamanguá e Guapimirim. Enquanto isso, a bacia possui maiores teores de COT, NT (com exceção de Guaratiba) e C/N, indicando maior contribuição de plantas terrestres e menos degradação do material orgânico. Guaratiba, como exceção a essas tendências na variação espacial, apresentou maior heterogeneidade dentro das áreas consideradas como franja e bacia.

Agradecimentos:

Agradeço a orientação de Wilson Machado durante a elaboração e aperfeiçoamento deste trabalho; à doutoranda Glenda Barroso pelo auxílio e colaboração durante todas as etapas do projeto; aos demais colegas da geoquímica da UFF pela cooperação durante a rotina de laboratório; à Unidade Multiusuário de Análises Ambientais (UMAA) da Universidade Federal do Rio de Janeiro pela realização da análise de isótopos estáveis das amostras. A autora agradece também à CNPq pela bolsa de iniciação científica e apoio ao projeto.





Ciências Exatas e da Terra

Síntese de sensores fluorescentes para espécies reativas de oxigênio

Cindy Jesus de Oliveira (IC), Luana A. Machado (PG), Leandro F.

Pedrosa (PQ).

Departamento de Química / ICEX - PUVR / Laboratório ATHERTON

INTRODUÇÃO:

As espécies reativas de oxigênio (ERO) são formadas durante processos vitais do metabolismo de organismos aeróbios, como na cadeia transportadora de elétrons mitocondrial, ou por exposição a fatores externos como radiação ultravioleta, agentes infecciosos e xenobióticos.¹ Dentre essas espécies, pode-se incluir os radicais superperóxido ($O_2^{\cdot-}$), hidroxila ($HO\cdot$) e peroxila ($ROO\cdot$), peróxido de hidrogênio (H_2O_2), oxigênio singlete (1O_2) e ácido hipocloroso / hipoclorito ($HOCl / OCl$).

A superprodução dessas espécies é frequentemente relacionada ao estresse oxidativo através da oxidação de biomoléculas e, por consequência, à uma série de doenças incluindo câncer, diabetes e doenças degenerativas como Alzheimer e Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA).²

A análise por sondas fluorescentes é um método sensível e rápido, onde a fonte de excitação é proveniente da reação de oxidação da molécula. Diante dessa perspectiva, diversas sondas fluorescentes têm sido relatadas na literatura para essa aplicação e, sondas baseadas no núcleo BODIPY se destacam pelas excelentes propriedades fotofísicas desse fluoróforo.

Embora haja numerosa disponibilidade de fluoróforos orgânicos fluorescentes não radioativos, a família boro-dipirrometeno (BODIPY) desperta um interesse crescente como um dos mais versáteis esqueletos heterocíclicos fluoróforos (**Figura 1**). A variedade de estratégias para aperfeiçoar as propriedades optoeletrônicas passa por funcionalizações da estrutura BODIPY nas posições 8- (*meso*-), 2,6-, 3,5-, substituições no boro ou enrijecimento do núcleo BODIPY.³

Algumas estratégias de detecção de HClO se baseiam na alta reatividade de alguns calcogênios (S e Se) frente à oxidação e as

intensidades de fluorescência moduladas a partir do processo de PET.

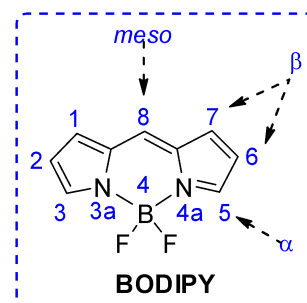


Figura 1. Esqueleto BODIPY com seu sistema de numeração IUPAC.

Sensores BODIPYs contendo as porções tioéter e seleneto com essas características foram descritas.⁴ No mecanismo de ação dessas sondas, enquanto se encontram na forma não oxidada, as moléculas apresentam rendimentos quânticos próximos de zero e após entrarem em contato com o HClO, os calcogênios geram seus respectivos óxidos e a fluorescência restaurada.⁴

RESULTADOS E DISCUSSÕES:

Para início do trabalho foi necessário à obtenção do intermediário BODIPY (**1**) que foi sintetizado através da condensação do 2,4-dimetil-pirrol (**2**) com 4-metóxi-benzaldeído (**3**) catalisada por ácido trifluoracético (TFA), seguindo da oxidação com *p*-cloranil e complexação com $BF_3 \cdot OEt_2$ (**Figura 2**), sendo obtidos rendimentos similares ou até superiores aos da literatura.⁵

A síntese dos novos sensores Tioaril-BODIPYs (**5a-e**) foi realizada através da reação entre os cloretos de fenilsulfenila, formados *in situ* na primeira etapa da síntese através da reação entre tiofenóis (**4a-e**) e *N*-cloro-succinamida

(NCS), e o BODIPY (1).⁶ Todas as substâncias sintetizadas foram devidamente purificadas por cromatografia em coluna e tiveram suas estruturas confirmadas por espectroscopia de RMN de ¹H, ¹³C e ¹⁹F.

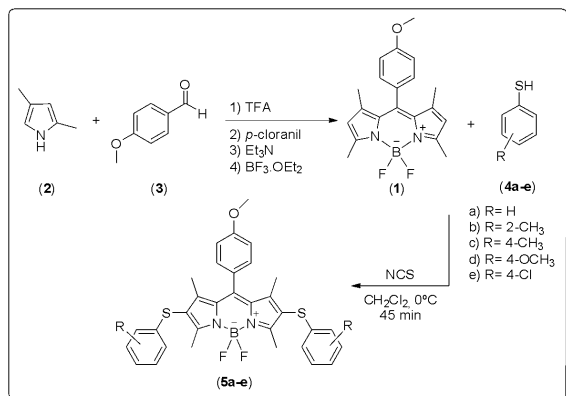


Figura 2. Síntese dos novos sensores Tioaril-BODIPYs (5a-e)

A **Figura 3** mostra a comparação entre os espectros de RMN de ¹H das substâncias **1** e **5d** a fim de demonstrar com mais clareza as mudanças estruturais provenientes da inserção do tiofenol **4d** no BODIPY **1**. Enquanto no espectro RMN de ¹H do BODIPY **1** observa-se o sinal correspondente aos hidrogênios β pirrólicos em 5,97 ppm, este encontra-se ausente no espectro de RMN de ¹H do derivado **5d**, indicando que esses hidrogênios foram de fato substituídos. Além disso, a presença dos sinais referentes as metilas dos grupos 4-metóxitiofenol, em 3,68 ppm, e dos hidrogênios aromáticos em 6,76-7,01 ppm, confirmam a presença desses substituintes no novo derivado BODIPY.

No espectro de RMN de ¹⁹F, foi observado para todos os compostos sintetizados um quarteto próximo a -143 ppm ($J = 31.7$ Hz) referentes aos 2 átomos de flúor ligados ao boro.

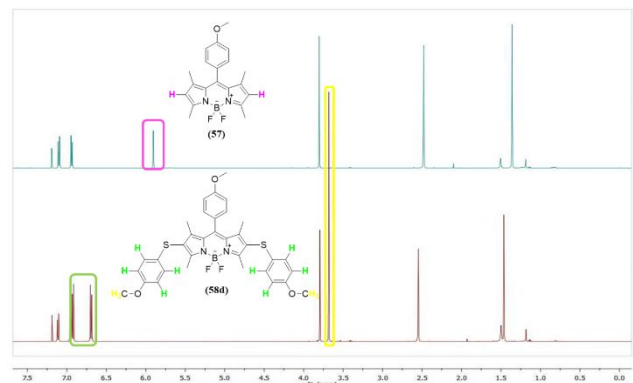


Figura 3. Comparação entre os espectros de RMN de ¹H (500 MHz) dos BODIPYs **1** e **5d**, em CDCl₃.

CONCLUSÕES:

O presente trabalho levou à obtenção de 8 compostos sendo 5 deles inéditos na literatura. Foram sintetizados 2 intermediários pirrólicos (**2** e **3**) com bons rendimentos, 1 compostos com o esqueleto estrutural BODIPY (**1**) através de condições condizente com a química verde e 5 Tioaril-BODIPY inéditos na literatura. Os novos Tioaril-BODIPY (**5a-e**) foram obtidos por meio de reações de substituição eletrofílica dos hidrogênios β-pirrólicos do BODIPY **1** por cinco diferentes tipos cloretos de fenilsulfenila formados *in situ* pela reação de tiois com NCS, numa metodologia simples e eficiente que levou à síntese desses compostos com rendimentos altamente satisfatórios (52-94%).

Estudos de fluorimetria e avaliação como sensores para espécies reativas de oxigênio serão iniciados em breve. Inúmeras possibilidades de expansão para novos campos de pesquisa aplicada, como por ex. sensores químicos e células solares.

Agradecimentos:

CNPq, FAPERJ, UFF.

¹ Chen, X., Tian, X., Shin, I., Yoon, J., *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4783.

