

UFRRJ

INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
QUÍMICA ORGÂNICA

TESE

ESTUDO DA REATIVIDADE DO ESTADO EXCITADO
TRIPLETE DE BENZOPSORALENOS EMPREGANDO A
TÉCNICA DE FOTÓLISE POR PULSO DE LASER

Julio Eduardo Paiva Sena Maia

2016



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
QUÍMICA ORGÂNICA

ESTUDO DA REATIVIDADE DO ESTADO EXCITADO
TRIPLETE DE BENZOPSORALENOS EMPREGANDO A
TÉCNICA DE FOTÓLISE POR PULSO DE LASER

Julio Eduardo Paiva Sena Maia

Sob a orientação do professor

José Carlos Netto Ferreira

e Co-orientação do Professor

Dari Cesarim Sobrinho

Tese submetida como requisito parcial para obtenção do grau de **Doutor em Ciências**, no Curso de Pós-Graduação em Química, área de Concentração Química orgânica.

Seropédica, RJ

2016

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO

541.35

M217e

Maia, Julio Eduardo Paiva Sena, 1970-

T

Estudo da reatividade do estado excitado triplete de benzopsoralenos empregando a técnica de fotólise por pulso de laser / Julio Eduardo Paiva Sena Maia - 2016.

130 f.: il.

Orientador: José Carlos Netto Ferreira.

Tese (doutorado) - Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Curso de Pós-Graduação em Química Orgânica.

Bibliografia: f. 24-72.

1. Fotoquímica - Teses. 2. Compostos orgânicos - Teses. 3. Química orgânica - Teses. I. Ferreira, José Carlos Netto, 1947-. II. Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro. Curso de Pós-Graduação em Química Orgânica. III. Título.

INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

JULIO EDUARDO PAIVA SENA MAIA

Tese submetida como requisito parcial para obtenção de grau de **Doutor em ciências**,
no Curso de Pós-Graduação em Química, área de Concentração em Química Orgânica.

TESE APROVADA EM ____ / ____ / _____

Dr. José Carlos Neto Ferreira, UFRRJ

(Orientador

Dr. Aurea Echevarria Aznar Neves Lima, UFRRJ

Dr. Francisco de Assis da Silva, UFRRJ

Dr. Nanci Câmara de Lucas Garden, UFRJ

Dr. Rodrigo José Correa, UFRJ

Dedico esse trabalho a todos que passaram por minha vida nesses meus últimos 45 anos, sem distinção de raça, cor, crédulo, amizade ou inimizade, pois sou o produto de todos. Eu sou vocês em cada erro, mas sou vocês principalmente nos acertos.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. *José Carlos Netto Ferreira* pela orientação e paciência na realização de trabalho.

Ao Prof. Dr. *Dari Cesarin Sobrinho* pela orientação e principalmente por sua amizade.

Ao Prof. Dr. *Aurélio Baird Buarque Ferreira* pelos exemplos de superação, dignidade e honestidade.

Aos professores e técnicos do PPGQ

A Professora Dra. *Nanci Câmara de Lucas Garden* e ao Prof. Dr. *Rodrigo José Correa* pela paciência, compreensão e pela abertura do espaço na UFRJ.

Ao amigos *Christian, Leonardo, Rômulo* e *Cosme* do Laboratório de fotoquímica da UFRRJ.

Ao meu tio Dr. *João Carlos Sena Maia* por atribuir a minha pessoa adjetivos e por meu retorno para finalizar esse trabalho.

Ao meu pai *José Carlos Sena Maia* pelos exemplos e presença constante.

A minha mãe *Sônia Aparecida de Paiva* pelo amor incondicional.

Aos meus irmãos *André, Luiz* e *Elizabeth*, cunhadas *Vanessa* e *Natáli*, cunhado *Leandro*, nora *Marcelle* e aos sobrinhos *Camila, Artur* e *Mateus* por sua existência.

Aos meus filhos *Luiz Eduardo Ferreira Sena Maia* e *Julia Ferreira Sena Maia*, por aturem em momentos diferentes, mas por deixarem claros os meus objetivos e principalmente por obrigarem, mesmo sem perceberem, a continuar seguindo em frente.

Ao meu neto *Carlos Eduardo Coutinho Sena Maia* pela certeza que todos deveriam ter sobre a eternidade de cada um.

A minha amiga, confidente, companheira e mulher *Elaine Ferreira Felício* por simplesmente ser quem é e me lembrar disso ao sorrir.

RESUMO

Maia, Julio Eduardo Paiva Sena Maia. **Estudo da reatividade do estado excitado triplete de benzopsoralenos empregando a técnica de fotólise por pulso de laser.** 2016, 130p. Tese (Doutorado em química, Química Orgânica), Instituto de Ciências Exatas, Departamento de Química, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, Rj, 2016.

Estudos empregando a técnica de Fotólise por Pulso de Laser foram realizados a fim de investigar a reatividade dos estados excitados triplete dos benzopsoralenos 3-etoxicarbonil-2-H-benzofuro[2,3-e]-1-benzopiran-2-ona (Pso 1) e 3-etoxicarbonil-2-H-benzofuro[3,2-d]-1-benzopiran-2-ona (Pso 2) frente a doadores de elétron e hidrogênio. A fotólise dos psoralenos Pso 1 e Pso 2 resulta na formação do estado excitado triplete correspondente os quais reagem de forma eficiente com DABCO, trietilamina, fenol e seus derivados contendo substituintes polares. A reação dos estados excitados triplete de Pso 1 e Pso 2 com doadores de elétron (DABCO e trietilamina) levou à formação do ânion radical correspondente, enquanto que na presença de doadores de hidrogênio como o fenol e seus derivados houve formação dos radicais fenoxila correspondentes. As constantes de velocidade obtidos para Pso 2 são pelo menos uma ordem de grandeza maior do que as obtidas para Pso 1. Um gráfico de Hammett para as reações do triplete de Pso 1 e Pso 2 frente a fenóis e seus derivados produziu constante de reação (ρ) de $-1,88 \pm 0,29$ e de $-1,60 \pm 0,21$, respectivamente, o que reflete a alta eletrofilicidade do grupo carbonílico para ambos os benzopsoralenos.

Palavras-chave: Fotólise por Pulso de Laser. Benzopsoralenos. Gráfico de Hammett.

ABSTRACT

Maia, Julio Eduardo Paiva Sena Maia. **Study of the reactivity of the triplet excited state benzopsoralenos employing photolysis technique of laser pulse.** 2016, 130p. Thesis (PhD in Chemistry , Organic Chemistry), Instituto de Ciências Exatas, Departamento de Química, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, Rj, 2016.

Laser flash photolysis (LFP) studies have been performed in order to investigate the triplet reactivity toward hydrogen and electron donors of the benzo-fused furan psoralens 3-ethoxycarbonyl-2H-benzofuro[2,3-e]-1-benzopyran-2-one (1) and 3-ethoxycarbonyl-2H-benzofuro[3,2-d]-1-benzopyran-2-one (2). Photolysis of the psoralens 1 and 2 results in the formation of the corresponding triplet excited state which is efficiently quenched by DABCO, triethylamine and phenols containing polar substituents. The reaction of the triplet state of 1 and 2 with electron donors (DABCO and triethylamine) leads to the formation of the corresponding anion radical whereas with phenols the corresponding aryloxy radical was easily detected. Quenching rate constants for psoralen 2 are at least one order of magnitude greater than for 1. The Hammett plot for the reaction of 1 and 2 with phenols yielded a reaction constant ρ of -1.88 ± 0.29 and -1.60 ± 0.21 , respectively, which reflects the high electrophilicity of the carbonyl group of both psoralens.

Keywords: photolysis Laser Pulse. Benzopsoralenos. Hammett plot.

ÍNDICE DE ESQUEMAS

| | |
|---|----|
| Esquema 1 – Representação esquemática dos caminhos reacionais dos psoralenos após absorção de Radiação UVA | 52 |
|---|----|

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1 – Fotografia da <i>Ammi majus L.</i> (esquerda) e da <i>Psoralea corylifolia</i> (direita) | 26 |
| Figura 2 – Representação da absorção de luz em função dos tecidos e seus respectivos constituintes (adaptado de http://oregonstate.edu/ehs/laser/training/laser-biological-hazards-skin) | 27 |
| Figura 3 – (a) representação da estrutura base de uma porfirina, (b) espectro de absorção de uma protoporfirina e (c) estrutura para o agente fototerápico Photofrin® | 28 |
| Figura 4 – Estrutura para a molécula meso-tetra(3-hidroxifenil) clorina | 29 |
| Figura 5 – Estrutura geral para uma molécula de ftalocianina | 30 |
| Figura 6 – Estrutura para uma molécula de BOPP | 30 |
| Figura 7 – Representação dos orbitais atômicos no estado fundamental e suas respectivas transições eletrônicas | 32 |
| Figura 8 - Representação esquemática das configurações eletrônicas do estado fundamental e dos estados excitados singlete e triplete | 33 |
| Figura 9 - Representação esquemática do diagrama de Jablonski | 33 |
| Figura 10 - Diagrama de correlação de energia para abstração de hidrogênio via estado excitado com característica n, π^* | 34 |
| Figura 11 - Diagrama de correlação de energia para a reação de abstração de hidrogênio via estado excitado com característica π, π^* | 35 |
| Figura 12 – Representação da reação de abstração de hidrogênio intramolecular com os possíveis produtos formados. Em destaque a representação do equilíbrio ceto-enólico | 38 |

| | |
|---|----|
| Figura 13 – Representação esquemática da mistura de estados e do sistema em equilíbrio | 40 |
| Figura 14 - Representação esquemática de reação de abstração de hidrogênio de álcool primário por carbonilas aromáticas | 41 |
| Figura 15 - representação esquemática da reação de transferência de hidrogênio via formação de um complexo com transferência de carga pouco pronunciada .. | 42 |
| Figura 16 - Representação esquemática do processo de transferência de elétron para um composto carbonílico excitado seguida da abstração de hidrogênio | 43 |
| Figura 17 – Mecanismo para o processo de abstração de hidrogênio iniciado por transferência de elétron para uma cetona na presença de uma amina | 45 |
| Figura 18 – representação esquemática do processo de transferência de elétron para um composto carbonílico excitado | 45 |
| Figura 19 – representação do mecanismo de transferência de elétron entre um doador e um acceptor | 46 |
| Figura 20 – Representação esquemática da Formação de exciplexo em reações de transferência de elétron | 47 |
| Figura 21 – representação esquemática do processo de transferência de elétron para um composto carbonílico excitado | 48 |
| Figura 22 – Representação esquemática da biossíntese de cumarina | 48 |
| Figura 23 – representação esquemática das subdivisões das cumarinas | 49 |
| Figura 24 – Representação esquemática das moléculas de psoralenos e angelicina..... | 50 |
| Figura 25 – representação esquemática de algumas moléculas de furanopsoralenos lineares e angulares de ocorrência natural | 51 |

| | |
|--|----|
| Figura 26 – Representação esquemática para a formação dos fotocicloaddutos entre psoraleno e a timina | 54 |
| Figura 27 – Representação esquemática da formação do segundo fotocicloadduto utilizando fragmentos de DNA, tal como timina | 55 |
| Figura 28 – representação das etapas de absorção de um primeiro fóton após intercalação (1); absorção de um segundo fóton (2) e o produto formado-após as duas cicloadições (3) | 56 |
| Figura 29 – Estrutura para furacromonas | 58 |
| Figura 30 - representação das moléculas da série ácidos 4,8-dimetil-psoralenacéticos..... | 60 |
| Figura 31 – Transferência de elétron ultrarrápida de psoralenos intercalados no DNA..... | 61 |
| Figura 32 – Representação esquemática para os níveis de energia dos estados excitados de psoralenos e as suas respectivas configurações eletrônicas (adaptado de Song <i>et al.</i> , 1979) | 62 |
| Figura 33 – Estruturas químicas para quinolinonas | 65 |
| Figura 34 – análogos de benzofurano cumarinas | 66 |
| Figura 35 – análogos de benzopsoralenos | 67 |
| Figura 36 – Estruturas químicas para Pso 1 e Pso 2 | 68 |
| Figura 37 - Espectro de absorção em metanol: Pso1 (A) e Pso2 (B) | 68 |
| Figura 38 . Princípio da técnica de fotólise por pulso de laser | 74 |
| Figura 39 – Esquema de blocos básicos de um sistema de fotólise por pulso de laser | 75 |
| Figura 40 – foto de um equipamento similar ao utilizado no presente trabalho. | 76 |

| | |
|---|----|
| Figura 41 - Ilustração representativa do sinal registrado por osciloscópio proveniente do decaimento de um transiente a um dado comprimento de onda .. | 77 |
| Figura 42 - Espectros de absorção para o transiente gerado na excitação de Pso 1 ($\lambda_{exc}=355$ nm), em acetonitrila | 79 |
| Figura 43 – Decaimento do transiente gerado na excitação ($\lambda_{exc}=355$ nm) de Pso 1 e monitorado a 510 nm, em acetonitrila | 80 |
| Figura 44 – Representação a molécula do β -caroteno | 80 |
| Figura 45 - Espectro de absorção para o transiente gerado na excitação ($\lambda_{exc}=355$ nm) de Pso 1 com excesso de β -caroteno em acetonitrila, monitorado a 510 nm, em acetonitrila | 81 |
| Figura 46 - Espectro de absorção para o transiente gerado na excitação ($\lambda_{exc}=355$ nm) de Pso 1 na presença de $3,67 \times 10^{-3} \text{ molL}^{-1}$ de 1,4-cicloexadieno, monitorado a 510 nm em acetonitrila | 82 |
| Figura 47 – representação da equação de transferência de elétron de um radical cetila para o metil viologênio | 82 |
| Figura 48 - Espectro de absorção para o transiente gerado na excitação de Pso 1 a 355 nm na presença de $3,67 \times 10^{-3} \text{ molL}^{-1}$ de 1,4-cicloexadieno e $1,00 \times 10^{-2} \text{ molL}^{-1}$ de metil viologênio | 83 |
| Figura 49 - Espectros de absorção para o transiente gerado na excitação de Pso 1 a 355 nm na presença de $2,40 \times 10^{-5} \text{ molL}^{-1}$ de metil viologênio. <i>Inset</i> : fotografia da ampola com coloração azul proveniente do cátion radical do metil viologênio | 84 |
| Figura 50 – Gráfico de Stern-Volmer para a supressão do estado excitado triplete de Pso 1 por metil viologênio, em acetonitrila | 84 |
| Figura 51 – Representação da reação de transferência de elétron de DABCO (A) e Trietilamina (B) para o estado excitado triplete de Pso 1 | 85 |

| | |
|---|----|
| Figura 52 – Gráfico de Stern-Volmer para a supressão do estado excitado triplete de Pso 1 por DABCO, em acetonitrila | 86 |
| Figura 53 – Gráfico de Stern-Volmer para a supressão do estado excitado triplete de Pso 1 por Trietilamina, em acetonitrila | 87 |
| Figura 54 - Espectros de absorção para o transiente gerado na excitação de Pso 1 a 355 nm na presença de $5,44 \times 10^{-4} \text{ molL}^{-1}$ de DABCO, em acetonitrila | 87 |
| Figura 55 – Traço cinético para a formação do ânion radical de Pso 1 gerado na presença de DABCO, em acetonitrila, monitorado a 420 nm ($\lambda_{\text{exc}}=355 \text{ nm}$). Escala de tempo de 250 ns | 88 |
| Figura 56 – Mecanismo proposto para a reação de abstração de hidrogênio envolvendo o estado excitado triplete de Pso 1 na presença de um derivado fenólico | 88 |
| Figura 57 – Espectro de absorção dos transientes gerados para gerados no processo de abstração de hidrogênio fenólico (4-hidroxifenol) pelo estado excitado triplete de Pso 1, em acetonitrila, registrado a 7,8 μs após o pulso do laser | 89 |
| Figura 58 – Gráfico de Stern-Volmer para a supressão do estado excitado triplete de Pso 1 por 4-hidroxifenol, em acetonitrila | 90 |
| Figura 59 – Espectro de absorção dos transientes gerados para gerados no processo de abstração de hidrogênio fenólico (4-metoxifenol) pelo estado excitado triplete de Pso 1, em acetonitrila, registrado a 2,4 μs após o pulso do laser | 90 |
| Figura 60 – Gráfico de Stern-Volmer para a supressão do estado excitado triplete de Pso 1 por 4-metoxifenol, em acetonitrila | 91 |
| Figura 61 – Espectro de absorção dos transientes gerados para gerados no processo de abstração de hidrogênio fenólico (4-fnilfenol) pelo estado excitado triplete de Pso 1, em acetonitrila, registrado a 3,8 μs após o pulso do laser | 91 |

| | |
|---|----|
| Figura 62 – Gráfico de Stern-Volmer para a supressão do estado excitado triplete de Pso 1 por 4-fenilfenol, em acetonitrila | 92 |
| Figura 63 – Espectro de absorção dos transientes gerados para gerados no processo de abstração de hidrogênio fenólico (4- <i>terc</i> -fenol) pelo estado excitado triplete de Pso 1, em acetonitrila, registrado a 12,2 μ s após o pulso do laser | 92 |
| Figura 64 – Gráfico de Stern-Volmer para a supressão do estado excitado triplete de Pso 1 por 4-fenilfenol, em acetonitrila | 93 |
| Figura 65 – Espectro de absorção dos transientes gerados para gerados no processo de abstração de hidrogênio fenólico (4-flúorfenol) pelo estado excitado triplete de Pso 1, em acetonitrila, registrado a 12,2 μ s após o pulso do laser | 93 |
| Figura 66 – Gráfico de Stern-Volmer para a supressão do estado excitado triplete de Pso 1 por 4-flúorfenol, em acetonitrila | 94 |
| Figura 67 – Espectro de absorção dos transientes gerados para gerados no processo de abstração de hidrogênio fenólico (3-hidroxifenol) pelo estado excitado triplete de Pso 1, em acetonitrila, registrado a 27,6 μ s após o pulso do laser | 94 |
| Figura 68 – Gráfico de Stern-Volmer para a supressão do estado excitado triplete de Pso 1 por 3-hidroxifenol, em acetonitrila | 95 |
| Figura 69 – Espectro de absorção dos transientes gerados para gerados no processo de abstração de hidrogênio fenólico (3-metilfenol) pelo estado excitado triplete de Pso 1, em acetonitrila, registrado a 4,16 μ s após o pulso do laser | 95 |
| Figura 70 – Gráfico de Stern-Volmer para a supressão do estado excitado triplete de Pso 1 por 3-metilfenol, em acetonitrila | 96 |
| Figura 71 – Espectro de absorção dos transientes gerados para gerados no processo de abstração de hidrogênio fenólico (4-cianofenol) pelo estado | |

| | |
|---|-----|
| excitado triplete de Pso 1, em acetonitrila, registrado a 15 μ s após o pulso do laser | 96 |
| Figura 72 – Gráfico de Stern-Volmer para a supressão do estado excitado triplete de Pso 1 por 4-cianofenol, em acetonitrila | 97 |
| Figura 73 – Gráfico de Stern-Volmer para a supressão do estado excitado triplete de Pso 1 por 4-metilfenol, em acetonitrila | 97 |
| Figura 74 – Gráfico de Stern-Volmer para a supressão do estado excitado triplete de Pso 1 por fenol, em acetonitrila | 98 |
| Figura 75 – Gráfico de Stern-Volmer para a supressão do estado excitado triplete de Pso 1 por 3-clorofenol, em acetonitrila | 98 |
| Figura 76 – Gráfico de Stern-Volmer para a supressão do estado excitado triplete de Pso 1 por 3-fluor, em acetonitrila | 99 |
| Figura 77 – Gráfico de Hammett para a abstração de hidrogênio fenólico pelo estado excitado triplete de Pso 1 | 101 |
| Figura 78 - Espectros de absorção para o transiente gerado na excitação ($\lambda_{exc}=355$ nm) de Pso 2, monitorado em 470 nm, em acetonitrila | 102 |
| Figura 79 – Decaimento do transiente gerado na excitação de Pso 2, em acetonitrila, monitorado a 470 nm | 103 |
| Figura 80 - Espectro de absorção para o transiente gerado na excitação de Pso 2 a 355 nm na presença de $3,67 \times 10^{-3}$ molL ⁻¹ de 1,4-cicloexadieno e $1,00 \times 10^{-2}$ molL ⁻¹ de metil viologênio | 104 |
| Figura 81 – representação da reação de transferência de elétron entre o estado excitado triplete de Pso 2 e (A) DABCO; (B) Trietilamina | 104 |
| Figura 82 - Espectro de absorção para o transiente gerado na excitação de Pso 1 a 355 nm, na presença de $2,0 \times 10^{-3}$ molL ⁻¹ de trietilamina a 16,0 μ s após o pulso do laser | 105 |

| | |
|---|-----|
| Figura 83 – Gráfico de Stern-Volmer para a supressão do estado excitado triplete de Pso 2 por trietilamina, em acetonitrila | 105 |
| Figura 84 – Gráfico de Stern-Volmer para supressão do estado excitado triplete de Pso 2 por DABCO, em acetonitrila | 106 |
| Figura 85 – Espectro de absorção dos transientes gerados para gerados no processo de abstração de hidrogênio fenólico (4-metoxifenol) pelo estado excitado triplete de Pso 2, em acetonitrila, registrado a 3,52 μ s após o pulso do laser | 107 |
| Figura 86 – Gráfico de Stern-Volmer para a supressão do estado excitado triplete de Pso 2 por 4-metoxifenol, em acetonitrila | 108 |
| Figura 87 – Espectro de absorção dos transientes gerados para gerados no processo de abstração de hidrogênio fenólico (4-metilfenol) pelo estado excitado triplete de Pso 2, em acetonitrila, registrado a 1,2 μ s após o pulso do laser | 108 |
| Figura 88 – Gráfico de Stern-Volmer para a supressão do estado excitado triplete de Pso 2 por 4-metilfenol, em acetonitrila | 109 |
| Figura 89 – Espectro de absorção dos transientes gerados para gerados no processo de abstração de hidrogênio fenólico (fenol) pelo estado excitado triplete de Pso 2, em acetonitrila, registrado a 7,52 μ s após o pulso do laser | 109 |
| Figura 90 – Gráfico de Stern-Volmer para a supressão do estado excitado triplete de Pso 2 por fenol, em acetonitrila | 110 |
| Figura 91 – Gráfico de Stern-Volmer para a supressão do estado excitado triplete de Pso 2 por 4-hiroxifenol, em acetonitrila | 110 |
| Figura 92 – Gráfico de Stern-Volmer para a supressão do estado excitado triplete de Pso 2 por 4-fenilfenol, em acetonitrila | 111 |
| Figura 93 – Gráfico de Stern-Volmer para a supressão do estado excitado triplete de Pso 2 por 3-hidroxifenol, em acetonitrila | 111 |

| | |
|---|-----|
| Figura 94 – Gráfico de Stern-Volmer para a supressão do estado excitado triplete de Pso 2 por 3-metilfenol, em acetonitrila | 112 |
| Figura 95 – Gráfico de Stern-Volmer para a supressão do estado excitado triplete de Pso 2 por 3- <i>terc</i> -fenol, em acetonitrila | 112 |
| Figura 96 – Gráfico de Stern-Volmer para a supressão do estado excitado triplete de Pso 2 por 3-clorofenol, em acetonitrila | 113 |
| Figura 97 – Gráfico de Stern-Volmer para a supressão do estado excitado triplete de Pso 2 por 3-flúorfenol, em acetonitrila | 113 |
| Figura 98 – Gráfico de Stern-Volmer para a supressão do estado excitado triplete de Pso 2 por 4-flúorfenol, em acetonitrila | 114 |
| Figura 99 – Gráfico de Stern-Volmer para a supressão do estado excitado triplete de Pso 2 por 4-cianofenol, em acetonitrila | 114 |
| Figura 100 – Gráfico de Hammett para a abstração de hidrogênio fenólico pelo estado excitado triplete de Pso 2 | 117 |

ÍNDICE DE TABELAS

| | |
|---|-----|
| Tabela 1 – Energias e configuração dos estados excitados de menor energia para cetonas insaturadas | 36 |
| Tabela 2 - Comparação entre os rendimentos quânticos para reações de abstração de hidrogênio intramolecular (Norrish Tipo II) em aril aquil cetonas. | 38 |
| Tabela 3 – Concentração de cumarina em algumas fontes naturais | 49 |
| Tabela 4 – Valores de rendimento quântico de cruzamento entre sistemas para psoralenos | 63 |
| Tabela 5 – Espécies de oxigênio em seu estado fundamental triplete ($^3\Sigma_g^-$) e em seus estados excitados singlete ($^1\Delta_g$ e $^1\Sigma_g$), orbitais moleculares antiligantes e energias relativas ao estado fundamental | 64 |
| Tabela 6 – Parâmetros fotofísicos e espectroscópicos: Comprimentos de onda máximos de absorção e emissão e rendimentos quânticos de fluorescência para Pso 1 e Pso 2 | 69 |
| Tabela 7 – Dados fotofísicos para o estado excitado singlete de Pso 1 e Pso 2: tempo de vida experimental (τ_{exp}), radiativo (τ_F) e natural (τ_e^0), e as constantes radiativa (k_f), não-radiativa (k_{nr}) e natural (k_e^0) | 69 |
| Tabela 8 – Constantes de velocidade de 2ª. ordem obtidas para a supressão do triplete de Pso 1 pelos doadores de elétron Trietilamina e DABCO | 86 |
| Tabela 9 – Constantes de velocidade de supressão para o estado excitado triplete de Pso 1 por fenol e seus derivados contendo grupos polares, em acetonitrila | 99 |
| Tabela 10 – Constantes de velocidade de supressão do estado excitado triplete de Pso 2 por doadores de elétron (Trietilamina e DABCO), em acetonitrila | 105 |
| Tabela 11 – Constantes de velocidade de supressão para Pso 2 por fenol e derivados fenólicos, em acetonitrila | 115 |

| | |
|--|-----|
| Tabela 12 – Valores das constantes de velocidade de transferência de elétron e abstração de hidrogênio fenólico para os estados excitados triplete de Pso 1 e Pso 2 | 115 |
|--|-----|

Índice de termos adotados

| | |
|------------------------|---|
| TFD | Terapia fotodinâmica |
| λ | Comprimento de onda |
| PLGA | ácido láctico-co-ácido glicólico |
| UV | Ultravioleta |
| 8-MOP | 8-metoxipsoraleno |
| PUVA | Psoraleno + Ultravioleta A |
| Φ_{Δ} | Rendimento quântico de geração de oxigênio singlete |
| BOPP | Porfirinas boradas |
| BNCT | Boron Neutron Capture Therapy |
| S_n | Estado excitado singlete |
| T_n | Estado excitado triplete |
| S_0 | Estado fundamental |
| CI | conversão interna |
| CIS | cruzamento entre sistemas |
| n,π^* | Característica do estado eletrônico do estado excitado |
| π,π^* | Característica do estado eletrônico do estado excitado |
| R | Substituente |
| $\Phi_{\text{álcool}}$ | Rendimento quântico de abstração de hidrogênio em álcool |
| $E_{1/2}^{OX}(D)$ | potencial de oxidação do doador |
| $E_{1/2}^{RED}(A)$ | potencial de redução do receptor; |
| ΔE_{exc} | energia de excitação da espécie eletronicamente excitada; |
| ΔE_{coul} | termo da interação coulômbica no solvente utilizado. |
| ΔG | Energia livre |
| EROS | Espécies Reativas de Oxigênio |
| τ | Tempo de vida |
| Ps | Psoraleno |
| Pso 1 | 2-oxo-2H-benzofuro[2,3-g]cromene-3-carboxilato de etila |
| Pso 2 | 3-oxo-3H-benzofuro[3,2-f]cromene-2-carboxilato de etila |
| nm | nanômetro |
| Φ_F | Rendimento quântico de fluorescência |
| τ_{exp} | Tempo de vida experimental |

| | |
|------------|---------------------------------------|
| τ_F | Tempo de vida radiativo |
| τ_e^0 | Tempo de vida natural |
| k_f | Constante de velocidade radiativa |
| k_{nr} | Constante de velocidade não radiativa |
| k_e^0 | Constante de velocidade natural |

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| 1 – Introdução | 24 |
| 1.1 Aspectos Históricos dos Psoralenos | 26 |
| 1.2. Fotossensibilizadores: Porfirinas, Clorinas e Ftalocianinas | 28 |
| 2 – Revisão da literatura | 31 |
| 2.1. A fotofísica e a fotoquímica de compostos carbonílicos/carboxílicos..... | 31 |
| 2.1.1. Os estados excitados | 31 |
| 2.1.2. Mecanismos para a reação de abstração de hidrogênio | 34 |
| 2.1.2.1. Dependência da natureza do estado excitado triplete: n, π^* ou π, π^* .. | 34 |
| 2.1.2.2. Principais mecanismos para abstração de hidrogênio por carbonilas no estado excitado..... | 37 |
| 2.1.2.2.1. Abstração de hidrogênio γ | 38 |
| 2.1.2.2.2. Reações intermoleculares (bimoleculares) no estado excitado triplete: abstração de um átomo de hidrogênio | 38 |
| 2.1.2.2.2.1. Abstração de hidrogênio pura: tipo radical alcóxila | 40 |
| 2.1.2.2.2.2. Abstração de transferência de hidrogênio assistida por transferência de carga | 41 |
| 2.1.2.2.2.3. Abstração de hidrogênio iniciado por transferência de elétron ... | 42 |
| 2.1.3. Reações por Transferência de Elétron | 46 |
| 2.2. Cumarinas: Precursor de psoralenos | 48 |
| 2.3. Os psoralenos | 50 |
| 2.3.1. Psoralenos e as bases nitrogenadas..... | 57 |
| 2.3.2. Natureza do Estado Excitado de Psoralenos: Propriedades químicas e físico-químicas | 61 |
| 2.3.3. Os Estados Excitados Singlete e Triplete de Psoralenos | 62 |
| 2.3.4. Geração de Oxigênio Singlete (fotossensibilização) | 63 |
| 2.3.5. Geração de Oxigênio Singlete por benzopsoralenos | 65 |

| | |
|---|-----|
| 2.4. Fotofísica dos benzopsoresalenos | 67 |
| 3. Objetivos | 72 |
| 3.1. Objetivos específicos | 72 |
| 4. Materiais e métodos | 73 |
| 4.1. Equipamentos | 73 |
| 4.2. Reagentes | 73 |
| 4.3. Fotólise por Pulso de Laser: Técnica e Método | 74 |
| 4.3.1. A técnica de fotólise por pulso de Laser na faixa do nanosegundos | 74 |
| 4.3.2. Procedimento Experimental na Fotólise por Pulso de Laser | 77 |
| 5. Resultados e Discussões | 79 |
| 5.1. Pso 1 | 79 |
| 5.2. Pso 2 | 102 |
| 6. Conclusões | 118 |
| 7. Referências Bibliográficas | 120 |
| 8. Sugestões para trabalhos futuros | 130 |

1 - Introdução

A terapia fotodinâmica (TFD), (PDT, do inglês Photodynamic Therapy), é uma modalidade pouco invasiva de tratamento clínico que utiliza moléculas fotossensíveis (fotossensibilizadores), logo, ativadas por luz, para a geração de espécies reativas, como radicais livres e oxigênio singlete, por exemplo, dentro dos tecidos tumorais ou com alterações patológicas como a psoríase. Estas espécies provocam a oxidação de diversos compostos indispensáveis às células (de nucleotídeos a lipídeos), levando à morte celular por necrose ou apoptose (suicídio celular provocado). [Srales *et al.* 1999; Machado *et al.* 2000]

A eficiência de um agente fotossensibilizador está relacionada a características específicas como a composição e pureza, ou seja, substâncias simples e puras facilitam a interpretação da relação dose-resposta. Sua toxidez e estabilidade devem ser bem observadas, pois os fotossensibilizadores devem ter pouca ou nenhuma atividade na ausência de luz. Outro ponto importante, e que não pode ser negligenciado, é a sua estabilidade [Bonnett 1995], pois devem preservar suas características por tempo hábil, e em quantidade suficiente ao alvo do tratamento, para que a relação dose-resposta seja a desejada.

Os parâmetros fotofísicos mais importantes que devem ser apresentados por um bom fotossensibilizador são o rendimento quântico de formação do estado excitado triplete, assim como o seu tempo de vida e a energia a ele associada, pois elas estão ligadas, em sistemas biológicos, à geração de espécies ativas (radicais livres e ânions radicais) ou na excitação do oxigênio molecular existente nos sistemas celulares a oxigênio singlete, o qual, por sua vez, irá promover os processos de oxidação. [Bonnett 1995]

O espalhamento de luz, ou seja, a interferência dos tecidos e das substâncias nele presentes sobre a redução da absorção de luz pelos fotossensibilizadores, é mais pronunciado com a redução do comprimento de onda (λ) associado à excitação e, assim, boa parte da energia irradiada é perdida. Ao mesmo tempo em que os valores de λ devem ser considerados, outro fator como a energia do estado excitado triplete do agente fotossensibilizador, que deve ser maior do que 94 kJmol^{-1} para que a transferência de energia para o oxigênio molecular (triplete) presente no organismo seja possível, também é de importância fundamental. Por outro lado, caso a formação de oxigênio singlete seja muito eficiente, poderá ocorrer uma redução da eficiência do fotossensibilizador já que ele também pode ser um alvo das moléculas de oxigênio singlete produzidas, deixando o composto sujeito à fotodegradação. [Bonnett 1995, Zaidi *et al.* 1993, de Oliveira *et al.* 2015]

A hidrofiliçidade e a hidrofobicidade influenciam diretamente no estado de agregação de um fotossensibilizador e, conseqüentemente, no seu transporte e na incorporação pelas células. Como são compostos sólidos, faz-se necessário um meio líquido para injeção intravenosa ou uma emulsão para aplicação tópica. Moléculas hidrofílicas podem ser aplicadas usando solventes polares, entretanto moléculas hidrofóbicas têm sido administradas usando lipossomos fosfolipídicos (lipoproteínas) do plasma ou em emulsão à base de óleo. Devido a isso, opta-se por introduzir substituintes polares nas moléculas do fotossensibilizador a fim de que ele possa apresentar características hidrofílicas e de seletividade. Neste caso, compostos sulfonados, carboxilados e hidroxilados são os mais estudados. [Zaidi *et al.* 1993]

Ao serem introduzidas em um meio incompatível com o seu caráter hidrofílico/hidrofóbico, as moléculas do fotossensibilizador tendem a sofrer auto-agregação, perdendo assim parte de seu efeito fotodinâmico, o que é causado por redução tanto do tempo de vida do estado excitado triplete quanto do rendimento quântico de formação do oxigênio singlete. Desta forma, fotossensibilizadores que tendem a se agregar facilmente são menos eficientes nos tratamentos por TFD. [MacDonald & Dougherty 2001, de Oliveira *et al.* 2015] Isto tem levado ao estudo da aplicação de substâncias que apresentam a possibilidade de formação de micelas ou de comportamento micelar, como os surfactantes, ou de substâncias que apresentem, como o ácido láctico-co-ácido glicólico (PLGA), a possibilidade de empacotamento dos fotossensibilizadores. [Verma *et al.* 2007, Gomes *et al.* 2006]

In vivo, o transporte do fotossensibilizador até os tecidos atingidos pelo tumor é feito através de proteínas do sangue. A albumina é a mais importante destas proteínas, uma vez que ela é responsável pelo transporte de vários metabólitos e de moléculas exógenas como as drogas e aditivos dos alimentos. [Agarwal *et al.* 1993, Lash *et al.* 2006]

Como as células cancerosas possuem uma elevada concentração de receptores para lipoproteínas em sua membrana citoplasmática, a associação do fotossensibilizador com a albumina é de extrema importância para o seu bom desempenho quando aplicado à TFD. [Foley *et al.* 1997]

1.1 Aspectos Históricos dos Psoralenos

Os antigos egípcios e os hindus, há mais de 4.000 anos, já faziam uso de vegetais ricos em psoralenos (Figura 1 - *Ammi majus* L. – Egito e *Psoralea corylifolia* L. – Índia) na forma de infusão das folhas, sementes e raízes para ingestão ou em aplicação direta sobre a pele, seguido de banhos de Sol, para o tratamento de doenças como o vitiligo, por exemplo. [Pathak & Fitzpatrick, 1992]



Figura 1 – Fotografia da *Ammi majus* L. (esquerda) e da *Psoralea corylifolia* (direita)

A partir de 1903, quando Niels Finsen recebeu o prêmio Nobel pelo sucesso do tratamento de lúpus vulgar com a radiação UV, é que a fototerapia começou a ser realmente estudada e praticada para tratamento de várias dermatoses. Goeckerman (1925) combinou alcatrão e radiação ultravioleta no tratamento da psoríase. [Menter *et al.* 1996].

No Departamento de Dermatologia da Escola de Medicina do Cairo (década de 40) o Professor Abdel Monem El Mofty usou pela primeira vez, no tratamento do vitiligo, cristais de 8-metoxipsoraleno (8-MOP) seguido de exposição à luz solar, com os efeitos conseguidos com 8-MOP na terapia do vitiligo tendo sido relatados em 1948. Somente 27 anos após os estudos do professor El Mofty foi que a administração do 8-MOP, por via oral, foi combinada com uma fonte de radiação UV (340-400 nm), técnica esta desenvolvida por uma parceria entre o Departamento de Medicina da Universidade de Harvard (Escola de Dermatologia) e os engenheiros da Sylvania, nos EUA. [Pathak & Fitzpatrick, 1992]

A fotoquimioterapia batizada como PUVA resulta da combinação de dois agentes distintos, Psoraleno + Ultravioleta A (P + UV-A), ou seja, um agente químico, o psoraleno, e um agente físico, a radiação (ultravioleta A – UV-A) [Lauharanta, 1997]. A aplicação clínica em conjunto

com a radiação UV-A data da década de 70 no tratamento de pacientes acometidos por psoríase. [Pathak & Fitzpatrick, 1992]

A PUVA tem sua ação baseada em repetidas reações fotoinduzidas, as quais têm início com a fotoativação do psoraleno por UV-A. A absorção de um fóton pelo psoraleno, que está confinado na pele, é restringida pelas características de penetração dos raios UV-A, que depende dos cromóforos biológicos presentes, ou seja, das substâncias naturalmente encontradas na pele e que, devido às suas características químicas, são capazes de absorver parte da energia irradiada. (Figura 2).

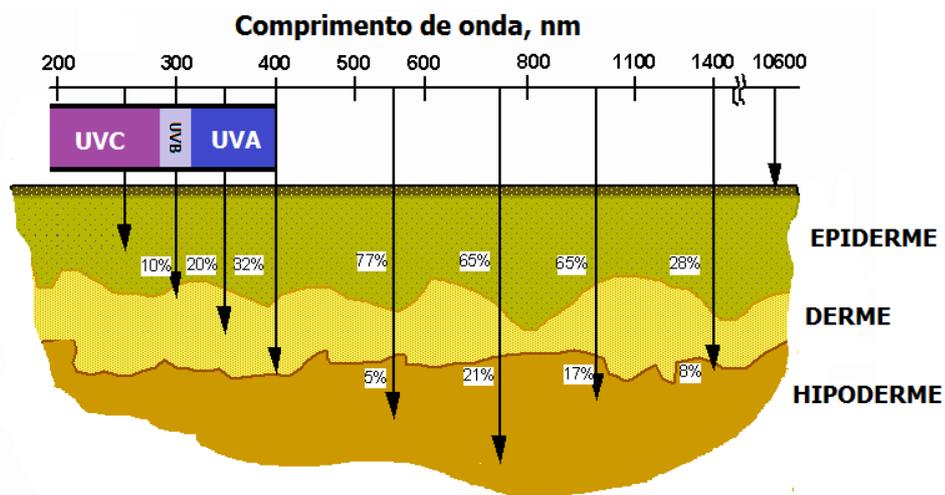


Figura 2 – Representação da absorção de luz em função dos tecidos e seus respectivos constituintes (adaptado de <http://oregonstate.edu/ehs/laser/training/laser-biological-hazards-skin>).

