UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CAMPUS I – CAMPINA GRANDE
CENTRO DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM LICENCIATURA EM QUÍMICA

ADRIANO OLIVEIRA DA SILVA

ESTUDO COMPUTACIONAL DAS PROPRIEDADES MOLECULARES DA L- DOPA EM FASE GASOSA

CAMPINA GRANDE - PB
2024

ADRIANO OLIVEIRA DA SILVA

ESTUDO COMPUTACIONAL DAS PROPRIEDADES MOLECULARES DA L- DOPA EM FASE GASOSA

Trabalho referente a Conclusão de Curso (Artigo) apresentado a Coordenação Curso do Curso de Licenciatura em Química da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito parcial à obtenção do título de graduado em Licenciatura em Química.

Área de concentração: Físico - Química.

Orientador: Prof. Dr. Juracy Régis de Lucena Júnior

CAMPINA GRANDE - PB
2024

É expressamente proibida a comercialização deste documento, tanto em versão impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que, na reprodução, figure a identificação do autor, título, instituição e ano do trabalho.

S586e Silva, Adriano Oliveira da.
Estudo computacional das propriedades moleculares da L - DOPA em fase gasosa [manuscrito] / Adriano Oliveira da Silva. - 2024.
18 f. : il. color.

Digitado.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Química) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências e Tecnologia, 2024.

"Orientação : Prof. Dr. Juracy Regis de Lucena Junior, Departamento de Química - CCT".

1. L-DOPA. 2. Dopamina. 3. Teoria do Funcional da Densidade (DFT). I. Título

21. ed. CDD 541.394

Elaborada por Bruno Rafael Freitas de Lima - CRB - 15/1021 BC

ADRIANO OLIVEIRA DA SILVA

ESTUDO COMPUTACIONAL DAS PROPRIEDADES MOLECULARES DA L- DOPA EM FASE GASOSA

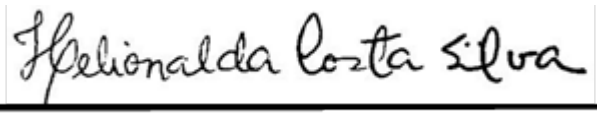
Trabalho de Conclusão de Curso (Artigo) apresentado a Coordenação Curso do Curso de Licenciatura em Química da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito parcial à obtenção do título de graduado em Licenciatura em Química.

Área de concentração: Físico – Química.

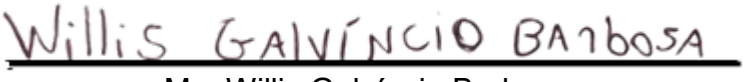
Aprovada em: 21/11/2024.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Juracy Régis de Lucena Junior (Orientador)
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Dra. Helionalda Costa Silva
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Me. Willis Galvíncio Barbosa
Universidade Federal da Paraíba (UFPB)

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Estruturas moleculares da L-DOPA e da Dopamina…….…. 6

Figura 2 – Reação de descarboxilação do L-DOPA…….....……..... 9

Figura 3 – Estrutura molecular otimizada da L-DOPA calculada no nível de cálculo B3LYP/6 311G++(2d,2p)……..... 12

Figura 4 – Espectro de infravermelho da estrutura otimizada da L-DOPA Calculada no nível B3LYP/6- 311G++(2d,2p)..... 13

Figura 5 – Estrutura molecular otimizada da Dopamina calculada no nível de cálculo B3LYP/6 311G++(2d,2p)……..... 13

Figura 6 – Espectro de infravermelho da estrutura otimizada da Dopamina Calculada no nível B3LYP/6-311G++(2d,2p)…….....…. 14

Figura 7 – Gráfico de energia total relativa versus a variação do ângulo de diedro C(12)-C(10)-C(1)-C(2) da L-DOPA calculado no nível de cálculo B3LYP/6-311G++(2d,2p)…….....……..... 15

Figura 8 – Gráfico de energia total relativa versus a variação do ângulo de diedro C(10)-C(1)-C(2)-H(5) da L-DOPA calculado no nível de cálculoB3LYP/6-311G++(2d,2p)…….....….....… 15

Figura 9 – Gráfico de energia total relativa versus a variação do ângulo de diedro C(1)-C(2)-C(2)-C(8) da L-DOPA calculado no nível de cálculo B3LYP/6-311G++(2d,2p…….....……..... 16

SUMÁRIO

1	**INTRODUÇÃO**	6
2	**OBJETIVOS**.....	7
2.1	**Objetivo geral**.....	7
2.2	**Objetivos específico**.....	7
3	***REVISÃO DA LITERATURA***.....	8
3.1	**Propriedades medicinais da Mucuna Pruriens**.....	8
3.2	**Membrana Hematoencefálica: desafios e soluções no tratamento da doença de Parkinson com a L - Dopa**.....	8
3.3	**A Teoria do Funcional da Densidade**	9
4	**METODOLOGIA COMPUTACIONAL**.....	11
5	**RESULTADOS E DISCUSSÃO**	11
6	**CONCLUSÃO**	16
	REFERÊNCIAS.....	17
	AGRADECIMENTOS.....	18

ESTUDO COMPUTACIONAL DAS PROPRIEDADES MOLECULARES DA L-DOPA EM FASE GASOSA

COMPUTATIONAL STUDY OF THE MOLECULAR PROPERTIES OF L-DOPA IN THE GAS PHASE

Adriano Oliveira da Silva*

RESUMO

A L-DOPA é uma droga precursora da dopamina e usada no tratamento da doença de Parkinson. A produção de dopamina através da L-DOPA é uma reação enzimática com a participação da descarboxilase que ocorre no interior no cérebro, sendo necessário a passagem da L-DOPA pela barreira hematoencefálica, cuja função é proteger o sistema nervoso central de ataques de microrganismos e de fármacos que podem alterar o funcionamento do cérebro. A teoria do funcional da densidade (DFT) é uma metodologia computacional que usa a densidade eletrônica como meio para calcular propriedades moleculares. A vantagem do uso da DFT é a baixa demanda computacional e seus resultados que são satisfatórios na previsão de propriedades moleculares de sistemas químicos. Com objetivo de entender, a nível molecular, a reação de carboxilação e a formação da dopamina, esse trabalho de conclusão de curso realizou uma pesquisa bibliográfica sobre a atividade biológica da L-DOPA, cálculos DFT para obter as estruturas de mínimo de energia da molécula da L-DOPA e da dopamina, como também calculou os espectros de infravermelho de ambas espécies química a nível B3LYP/6-311G++(2d,2p). Foram encontradas três estruturas de mínimo para o L-DOPA, mas a geometria otimizada obtida no cálculo de otimização foi a de mínimo global. As frequências calculadas da L-DOPA e da dopamina foram observados como técnica importante para o monitoramento do caminho de reação da formação da dopamina pela descarboxilação da L-DOPA.