² Krumova, K., Greene, L. E., Cosa, G., *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 17135.

³ Magagnano; G., Gualandi; A., Marchini; M., Mengozzi; L., Ceroni; P., Cozzi; P. G., *Chem. Commun.*, **2017**, *53*, 1591.

⁴ Mulay, S. V., Choi, M., Jang, Y. J., Kim, Y., Jon, S., Churchill, D. G., *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 9642.

⁵ Jameson, L. P., Dzyuba, S. V., *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 786.

⁶ Ahrens, J., Boker, B., Brandhorst, K., Funk, M., Broring, M., *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 11382.



Ciências Exatas e da Terra

Síntese, caracterização e investigação das propriedades magnéticas de novos compostos magnéticos moleculares formados por novos radicais nitronil nitróxido e íons metálicos das séries 3d e 4f.¹

Mateus S. de Souza e Maria G. F. Vaz

Departamento de Química Inorgânica/Instituto de Química/Laboratório MagMol.

INTRODUÇÃO:

Desde a descoberta da magnetita em cerca de 500 a.c. que o fenômeno do magnetismo desperta interesse na sociedade.² Um dos principais motivos é a aplicação tecnológica de materiais com esse comportamento para a construção de dispositivos úteis, tais como os de armazenamento e processamento da informação.² Visto que dispositivos mais velozes e mais leves requerem a redução constante do tamanho das partículas magnéticas, pela metodologia clássica aplicada já se atingiu a escala de dezenas de nanômetros e encontrou-se uma barreira limite para tal redução, pois em dimensões menores que essa não é mais aplicável a lógica clássica para se controlar o estado desses materiais.² Assim, intensificou-se o nas últimas três décadas o estudo, projeto e síntese de novas moléculas capazes de se comportarem como magnetos, tendo esse fenômeno de origem puramente molecular.³ Uma estratégia que vem se mostrando bastante promissora para a obtenção desses materiais é a síntese de sistemas do hetero-tri-spin, empregando-se radicais orgânicos estáveis como ligantes na síntese de compostos de coordenação contendo íons da primeira série de transição e lantanídeos.⁴ Isso se deve ao fato de que os radicais geralmente apresentam uma alta constante de troca magnética com os íons da primeira série de transição e alguns dos íons lantanídeos apresentam alta anisotropia magnética, que é uma das propriedades básicas para se obter magnetos moleculares. Dessa forma, o objetivo desse trabalho é sintetizar um radical orgânico inédito derivado do nitronil nitróxido contendo substituinte triazol e empregar este na síntese de novos compostos de coordenação contendo íons cobre(II) e lantanídeos(III) com potencial comportamento de magnetos moleculares.

RESULTADOS E DISCUSSÕES:

O radical 1-(*m*-toluol)-1*H*-1,2,3-triazol-4-(3,3,4,4-tetrametil-2-oxil-5-oxidil-imidazol), TITrznIT, foi sintetizado com sucesso e monocristais adequados para análise estrutural por difração de raios X em monocristal foram obtidos através da evaporação lenta de uma solução etérea deste material. Sua estrutura foi então determinada e é apresentada na figura 1.

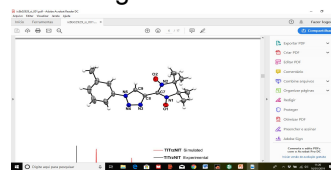


Figura 1: Estrutura molecular do radical TITrznIT

Empregando-se esse radical e blocos $\text{Cu}(\text{hfac})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ e $\text{Ln}(\text{hfac})_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ($\text{Ln} = \text{Gd}^{\text{III}}$ (1), Tb^{III} (2) e Dy^{III} (3)) sintetizou-se um novo polímero de coordenação unidimensional formado pelos íons cobre(II) e moléculas do radical, com ligantes hfac auxiliares, catiônico contendo como contra-íons ânions $[\text{Ln}(\text{hfac})_4]^-$ gerados *in situ*. A estrutura molecular destes complexos é apresentada na figura 2.

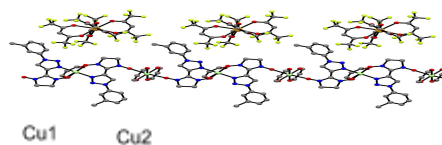


Figura 2: Estrutura molecular dos complexos 1-3. Legenda de cores: cinza (carbono), azul (nitrogênio), vermelho (oxigênio), verde (cobre), verde claro (flúor), laranja (lantanídeo). Átomos de hidrogênio e grupos

CH₃ do radical foram omitidos para clarificar a imagem.

Os íons cobre(II) se apresentam em dois ambientes químicos distintos. Em um deles (Cu1), duas moléculas do radical se coordenam de forma bidentada através de um dos átomos de oxigênio do grupamento nitronil nitróxido (equatorialmente) e um átomos de nitrogênio do grupo triazol (axialmente), formando assim um anel quelato de 6 membros. Um ligante hfac completa a esfera de coordenação deste centro metálico que apresenta, portanto, uma carga residual positiva. O outro átomo de oxigênio do grupo nitronil nitróxido de cada molécula de radical se coordena axialmente a outro centro metálico (Cu2), formando-se assim um polímero de coordenação unidimensional (figura 2). O segundo centro metálico descrito é ainda coordenado por duas moléculas do ligante hfac e, assim, esta esfera de coordenação tem carga neutra. A geometria em torno de ambos os íons cobre(II) é octaédrica distorcida, com distorções de Jahn-Teller comprimidas para o Cu1 e alongadas para o Cu2. Dessa forma, esta estrutura apresenta distorções alongadas e comprimidas de forma alternada ao longo da cadeia sendo esse o primeiro exemplo já reportado de estrutura com essa alternância de distorções. Os centros catiônicos são estabilizados por ânions [Ln(hfac)₄]⁻ nos quais o íon lantanídeo é coordenado por quatro ligantes hfac, formando um ambiente LnO₈ e apresenta geometria trigonal prismática biaumentada (C_{2v}). As propriedades magnéticas desses complexos foram estudadas através de medidas de magnetização em campo estático e alternado, revelando que o tipo de interação magnética entre radical-Cu também se alterna ao longo da cadeia entre ferromagnético (Cu2 que tem o átomo de oxigênio do radical coordenado axialmente) e antiferromagnético (Cu1 em que essa coordenação ocorre nas posições equatoriais). Além disso, verificou-se o comportamento de relaxação lenta da magnetização induzida por campo para o complexo **3**, comportamento que foi atribuído ao ânion [Dy(hfac)₄]⁻ devido a anisotropia do íon Dy^{III}.

CONCLUSÕES:

Um radical nitronil nitroxido inédito bem como novos compostos de coordenação empregando-o como ligante foram sintetizados com sucesso e devidamente caracterizados. Obteve-se um polímero de coordenação que é o primeiro exemplo de distorções alongadas e comprimidas da geometria octaédrica, assim como interações ferro- e antiferromagnéticas, alternadas ao longo de uma cadeia. Além disso, observou-se o comportamento de relaxação lenta da magnetização induzida por campo para o análogo de disprosio.

Agradecimentos:

Aos colaboradores Samira G. Reis, Danilo Stingenhen, Carolina S. Bortolot, Rafael A. Cassaro, Guilherme P. Guedes, Fernando C. da Silva, Vitor F. Ferreira, Miguel A. Novak e Stéphane Soriano.

À FAPERJ, CNPq e CAPES pelo auxílio financeiro, ao laboratório multiusuário de difração de raios X da UFF (LDRX – UFF) pela utilização de suas instalações e ao laboratório de baixas temperaturas da UFRJ.

¹ de Souza, M. S. *et al. Inorg. Chem.* **2019**, 58, 1976.

²Pinkowicz, D.; Chorazy, S.;Stefańczyk, O. *Science Progress*, **2011**, Pt 2, 139.

³Sessoli, R. *et al. Nature*, **1993**, 6442, 141

⁴ Patrascu, A. A *et al. Chem. Commun.* **2017**, 53, 6504.





Ciências Exatas e da Terra

Foraminíferos Aglutinantes da Margem Leste Brasileira e interações ambientais

Autores: Thatiele Moura de Farias, Bruna Borba Dias Dias, Ana Luíza Spadano Albuquerque

Laboratório de Oceanografia Operacional e Paleoceanografia - Departamento de Geoquímica, Instituto de Química.

INTRODUÇÃO:

Compreendendo que o conhecimento das distribuições de foraminíferos bentônicos aglutinantes e sua correlação com diversos parâmetros ambientais são de grande importância para reconstruções paleo-ambientais em diversas escalas de tempo.

