



Os Efeitos Estruturais e Eletrônicos em Fotossensibilizadores da Pele: Cumarinas e Psoralenos

Isabela Caroline Batalha Coutinho¹(IC)*, Alberto dos Santos Marques²(PQ).

* isabelacbcoutinho@gmail.com

¹Universidade Federal do Amazonas, Instituto de Ciências Exatas, Departamento de Química, Laboratório de Tecnologia com Moléculas Bioativas, Av. Rodrigo Otávio Jordão Ramos, 1200 Coroador, 69067-005, Manaus, AM, Brasil.

Palavras Chave: Cumarinas, Psoralenos, DFT, espectroscopia de absorção UV/Visível, fotossensibilização.

Introdução

As propriedades espectroscópicas da cumarina (1,2-benzopirona) e derivados, têm sido estudadas por muitos autores devido a sua importância em sistemas biológicos e ação farmacológica. As cumarinas têm várias utilidades na vida humana: são usadas na indústria, na medicina, como sondas fluorescentes, fotossensibilizadores em tratamentos dermatológicos e terapia fotodinâmica, no tratamento do câncer, vitiligo e psoríase¹⁻⁴.

Aqui foram estudadas as seguintes moléculas: (I) Cumarina (CUM), (II) Psoraleno (PS), (III) 8-metoxipsoraleno (8MOP), (IV) 3-metilcumarina (MC), (V) 5,7-dimetoxi-cumarina (DMC), (VI) 7-hidroxi-cumarina (HC), (Fig 1). Foram determinados os calores de formação, energias HOMO (orbital molecular ocupado de maior energia) e LUMO (orbital molecular desocupado de menor energia), ordem de ligação, as cargas atômicas e as energias de excitação singlete. Com esses dados foi possível fazer apenas uma discussão qualitativa sobre o potencial carcinogênico das moléculas e construir os espectros de absorção UV/Visível teóricos que comparados com os espectros experimentais da literatura^{1,2} deram uma ideia sobre a região molecular fotoativa e da ação fotossensibilizadora dessas moléculas.

Material e Métodos

O pacote computacional SPARTAN 2020 para Windows da Wavefunction, Inc. 2020, foi usado em todos os cálculos. As estruturas moleculares foram otimizadas com a Teoria do Funcional da Densidade (DFT)^{6,7}, o funcional B3LYP⁸⁻¹¹ e a função de base 6-31G^{**}. Após a otimização das estruturas moleculares, foi feito o cálculo das energias de excitação singlete e das forças do oscilador (f-valor) das moléculas com o programa DFT-Dependente do Tempo (TDDFT), funcional B3LYP e a função de base 6-31G^{**}. O programa SPECTRUM com a função Gaussiana foi usado para gerar valores a partir das energias de excitação e da força do oscilador calculada¹². Esses valores foram usados na construção dos espectros de absorção teóricos simulados. O valor do HWHM (metade da largura na metade da altura) foi escolhido

para reproduzir o espectro observado. A etapa final da construção dos espectros teóricos foi feita usando o programa ORIGIN 08.

Resultados e Discussão

Estes são resultados de um tópico da parte (1) de um projeto de IC com duas partes, que foi possível fazerem casa neste tempo de pandemia.

Deve ser enfatizado também que os cálculos foram feitos considerando a molécula isolada e ignorando os complexos fatores envolvidos na atividade biológica.

Entretanto, os resultados produzidos até aqui ajudam a começar a entender o papel dessas moléculas e estimulam a continuar o projeto proposto inicialmente. A Figura 1, mostra as estruturas moleculares otimizadas.

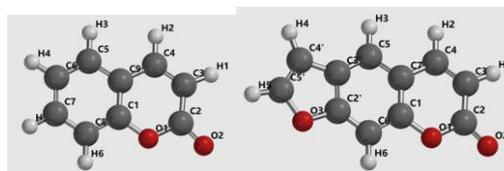


Figura 1 – Estruturas moleculares otimizadas: Cumarina (esquerda) e Psoraleno (direita).

Todas as C e os P foram otimizadas e usadas como dados de entrada para os cálculos desta etapa, na qual utilizamos o método semi-empírico PM3 para calcular: carga atômica, $\Delta H_{\text{formação}}$, energias HOMO e LUMO, momento dipolar, das cumarinas (C) e psoralenos (P) e os resultados mostraram que o oxigênio da carbonila é o átomo com maior carga negativa numa faixa de -0,329 a -0,335. A tabela 1 mostra que as moléculas são estáveis e a mais estável é a DMC.

Tabela 1 - Calores de formação (ΔH_f) e energias HOMO e LUMO das cumarinas e psoralenos.

Energia	DMC	HC	8-MOP	PS	MC	CUM
ΔH_f (kJ/mol)	-477,5134	-351,2883	-337,2371	-206,7282	-197,2255	-159,0064
HOMO (eV)	-5,88	-6,15	-5,73	-6,15	-6,34	-6,50
LUMO (eV)	-1,44	-1,71	-1,64	-1,83	-1,71	-1,89
μ (Debye)	4,88	3,45	5,56	5,14	4,15	4,42

A energia LUMO é um fator importante que define o comportamento eletrofílico, mas não é o único. As espécies eletrofílicas são agentes químicos carcinogênicos e estão relacionadas à energia LUMO. As energias LUMO calculadas indicaram que (C) e (P) são espécies eletrofílicas, comparadas com moléculas como a água, etanol e outras. A média dessas energias LUMO foi (-1,70 Ev). As energias LUMO das (C) e (P), são similares. Entre as (C) a mais eletrofílica é a CUM e entre os (P) é o (PS). As energias LUMO das (C) são menores do que a do 8MOP, exceto do DMC. A energia LUMO da (CUM) é menor do que a do (PS), embora o mais ativo biologicamente seja o (8MOP).