Palavras-Chave: frequência; dopamina; DFT; doença de Parkinson.

ABSTRACT

L-DOPA is a dopamine precursor drug used to treat Parkinson's disease. The production of dopamine through L-DOPA is an enzymatic reaction with the participation of decarboxylase that occurs inside the brain, requiring the passage of L-DOPA through the blood-brain barrier, whose function is to protect the central nervous system from attacks by microorganisms and of drugs that can alter the functioning of the brain. Density functional theory (DFT) is a computational methodology that uses electron density as a means to calculate molecular properties. The advantage of using DFT is the low computational cost and its results, which are quite satisfactory in predicting the molecular properties of chemical systems. With the aim of under-standing, at a molecular level, the carboxylation reaction and the

* adrianooliveirrasilva.oliveira@gmail.com/adriano.oliveira@aluno.uepb.edu.br. Licenciado em Química – UEPB. currículo Lattes: http://lattes.cnpq.br/6352025859316432

formation of dopamine, this course conclusion work carried out a bibliographical research on the biologic activity of L- DOPA, DFT calculations to obtain the minimum energy structures of the molecule of L-DOPA and dopamine, as well as calculating the infrared spectra of both chemical species at the B3LYP/6-311G++(2d,2p) level. Three minimum structures were found for L-DOPA, but the optimized geometry obtained in the optimization calculation was the global minimum. The calculated infrared spectra of L-DOPA and dopamine were observed as an important technique for monitoring the reaction pathway of dopamine formation by L-DOPA decarboxylation.

Keywords: frequency; dopamine; DFT; Parkinson´s disease.

1 INTRODUÇÃO

Em 1957, a cientista inglesa Katharine Montagu encontrou uma substância no cérebro humano usando a técnica de cromatografia, que foi caracterizada no mesmo ano como um neurotransmissor pelo cientista sueco Arvid Carlsson e foi denominada dopamina (Ovallath; Sulthana, 2017). Carlsson concluiu que a dopamina não era apenas um precursor da noradrenalina, mas também um neurotransmissor. Ele descobriu um método para determinar a quantidade da dopamina no cérebro, importante para associar a concentração de dopamina no cérebro, com alguns tipos de patologia neurodegenerativa (Ovallath; Sulthana, 2017).

A região específica do cérebro onde foram encontradas altas concentrações de dopamina é chamada de núcleo de base, responsável pela coordenação motora. Carlsson usou a droga reserpina em animais, que é inibidora da dopamina, e o resultado observado nesse experimento foi a perda de movimentos e a falta da coordenação motora nos animais que receberam a droga, o que foi idêntico aos sintomas da doença de Parkinson (DP) em humanos. Com essa descoberta, a doença de Parkinson passou a ser associada à diminuição da dopamina no cérebro humano, causada por processos neurodegenerativos (Ovallath; Sulthana, 2017).

O próximo passo da pesquisa de Carlsson foi administrar uma droga aos animais que foram afetados pela perda de movimentos, cujo princípio ativo fosse capaz de produzir a dopamina, verificando, em um segundo momento, se os movimentos perdidos seriam restaurados. O candidato a precursor da dopamina usado foi a droga L-3,4-dihidroxifenilalanina (L-Dopa), um isômero óptico levógiro (Figura 1), e o resultado observado foi o restabelecimento de parte dos movimentos perdidos com o uso da droga inibidora da dopamina, a reserpina (Ovallath; Sulthana, 2017).

Figura 1 – Estruturas moleculares da L-DOPA e da Dopamina.

L-Dopa Dopamina

Fonte: Elaborado pelo autor, 2024.

Os resultados da pesquisa de Carlsson foram usados como base para diversas investigações que resultaram na indicação da droga L-Dopa como um possível medicamento para o tratamento da doença de Parkinson, culminando na decisão de vários médicos de iniciar o tratamento de pacientes no início da doença com doses da L-Dopa (Vidal; Silva-López, 2010).

Por suas descobertas pioneiras sobre neurotransmissores, pela descoberta da dopamina, pela contribuição no entendimento das inúmeras funções da dopamina e pelo uso da L-Dopa para repor a concentração do neurotransmissor no cérebro, sendo está a principal droga utilizada em pacientes acometidos pela doença de Parkinson, Arvid Carlsson foi laureado com o Prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia do ano 2000. Ele dividiu o prêmio com os cientistas Paul Greengard e Eric Kandel que são autores de inúmeros trabalhos científicos que ajudaram a desvendar a transmissão sináptica lenta que ocorre no cérebro, através dos transmissores químicos, mais conhecidos como neurotransmissores. A perturbação na transmissão dos sinais poder acarretar doenças neurológicas e psiquiátricas (Hurtado; Hérnan, 2000). Portanto, os três cientistas laureados contribuíram para o surgimento de novos medicamentos no tratamento de doenças neurológicas e psiquiátricas, como por exemplo, o L-DOPA para a doença de Parkinson e a fluoxetina, um dos medicamentos mais usados no mundo como antidepressivo (Hurtado; Hérnan, 2000).

O presente trabalho teve como objetivo realizar o estudo teórico das propriedades eletrônicas e espectroscópicas da espécie química L-Dopa, um precursor da dopamina. Para a realização desse estudo foi utilizado a Teoria do Funcional da Densidade (do inglês, Density Functional Theory, DFT).

Para o estudo teórico, a partir da química quântica computacional, são necessários cálculos para a obtenção da geometria molecular otimizada da L-Dopa, monômero do L-DOPA possui três ligações saturadas C–C, como rotação livre, e portanto, foi necessário realizar a análise conformacional da L-Dopa. Foram observadas três estruturas de mínimo de energia, e a partir da estrutura molecular de mínimo global de energia, foram calculados os espectros de infravermelho, com a atribuição das principais bandas vibracionais, e comparados os resultados com os obtidos para o monômero da dopamina.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Estudar propriedades moleculares da L–Dopa aplicando a Teoria do Funcional da Densidade.