Por isso, o presente estudo visou entender a distribuição de foraminíferos aglutinantes vivos e seus morfogrupos ao longo da margem leste brasileira, em cinco regiões distintas. Para tanto, 24 amostras de topo de testemunhos do tipo *multicore* foram coletadas entre profundidades de aproximadamente 59m e 2109m e coradas com Rosa de Bengala para identificação dos organismos aglutinantes vivos. Assim como, foram analisados as assembleias de foraminíferos vivos, teor de carbono orgânico no sedimento, granulometria, características físico-químicas da água de fundo, índices de dominância, diversidade Alpha-Fisher e riqueza.

RESULTADOS E DISCUSSÕES:

Ao longo da costa leste brasileira, o teor de carbono orgânico total (COT) variou entre um mínimo de 0,13% em Cabo Frio e um máximo de 2,96% em Rio de Contas, com teor médio de $1,29 \pm 0,73\%$. A margem leste brasileira é influenciada pela CB, que transporta a AT e ACAS (SILVEIRA *et al.* 2000.), e os baixos níveis nutricionais da AT limitam a produtividade primária, caracterizando a oligotrofia presente nessa margem do Oceano Atlântico. Essa característica oligotrófica da margem reflete diretamente no baixo aporte de material orgânico que é exportado para o sedimento oceânico. A dominância de espécies dos gêneros *Lagenamina*, *Reophax*,

Haplophragmoides, *Rhabdammina* e *Rhizammina*, nas amostras das margem sudeste e nordeste do Brasil reforçam a característica oligotrófica dessa região, uma vez que esses gêneros são reconhecidamente indicadores dessas condições (SAALIM *et al.* 2018; MURRAY *et al.* 2011; FRONTALINI *et al.* 2014; YAMASHITA 2011; BURONE *et al.* 2011).

No presente estudo, diferenças ecológicas significativas entre as transeções foram constatadas. Cabo Frio e Rio de Contas apresentaram baixos índices de diversidade e riqueza, além de alta dominância. Entretanto, o oposto se fez válido para as demais regiões, principalmente no Rio Paraíba do Sul e Rio Doce. A região de Cabo Frio é composta principalmente por amostras de profundidades rasas, cuja hidrodinâmica de fundo é elevada. Já Rio de Contas, segundo Bahr *et al.* (2016), é uma região de cânions submarinos, que sofre com constantes desestabilizações do sedimento. Yamashita (2011), cujo trabalho teve como base elucidar a distribuição de foraminíferos

bentônicos vivos no talude continental e platô de São Paulo, apontou para o fato que a morfologia do fundo oceânico pode ser o fator para as diferenças de diversidade encontradas entre as regiões

estudadas. Outros autores mencionados anteriormente (e.g. DUROS *et al.*, 2018; STEFANOUDIS *et al.*, 2016), colocam a hidrodinâmica de fundo como fator para explicar tais diferenças. Ambientes mais estáveis resultam em acúmulo de sedimentos finos e carbono orgânico, condições preferenciais que favorecem uma elevada diversidade de foraminíferos (DUROS *et al.*, 2016), enquanto que ambientes que sofrem

perturbações apresentam baixa diversidade e alta dominância de espécies denominadas como oportunistas (*r* estrategistas). Espécies pioneiras recolonizam rapidamente os sedimentos perturbados e assim demonstram qualitativamente a dinâmica populacional de foraminíferos (DUROS *et al.*, 2016).

As diferenças encontradas nos índices ecológicos entre as profundidades rasas (alta dominância, baixa diversidade e riqueza) e, intermediárias e médias (baixa dominância, alta diversidade e riqueza) estão ligadas ao aumento de frações mais finas nos sedimentos.

Diferente dos índices ecológicos, os morfogrupos não apresentaram variações marcantes entre as áreas, indicando uma homogeneidade na composição dos mesmos ao longo da margem brasileira. No entanto há a presença de um gradiente batimétrico das espécies que compõem o morfogrupo A. Esse morfotipo apresenta abundâncias nulas acima de 500 m e abundância maiores que 20% em profundidades maiores. Segundo Murray *et al.* (2011) e Saalim *et al.* (2018), o morfogrupo A apresenta distribuição relacionada à profundidade, com grande abundância em elevadas profundidades. Neste estudo não houve correlação entre o morfogrupo e o conteúdo de material orgânico nos sedimentos, mas houve uma fraca correlação negativa com a temperatura das massas d'água de fundo, indicando uma possível preferência das espécies tubulares às baixas temperaturas.

Os morfogrupos B e C apresentaram distribuição heterogênea, com altas abundâncias em profundidades rasas (<430m) e abundâncias significativas também em profundidades intermediárias (430 a 1300m) e médias (>1300m). Tal arranjo pode ser explicado pela presença de diferentes morfotipos nesses morfogrupos, cujas preferências ambientais se diferenciam.

A análise de agrupamento apresentou a separação de 3 assembleias denominadas como A, B e C. A assembleia A, formada por 3 espécies (*Rhizammina algaeformis*, *Reophax subfusiformis* e *Hormosinella distans*) sendo os gêneros *Rhizammina* e *Reophax* representantes da assembleia. Já a assembleia B é formada por 8 espécies, entre elas: *Trochammina inflata*, *Psammosphaera fusca*, *Marsipella elongata*, *Ammobaculites agglutinans*, *Haplophragmoides*

quadratus. Essa assembleia é marcada pela heterogeneidade de preferências ambientais. Enquanto a assembleia C é formada por *Lagenammina difflugiformes*, *Lagenammina arenullata*, *Lagenammina sp1* e *Reophax spiculotestus*, sendo o gênero *Lagenammina* aquele que caracteriza a assembleia.

Os gêneros *Rhizammina* e *Reophax*, representantes da assembleia A, são gêneros ditos oportunistas (*r* estrategistas). Dias *et al.* (2018) e Duros *et al.* (2016)

mostram que espécies oportunistas são os primeiros colonizadores de ecossistemas bentônicos instáveis. Duros *et al.* (2016), em seu trabalho em uma região de Cânion em Portugal, explicitaram que eventos de instabilidade do sedimento são seguidos de uma recolonização caracterizada por uma alta dominância dessas espécies e baixa diversidade.

Com o avançar da sucessão ecológica em ambientes estáveis, a presença de uma maior diversidade de espécies garante também maior diversidade em preferências ambientais, estratégias de alimentação e interações ecológicas (HESS *et al.* op.cit.). A assembleia B, apresentada na análise de agrupamento possui diferentes preferências ambientais, sendo um grupo heterogêneo. Tal assembleia caracterizada por espécies com diferentes preferências ambientais, e demonstra estágios mais avançados de sucessão. Essa assembleia é caracterizada por espécies suporte (DIAS *et al.* 2018), espécies cujas abundâncias são baixas mas contribuem para a estabilidade da comunidade em ambientes menos perturbados.

Ambientes bênticos que possuem certa estabilidade são intimamente ligados a correntes de fundo lentas com baixa hidrodinâmica. Ambientes assim são categorizados possuem porcentagem elevada de frações mais finas do sedimento (argila e silte fino) (STEFANOUDIS *et al.*, 2016). O gênero *Lagenammina* característico da assembleia C, grupo com características opostas ao grupo A, é frequentemente encontrado em ambientes nesses mais estáveis cuja concentração de frações mais finas do sedimento se fazem presentes. O gênero *Lagenammina*, possui correlação alta com silte e argila, assim podendo ser considerada uma

assembleia que indica níveis avançados de sucessão ecológica.

A análise MDS apresenta um gradiente de distribuição dos pontos amostrais de acordo com a composição granulométrica (fração de areia) e COT e, secundariamente, de acordo com a importância das assembleias A e C. O gradiente formado possibilitou a formação de três grupos de amostras com características distintas.

O grupo cinza é caracterizado por pontos amostrais ricos em areia, em especial amostras de profundidades rasas e de forte hidrodinâmica da região de Cabo Frio. Em adição à perturbação da alta hidrodinâmica de fundo estão os pulsos de fitodetritos. De acordo com Dias *et al.* (2018), o

intenso aporte sazonal de fitodetritos pode ser um fator de desestabilização do ecossistema bentônico pelo aumento da competição intra-específica entre espécies *r* e *k* estrategistas.

O maior grupo formado na análise MDS, o azul, foi formado por amostras que apresentaram maior porcentagem de frações de sedimento fino e COT. Além disso, esse grupo também foi formado pela influência das espécies que compõem a assembleia C. A baixa dominância e alta diversidade estão relacionadas a este grupo, o que caracterizam áreas de baixos distúrbios, cujo o assentamento de um maior número de espécies caracteriza a maior diversificação.

Em contrapartida o grupo em vermelho, formado por amostras no Rio Contas com alta dominância dos gêneros da assembleia A, caracteriza um ambiente em sucessão ecológica primária. Estas amostras estão localizadas em profundidades intermediárias e fazem parte de uma região formada por cânions submersos (BAHR *et al.*, 2016.), no qual a hidrodinâmica de fundo ligada à fisiografia e sedimentação podem acarretar desestabilizações do sedimento (DUROS *et al.*, 2016). Assim, a baixa diversidade e riqueza da área do Rio de Contas, juntamente com a dominância de espécies pioneiras caracterizadas pela assembleia A, indicam a região do Rio de Contas como um ambiente susceptível à perturbações físicas.