Existem muitas alterações oriundas da interação entre a radiação e a pele seja por fonte natural como o Sol ou por fontes artificiais, como a iluminação interna e os próprios sistemas de fototerapia, ou seja, existem efeitos como o envelhecimento precoce, alterações do sistema imunológico e a indução (fotoindução) ao câncer. Assim, fica clara a necessidade de condições controladas e o aperfeiçoamento dos agentes fototerápicos e isso é o que se faz, ou se procura fazer, tanto aumentando a especificidade destes agentes (drogas fotossensibilizadoras) como reduzindo os seus mecanismos de ação. [Hönigsmann 1990, Lauharanta 1997]

1.2. Fotossensibilizadores: Porfirinas, Clorinas e Ftalocianinas

As porfirinas são heterocíclicos aromáticos contendo quatro unidades pirrólicas unidas através de pontes meso-metínicas (figura 3a) e amplamente utilizadas em práticas de TFD, pois reúnem vários dos predicados para exercerem a atividade fotossensibilizadora, tal como a presença de bandas de absorção na região do visível, ou seja, maior intensidade na região de 400 nm e menor intensidade a 500-650 nm (figura 3b). A primeira geração de agentes fototerápicos foi composta por derivados de porfirinas como o Photofrin[®] nos EUA (figura 3c), existindo outras marcas de medicamentos que são derivados diretos das porfirinas, sendo que a diferença básica entre eles é o número de unidades de porfirina existentes. [de Oliveira *et al.* 2015]

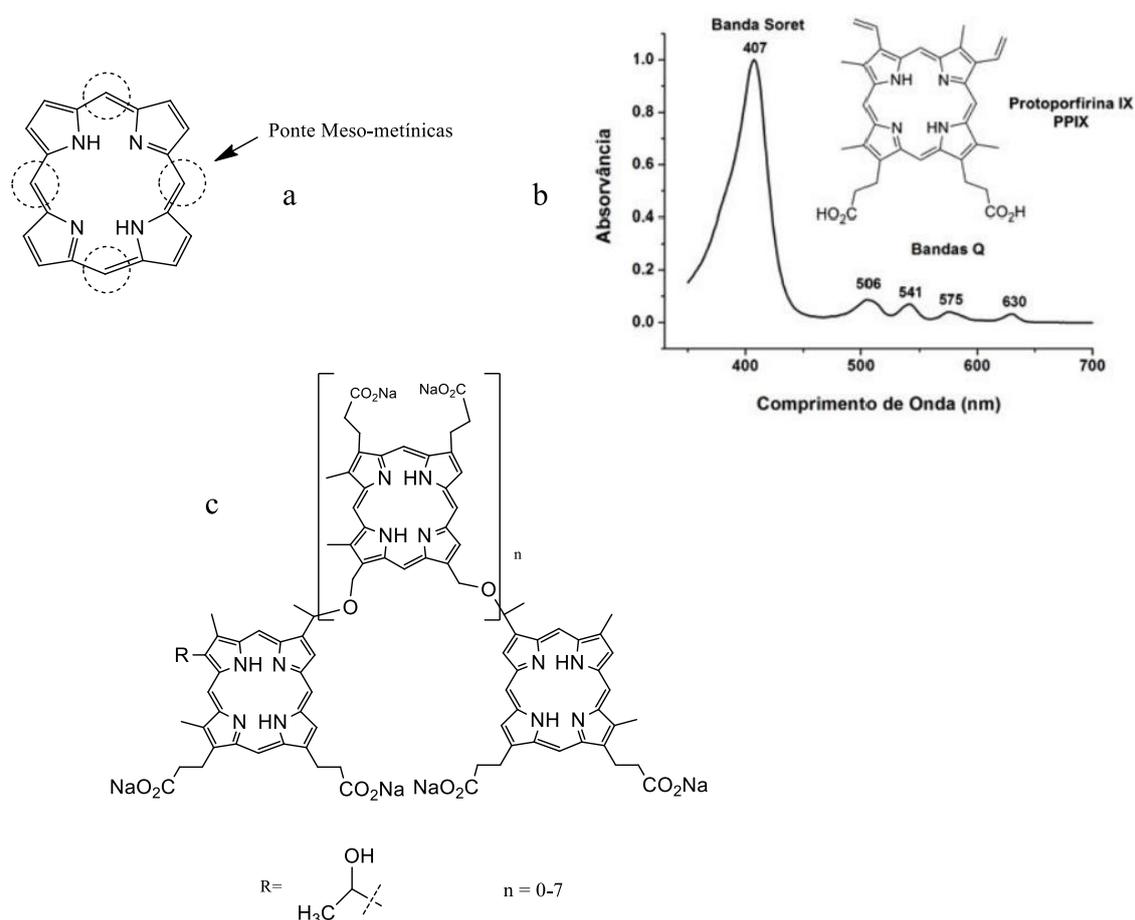


Figura 3 – (a) representação da estrutura base de uma porfirina, (b) espectro de absorção de uma protoporfirina e (c) estrutura para o agente fototerápico Photofrin[®].

Um dos principais problemas, senão o principal, encontrado nos tratamentos empregando os derivados de porfirinas é o tempo de permanência da droga no organismo (até 6 semanas), o

que deixa o paciente exposto aos efeitos nocivos da droga quando em presença de luz solar. Entretanto, ao mesmo tempo isto foi o motivo precursor para o desenvolvimento da segunda geração de agentes fototerápicos. Nessa categoria destacam-se as clorinas e, dentre elas, a meso-tetra (3-hidroxifenil) clorina (figura 4) comercializada com o nome de Foscan[®]. Por ter baixa solubilidade em meio polar, ela necessita de um veículo de entrega, mas é ativa na região do vermelho do espectro eletromagnético, ou seja, em comprimentos de onda mais altos, portanto de maior penetração nos tecidos, e possui rendimento quântico elevado de geração de oxigênio singlete ($\Phi_{\Delta}=0,85$) [Simplicio *et al.* 2002, de Oliveira *et al.* 2014, Ormand *et al.* 2013]. Entretanto, a baixa viabilidade econômica de sua síntese tem impedido maiores avanços.

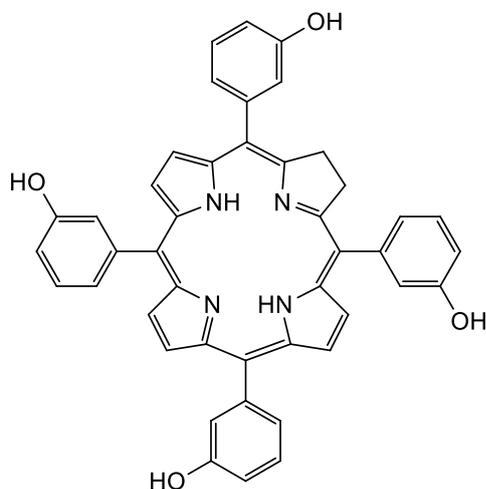


Figura 4 – Estrutura para a molécula meso-tetra(3-hidroxifenil) clorina.

As Ftalocianinas são geralmente planares e de conjugação eletrônica elevada e, assim, absorvem em comprimentos de onda altos (600-700 nm). Estruturalmente, são compostas por 4 unidades isoindólicas unidas por átomos de nitrogênio (figura 5), com a sua primeira aplicação sendo na indústria têxtil por possuírem alta estabilidade térmica e baixa solubilidade. [Gobo 2013]

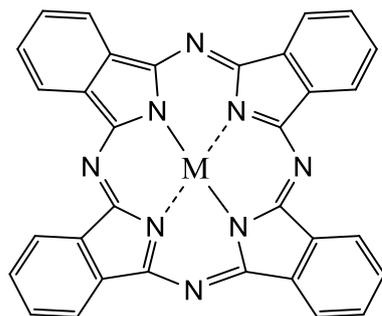


Figura 5 – Estrutura geral para uma molécula de fthalocianina.

Na tentativa de solucionar o problema da baixa solubilidade de fthalocianinas em meio polar, diferentes estudos foram feitos, dentre eles o encapsulamento em diversos sistemas e o emprego de nanopartículas magnéticas, garantindo assim um sistema eficiente para a sua liberação. [Obando *et al.* 2013, Falqueiro *et al.* 2012]

Aplicações fototerápicas que combinam ações distintas, permitindo assim o somatório de efeitos (sinergismo), levaram ao desenvolvimento dos derivados chamados de BOPP (porfirinas boradas) (figura 6). Estes compostos apresentam um mecanismo binário especial de ação, ou seja, a união da TFD e da BNCT (em inglês *Boron Neutron Capture Therapy*). Esta técnica consiste em que, após a TFD, haja a liberação de átomos de boro, com a interação do ^{10}B (não radioativo) com nêutrons de baixa energia no local da lesão levando à formação instantânea de ^{11}B (radioativo). Este, ao se desintegrar, libera partículas de alta energia ($^4\text{He}^{2+}$ e $^7\text{Li}^{3+}$) em um espaço reduzido (10 μm de raio, diâmetro celular) garantindo a ação sobre as células alvo, como no caso de tumores no cérebro. [Sekkat *et al.* 2012, Soloway *et al.* 1998, Tibbitts *et al.* 2000]

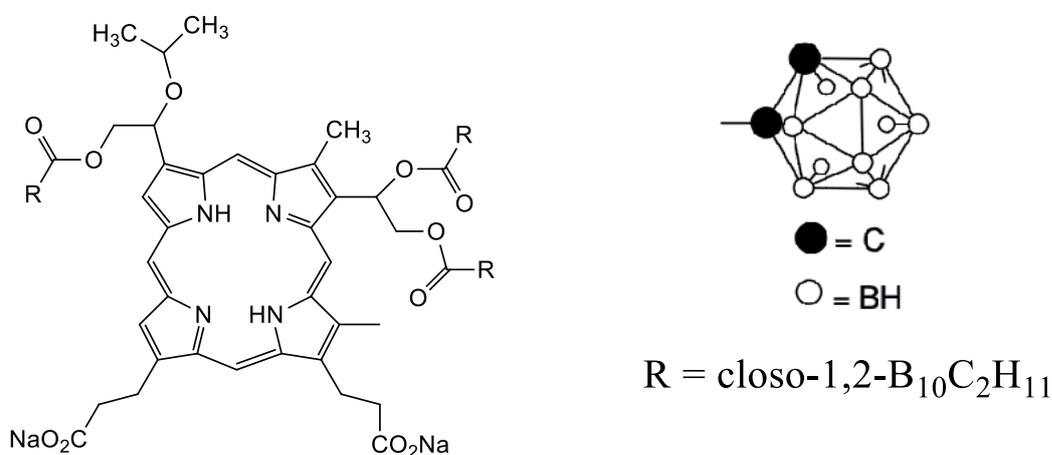


Figura 6 – Estrutura para uma molécula de BOPP.

2 – Revisão da literatura

Enquanto a *química térmica* estuda reações onde os compostos envolvidos encontram-se no estado fundamental (menor nível de energia), a *fotoquímica* dedica-se ao estudo da reatividade de estados de maior energia. Assim, podemos apontar como vantagem oferecida pela fotoquímica a possibilidade de explorar uma parte específica de uma molécula, pois os estados excitados, de maior energia, são pertencentes a grupos funcionais específicos, enquanto que na química no estado fundamental a molécula age como um todo. [Coxxon 1974; Kopecky 1991] A fotoquímica pode ser descrita por dois momentos distintos onde, em um primeiro momento, ou seja, a absorção de energia, ocorre a produção de um estado excitado. Em um segundo momento, há uma cascata de eventos que determinam a sua desativação, ou seja, o seu retorno ao estado fundamental. [Turro 1991] Essa cascata de eventos, que é função única e exclusiva do estado excitado, também pode ser subdivida em dois processos. No primeiro, a molécula no estado excitado pode retornar ao estado fundamental de forma não radiativa ou radiativa, ou seja, sem ou com emissão luz, enquanto que no segundo processo pode ocorrer a formação de fotoprodutos a partir dos seus estados excitados. [Kopecky 1991, Turro 1991]

2.1. A fotofísica e a fotoquímica de compostos carbonílicos/carboxílicos

2.1.1. Os estados excitados

Os compostos carbonílicos e carboxílicos podem ser classificados em alifáticos, olefínicos conjugados ou aromáticos. No estado fundamental os efeitos gerados por substituintes terão pouco efeito sobre o sistema cromofórico quando comparados com os efeitos gerados no estado excitado, onde podem ser observadas mudanças ainda mais pronunciadas no seu comportamento.

Podemos afirmar, como regra geral, que a natureza eletrônica de compostos carbonílicos e carboxílicos é determinada pela presença de dois pares de elétrons não ligantes sobre o átomo de oxigênio (*elétrons n*) e um par de elétrons contido em um orbital de ligação, chamado de *elétrons π* . Uma representação em termos de diagrama de energia para os elétrons ocupando os níveis de energia mais alta para os compostos contendo uma ligação dupla carbono oxigênio é mostrada na figura 7.

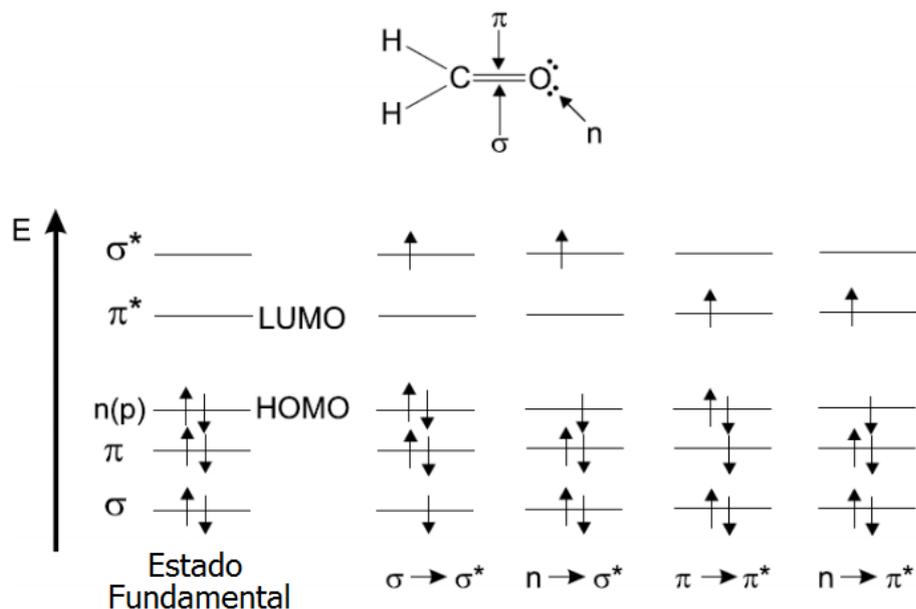


Figura 7 – Representação dos orbitais atômicos no estado fundamental e suas respectivas transições eletrônicas.

De acordo com o esquema descrito na figura 7, podemos observar que as transições eletrônicas possíveis são σ, σ^* ; n, σ^* ; π, π^* e n, π^* , sendo que as de menor energia, ou seja, n, π^* e π, π^* , são mais sensíveis a efeitos eletrônicos gerados por grupos substituintes. Em determinadas situações, estes efeitos eletrônicos podem levar a um deslocamento batocrômico nas bandas de absorção, tornando assim esses sistemas mais propícios a absorverem em comprimentos de onda na região do UVA ou mesmo no Visível.

Uma segunda característica importante a respeito dos estados excitados de compostos carbonílicos é quanto à multiplicidade dos *spins* envolvidos no estado excitado. Moléculas eletronicamente excitadas podem apresentar diferentes multiplicidades, o que está ligado às diferentes orientações dos *spins* de seus elétrons desemparelhados. Quando o estado excitado apresenta os dois elétrons desemparelhados com *spins* em sentidos opostos (antiparalelos), não há momento magnético de *spin*, apresentando apenas um estado simples ao interagir com um campo magnético externo. Este estado excitado é designado como singlete (S_n). Já estados excitados onde os elétrons desemparelhados possuem a mesma orientação do *spin* (em paralelo) podem apresentar três diferentes estados quantizados ao interagir com um campo magnético externo sendo, nesse caso, chamados de tripleto (T_n) (Figura 8).

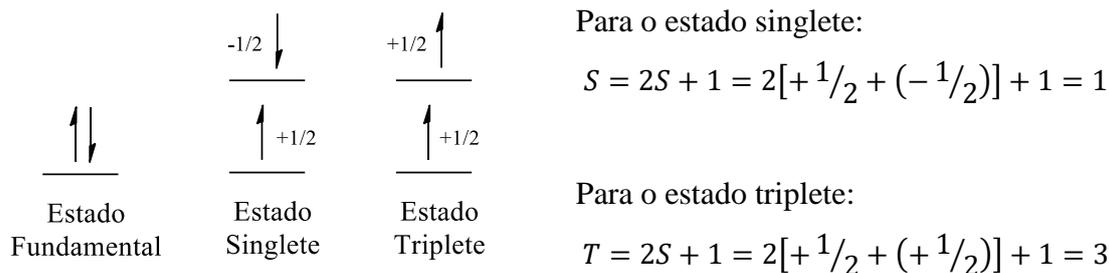


Figura 8 - Representação esquemática das configurações eletrônicas do estado fundamental e dos estados excitados singlete e tripleto.

A maioria das moléculas no estado fundamental apresenta configuração eletrônica com todos os seus elétrons emparelhados, e conseqüentemente antiparalelos, sendo assim chamados de estado fundamental singlete S_0 . Uma análise mais detalhada dos diferentes níveis de energia das diversas configurações eletrônicas para uma molécula quando submetida à irradiação eletromagnética pode ser feita com auxílio do diagrama de Jablonski (figura 9), o qual é muito mais do que uma análise detalhada dos diferentes níveis de energia das diversas configurações eletrônicas de uma molécula, pois indica também os principais processos cinéticos que uma molécula pode sofrer após absorção de um fóton.

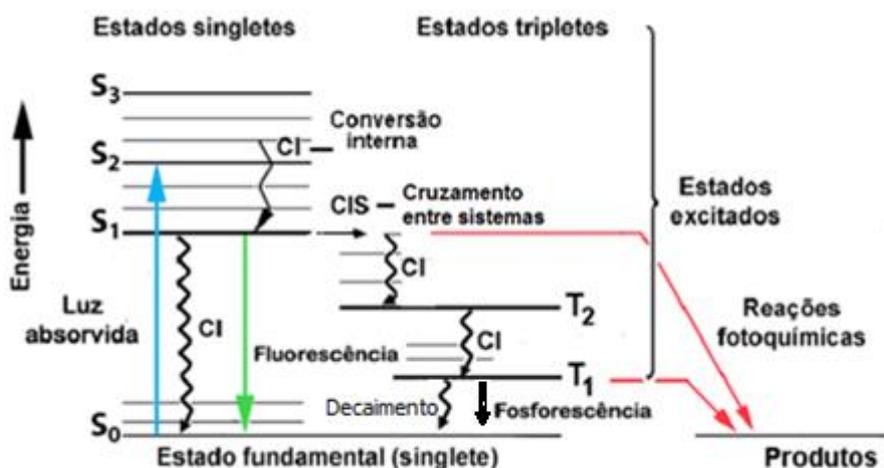


Figura 9 - Representação esquemática do diagrama de Jablonski.

O diagrama de Jablonski nos mostra que, a partir da absorção de um fóton, há a população do estado excitado singlete ($S_1, S_2...S_n$) o qual, por um relaxamento térmico via os seus níveis vibracionais, denominado de conversão interna (CI), decai ao estado excitado singlete de energia mais baixa, isto é, S_1 . Este estado excitado pode então desativar termicamente ou por emissão de luz (fluorescência) retornando ao estado fundamental. Alternativamente, o estado excitado singlete pode sofrer inversão de spin por um processo denominado cruzamento entre

sistemas e gerar o estado excitado tripleto correspondente. O decaimento do tripleto ao estado fundamental normalmente ocorre por via térmica e/ou por emissão de luz (fosforescência). É importante ressaltar que para compostos carbonílicos o rendimento quântico de cruzamento entre sistemas é próximo da unidade, consequência do alto valor para o acoplamento spin-orbital, e, portanto, a reatividade apresentada para estes compostos é correspondente à do seu estado excitado tripleto. (Turro, 1991)

2.1.2. Mecanismos para a reação de abstração de hidrogênio

2.1.2.1. Dependência da natureza do estado excitado tripleto: n, π^* ou π, π^*

A discussão mecânica da reação de abstração de hidrogênio por um estado excitado com característica n, π^* pode ser feita com o auxílio do diagrama de correlação de energia apresentado na figura 10. [Turro 2008]

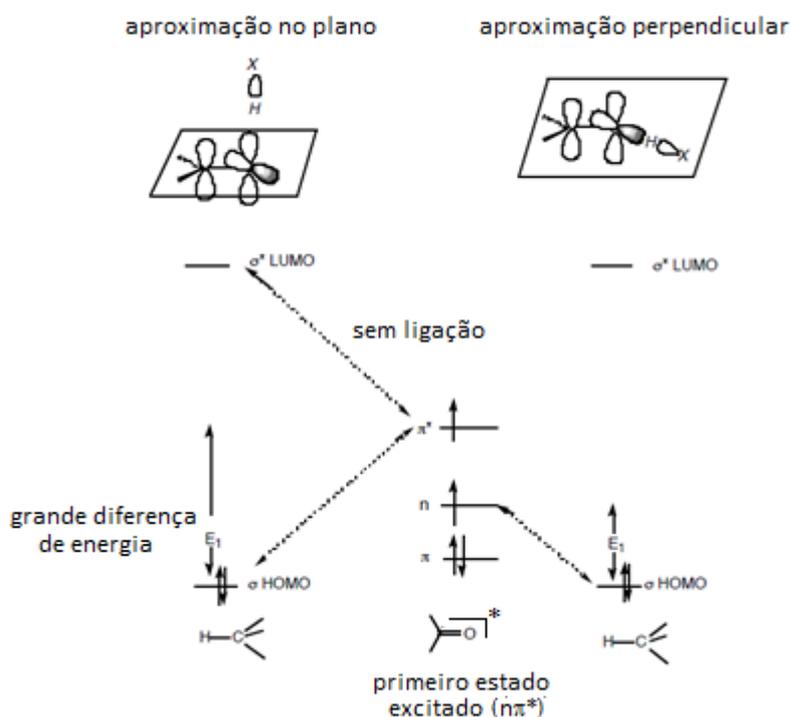


Figura 10 - Diagrama de correlação de energia para abstração de hidrogênio via estado excitado com característica n, π^* . [Turro 2008]

A aproximação da espécie doadora de hidrogênio se dá pelo plano dos elétrons n levando nesse caso a um bom entrosamento entre o orbital n do grupo C=O e o orbital σ de C-H. Já a aproximação pelo plano π do sistema carbonílico não é efetiva devido não só à dispersão dos elétrons entre os átomos de oxigênio e de carbono, como também pela grande diferença entre os níveis de energia dos orbitais σ e π^* , o que diminuirá a sua probabilidade de ocorrência. [Turro 2008]

Em sistemas carbonílicos é possível a ocorrência de reações fotoquímicas via um estado excitado de energia mais baixa com característica puramente π, π^* , desde que a diferença entre os níveis de energia π, π^* e n, π^* não sejam maiores do que 5 kcal mol^{-1} . Neste caso, a constante de velocidade de abstração de hidrogênio para o estado excitado tripleto de um sistema carbonílico com característica π, π^* é menor do que para o estado excitado n, π^* por pelo menos três ordens de grandeza. [Turro 2008] A discussão mecanística para esse processo pode ser feita com o auxílio do diagrama de correlação de energia apresentado na figura 11. [Turro 2004]

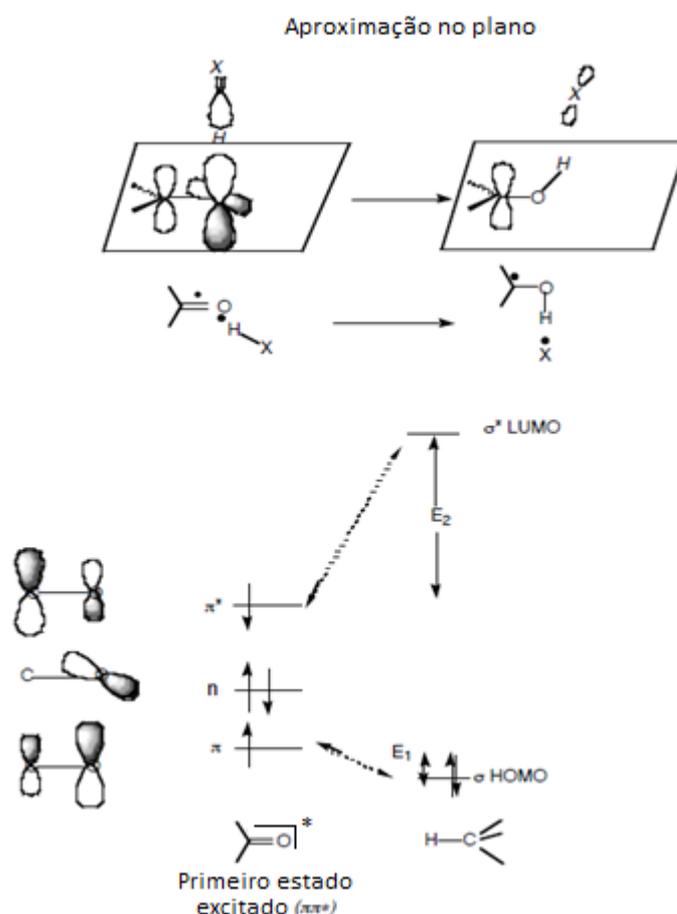
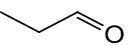
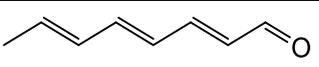
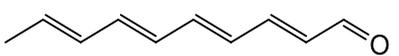
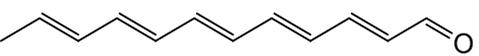
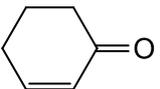
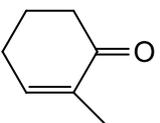


Figura 11 - Diagrama de correlação de energia para a reação de abstração de hidrogênio via estado excitado com característica π, π^* . [Turro 2004]

Nesse caso, apenas uma aproximação é possível, a qual se dá pelo plano π do sistema carbonílico. Em termos de mecanismo, a interação mais favorável será entre o elétron que permanece no orbital semipreenchido π , que está mais deslocalizado em direção ao átomo de oxigênio, com o átomo de hidrogênio do doador. A possibilidade de abstração por parte de um sistema carbonílico eletronicamente excitado via o elétron presente no orbital semipreenchido π^* é menos favorável devido à deslocalização desse elétron com o restante do sistema π conjugado. [Turro 2008]

Em cetonas conjugadas, a introdução de um novo(s) conjunto(s) de orbital(is) do tipo π_{C-C} pode promover uma mudança nas características das transições eletrônicas, pois estes orbitais irão interagir com os orbitais π_{C-O} , o que não ocorre com os orbitais n_{C-O} devido à ortogonalidade apresentada entre eles. Este fato leva à existência de um orbital π (HOMO-1) com menor diferença de energia e, conseqüentemente mais próximo de n_o , bem como um orbital antiligante π^* de menor energia, ou seja, também mais próximo do orbital π . A existência de grupos doadores de elétrons conjugados ao sistema ao sistema π promove um aumento de sua energia, mas se o grupo em questão for retirador de elétrons o efeito será oposto, ou seja, haverá uma redução de sua energia. Desta forma o estado de menor energia passará a ser o π, π^* , tanto para o estado singlete quanto para o estado tripleto, com alguns exemplos deste comportamento podendo ser vistos na tabela 1. [de Lucas et al. 2015]

Tabela 1 – Energias e configuração dos estados excitados de menor energia para cetonas insaturadas

| Composto | E_{singlete} kcalmol ⁻¹ | E_{tripleto} kcalmol ⁻¹ |
|---|--|--|
|  | 74 (n, π^*) | 70 (π, π^*) |
|  | - | 44 (π, π^*) |
|  | - | 36 (π, π^*) |
|  | - | 32 (π, π^*) |
|  | 80 (n, π^*) | 75 (n, π^*) 74 (π, π^*) |
|  | 76 (n, π^*) | 76 (n, π^*) 68 (π, π^*) |

| | | |
|---|-----------|-----------|
|  | 56 (n,π*) | 50 (n,π*) |
|---|-----------|-----------|

Fonte: adaptado de de Lucas *et al.* 2015

Comportamento similar ocorre em sistemas onde a cetona está conjugada com um anel aromático, ou com anéis aromáticos condensados como naftaleno, antraceno ou pireno, por exemplo. Além do efeito dessa conjugação, a presença de substituintes é um fator que leva à diferenciação eletrônica entre os estados excitados triplete de menor energia. Assim sendo, a presença de substituintes doadores de elétrons em posição *orto* ou *para* promovem um aumento da densidade eletrônica no anel, estabilizando assim o estado excitado triplete de menor energia π,π^* e desestabilizam o estado n,π^* . A acetofenona é um bom exemplo deste efeito, pois seu estado excitado triplete de menor energia, em solventes polares, tem caráter n,π^* (73 kcalmol⁻¹). Quando da adição de um grupo metoxila (doador de elétrons por efeito indutivo) na posição *para* ocorre uma inversão entre os estados n,π^* e π,π^* , com o estado excitado triplete de energia mais baixa sendo, portanto, o π,π^* (71 kcalmol⁻¹). [Murov *et al.* 1993] O efeito da substituição na posição *meta* provoca efeito contrário, ou seja, a estabilização do estado triplete n,π^* . [Gilbert *et al.* 1991]

O solvente também exerce influência sobre as características eletrônicas do estado excitado de menor energia de cetonas aromáticas, pois solventes polares estabilizam o estado excitado com característica π,π^* e desestabilizam o estado excitado com característica n,π^* . [Gilbert *et al.* 1991] A determinação da natureza eletrônica do estado excitado de menor energia é importante no que diz respeito ao comportamento desses sistemas em reações químicas.

2.1.2.2. Principais mecanismos para abstração de hidrogênio por carbonilas no estado excitado

O entendimento da reação de abstração de hidrogênio por compostos carbonilados excitados, tanto levando em conta as características mecanísticas como o seu emprego sintético, tem despertado grande interesse. Essas reações podem ocorrer de forma intramolecular (abstração de hidrogênio γ , reação de Norrish tipo II) ou intermolecular. Neste último caso, deve existir uma molécula doadora de hidrogênio espacialmente próxima ao grupo carbonila excitado e

alguns fatores devem ser considerados nesta situação como a força da ligação C-H e da energia e da natureza do estado excitado (n,π^* ou π,π^*) [Nicodem 2005, Wagner *et al.* 1976]

2.1.2.2.1. Abstração de hidrogênio γ

Nas reações intramoleculares Norrish Tipo II (figura 12), ou seja, abstração de hidrogênio γ , o hidrogênio é abstraído da própria molécula desde que o posicionamento espacial do hidrogênio a ser abstraído seja próximo ao da carbonila excitada (no quarto átomo de carbono após o oxigênio), logo, há uma exigência conformacional. [Turro 2008]

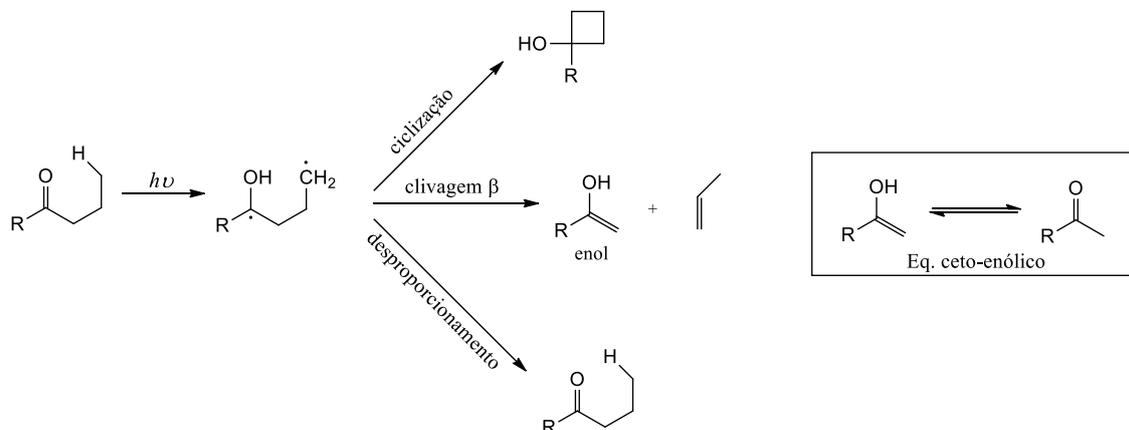


Figura 12 – Representação da reação de abstração de hidrogênio intramolecular com os possíveis produtos formados. Em destaque a representação do equilíbrio ceto-enólico.

No caso da abstração de hidrogênio ocorrer por um estado n,π^* , a natureza do substituinte (R), a força da ligação de hidrogênio-carbono a ser quebrada e o solvente utilizado devem ser considerados como parâmetros para sua reatividade e eficiência. A tabela 2 apresenta os rendimentos quânticos para a reação de abstração de hidrogênio intramolecular para algumas cetonas, em função de sua configuração eletrônica do estado excitado tripleto. [Turro 2008]

Tabela 2 - Comparação entre os rendimentos quânticos para reações de abstração de hidrogênio intramolecular (Norrish Tipo II) por aril aquil cetonas.

| Cetona | Conf. | $\Phi_{\text{álcool}}$ | Φ_{benzeno} |
|--|-----------|------------------------|-------------------------|
| $\text{C}_6\text{H}_5\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | n,π^* | 1,0 | 0,36 |
| $\text{C}_6\text{H}_5\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | n,π^* | 1,0 | 0,33 |
| $\text{C}_6\text{H}_5\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ | n,π^* | 1,0 | 0,25 |

| | | | |
|--|-----------|-------------|---|
| 4-Cl-C ₆ H ₅ COCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃ | n,π* | 0,8 | - |
| 4-MeO-C ₆ H ₅ COCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃ | π,π* | 0,3 | - |
| 4-MeO-C ₆ H ₅ COCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂ | π,π* | - | - |
| 4-CF ₃ -C ₆ H ₅ COCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃ | n,π* | 1,0 | - |
| CH ₃ COCH ₂ CH ₂ CH ₃ | S1 (n,π*) | 0,06 (0,06) | |
| | T1 (n,π*) | 0,8 (0,4) | |
| CH ₃ COCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃ | S1 (n,π*) | 0,1 (0,1) | |
| | T1 (n,π*) | 0,1 (0,3) | |
| CH ₃ COCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂ | S1 (n,π*) | 0,3 (0,3) | |
| | T1 (n,π*) | 0,1 (0,9) | |

Fonte: adaptado de Turro 2008

As reações podem ocorrer também de forma intermolecular e, neste caso, deve existir uma molécula doadora de hidrogênio espacialmente próxima ao grupo carbonila excitado. [Nicodem 2005, Wagner *et al.* 1976]

É importante ressaltar que a reação de abstração de hidrogênio pode ocorrer tanto no estado singlete com no estado triplete mas, para cetonas aromáticas, devido aos altos rendimentos quânticos de cruzamento entre sistemas apresentados, esta reação ocorre exclusivamente pelo estado excitado triplete. [Lathioor 1999]

2.1.2.2.2. Reações intermoleculares (bimoleculares) no estado excitado triplete: abstração de um átomo de hidrogênio.

A irradiação de compostos possuindo grupos carbonílicos ou carboxílicos na presença de espécies doadoras de hidrogênio tais como álcoois, hidrocarbonetos alifáticos, hidrocarbonetos aromáticos contendo grupo alquila como substituinte, aminas e fenóis, resulta comumente no processo de abstração de hidrogênio seguido da formação de produto via processos térmicos secundários.

Cetonas que possuem o estado excitado triplete n,π* como sendo o de menor energia abstraem hidrogênio de forma mais eficiente de moléculas doadoras do que aquelas que possuem estado excitado triplete π,π*, com as suas constantes de velocidade para reações bimoleculares com hidrocarbonetos, arenos e álcoois sendo de 10 a 100 vezes maiores. [Lathioor 1999].

Como exemplo da diferença de reatividade entre os estados excitados triplete para compostos carbonílicos n,π^* e π,π^* , podemos citar a reação de abstração de hidrogênio a partir do *iso*-propanol como doador e, empregando como aceptor, benzofenona e 4-fenil benzofenona. Enquanto no primeiro caso a constante de velocidade de abstração de hidrogênio está na ordem de $1 \times 10^6 \text{ Lmol}^{-1}\text{s}^{-1}$, 4-fenilbenzofenona reage muito mais lentamente, com constante de velocidade de $5 \times 10^3 \text{ Lmol}^{-1}\text{s}^{-1}$. [Turro 2008]

Em alguns casos, quando a diferença de energia entre os estados π,π^* e n,π^* for menor do que 5 kcal/mol, existe a possibilidade de um modelo duplo para a reação de abstração de hidrogênio para compostos carbonílicos, sendo possível, nesse caso, propor-se dois mecanismos. No primeiro, ocorre a mistura de estados gerando um estado que não é dito puro, enquanto que no segundo mecanismo é assumido um equilíbrio entre os estados π,π^* e n,π^* . Neste caso, sendo consumido o estado n,π^* pelo processo reativo, este é gerado a partir do estado π,π^* com o qual se encontra em equilíbrio (figura 13). [Turro 2004]

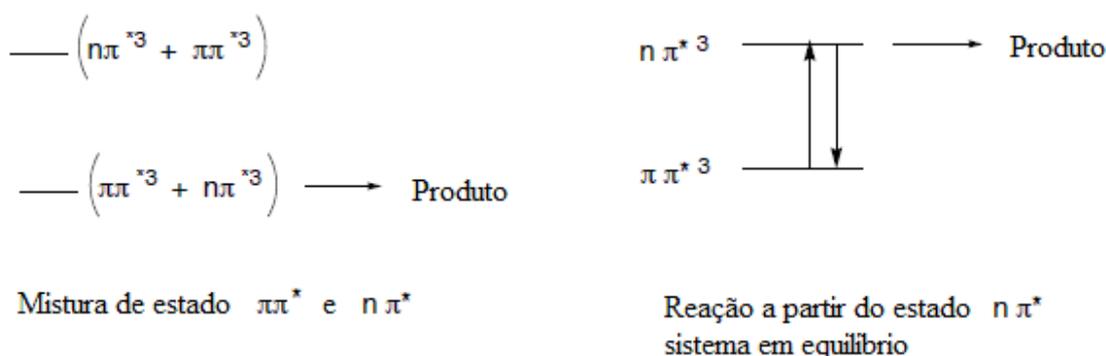


Figura 13 – Representação esquemática da mistura de estados e do sistema em equilíbrio. [Turro 2004]

Do ponto de vista mecanístico, três propostas são as mais viáveis: (1) abstração de hidrogênio pura, do tipo radical alcóxila; (2) abstração de hidrogênio assistida por transferência de carga e (3) abstração de hidrogênio por transferência inicial de elétron.

2.1.2.2.1. Abstração de hidrogênio pura: tipo radical alcóxila.

Neste tipo de reação de abstração de hidrogênio pelo estado excitado triplete resulta na formação direta de uma ligação O-H (figura 14). O nome desse processo “tipo radical alcóxila” vem do fato de que o comportamento de uma carbonila no estado excitado triplete deve ser

consideravelmente parecido com o do radical *terc*-butoxila, ou de maneira geral um radical alcoxila. [Walling 1965].

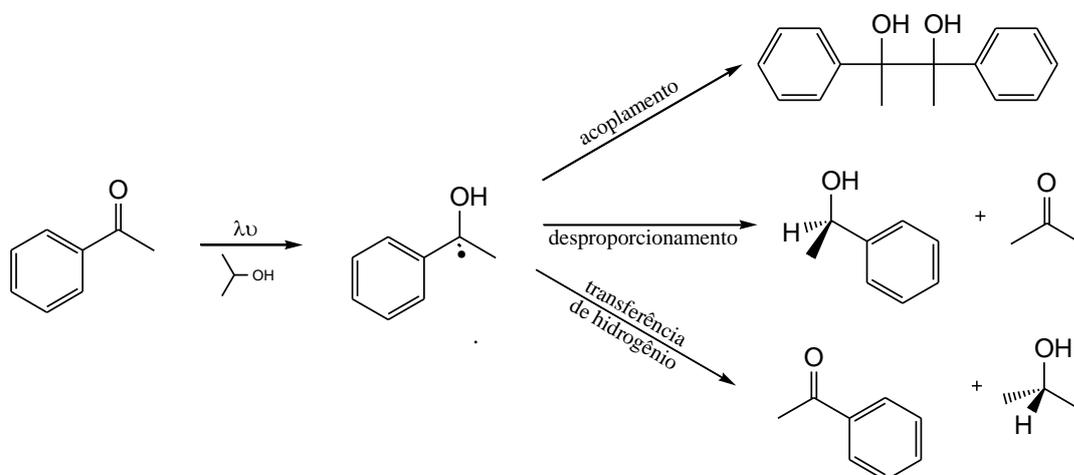


Figura 14 - Representação esquemática de reação de abstração de hidrogênio de álcool secundário por carbonilas aromáticas.

O intermediário chave nesse caso é o radical cetila, o qual pode ser caracterizado experimentalmente através de estudos empregando a técnica de fotólise por pulso de laser (FPL). A complementação do processo reativo se dá via etapas térmicas posteriores e pode levar a diferentes produtos dependendo da natureza do substrato.