2.2 Objetivos específico

- Realizar cálculos de otimização das geometrias das moléculas da L–DOPA e da Dopamina no nível B3LYP/6-311G++(2d,2p);
- Realizar cálculos de varredura dos ângulos de diedro para o estudo da análise conformacional do L-DOPA no nível B3LYP/6-311G++(2d,2p);
- Realizar cálculos de frequência puros da L-DOPA e da Dopamina no nível B3LYP/6-311G++(2d,2p);
- Analisar os resultados dos cálculos associados as propriedades moleculares da L-DOPA.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Propriedades medicinais da Mucuna Pruriens

Registros arqueológicos indicam que em 1500 d.C. a Mucuna Pruriens, planta medicinal pertencente à família Fabaceae (leguminosae), era utilizada para tratar a enfermidade Kampavata, doença com os sintomas semelhantes da doença de Parkinson (Yonatan; Ilan; Boris; Alon, 2015). O arbusto Mucuna pruriens, que pode atingir até 15 metros de altura, é originária da Índia, das Antilhas, da América Central e regiões tropicais da América do Sul. No Brasil, é conhecida como Mucuna-anã ou Mucuna rajada (Vidal; Silva-López, 2010).

Os pelos das vargens, em contato com a pele e mucosas, causam um intenso prurido (coceira), daí o nome Mucuna pruriens. Estudos científicos associam a esse arbusto seu uso em mais de 200 formulações de drogas indígenas, sendo utilizado na medicina Ayurverda, medicina tradicional indiana (Vidal; Silva-López, 2010).

O uso milenar da M. pruriens despertou o interesse da comunidade científica, que descobriu e sua composição alcaloides bioativos, chamados de mucunina, mucunadina, prurienina e nicotina. Também foi descoberto em alto teor da L-DOPA em sua composição, assim como o ß-sitosterol, glutationa, lecina, ácidos venólicos e gálico (Vidal; Silva-López, 2010).

Toda planta da M. pruriens possui uso medicinal, desdês suas folhas, até os caules, mas é nas sementes que se encontra o maior teor da L-DOPA (3,4-diidroxi-L- fenilalanina), um precursor da dopamina e utilizado no tratamento da Doença de Parkinson (DP), que é o nosso objeto dessa pesquisa (Vidal; Silva-López, 2010).

L-Dopa, o isômero natural do aminoácido foi isolado pela primeira vez em 1913 a partir da M. pruriens por Marcus Guggenheim. Casimir Funk sintetizou a L-Dopa e D-Dopa (mistura racêmica) dois anos antes disso, no laboratório farmacêutico Wellcome em Londres, Inglaterra. Quase 40 anos depois, Dale sugeriu o nome que é utilizado até hoje. Tanto Funk quanto Guggenheim consideraram o aminoácido, agora isolado e sintetizado como um possível composto parente da adrenalina (Ovallath; Sulthana, 2017).

Em 1938, Peter e colaboradores descobriram uma enzima, a DOPA descarboxilase, em extratos de tecido de mamíferos (rim), que converteu L-Dopa em uma amina biologicamente ativa correspondente representou um divisor de águas no desenvolvimento da pesquisa das catecolaminas, grupo de moléculas que contém um anel aromático com duas hidroxilas (Ovallath; Sulthana, 2017). Isto levou à postulação do possível caminho da síntese de catecolaminas no corpo humano, postulado por Blaschko e Holtz em 1939 (Ovallath; Sulthana, 2017), que ainda é válido atualmente, na qual a L-tirosina é convertida em L-Dopa, que é então convertida em dopamina, e esta, por sua vez, é convertido em catecolaminas (Ovallath; Sulthana, 2017).

A descoberta da enzima descarboxilase forneceu um mecanismo para a formação de dopamina no cérebro a partir de uma fonte exógena, a L-Dopa, que atravessa a barreira hematoencefálica, ao contrário da dopamina, que não consegue atravessá-la (Ovallath; Sulthana, 2017).

3.2 Membrana Hematoencefálica: desafios e soluções no tratamento da doença de Parkinson com a L – Dopa

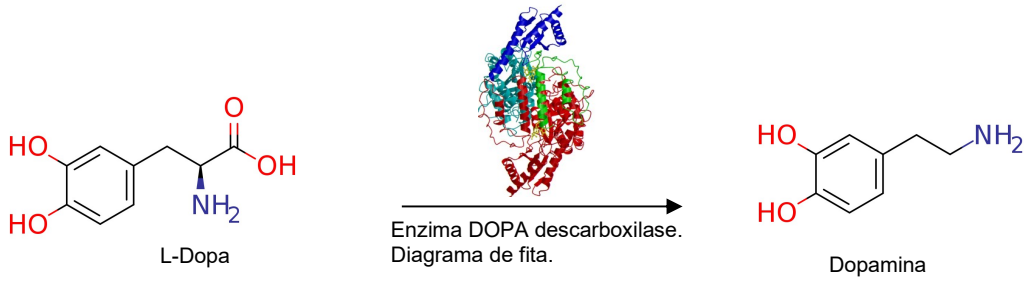
A membrana hematoencefálica é uma barreira natural entre o sangue e o cérebro, sendo uma estrutura de transporte bioquímico enzimático (Yonatan; Ilan; Bo-

ris; Alon, 2015). Essa membrana é fundamental para manter o Sistema Nervoso Central (SNC) pois é semipermeável, permitindo que apenas 2% de todos os fármacos existentes no mundo conseguem atravessá-la (Svetlana; Richard; Anuska, 2008). Devido a essa característica de proteção do SNC, essa membrana é chamada de barreira hematoencefálica (BHE) (Svetlana; Richard; Anuska, 2008).

O L-DOPA está entre os 2% dos fármacos que têm a capacidade de atravessar a BHE, ao contrário do neurotransmissor dopamina e de seu próprio parisômero, D– DOPA, que não atravessam a barreira (Xiaojie et al, 2023). Portanto, se um paciente neurológico precisar ser medicado com dopamina, não será possível administrar a dopamina, pois a droga não chegará no SNC devido á ação protetora da BHE. Assim a reposição desse neurotransmissor não ocorrerá e o paciente continuará a sentir os efeitos da baixa concentração da dopamina (Xiaojie et al, 2023).

Um dos efeitos da baixa concentração da dopamina em uma região específica do cérebro, chamada de base do núcleo, é a doença de Parkinson (Burkhard; et al, 2001). A única forma conhecida para repor as concentrações de dopamina no SNC é a administração do precursor desse neurotransmissor, a L-DOPA (Burkhard; et al, 2001). Por atravessar a BHE e se transformar em dopamina (Figura 2), com auxílio da enzima DOPA descarboxilase, a L-Dopa é o fármaco utilizado mundialmente como padrão ouro no tratamento da doença de Parkinson (Burkhard; et al, 2001).

Figura 2 – Reação de descarboxilação da L-DOPA.



Fonte: Referencia 7. Adaptado pelo autor.

3.3 A Teoria do Funcional da Densidade

A química quântica computacional possui alguns métodos de cálculo de estrutura eletrônica. A teoria do funcional da densidade, em inglês, DFT (Density Functional Theory) é um desses métodos e se destaca, perante os demais, por ter baixa demanda computacional, além de ser considerado um método pós Hartree- Fock, pois recupera a energia de correlação eletrônica. Segundo Alcácer, o DFT é fundamentado

> ´´...na noção de que a energia total de um sistema, incluindo todas as interações (permuta e correlação), é um funcional único da densidade eletrônica, e que o mínimo desse funcional é a energia do estado fundamental (Luís, 2004).``

A principal diferença da teoria DFT quando comparada com o método Hartree- Fock e com os métodos ab *initio*, como por exemplo, o método MP2 (método pertubativo de Møller e Plesset de segunda ordem) é o fato que a metodologia DFT realiza cálculos de propriedades moleculares sem fazer uso do conceito abstrato de função de onda multieletrônica, cujo o resultado direto é reduzir significativamente a

dimensão do problema a ser calculado. Portanto, o termo funcional que encontra-se no nome da metodologia DFT, significa, de forma simplificada, a função de uma função, isto é, aplicada no problema de química computacional, com um sistema com n elétrons, a densidade eletrônica total num ponto r do espaço é dada por ρ(r) e a energia eletrônica do estado fundamental E (0) é um funcional da densidade, ou seja, $E_e^{(0)} = E[\rho(r)]$ (Lucena, 2008).

A densidade eletrônica foi usada pela primeira vez para calcular uma propriedade física em 1900, apenas três anos após a descoberta do elétron por J. J. Thompson, na Universidade de Cambridge e 26 anos antes do artigo de Erwin Schrödinger que apresentou para o mundo o formalismo da sua equação de onda para calcular propriedades da estrutura do átomo de hidrogênio, que pode ser considerado como o ano da fundação da mecânica quântica ondulatória. A teoria de Drude de 1900 representou o primeiro modelo para descrever a condução térmica e elétrica em metais, considerando o movimento dos elétrons na superfície dos metais como o de um gás homogênio de elétrons (Lucena, 2008).

Posteriormente, com a contribuição de Sommerfeld, a teoria de Drude foi capaz de prever a resistividade infinita e a primeira lei de Ohm. A teoria de Drude-Sommerfeld passou a usar a estatística de Maxwell-Boltzmann para obter a função de distribuição de velocidade dos elétrons na superfície do metal. Apesar do avanço, outras propriedades não foram bem descritas por essa teoria, como por exemplo, o calor específico dos metais (Lucena, 2008).

O próximo passo no desenvolvimento de uma teoria que calculava propriedades físicas a partir da densidade eletrônica só foi possível com o uso de uma nova estatística para representar a função de distribuição eletrônica, fundamentada em princípios da mecânica quântica, como por exemplo, o princípio da exclusão de Pauli. Essa nova teoria foi desenvolvida pelos físicos Fermi e Dirac, porém os elétrons continuavam a serem considerados como partículas independentes. A teoria de Fermi-Dirac foi substituída em 1927 pelo modelo de Thomas-Fermi que é considerado como a primeira teoria do funcional da densidade fundamentada na mecânica quântica (Lucena, 2008).

As teorias subsequentes do funcional de densidade, com a contribuição de Slater, por continuarem tratando os elétrons como partículas independes, os resultados obtidos para átomos são muito imprecisos e a teoria não prediz ligações em moléculas(Lucena, 2008).

O DFT, como utilizado nos dias atuais, foi desenvolvido por Pierre Hohenberg, Walter Konh e Lu Jeu Sham na década de sessenta do século passado, sendo fun- da- mentado em dois principais teoremas propostos em 1964 por Hohenberg e Konh (Lu- cena, 2008):

1º. Teorema da Existência.

Existe uma relação unívoca entre a densidade eletrônica e as posições nucleares, ou seja, o potencial externo. Assim, o Hamiltoniano e, consequentemente, todas as propriedades derivadas deste podem ser obtidas a partir da densidade eletrônica. O potencial externo e o número de elétrons determinam o hamiltoniano do sistema e as propriedades moleculares do estado fundamental são descritas por funcionais da densidade eletrônica.

2º. Teorema Variacional.

Semelhante ao que acontece com os orbitais moleculares para a função de onda, o funcional da densidade também pode ser obtido pelo método variacional.

Neste procedimento, a partir da densidade eletrônica aproximada, pode-se determinar o Hamiltoniano correspondente (1º Teorema) e usá-lo para obter a energia pela Equação de Schrödinger. As funções da densidade eletrônica que conduzam a menor energia serão as mais corretas (Lucena, 2008).

A proposta da metodologia DFT é calcular as propriedades moleculares sem fazer uso do conceito abstrato de função de onda multieletrônica, reduzindo significativamente a dimensionalidade do problema, além de incluir parte da correlação eletrônica (Lucena, 2008).

4. METODOLOGIA COMPUTACIONAL

Os cálculos foram realizados em um cluster de computadores do Laboratório de Modelagem Molecular e Reações Químicas (LMMRQ) do DQ/CCEN/UFPB, com os seguintes recursos computacionais:

- 1 cluster com 02 processadores AMD Opteron 6344, sendo que cada processador possui 12 núcleos (totalizando 24 núcleos), 08 pentes de 8 GB de memória RAM (totalizando 128 GB de memória RAM) e 8 HD's de 2 TB (6 HDDs de 2 TB em RAID 5 e 2 HDDs de 2 TB em RAID 0).

Inicialmente foram preparados os dados de entrada (inputs) para o cálculo da otimização e de frequência da geometria dos monômeros do L-DOPA e da dopamina no programa de visualização Gaussview versão 6.0. Em seguida foram realizados cálculos de otimização de todas as moléculas no programa Gaussian 16, versão D.01(Frisch et al., 2016)

A partir da geometria otimizada, foram realizados cálculos do tipo "*scan*", com a variação de 10º em 10º do ângulo de diedro, em 36 passos, totalizando uma volta completa de 360º do ângulo estudado, calculando a energia absoluta total de cada conformação obtida, o resultado que foi representado graficamente, Energia Total versus ângulo de diedro. Foram realizadas três análises conformacionais para o L-DOPA.

O cálculo das frequências vibracionais foi realizado para o L-DOPA e para a dopamina.

Todos os cálculos foram realizados utilizando o método DFT (do inglês, Density Functional Theory), com o funcional híbrido, B3LYP e o conjunto de funções de bases 6-311G++(2d,2p).

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

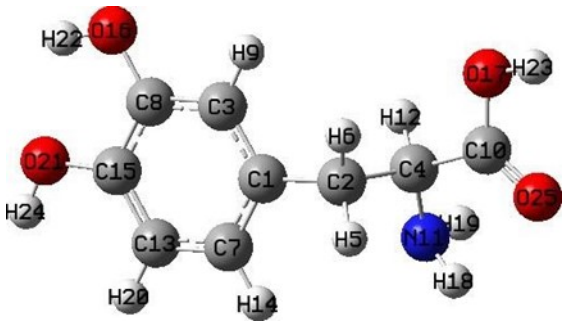
A química computacional é fundamental em todo desenvolvimento tecnológico nos dias atuais. O cálculo de propriedades moleculares de espécies químicas com atividade biológica como primeira etapa numa pesquisa científica no planejamento de fármacos já é uma realidade mundial (Burkhard; et al, 2001). A atividade biológica de um fármaco é o que determina o seu uso como medicamento, mas o mecanismo de ação, em muitos casos, continua a ser estudado para melhor entendimento da interação da espécie química com o meio biológico, além de estudos do mecanismo de reação que ocorre no meio fisiológico (Burkhard; et al, 2001).

A L-DOPA é uma droga que é amplamente usada no tratamento da doença de Parkinson por ser precursora do neurotransmissor Dopamina (Burkhard; et al, 2001). Essa reação de transformação da L-DOPA em Dopamina ocorre na presença

da Dopa-descarboxilase, enzima que diminuir a energia de ativação da reação, permitindo que a produção da Dopamina aconteça no interior da membrana hematoencefálica (Burkhard; et al, 2001). Inibidores da descarboxilase são administrados em pacientes com Parkinson para não permitir que essa reação aconteça antes da passagem da L-DOPA pela barreira da membrana hematoencefálica (Xiaojie et al, 2023). Portanto, o estudo das propriedades moleculares da L-DOPA com objetivo de dar uma luz no entendimento, a nível molecular, da produção da Dopamina no cérebro, indispensável no tratamento de doenças neurológicas que se desenvolve pela baixa concentração desse neurotransmissor.

O primeiro passo de qualquer estudo de química computacional é encontrar a geometria que possui a menor energia total. A L-DOPA que se transforma em Dopamina encontra-se no seu estado fundamental, portanto, de menor energia. A otimização da geometria da L-DOPA foi calculada usando a metodologia DFT no nível de cálculo B3LYP/6-311G++(2d,2p). A geometria otimizada é apresentada na Figura 1, com a numeração que foi utilizada em todo essa pesquisa.

Figura 3 – Estrutura molecular otimizada da L-DOPA calculada no nível de cálculo B3LYP/6-311G++(2d,2p).

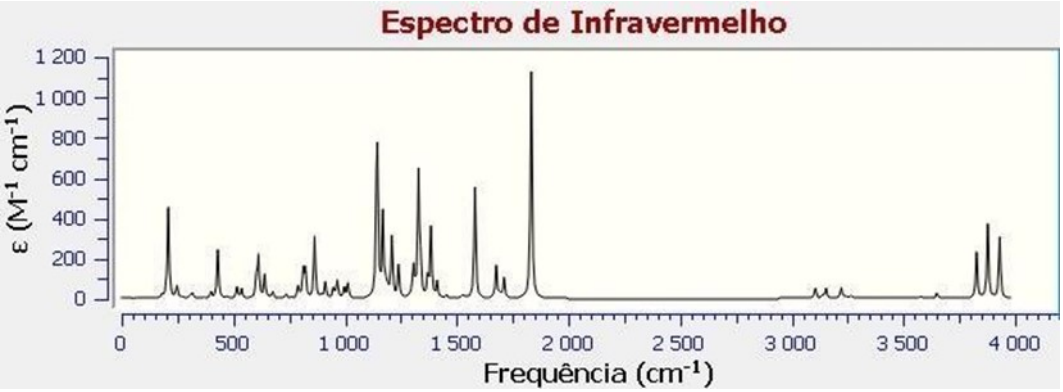


Fonte: Elaborado pelo autor, 2024.

O próximo passo foi o cálculo das frequências da L-DOPA otimizada (Figura 2), não sendo observada frequência imaginária, indicando ser uma estrutura de mínimo da geometria calculada. O número de modos vibracionais normais de uma molécula não linear é dado pela expressão (3n-6), onde n é o número de átomos. Com

Vinte e cinco átomos, a molécula da L-DOPA tem 69 modos vibracionais que são apresentados na figura 4, como bandas de absorbância na região do infravermelho. Destaca-se a banda de maior intensidade relativa com o número de onda 1796 cm-1 atribuída ao estiramento da ligação C=O, deformação angular do grupo OH e a deformação angular C–C=O, todos pertencentes ao grupo carboxílico. Destaca-se também, as três bandas na região entre 3.749 e 3.851 cm-1, com intensidades relativamente baixas, atribuídas ao estiramento O–H das hidroxilas do grupo carboxílico e as duas hidroxilas do anel aromático.

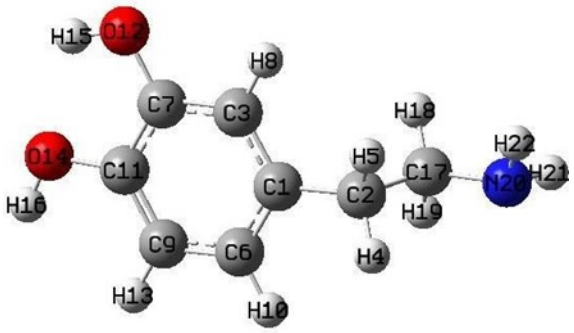
Figura 4 – Espectro de infravermelho da estrutura otimizada da L-DOPA calculada no nível B3LYP/6-311G++(2d,2p).



Fonte: Elaborado pelo autor, 2024.

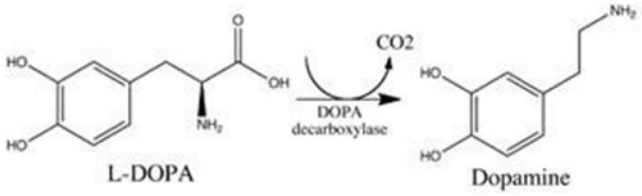
A otimização da geometria da Dopamina foi calculada no mesmo nível de cálculo da L-DOPA e pode ser observada na Figura 3, com a numeração utilizada no procedimento computacional.

Figura 5 – Estrutura molecular otimizada da Dopamina calculada no nível de cálculo B3LYP/6-311G++(2d,2p).



Fonte: Elaborado pelo autor, 2024.

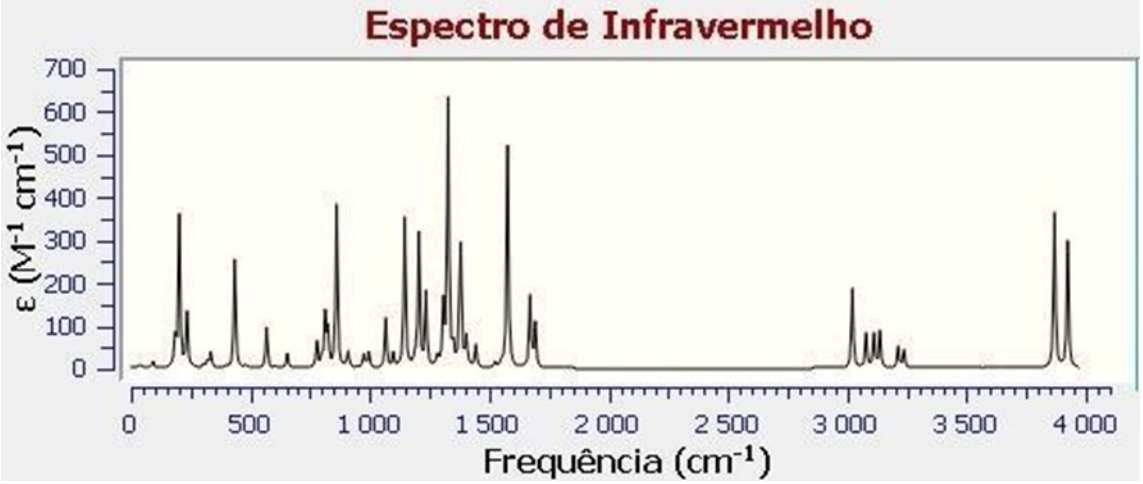
Com a geometria otimizada da Dopamina, o cálculo de frequência foi realizado no mesmo nível de teoria e o resultado pode ser observado na Figura 4. Com vinte e dois átomos, a Dopamina possui sessenta e seis modos vibracionais que estão representados pelas bandas de absorbância na região do infravermelho da figura 4. Destaca-se a ausência das bandas observadas no espectro da L-DOPA atribuídas ao grupo carboxílico.



Reação 1

A reação que produz a Dopamina através da L-DOPA ocorre com a descarboxilação (Reação 1), portanto, a espectroscopia de infravermelho pode ser usada como técnica auxiliar no estudo desse tipo de reação, tornando evidente e de forma simples o consumo da L-DOPA e a formação da Dopamina associada a variação da intensidade das bandas atribuídas ao grupo carboxílico.

Figura 6 – Espectro de infravermelho da estrutura otimizada da Dopamina calculada no nível B3LYP/6-311G++(2d,2p).



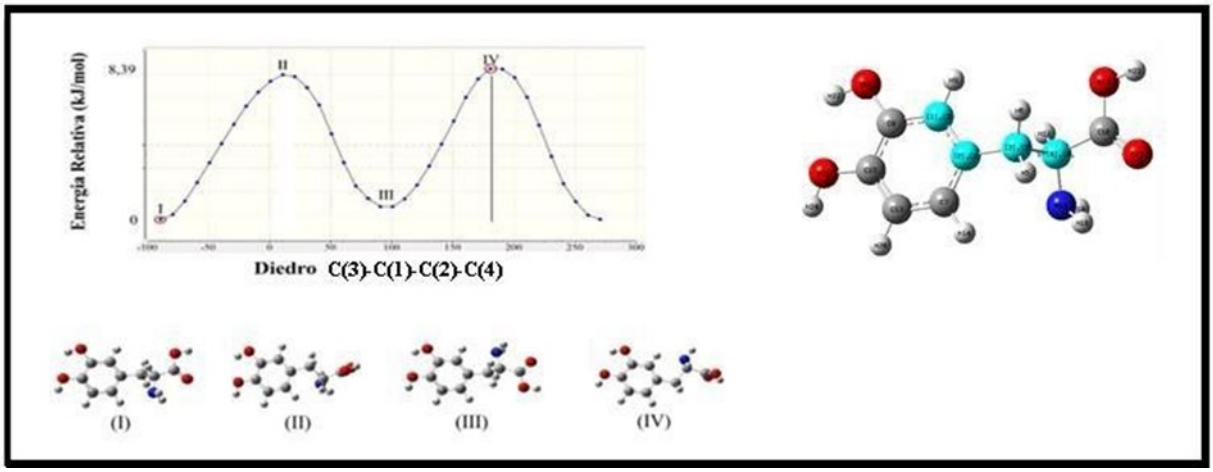
Fonte: Elaborado pelo autor, 2024.

A reação que produz a Dopamina através da L-DOPA ocorre com a descarboxilação (Reação 1), portanto, a espectroscopia de infravermelho pode ser usada como técnica auxiliar no estudo desse tipo de reação, tornando evidente e de forma simples o consumo da L-DOPA e a formação da Dopamina associada a variação da intensidade das bandas atribuídas ao grupo carboxílico.

Apesar de ter sido encontrado uma geometria molecular de mínimo para a L-DOPA, essa espécie química possui três ligação do tipo C–C na cadeia carbônica ligada ao anel aromático. As livres rotações que ocorre nessas ligações permitem o surgimento de conformações da L-DOPA. Assim, o estudo da análise conformacional se faz necessário para encontrar possíveis outras estruturas de mínimo concorrentes a estrutura encontrada no início dessa pesquisa.

A primeira análise conformacional foi realizada com relação rotação livre da ligação C(1) – C(2) da L-DOPA, com a rotação de 360º do ângulo de diedro formado pelo C(12)-C(10)-C(1)-C(2), em 36 passos de 10º. A figura 6 apresenta o gráfico da energia total relativa versus a variação do ângulo de diedro. Observa-se que foi encontrado mais uma estrutura de mínimo (confôrmero III), além da estrutura de mínimo conhecida a partir da otimização da geometria do L-DOPA (Confôrmero I), que foi atribuído o ponto inicial dessa análise conformacional. A diferença de energia entre os dois mínimos citados é menor que 0,5 kJ mol - 1. Na figura 6 são destacadas as estruturas de máximo, II e IV.

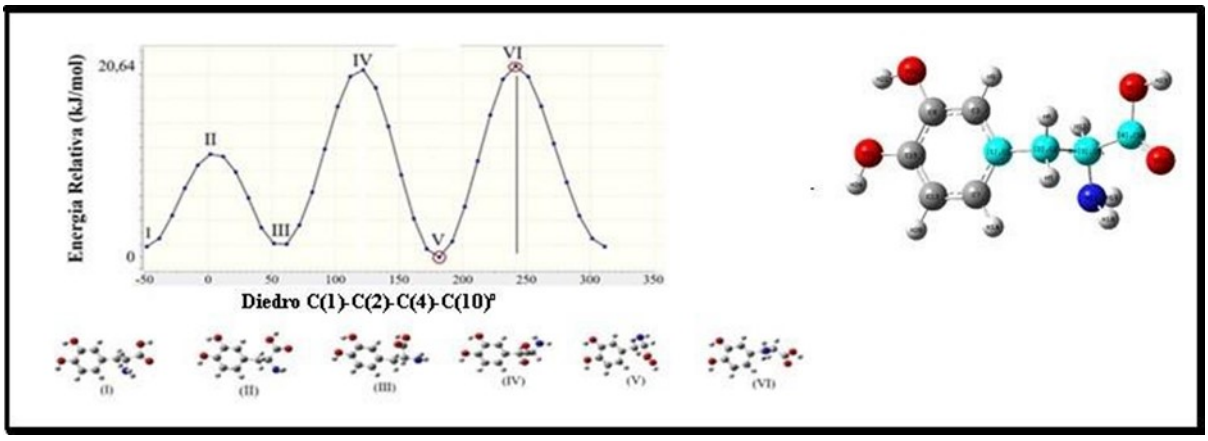
Figura 7 – Gráfico de energia total relativa versus a variação do ângulo de diedro C(3)- C(1)-C(2)-C(4) da L-DOPA calculado no nível de cálculo B3LYP/6-311G++(2d,2p).



Fonte: Elaborado pelo autor, 2024.

A segunda análise conformacional foi realizada com relação rotação livre da ligação C(2) – C(3) da L-DOPA, com a rotação de 360º do ângulo de diedro formado pelo C(10)-C(1)-C(2)-H(5), em 36 passos de 10º. A figura 7 apresenta o gráfico da energia total relativa versus a variação do ângulo de diedro. Observa-se que foram encontradas mais duas estruturas de mínimo (confôrmeros III e IV), além da estrutura de mínimo conhecida a partir da otimização da geometria do L-DOPA (Confôrmero I), que foi atribuído o ponto inicial dessa análise conformacional. A diferença de energia entre os dois mínimos citados é menor que 0,5 kJ/mol. Na figura 7 são destacadas as estruturas de máximo, II, IV e VI.

Figura 8 – Gráfico de energia total relativa versus a variação do ângulo de diedro C(2)- C(4)-C(10)-O(17) da L-DOPA calculado em B3LYP/6-311G++(2d,2p).



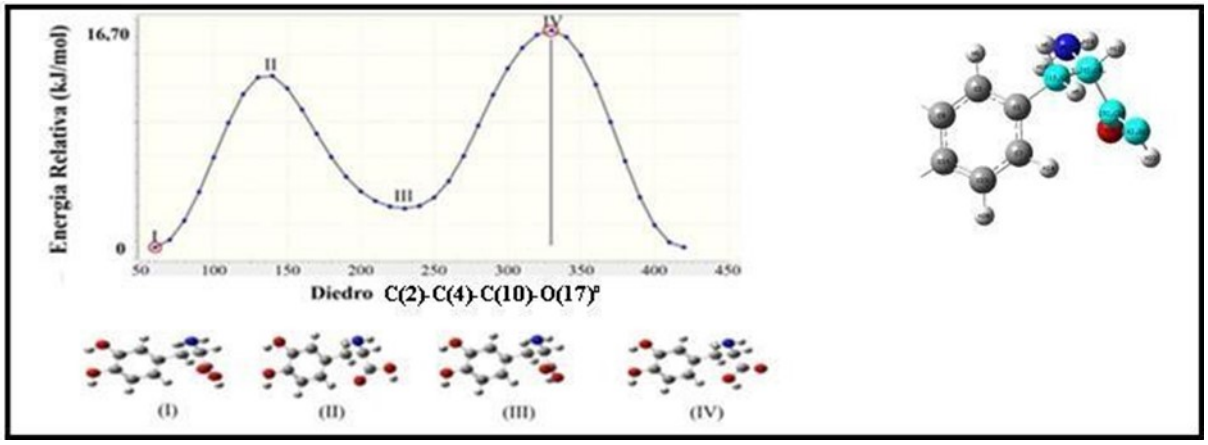
Fonte: Elaborado pelo autor, 2024.

A terceira análise conformacional foi realizada com relação rotação livre da ligação C(3) – C(4) da L-DOPA, com a rotação de 360º do ângulo de diedro formado

pelo C(1)-C(2)-C(6)-O(8), em 36 passos de 10º, no mesmo nível de cálculo usado na otimização da geometria do L-DOPA. A figura 7 apresenta o gráfico da energia total relativa versus a variação do ângulo de diedro. Observa-se que foi encontrado mais uma estrutura de mínimo (confôrmero III), além da estrutura de mínimo conhecida a partir da otimização da geometria do L-DOPA (Confôrmero I), que foi atribuído o ponto inicial dessa análise conformacional. A diferença de energia entre os dois mínimos citados é cerca de 1 kJ/mol. Na figura 8 são destacadas as estruturas de máximo, II e IV.

Diante dos resultados obtidos das três análises conformacionais calculadas para a L-DOPA, a estrutura de mínimo encontrado nos inícios da pesquisa é de fato a que representa a geometria molecular de menor energia da L-DOPA, sinalizando que os estudos teóricos que serão realizados em trabalhos futuros com esse fármaco, deverão partir dessa geometria encontrada e as propriedades moleculares que serão calculadas estarão compatíveis com os observáveis obtidos experimentalmente.

Figura 9 – Gráfico de energia total relativa versus a variação do ângulo de diedro C(2)- C(4)-C(10)-O(17) da L-DOPA calculado B3LYP/6-311G++(2d,2p).



Fonte: Elaborado pelo autor, 2024.

A diferença de energia entre a estrutura de mínimo e as de máximo nas três análises conformacionais, com valores de cerca de 10 kJ/mol, demonstra que a estrutura de mínimo é mais estável e a probabilidade de encontrar a L-DOPA na natureza, poderá de ser cerca de 100%.

6 CONCLUSÃO

O uso da química computacional como ferramenta teórica indispensável no estudo das propriedades moleculares de espécies químicas com atividade científica já um entendimento de consenso de toda a comunidade científica.

A Teoria do Funcional da Densidade é uma metodologia computacional extremamente utilizada por grupos de pesquisa espalhados pelo mundo e apresenta resultados teóricos confiáveis e que auxiliam bastante no entendimento a nível molecular de interações intermoleculares e reatividade de moléculas.

A L-DOPA é uma droga importante no tratamento da doença de Parkirson, sendo usada como precursora do neurotransmissor Dopamina e o conhecimento

das suas propriedades moleculares poderá auxiliar no entendimento do mecanismo de ação dessa droga no cérebro humano.

O cálculo do espectro de infravermelho é um importante resultado que pode usado na atribuição das bandas dos espectros experimentais e no monitoramento do caminho de reação do consumo da L-DOPA e formação da Dopamina.

A análise conformacional de espécies químicas com atividade biológica é indispensável para um estudo teórico de propriedades moleculares e da reatividade desses fármacos.

REFERÊNCIAS

ALCÁCER, Luís. **Introdução à Mecânica Quântica com Aplicações à Química Computacional Moderna.** 2. ed. [S. l.]: IST PRESS, 2004.

CHEN, Xiaojie et al. The blood–brain barrier: structure, regulation, and drug delivery. **Signal Transduction and Targeted Therapy - Nature,** [S. l.], p. 1 - 27, 25 maio 2023.

DOMINICI, P. Burkhard, P et al. **Structural insight into Parkinson's disease treatment gained from drug-inhibited DOPA decarboxylase.** N Nature Structural & Molecular Biology, [s. l.], 2001.

Frisch, M. J., G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. V. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. J. Bearpark, J. J. Heyd, E. N. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. A. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. P. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, and D. J. Fox, **Gaussian, Inc.,** Wallingford CT, 2016.

Hurtado, Hérnan, **Premio Nobel de Fisiología o Medicina,** año 2000, Biomédica instituto Nacional de Salud, Volumen 20. No.4 - Boaotá. D. C.. Colombia - Diciembre. 2000.

LUCENA, J. R. **Estudo Teórico e Experimental de CFC'se HCFC's Isolados em Matrizes Criogênicas.** 2008. Tese (Doutorado em Química) – Centro de Ciências Exatas e da Natureza, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2008.

Ovallath, S.; Sulthana, B., **Levodopa: History and Therapeutic Applications, Annals of Indian Academy of Neurology** | Published by Wolters Kluwer – Medknow.

Sales, Paulo de Tarso F. et al., **Cálculos Químicos Quânticos e seus usos.,** Research, Society and Development, v. 10, n.8, 2021.

SERLIN, Yonatan; SHELEF, Ilan; KNYAZER, Boris; FRIEDMAN, Alon. Anatomy and Physiology of the Blood-Brain Barrier. **Seminars in Cell and Developmental Biology,** [S. l.], p. 1 - 11, 11 fev. 2015.

STAMATOVIC, Svetlana M; KEEP, Richard F; ANDJELKOVIC, Anuska V. Brain Endothelial Cell-Cell Junctions: How to “Open” the Blood Brain Barrier. **Current Neuropharmacology,** [S. l.], v. 6, n. 3, p. 179 - 192, 2 abr. 2008.

Vidal, N. N. M.; Silva-López, R. E., **Mucuna pruriens (L.) DC (Leguminosae),** Revista Fitos, Vol.5, Nº03, Setembro 2010.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer aos meus irmãos, Andrea e André, minha mãe, Maria de Lourdes, minha namorada, Sayonara, enteada, Clarice, por ser um pilar essencial em minha trajetória, ajudando a superar os obstáculos, tornando possível um caminho com as menores intempéries possíveis, possibilitando tal conquistas.

Gostaria de agradecer ao meu professor Juracy Regis de Lucena Junior, esplêndido profissional, representando de forma excelente o cargo de professor, sua força, trajetória e dedicação são outra parte desse importante pilar da minha vida.
Um grande homem não traça seu caminho sozinho; ele é tão grande quanto a queles que estão ao seu lado, ajudando a construir. Espero honrar aqueles que estiveram ao meu lado.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.
Além disso, gostaria de agradecer a INCT-CiMol, por fornece auxilio a pesquisa. Tenho muito a agradece a todos.