CONCLUSÕES:

As 15 espécies dominantes indicam ambientes oligotróficos. As preferências ambientais distintas e a sedimentologia e o aporte de matéria orgânica, influenciados por processos de hidrodinâmica e fisiografia de fundo, são os fatores que explicam o gradiente de diversidade de foraminíferos aglutinantes bentônicos vivos e morfogrupos. Dessa forma, a hipótese de que os foraminíferos aglutinantes vivos e morfogrupos respondem ao gradiente batimétrico pode ser aceita.

Ambientes com alta hidrodinâmica e ambientes propícios à constantes desestabilizações foram caracterizados por uma alta dominância de espécies pioneiras e baixa diversidade da comunidade bentônica de foraminíferos aglutinantes vivos. A região de Cabo Frio e do Rio de Contas são representantes destas condições instáveis, apresentando alta abundância de espécies, como *Rhizammina algaeformis* e *Reophax subfusiformis* da assembleia A. Enquanto ambientes denominados mais estáveis, com presença de grãos mais finos decorrentes da hidrodinâmica baixa, possibilitam o assentamento de maior número de espécies, o que qualifica um ambiente em sucessão ecológica mais tardia, com baixa dominância e alta diversidade. As regiões do Rio Paraíba do Sul e do Rio Doce, que apresentam alta diversidade e baixa dominância, são áreas consideradas mais estáveis por possuírem certa heterogeneidade ambiental que permite que espécies com diferentes preferências ambientais coexistam, como as da assembleia B, e o gênero *Lagenammina* pertencente a assembleia C.

Dessa forma, a hipótese de que a distribuição das espécies de foraminíferos bentônicos aglutinantes vivos apresenta um gradiente espacial entre as transeções, ao longo da Margem Leste Brasileira, caracterizando assim as diferentes condições oceanográficas e topográficas de fundo de cada área pode ser aceita. A análise MDS, juntamente com os índices ecológicos e relações com a sedimentologia, indicam que tanto a distribuição batimétrica quanto a disponibilidade de material orgânico e a fisiografia de fundo são os fatores que mais influenciam a distribuição de foraminíferos bentônicos aglutinantes vivos na margem brasileira.

Agradecimentos:

Agradeço ao Laboratório de Oceanografia Operacional e Paleoceanografia, especialmente a orientadora Ana Luiza Spadano Albuquerque, pelo suporte e uso das dependências. Agradeço ao CNPQ pela bolsa concedida através do Programa PIBIC-UFF, pois foi fundamental para a permanência estudantil e andamento acadêmico.





Grande área do conhecimento: Ciências Exatas e da Terra

Título do Projeto: Efeito da eutrofização sobre a relação metais-matéria orgânica em sedimentos de manguezal

Autores: Katerine Machulis, Ana Paula Rodrigues, Edison Bidone

Departamento/Unidade/Laboratório: Geoquímica/IQ/Laboratório de Geoquímica Ambiental e Analítica

INTRODUÇÃO:

A Baía de Guanabara possui em sua bacia de drenagem o segundo maior parque industrial do país, além de receber quantidades diárias de efluentes domésticos. Uma das consequências dos usos presentes na bacia de drenagem é o processo de eutrofização antropogênica em suas áreas de estuário desde meados do século XX. O objetivo deste trabalho foi avaliar a variabilidade vertical dos efeitos da eutrofização na dinâmica de matéria orgânica e de metais presentes no sedimento de manguezal da margem do rio Estrela – importante por drenar grande parte do complexo industrial presente na área de drenagem da baía de Guanabara-RJ, bem como do rio Macacu.

No rio Estrela, um perfil sedimentar de 42 cm foi amostrado com o auxílio de tubos de acrílico previamente descontaminados em outubro de 2018 em área de manguezal florestada, sendo seccionado a cada 2 cm. No rio Macacu, o perfil foi um pouco menor (40cm). Adicionalmente, amostras de folhas e raízes da espécie de mangue dominante (*Rhizophora mangle*) foram coletadas com auxílio de uma pá de plástico em trincheiras de 30cm de profundidade. Realizaram-se análises de: granulometria por difração a laser; determinação de matéria orgânica, por perda por ignição; e análise elementar e isotópica de $\delta^{13}\text{C}$ e $\delta^{15}\text{N}$, em espectrômetro de massa. Dados secundários sobre a assinatura isotópica algal foram utilizados para identificar as frações ligadas a matéria orgânica algal (Carreira et al., 2002; Machado et al., 2016) e a matéria orgânica terrestre (manguezal). O cobre foi extraído em HCl 1 M, por 16h, com determinação em ICP-OES.

RESULTADOS E DISCUSSÕES:

A taxa de sedimentação foi estimada por ^{210}Pb em 1cm/ano, tendo o registro de 42 anos no perfil sedimentar. O perfil é basicamente lamoso, com mais de 85% de silte em todas as profundidades. O percentual de matéria orgânica variou de 9,4% (profundidade=40cm) a 36,5% (profundidade=32cm), tendo a tendência de aumento da MO da base para o topo do perfil. A razão C/N variou de 13,3 a 22,2, sendo os menores valores encontrados na base do perfil (fim da década de 70 e início da década de 80), indicando prevalência de material de origem terrestre. O $\delta^{13}\text{C}$ variou de -27,4 a -25,1‰ – assinatura próxima ao esperado para plantas C3, enquanto o $\delta^{15}\text{N}$, de 2,6 a 5,6‰, mostrando a mistura de fontes de nitrogênio para o sedimento. A fração da matéria orgânica com origem em vegetação de *Rhizophora mangle* tem maior representatividade ao longo de todo o perfil (>70% da matéria orgânica) do que a fração de origem algal. Entretanto, essa fração ligada ao manguezal é menor tanto no topo quanto na base do perfil, representando distintas fases da área de estudo quanto à dinâmica da matéria orgânica. Não foi observado efeito claro da eutrofização nas assinaturas isotópicas ou nas frações ligadas ao material algal, como visto anteriormente para um manguezal de Cubatão-SP (Machado et al. 2016). Tendo como próximos passos a análise de perfis sedimentares de outros manguezais da baía de Guanabara, de áreas mais afetadas por efluentes domésticos, como os rios Iguaçu e Meriti.

CONCLUSÕES:

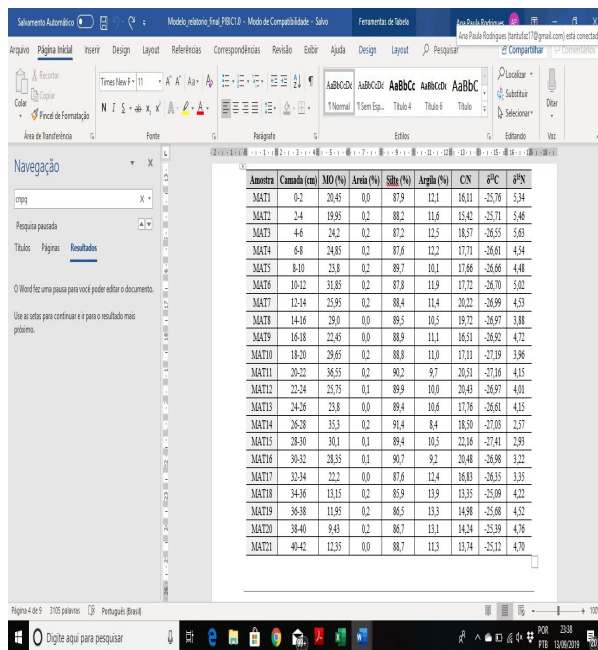
No presente trabalho foi possível realizar o levantamento de dados que nos dizem a respeito da relação de proporção granulométrica no perfil sedimentar dos pontos coletados, levantamos dados que nos dizem

sobre a relação da quantidade do teor de matéria orgânica encontrada nas seções dos perfis analisados e sua variação ao longo destes, além de obter os resultados dos isótopos presentes nos perfis sedimentares. Para este relatório final ainda não foi possível concluir as análises de metais, entretanto, para o cobre, foi possível observar uma diferença importante no comportamento da forma biodisponível entre os dois perfis. Onde o perfil coletado no rio Estrela apresenta uma dinâmica muito distinta à fração biodisponível, tendo concentrações relevantes somente nos primeiros 10 cm de profundidade.