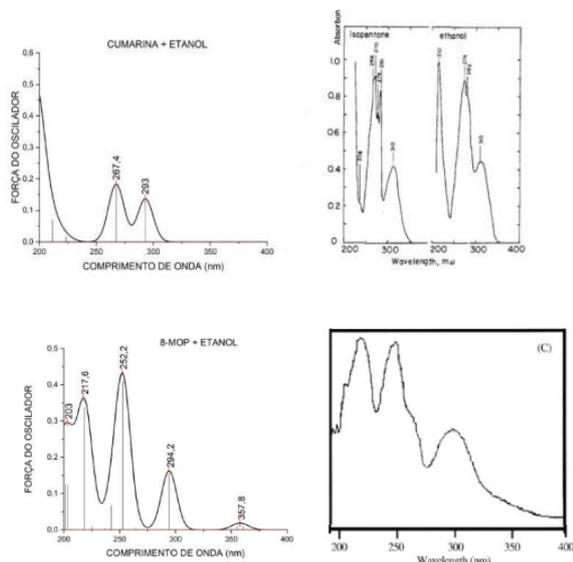


Figura 2. Os espectros: teórico (esquerda) e experimental (direita). Superior (CUM) e inferior (8-MOP), dissolvidos em etanol^{1,2}.

Os espectros teóricos são similares aos espectros experimentais da (CUM)¹ e do (8-MOP)². Observou-se também, que os espectros teóricos comportam-se como os espectros experimentais, quando simula-se comparativamente um meio apolar (vácuo) e um meio polar (etanol), figura não mostrada, as bandas situadas em maiores comprimentos de onda ficam deslocadas para o vermelho em comparação com as mesmas bandas dos espectros em meio apolar. A análise dos cálculos indicou que as bandas situadas em maiores comprimentos de onda são originárias do anel da pirona com transição eletrônica do tipo transferência de carga envolvendo os átomos C₁=C₃-C₂=O.

Conclusões

- Os cálculos do ($\Delta H_{\text{formação}}$) indicaram que as moléculas mais estáveis são: DMC, HC e 8MOP.
- A (CUM) é a mais eletrofílica entre as (C) e o (PS) é o mais eletrofílico entre os (P). Comparando as (C) com os (P) a (CUM) é a mais eletrofílica, embora o (8MOP) seja o mais ativo biologicamente. Cálculos mais refinados das energias LUMO são necessários.
- Os cálculos das energias de excitação singlete mostraram que região molecular mais fotoativa das (C) e (P), está localizada no anel da pirona envolvendo os átomos (C₁=C₃-C₂=O), o que está de acordo com os resultados experimentais^{1,2}. Esse resultado leva a imaginar, que na interação dessas moléculas com uma membrana biológica há alguma possibilidade que essa região molecular seja importante.

CNPQ - Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

FAPEAM - Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Amazonas

1. MARQUES, A.D.S.; MARQUES, G.S.S. *Photochemistry and Photobiology*, v. 59(2), p. 153-160, 1994.
2. MARQUES, A.D.S.. et al. *J. Luminescence*, v. 97, p. 237-249, 2002.
3. RIBEIRO, A.C.; LONGO, P.L. *Perspectivas da Terapia Fotodinâmica Antimicrobiana na Prevenção da Cárie*. In: Nunez SC, Ribeiro MS, Garcez AS. *Terapia fotodinâmica antimicrobiana na odontologia*. Rio de Janeiro: Elsevier; p. 203-32, 2013.
4. ROCHA, L. B. Et al. *Terapia Fotodinâmica para Tratamento do Cancro*. Publicado por: Imprensa da Universidade de Coimbra, 2015.
5. CRAMER, C. J. *Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models*. West Sussex: John Wiley & Sons, 2002.
6. HOHENBERG, P.; KOHN, W. *Inhomogeneous Electron Gas*. *Journal of Physical Review*, v.136, p. 864-871, 1964.
7. PARR, R. G.; YANG, W. *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules*. New York: Oxford University Press, 1989.
8. BECKE, A. D. *Density functional thermochemistry. III. The role of exact exchange*. *The Journal of Physical Chemistry*, v.98, p. 5648-5.652, 1993.
9. LEE, C.; YANG, W.; PARR, R.G.. *Development of Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density*. *Physical Review B*, v. 37, n. 2, p.785- 789, 1988.
10. LIU, T. et al. *Density Functional Vertical Self-Consistent Reaction Field Theory for Solvatochromism Studies of Solvent-Sensitive Dyes*. *The Journal of Physical Chemistry A*, v. 108, n.16, p. 3545-3555, 2004.
11. KOCH, W.; HOLTHAUSEN, M.C. *A Chemist's Guide to Density Functional Theory*. Weinheim: Wiley-VCH, 2001.
12. SOPER, P D.; DUPONT, *Central Research & Development*, E328/123, DUCOM 695-1757, ESVAX: SOPERPD, 1997. OriginPro, Version 2021. *OriginLab Corporation*, Northampton, MA, USA