2.1.2.2.2. Abstração de transferência de hidrogênio assistida por transferência de carga

Neste tipo de mecanismo o processo de transferência de hidrogênio é mediado pela formação de um complexo de transferência de carga, com as reações envolvendo alquilbenzenos sendo um bom exemplo. Neste caso, há a formação inicial de um exciplexo resultante da interação entre o orbital n da cetona excitada, deficiente em elétron, e o orbital molecular π do alquilbenzeno. Isto leva a um aumento na eficiência do processo de transferência de hidrogênio, o qual está diretamente relacionado ao potencial de oxirredução do areno (figura 15). [Wagner et al. 1986].

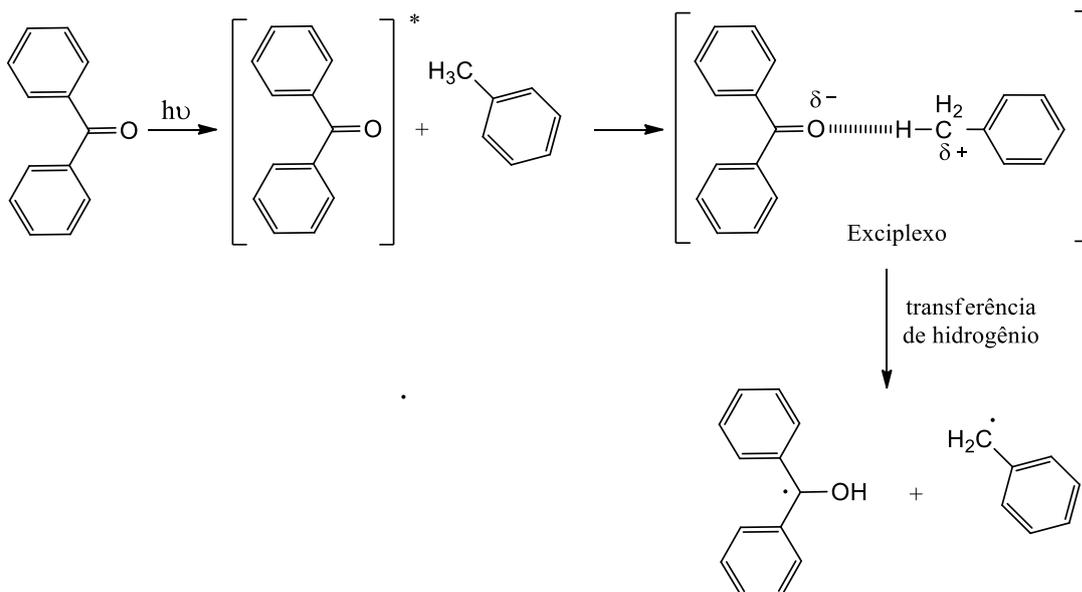


Figura 15 - representação esquemática da reação de transferência de hidrogênio via formação de um complexo com transferência de carga pouco pronunciada.

2.1.2.2.3. Abstração de hidrogênio iniciado por transferência de elétron

A abstração de hidrogênio iniciada por uma transferência de elétron ocorre com doadores de hidrogênio contendo hetero-átomos, como em aminas ou fenóis, com o átomo de hidrogênio sendo transferido como um próton do cátion radical derivado do doador para um ânion radical derivado da cetona aromática [Cohen 1973, Inbar 1981].

Cetonas aromáticas abstraem hidrogênio de fenóis com constantes de velocidade substancialmente mais rápida do que aquelas observadas com toluenos, o que é consequência tanto do menor potencial de oxidação quanto da menor energia da ligação O-H do fenol quando comparada à ligação C-H em arenos [Das *et al.* 1981]. Tomando como exemplo benzofenona, a abstração de hidrogênio fenólico ocorre com constante de velocidade 2-3 ordens de grandeza mais rápidas do que para hidrogênio benzílico em toluenos. Quando as reações de abstração de hidrogênio ocorrem com aminas é observado um aumento na constante de velocidade, sendo estas tão mais rápidas que chegam bem próximas, senão atingem, o controle difusional. [Kavarnos 1986, Aspari 1996, Cohen 1973, Griller *et al.* 1981, Inbar 1981, Haselbach *et al.* 1991, Miyasaka *et al.* 1991, Miyasaka *et al.* 1992, Peters & Lee 1993, Von Raumer *et al.* 1997] Scaiano e colaboradores observaram que a interação entre cetonas tripleto ($n\pi^*$ ou $\pi\pi^*$) com fenóis levava a uma supressão rápida, insensível à configuração do estado excitado ($n\pi^*$ ou

$\pi\pi^*$) e verificaram que os produtos primários da reação eram os radicais cetila (derivado da cetona) e fenoxila, claramente identificados a partir do seu espectro de absorção [Das *et al.* 1981]. O mesmo comportamento é observado quando as aminas são empregadas como doadores de hidrogênio, com as constantes de velocidade sendo determinadas primariamente pela termodinâmica da transferência de elétron. [Wagner *et al.* 1991, Aspari *et al.* 1996]

Resultados experimentais para a reação de abstração de hidrogênio de 4-metilfenol por uma série de cetonas aromáticas no seu estado excitado triplete [Lathioor 2006] possibilitaram a conclusão de que, geralmente, para as reações de abstração de hidrogênio fenólico por cetonas aromáticas no estado excitado triplete, duas etapas possíveis podem ser propostas: (1) uma transferência de elétron, tanto em cetonas n,π^* como em cetonas π,π^* , sendo que, devido ao baixo potencial de redução da carbonila excitada, o elétron está quase que completamente transferido no estado de transição que leva à formação do complexo triplete e (2) um mecanismo de transferência acoplada elétron/próton envolvendo um exciplexo, que tem sua estabilização feita pela formação inicial de uma ponte de hidrogênio. Assim, adicionando a condicionalidade do potencial de redução, as cetonas que possuem estado excitado triplete π,π^* são mais dificilmente reduzidas, pois possuem um maior potencial de redução (figura 16). [Lathioor & Leigh 2006].

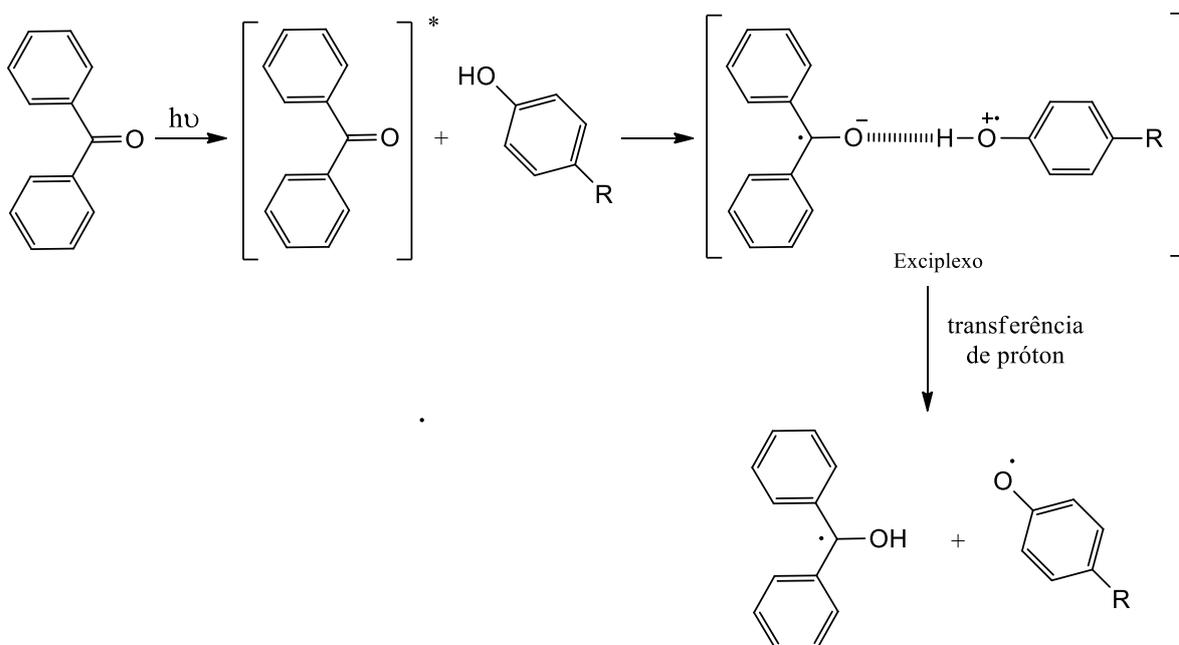


Figura 16 - Representação esquemática do processo de transferência de elétron para um composto carbonílico excitado seguida da abstração de hidrogênio.

As características do processo de transferência de hidrogênio de fenóis são distintas daquelas envolvendo arenos e, caso as cetonas apresentem o estado excitado triplete de menor energia $\pi\pi^*$ com característica de transferência de carga ($\pi\pi^*$ -TC), apresentam constante de velocidade de abstração de hidrogênio maiores que cetonas triplete com caráter $n\pi^*$ [Das *et al.* 1981, Scaiano *et al.* 1987]. É interessante ressaltar que o emprego de solventes hidroxilados causa, em todos os casos, uma diminuição considerável na constante de velocidade de reação de abstração de hidrogênio, consequência da formação de ligações hidrogênio entre o solvente e ambos, fenol e carbonila. [Leigh *et al.* 1996, Chan *et al.* 2005].

Desta forma, a abstração de hidrogênio por cetonas π,π^* ocorre de forma preferencial pelo mecanismo que envolve a transferência de elétron seguida da transferência de próton. Assim, a reatividade de cetonas aromáticas com estado excitado triplete π,π^* para reações de abstração de hidrogênio fenólico é explicada pela transferência de elétron ser determinante na velocidade de reação no exciplexo cetona-fenol. [Miranda *et al.* 1998, 1999, 2000, Figueiredo *et al.* 1993, Biczok *et al.* 1997, Leigh *et al.* 1996], levando, como indicado acima, à formação do par de radicais cetila/fenoxila como produto primário.

Quando o processo de transferência de hidrogênio iniciado por transferência de elétron se dá com uma amina, as constantes de velocidade de supressão geralmente se aproximam da constante de velocidades dos processos controlados por difusão. Como exemplo, a constante de velocidade de supressão do estado excitado de benzofenona por *tert*-butilamina (via um estado n,π^*) é da ordem de aproximadamente $10^8\sim 10^9 \text{ Lmol}^{-1}\text{s}^{-1}$, duas ordens de grandeza mais rápida quando comparada à supressão por *iso*-propanol ($10^4\sim 10^6 \text{ Lmol}^{-1}\text{s}^{-1}$). [Turro 2008]

Como dito anteriormente, as constantes de velocidade são determinadas primariamente pela termodinâmica da transferência de elétron [Wagner *et al.* 1991, Aspari *et al.* 1996], logo, ambos os processos envolvendo os estados excitados triplete n,π^* e π,π^* são eficientes via transferência de elétron seguida de transferência de próton. [de Lucas *et al.* 2015]

Para os compostos carbonilados que apresentam estado excitado triplete com caráter π,π^* ou n,π^* o processo de transferência de elétron pode ser entendido segundo a figura 17. Esta transferência de elétron gera assim um ânion radical derivado do sistema carbonilado e um cátion radical derivado da espécie doadora de elétron, com processos térmicos subsequentes levando a diferentes produtos ou mesmo à regeneração do material de partida. [Turro 2008]

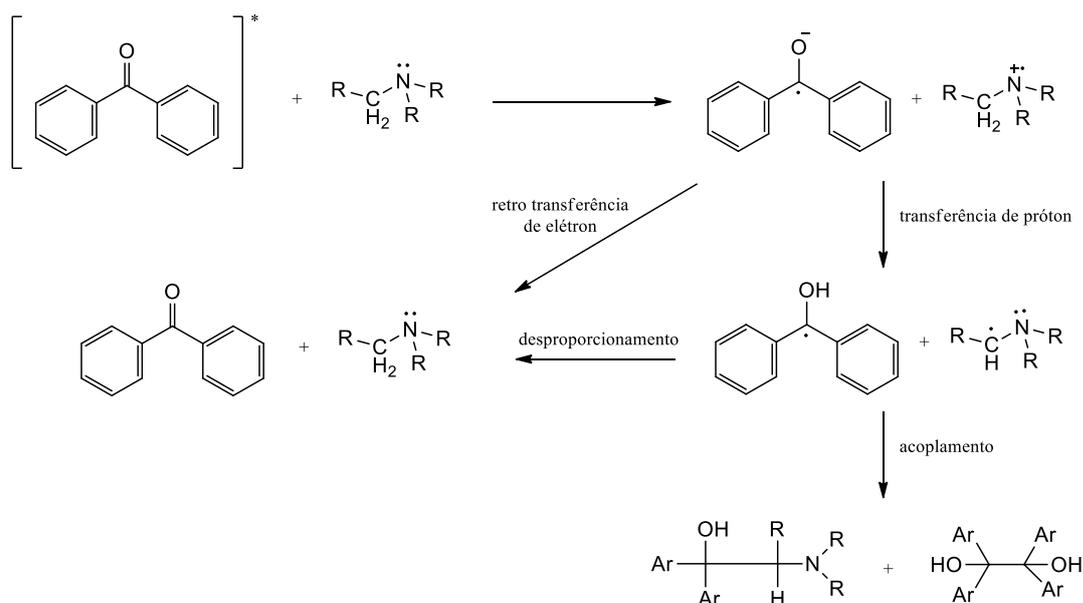


Figura 17 – Mecanismo para o processo de abstração de hidrogênio iniciado por transferência de elétron para uma cetona na presença de uma amina.

No caso de compostos carbonilados n, π^* , a redução pela amina pode ser visualizada pela interação do orbital n semipreenchido do oxigênio carbonílico e o orbital n duplamente ocupado do doador de elétron (amina). Já para os compostos carbonilados π, π^* a reação de transferência de elétron pode ser vista como a interação de um orbital semipreenchido π^* e os elétrons n da espécie doadora. Independente da natureza dos estados excitados reativos, π, π^* ou n, π^* , os intermediários e os produtos formados são os mesmos em ambos os casos (figura 18).

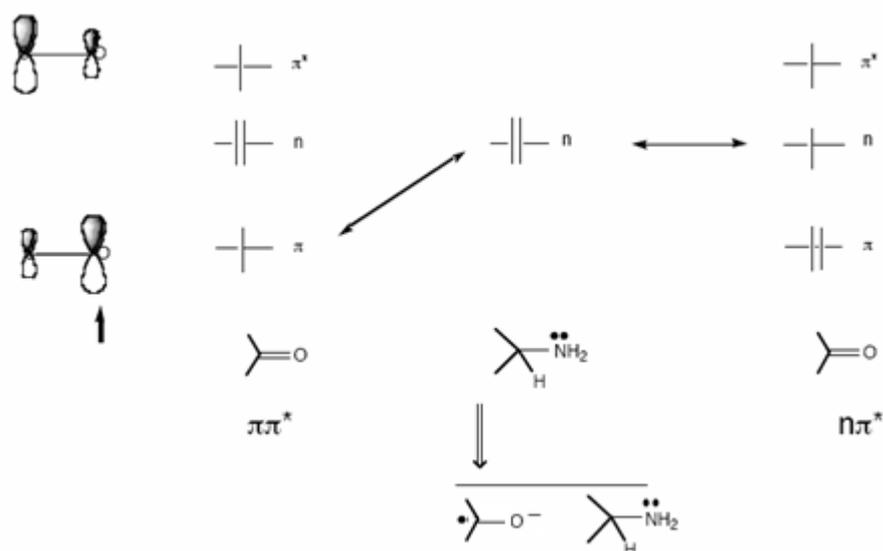


Figura 18 – representação esquemática do processo de transferência de elétron para um composto carbonílico excitado. [Turro 2004]

2.1.3. Reações por Transferência de Elétron

Os mecanismos envolvidos neste tipo de reação revelam que elas não são simples, pois existe a dependência de uma série de fatores, dentre eles o solvente utilizado, a geometria das moléculas envolvidas (aminas) e dos tipos de reações secundárias que ocorrem após a formação dos intermediários primários, ou seja, da formação do par de radicais formados. Estudos que envolvem compostos sulfurados e cetonas aromáticas excitadas, não só no caso de moléculas simples (ariltióis, por exemplo) como também de moléculas com importância biológica (aminoácidos e peptídeos), foram realizados e comprovaram a sua importância no entendimento como um todo dos processos envolvendo os estados excitados obtidos nos processos iniciados pela interação com a luz. [Bobrowski *et al.* 1994, [Guttenplan & Cohen 1973], Inbar *et al.* 1982, Jones *et al.* 1986, Ronfard-Haret *et al.* 1983, Wakasa *et al.* 1996] [Bhattacharyya & Das 1984, Cohen *et al.* 1975, Encinas *et al.* 1985, Marciniak *et al.* 1993, Netto-Ferreira *et al.* 2008, 2009]. Desta forma podemos descrever a transferência de elétron, em fotoquímica, como o uso da luz como promotora desta transferência de uma espécie doadora (D), que quase sempre possui um par de elétrons não ligante, para uma espécie receptora (R) em seu estado excitado de menor energia, sendo assim um processo de supressão que pode ou não levar à formação de produtos. O esquema reacional abaixo permite a visualização do processo como um todo (figura 19), devendo-se ainda ressaltar que existe um mecanismo que compete com a separação do par de íons radicais (k_{sp}), ou seja, um mecanismo de transferência de elétron reversa (k_{tr}), que leva os regentes novamente ao estado fundamental.

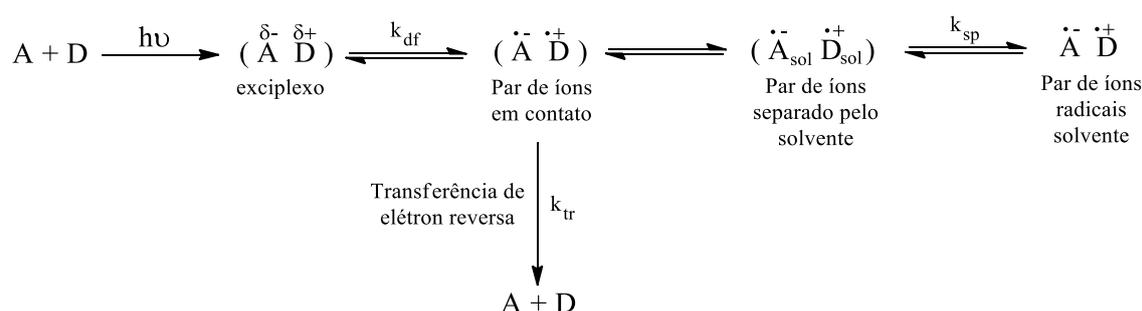


Figura 19 – representação do mecanismo de transferência de elétron entre um doador e um aceptor.

Outro ponto importante é o fato de que os intermediários formados são carregados e, por este motivo, a reação tem forte dependência com a polaridade do solvente. Desta forma, solventes polares auxiliam na separação do par de íons radicais formado (k_{sp}), enquanto que solventes de baixa polaridade favorecem o processo de retorno ao estado fundamental (k_{tr}). Assim sendo,

podemos discutir a facilidade com que se dá a produção de íons radicais fotoinduzidos usando a equação de Rehm-Weller, [Mattay 1987a, Mattay *et al.* 1987b, Ebersson 1987, Weller 1982] para a qual uma versão simplificada é dada abaixo (equação 1).

$$\Delta G = E_{1/2}^{OX}(D) - E_{1/2}^{RED}(A) - \Delta E_{exc} + \Delta E_{coul} \quad \text{eq. 1}$$

Onde: $E_{1/2}^{OX}(D)$ é o potencial de oxidação do doador;
 $E_{1/2}^{RED}(A)$ é o potencial de redução do receptor;
 ΔE_{exc} é o energia de excitação da espécie eletronicamente excitada;
 ΔE_{coul} é o termo da interação coulômbica no solvente utilizado.

Esta equação permite estimar o grau e a direção da transferência de carga em sistemas onde ela é incompleta através de parâmetros experimentais, existindo, desta forma, duas situações possíveis: (1) quando $\Delta G < 0$, indicando que a reação de transferência de elétron é exergônica e deve possuir constante de velocidade controlada por difusão [Mattay 1987, Mattay *et al.* 1987, Weller 1982]. Como resultado haverá a formação de pares de íons radicais, que será favorecida por solventes polares (como acetonitrila, por exemplo) ou (2) quando a transferência de elétron é endergônica, quando $\Delta G > 0$, que pode ser atribuído à formação de um exciplexo de maior ou menor polaridade. (figura 19). [Mattay *et al.* 1987].

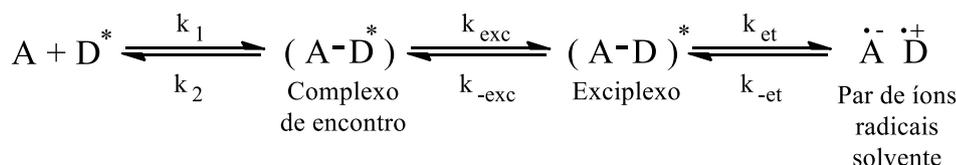


Figura 20 – Representação esquemática da Formação de exciplexo em reações de transferência de elétron

No caso de compostos carbonilados n,π^* , a redução pela amina pode ser visualizada pela interação do orbital n semi-preenchido do oxigênio carbonílico e o orbital n duplamente ocupado do doador de elétron (amina). Já para os compostos carbonilados π,π^* a reação de transferência de elétron pode ser vista como a interação de um orbital semipreenchido π^* e os elétrons n da espécie doadora. Independente da natureza dos estados excitados reativos, π,π^* ou n,π^* , os intermediários e os produtos formados são os mesmos em ambos os casos (figura 21).

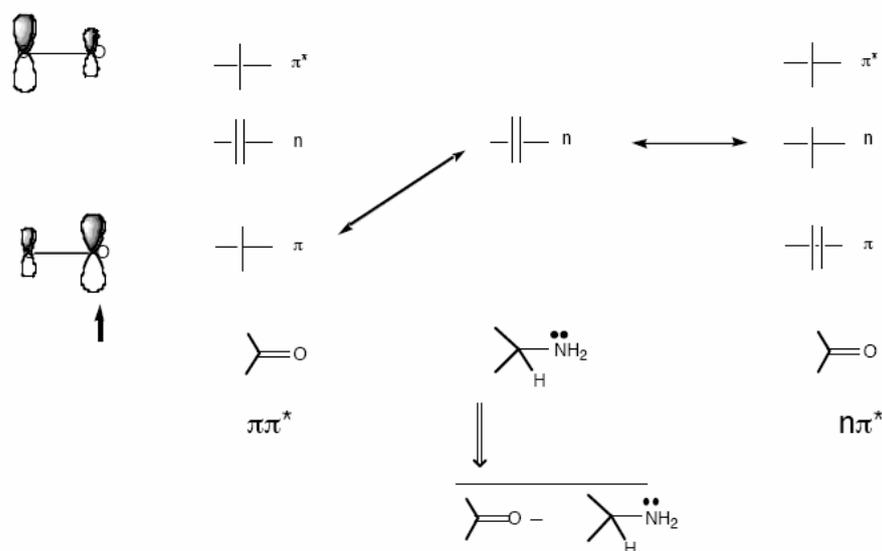


Figura 21 – representação esquemática do processo de transferência de elétron para um composto carbonílico excitado. [Turro 2008]

2.2 Cumarinas: Precursor de psoralenos

As cumarinas são caracterizadas como derivados de benzopironas de ocorrência natural, sendo produzidas no metabolismo da fenilalanina (figura 22). Do ponto de vista estrutural, cumarinas são lactonas do ácido cumarínico (metabólitos do ácido cinâmico), encontrando-se amplamente distribuídas no reino vegetal (em gramíneas, cascas de citros e em folhas de alguns vegetais), podendo também ser encontradas em fungos e bactérias, sendo hoje identificadas mais de 1300 estruturas da cumarina e suas subclasses. [Robert & Caseiro 1965, Houl & Payá 1988]

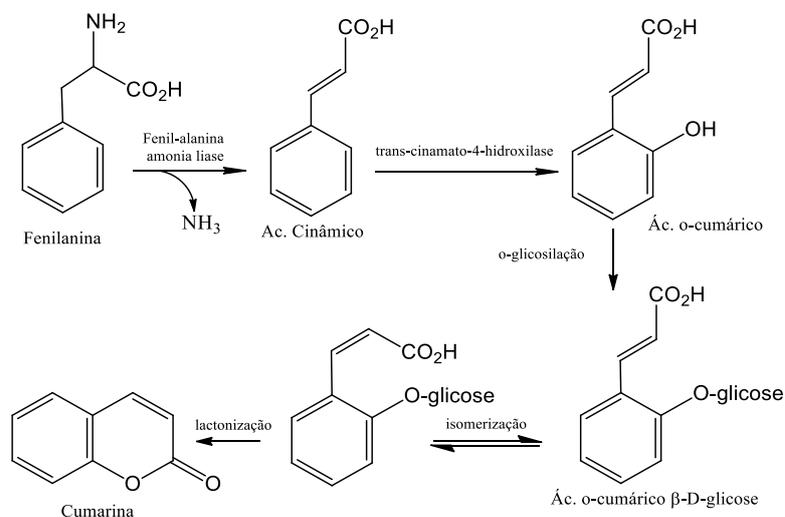


Figura 22 – Representação esquemática da biosíntese de cumarina.

As cumarinas apresentam grande interesse sintético, pois são amplamente empregadas na indústria de cosméticos e perfumes, em aplicações domésticas como repelente de insetos e raticida, na indústria têxtil como branqueador ótico e em laser de corantes. Além disso, as cumarinas apresentam inúmeras atividades biológicas tais como anti-inflamatória, antiviral, antimicrobiana, antiespasmódica, antitumoral e antioxidante. Em um trabalho mais recente de revisão da literatura, foi relacionada uma série de derivados de cumarinas com suas principais formas de atuação como compostos bioativos [Venugopala *et al.* 2013], os quais se concentram na inibição de enzimas e geração de espécies reativas de oxigênio (EROS), bem como em inúmeras reações no estado excitado e podem ser subdivididas em classes segundo a sua estrutura química. Essa classificação depende dos diferentes grupos substituintes ou grupos fundidos ao esqueleto cumarínico, podendo ser hidrocumarinas, furanocumarinas e piranocumarinas, como pode ser observado na figura 23. [Harbone 1999]

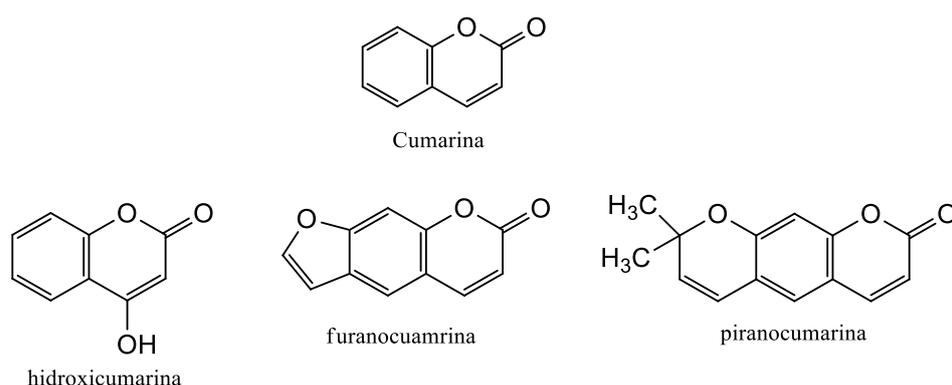


Figura 23 – representação esquemática das subdivisões das cumarinas

Na indústria de cosméticos, a cumarina e derivados se destacam por sua aplicação como anti-transpirante, desodorantes, produtos de banho, loções para o corpo, cremes faciais, cremes perfumados, sprays de cabelo, xampu, gel de banho e sabonetes [Cohen 1979, Opdyke 1974]. Na tabela 3 estão listadas algumas fontes naturais de óleos essenciais que apresentam a cumarina em sua composição. [Lake & Grasso 1996].

Tabela 3 – Concentração de cumarinas em algumas fontes naturais

| Fonte | Concentração (ppm) |
|-------------------------------------|--------------------|
| Óleo de folha de Cassia | 17.000 – 83.700 |
| Óleo de folha de canela | 40.600 |
| Óleo de casca de canela | 7.000 |
| Representantes da família da canela | 900 |
| Óleo de hortelã-pimenta | 20 |
| Chá verde | 0,2-0,7 |
| Mirtilo | 0,0005 |

Fonte: Adaptado de Lake & Grasso 1996.

Existem outras aplicações de derivados de cumarinas bem interessantes voltadas à tecnologia como, por exemplo, laser de corante. Nesta aplicação, é explorado o elevado rendimento quântico de fluorescência de algumas espécies de cumarinas que, por meio da excitação por outro laser ou por lâmpadas de xenônio pulsadas, quando em solução concentrada, são promovidas ao estado excitado. Ao relaxarem para o estado vibracional de energia mais baixa do estado excitado S_1 fazem a emissão estimulada. [Brackmann 2000]

2.3 Os psoralenos

Os psoralenos são furanocumarinas que formam uma subclasse de cumarinas que se caracteriza por apresentar um anel furânico fundido ao esqueleto cumarínico [Harbone 1999, Averbeck *et al.* 1992; Gasparro 1998]. Estruturalmente podem ser classificados em função dessa junção, sendo chamados de psoralenos lineares quando a junção se dá nas posições 6,7 e angulares quando essa junção se encontra nas posições 7,8 e, neste caso, recebem o nome de angelicinas. A figura 24 mostra estes dois arranjos. (Milisi *et al.* 2001).

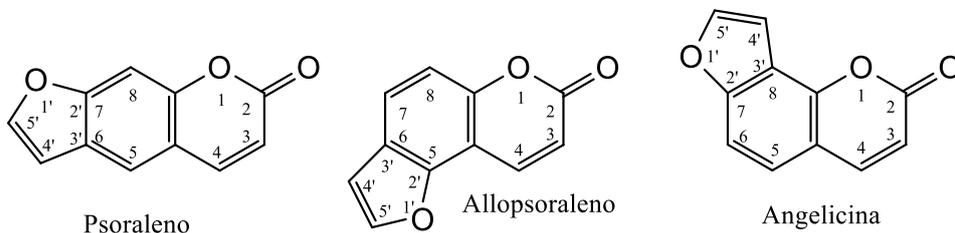


Figura 24 – Representação esquemática das moléculas de psoralenos e angelicina.

Na natureza, os compostos da classe dos psoralenos são encontrados em plantas das famílias das *Umbelliferae* (ou *Apiaceae*), *Rutaceae*, *Moraceae* e *Legminosae* (Bisagni 1992, Caporalate *et al.* 1981 Gia *et al.* 1993, Hubner *et al.* 2013, Stanjek *et al.* 1999). Como exemplo para esses compostos podemos citar o 8-metoxipsoraleno (metoxisaleno), 5-metoxipsoraleno (bergapteno), 4,5',8-trimetilpsoraleno (trioxisaleno) [Bisagni, 1992; Gia *et al.* 1993, Kaufman & Hewitt 1980, Ledo & Ledo 2000; Pathak & Fitzpatrick, 1992], enquanto que para os compostos da classe das angelicinas podemos citar a 4,5',8-trimetilangelicina e a 4,5-dimetilangelicina. A figura 25 apresenta alguns desses compostos. [Miolo *et al.* 1999, Wulff *et al.* 1988]

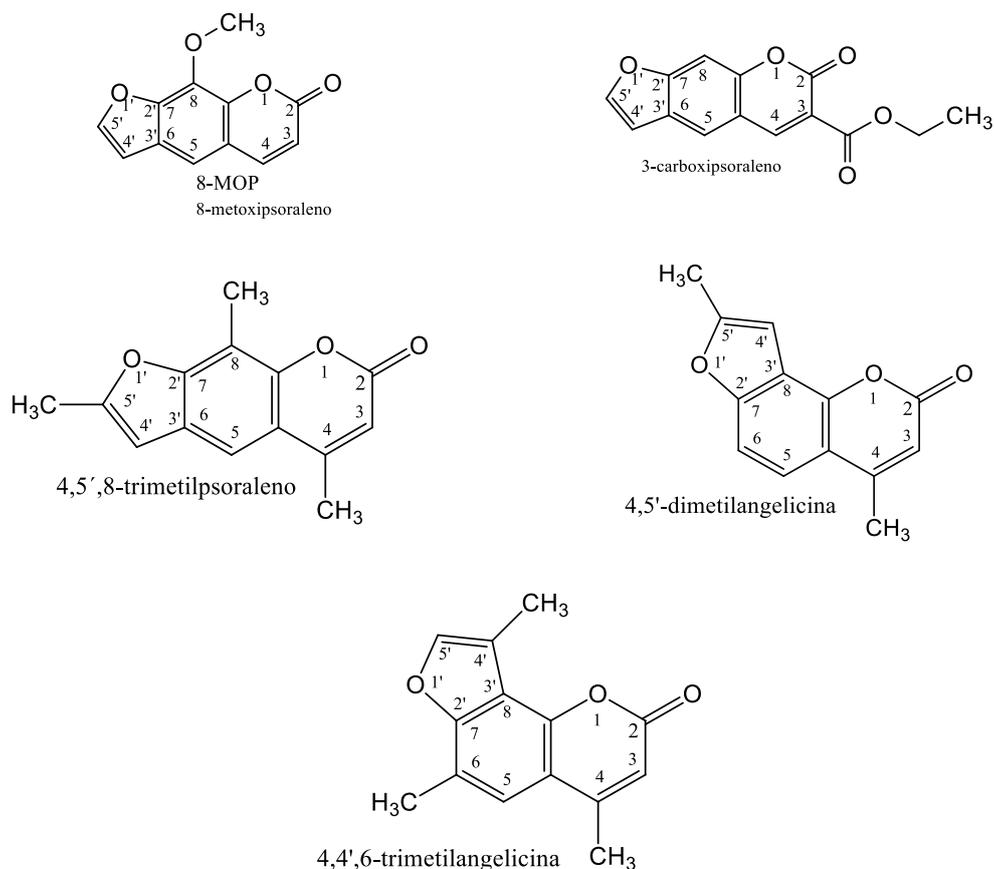


Figura 25 – Representação esquemática de algumas moléculas de psoralenos lineares e angulares de ocorrência natural.

Os psoralenos se destacam como moléculas bioativas com potencial aplicação em fototerapia ou fotoquimioterapia. A base para essa aplicação biológica dos psoralenos reside no fato de que o sistema cumarínico encontra-se acoplado ao anel furânico, com o sinergismo existente entre estas estruturas possibilitando a essa classe de compostos atuar *in loco* com a luz Ultravioleta em uma faixa bem estreita de comprimento de onda (320-400 nm). Assim, a interação da espécie excitada de psoraleno com outras substâncias existentes no meio celular leva à formação de espécies de alta reatividade (Radicais livres, íons radicais e espécies reativas de oxigênio - EROs - tais como ânion superóxido, radical hidroxila e oxigênio singlete). Além disso, existe a possibilidade da interação direta do estado excitado dos psoralenos com as bases do DNA, logo, desempenham papel relevante nos tratamentos clínicos com ênfase em aplicações em doenças da pele, do sangue e alguns tipos de câncer.

As possibilidades de atuação desses compostos estão concentradas em três tipos distintos de mecanismos químicos e físico-químicos de interação com os constituintes da célula como proteínas, lipídeos e ácidos nucleicos e, em qualquer caso, todas estas possibilidades podem

ocorrer após a absorção de um fóton da espécie no estado fundamental (S_0) levando ao estado excitado de energia mais baixa (S_1) o qual, por cruzamento entre sistemas, gera o estado excitado triplete (T_1) como pode ser visto na figura 26. Pode-se citar entre as possibilidades de atuação: transferência de elétron (Tipo I – independente do oxigênio), transferência de energia (Tipo II – dependente do oxigênio) e formação de fotocicloaduto (fotocicloadição). [Kimura *et al.* 2005] Estas possibilidades reacionais permitem que os psoralenos sejam usados em uma ampla variedade de aplicações e processos, indo do tratamento de doenças cutâneas a inativação de vírus.

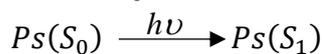
No mecanismo Tipo I (Figura 26) o estado excitado triplete de energia mais baixa vai receber um elétron das bases nitrogenadas do DNA, as quais são boas doadoras de elétron, sendo então formados o ânion radical e o cátion radical correspondentes. [Kimura *et al.* 2005] Em processos térmicos subsequentes, e na presença de oxigênio molecular, há a formação de ânion superóxido, restaurando com isso o cromóforo no estado fundamental, a fragmentação do cátion radical e ataque do ânion superóxido a outros compostos celulares.

No mecanismo Tipo II (Figura 26), um mecanismo de fotossensibilização, o psoraleno eletronicamente excitado em seu estado triplete transfere energia para uma molécula de oxigênio no estado fundamental, gerando com isso o psoraleno no estado fundamental e uma molécula de oxigênio no estado singlete 1O_2 , a qual possui um potencial de oxidação da ordem de 0,98 eV e energia de $92,4 \text{ kJmol}^{-1}$ e que pode reagir com uma grande quantidade de compostos celulares. Entretanto, cabe a ressalva de que, para que esse mecanismo possa operar, a espécie sensibilizadora, neste caso o psoraleno, tem que possuir uma energia do estado triplete maior que a do oxigênio singlete e não ser sensível ao ataque do oxigênio singlete por ele gerado. [Kimura *et al.* 2005]

Na formação de fotocicloaduto (Figura 26) a reação ocorre caso os compostos alvo sejam as bases do DNA, que podem conter moléculas de psoraleno intercaladas ou bem próximas. As reações são muito rápidas entre C3-C4 da porção pirônica e entre C4'-C5' da porção furânica, formando anéis de quatro membros com as bases do DNA ou com lipídeos insaturados.

Outras possibilidades reacionais podem ocorrer, uma vez que psoralenos são capazes de doar elétron com uma facilidade considerável e, assim, gerar diretamente cátions radicais. Por outro lado, se esta reação ocorrer em presença de oxigênio, são formados ânions superóxidos, os quais podem promover processos oxidativos (Figura 26) ou ainda promoverem reações de autoionização e assim formar diretamente os seus respectivos radicais iônicos (Figura 26).

(a) Formação do estado excitado



Cruzamento entre sistemas

(b) Mecanismo Tipo I – Transf. de elétron



Redução



Transferência de elétron



Retorno do elétron

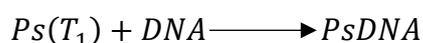
$D^{\cdot+} \rightarrow$ Fragmentos

$O_2^{\cdot-} +$ substrato \rightarrow Prod. oxidado

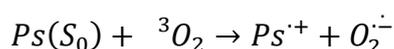
(c) Mecanismo tipo II – transf. de energia



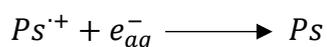
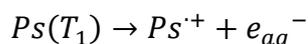
(d) Formação do fotocicloadduto



(e) Transferência direta de elétron



(f) Autoionização



Esquema 1 – Representação esquemática dos caminhos reacionais dos psoralenos após absorção de Radiação UVA. Adaptado de [Kimura *et al.* 2005]

As reações fotoquímicas de psoralenos com DNA são bem estudadas e caracterizadas, [Dall'Acqua *et al.* 1970, Cimino *et al.* 1985, Dall'Acqua *et al.* 1978] ocorrendo em duas etapas:

1. Inicialmente é formado um complexo entre o psoraleno, ou seus derivados, no estado fundamental com a dupla fita de DNA (intercalação), um passo crítico para a próxima etapa;

2. após a excitação da molécula de psoraleno intercalada com DNA, ocorre a reação com a ligação dupla da timina na posição 5,6 (esta reação pode ocorrer em menor proporção com a citosina), formando um fotociclobutano.

Fotoadutos entre derivados de psoraleno e adenina foram isolados e caracterizados após irradiação de uma mistura destes compostos, mas esta reação parece não ocorrer na presença de DNA celular. O que se observa é a formação do fotocicloaduto oriundo da fotocicloadição [2+2] entre a dupla ligação furânica 4',5' do psoraleno e a ligação dupla 5,6 da timina. Os produtos da segunda fotocicloadição entre a ligação dupla 3,4 da porção pirônica do psoraleno e a timina também são isolados, só que em menor quantidade, como pode ser observado nas Figuras 27 e 28. [Yun et al. 1992]

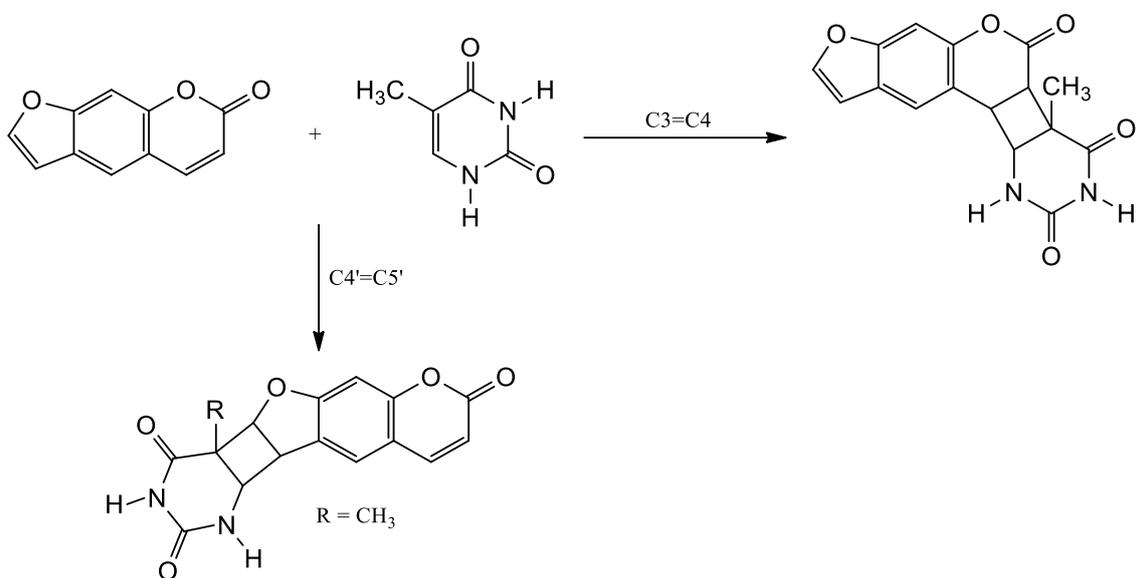


Figura 26 – Representação esquemática para a formação dos fotocicloadutos entre psoraleno e a timina.

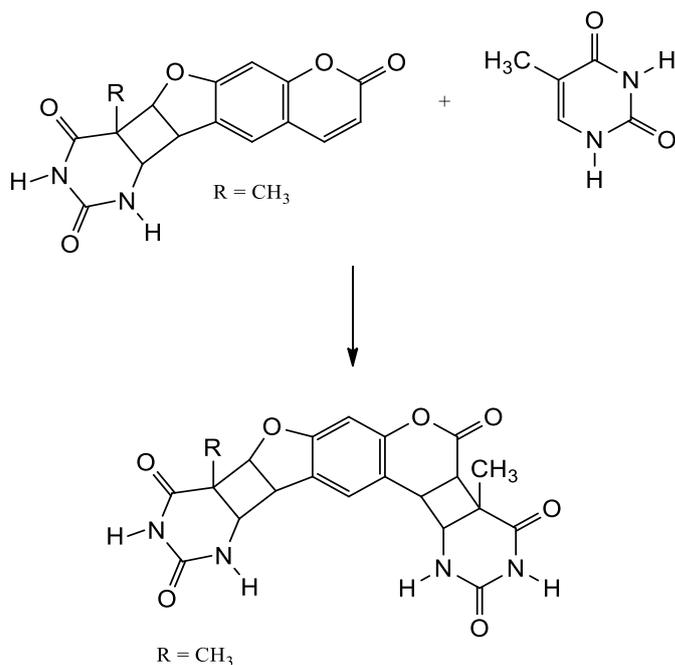


Figura 27 – Representação esquemática da formação do segundo fotocicloadduto utilizando fragmentos de DNA, tal como timina.

Derivados de psoralenos podem levar desde a um aumento de sua lipofilicidade, bem como alterar significativamente o tipo de produto de fotocicloadição formado. Assim, a substituição na posição 4 por um radical metila (4-metilpsoraleno) aumenta a sua capacidade de intercalação e, de maneira significativa, a formação de fotocicloaddutos na posição 3,4 do psoraleno. [Kanne 1982]

A fotorreatividade das ligações duplas da porção pirânica e furânica de psoralenos pode ser reduzida ou completamente anulada com a introdução de grupos substituintes volumosos ou retiradores de elétrons. A introdução de um anel aromático fundido nas posições 4',5' ou 3,4 leva, naturalmente, a uma completa anulação da reatividade destas ligações duplas. [Gaboriau *et al.* 1981, Blais *et al.* 1984]

As angelicinas, derivados angulares de psoralenos, comportam-se como derivados monofuncionais de psoraleno frente ao DNA, pois mesmo possuindo fotorreatividade nas ligações duplas furânica e pirônica, a sua geometria angular impede que, após a reação com uma das ligações duplas, seja possível a ocorrência de uma segunda reação, mesmo que a angelicina venha a absorver um novo fóton. Desta forma, apesar da intercalação dentro da fita de DNA, a possibilidade é de que ocorra apenas uma cicloadição, apesar de a 4,6,4'-trimetilangelicina poder formar ligações cruzadas. [Bordin *et al.* 1994] Desta forma, as ligações cruzadas vão depender da natureza do psoraleno e da sequência de DNA.

A segunda etapa do processo, ou seja, após intercalação, pode levar à formação de dois fotocicloadutos com o mesmo psoraleno, não devendo ser esquecido que esta reação vai depender da estrutura e dos substituintes necessários à etapa de intercalação. Desta forma, seguindo a fotorreatividade sugerida para as ligações duplas (3,4 e 4',5') dos psoralenos, há a possibilidade de formação de uma ligação cruzada (figura 29) envolvendo as duas fitas constituintes do DNA.

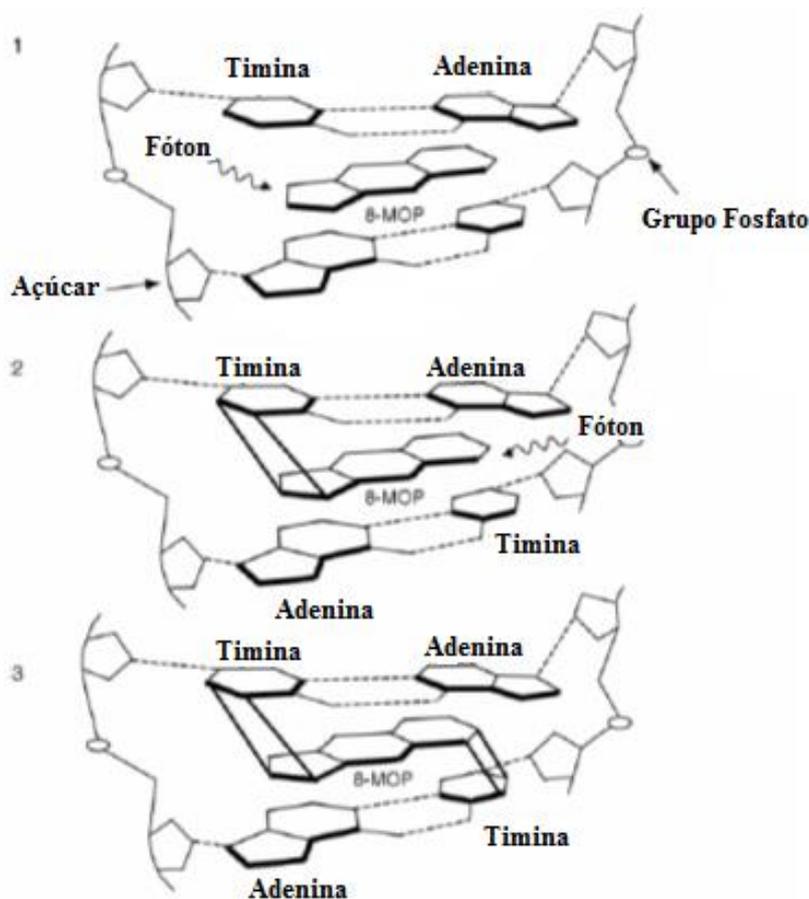


Figura 28 – representação das etapas de absorção de um primeiro fóton após intercalação (1); absorção de um segundo fóton (2) e o produto formado após as duas cicloadições (3).

Estudos teóricos [Song & Tapley 1979] apontam para a formação inicial de um fotociclobutano [2+2] entre o DNA e a parte α,β -insaturada do sistema da pirona (parte cumarínica do psoraleno), seguida de uma fotocicloadição [2+2] posterior na porção furânica. Já resultados experimentais sugerem o contrário, ou seja, que a primeira adição ocorre com a parte furânica com o posicionamento da molécula após o primeiro evento fotônico sendo favorável, ou seja, a sua disposição espacial aproxima o segundo centro ativo (porção lactônica) da outra fita de DNA. Assim, a absorção de um segundo fóton possibilita a formação do segundo

fotociclobutano, desta vez entre a base pirimidínica e o sistema olefínico α,β -insaturado. [Frank *et al.* 1998, Specht *et al.* 1988, Lage *et al.* 2003]

2.3.1. Psoralenos e as bases nitrogenadas

A interação entre substratos biológicos (bases nitrogenadas) e os psoralenos, em presença de luz, leva à formação de produtos oriundos da fotoativação, ocorrendo principalmente com bases pirimidínicas. Entretanto, dados experimentais apontam que não só essas bases reagem com psoralenos, pois outras bases nitrogenadas, tais como adenina e guanina, por exemplo, funcionam eficientemente como supressores do estado excitado dos psoralenos. [Song *et al.* 1979]

Rendimentos quânticos de cruzamento entre sistemas elevados para psoralenos (0,45 – psoraleno e 0,33 – angelicina) são a razão pela qual valores consideravelmente altos são observados para as constantes de velocidade de reação para o seu estado excitado triplete [Bensasson *et al.* 1983]. Desta forma, poder-se-ia esperar que essas reações também ocorressem entre o estado excitado triplete dos psoralenos *in vivo*, promovendo danos significativos em proteínas, bem como nos ácidos nucleicos da célula.

Wood & Johnston (1997) comprovaram a formação de cátions radicais (λ_{\max} de absorção = 550 e 650 nm e $\tau \sim 5 \mu\text{s}$) a partir da irradiação de psoralenos em condições que simulavam o meio fisiológico. Foi também demonstrado que a presença de oxigênio no meio impedia que as reações ocorressem, o que é um comportamento típico de cátions radicais, pois recebem energia facilmente dos compostos excitados, logo, antes da transferência de elétron. Foram medidas as constantes de velocidade de reação para o cátion radical do 8-MOP (8-MOP^{•+}) com mononucleotídeos de guanina ($k=2,5 \times 10^9 \text{ Lmol}^{-1}\text{s}^{-1}$) e de adenosina ($k=3,4 \times 10^7 \text{ Lmol}^{-1}\text{s}^{-1}$) via transferência de elétron, formando os radicais purínicos, mas não foi observado o mesmo comportamento para mononucleotídeos de pirimidinas.

As reações dos análogos de psoralenos e cumarinas com substratos biológicos (nucleotídeos, aminoácidos e alcenos, estes como modelo para reações com ácidos graxos insaturados), mostraram que, após a geração dos cátions radicais, pode-se avaliar a oxidação de vários substratos biológicos tais como nucleotídeos e aminoácidos e, em todos os casos, a reação ocorre através de uma transferência inicial de elétron. [Wood *et al.* 2000]

A maioria dos alcenos estudados também reagiu com os psoralenos ou seus cátions radicais através de reações de transferência de elétron. Os resultados demonstraram a importância da

química de transferência de elétron para a utilização de psoralenos e compostos relacionados como drogas fotoativadas ou com a eventual fotoatividade após ingestão/aplicação. [Wood *et al.* 2000]

Pan *et al.* (2001) estudaram a formação de cátions radicais de furanocromonas, compostos muito semelhantes aos psoralenos, (Figura 30) com excitação a 308 nm e em pH fisiológico, com rendimentos superiores aos obtidos para o 8-MOP em presença de nucleotídeos (monofosfato de guanosina). Os cátions radicais gerados abstraem elétron do mononucleotídeo com constante de velocidade de $1,2 \times 10^9 \text{ L mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ (R=H) e $3,8 \times 10^7 \text{ L mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ (R=OMe), valores estes semelhantes aos obtidos para 8-MOP. Os cátions radicais do mononucleotídeo sofrem desprotonação formando um radical livre (figura 30). Estes resultados sugerem que reações de transferência de elétron são responsáveis pela formação dos cátions radicais, os quais, por sua vez, desempenham papel importante na aplicação de psoralenos e furanocromonas em processos fototerápicos.

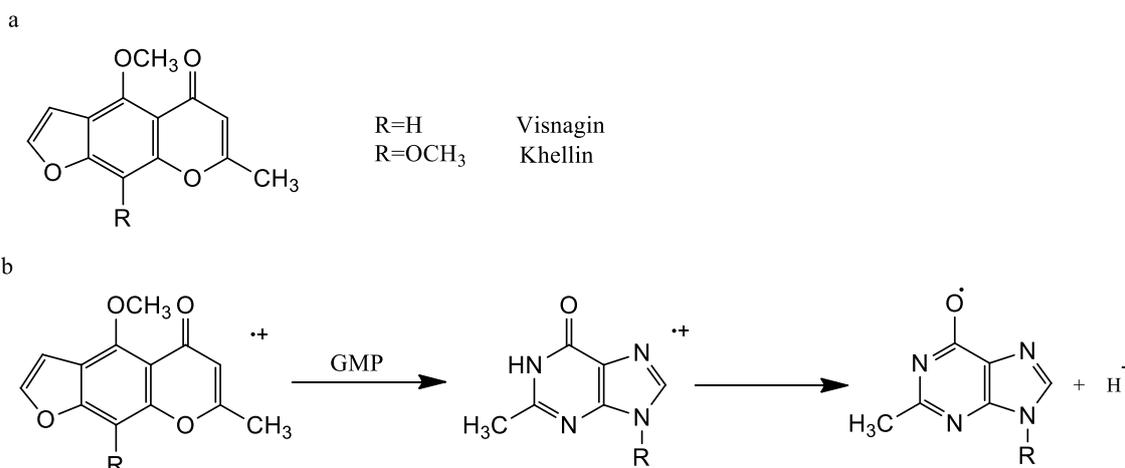


Figura 29 – Estrutura para furacromonas.

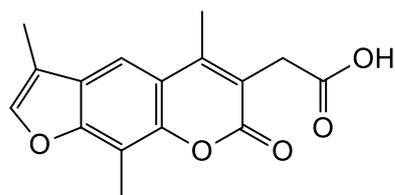
Experimentos de fotólise por pulso de laser na escala de picossegundos com 8-MOP mostraram que a fotoionização dos psoralenos em etanol ocorre em uma escala de tempo de 1 a 100 ps, tendo sido observada a presença do estado excitado singlete S_1 ($\tau=1,3 \text{ ns}$), do elétron solvatado ($\tau=0,2 \text{ }\mu\text{s}$) e do cátion radical do psoraleno ($\tau=120 \text{ }\mu\text{s}$). Gurzadyan (2002)

Aspée *et al.* (2012) realizaram experimentos com psoralenos e cumarinas quando complexados com albumina sérica humana e observaram a formação dos cátions radicais destes compostos, a partir do que sugeriram a possibilidade de os mesmos serem capturados pelos aminoácidos vizinhos aos sítios responsáveis pela formação do complexo. Seus resultados apontam que os

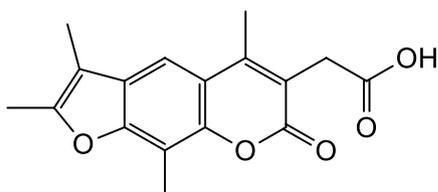
cátions radicais de psoralenos e cumarina realmente desempenham um papel importante na dinâmica do processo fototerápico.

Via *et al.* (2015) sintetizaram ácidos psoraleno acéticos (figura 31) contendo substituintes alquila ou cicloalquila no anel furânico. Essa nova classe de derivados de psoraleno é caracterizada por um perfil fotobiológico interessante, pois o grupo carboxílico na posição 3 é útil para conferir propriedades hidrofílicas à molécula e inibir a intercalação clássica destes compostos com DNA (principal mecanismo de ação de psoralenos). A atividade destes compostos é considerável, pois apresentam um mecanismo de ação que possui um passo antecessor à atividade biológica propriamente dita, que seria a descarboxilação. Outro ponto importante é a concentração utilizada, na faixa submicromolar, para células tumorais humanas, não apresentando nenhum efeito no escuro (fase escura é etapa anterior à da irradiação, que pode ser definida como o tempo necessário para o fotosensibilizador chegar à área alvo e atingir a quantidade ideal para produzir os efeitos desejados). A formação de fotoadutos, após irradiação, somada à formação de EROs, são apontadas como uma segunda etapa de ação (biológica), tal como as dos análogos descarboxilados, mas os alvos parecem sofrer ação fotooxidativa.

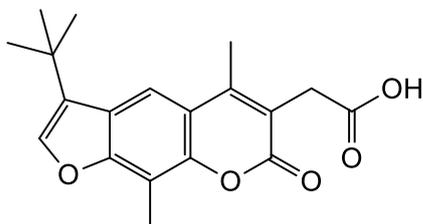
O agente ácido 2-(2,3,5,9-tetrametil-7-oxo-7H-furo[3,2-g]chromen-6-ila)acético (figura 31) pode ser considerado como um pró-fármaco pois é inativo na ausência de luz (UVA), desta forma evitando os efeitos colaterais e secundários observados em práticas fototerápicas quando da utilização de psoralenos e seus análogos, portanto oferecendo uma série de novas perspectivas.



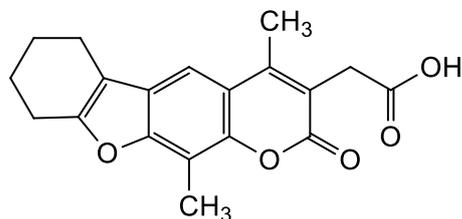
ácido 2-(3,5,9-trimetil-7-oxo-7H-furo[3,2-g]cromen-6-yl)acético



ácido 2-(2,3,5,9-tetrametil-7-oxo-7H-furo[3,2-g]cromen-6-yl)acético



ácido 2-(3-(*terc*-butil)-5,9-dimetil-7-oxo-7H-furo[3,2-g]cromen-6-yl)acético



2-(4,11-dimethyl-2-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-2H-benzofuro[3,2-g]chromen-3-yl)acetic acid

Figura 30 - representação das moléculas da série ácidos 4,8-dimetil-psoraleno acéticos.

Fröbel *et al.* (2015) observaram a transferência de elétron (4 ps) do 4'-aminometil-4,5',8-trimetilpsoraleno quando intercalado no DNA antes do cruzamento entre sistemas (1.400 ps) em solução aquosa, resultando em um par primário de radicais (Figura 32), abrindo assim um novo leque de possibilidades quanto ao papel desempenhado pelos psoralenos.

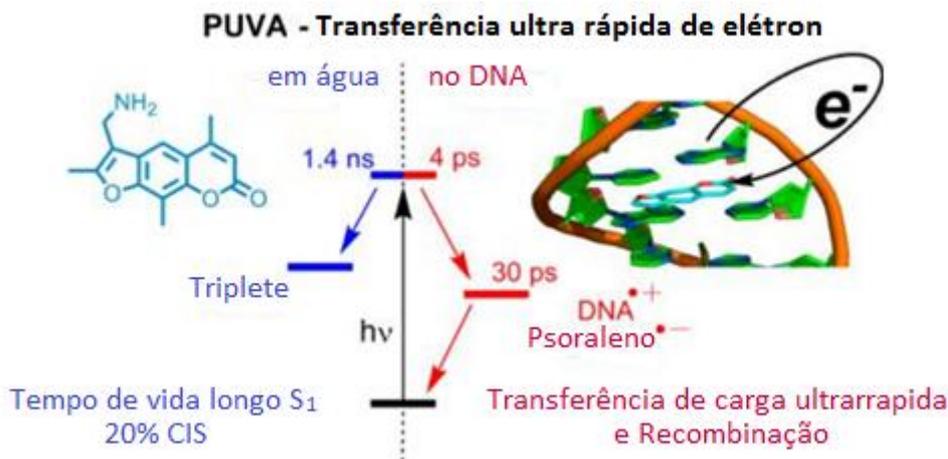


Figura 31 – Transferência de elétron ultrarrápida de psoralenos intercalados no DNA.

2.3.2. Natureza do Estado Excitado de Psoralenos: Propriedades químicas e físico-químicas

O estudo das propriedades químicas e fisicoquímicas dos psoralenos vêm da compreensão das propriedades de seus subsistemas individuais ou da interação entre eles, ou seja, as propriedades da porção cumarínica (pirona) e do sistema furânico. Assim, esta análise pode ser feita em um ponto em particular (ligação dupla no sistema furânico, por exemplo) ou na interação existente entre todos os constituintes da estrutura molecular como um sistema conjugado de forma mais abrangente.

Em geral cumarinas tendem a apresentar um estado excitado singlete de energia mais baixa com caráter n,π^* e um estado S₂ de energia mais alta com caráter π,π^* . Entretanto, a natureza dos grupos substituintes nos derivados de cumarina fazem com que os estados S₁ n,π^* e S₂ π,π^* se aproximem e em alguns casos tenham uma inversão de energia, com o cruzamento entre sistemas ocorrendo então a partir do estado S₁ π,π^* . O mecanismo de desativação do estado excitado singlete via cruzamento entre sistemas e formação do estado excitado triplete para os psoralenos pode favorecer os processos bimoleculares devido aos maiores tempos de vida do estado triplete (10¹ μs) quando comparados com o estado excitado singlete (10¹ ns), como mostrado na Figura 33. [Song *et al.*, 1979]

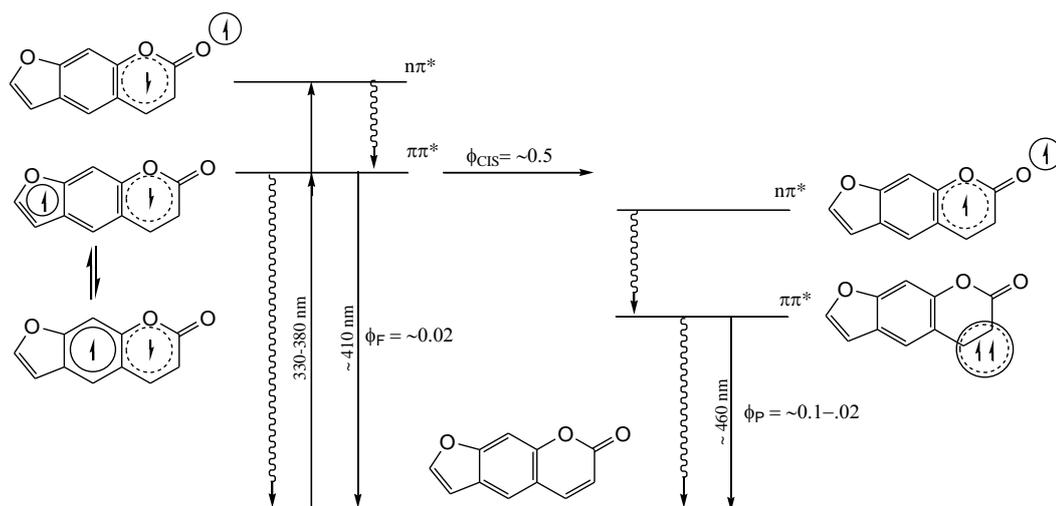


Figura 32 – Representação esquemática para os níveis de energia dos estados excitados de psoralenos e as suas respectivas configurações eletrônicas (adaptado de Song *et al.*, 1979).

Assim como no estado singlete, os grupos substituintes presentes sobre o sistema cumarínico terão papel fundamental sobre os processos de desativação do estado excitado triplete. Um estado excitado triplete de caráter n,π^* tenderá a sofrer preferencialmente processos de abstração de hidrogênio e/ou transferência de energia ou elétron, enquanto que os processos via estado triplete π,π^* , onde a excitação eletrônica se encontra localizada sobre o sistema aromático e olefínico conjugados, tenderão a efetuar também reações de cicloadição [2+2], junto com abstração de hidrogênio e/ou transferência de energia ou de elétron. (Song *et al.*, 1979)

2.3.3. Os Estados Excitados Singlete e Triplete de Psoralenos

A baixa emissão de fluorescência e o curto de tempo de vida (~ 400 ps a 77 K) sugerem que o estado excitado singlete de energia mais baixa dos psoralenos possui caráter π,π^* e não n,π^* , o qual é normalmente esperado para sistemas carbonilados. Assim, o cruzamento entre sistemas é facilitado devido à proximidade dos níveis de energia entre os estados excitados S_1 (π,π^*) e T_2 (n,π^*) e pelo fato de que esta é uma transição permitida. Após, cruzamento entre sistemas, o estado excitado triplete T_2 (n,π^*) decai por conversão interna ao triplete de energia mais baixa T_1 (π,π^*). Desta forma, este fato não só determina o quantitativo populacional e o tempo de vida das espécies excitadas singlete (π,π^*) e triplete π,π^* , como também a sua reatividade frente a bases nucleicas, por exemplo. [Turro 1991, Song *et al.*, 1979]

Bensasson et al. (1977) obtiveram valores elevados para o cruzamento entre sistemas $S_1 (\pi, \pi^*)$ para $T_2 (n, \pi^*)$, em água, para psoralenos como pode ser observado na Tabela 4.

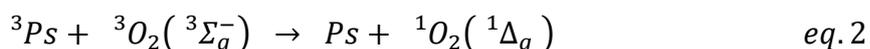
Tabela 4 – Valores de rendimento quântico de cruzamento entre sistemas para psoralenos.

| Rendimento quântico de cruzamento entre sistemas | | |
|--|---------|------|
| Furanocumarina | Benzeno | Água |
| Psoraleno | 0,034 | 0,45 |
| 8-MOP | 0,011 | 0,14 |
| Angelicina | 0,009 | 0,33 |

Fonte: Adaptado de Bensasson *et al.* 1977.

2.3.4. Geração de Oxigênio Singlete (fotossensibilização)

Segundo Song *et al.* (1979), os psoralenos em seu estado excitado triplete podem transferir de forma eficiente a sua energia triplete para outras moléculas e desta forma produzem agentes fotodinamicamente ativos, sendo que o melhor destes é, sabidamente, o oxigênio singlete (equação 2).



As primeiras provas da existência deste estado excitado do oxigênio, ou seja, do oxigênio singlete, datam de 1924, porém o seu estudo efetivo se deu somente em 1963, quando Khan e Kasha estudaram a luminescência produzida pela reação do hipoclorito de sódio com peróxido de hidrogênio. [Wefers 1987] A partir daí, Christopher Foote [Frimer 1985] estendeu o trabalho sobre a produção e reatividade dessa espécie ativa de oxigênio a partir de reações fotossensibilizadas.

No processo de produção de oxigênio singlete por fotossensibilização, a ação combinada de luz (radiação UV-visível para os psoraleno) e fotossensibilizador na presença de oxigênio em seu estado triplete fundamental (tabela 5) resultam na formação de oxigênio singlete. [Machado 2000]

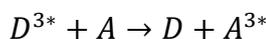
Tabela 5 – Espécies de oxigênio em seu estado fundamental triplete ($^3\Sigma_g^-$) e em seus estados excitados singlete ($^1\Delta_g$ e $^1\Sigma_g$), orbitais moleculares antiligantes e energias relativas ao estado fundamental.

| Espécie | Orbital molecular antiligante | Energia (kJ/mol) |
|----------------|--|------------------|
| $^3\Sigma_g^-$ | $(\uparrow)\pi_x(\uparrow)\pi_y$ | 0 |
| $^1\Delta_g$ | $(\uparrow\downarrow)\pi_x(\)\pi_y$ ou $(\)\pi_x(\uparrow\downarrow)\pi_y$ | 92,4 |
| $^1\Sigma_g$ | $(\uparrow\downarrow)\pi_x(\)\pi_y$ | 159,6 |

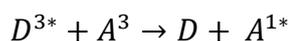
Fonte: Machado, A. E. H., *Quím. Nova*, 23, 237, 2000

Assim, no desenrolar do processo há a transferência de energia do estado excitado triplete do fotossensibilizador à molécula de oxigênio em seu estado fundamental, também triplete. Algumas condições devem ser observadas para que este mecanismo de formação seja possível, mas destacam-se entre elas, naturalmente, a capacidade de o fotossensibilizador empregado apresentar rendimento quântico de cruzamento entre sistemas com considerável eficiência, que seu tempo de vida triplete seja da ordem de microssegundos e que exista oxigênio no meio. [De Rosa et al. 2002]

No entanto não basta que as três condições acima sejam satisfeitas uma vez que, desde que o processo se baseia na transferência de energia, o estado excitado triplete do fotossensibilizador deve ter energia maior do que a diferença de energia existente entre os estados fundamental e excitado singlete do oxigênio, ou seja, maior do que 92,4 kJ/mol. Finalmente, para que o processo de transferência de energia possa ocorrer, é fundamental que a multiplicidade do processo seja mantida, ou seja, ela só será possível para processos do tipo:



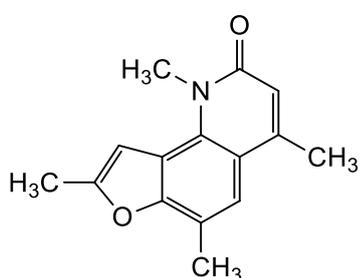
ou



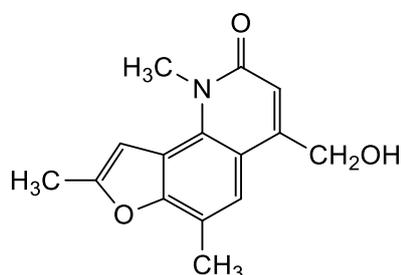
Este conjunto de fatos é que torna os psoralenos bons geradores de oxigênio singlete, principalmente o fato de que a energia de seu estado excitado triplete é da ordem de ~260 kJ/mol, logo, energia suficiente para a produção de oxigênio singlete. [Knox et al. 1985]

Canton et al. (2002) observaram um aumento da permeabilidade da membrana celular e das estruturas ligadas à mitocôndria, levando à morte celular, quando o tecido celular era submetido a PUVA. Observaram o mesmo comportamento com células tratadas com os fotoprodutos

gerados por irradiação com psoraleno *in vitro* e constataram que o processo depende da presença de oxigênio. Assim, o envolvimento de espécies reativas de oxigênio no início da PUVA, bem como a apoptose induzida, parecem relacionadas ao psoraleno (foto-oxidação). Marzano *et al.* (2005) fizeram experimentos com quinolinonas (figura 34) e constataram que estas possuíam um comportamento muito similar ao dos psoralenos, mas com reduzida lipofilicidade e reduzida interação com DNA na chamada fase escura, tendo observado também que, além de sua boa performance no processo da apoptose celular, apresentavam a vantagem de não produzirem lesões (*skin erythemas*) como as furanocumarinas.



1,4,6,8-tetrametilfuro[2,3-*h*]quinolin-2(1*H*)-ona



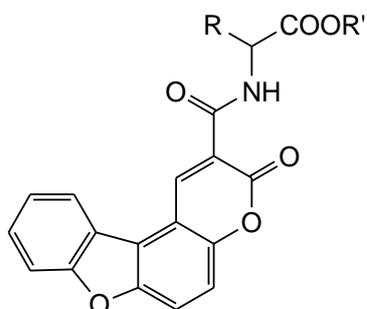
4-(hidroximetil)-1,6,8-trimetilfuro[2,3-*h*]quinolin-2(1*H*)-ona

Figura 33 – Estruturas químicas para quinolinonas.

2.3.5. Geração de Oxigênio Singlete por benzopsoralenos

Francisco *et al.* (2013) sintetizaram diversos benzopsoralenos (figuras 35), bem como análogos sulfurados e nitrogenados de benzopsoralenos (figura 36), e estudaram seus efeitos inibitórios sobre células tumorais humanas (inativação da P450). [Francisco *et al.* 2014] Neste caso, ensaios biológicos determinaram sua atividade *in vitro* sobre o crescimento de células tumorais. Estudos de acoplamento molecular (*docking*) verificaram a relação estrutura/reactividade em função dos grupos heme da CYP2A6 (o citocromo P450 2A6 está envolvido no metabolismo

de xenobióticos no corpo), enzima associada ao metabolismo de fármacos. Os resultados apontaram para a existência de interações destes análogos com os íons de ferro do cofator heme, indicando, desta forma, que estes compostos podiam agir como inibidores enzimáticos promissores.



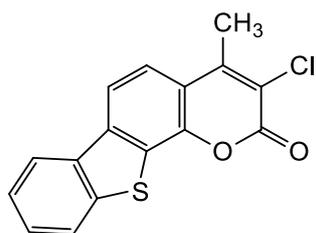
composto 1 $R=CH_2CH(CH_3)_2$
 $R'=CH_2CH_2$

etil 4-metil-2-(3-oxo-3*H*-benzofuro[3,2-*f*]chromene-2-carboxamido)pentanoato

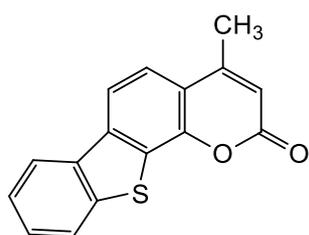
composto 2 $R=CH_3$
 $R'=CH_3$

metil 2-(3-oxo-3*H*-benzofuro[3,2-*f*]chromene-2-carboxamido)butanoato

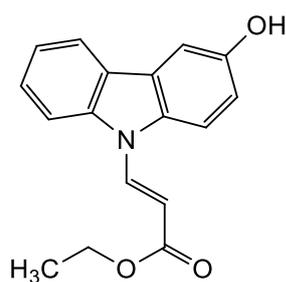
Figura 34 — Análogos de benzofurano cumarinas



3-cloro-4-metil-2*H*-benzo[4,5]tieno[3,2-*h*]cromen-2-ona



4-metil-2*H*-benzo[4,5]tieno[3,2-*h*]cromen-2-ona



(*E*)-etil 3-(3-hidroxi-9*H*-carbazol-9-il)acrilato

Figura 35 – Análogos sulfurados e nitrogenados de benzopsoralenos

2.4. Fotofísica dos benzopsoralenos

Em estudos realizados por Rodrigo (2003) foi encontrado valor de absorvidade molar para o benzopsoraleno Pso 1 ($\epsilon=2,46 \times 10^4 \text{ Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$) ligeiramente maior do que para o Pso 2 ($\epsilon=1,86 \times 10^4 \text{ Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$) (Figura 37), ou seja, uma pequena diferença entre os análogos benzo substituídos, e que são similares aos valores apresentados para as furanocumarinas, 8-MOP e Angelicina ($\epsilon=1,0-1,5 \times 10^4 \text{ Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$). [Bensasson *et al.* 1983, Marques *et al.* 2002]

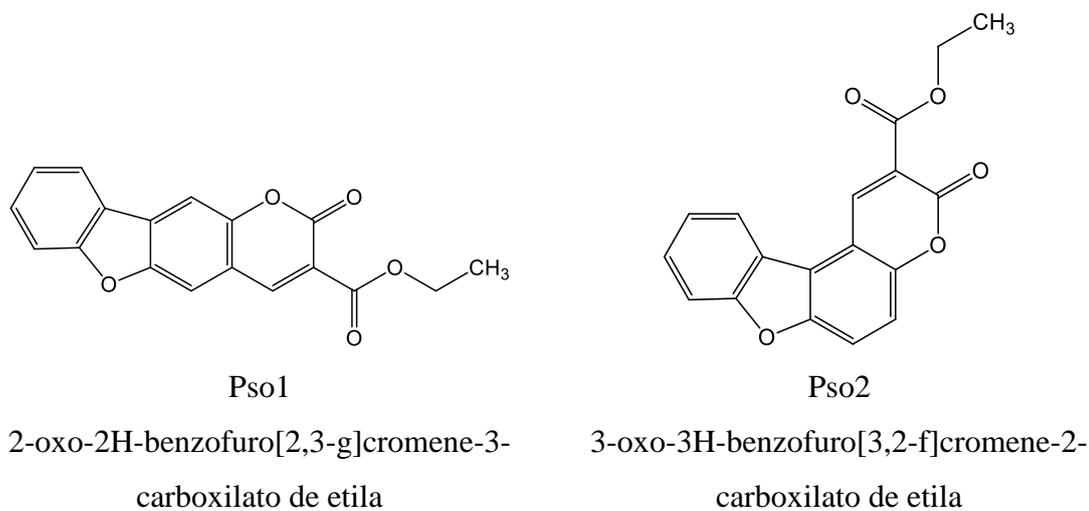


Figura 36 – Estruturas químicas para Pso 1 e Pso 2.

A magnitude do coeficiente de absorvidade molar para a transição $S_0 \rightarrow S_1$ tanto para Pso 1 quanto para Pso 2, cujos espectros de absorção vão mostrados na figura 38, sugere se tratar de uma transição π, π^* . [Lakowicz 1999, Gilbert 1991, Turro 1991]

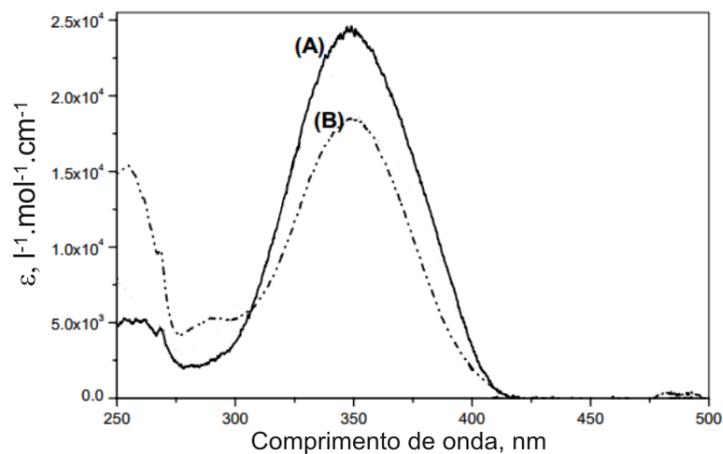


Figura 37 - Espectro de absorção em metanol: Pso1 (A) e Pso2 (B).

Na tabela 6 e 7 são apresentados os dados fotofísicos e espectroscópicos obtidos experimentalmente para Pso1 e Pso 2. [Rodrigo 2003]

Tabela 6 – Parâmetros fotofísicos e espectroscópicos: Comprimentos de onda máximos de absorção e emissão e rendimentos quânticos de fluorescência para Pso 1 e Pso 2.

| Solvente | Pso1 | | | Pso2 | | |
|-----------------------|------------------------------------|-----------------------------------|----------|------------------------------------|-----------------------------------|----------|
| | $\lambda_{\text{max,abs}}$ (nm) | $\lambda_{\text{max,em}}$ (nm) | Φ_F | $\lambda_{\text{max,abs}}$ (nm) | $\lambda_{\text{max,em}}$ (nm) | Φ_F |
| Cicloexano | 346 | 430 | 0,013 | 350 | 447 | 0,005 |
| Clorofórmio | 354 | 444 | 0,061 | 354 | 457 | 0,037 |
| Acetato de etila | 344 | 436 | 0,013 | 344 | 454 | 0,009 |
| Tetraidrofurano | 344 | 441 | 0,012 | 345 | 450 | 0,008 |
| Diclorometano | 348 | 437 | 0,063 | 353 | 457 | 0,019 |
| 1-Octanol | 349 | 438 | 0,034 | 355 | 463 | 0,010 |
| Sulfóxido de dimetila | 351 | 445 | 0,007 | 344 | 476 | 0,003 |
| Dimetilformamida | 350 | 435 | 0,057 | 349 | 465 | 0,009 |
| Etilenoglicol | 347 | 447 | 0,056 | 351 | 492 | 0,012 |
| Etanol | 347 | 443 | 0,053 | 354 | 476 | 0,037 |
| SDS | 361 | 444 | 0,049 | 354 | 494 | 0,054 |
| Acetonitrila | 347 | 441 | 0,042 | 345 | 471 | 0,027 |
| Metanol | 347 | 447 | 0,044 | 347 | 488 | 0,038 |
| Água | 341 | 459 | 0,011 | 355 | 511 | 0,010 |

Fonte: adaptado da Tese de doutorado Rodrigo De Paula (2003)

Tabela 7 – Dados fotofísicos para o estado excitado singlete de Pso 1 e Pso 2: tempo de vida experimental (τ_{exp}), radiativo (τ_F) e natural (τ_e^0), e as constantes de velocidade radiativa (k_f), não-radiativa (k_{nr}) e natural (k_e^0).

| Parâmetro | Solvente | | | | | |
|-----------------------------|-------------|-------|--------------|-------|-------|-------|
| | Clorofórmio | | Acetonitrila | | SDS | |
| | Pso 1 | Pso 2 | Pso 1 | Pso 2 | Pso 1 | Pso 2 |
| τ_{exp}, ns | 0,392 | 0,787 | 0,379 | 0,806 | 0,771 | 2,125 |
| τ_F, ns | 6,41 | 21,27 | 9,01 | 29,70 | 15,63 | 39,35 |
| τ_e^0, ns | 2,51 | 3,52 | 3,63 | 2,69 | 2,79 | 3,19 |
| $k_f \times 10^{-8} s^{-1}$ | 1,56 | 0,47 | 1,11 | 0,34 | 0,64 | 0,25 |

| | | | | | | |
|--------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| $k_{nr} \times 10^{-8} s^{-1}$ | 23,95 | 12,24 | 25,28 | 12,07 | 12,33 | 4,45 |
| k_n/k_f | 15,35 | 26,04 | 22,77 | 35,50 | 19,27 | 17,80 |
| $k_e^0 \times 10^{-8} s^{-1}$ | 3,98 | 2,84 | 2,75 | 3,71 | 3,59 | 3,13 |

Fonte: adaptado da Tese de doutorado Rodrigo De Paula (2003)

A presença, a posição e a característica eletrônica de grupos substituintes, assim como o tipo de solvente empregado, podem levar à aproximação, ou mesmo à inversão, das características eletrônicas dos estados excitados singlete em sistemas cumarínicos, ou seja, S1 ($n\pi^*$) / S2 ($\pi\pi^*$) para S1 ($\pi\pi^*$) / S2 ($n\pi^*$). [Seixas de Melo *et al.* 1994]

Considerando que os benzopsoralenos são análogos às cumarinas, este mesmo comportamento deve ser esperado no que diz respeito à sua estrutura eletrônica central (esqueleto cumarínico) e, desta forma, também será favorecida a aproximação dos estados eletrônicos S₁ e S₂ ou mesmo a sua inversão.

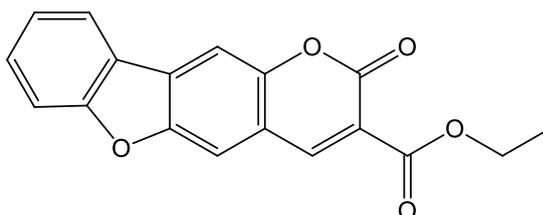
Os valores relativamente baixos para o rendimento quântico de fluorescência nos solventes estudados estão de acordo com os rendimentos quânticos observados para outros psoralenos e derivados descritos na literatura [Machado *et al.* 1996, Paik *et al.* 1996, Sousa & Melo 1996] e, desta forma, foram sugeridos dois caminhos possíveis para a desativação do estado excitado S₁: por relaxamento térmico (conversão interna) ou por cruzamento entre sistemas.

Machado *et al.* (2001) observaram, para ambos benzopsoralenos, um elevado rendimento quântico de geração de oxigênio singlete, $\Phi_{\Delta}=0,97\pm0,06$ para Pso 1 e $\Phi_{\Delta}=0,94\pm0,06$ para Pso 2, o que foi atribuído à alta população do estado excitado tripleto, consequência de um processo eficiente de cruzamento entre sistemas. [Machado *et al.* 2001] Segundo os autores, o estado T₁ responsável pela geração de oxigênio singlete é um estado excitado cetônico $\pi\pi^*$, o qual é populado por conversão interna para um estado T₂ $n\pi^*$, similarmente ao que ocorre com o composto 1-perinaftenona (fenalenona), normalmente empregado como padrão na determinação do rendimento quântico de formação de oxigênio singlete. [Schmidt *et al.* 1994] O tempo de vida para o estado excitado tripleto de Pso 1 ($\tau=37\pm3 \mu s$) e Pso 2 ($\tau=22\pm1 \mu s$) pode ser considerado como sendo um fator importante para os valores de rendimento quântico de geração de oxigênio singlete observados, uma vez que é sabido que compostos carbonilados com estado excitado tripleto com característica π,π^* e com tempo de vida longo favorecem a formação de oxigênio singlete, por transferência de energia, com alta eficiência. [Darmanyan & Foote 1993, Redmonde & Braslavsky 1988, Schmidt *et al.* 1994, Oliveros *et al.* 1991, Nau & Scaiano 1996, Machado *et al.* 2001, Netto-Ferreira *et al.* 2008 b, de Lucas *et al.* 2009, Netto-Ferreira *et al.* 2009]

Os valores baixos obtidos para o rendimento quântico de fluorescência para o Pso 1 e Pso 2, em alguns casos equivalentes para um mesmo solvente, evidenciaram que esses dois psoralenos possuem comportamento fotofísico bastante similar, com ambos apresentando rendimentos quânticos de geração de oxigênio singlete muito próximos. É provável que isso decorra de grandes similaridades nas suas estruturas eletrônicas, o que faz, por exemplo, que para ambas as espécies a rota preferencial de desativação do estado S_1 seja através de cruzamento entre sistemas. Isso fica bastante evidente ao se analisar a tabela 6 e verificar os baixos valores apresentados para os rendimentos quânticos de fluorescência. [Machado et al. 2001]

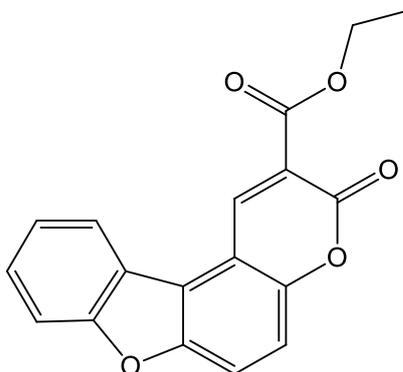
3. OBJETIVO

Este trabalho visa obter informações a respeito dos aspectos cinéticos e espectroscópicos do comportamento do estado excitado triplete de análogos de psoralenos 3-etoxicarbonil-2-H-benzofuro[2,3-e]-1-benzopiran-2-ona (Pso 1) e 3-etoxicarbonil-2-H-benzofuro[3,2-d]-1-benzopiran-2-ona (Pso 2).



Molecular Weight: 308,28

3-etoxicarbonil-2-H-benzofuro[2,3-e]-1-benzopiran-2-ona (Pso 1)



Molecular Weight: 308,28

3-etoxicarbonil-2-H-benzofuro[3,2-d]-1-benzopiran-2-ona (Pso 2)

3.1 Objetivos específicos

- Determinar as características dos estados excitados para estes benzopsoralenos.
- Obter as constantes de velocidade de abstração de hidrogênio e de transferência de elétron para Pso 1 e Pso 2;
- Caracterizar os intermediários formados nestes dois processos:
 - radicais cetila e fenoxila;

- ânions radicais.

4. Materiais e Métodos

4.1. Equipamentos

Para a realização dos diversos experimentos foram utilizados os seguintes equipamentos:

- Espectrofotômetro Varian Cary 3E;
- Espectrômetro de Ressonância Magnética Nuclear *BRUKER* de 400 MHz;
- Sistema Luzchem modelo mLFP 112 com suporte para células de quartzo de 10 x 10 mm;
- Laser Nd/YAG da Quantel, utilizando o terceiro harmônico ($\lambda = 355\text{nm}$, pulso de 10 ns, ~ 40 mJ/pulso), controlado por computador Dell série 4700 utilizando software Labview 4.1 da National Instruments;
- Osciloscópio Tektronix modelo TDS 2012 com capacidade para fazer aquisições de 15.000 pontos, coletados a cada dois nanossegundos;
- Cella de quartzo estática 10 mm x 10 mm.

4.2. Reagentes

- Solventes: Acetonitrila, utilizada como recebida da TEDIA, 2-propanol, benzeno e metanol, todos grau espectroscópico, utilizados como recebidos da Aldrich;
- Reagentes: Trietilamina, 1,4-diazabicyclo(2.2.2)octano (DABCO), fenol, 4-hidroxifenol (hidroquinona), 3-hidroxifenol (resorcinol), 4-metoxifenol, 4-fluorfenol, 3-fluorfenol, 4-cianofenol, 4-*terc*-butilfenol, 4-fenilfenol, 3-clorofenol, 4-metilfenol (*para*-cresol), 3-metilfenol (*meta*-cresol), 1,4-cicloexadieno e Metil viologênio, todos usados como recebido da Aldrich;
- Psoralenos: Os análogos de psoralenos foram gentilmente fornecidos pelo Professor Dr. Antonio Eduardo da Hora Machado do Instituto de Química da Universidade Federal de Uberlândia. Estrutura e pureza foram determinadas por Espectrometria de ressonância magnética nuclear de próton e de carbono 13.

apenas com a luz de análise após ser transmitida pela solução. Esta então é encaminhada ao conjunto fotomultiplicadora/osciloscópio de resposta rápida.

Apesar da primeira aplicação da fotólise por pulso de laser datar de 1966 [Lindqvist 1966], a base do método permanece a mesma, podendo-se identificar, em qualquer sistema, quatro tipos de componentes: a fonte de excitação utilizada para gerar as espécies transientes (laser pulsado); o feixe de análise (uma lâmpada de xenônio, pulsada ou não); o sistema de detecção (monocromador e fotomultiplicadora para absorção de transientes) ou conjunto de diodos (para emissão de estados excitados singlete ou triplete) e o sistema de aquisição (digitalizador de transientes ou osciloscópio de armazenamento) e processamento.

A Figura 40 mostra o esquema de blocos básico de um sistema de fotólise por pulso de laser em modo de transmissão, enquanto que a Figura 41 mostra a foto de um equipamento similar ao utilizado no presente trabalho. Neste caso, o sistema de lentes e espelhos (ou prismas) dá lugar a fibra ótica, o que permitiu uma miniaturização considerável do sistema.

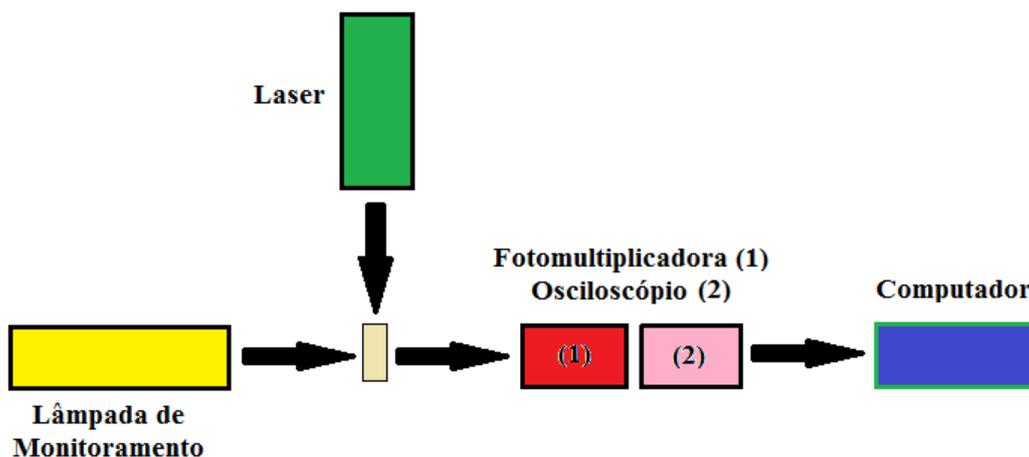


Figura 39 – Esquema de blocos básicos de um sistema de fotólise por pulso de laser



Figura 40 – Foto de um equipamento similar ao utilizado no presente trabalho

A análise é feita considerando que a resposta do sistema fotomultiplicadora/osciloscópio é proporcional à quantidade de luz transmitida. Desta forma, aplicando-se a equação de Lambert-Beer (equação 3), pode ser feita a determinação da absorvância em função do tempo em um determinado comprimento de onda.

$$A = -\log\left(\frac{I}{I_0}\right) \quad \text{Eq. 3}$$

Assim, considerando que I_0 é proporcional a V_0 e este, por sua vez, é proporcional a 100% da luz transmitida, A pode ser obtido pelo produto da corrente obtida pela fotomultiplicadora (i) e da resistência de entrada do osciloscópio (R). I é proporcional a $V_0 - \Delta V$, onde ΔV é a variação do potencial devido à luz absorvida pelo transiente em um dado intervalo de tempo.

Desta forma podemos reescrever a equação de Lambert-Beer (Equação 4):

$$A = -\log\left(\frac{V_0 - \Delta V}{V_0}\right) = \frac{i \cdot R - \Delta V}{i \cdot R} \quad \text{Eq. 4}$$

Na figura 42 é ilustrada a resposta, que corresponde ao decaimento de um transiente obtido pela técnica de FPL.

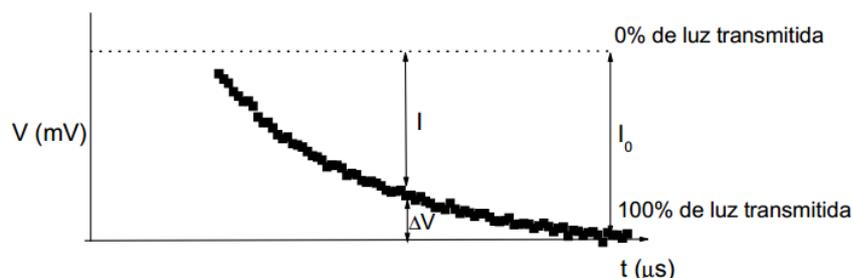


Figura 41 - Ilustração representativa do sinal registrado por osciloscópio proveniente do decaimento de um transiente a um dado comprimento de onda.

4.3.2. Procedimento Experimental na Fotólise por Pulso de Laser

A aquisição, processamento, bem como a frequência do pulso de laser e os obturadores são controlados pelo computador através do programa que realiza vários disparos com o laser sendo obtida assim uma média dos sinais a fim de minimizar o ruído. O número de disparos, para cada análise, é dependente da intensidade do sinal obtido e o sistema computadorizado fornece o gráfico de decaimento do sinal do transiente, que é obtido pela variação da densidade ótica em função do tempo. Com este decaimento pode-se obter a ordem de reação, a constante de velocidade, o tempo de vida e em paralelo a este decaimento o espectro de absorção do transiente (em intervalos de tempo pré-determinados).

Para os experimentos de supressão foram utilizadas soluções estoque dos benzopsoralenos de concentração $1,6 \times 10^{-3} \text{ molL}^{-1}$ e dos supressores na faixa de $2,0 \times 10^{-2} \text{ molL}^{-1}$ (*para*-cianofenol) a $7,3 \times 10^{-3} \text{ molL}^{-1}$ (hidroquinona). Desta forma apenas é necessária a adição de pequenas quantidades da solução estoque (μL) diretamente à célula de quartzo (3 mL) para que fosse obtida uma concentração.

A interpretação gráfica da relação entre a constante de velocidade de decaimento do estado excitado triplete e a concentração do supressor, a cada adição, possibilitam a confecção do gráfico de Stern-Volmer e, com isso, a determinação das respectivas constantes de velocidade de supressão, segunda a equação 5.

$$k_{obs} = k_0 + k_q[Q] \quad \text{Eq 5}$$

Onde: k_{obs} é a velocidade observada a uma determinada concentração de supressor;

k_0 é a constante de decaimento na ausência de supressor;

k_q é a constante de velocidade de supressão para um dado supressor;

$[Q]$ é a concentração do supressor.

As constantes de velocidade e os tempos de vida dos estados excitados na presença dos diferentes tipos de supressor permitem estimar as características do estado excitado triplete (n, π^* ou π, π^*). Para informações sobre a energia dos estados excitados triplete é necessário que se use experimentos de supressão envolvendo processos de transferência de energia.

5. Resultados e Discussão

5.1. Pso 1

A fotólise por pulso de laser ($\lambda_{exc} = 355$ nm) de uma solução de Pso 1 em acetonitrila levou à formação de um transiente com máximo de absorção a 510 nm (Figura 43). O decaimento para este transiente apresentou uma cinética de primeira ordem, com a contribuição de um decaimento de 2ª ordem, apresentando tempo de vida de 38 ± 3 μ s (Figura 44). Esta contribuição do decaimento de 2ª ordem em cetonas aromáticas triplete está normalmente associada a processos de desativação por aniquilação triplete-triplete [Gilbert 1991, Turro 2009].

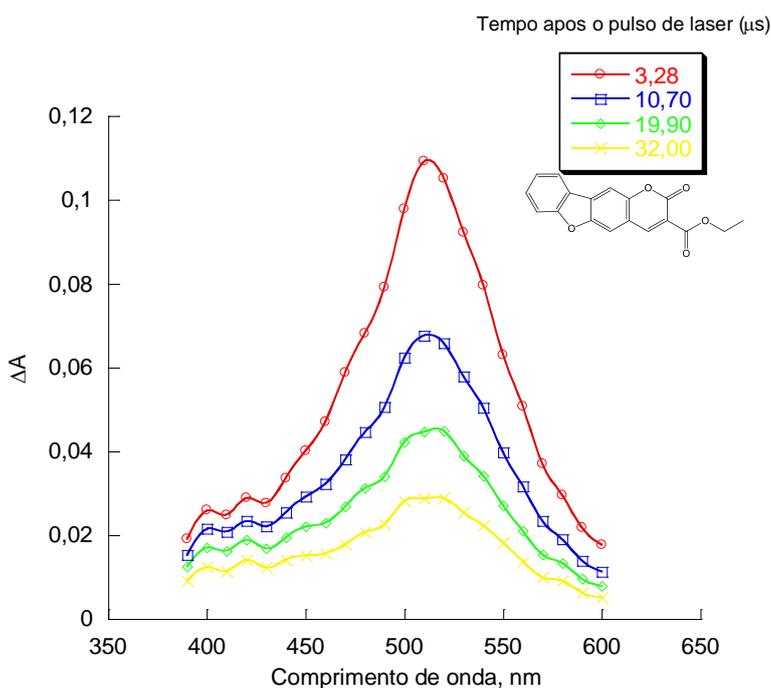


Figura 42 - Espectros de absorção para o transiente gerado na excitação de Pso 1 ($\lambda_{exc}=355$ nm), em acetonitrila.

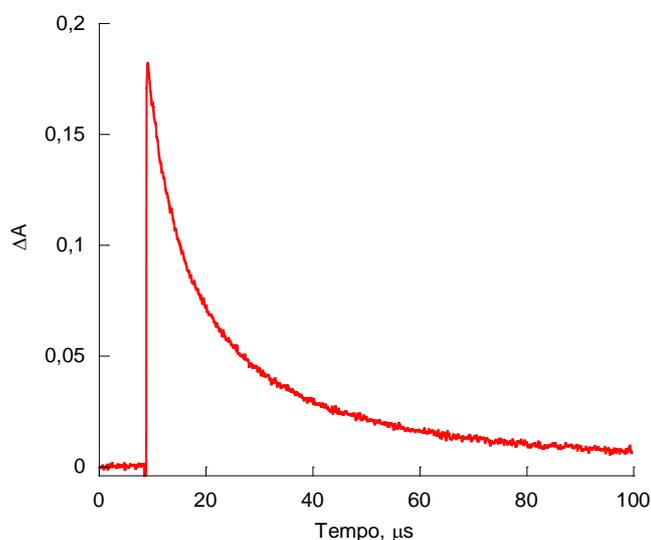


Figura 43 – Decaimento do transiente gerado na excitação ($\lambda_{exc}=355$ nm) de Pso 1 e monitorado a 510 nm, em acetonitrila.

Observou-se um deslocamento para o vermelho no valor máximo de absorção no espectro do transiente (T-T) quando comparado ao valor apresentado pela literatura ($\lambda_{max} = 470$ nm), em clorofórmio [Machado *et al.* 2001], o que foi atribuído à diferença de polaridade entre esses solventes utilizados. A confirmação deste transiente como sendo referente ao estado excitado tripleto de Pso 1 foi baseada em experimentos de supressão com β -caroteno ($ET = 19,0$ kcalmol⁻¹) (figura 44), um polieno com rendimento quântico de cruzamento entre sistemas igual a zero. Assim, a formação de seu estado excitado tripleto só pode ser alcançada através da transferência de energia por parte de um doador no estado excitado tripleto. [Kumar *et al.* 1983]

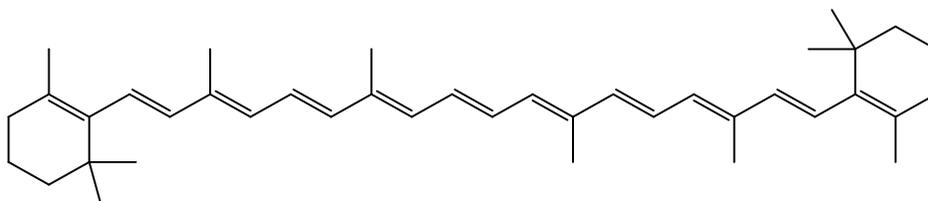


Figura 44 – Representação da molécula do β -caroteno

Assim, quando Pso 1 foi irradiado na presença (excesso) de β -caroteno em solução de acetonitrila foi observado o aparecimento de um novo máximo de absorção ($\lambda_{\text{max}}=520$ nm), que indicou a formação do triplete oriundo deste polieno, confirmando, assim, se tratar da transferência de energia proveniente do estado excitado triplete de Pso1 (Figura 46). [Kumar *et al.* 1983, Murov 1993]

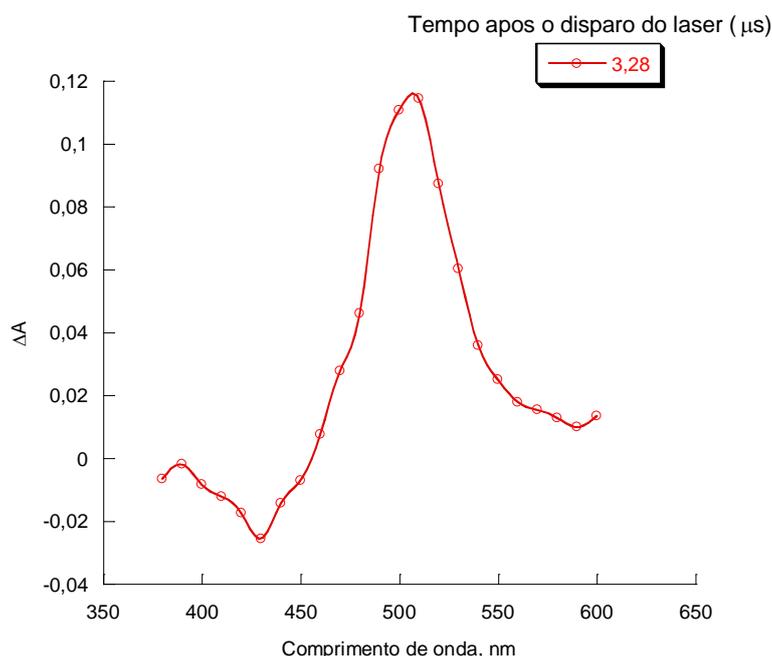


Figura 45 - Espectro de absorção para o transiente gerado na excitação ($\lambda_{\text{exc}}=355$ nm) de Pso 1 com excesso de β -caroteno em acetonitrila.

O espectro de absorção obtido para o transiente de Pso 1 na presença de 2-propanol revelou uma nova espécie com absorções máximas em 470 e 530 nm, com tempo de vida de $58,9 \pm 2,9$ μs . Este espectro foi similar ao obtido quando Pso 1 foi fotolisado em presença de 1,4-cicloexadieno ($3,67 \times 10^{-3} \text{ molL}^{-1}$), que é um doador de hidrogênio eficiente (figura 47), mas não foi possível a obtenção das constantes de velocidade de supressão por 2-propanol e por 1,4-cicloexadieno devido à degradação da amostra o que exigiria a utilização de uma célula de fluxo não disponível durante o desenvolvimento deste trabalho e como foi utilizado por Scaiano & Encinas em 1981.

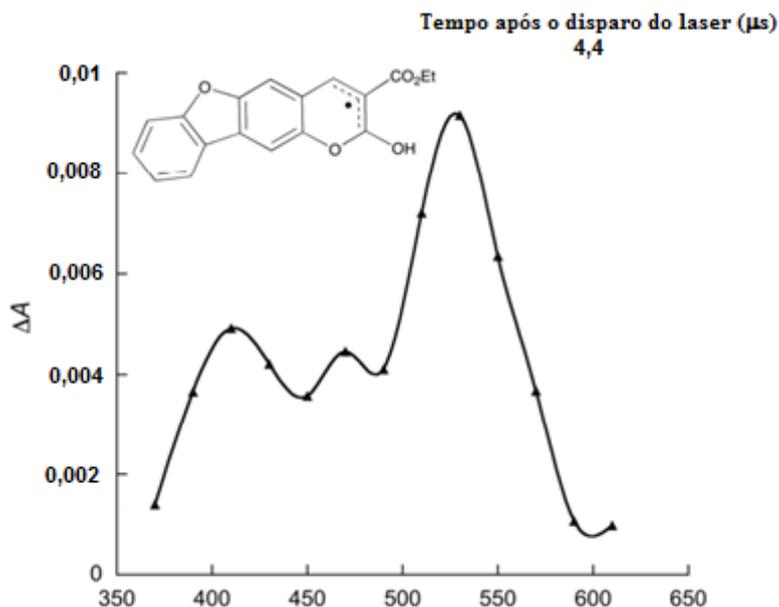


Figura 46 - Espectro de absorção para o transiente gerado na excitação ($\lambda_{exc}=355$ nm) de Pso 1 na presença de $3,67 \times 10^{-3} \text{ molL}^{-1}$ de 1,4-cicloexadieno em acetonitrila.

Este novo transiente foi atribuído ao radical cetila derivado de Pso 1, o que foi confirmado pela fotólise deste psoraleno em presença de 1,4-cicloexadieno ($3,67 \times 10^{-3} \text{ molL}^{-1}$) e metil viologênio ($1,00 \times 10^{-2} \text{ molL}^{-1}$), que é um excelente acceptor de elétron. Neste caso observou-se a formação de um transiente com bandas de absorção em 398 e 603 nm atribuído ao cátion radical do metil viologênio, proveniente da transferência de elétron do radical cetila derivado de Pso 1, conforme mostrado nas figuras 48 e 49. [Scaiano 1982, de Lucas & Netto-Ferreira 1998, de Lucas *et al.* 2014 a, de Lucas *et al.* 2014 b]

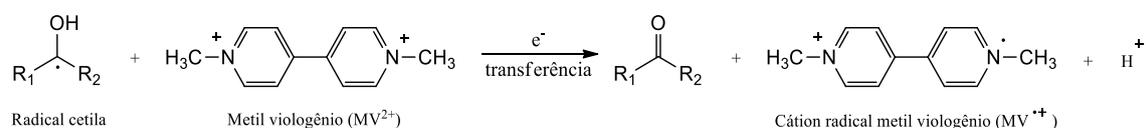


Figura 47 – representação da equação de transferência de elétron de um radical cetila para o metil viologênio.

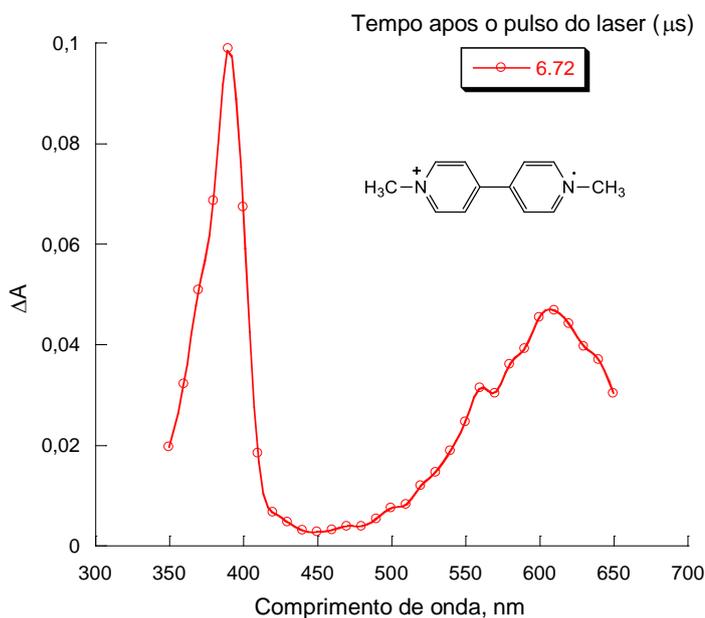


Figura 48 - Espectro de absorção para o transiente gerado na excitação de Pso 1 a 355 nm na presença de $3,67 \times 10^{-3} \text{ molL}^{-1}$ de 1,4-cicloexadieno e $1,00 \times 10^{-2} \text{ molL}^{-1}$ de metil viologênio.

Experimentos realizados com metil viologênio, sem a presença de um doador de hidrogênio, também levaram à formação de cátion radical do metil viologênio (Figura 50), neste caso obtido pela transferência de elétron diretamente do estado excitado triplete de Pso 1 (absorção em 510 nm), demonstrando assim a capacidade de envolvimento deste triplete em se envolver em processos de transferência de elétron. [Wood & Johnston 1997, 2000] Um gráfico de Stern-Volmer no qual as constantes de velocidade observadas experimentalmente (k_{obs}) estão relacionadas à constante de velocidade de supressão segundo a equação 5 [Stern & Volmer 1919] resultou na obtenção de uma constante de velocidade de supressão $k_q = (7,50 \pm 0,09) \times 10^9 \text{ Lmol}^{-1}\text{s}^{-1}$, o que demonstra a alta eficiência deste processo (figura 51).

É interessante assinalar que em ambos os experimentos envolvendo metil viologênio, tanto na presença quanto na ausência de um doador de hidrogênio, pôde-se perceber visualmente a sua formação pelo desenvolvimento de uma coloração azul intensa da solução, conforme é mostrado no *inset* da Figura 50.

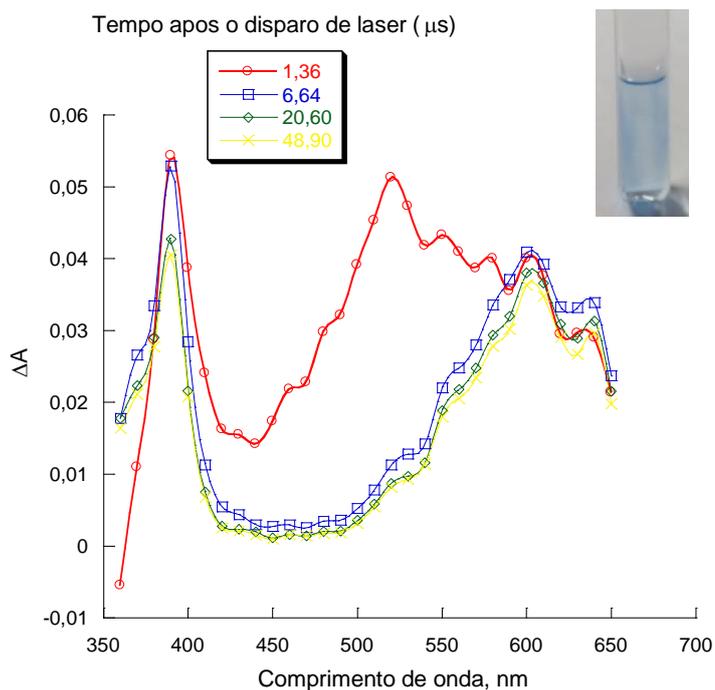


Figura 49 - Espectros de absorção para o transiente gerado na excitação de Pso 1 a 355 nm na presença de $2,40 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ de metil viologênio. *Inset*: fotografia da ampola com coloração azul proveniente do cátion radical do metil viologênio.

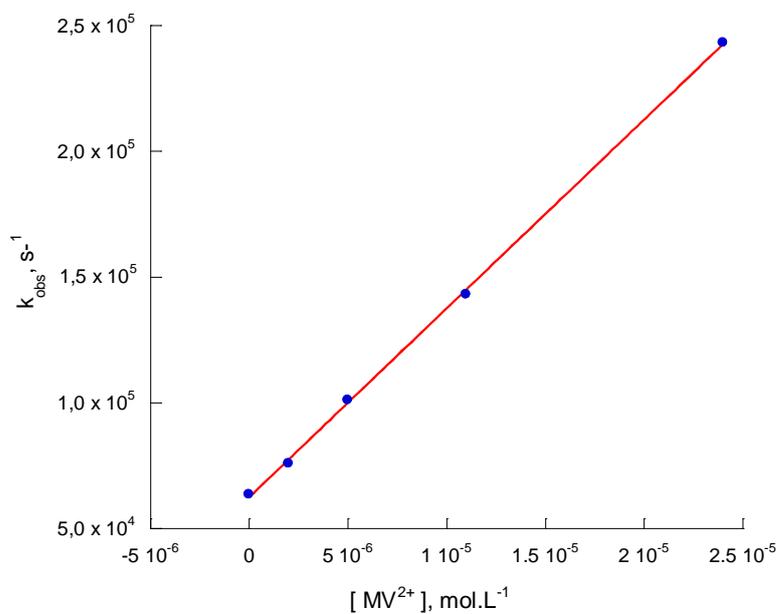


Figura 50 – Gráfico de Stern-Volmer para a supressão do estado excitado tripleto de Pso 1 por metil viologênio, em acetonitrila.

Também foram realizados diversos experimentos de supressão com espécies normalmente empregadas para a supressão do estado excitado triplete e, em todos os casos, obteve-se gráficos lineares empregando-se a equação 5, a partir dos quais foram obtidas as constantes de velocidade de supressão mostradas a seguir nesta tese.

Experimentos de supressão com espécies doadores de elétron, tais como trietilamina e DABCO (figura 52), em acetonitrila, ainda seguindo a equação de Stern-Volmer, resultaram na obtenção das constantes de velocidade de supressão do estado excitado triplete de Pso1 por estes doadores, as quais estão apresentadas na tabela 8, enquanto que as figuras 53 e 54 mostram os gráficos de Stern-Volmer que permitiram determiná-las. Ambos os supressores apresentaram a formação de um novo transiente com absorção máxima em 420 nm, como pode ser visto na figura 55, que mostra o espectro obtido quando da supressão por DABCO do transiente gerado na excitação de Pso 1, o qual pode ser associado ao seu ânion radical, segundo a proposta mecanística apresentada na figura 52. A figura 56 apresenta a cinética de formação deste transiente monitorado a 420 nm, em uma escala de tempo de 250 ns.

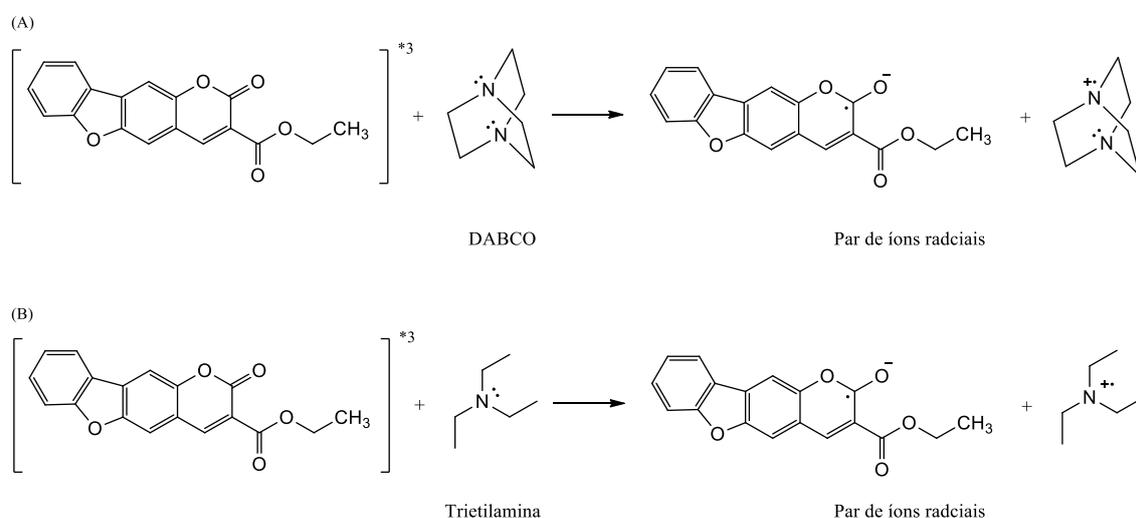


Figura 51 – Representação da reação de transferência de elétron de DABCO (A) e Trietilamina (B) para o estado excitado triplete de Pso 1.

Tabela 8 – Constantes de velocidade de 2^a. ordem obtidas para a supressão do triplete de Pso 1 pelos doadores de elétron Trietilamina e DABCO.

| Supressor | k_q (Lmol ⁻¹ s ⁻¹) | R |
|--------------|---|---------|
| Trietilamina | $(8,07 \pm 0,09) \times 10^9$ | 0,99780 |
| DABCO | $(6,17 \pm 0,31) \times 10^8$ | 0,99558 |

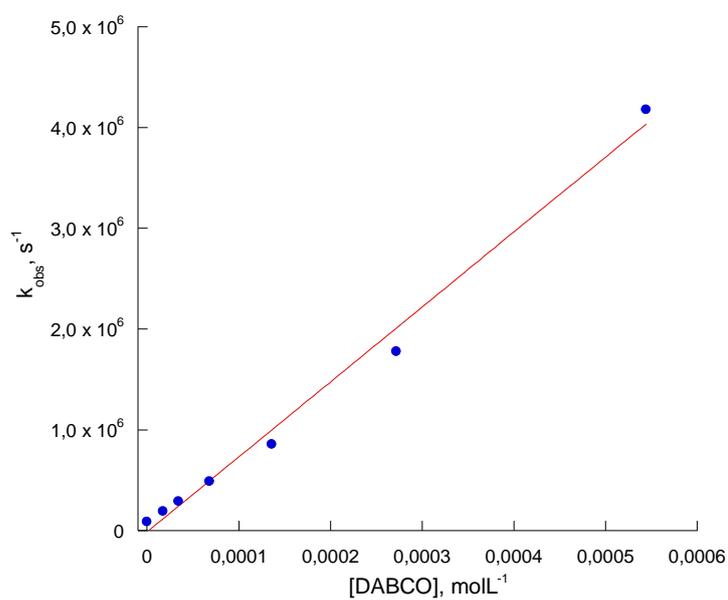


Figura 52 – Gráfico de Stern-Volmer para a supressão do estado excitado triplete de Pso 1 por DABCO, em acetonitrila.

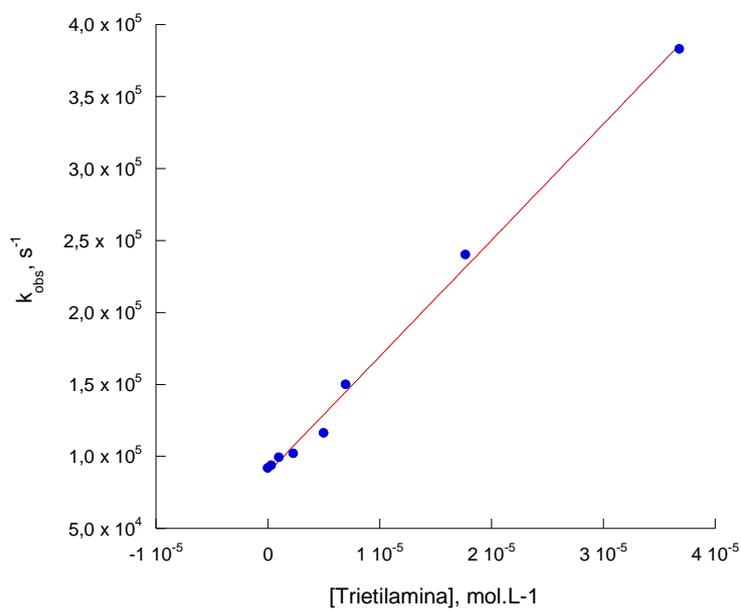


Figura 53 – Gráfico de Stern-Volmer para a supressão do estado excitado triplete de Pso 1 por Trietilamina, em acetonitrila.

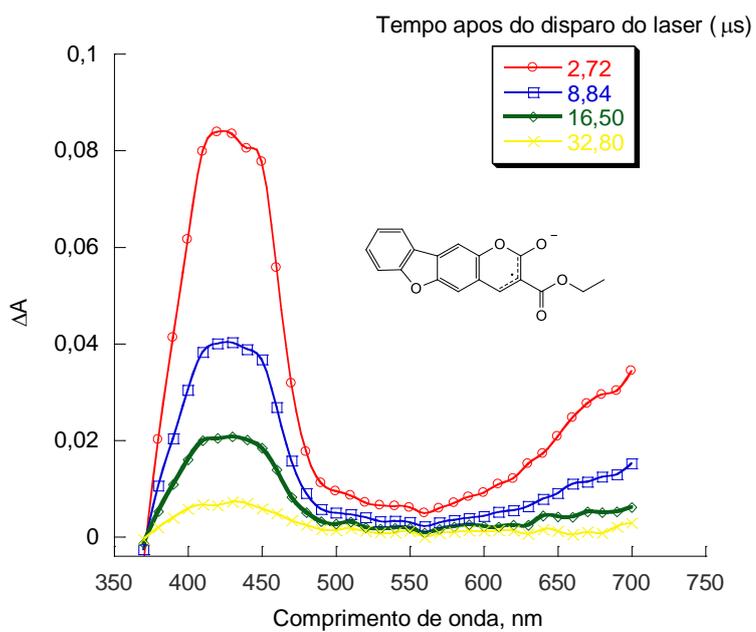


Figura 54 - Espectros de absorção para o transiente gerado na excitação de Pso 1 a 355 nm na presença de $5,44 \times 10^{-4} \text{ molL}^{-1}$ de DABCO, em acetonitrila.