Agradecimentos:

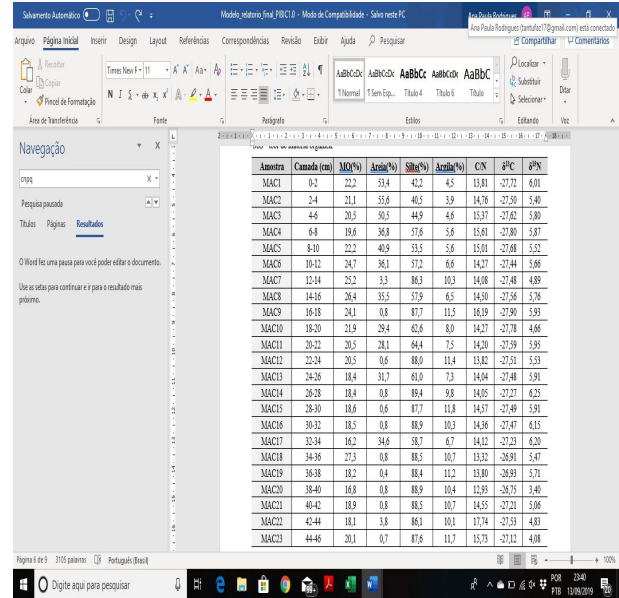
Ao CNPq pela bolsa concedida à estudante Katerine Machulis e ao apoio financeiro edital chamada Universal CNPq/2016.

Tabela1: Perfil sedimentar coletado no manguezal sob influência do Rio Estrela, em Mauá – RJ. MO= teor de matéria orgânica



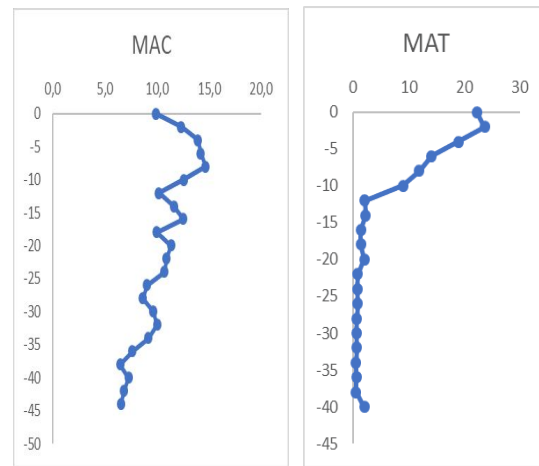
| Amostra | Camada (cm) | MO (%) | Areia (%) | Silte (%) | Argila (%) | CN | ePC | ePN |
|---------|-------------|--------|-----------|-----------|------------|-------|--------|------|
| MAT1 | 0-2 | 20,45 | 0,0 | 87,9 | 12,1 | 16,11 | -27,78 | 5,34 |
| MAT2 | 2-4 | 19,95 | 0,2 | 88,2 | 11,6 | 15,42 | -25,71 | 5,46 |
| MAT3 | 4-6 | 24,2 | 0,2 | 87,2 | 12,5 | 16,37 | -26,55 | 5,80 |
| MAT4 | 6-8 | 24,85 | 0,2 | 87,6 | 12,2 | 17,71 | -26,01 | 4,54 |
| MAT5 | 8-10 | 25,8 | 0,2 | 89,7 | 10,1 | 17,66 | -26,68 | 4,48 |
| MAT6 | 10-12 | 31,85 | 0,2 | 87,8 | 11,9 | 17,72 | -26,70 | 5,02 |
| MAT7 | 12-14 | 25,95 | 0,2 | 88,4 | 11,4 | 20,22 | -26,99 | 4,53 |
| MAT8 | 14-16 | 29,0 | 0,0 | 89,5 | 10,5 | 19,72 | -26,97 | 3,88 |
| MAT9 | 16-18 | 22,45 | 0,0 | 89,9 | 11,1 | 16,51 | -26,92 | 4,72 |
| MAT10 | 18-20 | 29,65 | 0,2 | 88,8 | 11,0 | 17,11 | -27,19 | 3,96 |
| MAT11 | 20-22 | 36,55 | 0,2 | 90,2 | 9,7 | 20,31 | -27,16 | 4,15 |
| MAT12 | 22-24 | 25,75 | 0,1 | 89,9 | 10,0 | 20,43 | -26,97 | 4,01 |
| MAT13 | 24-26 | 23,8 | 0,0 | 89,4 | 10,6 | 17,76 | -26,61 | 4,15 |
| MAT14 | 26-28 | 35,3 | 0,2 | 91,4 | 8,4 | 18,50 | -27,03 | 2,57 |
| MAT15 | 28-30 | 30,1 | 0,1 | 89,4 | 10,3 | 22,16 | -27,41 | 2,89 |
| MAT16 | 30-32 | 28,55 | 0,1 | 90,7 | 9,2 | 20,48 | -26,98 | 3,22 |
| MAT17 | 32-34 | 22,2 | 0,0 | 87,6 | 12,4 | 16,83 | -26,55 | 3,35 |
| MAT18 | 34-36 | 13,15 | 0,2 | 81,9 | 13,9 | 13,35 | -25,98 | 4,22 |
| MAT19 | 36-38 | 11,95 | 0,2 | 86,5 | 13,3 | 14,98 | -25,68 | 4,52 |
| MAT20 | 38-40 | 9,45 | 0,2 | 86,7 | 13,1 | 14,24 | -25,38 | 4,76 |
| MAT21 | 40-42 | 12,85 | 0,0 | 88,7 | 11,3 | 13,74 | -25,12 | 4,70 |

Tabela 2: Perfil sedimentar coletado no manguezal sob influência do Rio Macacu, em Guapimirim – RJ. MO= teor de matéria orgânica.



| Amostra | Camada (cm) | MO (%) | Areia (%) | Silte (%) | Argila (%) | CN | ePC | ePN |
|---------|-------------|--------|-----------|-----------|------------|-------|--------|------|
| MAC1 | 0-2 | 22,2 | 33,4 | 42,2 | 4,5 | 13,81 | -27,72 | 6,01 |
| MAC2 | 2-4 | 21,1 | 35,6 | 40,5 | 3,9 | 14,76 | -27,50 | 5,40 |
| MAC3 | 4-6 | 20,5 | 50,5 | 44,9 | 4,6 | 15,37 | -27,62 | 5,80 |
| MAC4 | 6-8 | 19,6 | 36,8 | 37,6 | 5,6 | 15,61 | -27,80 | 5,87 |
| MAC5 | 8-10 | 22,2 | 40,9 | 33,5 | 5,6 | 15,01 | -27,68 | 5,52 |
| MAC6 | 10-12 | 24,7 | 36,1 | 37,2 | 6,6 | 14,27 | -27,44 | 5,66 |
| MAC7 | 12-14 | 25,2 | 3,3 | 86,3 | 10,3 | 14,08 | -27,48 | 4,89 |
| MAC8 | 14-16 | 29,4 | 35,5 | 37,9 | 6,5 | 14,50 | -27,56 | 5,76 |
| MAC9 | 16-18 | 24,1 | 0,8 | 87,7 | 11,5 | 16,19 | -27,90 | 5,93 |
| MAC10 | 18-20 | 21,9 | 29,4 | 42,6 | 8,0 | 14,27 | -27,78 | 4,66 |
| MAC11 | 20-22 | 20,5 | 28,1 | 64,4 | 7,5 | 14,20 | -27,59 | 5,91 |
| MAC12 | 22-24 | 20,5 | 0,6 | 88,0 | 11,4 | 13,82 | -27,51 | 5,53 |
| MAC13 | 24-26 | 18,4 | 31,7 | 41,0 | 7,3 | 14,04 | -27,48 | 5,91 |
| MAC14 | 26-28 | 18,4 | 0,8 | 89,4 | 9,8 | 14,05 | -27,27 | 6,23 |
| MAC15 | 28-30 | 18,6 | 0,6 | 87,7 | 11,8 | 14,57 | -27,49 | 5,91 |
| MAC16 | 30-32 | 18,5 | 0,8 | 88,9 | 10,3 | 14,36 | -27,47 | 6,15 |
| MAC17 | 32-34 | 16,2 | 34,6 | 38,7 | 6,7 | 14,12 | -27,23 | 6,20 |
| MAC18 | 34-36 | 27,3 | 0,8 | 88,5 | 10,7 | 13,32 | -26,91 | 5,47 |
| MAC19 | 36-38 | 18,2 | 0,4 | 88,4 | 11,2 | 13,80 | -26,93 | 5,71 |
| MAC20 | 38-40 | 16,8 | 0,8 | 88,9 | 10,4 | 12,95 | -26,75 | 3,40 |
| MAC21 | 40-42 | 18,9 | 0,8 | 88,5 | 10,7 | 14,55 | -27,21 | 5,06 |
| MAC22 | 42-44 | 18,1 | 3,8 | 86,1 | 10,1 | 17,74 | -27,53 | 4,83 |
| MAC23 | 44-46 | 20,1 | 0,7 | 87,6 | 11,7 | 15,75 | -27,12 | 4,08 |

Figura 1. Concentrações de cobre (mg/kg) nos perfis sedimentares estudados. MAC – manguezal próximo ao rio Macacu; MAT – manguezal próximo ao rio Estrela.





