



Universidade Federal do ABC

Centro de Ciências Naturais e Humanas (CCNH)

Trabalho de Conclusão de Curso (NH3201)

**Estudo de Fotossensibilizadores derivados de Porfirina
para aplicação em Teoria Fotodinâmica**

Docente: Camilo Andrea Angelucci

Orientadora: Paula Homem de Mello

Discente: Felipe Cesar Torres Antonio

Fevereiro, 2014

Sumário

1. Introdução	Página 01
1.1. Método	Página 04
2. Metodologia	Página 07
3. Resultados	Página 10
4. Conclusão	Página 20
5. Referências	Página 20
ANEXO 1	Página 23
ANEXO 2	Página 25
ANEXO 3	Página 26
ANEXO 4	Página 28
ANEXO 5	Página 29

1. Introdução

Existem relatos da utilização de técnicas envolvendo terapia fotodinâmica (TFD) em civilizações antigas como os egípcios e os gregos. Contudo, as primeiras publicações sobre a aplicação de compostos fotossensíveis e incidência de determinado comprimento de onda, na presença de oxigênio, obtendo como resultado morte de microrganismos, são dois trabalhos dos pesquisadores von Tappeiner e Raab datados de 1900.^{1,2} Pouco tempo depois, em 1903, o pesquisador Finsen foi agraciado com o Nobel de Medicina ao apresentar trabalho que levava ao desenvolvimento desta promissora ferramenta ao tratamento de câncer entre outros males.³

Foram assim precursores do estudo da terapia fotodinâmica e dos estudos dos conceitos de fotossensibilização como a transformação de energia luminosa em energia química com o auxílio de compostos fotoativos.⁴ Este processo, atualmente, pode ter sua ocorrência estudada em diferentes meios (naturais e sintéticos) e aspectos de intensidade (descontrolada ou organizada e controlada).

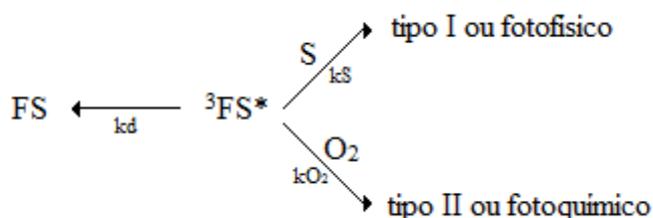
Ao absorver a energia do fóton incidente, o fotossensibilizador, inicialmente no estado singlete fundamental, passa ao estado singlete excitado (de maior energia interna) do qual pode, através de uma conversão interna e sucessivas relaxações vibracionais ou por fluorescência, decair ao estado inicial. Outra possibilidade de decaimento ocorre através do cruzamento entre sistemas passando ao estado tripleto excitado de energia intermediária entre os dois estados anteriores^{5,6} (Equação 1).



Uma vez que a eficácia dos fotossensibilizadores dependerá da longa duração do estado excitado e do alto rendimento quântico, são os sensibilizadores no estado excitado tripleto preferíveis aos singletos por portarem meia-vida muito maior.^{1,5,6}

Muitas das reações que ocorrem após a absorção de energia luminosa estão associadas ao mesmo processo, em que, após a transferência de energia ou de um elétron para moléculas vizinhas, o composto fotoativo (também conhecido como fotossensibilizador ou FS) retorna ao seu estado natural podendo absorver outro fóton.⁴

Após atingir o estado tripleto excitado, o fotossensibilizador pode voltar ao estado singlete fundamental (k_d), ou pode ocorrer a transferência de um elétron catalisando a formação de espécies radicalares (a partir do substrato S), o que classifica-se como mecanismo fotofísico ou tipo I (k_S), enquanto quando há transferência de energia catalisando a formação de oxigênio singlete excitado, classifica-se como mecanismo fotoquímico ou tipo II (k_{O_2}), conforme indicado no Esquema 1.^{1,5}



Uma vez que o oxigênio singlete excitado possui curta meia-vida (o segundo estado excitado, quando ocorre, tem meia-vida de 10^{-11} segundos apresentando rápido decaimento ao primeiro estado excitado, mais comum, de meia vida da ordem de 10^{-6} segundos)⁷ e alta reatividade, apenas moléculas e substratos próximos à área de produção serão afetados.^{5,6} Devido à importância da formação do oxigênio singlete como precursor de um dos mecanismos oxidativos, a busca de novos fotossensibilizadores continua focada na procura de compostos que o produzam com grande eficiência.⁴

Assumindo, contudo, que ambos os mecanismos podem ocorrer simultaneamente faz-se relevante a compreensão dos principais comprimentos de onda

de luz em que os FS absorvem.^{1,5} A profundidade terapêutica hoje trabalhada está entre 1 e 3 mm, o que pode ser atingido com comprimentos de onda de 635 nm. Isso não impede que outras faixas como de 400 a 500 nm, onde a profundidade atingida é de 1 a 2 mm, sejam utilizadas.⁸

Entre os compostos com propriedades conhecidamente interessantes para a aplicação da teoria fotodinâmica destacam-se entre os sintéticos os derivados de porfirinas e ftalocianinas, enquanto alguns dos compostos naturais que despertam interesse por apresentarem mecanismo de fotossensibilização similar aos estudados para TFD, pode-se destacar as melaninas, a riboflavina e a clorofila α .

A clorofila α , um derivado da porfirina classificada como clorina que contém Mg^{2+} inserido no anel pirrólico, que tem papel fundamental como doadora de elétrons nas reações fotoquímicas de fotossíntese de oxigênio.⁹ Aproveitam-se as características de fotossensibilização da clorofila para estudos também com a feofitina oriunda da desmetalção da clorofila.¹⁰

Uma pequena variação de compostos que são abundantemente encontradas na pele e cabelo dos seres humanos, as melaninas, retém hoje uma atenção especial dos pesquisadores principalmente pela pequena disponibilidade de literatura e suas ambíguas funções associadas. Pode esta ser considerada um fotoprotetor ao dissipar a energia incidente principalmente na forma de calor, contudo, melanomas podem ter sua origem associadas ao seu mecanismo de geração de oxigênio singleto excitado, composto este altamente reativo que é também o produto alvo esperado dos fotossensibilizadores sintéticos em estudo atualmente.^{11,12}

Entre as moléculas sintéticas que se destacam por apresentarem características importantes de fotossensibilizadores encontram-se derivados de ftalocianinas e

porfirinas com grande variedade entre os metais complexados, os substituintes e os ligantes principalmente por sua baixa fotodegradação, além de excelentes atividades fotodinâmicas.^{4,11}

1.1.Método

A partir do conhecimento dos mecanismos da TFD e das energias ideais da interação entre a luz e os FS, a teoria do funcional da densidade (DFT) apresenta-se como um importante método de estudo das propriedades moleculares baseados na mecânica quântica, como formulada por Schroedinger.¹³

Após a apresentação em 1925 de Schroedinger da equação que levara seu nome, as diversas tentativas de aplica-la para a resolução de problemas de múltiplos corpos esbarraram em limitações dos métodos matemáticos. As dificuldades puderam ser melhor tratadas quase quatro décadas depois (1964) com as reformulações propostas por Kohn e Hohenberg em que baseavam a mecânica quântica não mais em funções de onda, mas em densidades eletrônicas.¹⁴

Uma teoria que apareceu cronologicamente entre estas duas (1927), a teoria de Thomas-Fermi, apresentava aproximações razoáveis para a energia sendo que todas as componentes da energia são descritas em função da densidade eletrônica ($\rho(\vec{r})$).^{13,14}

A densidade eletrônica mede a probabilidade de encontrar um elétron na posição \vec{r} e uma maneira bastante razoável de determinar esta propriedade apareceu em 1965 em outro artigo de Kohn, desta vez com Sham (embasados em contribuições de Thomas-Fermi), revolucionando definitivamente a mecânica quântica pela associação de precisão e simplicidade na resolução dos problemas de múltiplos corpos.^{13,14}

Pode-se então considerar os dois artigos citados de Kohn (com Hohenberg e Sham respectivamente) precursores da teoria do funcional da densidade (DFT), importante mecanismo utilizado para prever as propriedades de átomos, moléculas e sólidos.¹⁴

No primeiro artigo prova-se que todos os observáveis, isto é, todas as grandezas físicas que podemos medir em um sistema, podem ser determinadas em função da determinação de $\rho(\vec{r})$ passando a serem consideradas funcionais da densidade. O segundo artigo propõem a determinação da energia do estado fundamental de um sistema e pode ser obtida partindo-se para a minimização da energia total em função da densidade.^{13,14}

Para tal, determina-se a densidade do sistema construindo um sistema fictício de elétrons não interagentes entre si mas que mantenha a densidade do sistema original imersa em um potencial efetivo denominado potencial de Kohn-Sham, escolhido para que esta condição seja satisfeita. Devido à não interação entre os elétrons, cabe-se uma resolução da equação parecida com a resolução da equação de Schroedinger desde que substituído o potencial elétrico criado pelo núcleo de hidrogênio pelo potencial de Kohn-Sham, o qual pode ser descrito como a soma de três termos (Equação 2):¹⁴

$$v_{KS}[\rho](\vec{r}) = v_{ext}(\vec{r}) + v_{Hartree}[\rho](\vec{r}) + v_{xc}[\rho](\vec{r}) \quad \text{Eq.2}$$

O primeiro termo, $v_{ext}(\vec{r})$, representa o potencial externo normalmente criado pelo núcleo atômico, o segundo termo, $v_{Hartree}[\rho](\vec{r})$, já previsto na teoria de Thomas-Fermi, descreve a interação entre cada elétron do sistema e a densidade média de carga de todos os elétrons do sistema, enquanto o terceiro termo, $v_{xc}[\rho](\vec{r})$, denominado potencial de troca e correlação inclui todos os termos não triviais da interação.

Atualmente, uma linha de pesquisa importante nessa área é justamente a proposição de funcionais de troca e correlação.^{13,14}

É dinâmico o aparecimento de diferentes maneiras de calcular o potencial de troca e correlação podendo-se destaca a aproximação da densidade local (LDA) como o mais simples, uma proposta de Kohn e Sham que gerou o funcional LSDA o qual inclui a diferenciação entre a densidade dos 2 spins, e as aproximações generalizadas de gradientes em que foram incluídas as correlações gerando o funcional GGA.^{5,14}

Depois vieram os funcionais híbridos, que incluem diferentes porcentagens de troca Hartree-Fock. Na Tabela 1 estão apresentadas as origens da troca e da correlação de alguns funcionais e a porcentagem de Hartree-Fock para cada um.⁵

Tabela 1 - *Porcentagens de Hartree-Fock e origens da troca e da correlação de alguns funcionais.*

	Origem Correlação	Origem Troca	Hartree- Fock (%)
B3LYP	LYP	B88	20
B3PW91	PW91	B88	25
OLYP	LYP	OPTX	0
M06-L	M06-L	M06-L	0

B3LYP é o funcional híbrido mais utilizado na área da química, composto pelo funcional de correlação de LYP (Lee, Yang e Parr) e pelo funcional de troca de Becke revisada em 1993 (Becke Three Parameter). O funcional B3PW91 é composto pelo mesmo funcional de troca que B3LYP, porém seu funcional de correlação, com gradiente corrigido, foi desenvolvido por Perdew e Wang. O funcional M06, recentemente desenvolvido pelo grupo de Truhlar para tratar sistemas com metais de transição e estados excitados. Já o funcional OLYP tem a mesma composição de

funcional de troca e correlação que B3LYP, porém o funcional de troca é modificado por Handy's OPTX. Cabe ressaltar que no método Hartree-Fock, a correlação é negligenciada.⁵

Nesta perspectiva o software GAUSSIAN 09 apresenta-se como útil ferramenta computacional para a aplicação da DFT fornecendo importantes resultados de densidade eletrônica, ligações químicas, energias de ionização, afinidades eletrônicas, modos normais de vibração, polarizabilidades, espectros de absorção e de emissão e propriedades de ressonância magnética nuclear (RMN).^{14,15}

O estudo destas propriedades em diferentes FS pode orientar a aplicação experimental destes compostos para tratamentos e resolução de problemas associados à terapia fotodinâmica.

2. Metodologia

Para adequada seleção de fotossensibilizadores a serem submetidos aos testes computacionais, fez-se necessário levantamento de estruturas sintetizáveis. Selecionou-se a partir de dois bancos de dados cristalográficos, PDB e CODE, para a estruturação de um catálogo de estruturas aptas (porfirinas e ftalocianinas) ao qual os critérios deveriam ser empregados para determinar as moléculas testadas.^{16,17}

Os testes das moléculas devem começar pela otimização da estrutura que consiste no arranjo das distâncias atômicas e ângulos de ligações que confirmam menor energia para a estrutura levando em consideração para isso as ligações químicas e as interações interatômicas. Como resultado deste teste, além da obtenção da estrutura otimizada, encontram-se como resultados a energia interna, o momento de dipolo, distribuição de cargas internas e o grupo de simetria da molécula.

Com a otimização realizada o pode-se então proceder o teste de frequência e obter o espectro infravermelho teórico da molécula do qual podem ser visualizadas individualmente cada vibração com a respectiva intensidade e animação. São produtos deste teste também os vetores deslocamento e de momento de dipolo para cada vibração.

Posteriormente cabe realizar nas moléculas a aplicação da teoria do funcional da densidade tempo-dependente (TD-DFT) que fornece como principal resultado o espectro nas regiões do UV e visível, com a intensidade de cada transição eletrônica e os orbitais participantes. Destas informações podem ser obtidas as imagens das densidades de probabilidade de encontrar o elétron em cada orbital de onde pode-se observar as possíveis mudanças nos orbitais da molécula a cada transição.

A porfirina livre (Figura 1) é composta por 4 subunidades pirrólicas e seu esqueleto é um sistema de conjugação com 18 elétrons- π (todas as porfirinas com substituintes periféricos e com dois átomos de hidrogênio no centro do anel podem ser denominadas de bases livres).^{5,19}

O espectro experimental na região do UV-visível de porfirinas na forma base livre apresenta, usualmente, cinco bandas características. A mais intensa, a banda Soret (ou banda B), possui máximo de absorção entre 410 e 450 nm. As demais bandas, chamadas bandas Q, possuem absorvidade cerca de dez vezes menor que a banda Soret e apresentam máximo de absorção entre 500 e 650 nm.^{5,19,20}

Para a banda Q, os dipolos de transição próximos se cancelam, deixando a absorção relativamente fraca na região do visível. Para a banda B, os dipolos se somam, resultando numa intensa absorção na região do UV normalmente de intensidade em torno de dez vezes maior que a banda Q.¹⁹

Quando se produz a substituição dos dois átomos de hidrogênio centrais por um átomo metálico passamos a ter uma porfirina denominada de metálica (Figura 2). Este tipo de modificação do anel porfirínico leva a alterações no grau de simetria do centro do anel de D_{2H} para D_{4H} o que provoca a alteração nas bandas Q que passam de quatro para duas (Figura 3), além de outras mudanças dependentes do próprio metal introduzido.¹⁹

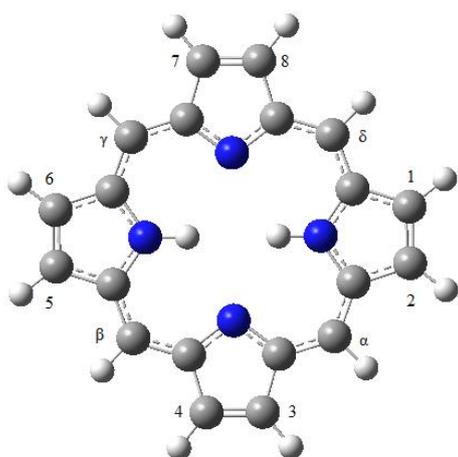


Figura 1 – *Porfirina base livre.*

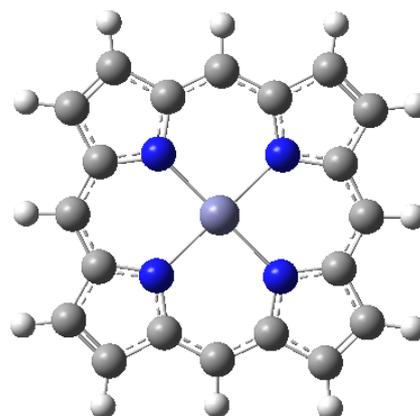


Figura 2 – *Porfirina metálica com zinco.*

Estudos mostraram que a alteração estrutural com a inclusão de um átomo de zinco no anel porfirínico diminui substancialmente a localização mitocondrial (sendo obtido o valor de 11,4% na porfirina com zinco em relação ao valor de 42,8% da porfirina sem zinco). Apesar desta menor ligação em mitocôndrias, identifica-se que moléculas que contêm zinco no centro da porfirina são mais eficientes FSs, pois estas moléculas se ligam mais eficientemente em membranas.^{4,18}

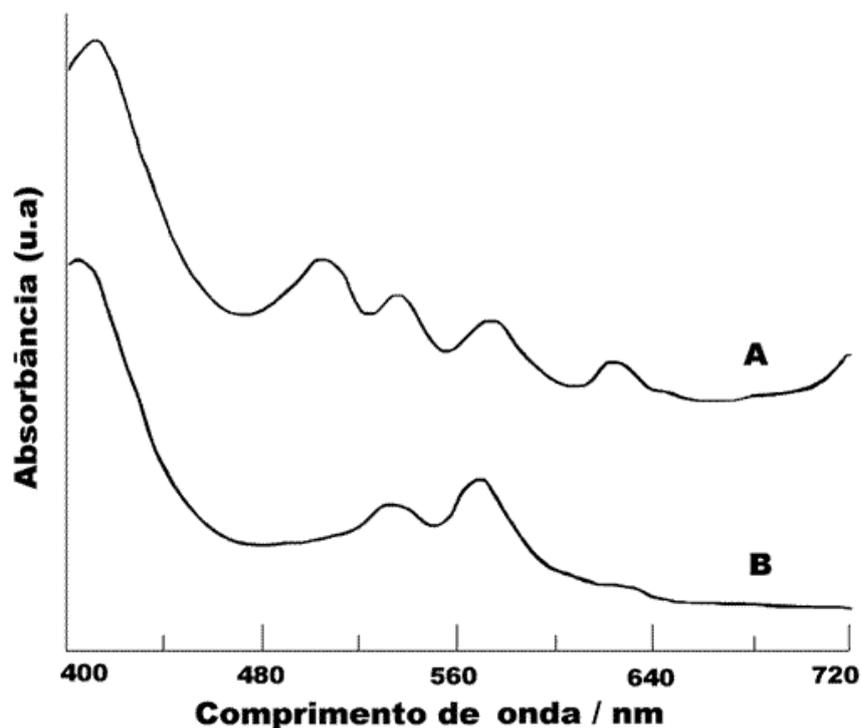


Figura 3 – Comparação do espectro UV-visível de porfirina livre (A) e complexada com cobre (B).²⁰

3. Resultados

A unidade básica das porfirinas pode sofrer vários tipos de substituição dos seus doze átomos de hidrogênio periféricos, quer nas posições 1-8 quer nas posições α - δ (como indicado na Figura 1), que, dependendo dos grupos funcionais introduzidos, produzem alterações do seu comportamento quer ao nível espectral, podendo ser considerado como fator mais relevante a possibilidade de conjugação dos substituintes com o anel porfirínico, quer ao nível reacional. Os substituintes mais usuais são o grupo alquila (como a metila, a etila ou a vinila), o carboxílico e o fenílico. Enquanto que neste último substituinte a principal vantagem provém da possibilidade de conjugação do anel fenílico com o anel porfirínico, no caso do grupo carboxílico a principal vantagem provém da possibilidade de reação com componentes exteriores formando novas ligações, por exemplo, com matrizes de dióxido de titânio.¹⁹

Nestas circunstâncias decidiu-se proceder com o trabalho de análise dos dados provenientes partindo-se das estruturas primárias, que são a porfirina base livre e a porfirina metálica com zinco, e adicionar os substituintes e ligantes necessários para chegar às estruturas selecionadas a partir do banco de estruturas cristalográficas.

As Figuras 1 e 2 mostram a estrutura das porfirinas já otimizadas. Os resultados de energia e momento de dipolo encontrados a partir delas encontram-se na Tabela 2.

Tabela 2 – Energia total e momento de dipolo das porfirinas primárias.

Molécula	Energia Total (ua)	Momento de dipolo (Debye)
Porfirina base livre	- 989,7032	0,0003
Porfirina metálica (Zn)	-2767,9038	0,0009

Os espectros na faixa do UV-visível de ambas as moléculas encontram-se nas Figuras 4 e 5.

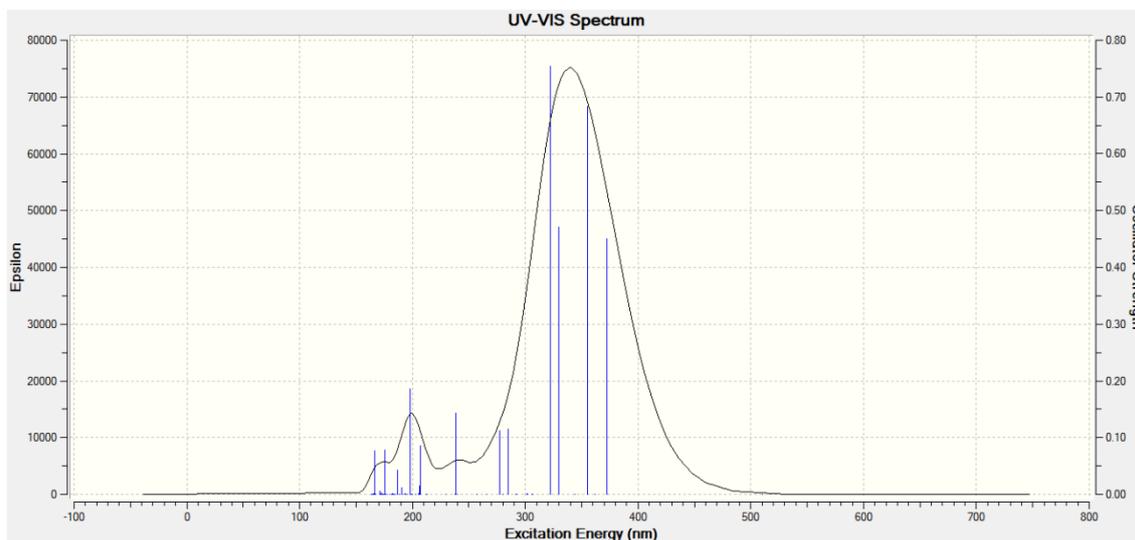


Figura 4 – Espectro UV-visível da porfirina base livre.

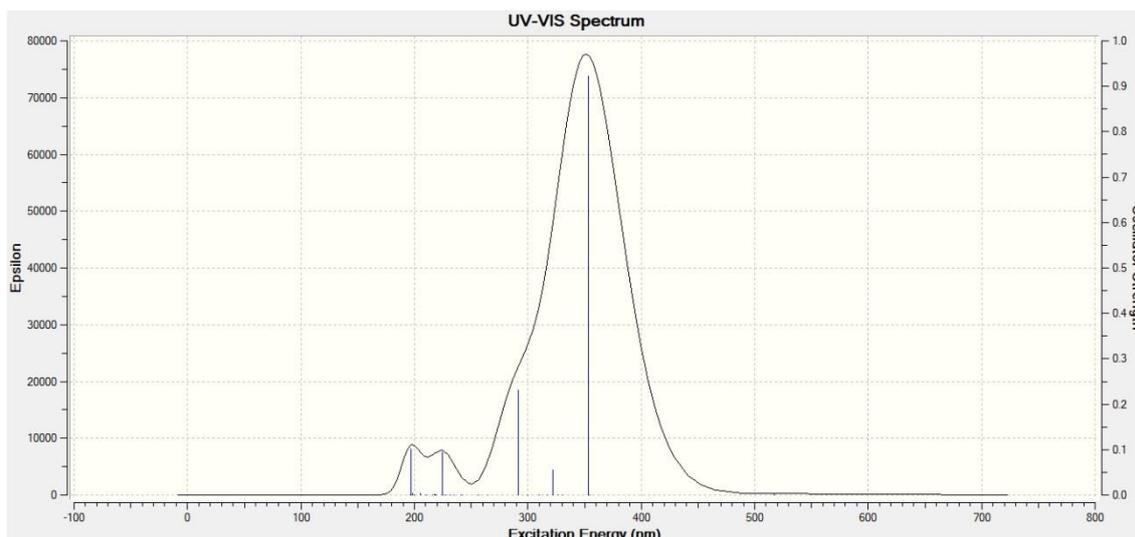


Figura 5 – *Espectro UV-visível da porfirina metálica (Zn).*

As transições que ocorrem na região da banda Q são de intensidade muito baixa uma vez que os dipolos de transição próximos se cancelam. Contudo ao analisar as transições eletrônicas, encontra-se para a porfirina base livre, na região da banda Q, a transição em 544,82 nm correspondente à composição das transições HOMO -1 → LUMO e HOMO → LUMO +1. Para a porfirina complexada com zinco esta banda aparece no comprimento de 517,17 nm e corresponde à composição das transições HOMO -1 → LUMO e HOMO → LUMO +1.

A banda Soret das duas moléculas aparece nitidamente. Possui como principais contribuições na porfirina base livre um orbital mais interno (HOMO-3): em 355,12 nm, as transições são HOMO-3 → LUMO, HOMO-1 → LUMO+1 e HOMO → LUMO, enquanto em 322,39 nm as bandas são compostas por transições HOMO-3 → LUMO+1, HOMO-1 → LUMO e HOMO → LUMO+1. Para a porfirina metálica com zinco encontramos em 353,01 nm as transições HOMO-1 → LUMO+1 e HOMO → LUMO. As contribuições atômicas para a formação desses orbitais moleculares são apresentadas nos Anexos 1 (porfirina base livre) e 2 (porfirina metálica com zinco).

Na molécula de porfirina livre a transição HOMO-1 \rightarrow LUMO apresenta um aumento na participação dos nitrogênios do anel central não ligados aos hidrogênios e a transição HOMO-1 \rightarrow LUMO+1 o aumento ocorre em relação aos nitrogênios ligados a hidrogênios. Estas transições podem ser consideradas de maior interesse por envolverem os átomos do centro do anel porfirínico em uma maior densidade de probabilidade de população eletrônica indicando possível favorecimento a reações coordenadas por este centro.

De maneira similar, a molécula de porfirina com centro metálico de zinco apresenta as transições HOMO-1 \rightarrow LUMO e HOMO-1 \rightarrow LUMO+1 com maior participação do centro do anel.

Cabe analisar os intermediários entre estas moléculas e as estruturas dos bancos de dados para entender como as demais adições de ligantes e substituintes podem interferir nos orbitais envolvidos nas transições eletrônicas.

As estruturas selecionadas a partir do banco de estruturas cristalográficas são [4 - (*Ferrocene - 1 - carboxamido*) *pyridine*] - (*tetraphenylporphyrinato*) *zinc(II)* e [*Acetonitrile*] - (5- (2,6- *Bis (phenylazo) phenyl*) - 10,15,20 - (2,4,6 - *trimethoxyphenyl*) *porphyrin*) *zinc(II)*, doravante denominadas respectivamente de moléculas A e B dispostas nesta ordem nas Figuras 6 e 7.^{21,22} As variações destas estruturas também testadas são a molécula A sem o ferroceno (A2), sem a carboxiamida e o ferroceno (A3) e sem todo o ligante (A4); quanto a molécula B variou-se tirando apenas o ligante (B2), tirando o ligante e o substituinte 5-(2,6-Bis(phenylazo)phenyl) (B3) e tirando o ligante e os três substituintes 2,4,6-trimethoxyphenyl (B4).

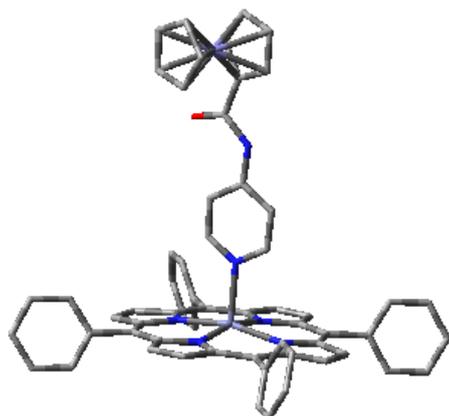


Figura 6 - [4-(Ferrocene -1-carboxamido) pyridine]- (tetraphenylporphyrinato)zinc(II) doravante denominada molécula A.²¹

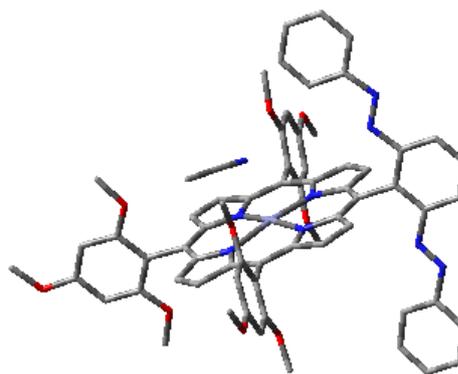


Figura 7 - [Acetonitrile]-[5-(2,6-Bis (phenylazo)phenyl)-10,15,20-(2,4,6-trimethoxyphenyl)porphyrin)zinc(II) doravante denominada molécula B.²²

Nas estruturas das moléculas A e B que possuíam como referência a cristalografia da molécula como sintetizada, optou-se por usar mais de uma combinação de funcional e base para a verificação de possíveis discrepâncias. Como as funções de onda só são conhecidas para átomos hidrogenóides, para sistemas maiores é proposto um conjunto finito de funções de base que representam os orbitais atômicos.⁵

Os dados analisados nesta comparação são das distâncias entre o metal central e os nitrogênios tanto do centro porfirínico quanto do ligante e o ângulo formado entre as ligações nitrogênio-zinco do centro com a ligação nitrogênio-zinco do ligante. Estes dados encontram-se nas Tabelas 3 e 4.

Ambas as tabelas apresentam grande correspondência entre os valores esperados nas publicações correspondentes às estruturas cristalográficas das moléculas e os valores obtidos após otimização, sendo que as pequenas diferenças se devem principalmente à alteração de fase do sistema e consequente alteração das interações intermoleculares. Isso ocorre, pois os cálculos das otimizações são feitos em fase gasosa e as estruturas cristalográficas foram obtidas em fase sólida contendo maior empacotamento das moléculas.

Tabela 3 - Distâncias e ângulos de ligações da molécula A em diferentes bases.

Funcional	B3LYP		Literatura
Base	6311G(d,p)	LANL2DZ	
Distâncias (Å)			
Zn1—N1	2,076	2,104	2,059
Zn1—N2	2,076	2,108	2,061
Zn1—N3	2,078	2,102	2,064
Zn1—N4	2,079	2,105	2,076
Zn1—N5	2,217	2,229	2,129
Ângulos			
N1—Zn1—N5	97,360	100,160	96,520
N2—Zn1—N5	97,960	99,440	103,500
N3—Zn1—N5	97,190	98,550	104,170
N4—Zn1—N5	97,500	98,260	94,890

Tabela 4 - Distâncias e ângulos de ligações da molécula B em diferentes bases e funcionais.

Funcional	B3LYP		M062X	Literatura
Base	6311G(d,p)	LANL2DZ		
Distâncias (Å)				
Zn1—N1	2,04974	2,07444	2,06869	1,92905
Zn1—N2	2,05198	2,07354	2,07149	2,03450
Zn1—N3	2,04360	2,06343	2,05361	1,94029
Zn1—N4	2,06807	2,08889	2,08730	2,02749
Zn1—N5	2,64339	2,71508	2,45063	1,90019
Ângulos				
N1—Zn1—N5	93,34698	96,65787	94,12118	93,27928
N2—Zn1—N5	91,95525	91,88852	95,53974	93,32525
N3—Zn1—N5	95,45742	100,29111	101,03738	102,89445
N4—Zn1—N5	91,66340	89,50775	90,17451	83,29340

Os testes de otimização, frequência e TD-DFT foram realizados também para as moléculas derivadas de A e B e os resultados encontram-se nas Tabelas 5, 6 e 7 bem como os orbitais de maior interesse são apresentados nos Anexos 3 e 4.

Tabela 5 – Principais transições obtidos a partir da molécula A e suas derivadas.

Molécula (Base/ Funcional)	λ de absorção (nm)	Principais transições	HOMO	LUMO	GAP	GAP (eV)
A (6-311G (d,p) / B3LYP)	568,73	HOMO -3 \rightarrow LUMO +5	-0,2213	-0,0273	0,1941	5,2809
		HOMO -2 \rightarrow LUMO +4	-0,2211	-0,0280	0,1931	5,2545
	564,81	HOMO -3 \rightarrow LUMO +4	-0,2213	-0,0280	0,1934	5,2616
		HOMO -2 \rightarrow LUMO +5	-0,2211	-0,0273	0,1938	5,2738
	554,67	HOMO -1 \rightarrow LUMO	-0,1875	-0,0776	0,1099	2,9905
		HOMO \rightarrow LUMO +1	-0,1784	-0,0769	0,1015	2,7622
	552,85	HOMO -1 \rightarrow LUMO +1	-0,1875	-0,0769	0,1106	3,0101
		HOMO \rightarrow LUMO	-0,1784	-0,0776	0,1008	2,7426
A (LanL2DZ/ B3LYP)	706,44	HOMO -3 \rightarrow LUMO +4	-0,2275	-0,0401	0,1874	5,0991
		HOMO -2 \rightarrow LUMO +3	-0,2268	-0,0433	0,1835	4,9936
	702,61	HOMO -3 \rightarrow LUMO +3	-0,2275	-0,0433	0,1842	5,0110
		HOMO -2 \rightarrow LUMO +4	-0,2268	-0,0401	0,1868	5,0817
	565,7	HOMO \rightarrow LUMO +1	-0,1735	-0,0764	0,0971	2,6411
	564,75	HOMO \rightarrow LUMO	-0,1735	-0,0772	0,0963	2,6196
A2 (LanL2DZ/ B3LYP)	565,46	HOMO \rightarrow LUMO +1	-0,1760	-0,0790	0,0971	2,6420
	564,97	HOMO \rightarrow LUMO	-0,1760	-0,0798	0,0963	2,6202
A3 (LanL2DZ/ B3LYP)	565,39	HOMO \rightarrow LUMO +1	-0,1762	-0,0791	0,0971	2,6425
	565,14	HOMO \rightarrow LUMO	-0,1762	-0,0798	0,0964	2,6226
A4 (LanL2DZ/ B3LYP)	547,86	HOMO \rightarrow LUMO	-0,1885	-0,0879	0,1006	2,7367
	547,8	HOMO \rightarrow LUMO+1	-0,1885	-0,0879	0,1006	2,7375

Tabela 6 – Principais transições obtidos a partir da molécula B e suas derivadas.

Molécula (Base/Funcional)	λ de absorção (nm)	Principais transições	HOMO	LUMO	GAP	GAP (eV)
B (LanL2DZ/ B3LYP)	858,53	HOMO \rightarrow LUMO	-0,1572	-0,0867	0,0705	1,9189
	700,28	HOMO -1 \rightarrow LUMO	-0,1673	-0,0867	0,0807	2,1951
	687,42	HOMO \rightarrow LUMO +1	-0,1572	-0,0715	0,0857	2,3326
B (LanL2DZ/ M062X)	588,99	HOMO \rightarrow LUMO	-0,1932	-0,0531	0,1401	3,8112
	574,41	HOMO -12 \rightarrow LUMO	-0,2793	-0,0531	0,2262	6,1555
		HOMO -16 \rightarrow LUMO	-0,2861	-0,0531	0,2330	6,3397
B2 (LanL2DZ/ M062X)	582,11	HOMO \rightarrow LUMO	-0,1984	-0,0563	0,1421	3,8676
		HOMO -13 \rightarrow LUMO +3	-0,2835	-0,0348	0,2487	6,7677
		HOMO -12 \rightarrow LUMO	-0,2817	-0,0563	0,2254	6,1326
	572,29	HOMO -14 \rightarrow LUMO	-0,2865	-0,0563	0,2302	6,2630
	542,01	HOMO \rightarrow LUMO +1	-0,1984	-0,0451	0,1534	4,1737
	538,94	HOMO \rightarrow LUMO	-0,1984	-0,0563	0,1421	3,8676
		HOMO \rightarrow LUMO +2	-0,1984	-0,0376	0,1608	4,3761
		HOMO -1 \rightarrow LUMO +1	-0,2035	-0,0451	0,1584	4,3114
B3 (LanL2DZ/ M062X)	521,75	HOMO -1 \rightarrow LUMO	-0,204	-0,041	0,163	4,439
		HOMO \rightarrow LUMO +1	-0,199	-0,04	0,159	4,335
	521,54	HOMO -1 \rightarrow LUMO +1	-0,204	-0,04	0,164	4,46
		HOMO \rightarrow LUMO	-0,199	-0,041	0,159	4,314
B4 (LanL2DZ/ M062X)	575,16	HOMO -5 \rightarrow LUMO +3	-0,296	-0,049	0,247	6,717
	572,83	HOMO -5 \rightarrow LUMO	-0,296	-0,073	0,223	6,064
		HOMO -5 \rightarrow LUMO +2	-0,296	-0,059	0,237	6,462
		HOMO -4 \rightarrow LUMO +3	-0,295	-0,049	0,246	6,695

Tabela 7 – Energia e momento de dipolo obtidos a partir das moléculas A, B e suas derivadas.

Molécula (Base/Funcional)	Energia (a.u.)	Momento de Dipolo (Debye)	Molécula (Base/Funcional)	Energia (a.u.)	Momento de Dipolo (Debye)
A (6-311G(d,p)/ B3LYP)	-5759,13	7,6209	B (LanL2DZ/B3LYP)	-3822,05	7,2382
A (LanL2DZ/B3LYP)	-2904,06	8,4868	B (LanL2DZ/M062X)	-3820,52	8,6052
A2 (LanL2DZ/B3LYP)	-2394,78	6,3132	B2 (LanL2DZ/M062X)	-3687,82	5,9150
A3 (LanL2DZ/B3LYP)	-2226,11	4,7758	B3 (LanL2DZ/M062X)	-2776,24	5,1503
A4 (LanL2DZ/B3LYP)	-1977,85	0,0223	B4 (LanL2DZ/M062X)	-1964,86	0,1652

Optou-se por apresentar apenas os orbitais calculados que apresentaram maior contribuição para as transições. Na molécula A calculada com base 6-311G(d,p) e funcional B3LYP a transição HOMO -3 → LUMO +5 em 568,73 nm (Figura 11 do Anexo 3) apresenta significativa migração da densidade de probabilidade de encontrar o elétron no ferroceno para a região do carboxiamido e da piridina o que pode representar um mecanismo de transferência eletrônica ao zinco proporcionando uma reação. Podemos verificar que a mesma molécula calculada com o funcional B3LYP e base LanL2DZ apresenta a transição HOMO -3 → LUMO +4 em 706,44 nm e HOMO -2 → LUMO +4 em 702,61 nm (Figura 10 do Anexo 3).

As demais transições da molécula A, independente da base, se configuram transições muito locais com pouca interferência na molécula como um todo, seja por se tratarem de mudanças sensíveis nos orbitais que envolvem a região do ferroceno, ou seja por se tratarem de transições restritas ao centro do anel porfirínico sem envolverem significativa mudança dos orbitais. Os substituintes nesta molécula não apresentaram participação na densidade de probabilidade dos orbitais verificados.

As diferenças entre as energias nas duas bases calculadas para a molécula A se deve principalmente à metodologia que cada base utiliza. A 6-311G(d,p) descreve cada elétron de todas as moléculas e seus respectivos núcleos enquanto a LanL2DZ descreve os elétrons mais externos (os elétrons mais internos e o núcleo são tratados como um potencial efetivo sobre os elétrons mais externos). O momento de dipolo ficou cerca de 11% maior na segunda base do que na primeira, uma diferença considerável que pode ter mesma origem.

As reduções da energia total e do momento de dipolo na ordem A>A2>A3>A4 deveu-se principalmente pela redução no número de átomos e na redução da eletronegatividade da região do ligante.

Ao se aumentar o ligante como proposto para as variações de A4 a A2, verificou-se que as transições dos orbitais ficaram totalmente restritas ao anel porfirínico em todos os casos, sendo, portanto, a porção do ferroceno importante para alterações significativas nas transições eletrônicas internas da molécula A.

O espectro da molécula B obtido com B3LYP/LanL2DZ destacam-se as transições HOMO \rightarrow LUMO em 858,53 nm, HOMO-1 \rightarrow LUMO e HOMO \rightarrow LUMO+1, ambas em 700,28 nm que, assim como destacada na Figura 12 do Anexo 4, mudança na densidade de probabilidade do centro do anel porfirínico para a região do ligante 5-(2,6-Bis(phenylazo)phenyl) o que pode favorecer alguma reação neste sítio da molécula tendo elétrons com origem na região central do anel. As demais transições não apresentaram grande alteração nos orbitais envolvidos.

Quando comparadas as energias da molécula B calculada com os diferentes funcionais e mesma base pôde-se observar que não houve grande diferença, contudo o momento de dipolo calculado com funcional B3LYP apresentou-se cerca de 14% menor que o calculado com M06-2X.

Entre as variações da molécula B, a variação B2 apresentou resultados similares aos apresentados pela molécula B, na variação B3 não houve a participação dos demais substituintes. Já na molécula B4, para as transições HOMO-5 \rightarrow LUMO e HOMO-5 \rightarrow LUMO+2 ambas em 572,83 nm (Figura 13 do Anexo 5), observa-se que o orbital aparece menos distribuído no substituinte e mais distribuído no centro do anel.

As reduções da energia total e do momento de dipolo na ordem B>B2>B3>B4 deveu-se principalmente pela redução no número de átomos e na redução da eletronegatividade da região do ligante.

4. Conclusões

O estudo das bandas Q das porfirinas fornecem dados importantes para a análise de bons fotossensibilizadores por estas estarem na região mais próxima da região de comprimento de onda terapêutica. Contudo, a simples análise do gráfico do espectro na região do UV-visível não apresenta-se como bom recurso para identificação desta banda fazendo-se necessária a análise das contribuições orbitais para essas transições de baixa intensidade.

A escolha da metodologia utilizada no cálculo das propriedades geométricas e eletrônicas da molécula pode interferir significativamente no resultado absoluto final. No entanto, as tendências são as mesmas, o que permite escolher uma base menor e diminuir o tempo computacional empregado nos cálculos.

A porção do ferroceno no substituinte [4-(Ferrocene-1-carboxamido)pyridine] da molécula A pode despertar o interesse em análise mais aprofundada ao observar-se o papel da mesma nas transições eletrônicas na região da banda Q.

Os resultados da molécula B em comparação com a B4 são interessantes ao demonstrar o fluxo inverso do orbital de transição ao retirar-se as porções correspondentes aos três substituintes 2,4,6-trimethoxyphenyl. Enquanto a molécula possuía os quatro substituintes as transições eram no sentido anel porfirínico para o ligante 2,6-Bis(phenylazo)phenyl o qual mudou para o sentido oposto com a retirada dos três substituintes 2,4,6-trimethoxyphenyl.

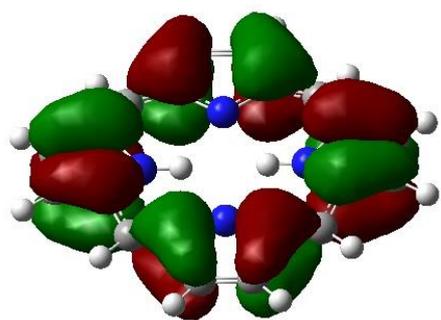
5. Referências

- 1 – Foote, C. S. Mechanisms of Photosensitized Oxidation. Science. 162, 3857, p. 963-970. Nov.1968.
- 2 – Machado, A. E. H. Terapia Fotodinâmica: Princípios, Potencial de Aplicação e Perspectivas. Química Nova. 23(2), p. 237-243. 2000.

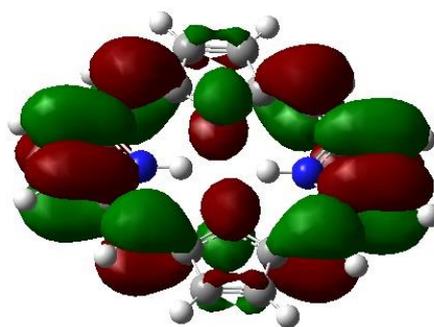
- 3 – Choudhary, S; Nouri, K; Elsaie, M. L; Photodynamic therapy in dermatology: a review. *Lasers Med. Sci.* Springer-Verlag 24, p. 971-980. Ago. 2009.
- 4 – Baptista, M. S. Fotossensibilização nas Ciências da Vida. São Paulo: Departamento de Bioquímica, Instituto de Química da USP, 2012.
- 5 – Bettanin, F. Estudo Teórico de Porfirinas, Ftalocianinas e Clorinas com Ênfase para Aplicação em Terapia Fotodinâmica. Relatório parcial (Doutorado em Química) – Centro de Ciências Naturais e Humanidades, Universidade Federal do ABC, Santo André, 2012.
- 6 – Harris, D.C. Análise Química Quantitativa, 6. Rio de Janeiro: LCT. 2005
- 7 – Ronsein, G. E. et al. Oxidação de Proteínas por Oxigênio Singlete: Mecanismos de Dano, Estratégia para Detecção e Implicações Biológicas. *Química Nova.* 29, p. 563-568. 2006.
- 8 – Issa, M. C. A.; Manuela-Azulay, M.; Terapia fotodinâmica: revisão da literatura e documentação iconográfica. Rio de Janeiro, Brasil. *An Bras Dermatol.* 85(4), p. 501-511. 2010.
- 9 – Moreira, L. M. et al. Influência de Diferentes Sistemas de Solvente Água-Etanol sobre as Propriedades Físico-Químicas dos Compostos Macro-cíclicos Feoftina e Clorofila α . *Química Nova.* 33, p. 258-262. 2010
- 10 – Gerola, A. P. et al. Estudos Quimiométricos da Pheo formulada em PLURONICS®: Ação Fotodinâmica sobre: *Artemia salina*. *Química Nova.* 36, p. 97-101. 2013
- 11 – Baptista, M. S. et al. Photosensitization of Melanin and Generation of Singlet Oxygen: Effect of Visible Light in Hairs and Skin. Departamento de Bioquímica, IQUSP. São Paulo, Brasil.
- 12 – Soares, D. Estudo da Interação de Porfirinas e Eumelanina Sintética. Dissertação de Mestrado – Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo. 2005.
- 13 – Morgon, N. H., Coutinho, K. Métodos de Química Teórica e Modelagem Molecular. 1ª Edição. São Paulo: Editora Livraria da Física, 2007.
- 14 – Marques, M. A. L.; Botti, S.; O que é e para que serve a Teoria dos Funcionais da Densidade?. Coimbra, Portugal. *Gazeta de Física.* p.0-5.
- 15 – Gaussian 09, Revision A.1, M. J. Frisch, et al., Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.
- 16 – Chateigner, D. et al. Crystallography Open Database. COD. 2013. Disponível em: <<http://www.crystallography.net/>>. Acesso em: ago./set. 2013.

- 17 – Rutgers and UCSD. Protein Data Bank. PDB. 2013. Disponível em: <<http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>>. Acesso em: ago./set. 2013.
- 18 – Pavani, C. et al. Effect of zinc insertion and hydrophobicity on the membrane interactions and PDT activity of porphyrin photosensitizers. São Paulo, Brasil. Photochemical & Photobiological Sciences. 8, p. 233-240. Dez. 2009.
- 19 – Pereira, M. R. C. Fotofísica de Porfirinas e Ftalocianinas em Matrizes de TiO₂ preparadas pelo método de Sol-Gel. Tese (Doutorado em Física) Universidade do Minho, Braga, 2004.
- 20 – Fonseca, M. G. et al. Imobilização de hematoporfirinas de cobre em talco propildietilenotriamino – Um estudo eletroquímico. Instituto de Química, Universidade Federal de Campinas, Campinas.
- 21 – Boyd, P. D. W.; Hosseini, A. [4-(Ferrocene-1-carboxamido)pyridine]-(tetraphenylporphyrinato)zinc(II) toluene Sesquisolvate. Auckland, Nova Zelândia. Acta Cryst. E62, p. 1542-1544. 2006.
- 22 – Peters, M. V.; Goddard, R.; Hetch, S.; Synthesis and Characterization of Azobenzene-Confined Porphyrins. Alemanha. J. Org. Chem. 71, p. 7846-7849. 2006.

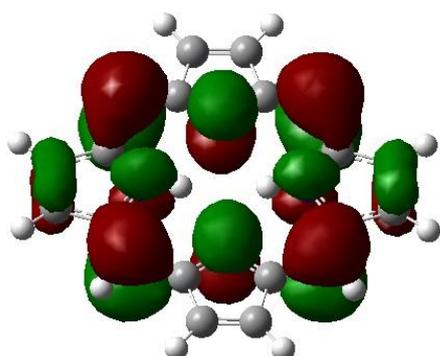
ANEXO 1 – TRANSIÇÕES DA PORFIRINA BASE LIVRE



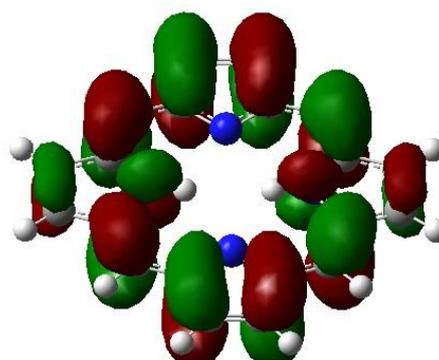
HOMO -1



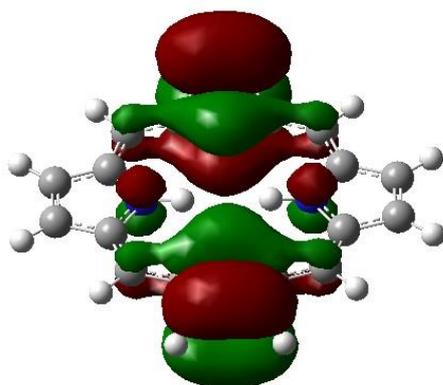
LUMO



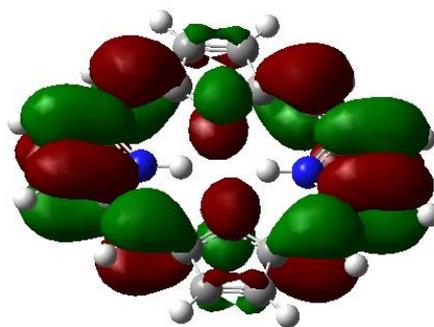
HOMO



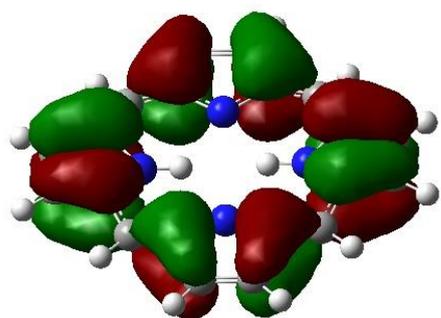
LUMO +1



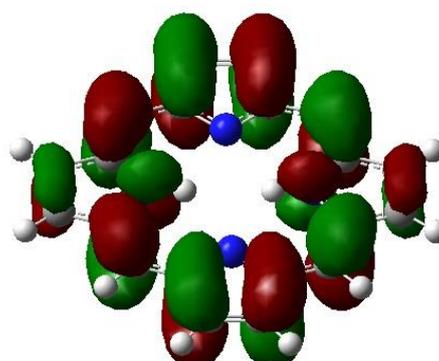
HOMO -3



LUMO



HOMO -1



LUMO +1

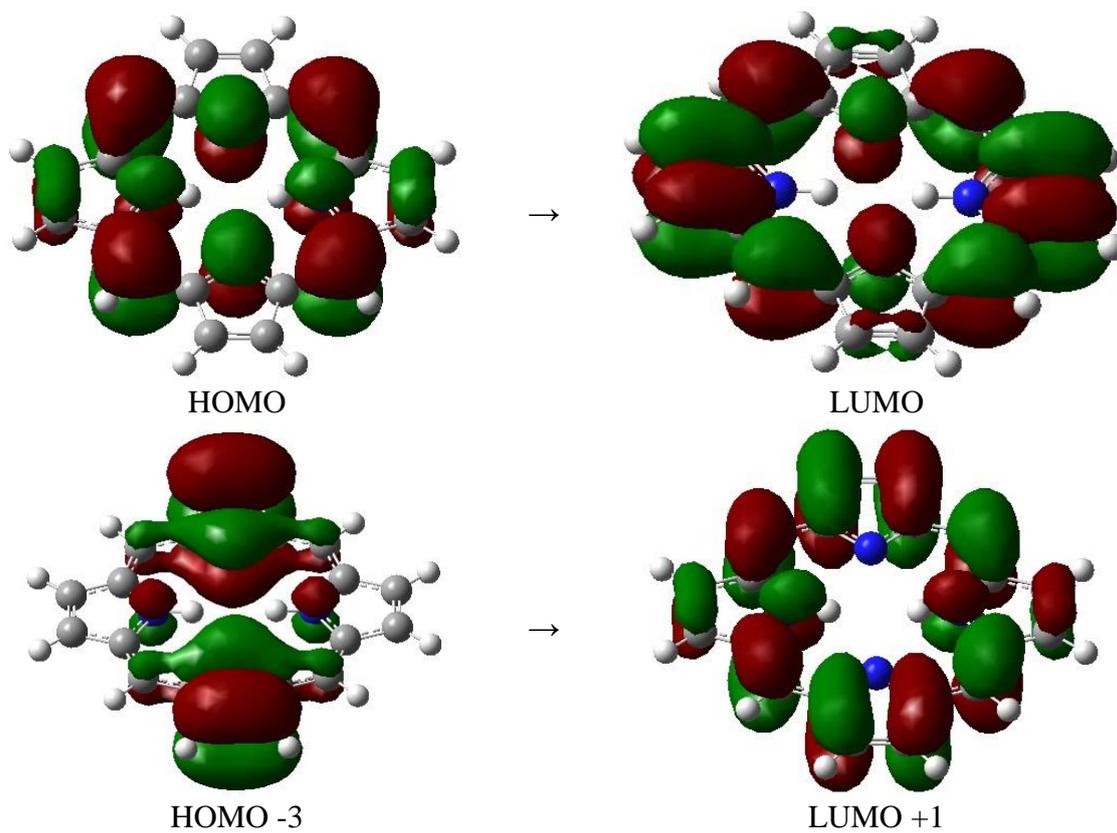


Figura 8 – Orbitais envolvidos nas transições calculados para a porfirina base livre usando B3LYP/6-311G(d,p).

ANEXO 2 – TRANSIÇÕES DA PORFIRINA METÁLICA COM ZINCO

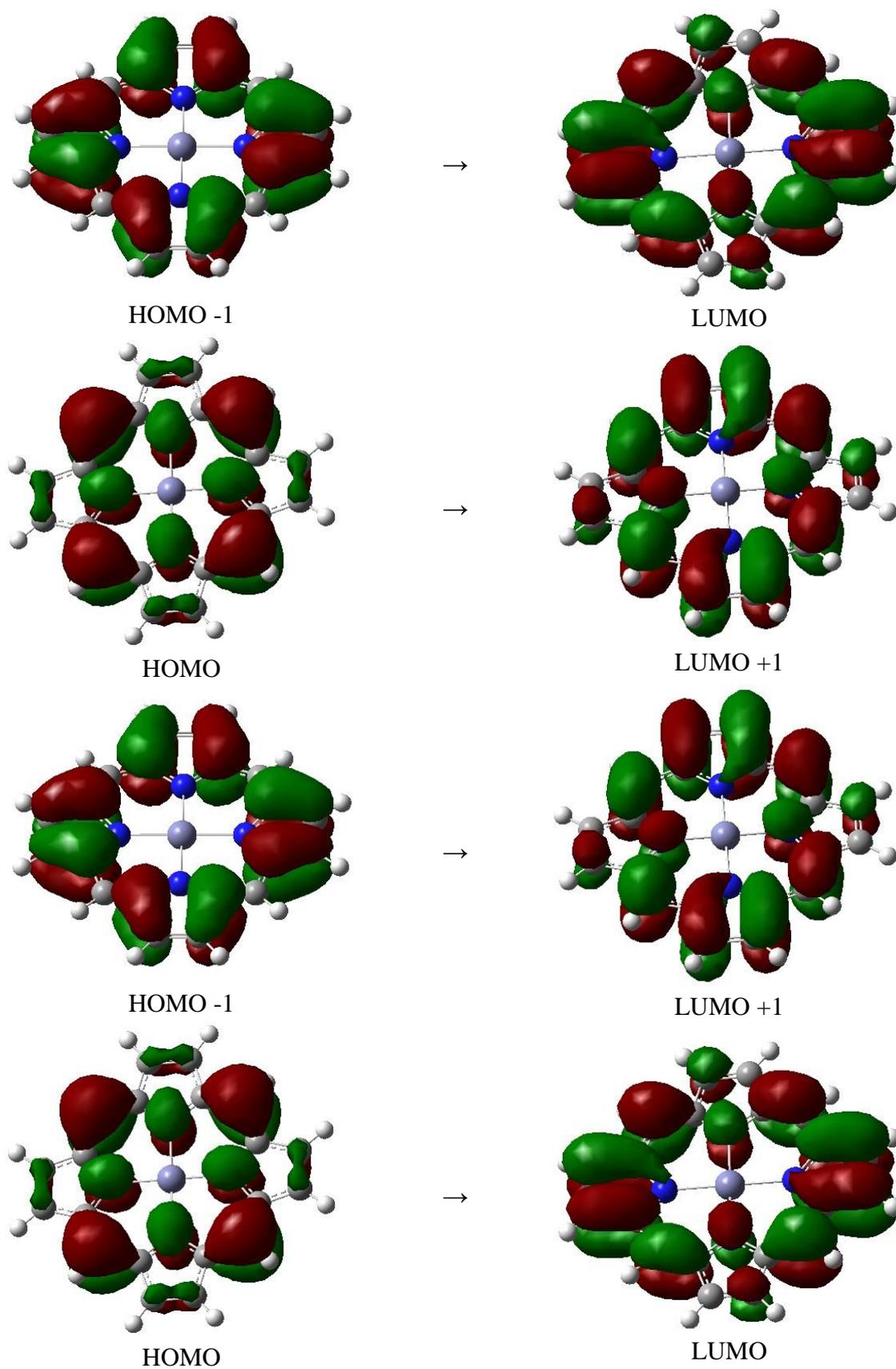


Figura 9 – Orbitais envolvidos nas transições calculados para a porfirina metálica com zinco usando B3LYP/6-311G(d,p).

ANEXO 3 – TRANSIÇÕES DA MOLÉCULA A

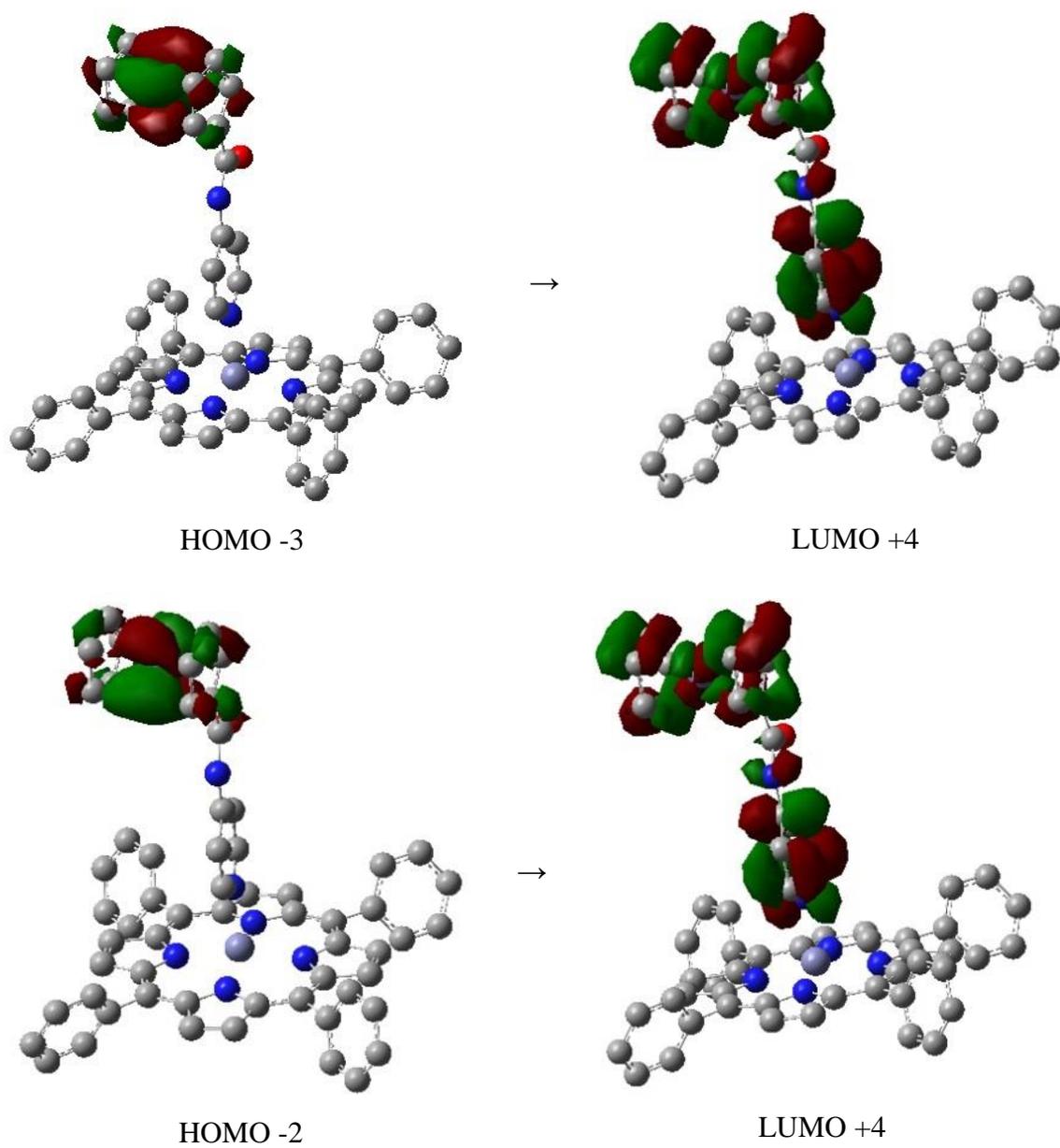


Figura 10 - Orbitais calculados de interesse da molécula A calculada com funcional B3LYP e base LanL2DZ.

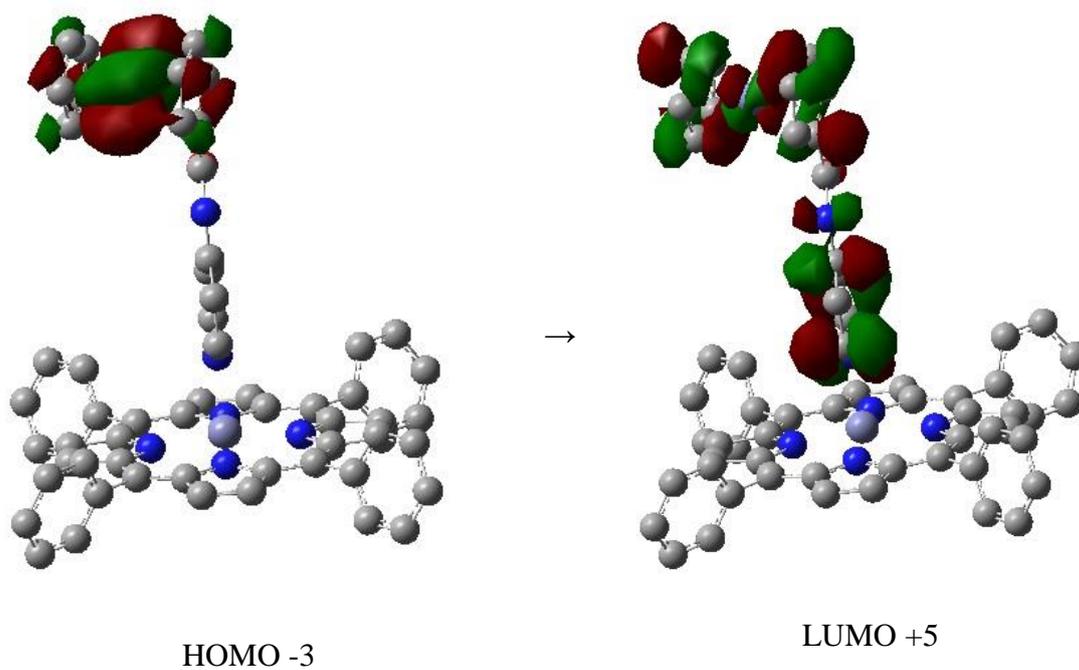


Figura 11 – Orbitais de interesse calculados com base 6-311G(d,p) e funcional B3LYP.

ANEXO 4 – TRANSIÇÕES DA MOLÉCULA B

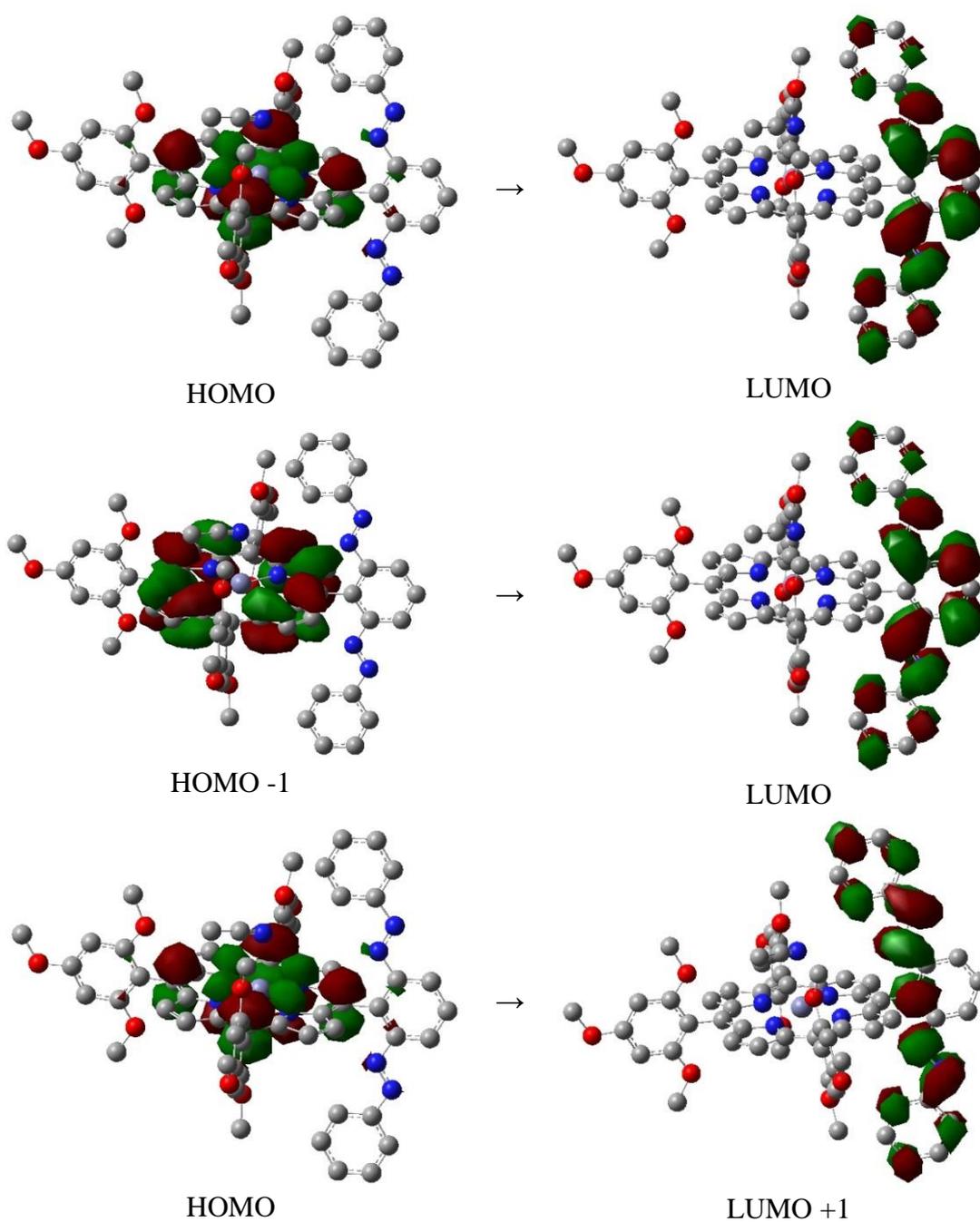


Figura 12 – Orbitais calculados da molécula B com base LanL2DZ e funcional B3LYP.

ANEXO 5 – TRANSIÇÕES DA MOLÉCULA B4

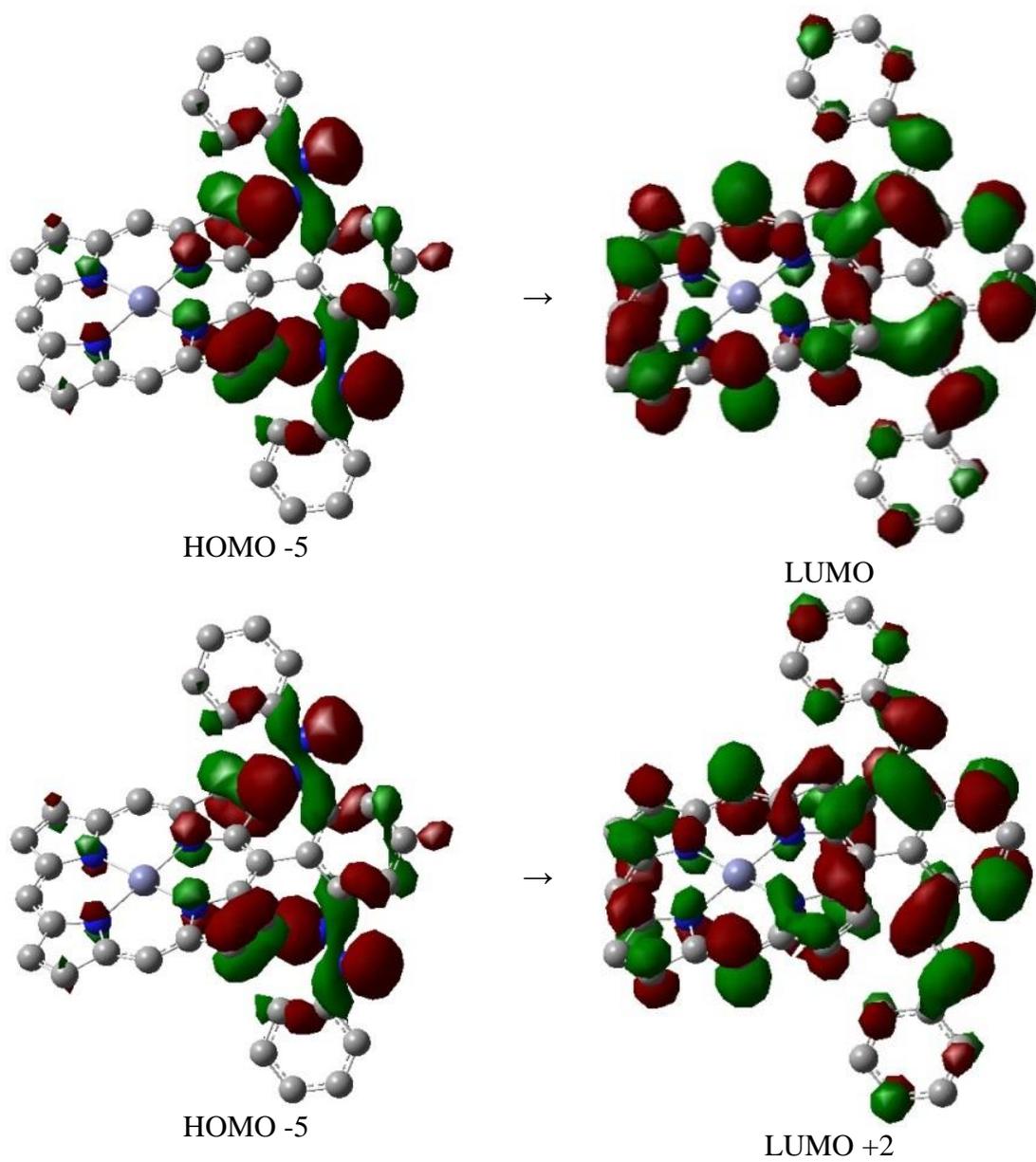


Figura 13 – Orbitais calculados de interesse da molécula B4.