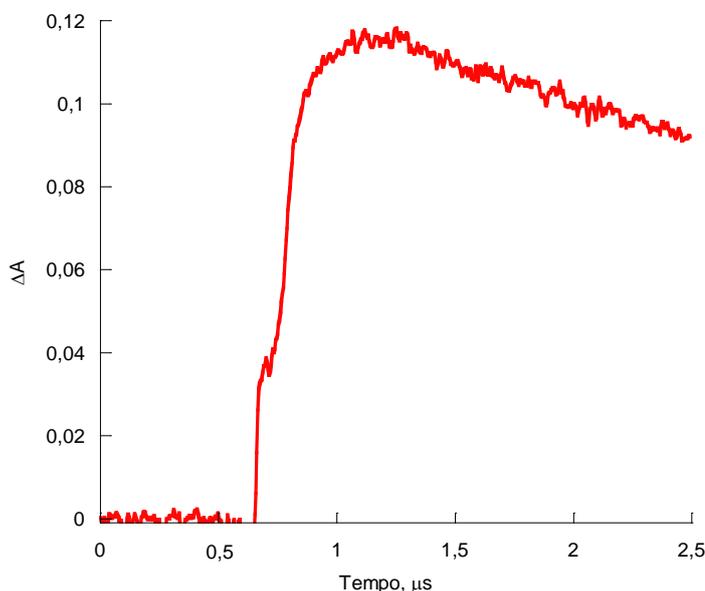


Figura 55 – Traço cinético para a formação do ânion radical de Pso 1 gerado na presença de DABCO, em acetonitrila, monitorado a 420 nm ($\lambda_{exc}=355$ nm). Escala de tempo de 250 ns.

Na fotólise de Pso 1 na presença de fenol e seus derivados contendo substituintes polares observou-se a formação de uma nova espécie com absorção a 400 nm e tempo de vida 50 μ s, que pode ser atribuído ao radicais fenoxila. As absorções na região de 510 nm e 550 nm podem ser atribuídas ao estado excitado triplete e ao radical cetila respectivamente. A figura 57 apresenta o mecanismo proposto para abstração de hidrogênio assistida por transferência de elétron para fenol e seus derivados. [Das *et al.* 1981, Shukla *et al.* 1991]

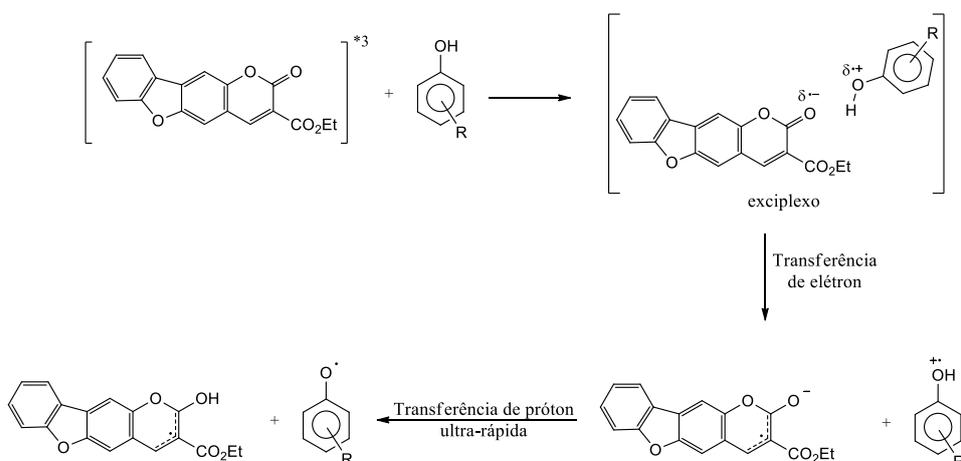


Figura 56 – Mecanismo proposto para a reação de abstração de hidrogênio envolvendo o estado excitado triplete de Pso 1 na presença de um derivado fenólico.

Para este fenóis foram obtidas as constantes de velocidade de supressão, que variaram de $(1,32 \pm 0,40) \times 10^6 \text{ Lmol}^{-1}\text{s}^{-1}$ para 4-cianofenol a $(1,14 \pm 0,02) \times 10^9 \text{ Lmol}^{-1}\text{s}^{-1}$ para 4-hidroxifenol, como mostrado na tabela 9.

As figuras 58-73 apresentam os espectros de absorção para os transientes gerados no processo de abstração de hidrogênio fenólico pelo estado excitado triplete de Pso 1 e seus respectivos gráficos de Stern-Vlomer. Para os fenóis 4-metilfenol, 4-fluorfenol, 3-clorofenol e fenol, não foi possível a observação dos radicais fenoxila correspondentes, tendo sido feita somente determinação das constantes de velocidade de supressão (figuras 73 a 76).

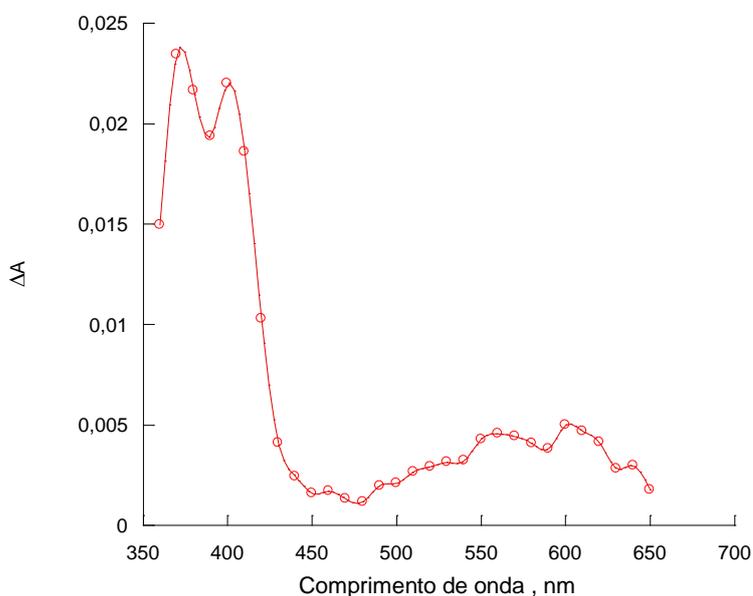


Figura 58 – Espectro de absorção para os transientes gerados de abstração de hidrogênio fenólico (4-hidroxifenol) pelo estado excitado triplete de Pso 1, em acetonitrila, registrado 7,8 μs após o pulso do laser.

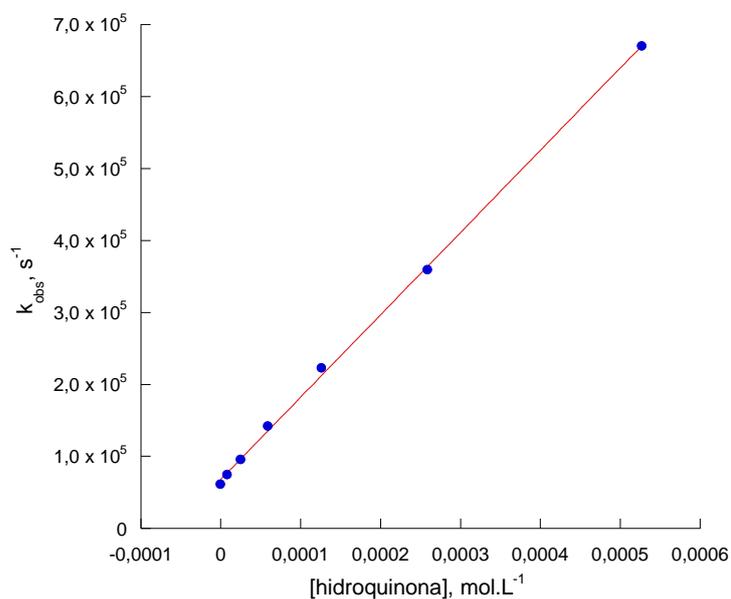


Figura 58 – Gráfico de Stern-Volmer para a supressão do estado excitado triplete de Pso 1 por 4-hidroxi-fenol, em acetonitrila.

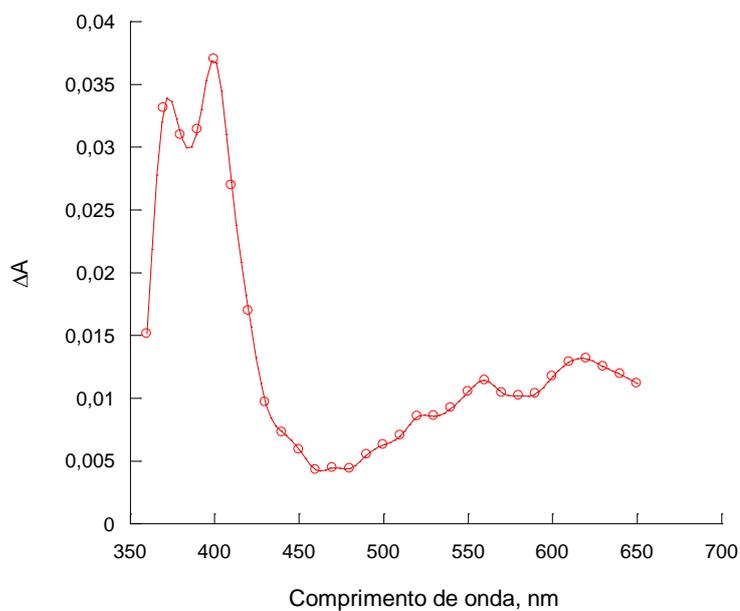


Figura 59 – Espectro de absorção para os transientes gerados no processo de abstração de hidrogênio fenólico (4-metoxifenol) pelo estado excitado triplete de Pso 1, em acetonitrila, registrado a 2,4 μs após o pulso do laser.

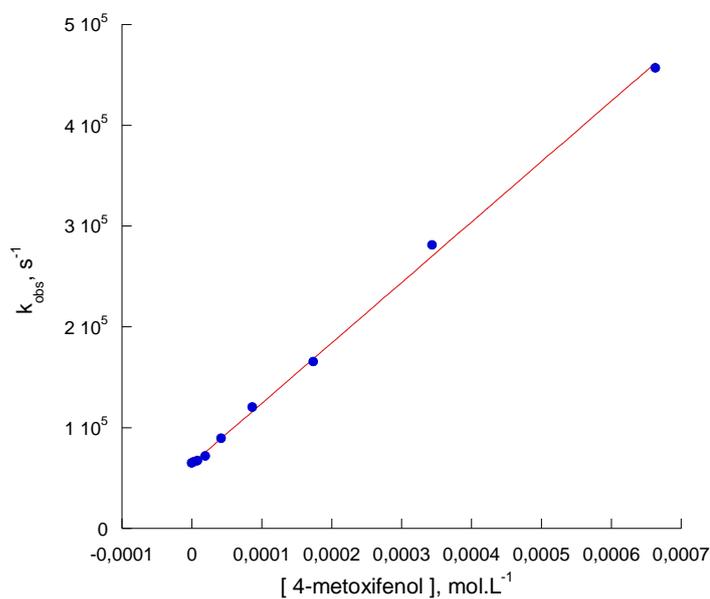


Figura 60 – Gráfico de Stern-Volmer para a supressão do estado excitado triplete de Pso 1 por 4-metoxifenol, em acetonitrila.

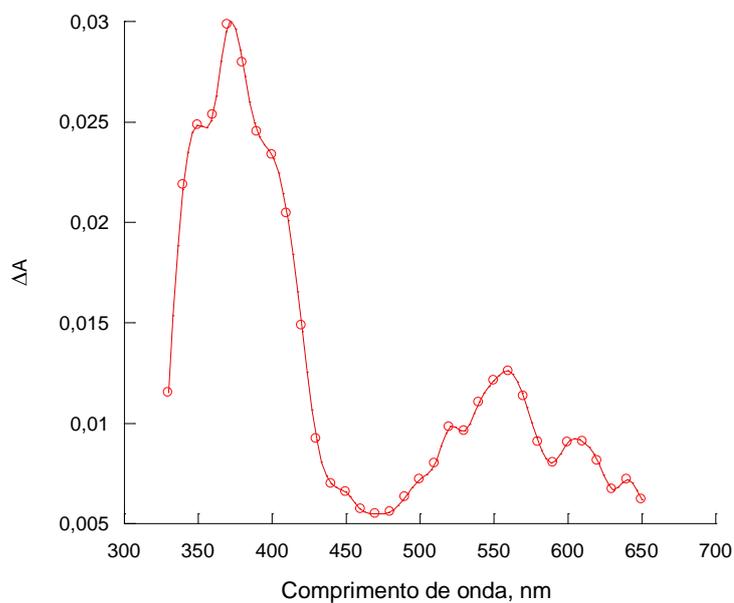


Figura 61 – Espectro de absorção para os transientes gerados no processo de abstração de hidrogênio fenólico (4-fnilfenol) pelo estado excitado triplete de Pso 1, em acetonitrila, registrado a 3,8 μs após o pulso do laser.

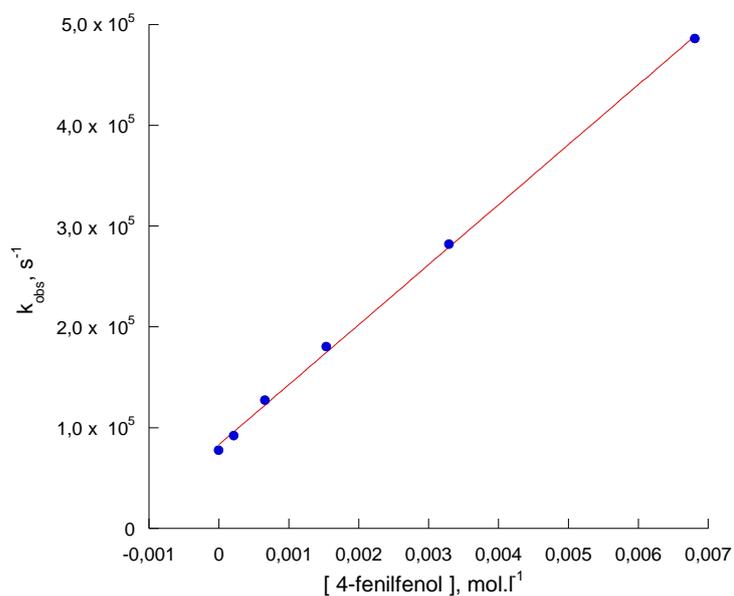


Figura 62 – Gráfico de Stern-Volmer para a supressão do estado excitado triplete de Pso 1 por 4-fenilfenol, em acetonitrila.

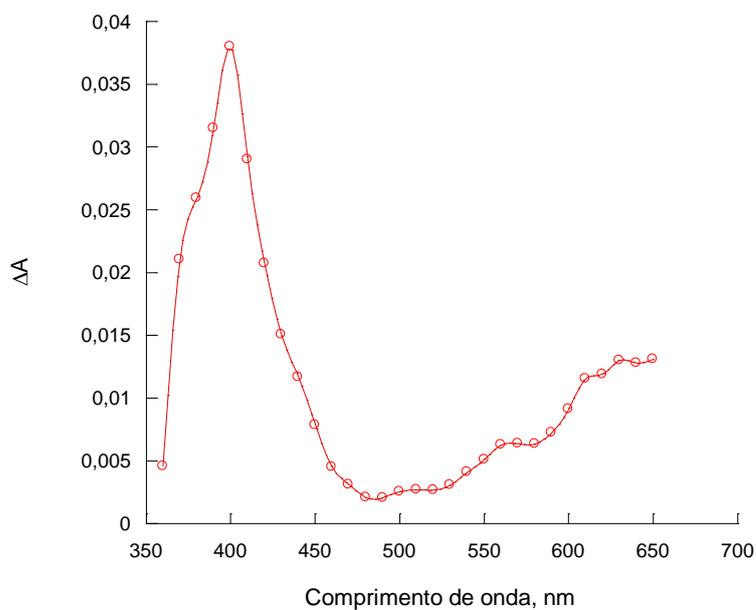


Figura 63 – Espectro de absorção para os transientes gerados no processo de abstração de hidrogênio fenólico (4-*terc*-butilfenol) pelo estado excitado triplete de Pso 1, em acetonitrila, registrado a 12,2 μs após o pulso do laser.

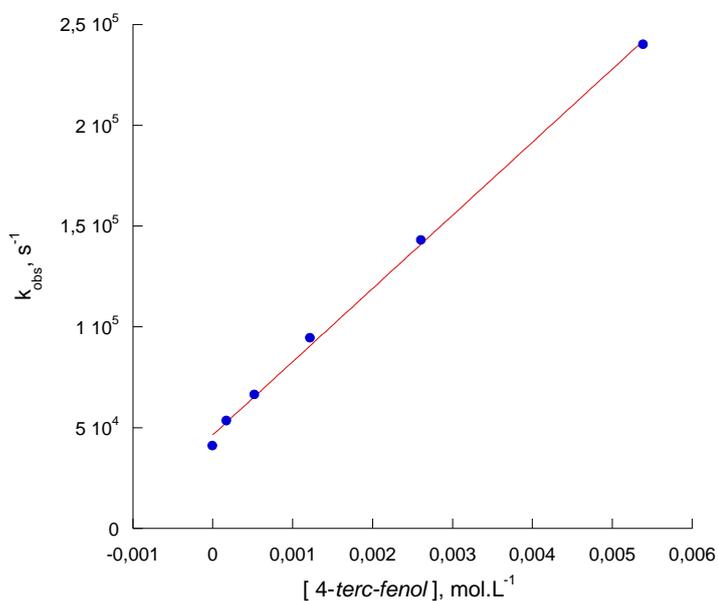


Figura 64 – Gráfico de Stern-Volmer para a supressão do estado excitado triplete de Pso 1 por 4-terc-butilfenol, em acetonitrila.

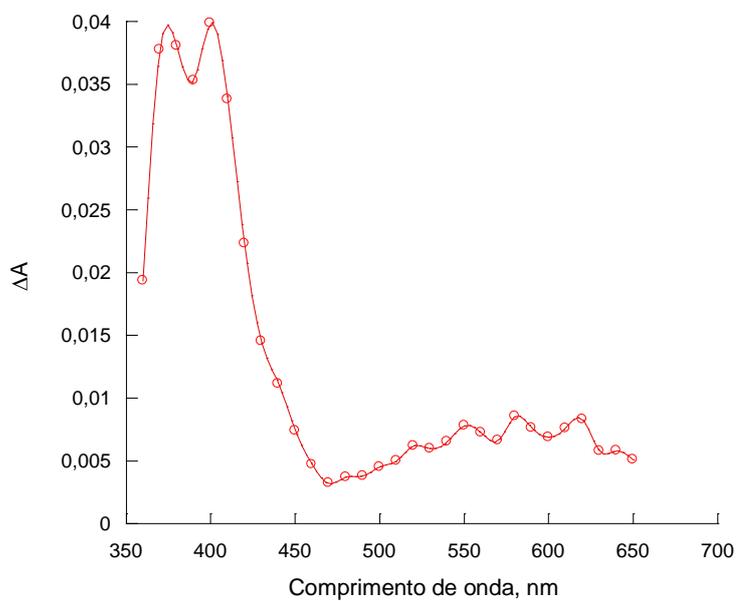


Figura 65 – Espectro de absorção para os transientes gerados no processo de abstração de hidrogênio fenólico (4-flúorfenol) pelo estado excitado triplete de Pso 1, em acetonitrila, registrado a 12,2 μs após o pulso do laser.

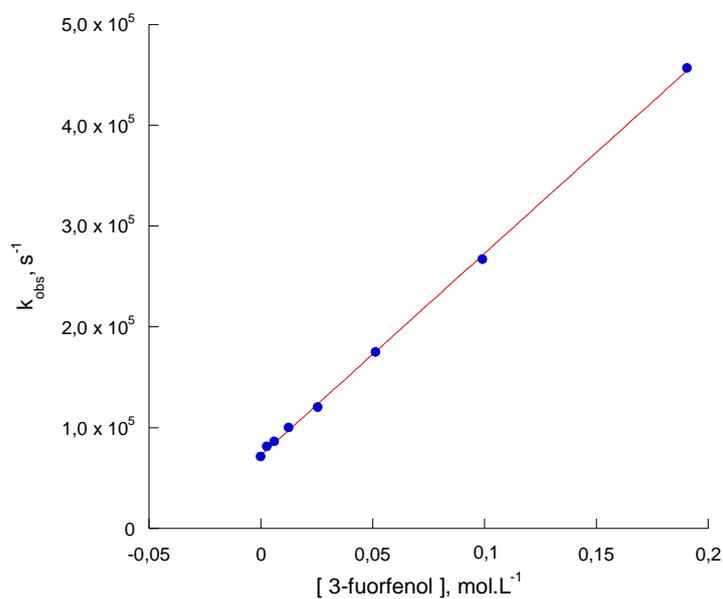


Figura 66 – Gráfico de Stern-Volmer para a supressão do estado excitado triplete de Pso 1 por 4-flúorfenol, em acetonitrila.

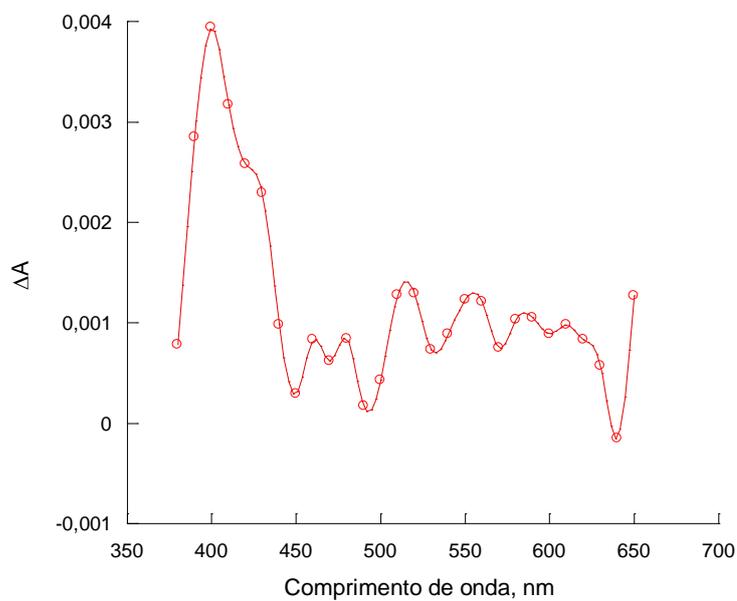


Figura 67 – Espectro de absorção para os transientes gerados no processo de abstração de hidrogênio fenólico (3-hidroxifenol) pelo estado excitado triplete de Pso 1, em acetonitrila, registrado a 27,6 μs após o pulso do laser.

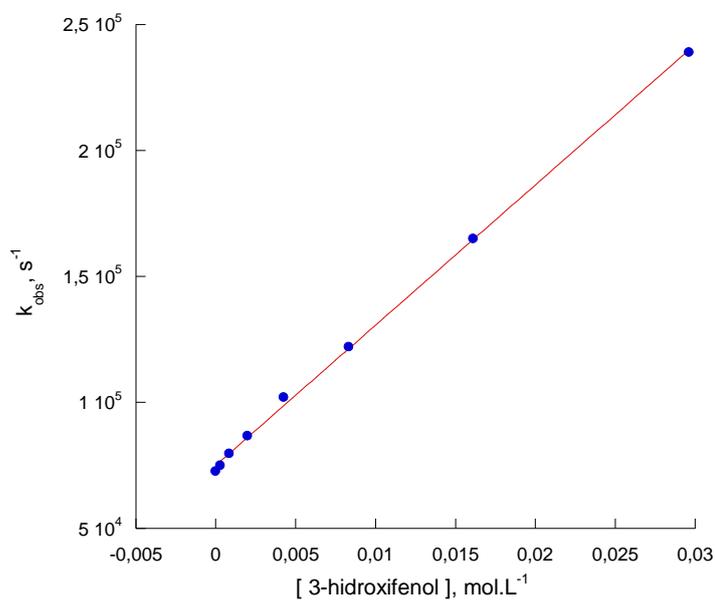


Figura 68 – Gráfico de Stern-Volmer para a supressão do estado excitado triplete de Pso 1 por 3-hidroxifenol, em acetonitrila.

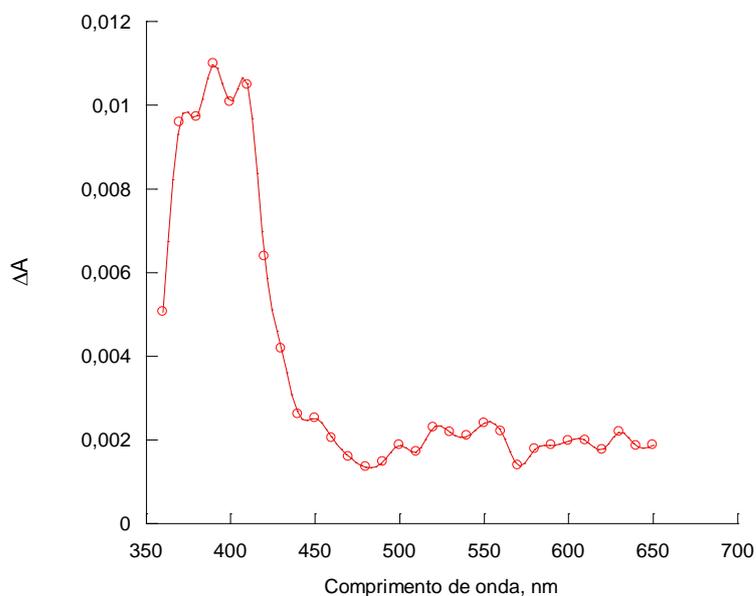


Figura 69 – Espectro de absorção para os transientes gerados no processo de abstração de hidrogênio fenólico (3-metilfenol) pelo estado excitado triplete de Pso 1, em acetonitrila, registrado a 4,16 μs após o pulso do laser.

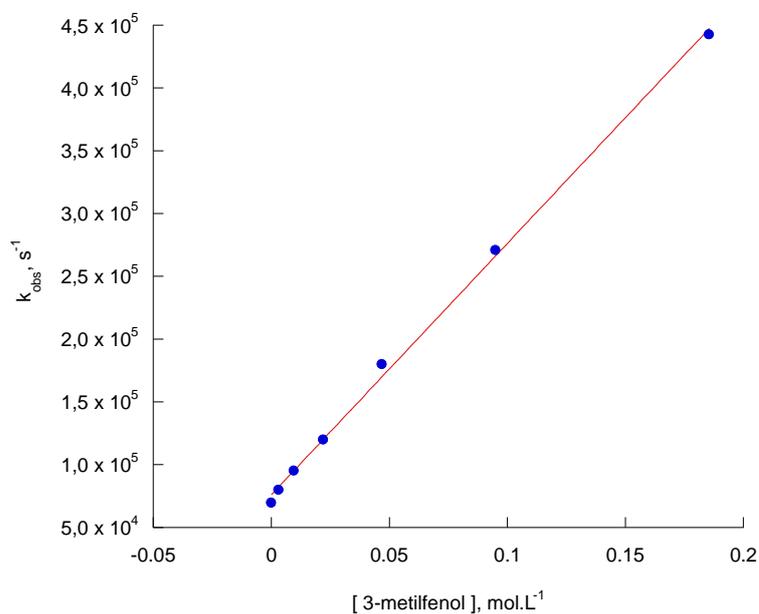


Figura 70 – Gráfico de Stern-Volmer para a supressão do estado excitado triplete de Pso 1 por 3-metilfenol, em acetonitrila.

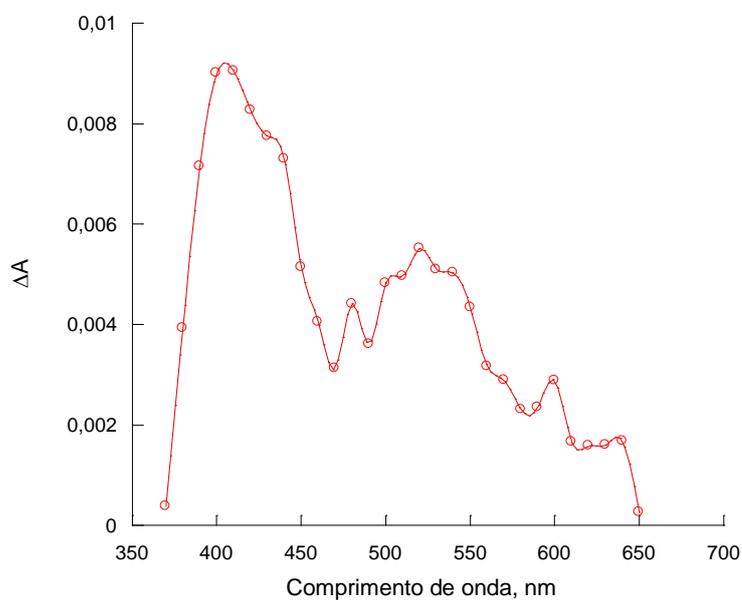


Figura 71 – Espectro de absorção para os transientes gerados no processo de abstração de hidrogênio fenólico (4-cianofenol) pelo estado excitado triplete de Pso 1, em acetonitrila, registrado a 15 μs após o pulso do laser.

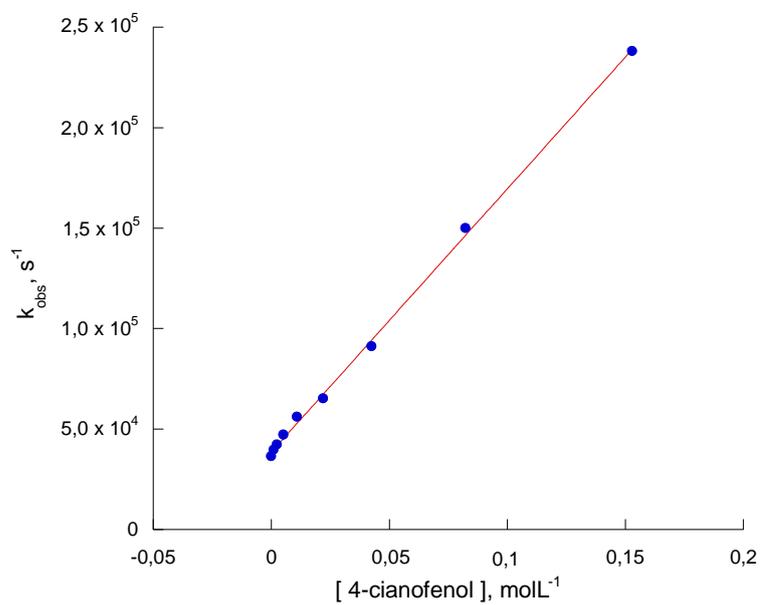


Figura 72 – Gráfico de Stern-Volmer para a supressão do estado excitado triplete de Pso 1 por 4-cianofenol, em acetonitrila.

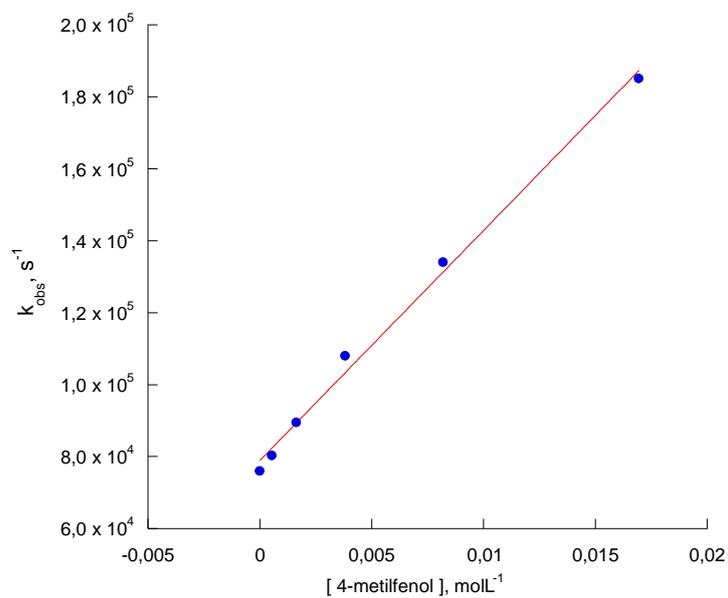


Figura 73 – Gráfico de Stern-Volmer para a supressão do estado excitado triplete de Pso 1 por 4-metilfenol, em acetonitrila.

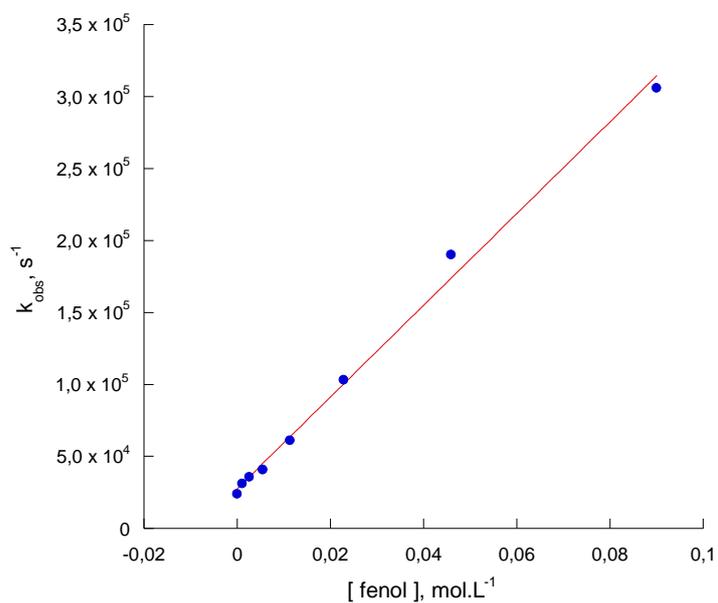


Figura 74 – Gráfico de Stern-Volmer para a supressão do estado excitado triplete de Pso 1 por fenol, em acetonitrila.

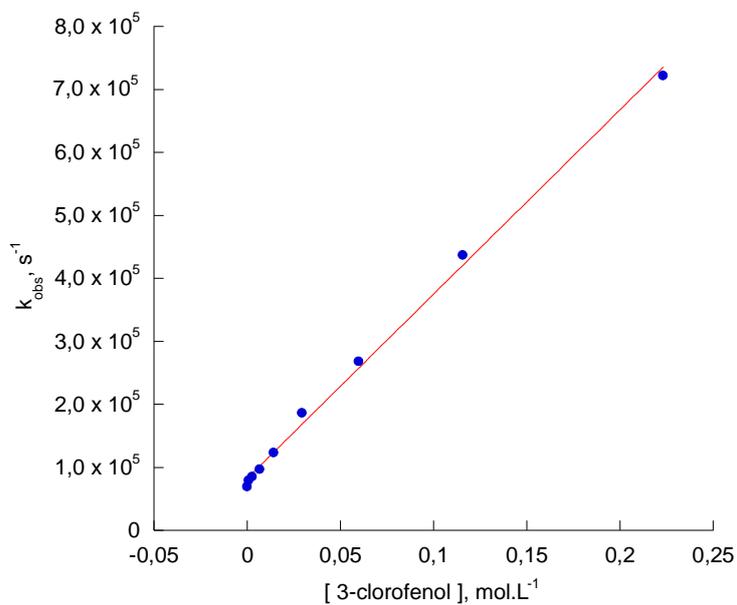


Figura 75 – Gráfico de Stern-Volmer para a supressão do estado excitado triplete de Pso 1 por 3-clorofenol, em acetonitrila.

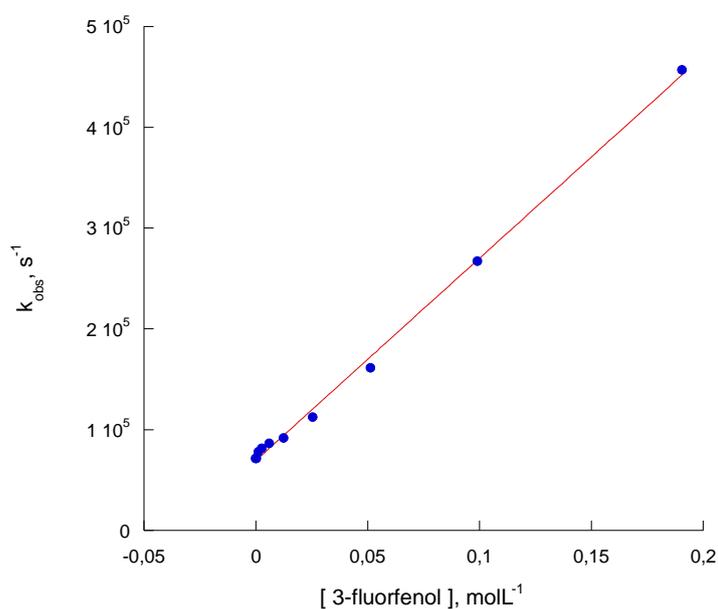


Figura 76 – Gráfico de Stern-Volmer para a supressão do estado excitado triplete de Pso 1 por 3-fluor, em acetonitrila.

Tabela 9 – Constantes de velocidade de supressão para o estado excitado triplete de Pso 1 por fenol e seus derivados contendo grupos polares, em acetonitrila.

| Supressor | k_q (Lmol ⁻¹ s ⁻¹) | R |
|----------------------------|---|---------|
| 4-hidroxifenol | $(1,14 \pm 0,02) \times 10^9$ | 0,99958 |
| 4-metoxifenol | $(6,03 \pm 0,11) \times 10^8$ | 0,99933 |
| 4-fenilfenol | $(5,96 \pm 0,09) \times 10^7$ | 0,99952 |
| 4- <i>terc</i> -butilfenol | $(1,10 \pm 0,10) \times 10^7$ | 0,99902 |
| 4-fluorfenol | $(6,40 \pm 0,12) \times 10^6$ | 0,99978 |
| 4-metilfenol | $(6,39 \pm 0,23) \times 10^6$ | 0,99731 |
| 3-hidroxifenol | $(5,57 \pm 0,67) \times 10^6$ | 0,99954 |
| fenol | $(3,18 \pm 0,95) \times 10^6$ | 0,99735 |
| 3-clorofenol | $(2,93 \pm 0,60) \times 10^6$ | 0,99853 |
| 3-fuorfenol | $(2,01 \pm 0,35) \times 10^6$ | 0,99877 |

| | | |
|--------------|-------------------------------|---------|
| 3-metilfenol | $(2,00 \pm 0,23) \times 10^6$ | 0,99911 |
| 4-cianofenol | $(1,32 \pm 0,40) \times 10^6$ | 0,99934 |

Nos espectros de absorção obtidos para os processos de abstração de hidrogênio fenólico pelo estado excitado triplete de Pso 1 a banda observada na região de 400 nm pode ser atribuída ao radical fenoxila, por comparação com dados da literatura. [Shukla *et al.* 1997; Das *et al.* 1981]. Para os derivados fenólicos 4-metoxifenol (figura 60), 4-fenilfenol (figura 62), 3-hidroxifenol (figura 67) e 3-metilfenol (figura 69) foi possível atribuir as absorções em torno de 400 nm para o radical fenoxila correspondente, de 510 nm ao estado excitado triplete de Pso 1 e de 550 nm ao radical cetila derivado de Pso 1. Para os derivados 4-hidroxifenol (figura 58), 4-*terc*-butilfenol (figura 63) e 4-flúorfenol (figura 65) foi possível atribuir as absorções em torno de 400 nm para o radical fenoxila correspondente e 550 nm para o radical cetila derivado de Pso 1. Finalmente, para o 4-cianofenol (figura 71) foi possível atribuir a absorção em torno de 400 nm para o respectivo radical fenoxila e de 510 nm para o estado excitado triplete de Pso 1.

A equação de Hammett (equação 6) permite que seja obtida uma relação entre a estrutura de um composto e a sua reatividade química. Desta forma o efeito da natureza do substituinte, ou seja, a sua contribuição por ressonância ou por efeito indutivo sobre a espécie que o contém, pode ser determinado quantitativamente. [Hammett 1937,1938] Entretanto, deve ser ressaltado o fato de que esta análise só pode ser feita quando a substituição no anel encontra-se na posição *meta* ou *para* à hidroxila fenólica, pois na posição *orto* teríamos o problema das possíveis interações espaciais (efeito estérico) associadas ao substituinte, logo, seu efeito sobre a transferência de hidrogênio, invalidando assim a aplicação desta análise.

$$\log \frac{k_q^x}{k_q^H} = \sigma^+ \rho \quad \text{Eq. 6}$$

Onde: k_q^x é a constante de velocidade obtida para um derivado fenólico;

k_q^H é a constante de velocidade obtida para o fenol;

σ^+ é a constante de Hammett para cada derivado fenólico (listado na literatura) e que depende apenas da natureza do substituinte e de sua natureza;

ρ é a constante de reação, que é função da reação investigada e das condições em que ela é realizada.

A constante de reação (ρ) mede o quanto a reação é influenciada pelo substituinte e, com base nos valores apresentados, as características do processo de desenvolvimento de carga no estado de transição. Desta forma, para valores de $\rho > 0$ teremos uma carga negativa se desenvolvendo no estado de transição, enquanto que para valores de $\rho < 0$ teremos uma carga positiva se desenvolvendo no estado de transição. A resposta linear obtida no gráfico de Hammett (figura 77) para a abstração de hidrogênio fenólico por parte do estado excitado triplete de Pso 1, forneceu um valor de $\rho = -1,88 \pm 0,29$ ($r^2 = 0,891$), valor similar ao obtido para outras cetonas aromáticas ou α -dicetonas. [de Lucas & Netto-Ferreira 1998, de Lucas *et al.* 2007, Serra et al. 2004, Ribeiro *et al.* 2010]

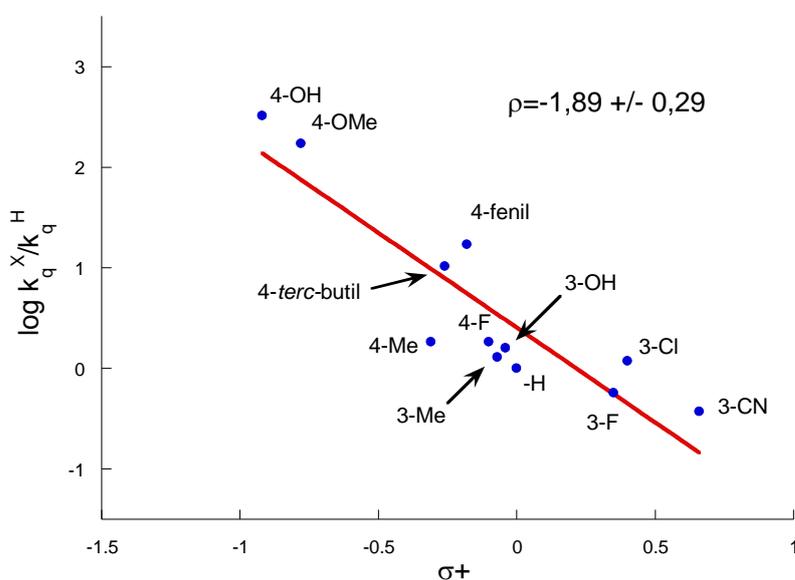


Figura 77 – Gráfico de Hammett para a abstração de hidrogênio fenólico pelo estado excitado triplete de Pso 1.

O valor negativo observado para a constante de Hammett para a abstração de hidrogênio fenólico pelo triplete de Pso 1 está de acordo com o mecanismo proposto acima, ou seja, com o desenvolvimento de uma carga positiva sobre o fenol. Assim, neste mecanismo tem-se uma transferência de elétron inicial do fenol para o estado excitado triplete de Pso 1, seguida de uma transferência ultrarrápida de próton, resultando na formação do par de radicais cetila e fenoxila. [de Lucas & Netto-Ferreira 1998, de Lucas *et al.* 2010, Serra et al. 2004, Ribeiro *et al.* 2010, Silva et al. 2004, Netto-Ferreira *et al.* 2008 a, Netto-Ferreira *et al.* 2008 b, de Lucas *et al.* 2009]

5.2. Pso 2

A fotólise por pulso de laser ($\lambda_{exc} = 355 \text{ nm}$) de uma solução de Pso 2 em acetonitrila levou à formação de um transiente com máximo de absorção a 510 nm (Figura 78). O decaimento para este transiente, com tempo de vida de $22 \pm 1 \mu\text{s}$ (Figura 79), apresentou uma mistura de cinética de primeira e segunda ordem, que, pode ser associada ao processo de desativação por aniquilação triplete-triplete. [Gilbert 1991, Turro 2009]

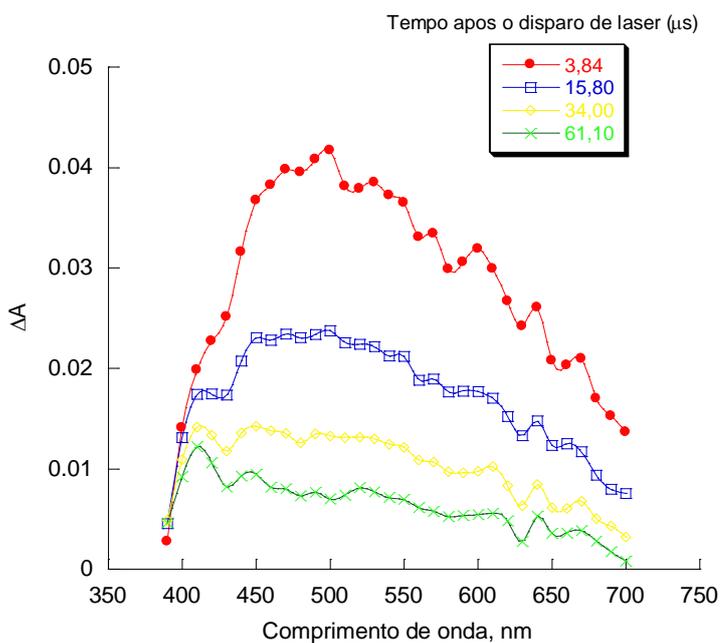


Figura 78 - Espectros de absorção para o transiente gerado na excitação ($\lambda_{exc}=355 \text{ nm}$) de Pso 2, em acetonitrila.

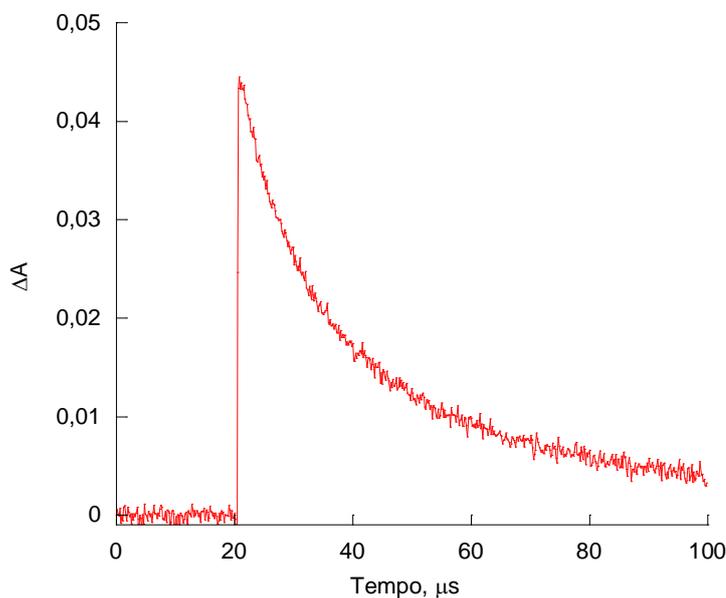


Figura 79 – Decaimento do transiente gerado na excitação a 355 nm de Pso 2, em acetonitrila, monitorado a 470 nm.

A fotólise de Pso 2 em 2-propanol ou em uma mistura de acetonitrila/1,4-cicloexadieno levou ao desaparecimento do sinal correspondente ao estado excitado, entretanto não foi possível a detecção do novo transiente correspondente ao radical cetila derivado de Pso 2. Entretanto, de forma similar aos experimentos envolvendo doadores de hidrogênio (2-propanol ou 1,4-cicloexadieno), metil viologênio e Pso 1, observou-se o desenvolvimento de uma coloração azul intensa, que é consequência da formação do cátion radical de metil viologênio (figura 80). Este fato deixou claro que a não detecção do radical cetila não significa a sua não existência, uma vez que a formação do cátion radical do metil viologênio é, nestas condições, necessariamente dependente da existência do radical cetila após irradiação do psoraleno na presença de doadores de hidrogênio.

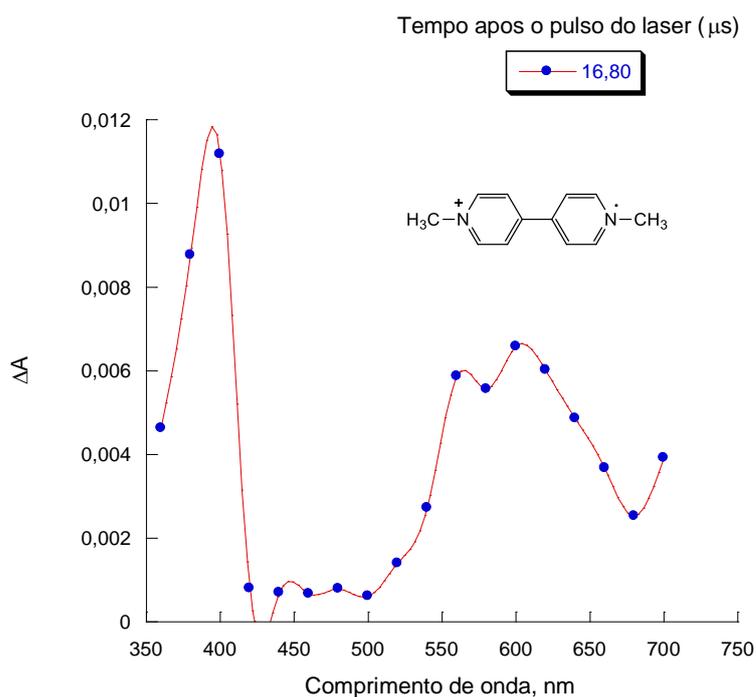


Figura 80 - Espectro de absorção para o transiente gerado na excitação de Pso 2 a 355 nm na presença de $3,67 \times 10^{-3} \text{ molL}^{-1}$ de 1,4-ciclohexadieno e $1,00 \times 10^{-2} \text{ molL}^{-1}$ de metil viogênio.

Na presença de doadores de elétron, como DABCO e trietilamina (figura 81), a fotólise de Pso 2 resultou na formação de seu ânion radical com absorção máxima em 390 nm e um ombro a 420 nm, como pode ser visto na figura 82, empregando-se trietilamina como a espécie doadora de elétron.

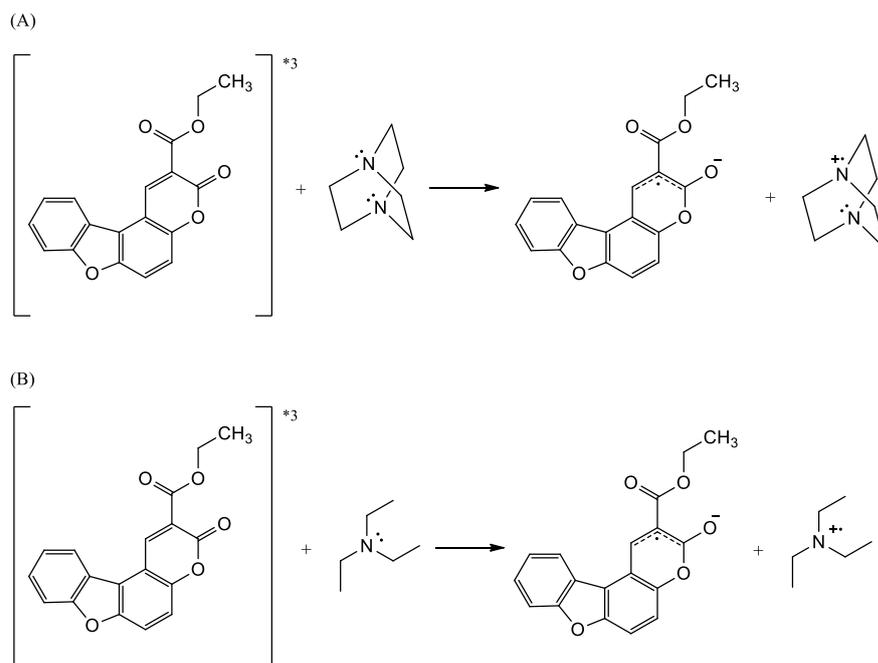


Figura 81 – representação da reação de transferência de elétron entre o estado excitado tripleto de Pso 2 e (A) DABCO; (B) Trietilamina.

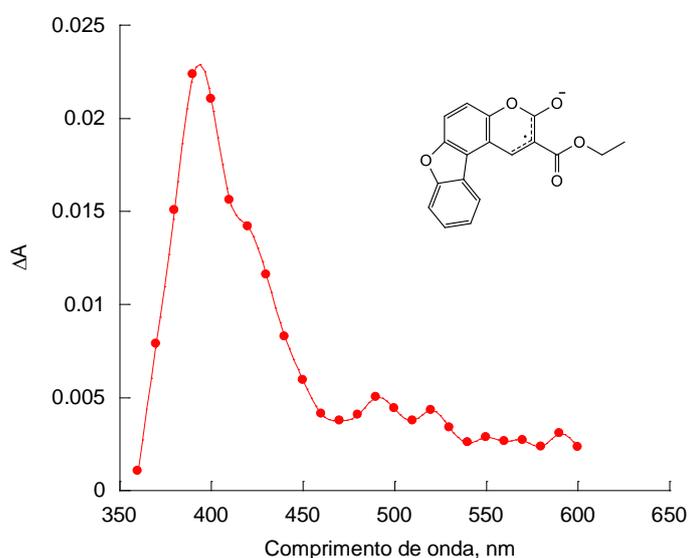


Figura 82 - Espectro de absorção para o transiente gerado na excitação de Pso 2 a 355 nm, na presença de $2,0 \times 10^{-3} \text{ molL}^{-1}$ de trietilamina a $16,0 \mu\text{s}$ após o pulso do laser.

Os gráficos de Stern-Volmer para a supressão do estado excitado tripleto de Pso 2 em presença de DABCO e Trietilamina são mostrados nas figuras 83 e 84 e os valores assim obtidos (tabela 10) demonstram que o processo é muito eficiente (constantes de velocidade próximas ao controle difusional) e comparáveis com outros dados da literatura. [Bertoti *et al.* 2015]

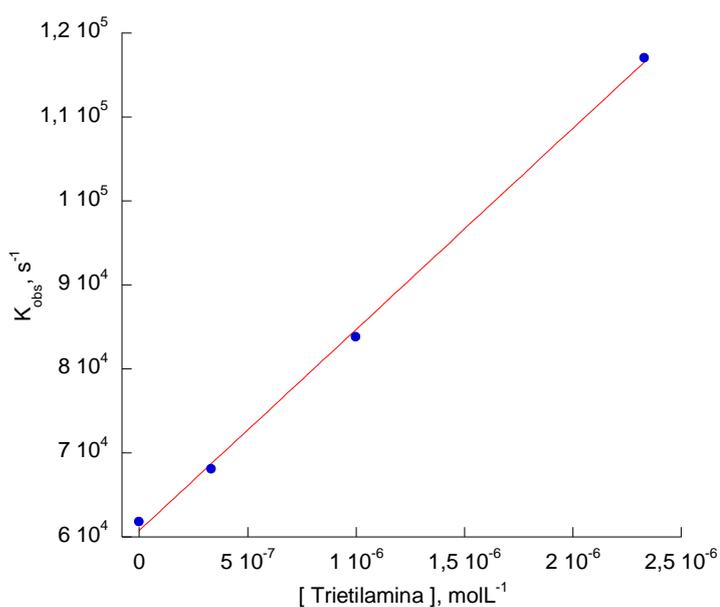


Figura 83 – Gráfico de Stern-Volmer para a supressão do estado excitado tripleto de Pso 2 por trietilamina, em acetonitrila.

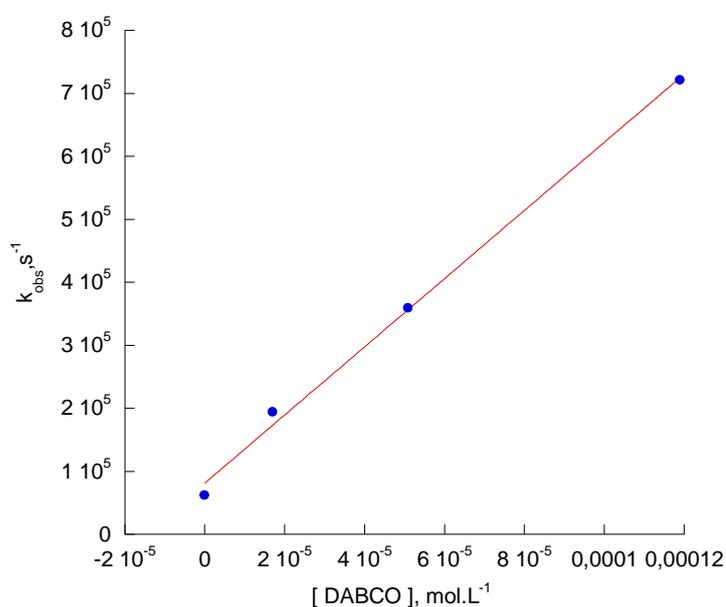


Figura 84 – Gráfico de Stern-Volmer para a supressão do estado excitado triplete de Pso 2 por DABCO, em acetonitrila.

Tabela 10 – Constantes de velocidade de supressão do estado excitado triplete de Pso 2 por doadores de elétron (Trietilamina e DABCO), em acetonitrila.

| Supressor | k_q (Lmol ⁻¹ s ⁻¹) | R |
|--------------|---|---------|
| Trietilamina | $(2,39 \pm 0,62) \times 10^{10}$ | 0,99933 |
| DABCO | $(5,41 \pm 0,22) \times 10^9$ | 0,99830 |

Da mesma forma que para Pso 1, a fotólise de Pso 2 na presença de fenol e de seus derivados contendo substituintes polares, resultou na formação de um novo transiente com absorção máxima em torno de 400 nm, detectado apenas para 4-metoxifenol, 4-metilfenol e fenol (figuras 85 – 90), e que foi atribuído à presença do radical fenoxila, formado através de um processo de abstração de hidrogênio do fenol ou seus derivados pelo estado excitado triplete de Pso 2. A proposta mecanística para a abstração de hidrogênio fenólico pelo estado excitado triplete de Pso 1 (figura 56) pode ser aplicada a Pso 2.

Não foi possível a detecção do radical fenoxila, do estado excitado triplete de Pso 2 ou do seu radical cetila quando se empregou os demais derivados fenólicos (4-hidroxifenol, 4-fenilfenol, 3 hidroxifenol, 3-metilfenol, 4-*terc*-fenol, 3-clorofenol, 3-fluorfenol, 4-fluorfenol e 4-cianofenol), mas foi possível a determinação das constantes de velocidade de supressão respectivas, com auxílio dos seus respectivos gráficos de Stern-Volmer (figuras 90- 99), as quais variaram de $(5,81 \pm 0,20) \times 10^6 \text{ Lmol}^{-1}\text{s}^{-1}$ para 4-cianofenol a $(8,76 \pm 0,13) \times 10^9 \text{ Lmol}^{-1}\text{s}^{-1}$ para 4-hidroxifenol, como mostrado na tabela 11.

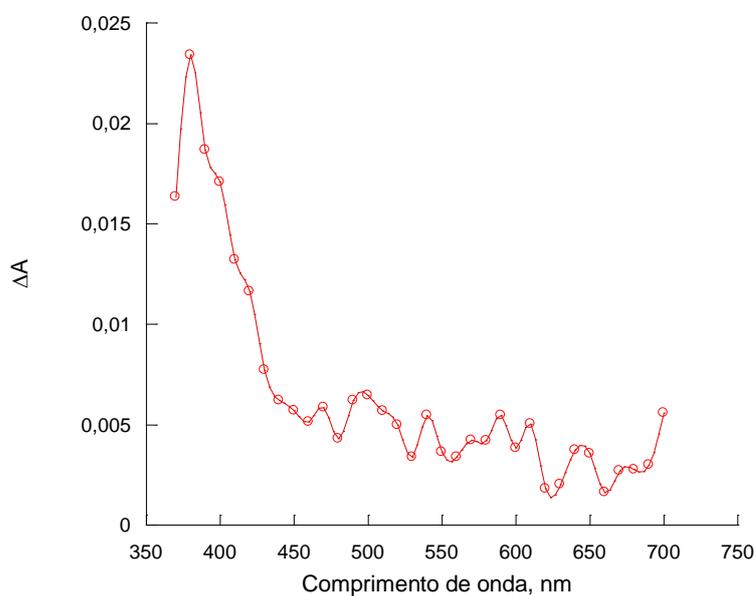


Figura 85 – Espectro de absorção para os transientes gerados no processo de abstração de hidrogênio fenólico (4-metoxifenol) pelo estado excitado triplete de Pso 2, em acetonitrila, registrado a 3,52 μs após o pulso do laser.

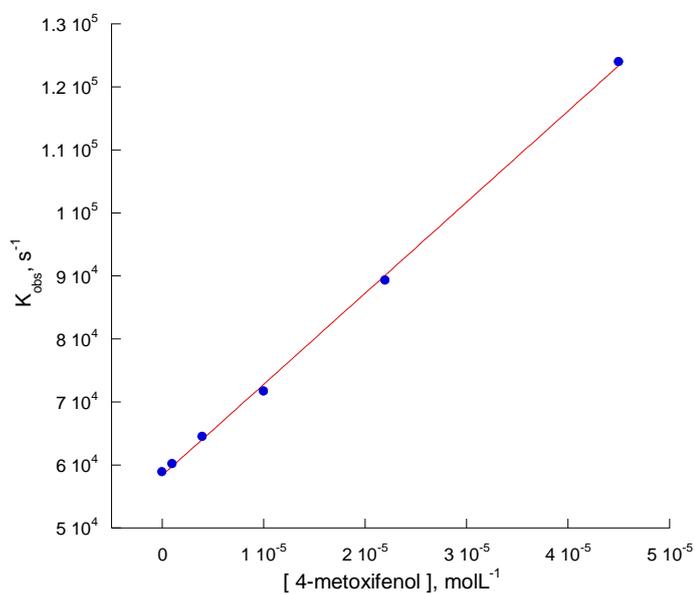


Figura 86 – Gráfico de Stern-Volmer para a supressão do estado excitado triplete de Pso 2 por 4-metoxifenol, em acetonitrila.

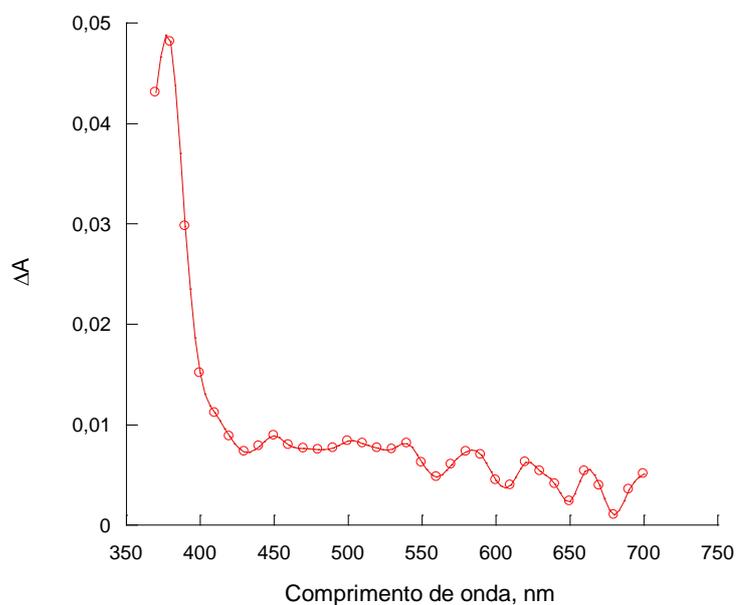


Figura 87 – Espectro de absorção para os transientes gerados no processo de abstração de hidrogênio fenólico de 4-metilfenol pelo estado excitado triplete de Pso 2, em acetonitrila, registrado a 1,2 μs após o pulso do laser.

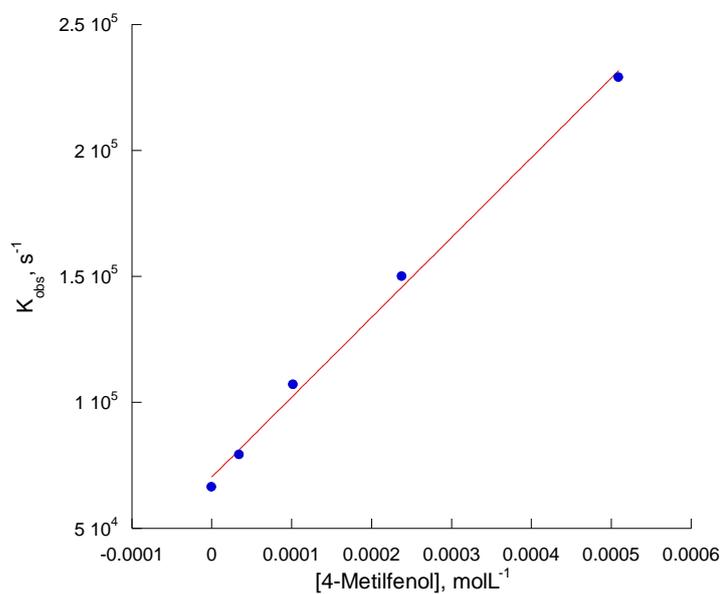


Figura 88 – Gráfico de Stern-Volmer para a supressão do estado excitado triplete de Pso 2 por 4-metilfenol, em acetonitrila.

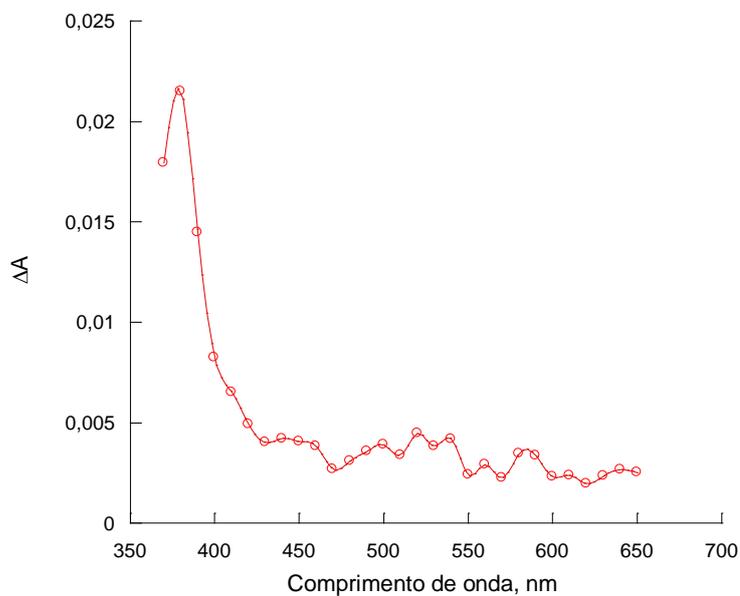


Figura 89 – Espectro de absorção para os transientes gerados no processo de abstração de hidrogênio fenólico (fenol) pelo estado excitado triplete de Pso 2, em acetonitrila, registrado a 7,52 μs após o pulso do laser.

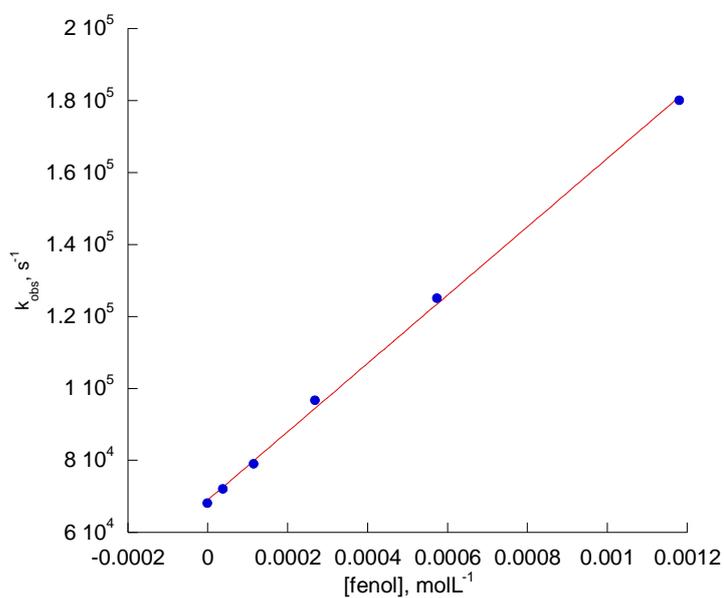


Figura 90 – Gráfico de Stern-Volmer para a supressão do estado excitado triplete de Pso 2 por fenol, em acetonitrila.

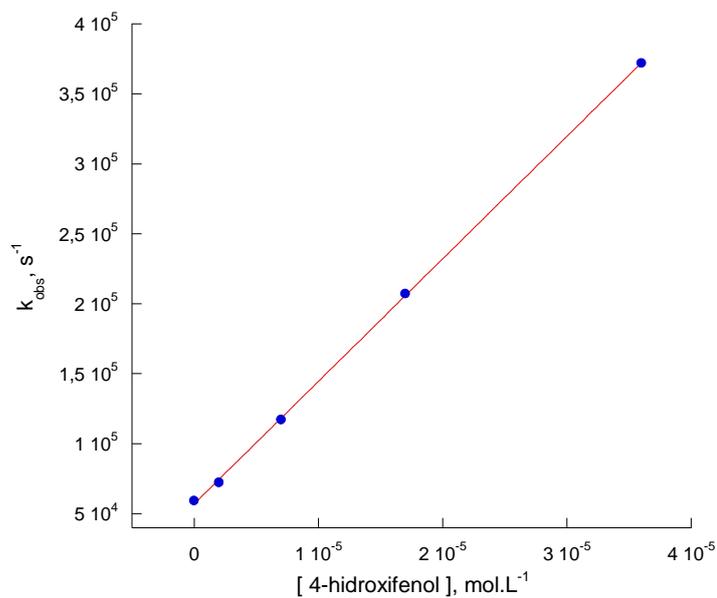


Figura 91 – Gráfico de Stern-Volmer para a supressão do estado excitado triplete de Pso 2 por 4-hiroxifenol, em acetonitrila.

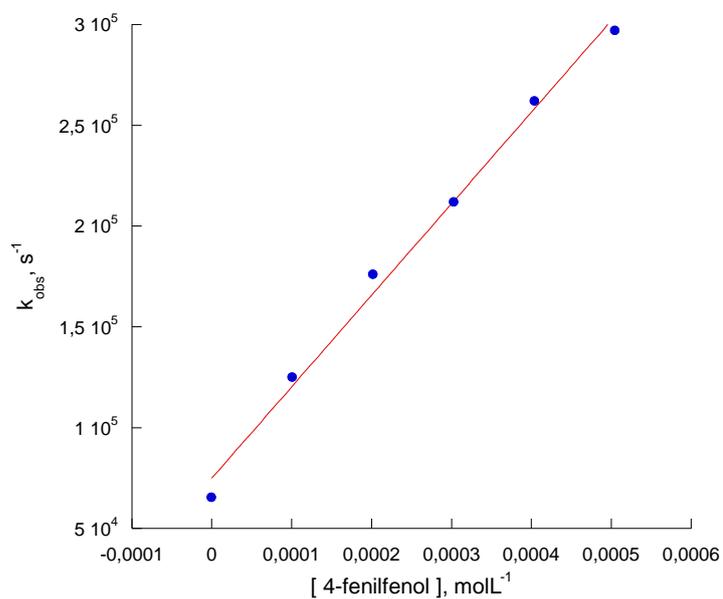


Figura 92 – Gráfico de Stern-Volmer para a supressão do estado excitado triplete de Pso 2 por 4-fenilfenol, em acetonitrila.

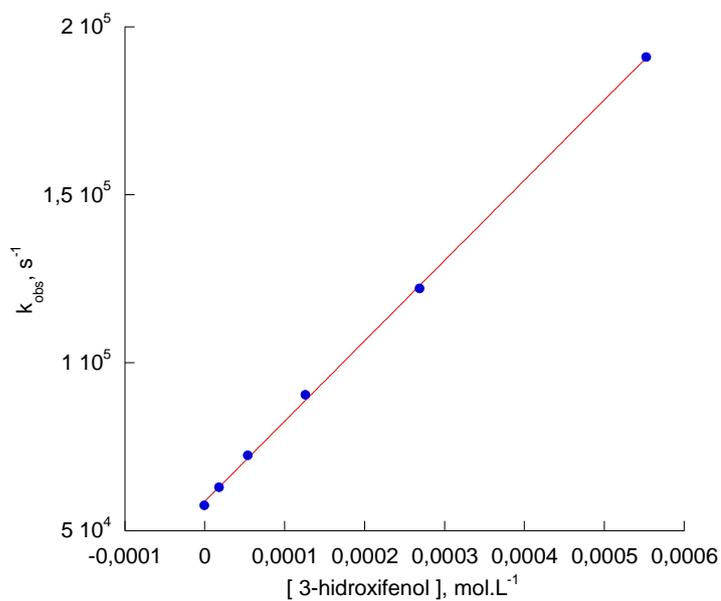


Figura 93 – Gráfico de Stern-Volmer para a supressão do estado excitado triplete de Pso 2 por 3-hidroxifenol, em acetonitrila.

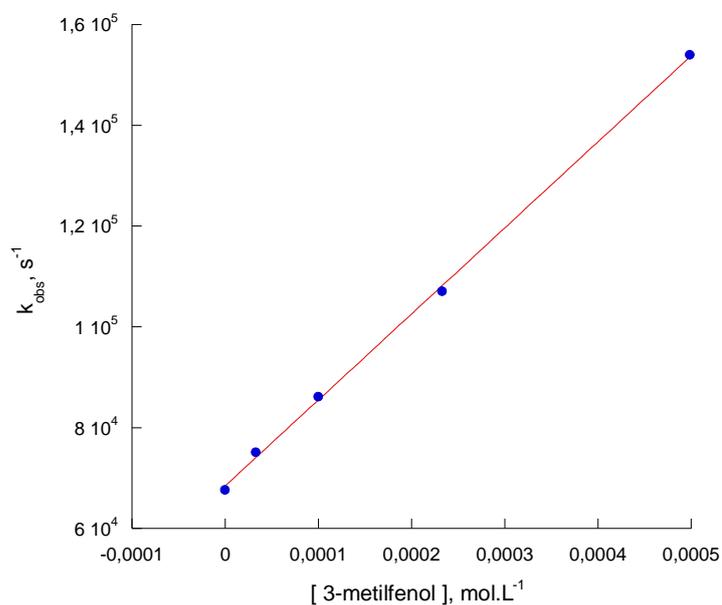


Figura 94 – Gráfico de Stern-Volmer para a supressão do estado excitado triplete de Pso 2 por 3-metilfenol, em acetonitrila.

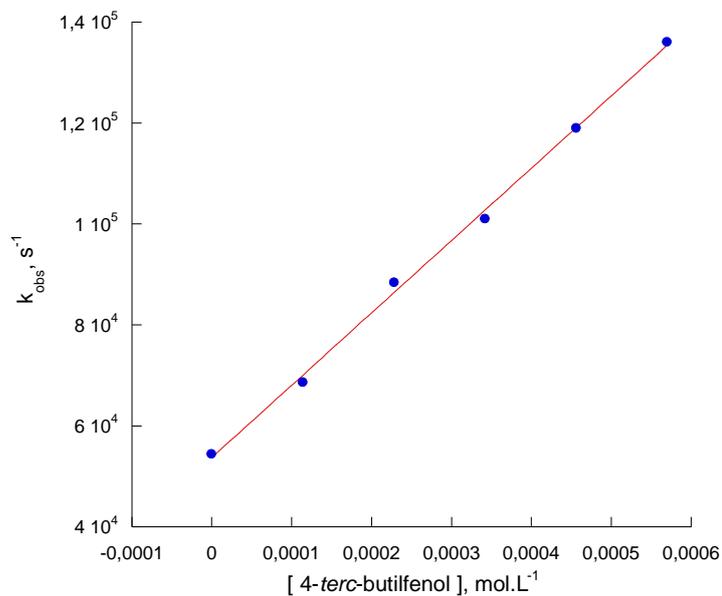


Figura 95 – Gráfico de Stern-Volmer para a supressão do estado excitado triplete de Pso 2 por 4-terc-butilfenol, em acetonitrila.

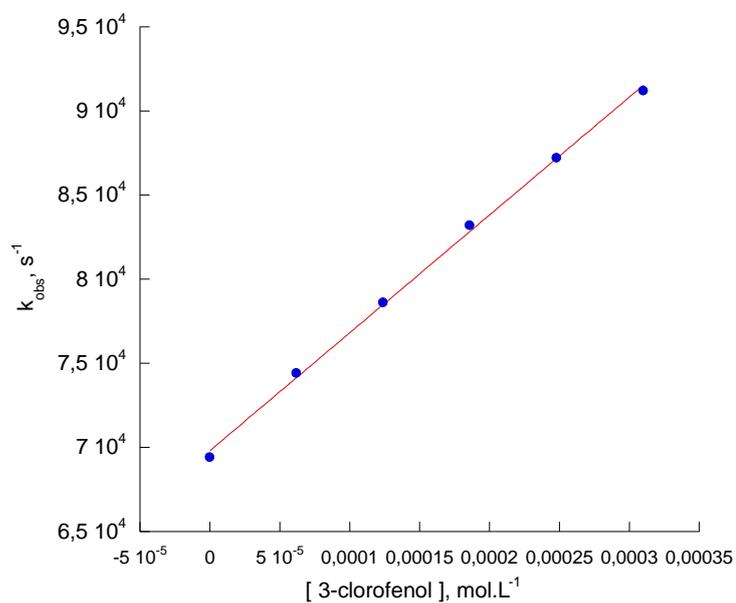


Figura 96 – Gráfico de Stern-Volmer para a supressão do estado excitado triplete de Pso 2 por 3-clorofenol, em acetonitrila.

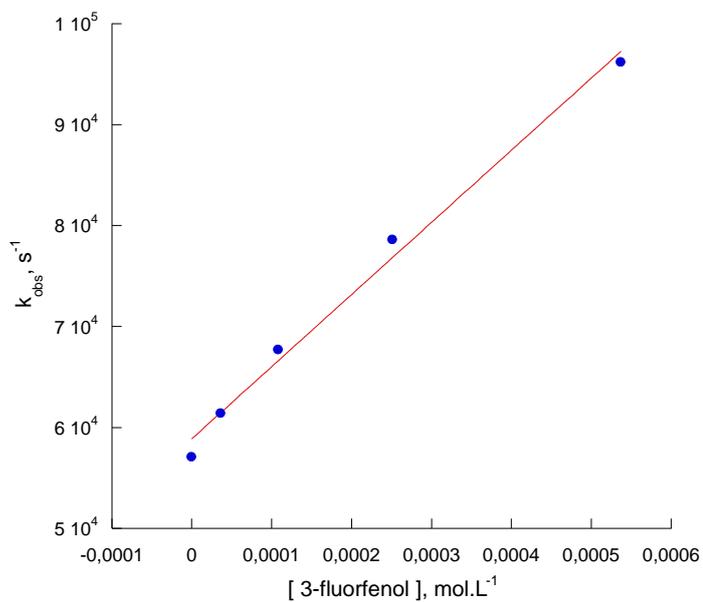


Figura 97 – Gráfico de Stern-Volmer para a supressão do estado excitado triplete de Pso 2 por 3-flúorfenol, em acetonitrila.

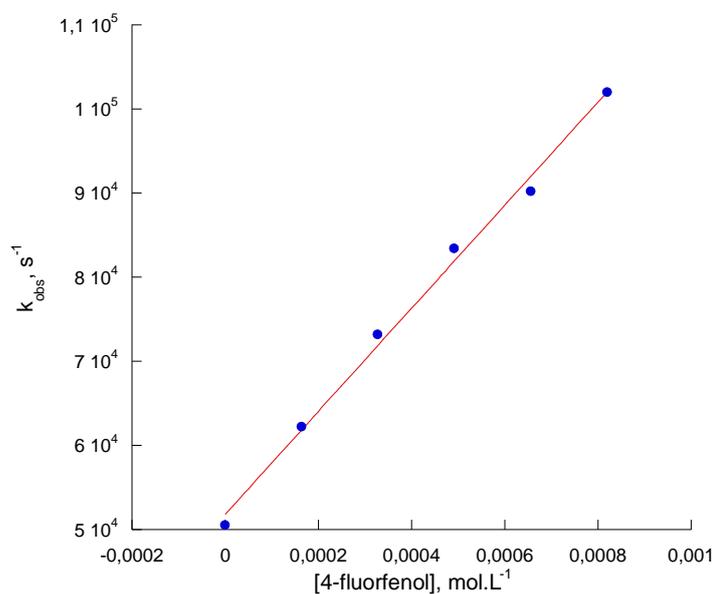


Figura 98 – Gráfico de Stern-Volmer para a supressão do estado excitado triplete de Pso 2 por 4-flúorfenol, em acetonitrila.

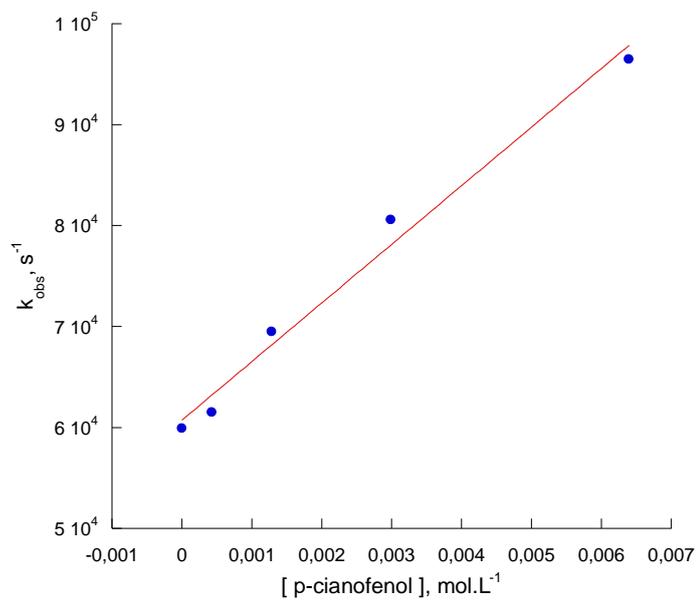


Figura 99 – Gráfico de Stern-Volmer para a supressão do estado excitado triplete de Pso 2 por 4-cianofenol, em acetonitrila.

Tabela 11 – Constantes de velocidade de supressão para Pso 2 por fenol e derivados fenólicos, em acetonitrila.

| Supressor | k_q (Lmol ⁻¹ s ⁻¹) | R |
|----------------------------|---|---------|
| 4-hidroxifenol | $(8,76 \pm 0,13) \times 10^9$ | 0,99990 |
| 4-metoxifenol | $(1,44 \pm 0,22) \times 10^9$ | 0,99954 |
| 4-fenilfenol | $(4,54 \pm 0,19) \times 10^8$ | 0,99644 |
| 4-metilfenol | $(3,17 \pm 0,11) \times 10^8$ | 0,99819 |
| 3-hidroxifenol | $(2,39 \pm 0,03) \times 10^8$ | 0,99978 |
| 3-metilfenol | $(1,71 \pm 0,27) \times 10^8$ | 0,99961 |
| 4- <i>terc</i> -butilfenol | $(1,43 \pm 0,03) \times 10^8$ | 0,99894 |
| fenol | $(9,49 \pm 0,16) \times 10^7$ | 0,99946 |
| 3-clorofenol | $(7,00 \pm 0,13) \times 10^7$ | 0,99928 |
| 3-fuorfenol | $(7,14 \pm 0,39) \times 10^7$ | 0,99557 |
| 4-fluorfenol | $(6,13 \pm 0,22) \times 10^7$ | 0,99751 |
| 4-cianofenol | $(5,81 \pm 0,20) \times 10^6$ | 0,99270 |

Uma comparação entre as constantes de velocidade pra os processos de transferência de elétron entre os estados excitados triplete de Pso 1 o Pso 2 pode também ser estendida para os processos de abstração de hidrogênio fenólico, como mostrado na tabela 12. Nesta comparação fica clara a constatação da maior reatividade apresentada pelo estado excitado triplete de Pso2 em relação ao estado excitado triplete de Pso 1 tanto em processos de transferência de elétron quanto de hidrogênio.

Tabela 12 – Constantes de velocidade de transferência de elétron e de abstração de hidrogênio fenólico para o estados excitado triplete de Pso 1 e Pso 2.

| Supressor | Pso 1 (Lmol ⁻¹ s ⁻¹) | Pso 2 (Lmol ⁻¹ s ⁻¹) |
|----------------|--|--|
| Trietilamina | $(8,07 \pm 0,09) \times 10^9$ | $(2,39 \pm 0,62) \times 10^{10}$ |
| DABCO | $(6,17 \pm 0,31) \times 10^8$ | $(5,41 \pm 0,22) \times 10^9$ |
| 4-hidroxifenol | $(1,14 \pm 0,02) \times 10^9$ | $(8,76 \pm 0,13) \times 10^9$ |
| 4-metoxifenol | $(6,03 \pm 0,11) \times 10^8$ | $(1,44 \pm 0,22) \times 10^9$ |
| 4-fenilfenol | $(5,96 \pm 0,09) \times 10^7$ | $(4,54 \pm 0,19) \times 10^8$ |

| | | |
|----------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 4-metilfenol | $(1,10 \pm 0,10) \times 10^7$ | $(3,17 \pm 0,11) \times 10^8$ |
| 3-hidroxifenol | $(6,40 \pm 0,12) \times 10^6$ | $(2,39 \pm 0,03) \times 10^8$ |
| 3-metilfenol | $(6,39 \pm 0,23) \times 10^6$ | $(1,71 \pm 0,27) \times 10^8$ |
| 4- <i>terc</i> -butilfenol | $(5,57 \pm 0,67) \times 10^6$ | $(1,43 \pm 0,03) \times 10^8$ |
| Fenol | $(3,18 \pm 0,95) \times 10^6$ | $(9,49 \pm 0,16) \times 10^7$ |
| 3-clorofenol | $(2,93 \pm 0,60) \times 10^6$ | $(7,00 \pm 0,13) \times 10^7$ |
| 3-fluorfenol | $(2,01 \pm 0,35) \times 10^6$ | $(7,14 \pm 0,39) \times 10^7$ |
| 4-fluorfenol | $(2,00 \pm 0,23) \times 10^6$ | $(6,13 \pm 0,22) \times 10^7$ |
| 4-cianofenol | $(1,32 \pm 0,40) \times 10^6$ | $(5,81 \pm 0,20) \times 10^6$ |

Esta diferença de comportamento pode ser atribuída às diferenças entre as estruturas destes compostos, ou seja, estrutura angular para Pso 2 e a estrutura linear para Pso 1. Entretanto, o comportamento observado para a abstração de hidrogênio do fenol e de seus derivados contendo substituintes polares pelo estado excitado triplete de Pso 2 (gráfico de Hammett; figura 100) mostram uma constante de reação $\rho = -1,60 \pm 0,21$ ($r^2 = 0,924$) e, considerando o erro experimental, esta constante de reação (ρ) é a mesma para ambos os benzopsoralenos. Desta forma, apesar de Pso 2 ser mais reativo do que Pso 1, sob o ponto de vista mecanístico, ou seja, o desenvolvimento de carga sobre o fenol e transferência de elétron seguida de transferência de próton ultrarrápida, ambos os psoralenos devem se comportar de maneira semelhante. [de Lucas & Netto-Ferreira 1998, de Lucas *et al.* 2010, Serra *et al.* 2004, Ribeiro *et al.* 2010, Silva *et al.* 2004, Netto-Ferreira *et al.* 2008 a, Netto-Ferreira *et al.* 2008 b, de Lucas *et al.* 2009]

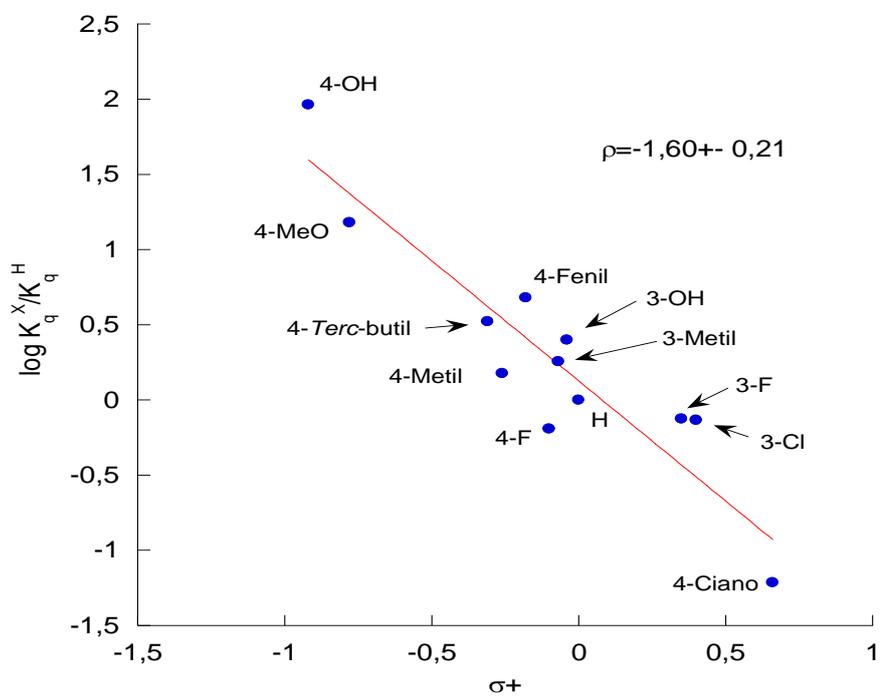


Figura 100 – Gráfico de Hammett para a abstração de hidrogênio fenólico pelo estado excitado triplete de Pso 2.

6. Conclusões

- O emprego da técnica de fotólise por pulso de laser permitiu a observação da formação dos estados excitados triplete para os análogos de psoralenos (benzopsoralenos) Pso 1 e Pso 2, assim como a obtenção de dados espectroscópicos e cinéticos relativos ao seu comportamento frente a doadores de energia, de hidrogênio e de elétron.
- O estado excitado triplete de Pso 1 apresenta $\lambda_{\max} = 510$ nm, com tempo de vida de 38 μs em acetonitrila, com o decaimento deste transiente apresentando uma cinética de 1ª ordem com uma expressiva contribuição de uma cinética de 2ª ordem. Esta contribuição de 2ª ordem na cinética de decaimento, atribuída à desativação por aniquilação triplete-triplete, são características de estados excitados triplete de cetonas aromáticas com tempo de vida longo.
- A supressão deste transiente com β -caroteno ($\Phi_{\text{cis}}=0$), em acetonitrila, permitiu confirmar a sua atribuição como o estado excitado triplete de Pso 1.
- O estado excitado triplete de Pso 1 foi eficientemente suprimido por doadores de elétron como trietilamina [$k_q = (8,07 \pm 0,09) \times 10^9 \text{ Lmol}^{-1}\text{s}^{-1}$] e DABCO [$k_q = (6,17 \pm 0,31) \times 10^8 \text{ Lmol}^{-1}\text{s}^{-1}$], resultando na formação do ânion radical derivado de Pso 1.
- Experimentos realizados com metil viologênio, na presença de doadores de hidrogênio (2-propanol e 1,4-ciclohexadieno), levaram à formação de cátion radical do metil viologênio, indicando assim a formação do radical cetila derivado de Pso 1.
- O cátion radical do metil viologênio também foi obtido diretamente a partir do estado excitado triplete de Pso 1 [$k_q = (7,50 \pm 0,09) \times 10^9 \text{ Lmol}^{-1}\text{s}^{-1}$], provavelmente através a formação simultânea do cátion radical de Pso 1, o qual não foi observado. Isto indica que o triplete de Pso 1 tem capacidade em se envolver em processos de transferência de elétron no qual se comporta como a espécie doadora de elétron.
- A supressão do triplete de Pso 1 por fenol e seus derivados contendo substituintes polares permitiu comprovar a dependência da constante de velocidade de abstração de hidrogênio fenólico é dependente da posição e da natureza do substituinte no derivado fenólico. Um gráfico de Hammett obtido a partir destes dados, revelou o valor para a constante de reação $\rho = -1,88 \pm 0,29$, o qual permite confirmar que o mecanismo de transferência de hidrogênio de fenóis para o estado excitado triplete de Pso 1 envolve uma transferência inicial de elétron, seguida de uma transferência de próton ultrarrápida, bem como que o estado excitado triplete de Pso1, de característica π, π^* , apresenta caráter eletrofílico. Esta sequência de eventos leva à formação do par de radicais cetila/fenoxila como produtos finais.

- O transiente gerado na fotólise de Pso 2 em acetonitrila ($\lambda_{\text{exc}} = 355 \text{ nm}$; $\lambda_{\text{max}} = 510 \text{ nm}$; $\tau = 22 \text{ } \mu\text{s}$.) também apresentou cinética de decaimento de 1ª ordem com uma expressiva contribuição de cinética de 2ª ordem. Experimentos de supressão com β -caroteno ($\Phi_{\text{cis}}=0$), em acetonitrila, permitiram confirmar a natureza triplete deste transiente.
- Os experimentos de fotólise por pulso de laser para Pso 2 em propanol, bem como 1,4-cicloexadieno em acetonitrila não permitiram a detecção do radical cetila correspondente mas, de forma similar ao experimentos envolvendo metil viologênio e Pso 1, observou-se o desenvolvimento de coloração azul intensa, consequência da formação do cátion radical de metil viologênio, o qual deve ser gerado a partir do processo de transferência de elétron do radical cetila derivado de Pso 2.
- A supressão do estado excitado triplete de Pso 2 por doadores de elétron mostrou-se altamente eficiente [trietilamina, $k_q = (2,39 \pm 0,62) \times 10^{10} \text{ Lmol}^{-1}\text{s}^{-1}$, e DABCO, $k_q = (5,41 \pm 0,22) \times 10^9 \text{ Lmol}^{-1}\text{s}^{-1}$).
- De maneira similar a Pso 1, a supressão do estado excitado triplete de Pso 2 por fenol e seus derivados contendo substituintes polares permitiu comprovar a dependência da constante de velocidade de abstração de hidrogênio fenólico com a posição e a natureza do substituinte no derivado fenólico. A constante de reação $\rho = -1,60 \pm 0,21$, obtida através um gráfico de Hammett empregando estes valores de constante de velocidade de supressão, permitiu comprovar que o mecanismo para a transferência de hidrogênio fenólico neste caso é idêntica àquela para Pso 1.
- Em ambos os processos, de transferência de elétron ou de transferência de hidrogênio, as constantes de velocidade para a supressão do estado excitado triplete de Pso 2 foram superiores ao de Pso 1, o que pode ser atribuído à diferença estrutural entre estes psoralenos.

7. Referências

- [Agarwal *et al.* 1993] Agarwal, M. L.; Larkin, H. E.; Zaidi, S. I. A., *Cancer Res.*, 53, 5897, 1993.
- [Aspari *et al.* 1996] Aspari, P.; Ghoneim, N.; Haselbach, E.; von Raumer, M.; Suppan, P.; Vauthey, E. J. *Chem. Soc. Faraday Trans.*, 92, 1689, 1996.
- [Aspée *et al.* 2012] Aspée, A.; Alarcon, E.; Pino, E., Gorelsky, S. I.; Scaiano, J. C., *J. Phys. Chem. A*, 116, 199, 2012.
- [Averbeck *et al.* 1992] Averbeck, D., Dardalhon, M., Magana-Schwencke, N., Meira, L.B.; Meniel, V., Boiteux, S., Sage, E., *J. Photochem. Photobiol. B*, 14, 47, 1992.
- [Bensasson *et al.* 1978] Bensasson, R.V., Land, E. J., *Photochem. Photobiol.*, 27, 279, 1978.
- [Bensasson *et al.* 1983] Bensasson, R. V., Land, E. J., Truscott, T. G., Pergamon Press, Grã-Bretanha, 1983, pp.192-204.
- [Bhattacharyya & Das 1984] Bhattacharyya, S. N.; Das, P. K. *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* 1984, 80, 1107.
- [Bertoti *et al.* 2015] Bertoti, A. R., Guimarães, A. K., Netto-Ferreira, J. C., *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* 299, 166, 2015.
- [Biczok *et al.* 1997] Biczok, L.; Bérces, T.; Linschitz, H. J. *Am. Chem. Soc.*, 119, 11071, 1997.
- [Bisagni 1992] Bisagni, E., J., *J. Photochem. Photobiol. B: Biol*, 14, 23, 1992
- [Blais *et al.* 1984] Blais, J., Vigny, P., Moron, J., Bisagni, E., *Photochem. Photobiol.*, 39, 145, 1984.
- [Bobrowski *et al.* 1994] Bobrowski, K.; Marciniak, B.; Hug, G. L. *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.*, 81, 159, 1994.
- [Bonnett 1995] Bonnett, R., *Chem. Soc. Rev.*, 24, 19, 1995.
- [Bordin *et al.* 1994] Bordin, F., Marzano, C., Gatto, C., Carlassare, F., Rodighiero, P., and Baccichetti, F., *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.*, 26, 197, 1994.
- [Brackmann 1986] Brackmann, U. In *Lambdachrome Laser Dyes*, Lambda Physik, GmbH 1986.

- [Canton *et al.* 2002] M. Canton, S. Caffieri, F. Dall'Acqua, F. Di Lisa, FEBS Lett. 522 168, 2002.
- [Caparale *et al.* 1981] Caporale, G.; Innocent, G.; Guiotto, A.; Rodighiero, P.; Dall'Acqua F., Phytochem., 20, 1283, 1981.
- [Chan *et al.* 2005] Chan, W. S.; Ma, C.; Kwok, W. M.; Phillips, D. L., J. Phys. Chem. A, 109, 3454, 2005.
- [Cimino *et al.* 1985] Cimino, G. D., Gamper, H. B., Isaacs, S. T., and Hearst, J. E., Ann. Rev. Biochem., 54, 1151, 1985.
- [Cohen 1973] Cohen, S. G.; Parola, A.; Parsons Jr., G. H. Chem. Rev., 73, 141, 1973.
- [Cohen 1979] Cohen A.J.. Food Cosmet Toxicol 17, 277, 1979.
- [Cohen *et al.* 1975] Cohen, S. G.; Ojanpera, S. J., Am. Chem. Soc., 97, 5633, 1975.
- [Coxxon 1974] Coxxon, J. M., Halton, B. Organic Photochemistry, Cambridge University Press, New York, 1994.
- [Dall'Acqua *et al.* 1970] Dall'Acqua, F., Marciani, S., Rodighiero, G., FEBS Lett., 9, 121, 1970.
- [Dall'Acqua *et al.* 1978] Dall'Acqua, F., Terbojevitch, M., Marciani, S., Vedaldi, D., Recher, M., Chem. Biol. Intract., 21, 103, 1978.
- [Das *et al.* 1981] Das, P. K.; Encinas, M. V.; Scaiano, J. C. J. Am. Chem. Soc., 103, 4154, 1981.
- [de Lucas & Netto-Ferreira 1998] de Lucas, N. C., Netto-Ferreira, J. C., J. Photochem. Photobiol. A: Chem. 116, 203, 1998.
- [de Lucas *et al.* 2007] de Lucas, N. C., Correa, R. J., Albuquerque, A. C. C., Firme, C. L., Garden, S. J., Bertoti, A. R., Netto-Ferreira, J. C., J. Phys. Chem. A., 111, 1117, 2007.
- [de Lucas *et al.* 2009] de Lucas, N. C., Elias, M. M., Firme, C. L., Correa, R. J., Garden, S. J., Netto-Ferreira, J. C., Nicodem, D. E., J. Photochem. Photobiol. A: Chem., 201, 1, 2009.
- [de Lucas *et al.* 2010] de Lucas, N. C., Fraga, H.S., Cardoso, C.P., Correa, R.J., Garden, S.J., Netto-Ferreira, J. C., Phys. Chem. Chem. Phys. 12, 10746, 2010.
- [de Lucas *et al.* 2014 a] de Lucas, N. C., Ruis, C. P., Teixeira, R. I., Marcal, L. L., Garden, S. J., Correa, R. J., Ferreira, S., Netto-Ferreira, J. C., Ferreira, V. F., J. Photochem. Photobiol. A: Chem. 276, 16, 2014.

- [de Lucas *et al.* 2014 b] de Lucas, N. C., Santos, G. L. C., Gaspar, C. S., Garden, S. J., Netto-Ferreira, J. C., *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.*, 294, 121, 2014.
- [de Lucas *et al.* 2015] de Lucas, N. C.; Ferreira, A. B. B.; Netto-Ferreira, J. C., *Rev. Virtual Quim.*, 7, 403, 2015.
- [de Oliveira *et al.* 2014] de Oliveira K. T.; Momo, P. B.; de Assis, F.F.; Ferreira, M. A. B.; Brocksom, T. J., *Curr. Org. Syn.*, 11, 42, 2014.
- [de Oliveira *et al.* 2015] de Oliveira, K. T.; de Souza, J. M.; Gobo, N. R. S.; de Assis, F. F.; Brocksom, T. J., *Rev. Virtual Quim.*, 7, 310, 2015.
- [De Rosa *et al.* 2002] De Rosa, M. C., Crutchley, R. J., *Coord. Chem. Rev.*, 233, 351, 2002.
- [Eberson 1987] Eberson, L., *Electron Transfer Reactions in Organic Chemistry*, Springer-Verlag, Berlin, 1987.
- [Encinas *et al.* 1985] Encinas, M. V.; Lissi, E. A.; Olea, A. F. *Photochem. Photobiol.*, 42, 347, 1985.
- [Figueiredo *et al.* 1993] Figueiredo, A.; Ribeiro, C. A. F.; Gonçalo, M.; Baptista, A. P.; Teixeira, F. J., *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.*, 18, 161, 1993.
- [Foley *et al.* 1997] Foley, M. S. C., Beeby, A., Paker, A. W., Bishop, S. M., Phillips, D., *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.*, 38, 10, 1997.
- [Francisco *et al.* 2013] Francisco, C. S.; Rodrigues, L. R.; Cerqueira, N. M. F. S. A.; Oliveira-Campos, A. M. F.; Rodrigues, L. M.; Esteves, A. P., *Bioorg. Med. Chem.*, 21, 5047, 2013.
- [Frank *et al.* 1998] Frank, S., Caffieri, S., Raffaelli, A., Vedaldi, D., and Dall'Acqua, F., *J. Photochem. Photobiol., B: Biol.*, 44, 39, 1998.
- [Frimer 1985] Frimer, A. A., In: *Singlet Oxygen, Physical-Chemical Aspects*, Vol. I, CRC Press, Florida-USA, 1985.
- [Gaboriau *et al.* 1981] Gaboriau, F., Vigny, P., Averbeck, D., Bisagni, E., *Biochimie*, 63, 899, 1981.
- [Gasparro 1998] Gasparro, F. P., *Photochem. Photobiol.* 68, 243, 1998.
- [Gia *et al.* 1993] Gia, O.; Mobilio, S.; Palumbo, M.; Pathak, M. A., *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.*, 57, 497, 1993.

- [Gilbert 1991] Gilbert, A.; Baggott, J. *Essentials of Molecular Photochemistry*; Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1991.
- [Gobo 2013] Gobo, N. R. S., *Estratégias sintéticas para preparação de novos fotossensibilizadores do tipo ftalocianinas*, Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de São Carlos, 2013.
- [Gomes *et al.* 2006] Gomes, A. J., Faustino, A. S., Machado, A. E. H., Zaniquelli, M. E. D., Rigoletto, T. P., *Drug Deliv.*, 13, 447, 2006.
- [Griller *et al.* 1981] Griller, D.; Howard, J. A.; Marriott, P. R.; Scaiano, J. C. *J. Am. Chem. Soc.*, 103, 619, 1981.
- [Guttenplan & Cohen 1973] Guttenplan, J. B.; Cohen, S. G. *J. Org. Chem.* 1973, 38, 2001.
- [Hammett 1937] Hammett, L. P. *J. Am. Chem. Soc.*, 69, 96, 1937.
- [Hammett 1938] Hammett, L. P. *Trans. Faraday Soc.*, 34, 156, 1938.
- [Harbone 1999] Harbone, J. B.; Baxter, H.; Moss, G. P. *Phytochemical dictionary: A handbook of bioactive compounds from plants*. Second Edition. CRC Press, 1999.
- [Haselbach *et al.* 1991] Haselbach, E.; Jacques, P.; Pilloud, D.; Suppan, P.; Vauthey, E. J. *Phys. Chem.*, 95, 7115, 1991
- [Horspool & Song 1995] Horspool, W. M.; Song, P.-S., eds. *CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology*, CRC Press: New York, 1995
- [Hubner *et al.* 2003] Hubner, S.; Hehmann, M.; Schreiner, S.; Martens, S.; Lukacin, R.; Matern, U., *Phytochem.*, 64, 445, 2003.
- [Inbar 1981] Inbar, S.; Linschitz, H.; Cohen, S. G. *J. Am. Chem. Soc.*, 103, 1048, 1981.
- [Inbar *et al.* 1982] Inbar, S.; Linschitz, H.; Cohen, S. G. *J. Am. Chem. Soc.*, 104, 1679, 1982.
- [Jones *et al.* 1986] Jones, G.; Malba, V.; Bergmark, W. R. *J. Am. Chem. Soc.*, 108, 4214, 1986.
- [Kanne 1982] Kanne, D., *J. Am. Chem. Soc.*, 104, 6764, 1982.
- [Kaufman & Hewitt 1980] Kaufman, K. D.; Hewitt, L. E., *J. Org. Chem.*, 45, 738, 1980.
- [Kavarnos 1986] Kavarnos, G.; J. Turro, N. J., *Chem. Rev.*, 86, 401, 1986.
- [Kimura *et al.* 2005] Kitamura, N., *J. Photochem. Photobiol. C: Photochem. Rev.*, 6, 168, 2005.

- [Konx et al. 1985] C. N. Knox, E. J. Land, R. Redmond and T. G. Truscott, *Photochem. Photobiol*, Suppl, 41, 102s, 1985.
- [Kopecky 1991] Kopecky, J. *Organic Photochemistry: a visual approach*, VCH Publishers, New York, 1991.
- [Kumar et al. 1983]. Kumar, C.V., Chattopadhyay, S., Das, P. K., *J. Am. Chem. Soc.*, 105, 5143, 1983.
- [Lage et al. 2003] Lage, C.; Pádula, M.; Alencar, T. A. M.; Gonçalves, S. R. F.; Vidal, L. S.; Cabral-Neto, J.; Leitão A. C., *Mutat. Res.*, 544, 143, 2003.
- [Lake & Grasso 1996] Lake, B. G., Grasso, P., *Fundam. Appl. Toxicol.*, 34, 105, 1996.
- [Lakowicz 1999], J. R., In: *Principles of Fluorescence Spectroscopy*, 2^a ed., Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, 1999.
- [Lash et al. 2006] Lash, L. H., Putt, D. A. Cai, H., *Toxicology*, 228, 200, 2006.
- [Lathior & Leigh 2006] Lathior, E. C.; Leigh, W. J. *Photochem. Photobiol.*, 82, 291, 2006
- [Lathior 1999] Lathior, E. C.; Leigh, W. J.; St. Pierre, J., *J. Am. Chem. Soc*, 121, 11984, 1999.
- [Lauharanta 1997] Lauharanta, J., *Clin. Dermatol.*, 15, 769, 1997.
- [Ledo & Ledo 2000] Ledo, E.; Ledo, A., *Clin. Dermatol.*, 18, 77, 2000.
- [Leigh et al. 1996] Leigh, W. J.; Lathior, E. C.; St. Pierre, M. J., *J. Am. Chem. Soc.*, 118, 12339, 1996.
- [Lindqvist 1966] Lindqvist, H. C. R., *Acad. Sci. Ser. C*, 263, 852, 1966.
- [MacDonald & Dougherty 2001] MacDonald, I. J., Dougherty, T. J., J., *Porphyrins Phthalocyanines*, 5, 105, 2001.
- [Machado et al. 1996] Machado, A. E. H., Miranda, J. A., Oliveira-Campos, A. M. F., Severino, D., Nicodem, D. E., *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.*, 146, 75, 2001.
- [Machado et al. 2000] A.E.H. Machado, *Quím. Nova* 23, 237, 2000.
- [Machado et al. 2001] Machado, A. E. H., Miranda, J. A., Oliveira-Campos, A. M. F., Severino, D., Nicodem, D. E., *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.*, 75, 146, 2001.
- [Marciniak et al. 1993] Marciniak, B.; Bobrowski, K.; Hug, G. L. *J. Phys. Chem.*, 97, 11937, 1993.

- [Marzano *et al.* 2005] Marzano, C.; Bettio, F.; Chilin, A.; Caffieril, S.; Reddi, E.; Bordin, F., *Photochem. Photobiol.*, 81, 1371, 2005.
- [Mattay 1987] Mattay, J. *Angew. Chem.*, 99, 849, 1987.
- [Mattay *et al.* 1987] Mattay, J.; Gersdorf, J.; Buchkremer, K. *Chem. Ber.*, 120, 307, 1987.
- [Menter *et al.* 1996] Menter, M. A.; See, J. A.; Amend, W. J.; Ellis, C. N.; Krueger, G. G.; Lebwohl, M., *J. Am. Acad. Dermatol.*, 34, 315, 1996.
- [Milisi *et al.* 2001] Milisi, S.; Massot, B.; Gontier, E.; Bourgaud, F.; Guckert, A., *Ruta graveolens L. Plant Science*, 161, 189, 2001.
- [Miolo *et al.* 1999] Miolo, G.; Caffieri, S.; Vedaldi, D.; Baccichetti, F.; Marzano, C.; Lucchini, V.; Rodighiero, P.; Dall'Acqua, F., *Il Farmaco.*, 54, 134, 1999.
- [Miranda *et al.* 1998] Miranda, M. A.; Castell, J. V.; Hernández, D.; Gómez-Lechón, M. J.; Boscá, F.; Morera, I. M.; Sarabia, Z. *Chem. Res. Toxicol.*, 11, 172, 1998.
- [Miranda *et al.* 1999] Miranda, M. A.; Lahoz, A.; Martinez-Manez, R.; Boscá, F.; Castell, J. V.; Perez-Prieto, J. *J. Am. Chem. Soc.*, 121, 11569, 1999.
- [Miranda *et al.* 2000] Miranda, M. A.; Lahoz, A.; Boscá, F.; Metni, M. R.; Abdelouahab, F. B.; Castell, J. V.; Pérez-Prieto, J. *J. Chem Soc, Chem. Commun.*, 2257, 2000
- [Miyasaka *et al.* 1991] Miyasaka, H.; Morita, K.; Kamada, K.; Mataga, N. *Chem. Phys. Lett.*, 178, 504, 1991.
- [Miyasaka *et al.* 1992] Miyasaka, H.; Kiri, M.; Morita, K.; Mataga, N.; Tanimoto, Y. *Chem. Phys. Lett.*, 199, 21, 1992.
- [Murov 1993] Murov, S. L.; Carmichael, I.; Hug, G. L. *Handbook of Photochemistry*, 2^a ed., Marcel Dekker, Inc.: N.Y., 1993.
- [Netto-Ferreira *et al.* 2008 a] Netto-Ferreira, J. C., Bernardes, B., Ferreira, A. B. B., Miranda, M. A., *Photochem. Photobiol. Sci.*, 7, 467, 2008.
- [Netto-Ferreira *et al.* 2008 b] Netto-Ferreira, J. C., Lhiaubet-Vallet, V., Bernardes, B., Ferreira, A.B.B., Miranda, M.A. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 10, 6645, 2000.
- [Netto-Ferreira *et al.* 2008] Netto-Ferreira, J. C.; Lhiaubet-Vallet, V.; Bernardes, B.; Ferreira, A. B. B.; Miranda, M. Á. *Photochem. Photobiol. Sci.*, 7, 467, 2008.

- [Netto-Ferreira *et al.* 2009] Netto-Ferreira, J. C.; Lhiaubet-Vallet, V.; Bernardes, B.; Ferreira, A. B. B.; Miranda, M. Á. *Photochem. Photobiol.*, 85, 153, 2009.
- [Nicodem *et al.* 2005] Nicodem, D. E.; Silva, R. S.; Togashi, D. M.; Cunha, M. F. V., J. *Photochem. Photobiol. A: Chem.*, 175, 154, 2005.
- [Obando *et al.* 2013] Obando, M. P. R.; Gobo, N. R. S.; deOliveira, K. T.; Yamamoto, Y.; Serra, O. A.; Louro, S. R. W., J. *Photochem. Photobiol. A: Chem.*, 253, 22, 2013.
- [Opdyke 1974] Opdyke D. L. J., *Food Chem. Toxicol.* 12, 358, 1974.
- [Ormand *et al.* 2013] Ormond, A. B.; Freeman, H. S., *Materials*, 6, 817, 2013.
- [Paik *et al.* 1996] Paik, Y. H., Shim, S. C., J. *Photochem. Photobiol. A*, 56, 349, 1991.
- [Pan *et al.* 2001] Pan, J-X; Han, Z-H; Miao, J-L; Yao, S-D; Lin, NianY; Zhu, D-Y, *Biophys. Chemist.*, 91, 105, 2001.
- [Pathak & Fitzpatrick 1992] Pathak, M. A.; Fitzpatrick, T. B., J. *Photochem. Photobiol.*, 14, 3, 1992.
- [Peters 1993] Peters, K. S.; Lee, J., *J. Phys. Chem.*, 97, 3761, 1993.
- [Porter 1963] Porter, G. S. L., Friess, E. S., Lewis, Weissberger, A., ed., 2, 8, Wiley-Interscience, New York, 1963.
- [Rabek1982] Rabek, J. F. *Experimental Methods in Photochemistry and Photophysics*, Wiley, New York, 1982.
- [Ribeiro *et al.* 2010] Ribeiro, A. M., Bertoti, A. R., Netto-Ferreira, J. C., *J. Braz. Chem. Soc.*, 21, 1071, 2010.
- [Rohatgi-Mukhejee 1992] Rohatgi-Mukhejee, K .K.; *Fundamentals of Photochemistry*, Revised. ED. Wiley Eastern Limited, 1992.
- [Ronfard-Haret *et al.* 1983] Ronfard-Haret, J. C.; Bensasson, R. V.; Gramain, J. C. *Chem. Phys. Lett.*, 96, 31, 1983.
- [Scaiano 1980] Scaiano, J.C., *J. Am. Chem. Soc.*, 102, 7747, 1980.
- [Scaiano & Encinas 1981] Scaiano, J.C., Encinas, M.V., *J. Am. Chem. Soc.*, 103, 6393, 1981.
- [Scaiano 1982] Scaiano, J. C. *Acc. Chem. Res.*, 15, 252, 1982.
- [Scaiano *et al.* 1987] Scaiano, J. C.; McGimpsey, W. G.; Leigh, W. J.; Jakobs, S. J. *Org. Chem.*, 52, 4540, 1987.

- [Schmidt *et al.* 1994] Schmidt, R. Tanielian, C. Dunsbach, R., Wolff, C., J. Photochem. Photobiol. A.: Chem., 11, 79, 1994.
- [Seixas de Melo *et al.* 1994] Seixas de Melo, J. S., Becker, R. S., Maçanita, A. L., J. Phys. Chem., 98, 6054, 1994.
- [Sekkat *et al.* 2012] Sekkat, N.; van den Bergh, H.; Nyokong, T.; Lange, N., Molecules, 17, 98, 2012.
- [Serra *et al.* 2004] Serra, A. C., de Lucas, N. C., Netto-Ferreira, J. C., J. Braz. Chem. Soc., 15, 481, 2004.
- [Shukla *et al.* 1991] Shukla, D., Schepp, N.P., Mathivan, N., Johnston, L.J. Can. J. Chem. 75, 1820, 1997.
- [Silva *et al.* 2004] Silva, M.T., Netto-Ferreira, J. C., J. Photochem. Photobiol. A: Chem., 162, 225, 2004.
- [Simon 1982] Simon, J. D.; Peters, K. S. J. Am. Chem. Soc., 104, 6542, 1982.
- [Falqueiro *et al.* 2012] Falqueiro, A. M., Siqueira-Moura, D. R. J., Primo, F. L., Morais, P. C., Mosiniewicz-Szablewska, P. S., Tedesco, A.C., J. Appl. Phys. 111, 07B335, 2012
- [Simplicio *et al.* 2002] Simplicio, F. I.; Maionchi, F.; Hioka, N., Quím. Nova, 25, 801, 2002.
- [Soloway *et al.* 1998] Soloway, H. A.; Tjarks, W.; Barnum, B. A.; Rong, F. G.; Barth, R. F.; Codogni, I. M.; Wilson, J. G., Chem. Rev., 98, 1515, 1998.
- [Song *et al.* 1979] Song, P. L.; Tapley Jr., K. J., Photochem. Photobiol., 29, 1177, 1979.
- [Sousa & Melo 1996] Sousa, C., Melo, T., Photochem. Photobiol., 63, 182, 1996
- [Specht *et al.* 1988] Specht, K.G., Kittler, L., Midden, W.R., Photochem. Photobiol., 47, 537, 1988.
- [Srales *et al.* 1999] Sraels, L.G., Israels, E. D., Stem Cells. 17, 306, 1999.
- [Stanjek *et al.* 1999] Stanjek, V.; Piel, J.; Boland, W., Phytochem., 50, 1141, 1999.
- [Stern & Volmer 1919] Stern, O.; Volmer, M. Physik. Z. 1919, 20, 183.
- [Tibbitts *et al.* 2000] Tibbitts, J.; Sambol, N. C.; Fike, J. R.; Bauer, W. F.; Kahl, S. B., J. of Pharmac. Scienc., 89, 469, 2000.
- [Turro 1991] Turro, N. J., University Science Books, CA, 1991.

- [Venugopala *et al.* 2013] Venugopala, K. N. Rashmi, V., Odhav, B., BioMed Res. Int., 2013 (Article ID 963248), 1, 2013.
- [Verma *et al.* 2007] Verma, S., Watt, G. M., Mai, Z., Hasan, T., Photochem. Photobiol., 83, 996, 2007.
- [Vicente *et al.* 2001] Vicente, M. G. H., Cur. Med. Chem., 1, 175, 2001.
- [Von Raumer *et al.* 1997] von Raumer, M.; Suppan, P.; Haselbach, E. Helv. Chim. Acta, 80, 719, 1997.
- [Wagner *et al.* 1969] Wagner, P. J.; Capen, G. Mol. Photochem., 1, 173. 1969.
- [Wagner *et al.* 1973] Wagner, P. J.; Kemppainen, A. E.; Schott, H. N. J. Am. Chem. Soc., 95, 5604, 1973.
- [Wagner *et al.* 1986] Wagner, P. J.; Truman, R. J.; Puchalski, A. E.; Wake, R. J. Am. Chem. Soc., 108, 7727, 1986.
- [Wagner *et al.* 1991] Wagner, P. J.; Park, B.-S. Org. Photochemistry, 11, 227, 1991.
- [Wakasa *et al.* 1996] Wakasa, M.; Hayashi, H. J. Phys. Chem., 100, 15640, 1996.
- [Walling *et al.* 1965] Walling, C.; Gibian, M. J. Am. Chem. Soc., 87, 3361, 1965.
- [Wefers 1987] Wefers, H., Bioelectrochem. Bioenerg., 18, 91, 1987.
- [Weller 1982] Weller, A. Z. Phys. Chem. Neue Folge, 133, 93, 1982.
- [West 1976] West, M. A., W. Ware, ed., 4, 217, M. Dekker, New York, 1976.
- [Wood & Johnston 1997] Wood, P. D.; Johnston, L. J., Photochem. Photobiol., 66, 642, 1997.
- [Wood *et al.* 2000] Wood, P. D.; Mnyusiwalla, A.; Chen, L.; Johnston, L. J., Photochem. Photobiol., 72, 155, 2000.
- [Wulff *et al.* 1988] Wulff, W. D.; McCallum, J. S.; Kunng F. A., J. Am. Chem Soc., 110, 7419, 1988.
- [Yun *et al.* 1992] Yun, M.H., Choi, S.J., Shim, S.C., Photochem. Photobiol., 55, 457, 1992.
- [Zaidi *et al.* 1993] Zaidi, S. I.; Agarwal, R.; Eichler, G.; Rihter, B. D., Photochem. Photobiol., 58, 204, 1993.

8. Sugestões para trabalhos futuros

Para trabalhos futuros deixamos como sugestão:

- A avaliação da reatividade, empregando a técnica de fotólise por pulso de laser, dos benzopsoralenos frente a substratos de interesse biológico tais como a aminoácidos e a bases nitrogenadas;
- Avaliação da interação entre albumina e os benzopsoralenos via supressão de fluorescência no estado estacionário e com resolução temporal;
- Estudos de modelagem entre a interação entre os benzopsoralenos e albumina (mecanismos de entrega de drogas) usando os dados do estudo proposto no item anterior para comparação com dados experimentais;
- Encapsulamento dos benzopsoralenos bem como a sua associação com outras substâncias (açúcares, polímeros, etc.) ou a sua associação a estruturas nanométricas e eventual melhoria no mecanismo de entrega;
- Estudos de modelagem para avaliação interação com aminoácidos, modelos de enzimas e segmentos de DNA pré-determinados a fim de avaliar seu intercalamento bem como a formação de posteriores produtos em função destas;
- Avaliação da interação com aminoácidos, modelos de enzimas e segmentos DNA (comerciais) usando os dados propostos no item anterior para comparação com dados experimentais.

O conjunto de sugestões acima apresentados permitirá expandir o entendimento do comportamento dos benzopsoralenos como um todo, partindo do mecanismos de entrega a seu comportamento efetivo nossos processos de TFD.