Ciências Exatas e da Terra

Formalização e Validação de Modelos Reo com nuXmv

Daniel Arena Toledo e Bruno Lopes

Instituto de Computação - UFF

INTRODUÇÃO:

Sistemas críticos são sistemas em que falhas podem acarretar perdas de vidas, grande perda financeira, destruições significativas ou danos ambientais. Ou seja, sistemas que precisam de um alto nível de confiança. Esses sistemas podem ser encontrados em várias áreas como biomédica, nuclear e aviônicos.

Portanto, essa necessidade de validar sistemas trouxe consigo a necessidade por ferramentas para auxiliar nessa tarefa, que é tipicamente árdua e complexa. O objetivo dessas ferramentas é justamente reduzir a complexidade desse processo de validação, além de agilizá-lo. Dentre as várias ferramentas disponíveis, estão os verificadores de modelos, que são amplamente utilizados.

Esses verificadores são ferramentas capazes de verificar propriedades acerca de um modelo, normalmente modeladas por meio de uma lógica. Como exemplo de propriedades que podem ser verificadas, temos a verificação da presença de *deadlocks* ou a alcançabilidade de algum estado modelado. Como exemplo de

verificadores de modelos temos o PRISM e o nuXmv, que é o verificador usado neste projeto.

Reo é uma linguagem gráfica baseada em coordenações e canais, usada na modelagem de sistemas e que toma vantagem de características de sistemas distribuídos como a chamada remota de funções e troca de mensagem assíncrona. Seu principal objetivo é prover um modelo de código que trata como as diferentes partes heterogêneas de um sistema interagem entre si.

Baseado em canais que descrevem essa interação entre diferentes *softwares*, a modelagem composicional de sistemas é reforçada pela presença de conectores canônicos e uma operação de composição para gerar canais complexos a partir de canais mais simples.

Com o intuito de apresentar uma nova forma de verificar circuitos Reo usando uma ferramenta expressiva e amplamente utilizada no mercado, este trabalho apresenta um compilador para formalizar um modelo Reo para *Constraint Automata* e então transformá-lo num modelo nuXmv. O compilador implementa a operação de produto, o que permite a composição de

canais. Esta composição pode ser efetuada de duas formas: (i) gerando um autômato único, o que minimiza o modelo, ou (ii) gerando todos os autômatos e suas composições, o que permite melhor rastreabilidade. Além disso, também foi feita uma interface para que se possa modelar graficamente um modelo Reo.

RESULTADOS E DISCUSSÕES:

A metodologia consistiu em propor um algoritmo de tradução de *Constraint Automata* para nuXmv. Este algoritmo deve ser provado correto. Esse algoritmo foi então implementado na linguagem C, onde foi criado um compilador para tornar o processo automático.

Reo é um modelo gráfico de coordenações baseado em canais onde coordenadores complexos são composicionalmente construídos a partir dos mais simples. Tendo o principal objetivo de funcionar como uma "linguagem de cola" onde ele conecta instâncias de diferentes componentes para agirem juntos num único sistema baseado em componentes.

Constraint Automata são definidos como os modelos operacionais mais básicos para Reo, apesar de existirem várias outras semânticas formais para Reo. Este trabalho foca nos *Constraint Automata* como foi proposto pelos criadores de Reo e por ser um dos formalismos mais proeminentes para se raciocinar a respeito de Reo..

Ao se usar *Constraint Automata* como semântica formal para Reo, temos que os estados do autômato representam as possíveis configurações de um canal (por exemplo o dado dentro do conector num dado tempo), enquanto que as transições do autômato denotam como os dados no conector fluem e como esse fluxo muda a configuração do autômato. Além disso, CA apresenta uma operação de produto para construir circuitos complexos a partir de circuitos mais simples.

Verificadores de modelos são ferramentas usadas na verificação de propriedades caracterizadas acerca de sistemas previamente modelados formalmente. Essa verificação se dá explorando todos os possíveis estados do

modelo, ou seja, o verificador examina cada possível cenário do sistema de forma sistemática para mostrar que o modelo realmente satisfaz dada propriedade.

O nuXmv é uma ferramenta que estende o NuSMV adquirindo todas as suas funcionalidades. O NuSMV é um verificador que combina verificação baseada em *Binary Decision Diagram* (BDD) com a verificação baseada em SAT. nuXmv estende o NuSMV em duas principais direções, na verificação de modelos finitos ele apresenta um forte mecanismo de verificação baseado algoritmos SAT estados da arte; nos casos da verificação de modelos infinitos, ele apresenta técnicas de verificações baseadas em *Satisfiability Modulo Theory* (SMT).

Esse projeto implementou uma ferramenta em C para compilar um modelo Reo para um modelo nuXmv, tal ferramenta, chamada Reo2nuXmv, pode ser encontrada em <https://github.com/frame-lab/Reo2nuXmv>.

Ela recebe um circuito Reo como entrada, e automaticamente gera o modelo nuXmv que simula o comportamento desse circuito permitindo a verificação de propriedades acerca desse modelo.

Por fim, foi criada uma interface gráfica para modelar o circuito Reo que foi integrada com o compilador. Como produto final, tem-se uma ferramenta de *software* para validar modelos Reo.

Esta interface gráfica nomeada ReoXplore foi baseada no <https://github.com/ReoLanguage/reo-graphical-editor> e desenvolvida em NodeJS, seu código fonte está disponível em <https://github.com/frame-lab/ReoXplore>.

ReoXplore permite a construção gráfica de circuitos Reo e conversão desse modelo gráfico para um modelo nuXmv, um modelo Coq ou um programa Haskell.

CONCLUSÕES:

Com o aumento da necessidade de softwares distribuídos que usam componentes reusáveis e

independentes, além da necessidade de validar sistemas críticos, a formalização e validação de sistemas vem sendo cada vez mais procurada. Reo se apresenta como uma linguagem gráfica que procura facilitar a modelagem e validação desses sistemas.

Este trabalho apresentou uma ferramenta para compilar um modelo Reo para o nuXmv, um verificador de modelos simbólico. A ferramenta faz a operação de composição de canais Reo automaticamente e gera dois modelos, um onde o produto é pré-processado, gerando um modelo mais compacto e mais rápido; no outro o produto é pós-processado, significando que o modelo do produto irá usar o modelo de seus componentes.

Além disso, a ferramenta conta com uma interface gráfica para modelar sistemas Reo, simplificando o processo e permitindo o modelo ser gerado com o clique de um botão.

Como trabalhos futuros, deseja-se implementar novas formas de representar a entrada de dados do autômato no modelo. Uma outra extensão natural seria a modelagem do Reo para outros formalismos além do *Constraint Automata* (mais expressivos).

Agradecimentos:

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq, através do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica – PIBIC, patrocinador desta pesquisa.





Ciências Exatas e da Terra

Continuidade do estudo da síntese de novos derivados tetraciclos da dibenzosuberona com potenciais atividades no sistema nervoso central.

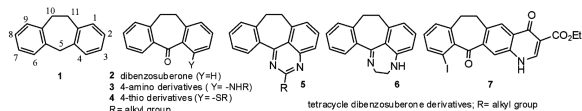
Parte 2.

Yasmin Hendricksa Castro Viana, Paulo Roberto Codeço Martins; Carlos Magno Rocha Ribeiro.

Departamento de Química Orgânica/ Instituto de Química/
Laboratório de Síntese de Produtos Naturais e Fármacos

INTRODUÇÃO:

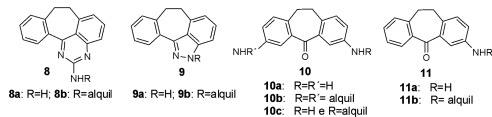
Os distúrbios de humor podem ser distinguidos em 3 grupos de transtorno: depressivo unipolar, distímico ou bipolar, e representam um gasto anual de 83 bilhões de dólares [1]. Dibenzosuberona **1** é o esqueleto básico de muitas substâncias que apresentam importantes atividades biológicas no sistema nervoso central (SNC), como, por exemplo, antidepressiva [2]. A amitriptilina, nortriptilina e a protriptilina são exemplos de fármacos comercializados dessa classe de compostos com essa atividade [3,4]. A dibenzosuberona **2** pode ser usada como substrato para a síntese de diversos desses derivados, por exemplo, através de reações no seu grupo carbonílico ou pelas reações de substituições nos anéis aromáticos. Nosso grupo de pesquisa tem descrito a preparação de uma série de 4-amino **3** [5] e 4-tiodibenzosuberona **4** [6], e de tetraciclos **5-7** [7,8] a partir de **2**; bem como estudado sobre sua atividade no SNC [9,10].



Devido as atividades antidepressivas observadas para essa classe de substâncias e no grande interesse da indústria farmacêutica em novas substâncias, resolvemos dar continuidade ao estudo da síntese de novos derivados de **2**, através dos projetos vinculados à bolsa PIBIC/UFF nos anos de 2016/17 [11] e principalmente em 2017/18 [12], para avaliar posteriormente sua atividade no SNC [11]. O trabalho se dividiu em duas partes [12].

