

Estudo em TD-DFT do Piroxicam no vácuo e em presença de solvente

Kely Ferreira de Souza^{1*} (PG), Rogério Custodio¹ (PQ), Francisco B. T. Pessine¹ (PQ)

1 - Universidade Estadual de Campinas – Departamento de Físico-Química

* kelysouza@iqm.unicamp.br

Palavras Chave: Piroxicam, TD-DFT, solvente

Introdução

Piroxicam (PRX) tem sido muito estudado na tentativa de elucidar as causas e os mecanismos da fotoalergia observada em pacientes sob tratamento com o fármaco^{1,2}

Em estudos anteriores, construiu-se uma superfície de potencial (método AM1) para cada tautômero, de modo a encontrar suas geometrias de equilíbrio. Obtiveram-se oito conformêros mais estáveis (quatro para cada tautômero), os quais foram submetidos à otimização de suas geometrias através dos métodos HF/cep-31g** e B3LYP/cep-31g**. Os resultados teóricos, em conjunto com dados experimentais³, mostraram que o PRX enol é a espécie mais suscetível a participar dos processos fotoalérgicos como gerador de possíveis metabólitos sensíveis à luz.

Neste trabalho, os conformêros foram submetidos ao cálculo de seus 6 primeiros estados excitados, através do método TD-DFT/cep-31g**, primeiramente no vácuo e em seguida, considerando-se o efeito de solvente (água) através do modelo PCM. Finalmente, estudou-se o efeito local de solvente através da inclusão de uma molécula de água próxima a um dos átomos de oxigênio. Todos os cálculos foram realizados com o software Gaussian 03⁴.

Resultados e Discussão

Os resultados obtidos a partir dos cálculos para a molécula no vácuo mostram que, independente de qual seja o estado excitado, a espécie enólica apresenta maiores valores de força do oscilador, o que implica em transições eletrônicas mais intensas. Os valores obtidos estão entre 0,1959 e 0,4767 para o PRX enol e entre 0,0222 e 0,0969 para o PRX ceto. Com relação às energias de transição, os valores para a forma enol, entre 3,550 e 3,647 eV, são menores que os obtidos para a forma ceto, cujos valores estão entre 4,243 e 4,453 eV. Os dados sugerem, portanto, a ocorrência de transições eletrônicas para o PRX enol em menores energias que as transições da forma ceto.

Os resultados incluindo efeito de solvente (campo), comparados com os obtidos para a molécula no vácuo, apresentaram maiores valores de

força de oscilador para a transição mais intensa de todos os conformêros, sem exceção. Os valores estão entre 0,1271 e 0,2887 para o PRX ceto, ao passo que para o PRX enol os valores encontram-se entre 0,2877 e 0,6245. Portanto, a mesma tendência se observa: a espécie enólica apresenta valores de força de oscilador muito mais altos que a espécie ceto. Já os valores de energia de transição apresentaram comportamento diferente para os dois tautômeros. Para a espécie ceto, os quatro conformêros tiveram um aumento nos valores de energia, comparados aos obtidos no vácuo. As energias oscilaram entre 4,523 e 4,621 eV. A espécie enol, por outro lado, apresentou menores energias de transição para três conformêros, ao passo que um deles não apresentou diferença no valor da energia. Os resultados encontram-se na faixa entre 3,521 e 3,647 eV.

Com o efeito local, os valores de força de oscilador para a espécie ceto estão entre 0,0210 e 0,1302, enquanto os valores para a espécie enol oscilam entre 0,2272 e 0,5169. Menores, portanto, que os obtidos com o efeito de campo, sendo mais próximos dos resultados para a molécula no vácuo. Ainda com o efeito de solvente local, as energias para o PRX ceto apresentaram menores valores que os obtidos com efeito de campo, ao passo que o PRX enol apresentou aumento em suas energias, comparadas às obtidas com efeito de campo. Os valores para o PRX ceto estão entre 3,119 e 4,371 eV, e para o PRX enol oscilam entre 3,576 e 3,677 eV.

Conclusões

No vácuo, a espécie enólica mostrou-se mais apta a absorver luz visível e a participar de mecanismos envolvidos com a foto-toxicidade do fármaco. Em presença de solvente, o PRX enol sofreu um deslocamento de suas transições para regiões de mais baixa energia, favorecendo a absorção de luz. Além disso, suas transições continuam mais intensas que as da forma ceto, sofrendo pequenas alterações. Os resultados levam a crer, portanto, que a espécie enólica é o conformêro-chave para desvendar o mecanismo de foto-toxicidade do Piroxicam, em acordo com as sugestões experimentais e obtidas da literatura.

Agradecimentos

CAPES, CNPQ, FAPESP, CENAPAD

¹ Western, A.; Van Camp, J. R.; Bensasson, R.; Land, E. J.; Kochevar,

I. E. *Photochem. Photobiol.* **1987**, 46, 469

² Serrano, G.; Bonillo, J.; Aliaga, A.; Cuadra, J.; Pujol, C.; Pelufo, C.; Cervera, P.; Miranda, M. A. *J. Acad. Dermatol.* **1990**, 23, 479

³ Martins, J.A; Sena, M. S.; Poppi, R.; Pessine, F.B.T.; *Appl. Spect.*, **1999**, 53, 510

⁴ Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Pople, J. A.; et. al.; *Gaussian 03, Revision C.02*, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2004**