1) Estudo da potencialidade das atividades no SNC de tetraciclos **8** e **9**, assim como dos triciclos **10** e **11** segundo Cogordan e *col.* [13],

calculando os valores de HOMO, LUMO, ΔE e calores de formação de uma série de 92 derivados distribuídos entre as substâncias **8**, **9**, **10** e **11** para obter uma indicação sobre sua possível potencialidade biológica. A Figura abaixo mostra os esqueletos básicos das substâncias que tiveram seus valores de ΔE em eV calculados.



2) Estudo da síntese dos tetraciclos **8** e **9** e dos triciclos **10** e **11**: De um modo geral, a sequência metodológica empregada já foi descrita por nós [5]. No estudo que ocorreu entre 2017/18 [12], duas condições foram usadas para essa reação, sendo que em um caso obteve-se a inserção do grupo guanidina no carbono C-4 em 29% de rendimento (indicado através de espectros de RMN¹³C), enquanto a outra forneceu o tetraciclo **8a** em 53% de rendimento. Já a reação de preparação de **9a**, em duas condições, uma resultou em 75% de rendimento de sua obtenção ao utilizar hidrazina a 98%, e outra levou à recuperação quase total do reagente, ao utilizar hidrazina a 55%. A sequência empregada para a preparação do diaminado **10a** foi adaptada do trabalho de Wan-Leng e *col.* [14]. Até o momento obtivemos em 59% de rendimento o análogo dinitrado de **10a**, enquanto o análogo ao mononitrado **11a** foi obtido em 25% de rendimento. Nesse trabalho, 2018/19, resolvemos reestudar principalmente a preparação de **9a**, visando reavaliar sua obtenção em relação às condições reacionais e rendimentos químicos, além de se obter dados espectrométricos atuais, uma vez que há pouca informação acerca desses dados na literatura [7]. Além disso, precisaremos de maiores

quantidades de **9a** para dar continuidade à preparação de seus derivados alquilados **9b**.

RESULTADOS E DISCUSSÕES:

Anteriormente [12], conforme mencionado acima, **9a** foi preparado em 75% de rendimento utilizando uma solução de hidrato de hidrazina a 98%, sob refluxo durante 24h. Agora, 2 novas condições foram realizadas. Na primeira repetiu-se a reação entre o hidrato de hidrazina 98% e 4-iodo-dibenzosuberona, mas usando 2 mmols. O rendimento foi de 78%, resultado semelhante ao obtido anteriormente com 1 mmol. Realizou-se também uma reação com o hidrato a 80% para melhor estudar o rendimento da reação em relação à pureza do reagente, onde **9a** foi obtido em 53%, demonstrando que talvez seja mais vantajoso o uso da hidrazina a 98%. Interessantemente, após coluna cromatográfica, percebeu-se a presença de dois cristais, um amarelo e outro branco, com os mesmos dados de RMN de hidrogênio e IV. Com isso, estamos estudando a possibilidade de tropoisomerismo através de cálculos moleculares. Visando dar continuidade à síntese dos derivados de **9a**, fizemos os cálculos de ΔE para alguns derivados, considerando os reagentes disponíveis no laboratório, a saber: **9ba** com $R = -(CH_2)_2N(CH_3)_2$; **9bb** com $R = -(CH_2)_3N(CH_3)_2$ e **9bc** com $R = -(CH_2)_2NC_4H_9$. Os ΔE para essas substâncias foram 8.08, 8.03 e 8.03, respectivamente. Assim, escolhemos realizar a alquilação de **9ba** por possuir ΔE mais próximos à faixa de antidepressivos (Cogordan e col. [13] e Ribeiro e col. [15]). Essa reação está em andamento. As substâncias já obtidas foram confirmadas comparando os seus valores de IV, RMN¹H e RMN¹³C com os descritos na literatura. A avaliação da atividade biológica será realizada assim que tivermos os produtos preparados e suas sínteses otimizadas.

CONCLUSÕES:

A reação de obtenção de **9a** teve bons rendimentos e com reprodutibilidade, por isso iremos focar preferencialmente na alquilação deste composto. Ademais, estamos realizando uma análise estrutural mais detalhada do composto para fins de estudar suas possíveis estruturas cristalinas. Esperamos que após a preparação dessas substâncias e o estudo de suas atividades, possamos confirmar se essa metodologia pode ser utilizada por nós, isto é, usar os valores de ΔE calculados para indicar quais os novos derivados dessa classe de

derivados de **9** apresentariam atividade no SNC e deveriam ser preparados.

Agradecimentos:

Ao PIBIC/UFF pelas bolsas de iniciação científica. Ao GQO/IQ/UFF pela infraestrutura.

Referências Bibliográficas:

1. Buschmann, H.; Diaz, J. L.; Holenz, J.; Párraga, A.; Torrens, A.; Vela, J. M. *Antidepressants, Antipsychotics, Anxiolytics*. Wiley-VCH Verlag, Weinheim, 2007.
2. S. Merkaš, M. Litvić, I. Cepanec, V. Vinković, "Synthesis of Novel, Potentially Biologically Active Dibenzosuberone Derivatives", *Molecules*, vol. 10, pp 1429-1437, 2005, and references cited therein.
3. F. López-Muñoz, C. Alamo, "Monoaminergic neurotransmission: the history of the discovery of antidepressants from 1950s until today", *Curr. Pharm. Design*, vol. 15, pp 1563-1586, 2009.
4. Vardanyan, R. S.; Hruby, V. J. *Synthesis of Essential Drugs*. Elsevier, USA, 2006, p. 103-116.
5. G. A. Romeiro, P. R. C. Martins, "Analogues of antidepressants – synthesis of new 4-amine derivatives of 10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]cycloheptane", *Heterocycl. Commun.*, vol 7, pp 227-232, 2001.
6. P. R. C. Martins, G. A. Romeiro, C. M. R. Ribeiro, "4-Thio Derivatives of Dibenzosuberone: Potential Antidepressant Compounds", *Letf. Org. Chem.*, vol. 7, pp 383-387, 2010.
7. R. A. Hollins, P. R. C. Martins, "The synthesis of heterocyclic derivatives of dibenzo[a,d]cycloheptene", *J. Heterocycl. Chem.*, vol 16, pp 681-683, 1979.
8. G. A. Romeiro, P. R. C. Martins, "Synthesis of a new benzocycloheptaquinoline system", *Heterocycl. Commun.*, vo. 9, pp 493-498, 2003.
9. F. S. Duarte, P. R. C. Martins, G. A. Romeiro, G. A.; T. C. M. de Lima, "Antidepressant-like profile of action of two 4-amine derivatives of 10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]cycloheptane in mice evaluated in the forced swimming test", *Bioorg. Med. Chem.*, vol. 15, pp 1645-1650, 2007.
10. F. S. Duarte, G. Lach, G., P.R.C. Martins, G. A. Romeiro, T.C.M. de Lima, "Evidence for the involvement of the monoaminergic system in the antidepressant-like action of two 4-amine derivatives of 10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]cycloheptane in mice evaluated in the tail suspension test *Progress Neuro-Physico pharm*", *Biol. Psychiatry*, vol. 32, pp 368-374, 2008.
11. Santos, T. F. (Projeto PIBIC UFF 2016-2017), Rocha, T. C. de F.; Martins, P. R. C.; Ribeiro C. M. R.; Vasconcelos Torres 2017. Estudo da síntese de novos derivados tetraciclos da dibenzosuberona: potenciais antidepressivos.
12. Viana, H. C. Y. (Projeto PIBIC UFF 2017-2018), Martins, P. R. C.; Ribeiro C. M. R.; Vasconcelos Torres 2018. Continuidade do estudo da síntese de novos derivados tetraciclos da dibenzosuberona com potenciais atividades no sistema nervoso central.
13. J. A. Cogordan, M. Mayoral, E. Angeles, R. A. Toscano, R. Martínez, "Neuroleptic and Antidepressant Tricyclic Compounds: Theoretical Study for Predicting Their Biological Activity by

Semiempirical, Density Functional, and Hartree-Fock Methods”, *International Journal of Quantum Chemistry*, vol. 71, pp 415-432, 1999

14. H. M. Wan-Leng, S. Prithipal, Syntex (U.S.A.)INC., “Nortriptyline derivatives, processes for their preparation, conjugates thereof to antigenic proteins and enzymes antibodies thereto, and related assay methods”, European Patent 0167256 A1, 1985.

15. Ribeiro, C.M.R., Martins, P.R.C., Romeiro, G.A., Carneiro, W. Resultados não publicados.



Ciências Exatas e da Terra

Modelagem Molecular de compostos ativos frente ao HSV-1

Fernanda Landim Lopes, Yuri Inácio Marques Silva e Julliane Yoneda

Departamento de Química/ ICEx/ Laboratório de Modelagem Molecular

INTRODUÇÃO:

O Herpes Simples tipo 1 (HSV-1) é um vírus transmitido por contato direto e causa infecções principalmente na pele e mucosa orofacial.¹

Existem várias opções de tratamento para combater o HSV-1, porém a maioria são medidas paliativas, não havendo, portanto, cura da doença.

Embora existam muitos fármacos em uso clínico, a síntese de novos candidatos a agentes antivirais continua a ser uma importante estratégia no desenvolvimento de novos agentes terapêuticos para o tratamento das infecções por Herpesvírus, principalmente devido à emergência de formas virais resistentes.

Deste modo, se tem sintetizado novos candidatos a agentes anti-herpéticos, como por exemplo, os derivados 3H-benzo[b]pirazolo[3,4-h]-1,6-naftiridinas e 3H-pirido[2,3-b]pirazolo[3,4-h]-[1,6]-naftiridinas da Figura 1, que se mostraram ativos frente ao HSV-1 (Tabela 1).²

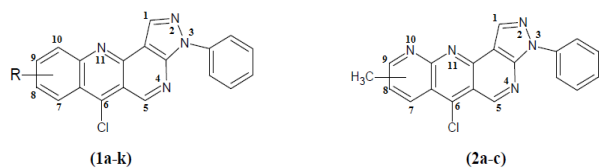


Figura 1: Estrutura geral dos derivados heterocíclicos estudados, onde R são os substituintes da Tabela 1.²

Tabela 1: Atividade anti-HSV-1 dos derivados 3H-benzo[3,4-h]-1,6-naftiridinas (1a-k) e 3H-pirido[2,3-b]pirazolo[3,4-h]-[1,6]-naftiridinas (2a-c).²

| Composto | R | % de inibição frente ao HSV-1 |
|----------|--------------------|-------------------------------|
| 1a | H | 20,6 |
| 1b | 9-OCH ₃ | 50,0 |
| 1c | 9-CH ₃ | 68,0 |
| 1d | 9-Cl | 80,0 |
| 1e | 8-Cl | 60,0 |
| 1f | 9-NO ₂ | 80,0 |
| 1g | 8-NO ₂ | 87,0 |
| 1h | 9-F | 91,0 |
| 1i | 8-F | 65,0 |
| 1j | 9-Br | 30,0 |
| 1k | 8-Br | 30,0 |
| 2a | 7-CH ₃ | 11,0 |
| 2b | 8-CH ₃ | ND |
| 2c | 9-CH ₃ | 65,0 |

No trabalho de Iniciação Científica desenvolvido pela bolsista anterior, foi proposto um novo candidato (3, Figura 2) a agente anti-HSV-1 a partir de estudos de Relação entre a Estrutura química e a Atividade biológica (SAR) dos compostos da Figura 1.

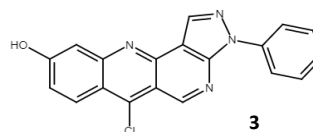


Figura 2: Composto proposto (3) como potencial candidato a agente anti-HSV-1 a partir de estudos de SAR.

Neste trabalho foram realizados estudos de docking com o composto 3 (Figura 2) e a DNA polimerase do HSV-1, com o intuito de se avaliar a possível atividade da molécula proposta como potencial candidata a agente antiviral e sugerir um mecanismo de inibição para a classe de compostos em questão.

O docking ou ancoramento molecular é um processo computacional de busca por um ligante capaz de se “encaixar” geométrica e energeticamente ao sítio ativo de uma proteína.

O docking foi feito a fim de se verificar se as interações do ligante com a região III da enzima ocorrem de acordo com o modelo proposto por Liu e colaboradores³ para o composto PNU-183792 (Figura 3). Este composto é um inibidor não nucleosídeo que inibe a replicação de um largo espectro de vírus Herpes e apresenta similaridade estrutural com a molécula 3 (Figura 4).

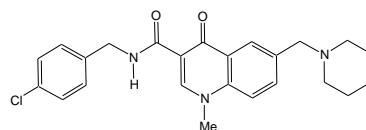


Figura 3: PNU-183792.

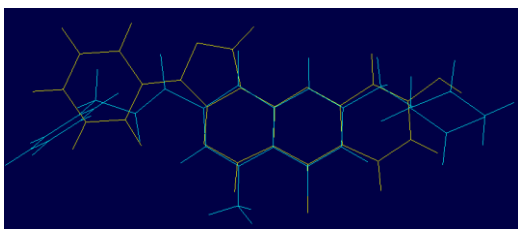


Figura 4: Sobreposição do composto **3** (amarelo) com o PNU-183792 (azul).

O modelo proposto por Liu e colaboradores³ considera que a inibição da DNA polimerase do HSV-1 pelo PNU-183792, ocorre com deslocamento de uma base do *template* do sítio ativo e que o anel oxoquinolínico do PNU está “empilhado” com os anéis aromáticos das bases nitrogenadas do *primer/template* e também interagindo com resíduos de aminoácidos da polimerase, dentre eles a VAL823.

RESULTADOS E DISCUSSÕES:

O docking foi feito com o programa *CLC Drug Discovery*,⁴ onde selecionou-se a VAL823 na escolha do sítio ativo e incluiu-se também resíduos do DNA. Entretanto, observou-se que o *template* estava ocupando o espaço próximo a VAL823. Assim, foi necessário retirar resíduos do *template*, confirmando a proposta do modelo de Liu e colaboradores³ de que o ligante precisa deslocar resíduos do *template* do sítio ativo para interagir com a enzima.

Posteriormente realizou-se o docking, e das 100 poses obtidas, selecionou-se o resultado de melhor pontuação (Figura 5).

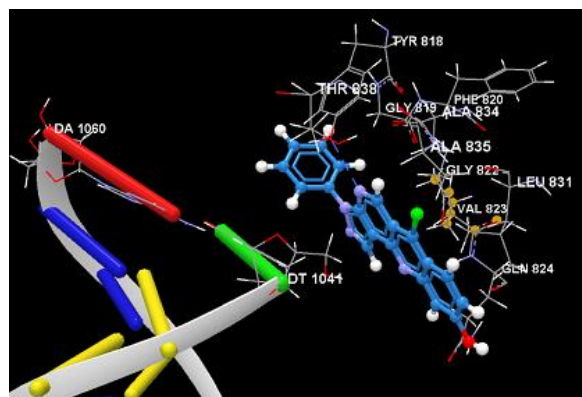


Figura 5: Interações entre ligante - complexo proteína/DNA obtidas pelo docking.

O resultado obtido permitiu avaliar as interações entre o ligante e o complexo proteína/DNA. Os resíduos que apresentaram interação com o ligante estão destacados na Figura 5. Verificou-

se que o ligante interage não somente com o DNA, mas também com resíduos considerados importantes para o mecanismo de inibição de acordo com o modelo proposto por Liu e colaboradores,³ dentre eles TYR818, PHE820 e VAL823.

Desta forma, é possível propor que a série de derivados 3H benzo[b]pirazolo[3,4-h]-1,6-naftiridinas e 3H- pirido[2,3- b]pirazolo[3,4-h]-[1,6]- naftiridinas deve inibir a replicação do vírus HSV-1 seguindo o mesmo mecanismo de inibição do PNU-183792. O estudo realizado com o composto proposto **3** (Figura 2) mostra que este realmente deve ser um potencial candidato a agente anti-HSV-1 por apresentar interações com o complexo DNA polimerase/DNA-duplex que são responsáveis pela inibição viral de acordo com o modelo de Liu e colaboradores.³

CONCLUSÕES:

A partir dos estudos de docking molecular foi possível propor um mecanismo para a inibição observada na literatura, do vírus HSV-1 por compostos derivados 3H benzo[b]pirazolo[3,4-h]-1,6-naftiridinas e 3H- pirido[2,3-b]pirazolo[3,4-h]-[1,6]- naftiridinas. Além disso, foi possível reforçar que o composto **3** (Figura 2) deve ser um potencial candidato a agente anti-HSV-1, uma vez que deve apresentar interações com o DNA e os resíduos TYR818, PHE820 e VAL823 da DNA polimerase. Estas interações são importantes para a inibição da replicação do vírus HSV-1 segundo o modelo proposto por Liu e colaboradores.³

Referências Bibliográficas:

- [1] BASTIDAS-LEGARDA, L.Y., et. al.; *Acta Odontol. Latinoam.*, 30, 109, 2017.
- [2] BERNARDINO, A.M.R.; et al.; *Org. Med. Chem. Lett.*, 2, 3, 2012.
- [3] LIU, S., et al.; *J. Biol. Chem.*, 281, 18193, 2006.
- [4] *CLC Drug Discovery Workbench 1.5*, QIAGEN Company, Denmark, 2014.

Agradecimentos:

