UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos

Área de Concentração Insumos Farmacêuticos

**Modelagem molecular (TD-DFT) aplicada à simulação de espectros
UV para cinamatos com perfil de filtros solares**

Ricardo D'Agostino Garcia

Dissertação para obtenção do grau de
MESTRE

Orientador:

Prof. Dr. Gustavo Henrique Goulart Trossini

São Paulo

2014

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos

Área de Concentração Insumos Farmacêuticos

**Modelagem molecular (TD-DFT) aplicada à simulação de espectros
UV para cinamatos com perfil de filtros solares**

Versão corrigida da dissertação conforme Resolução CoPGr 5890.

Versão original encontra-se disponível no Serviço de Pós-Graduação da FCF/USP.

Ricardo D'Agostino Garcia

Dissertação para obtenção do grau de
MESTRE

Orientador:

Prof. Dr. Gustavo Henrique Goulart Trossini

São Paulo

2014

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Ficha Catalográfica

Elaborada pela Divisão de Biblioteca e
Documentação do Conjunto das Químicas da USP

<p>Garcia, Ricardo D'Agostino G216m Modelagem molecular (TD-DFT) aplicada à simulação de espectros UV para cinamatos com perfil de filtros solares / Ricardo D'Agostino Garcia. -- São Paulo, 2014. 60p.</p> <p>Dissertação (mestrado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo. Departamento de Farmácia. Orientador : Trossini, Gustavo Henrique Goulart</p> <p>1. Relações estrutura-atividade (SAR) : Química farmacêutica 2. Neoplasias cutâneas 3. Filtro solar I. T. II. Trossini, Gustavo Henrique Goulart, orientador.</p> <p>615.19 CDD</p>

Ricardo D'Agostino Garcia

**Modelagem molecular (TD-DFT) aplicada à simulação de espectros
UV para cinamatos com perfil de filtros solares**

Comissão Julgadora
da
Dissertação para obtenção do grau de Mestre

Prof. Dr. Gustavo Henrique Goulart Trossini
orientador/presidente

Profa. Dra. Paula Homem de Mello
1º examinador

Prof. Dr. André Rolim Baby
2º examinador

São Paulo, 11 de junho de 2014.

DEDICATÓRIA

*Dedico este trabalho à Yasmin, minha amada filha.
E à querida nonna Carolina (in memorian), minha segunda mãe.*

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela vida, pelos desafios, ensinamentos e pelas oportunidades de evoluir.

À Família, pelo apoio incondicional em todos os meus projetos.

À Gislaine, minha esposa, pelo companheirismo, compreensão, amor e perseverança.

Ao amigo e orientador, Prof. Dr. Gustavo Trossini, pela orientação, confiança, compreensão e parceria.

À Profa. Dra. Káthia Maria Honório, pela parceria e contribuição fundamental no direcionamento e conclusão deste trabalho.

Ao Dr. Vinícius Maltarollo, pela amizade, orientações e contribuições para a realização dos cálculos, interpretações e elaboração do artigo.

Ao meu eterno mestre e amigo, Salim Fram Nasralla (*in memoriam*), por apresentar o mundo da farmácia, a USP e o amor pelo ensino.

A todos os professores que confiaram em mim.

A todos os amigos que contribuíram de maneira direta ou indireta no meu trabalho.

A todos meus alunos que a cada ano renovam meu amor por ensinar.

Resumo

GARCIA, R.D'A. **Modelagem molecular (TD-DFT) aplicada à simulação de espectros UV para cinamatos com perfil de filtros solares**. 2014. 60f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014.

O câncer de pele se apresenta como um sério problema de saúde pública mundial, sendo incidente nos cinco continentes. As ações relacionadas à prevenção dessa doença envolvem, entre outras coisas, a utilização de protetores solares e a educação em saúde. Em virtude do aumento do número de indivíduos com câncer de pele a cada ano, é de grande valor estudos de entendimento e desenvolvimento de filtros solares melhores e mais seguros. Os produtos utilizados com a finalidade de proteger a pele dos raios solares ultravioletas (UV) possuem em sua composição filtros solares, que podem ter ação física, refletindo e dissipando a radiação UV; ou ação química, absorvendo a radiação UV. Os filtros químicos podem apresentar absorção em UVB (290-320 nm), UVA (320-400 nm) ou em ambas as faixas, sendo considerados de amplo espectro. . Dentre as várias classes de compostos com perfil de filtro solar UVB, os cinamatos destacam-se por apresentarem boa eficácia e excelente custo-benefício. A aplicação de cálculos teóricos tornou-se indispensável no planejamento de fármacos e nos estudos de mecanismo de ação de moléculas bioativas, visto a diminuição de tempo e custos em pesquisa e desenvolvimento. O desenvolvimento de métodos quânticos robustos, como o TD-DFT, permitiu a simulação de propriedades experimentais *in silico*, tais como espectros de RMN e UV. Diante deste panorama, aplicamos tal método na simulação de espectros UV para os cinamatos com perfil de filtros solares. Realizou-se uma busca do melhor funcional para simulação dos espectros, na qual se determinou que os funcionais B3LYP e B3P86 apresentaram melhores resultados quando comparados ao espectro experimental do composto *p*-metoxicinamato de etilexila determinado em metanol. Foram simulados os espectros de UV para sete compostos derivados do ácido cinâmico, os quais apresentaram λ máximo próximo a 310 nm, como descrito na literatura. Observou-se que a energia média para que ocorra a principal transição eletrônica, de HOMO para LUMO, é de 3,95 eV. O método mostrou-se adequado para a determinação de espectros UV para a classe dos cinamatos e pode ser utilizado na busca de novos compostos dessa classe a serem empregados como filtros solares.

Palavras-chave: câncer de pele, modelagem molecular, teoria do funcional da densidade tempo-dependente (TD-DFT), filtros solares, cinamatos.

Abstract

GARCIA, R.D'A. **Molecular modeling (TD-DFT) employed to simulate UV spectra of cinnamates with sunscreen profile.** 2014. 60f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014.

Skin cancer presents itself as a very serious world public health problem, being incident all over the five continents. Using sunscreen and receiving health education, among other factors, are related to prevent the disease. The number of people with skin cancer increases every year, therefore, studies for better knowledge and development for better and safer sunscreens are crucial. Products used with the intention to protect the skin from ultraviolet sunrays (UV) are partially composed by sunscreen, which may lead to two different reactions, a physical reaction, that reflects and ceases the UV radiation; or a chemical reaction, that absorbs the UV radiation. Chemical filters may present absorption in UVB (290-320 nm), UVA (320 – 400 nm) or in both, which is considered as broad spectrum. Among the various types of compound forms with sunscreen UVB profile, cinnamates stand out for presenting good efficiency and excellent cost-benefit. The application of theoretical calculations became essential for drug design and bioactive molecules action mechanism studies, considering time saving and costs in research and development. The development of robust quantum method, such as TD-DFT allowed the simulation of experimental properties *in silico*, like RMN and UV spectra. Given this overview, this method was applied to simulate UV spectra of cinnamates with sunscreen profile. A search was done to define the best functional to simulate all spectrum, where the functionals B3LYP and B3P86 showed the best results when compared to experimental spectra of the compound ethylhexyl methoxycinnamate determined in methanol. An UV spectrum simulation for seven compounds derived from cinnamic acid showed maximum wavelength around to 310 nm, as described in the literature. It was observed that the average energy for the main electronic transition, HOMO to LUMO, is 3,95 eV. The method proved to be adequate for the determination of UV spectra for cinnamate class and it can be used as a tool on the search for new compounds from this class to be used as sunscreen.

Keywords: skin cancer, molecular modeling, time-dependent density functional theory (TD-DFT), sunscreens, cinnamates.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Estrutura geral da epiderme com destaque para: (a) células basais, (b) células escamosas e (c) melanócito.....	15
Figura 2 -	Carcinoma basocelular.....	16
Figura 3 -	Carcinoma espinocelular no lábio inferior.....	16
Figura 4 -	Melanoma maligno.....	17
Figura 5 -	Espectro de absorção de um filtro solar UVA e UVB (Tinosorb® M – <i>metileno-bis-benzotriazolil tetrametilbutilfenol</i>).....	20
Figura 6 -	Ressonância presente nas moléculas dos cinamatos.....	23
Figura 7 -	Isômeros trans (E) e cis (Z) dos cinamatos.....	23
Figura 8 -	Diagrama de <i>Jablonski</i> simplificado.....	24
Figura 9 -	Comparação entre os espectros teóricos e o experimental obtido a partir de uma varredura em espectrofotômetro Shimadzu UV-1800 na faixa de 200 – 400 nm de uma solução do filtro EMC (10 mg/L) em metanol.....	43
Figura 10 -	Comparação entre os gráficos teóricos (B3LYP e B3P86) e o gráfico experimental obtido a partir de uma varredura em espectrofotômetro Shimadzu UV-1800 na faixa de 200 – 400 nm de uma solução do filtro EMC (10 mg/L) em metanol.....	44
Figura 11 -	Espectros teóricos calculados por TD-DFT com os funcionais B3LYP e B3P86.....	47
Figura 12 -	Transições eletrônicas calculadas com B3LYP e B3P86.....	49
Figura 13 -	MPE calculados com os funcionais B3LYP e B3P86.....	52

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Compostos da classe dos cinamatos.....	22
Tabela 2 -	Resultados obtidos com cálculos de TD-DFT para o EMC.....	42
Tabela 3 -	Sobreposição das duas estruturas (conformação trans) otimizadas pelo método DFT usando os funcionais B3LYP e B3P86.....	45
Tabela 4 -	Valores calculados de RMSD.....	46
Tabela 5 -	Comparação entre os valores teóricos e experimentais.....	46
Tabela 6 -	Resultados obtidos com os funcionais B3LYP e B3P86.....	48
Tabela 7 -	Valores de energia dos orbitais calculados.....	53

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
DFT	Teoria do Funcional da Densidade
EMC	<i>p</i> -metoxicinamato de etilexila
FPS	Fator de Proteção Solar
GTO	<i>Gaussian Type Orbitals</i>
HF	<i>Hartree-Fock</i>
HOMO	Orbital Molecular Ocupado de Maior Energia
IEFPCM	<i>Integral Equation Formalism Polarizable Continuum Model</i>
IMC	<i>p</i> -metoxicinamato de isoamila
INCA	Instituto Nacional de Câncer
LUMO	Orbital Molecular Desocupado de Menor Energia
MPE	Mapa de Potencial Eletrostático
QSAR	Relação Estrutura-Atividade Quantitativa
QSPR	Relação Estrutura-Propriedade Quantitativa
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RMSD	<i>Root Mean Square Deviation</i>
S ₀	Estado fundamental
S ₁	Estado excitado singlete
SAR	Relação Estrutura-Atividade
SPR	Relação Estrutura-Propriedade
STO	<i>Slater Type Orbitals</i>
T ₁	Estado excitado triplete
TD-DFT	Teoria do Funcional da Densidade Tempo-Dependente
UV	Ultravioleta
UVA	Ultravioleta A
UVB	Ultravioleta B
UVC	Ultravioleta C
UV-Vis	Ultravioleta-Visível

Sumário

1. INTRODUÇÃO	13
2. REVISÃO DA LITERATURA	14
2.1 Câncer de pele – Epidemiologia	13
2.2 Câncer de pele – Tipos	14
2.2.1 Carcinoma basocelular	15
2.2.2 Carcinoma espinocelular	15
2.2.3 Melanoma	16
2.3 Radiação solar	16
2.4 Efeitos bioquímicos das radiações na pele	17
2.5 Protetores solares	18
2.6 Filtros solares	19
2.7 Propriedades fotoquímicas dos filtros solares químicos	23
2.8 Química computacional	25
2.9 Modelagem molecular	26
2.9.1 Métodos clássicos	27
2.9.1.1 Mecânica molecular	27
2.9.1.2 Dinâmica molecular	28
2.9.2 Métodos quânticos	28
2.9.2.1 Métodos <i>ab initio</i>	28
2.9.2.2 Métodos semi-empíricos	29
2.9.2.3 Métodos baseados no funcional da densidade	30
2.9.3 Aplicação da modelagem molecular em filtros solares	34
3. OBJETIVOS	36
4. MATERIAL E MÉTODOS	37
4.1 Material	37
4.2 Métodos	38
4.2.1 Validação do método	38
4.2.2 Simulação de espectro de UV por TD-DFT dos cinamatos	39
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	41
6. CONCLUSÃO	53
REFERÊNCIAS	54

1. INTRODUÇÃO

O câncer de pele se apresenta como um sério problema de saúde pública mundial, atingindo indivíduos de todos os continentes, independente de idade, sexo ou classe social. (GORDON, 2013) As ações relacionadas à prevenção dessa doença envolvem a educação em saúde e a utilização de protetores solares (INCA, 2014; HIRST et al., 2012; AGBAI et al., 2014).

Os produtos utilizados como protetores solares apresentam na sua composição filtros solares. Esses podem ter ação física, que refletem e dissipam a radiação UV; ou química, os quais absorvem essa radiação UV por apresentarem um grupo cromóforo em sua estrutura química (MONTEIRO et al., 2012). É sugerido que os compostos fotoprotetores de ação química tenham mecanismo de ação em nível molecular por meio de efeitos eletrônicos no estado de excitação do grupo cromóforo e, deste modo, absorvam e dissipem a radiação UV na forma de radiação visível ou calor (KOSHY et al., 2010; LATHA et al., 2013).

Em virtude do aumento do número de indivíduos com câncer de pele a cada ano, é de grande valor estudos visando o entendimento e desenvolvimento de melhores e mais seguros filtros solares. Para tanto é necessário ampliar o conhecimento em relação aos compostos utilizados na prevenção dos danos causados pela exposição à radiação UV.

Métodos computacionais de modelagem molecular mostram-se muito promissores em estudos de comportamento molecular frente aos raios UV, podendo ser aplicados na elucidação do mecanismo de ação, no entendimento das transições eletrônicas e no planejamento de novos e potentes compostos com capacidade fotoprotetora.

Desta maneira, realizou-se neste estudo a aplicação das técnicas de modelagem molecular na simulação de espectros UV para moléculas da classe dos cinamatos que apresentam perfil de filtros solares.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Câncer de Pele - Epidemiologia

O câncer foi responsável pela morte de 8,2 milhões de pessoas entre um total de 14,1 milhões de novos casos no ano de 2012 em todo o mundo. Em 2030, estima-se que haverá 21,4 milhões de novos casos e 13,2 milhões de mortes por câncer, em consequência do crescimento e envelhecimento populacional, bem como da redução da mortalidade infantil e nas mortes por doenças infecciosas em países em desenvolvimento. (GORDON, 2013; INCA, 2014)

Segundo o último relatório do Instituto Nacional de Câncer (INCA), válido para os anos de 2014 e 2015, são esperados aproximadamente 576 mil novos casos de câncer, incluindo os casos de câncer de pele não melanoma. Estima-se que nos próximos anos o câncer de pele do tipo não melanoma (182 mil casos) será o mais incidente na população brasileira, seguido pelos tumores de próstata (69 mil), mama feminina (57 mil), cólon e reto (33 mil), pulmão (27 mil), estômago (20 mil) e colo do útero (15 mil). (INCA, 2014)

O número de casos novos de câncer de pele não melanoma estimado para o Brasil é de 98.420 casos entre homens e de 83.710 casos nas mulheres. Estes valores correspondem a um risco estimado de 100,75 casos novos a cada 100 mil homens e 82,24 para cada 100 mil mulheres. (INCA, 2014)

O câncer de pele não melanoma é o mais incidente em homens nas regiões Sul (159,51/100 mil), Sudeste (133,48/100 mil) e Centro-Oeste (110,94/100 mil). Nas regiões Nordeste (40,37/100 mil) e Norte (28,34/100 mil) é o segundo mais frequente. Nas mulheres, é o mais frequente em todas as regiões, com um risco estimado de 112,28/100 mil no Sudeste, 99,31/100 mil no Centro-Oeste, 86,03/100 mil no Sul, 46,68/100 mil no Nordeste e 24,73/100 mil no Norte. (INCA, 2014)

Já o melanoma, cuja letalidade é elevada, apresenta uma menor incidência (2.960 casos novos em homens e 2.930 casos novos em mulheres) e as maiores taxas estão relacionadas à região Sul do país. (INCA, 2014)

2.2 Câncer de Pele - Tipos

Câncer é o nome dado a um conjunto de mais de 100 doenças que têm em comum o crescimento desordenado de células de tecidos e órgãos. Dividindo-se rapidamente, estas células tendem a ser muito agressivas e incontroláveis, determinando a formação de tumores (acúmulo de células cancerosas) ou neoplasias malignas. Um tumor benigno significa simplesmente uma massa localizada de células que se multiplicam vagarosamente e se assemelham ao seu tecido original, raramente constituindo um risco de vida. Quando o câncer tem início em tecidos epiteliais, como pele ou mucosas, ele é denominado carcinoma. Outras características que diferenciam os diversos tipos de câncer entre si são a velocidade de multiplicação das células e a capacidade de invadir tecidos e órgãos vizinhos ou distantes (metástases). (WOLLF et al., 2008; SHAI, MAIBACH, BARAN, 2009; FARTASCH et al., 2012)

Os tipos mais comuns de câncer de pele são: carcinoma basocelular (células basais), carcinoma espinocelular (células escamosas) e melanomas (melanócitos) (Figura 1). Os carcinomas basocelulares e espinocelulares são os tipos mais frequentes, apesar do melanoma apresentar letalidade mais elevada. (FARTASCH et al., 2012; AGBAI et al., 2014; INCA, 2014)

Figura 1 - Estrutura geral da epiderme com destaque para: (a) células basais, (b) células escamosas e (c) melanócito

Fonte: <http://www.sciencephoto.com/media/108832/enlarge> - Acesso em: 25/04/2014

2.2.1 Carcinoma basocelular

É o tipo mais frequente, sendo responsável por 80% dos casos de câncer de pele não melanoma (Figura 2). É um câncer que se origina na camada mais profunda da epiderme e a maioria das lesões aparece nas áreas mais expostas da pele, como a face das pessoas com pele clara. Seu surgimento tem relação direta com a exposição acumulativa da pele à radiação solar durante a vida. (KUMAR, ABBAS, FAUSTO, 2005; SHAI, MAIBACH, BARAN, 2009; RATUSHNY et al., 2012)

Figura 2 - Carcinoma basocelular (SHAI, MAIBACH, BARAN, 2009)

2.2.2 Carcinoma espinocelular

Origina-se na camada média da epiderme e é menos comum que o basocelular. Habitualmente também ocorre nas áreas expostas ao sol, sugerindo a contribuição da exposição cumulativa à radiação UV. Pode se desenvolver em qualquer local da pele ou até em outras regiões como a língua ou lábios (Figura 3), espalhando-se para a derme e/ou tecidos mais profundos, sendo capaz de gerar metástases nos órgãos internos. (KUMAR, ABBAS, FAUSTO, 2005; SHAI, MAIBACH, BARAN, 2009; RATUSHNY et al., 2012)

Figura 3 - Carcinoma espinocelular no lábio inferior (SHAI, MAIBACH, BARAN, 2009)

2.2.3 Melanoma

Considerados os mais raros e agressivos tumores de pele. É o resultado da transformação maligna dos melanócitos (Figura 4). Pode iniciar como um pequeno tumor cutâneo pigmentado sobre a pele normal, mas frequentemente em áreas expostas ao sol ou a partir de nevos pigmentados pré-existentes. O melanoma produz metástases rapidamente para partes distantes do corpo. (SHAI, MAIBACH, BARAN, 2009; FARTASCH et al., 2012; AGBAI et al., 2014).

Figura 4 - Melanoma maligno (SHAI, MAIBACH, BARAN, 2009)

2.3 Radiação Solar

Como explicado anteriormente, a maioria dos cânceres de pele ocorre devido à exposição ao sol. Outros fatores de risco para todos os tipos de câncer de pele incluem sensibilidade da pele ao sol, histórico de exposição solar excessiva, exposição ocupacional e doenças imunossupressoras e pacientes imunocomprometidos (como os transplantados renais). (HIRST et al., 2012; INCA, 2014)

O Sol emite diariamente uma enorme quantidade de radiação que atinge a superfície da Terra. A luz visível (400 – 760 nm) corresponde a aproximadamente 44,3% dessa radiação, enquanto 49,5% correspondem ao infravermelho (700 – 1×10^6 nm) e somente 6,2% são atribuídos à radiação ultravioleta (UV) (100–400 nm). (SALVADOR, CHISVERT, 2007)

Considerando-se apenas a radiação UV, 98% correspondem ao ultravioleta A (UVA) (320 – 400 nm), subdividido em UVA-II (320 – 340 nm) e UVA-I (340 – 400 nm) e os outros 2% correspondem ao ultravioleta B (UVB) (290 – 320 nm). Entretanto, o ultravioleta C (UVC) (100 – 290 nm), que é o mais energético e conseqüentemente o mais agressivo, não atinge a superfície da Terra. (VELASCO et al., 2008; LATHA et al., 2013)

Quando um fóton é absorvido por um cromóforo (grupo de átomos capaz de absorver energia), a molécula passa a ter uma quantidade maior de energia que é capaz de alterá-la, gerando um fotoproduto. Essas novas moléculas são responsáveis por iniciar a resposta fotobiológica e desencadear os efeitos bioquímicos da exposição à radiação UV. Na pele há diversas estruturas que atuam como cromóforos, tais como proteínas, lipídeos, ácidos nucleicos, íons inorgânicos, entre outras. (WOLFF et al., 2008; FARTASCH et al., 2012)

2.4 Efeitos Bioquímicos das Radiações na Pele

Os efeitos causados pela radiação UV ocorrem de forma aguda e/ou crônica. A radiação UVB causa de forma aguda: eritema (queimadura solar), edema, bronzeamento tardio, espessamento da epiderme, danos diretos ao DNA, apoptose de queratinócitos (*sunburn cell*), síntese de vitamina D; e de forma crônica: fotocarcinogênese, imunossupressão e fotoenvelhecimento. A radiação UVA causa de forma aguda: bronzeamento imediato e de longa duração, formação de espécies reativas de oxigênio; e de forma crônica: fotoenvelhecimento, imunossupressão e fotocarcinogênese. (LAUTENSCHLAGER, WULF, PITTELKOW, 2007; KOSHY et al., 2010; NOOMANE et al., 2014)

A radiação UVA, por ser mais penetrante, atinge a derme profunda e dessa maneira, torna-se o principal responsável pelo fotoenvelhecimento. A radiação UVB possui uma menor penetração na pele em relação à radiação UVA e alcança a derme papilar, com isso altera o metabolismo de fibroblastos e as fibras de colágeno e elastina dessa região. Sendo assim, a radiação UVB também participa do processo de envelhecimento. (LATHA et al., 2013)

O câncer de pele, inclusive os melanomas, pode ser evitado com ações de prevenção primária, efetivas e de baixo custo, através da educação em saúde e da proteção da radiação UV pelo uso de protetores solares. (HIRST et al., 2012; INCA, 2014)

2.5 Protetores Solares

Inicialmente, os protetores solares foram utilizados com o objetivo de proteger os indivíduos dos raios solares em praia ou piscina. Em seguida passou a ter importância para os indivíduos que praticavam esportes de neve devido à grande reflexão dos raios UV nessa superfície. Porém, hoje em dia, os filtros solares são utilizados diariamente como forma de prevenção. (SALVADOR, CHISVERT, 2007; CORRÊA, 2012; AGBAI et al., 2014)

Diversas estratégias de *marketing* são aplicadas para que os consumidores conscientizem-se que os protetores solares previnem diversos danos cutâneos causados pela radiação UV. (CORRÊA, 2012; LATHA et al., 2013)

Os protetores solares são encontrados nos seguintes veículos: emulsões óleo em água (O/A), emulsões água em óleo (A/O), óleos, géis, loções, géis hidroalcoólicos e pós. (SALVADOR, CHISVERT, 2007). A forma mais comum no Brasil são as emulsões O/A. (CORRÊA, 2012). Hoje em dia, há diversos produtos faciais e corporais disponíveis no mercado que são multifuncionais e oferecem como um dos benefícios a proteção solar. (LATHA et al., 2013)

A proteção é alcançada quando os filtros solares presentes nas formulações absorvem as radiações UVA (320 – 400 nm) e UVB (290 – 320 nm). (SERPONE, DONDI, ALBINI, 2007; MONTEIRO et al., 2012; OSTERWALDER, SOHN, HERZOG, 2014)

Para que os filtros solares tenham tais propriedades, é necessário que possuam alguns atributos, tais como: devem ser fotoestáveis; devem dissipar adequadamente a energia absorvida através de mecanismos fotofísicos e fotoquímicos que evitam a formação de espécies reativas do oxigênio e outros fotoprodutos prejudiciais; não devem penetrar na pele e alcançar o interior das células, entre outros. (SERPONE, DONDI, ALBINI, 2007; SAMBANDAN, RATNER, 2011)

2.6 Filtros Solares

As substâncias empregadas como filtros nas formulações de protetores solares são aprovadas e listadas pelas agências reguladoras. De acordo com legislações específicas, o número de filtros aprovados varia bastante entre países ou regiões. Assim sendo, há 17 filtros aprovados nos Estados Unidos, 27 na União Europeia e 34 na Austrália e Japão. (KOSHY et al., 2010; SAMBANDAN, RATNER, 2011)

No Brasil, a resolução RDC nº47 de 16 de março de 2006 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) lista os filtros UV permitidos para produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumaria, bem como a concentração máxima de uso permitida para cada um deles. Ao todo são 33 filtros aprovados. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006). A RDC nº30 de 1º de junho de 2012 da ANVISA estabelece as definições, requisitos técnicos, critérios de rotulagem e métodos de avaliação de eficácia de protetores solares. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012)

Para que uma substância química atue como filtro solar é ideal absorver na faixa de radiação UV compreendida entre 290 e 400 nm, como apresentado na Figura 5, ser fotoestável e compatível com os veículos, possuir boa adesão à superfície cutânea e boa resistência à água, além de ter baixa toxicidade. (FREITAS et al., 2005; TUCHINDA et al., 2006; LATHA et al., 2013)

Figura 5 - Espectro de absorção de um filtro solar UVA e UVB (Tinosorb® M – *metileno-bis-benzotriazolil tetrametilbutilfenol*) (TUCHINDA et al., 2006)

Os filtros UV podem ser classificados em dois grupos de acordo com sua natureza química. Os filtros UV inorgânicos, também chamados de filtros físicos, atuam, principalmente, refletindo e dispersando a radiação UV. Enquanto os filtros orgânicos, também chamados de filtros químicos, atuam absorvendo e dissipando a radiação UV. (SALVADOR, CHISVERT, 2007; KOSHY et al., 2010)

As formulações dos filtros solares buscam uma associação com a finalidade de obter altos valores de FPS (Fator de Proteção Solar), amplo espectro de proteção, estabilidade, custo compatível e baixo potencial irritante e/ou alérgico. (SAMBANDAN, RATNER, 2011; OSTERWALDER, SOHN, HERZOG, 2014)

Entre os filtros físicos, há apenas dois representantes: óxido de zinco (ZnO) e dióxido de titânio (TiO₂). (CORRÊA, 2012). O óxido de cério (CeO₂) é considerado como uma alternativa ao ZnO em protetores solares devido à propriedade absorvedora de radiação e pela baixa atividade fotocatalítica, porém não é aprovado pelas agências reguladoras, sendo necessária a realização de mais estudos de segurança e eficácia para justificar sua aprovação. (TRUFFAULT et al., 2012).

Diversas classes químicas são empregadas como filtros solares, entre elas derivados de benzofenona, ácido *p*-aminobenzoico e derivados, salicilatos, cinamatos, derivados de cânfora, triazina, benzotriazol, benzimidazol, entre outros. (SALVADOR, CHISVERT, 2007; LATHA et al., 2013)

Compostos orgânicos como o ácido *p*-metoxicinâmico e seus ésteres, apresentados na Tabela 1, são substâncias usadas como filtros UV (SANTOS, MIRANDA, da SILVA, 2012), pois absorvem a radiação UV na região de 290 - 320 nm do espectro solar, especialmente UVB, no intuito de reduzir a dose de radiação que atinge a pele. (NOOMANE et al., 2014)

Entre os filtros solares aprovados pela ANVISA, o *p*-metoxicinamato de etilexila, um filtro solar UVB, é um dos mais empregados em protetores solares por apresentar boa eficácia e excelente custo-benefício. (SANTOS, MIRANDA, da SILVA, 2012)

Tabela 1 - Compostos da classe dos cinamatos (SALVADOR, CHISVERT, 2007)

Composto (sigla)	Nomenclatura INCI ^a	Estrutura química
CX	<i>Ethoxyethyl-p-Methoxycinnamate</i>
DMC	<i>Diisopropyl methylcinnamate</i>
EDC	<i>Ethyl diisopropylcinnamate</i>
EMC	<i>Ethylhexyl methoxycinnamate</i>
FA	<i>Ferulic acid</i>
IMC	<i>Isoamyl p-methoxycinnamate</i>
IPM	<i>Isopropyl methoxycinnamate</i>
MDC	<i>Methyl diisopropylcinnamate</i>
ITT	<i>Isopentyl trimethoxycinnamate trisiloxane</i>

^a Nomenclatura INCI (International Nomenclature of Cosmetic Ingredients): nomenclatura internacional unificada para os ingredientes cosméticos obrigatória no Brasil a partir da publicação da Resolução RDC nº 211 de 14 de julho de 2005. Atualmente, a RDC nº 211/05 foi revogada pela RDC nº 04 de 30 de janeiro de 2014.

As moléculas dos cinamatos têm estruturas aromáticas similares e possuem um grupo substituinte elétron doador ($-\text{OCH}_3$ ou alquil) e um grupo elétron aceptor (grupo éster conjugado à dupla ligação). Tais substituições promovem a extensão da deslocalização dos elétrons (Figura 6) e fazem com que essas moléculas absorvam a radiação UV na região de 310 nm. (SHAATH, 2010)

Figura 6 - Ressonância presente nas moléculas dos cinamatos

Os cinamatos, no entanto, estão sujeitos à fotoisomerização entre os isômeros *cis* (Z) e *trans* (E) (Figura 7). O isômero E é predominante, possui $\lambda_{\text{máx}}$ de 310 nm e um alto coeficiente de absortividade molar. Sob influência da luz solar, os isômeros E e Z aparecem em proporções iguais. O isômero Z possui $\lambda_{\text{máx}}$ de 312 nm com uma considerável redução no coeficiente de absortividade molar, o que resulta no decréscimo da eficácia dos cinamatos como absorvedores UV. (SMITH, MILLER, 1998; HUONG et al., 2007 ; SHAATH, 2010)

Figura 7 - Isômeros *trans* (E) e *cis* (Z) dos cinamatos

2.7 Propriedades Fotoquímicas dos Filtros Solares Químicos

Os filtros solares químicos atuam absorvendo a radiação UV devido à presença de um cromóforo em sua estrutura química. Nas moléculas orgânicas, os cromóforos estão associados a elétrons π deslocalizados em um sistema conjugado. De forma geral, quando a molécula absorve um fóton, há energia suficiente para promover o elétron a um estado energético mais elevado e, portanto, a molécula sai do estado fundamental e passa a um estado excitado. (KIMBROUGH, 1997; LATHA et al., 2013)

A Figura 8 representa o Diagrama de *Jablonski* simplificado, mostrando os processos físicos que podem ocorrer após uma molécula absorver um fóton com energia da faixa do ultravioleta ou visível. S_0 é o estado fundamental, S_1 e T_1 são, respectivamente, os estados excitados singlete e triplete de menor energia. S_2 é um segundo estado excitado singlete. (VALEUR, 2001; SOTOMAYOR et al., 2008). As setas retas representam os processos radioativos (absorção, fluorescência e fosforescência), enquanto as setas onduladas representam as transições não-radioativas (conversão interna e externa, relaxação vibracional e cruzamento intersistema). As linhas horizontais mais finas representam numerosos níveis de energia vibracionais associados a cada um dos quatro estados eletrônicos. (VALEUR, 2001; SKOOG, HOLLER, NIEMAN, 2002; SOTOMAYOR et al., 2008)

Figura 8 - Diagrama de *Jablonski* simplificado (SKOOG, HOLLER, NIEMAN, 2002)

O estado excitado mais comum nas moléculas orgânicas é o primeiro estado excitado singlete S_1 , no qual o spin do elétron promovido ainda está emparelhado com o spin do elétron do estado fundamental de menor energia. Uma vez excitada, há diversos meios para a molécula dissipar a energia absorvida. (KIMBROUGH, 1997). Se o elétron permanecer no estado S_1 por um período de 10^{-5} a 10^{-8} segundos, a energia poderá ser emitida na forma de fluorescência. Alternativamente, a energia também poderá ser dissipada numa reação química formando um fotoproduto ou ser convertida a outro estado excitado de menor energia, o estado excitado triplete T_1 , através de um processo chamado cruzamento intersistema. (LEWIN, 1969; ROHATGI-MUKHERJEE, 1978; CANTRELL, McGARVEY, TRUSCOTT, 2001).

No estado excitado triplete T_1 , o spin do elétron está desemparelhado com o spin do elétron do estado fundamental e dessa forma, são paralelos. O tempo de vida médio do estado triplete varia de 10^{-4} a vários segundos, dissipando a energia na forma de calor, reação química ou através de um processo de emissão chamado de fosforescência. (LEWIN, 1969; ROHATGI-MUKHERJEE, 1978; CANTRELL, McGARVEY, TRUSCOTT, 2001)

Os processos intermoleculares pelos quais uma molécula passa para um estado eletrônico de menor energia sem a emissão de radiação são conhecidos como conversão interna. (SKOOG, HOLLER, NIEMAN, 2002) Esses processos, chamados de fotoquímicos, incluem fotoisomerização, fotofragmentação e outras reações de fototransformação; esses podem surgir a partir de um estado excitado singlete ou triplete. (CANTRELL, McGARVEY, TRUSCOTT, 2001)

No caso dos filtros solares químicos, a absorção da radiação UV promove uma mudança no estado eletrônico da molécula no estado fundamental e com isso, minimizam-se os efeitos bioquímicos causados à pele do indivíduo exposto ao sol.

2.8 Química computacional

A química computacional agrega um conjunto de técnicas que utilizam métodos computacionais na resolução de problemas químicos. Os processos são assistidos por computador no processamento, visualização e manipulação dos resultados gerados, utilizando recursos matemáticos, de mecânica clássica, de física quântica, entre outros. (OLSSON, OPREA, 2001; GASTEIGER, 2006a, b; RITCHIE, McLAY, 2012).

O desenvolvimento de novos *softwares* proporciona ampla utilização da química computacional tanto na academia quanto nas indústrias química e farmacêutica, auxiliando o desenho bi- e tridimensional de estruturas, assim como a produção de banco de dados de compostos e de substâncias químicas, armazenamento e recuperação dessas estruturas, planejamento de síntese e otimização de reações químicas, planejamentos por quimiometria, estudo das relações estrutura-propriedade e estrutura-atividade quantitativos (QSPR e QSAR) ou qualitativos (SPR e SAR), predição de atividade biológica de compostos, de reações químicas e de seus rendimentos, simulação de espectros e elucidação de estruturas, dentre outros (WERMUTH, 2008; SLIWOSKI et al., 2014)

A aplicação de métodos computacionais no estudo e planejamento de compostos bioativos tem se tornado uma prática rotineira nos dias atuais. Do ponto de vista do planejamento, é importante ressaltar que, com o uso da modelagem molecular, não se busca obter uma molécula simplesmente com o uso de *softwares*, pois o processo de desenvolvimento dessas moléculas exige o trabalho multidisciplinar e a combinação com diversas técnicas experimentais e analíticas. (GUIDO, OLIVA, ANDRICOPULO, 2011; SLIWOSKI et al., 2014). De maneira geral, pode-se afirmar que a química computacional e a química medicinal são partes integrais e complementares do processo de desenvolvimento de novas moléculas candidatas a fármacos. (RITCHIE, McLAY, 2012)

2.9 Modelagem Molecular

A modelagem molecular consiste na geração, manipulação, análise e representação realista de estruturas moleculares obtidas a partir de cálculos de propriedades físico-químicas por química computacional (ITAI et al., 1996; SILVA, 2003). As técnicas de modelagem molecular permitem a representação, visualização, manipulação e determinação de parâmetros geométricos (por exemplo, comprimento e ângulo de ligação) e eletrônicos (tais como energia dos orbitais de fronteira, momento de dipolo, potencial de ionização, etc) de uma molécula isolada, além de permitir estudos em macromoléculas (proteínas) e complexos ligante-receptor. (BARREIRO, FRAGA, 2008; RITCHIE, McLAY, 2012)

A aplicação da modelagem molecular com propósitos farmacêuticos pode ser realizada de forma direta ou indireta. A abordagem direta é realizada quando se conhece a estrutura tridimensional do alvo biológico (receptor ou enzima). A partir desta, é possível a construção de modelos estruturais específicos, denominados ligantes, seguindo o conceito de chave-fechadura. A abordagem indireta se dá quando a estrutura do alvo biológico não está disponível e é realizada a partir da tentativa de obter parâmetros eletrônicos e estéricos que elucidem as relações entre estrutura química e atividade biológica (ITAI et al., 1996; SILVA, 2003).

A grande maioria dos programas de modelagem molecular é capaz de retratar entidades químicas com alto grau de precisão. Esta afirmação é oriunda de estudos comparativos de parâmetros eletrônicos e geométricos obtidos teórica e experimentalmente. De modo geral, a escolha dos métodos depende das propriedades que se deseja avaliar, da precisão desejada e da capacidade computacional disponível para a realização dos cálculos. (SANT'ANNA, 2009)

Os métodos de cálculos usados na modelagem molecular podem ser clássicos, como a mecânica molecular e a dinâmica molecular, ou quânticos, como os métodos *ab initio*, semi-empírico e baseados no funcional de densidade. (DA SILVA, 2006; SANT'ANNA, 2009; SLIWOSKI et al., 2014)

Neste trabalho serão empregados os métodos quânticos baseados na teoria do funcional da densidade tempo-dependente (TD-DFT) no intuito de descrever os estados fundamentais e excitados, orbitais moleculares e simular espectros de absorção.

2.9.1 Métodos Clássicos

2.9.1.1 Mecânica molecular

A mecânica molecular define as moléculas como um conjunto de átomos conectados (esferas ligadas por molas) e não como núcleos e elétrons, como se descreve nos métodos quânticos. Nesse modelo, desenvolve-se o chamado campo de força, que é um conjunto de funções de energia que determinam penalidades energéticas para o afastamento da estrutura desses valores “normais”. (SANT’ANNA, 2009)

Para uma descrição adequada da estrutura a partir deste modelo, diversos termos de energia são considerados, tais como energia de estiramento de uma ligação, energia de deformação angular, energia em torno de ligações, energia de interação não ligante, entre outros. Os campos de força modernos incluem termos que combinam duas ou mais funções (termos cruzados) e termos para interações eletrostáticas e de *van der Waals* entre átomos não ligados. (COHEN et al., 1990; LEACH, 2001; DA SILVA, 2006; SANT’ANNA, 2009)

A minimização de energia por mecânica molecular envolve sucessivas etapas de cálculos, na qual a conformação da molécula inicial é submetida à otimização a partir de pequenos incrementos nos parâmetros que definem sua geometria no intuito de atingir um mínimo de energia local. Não é possível afirmar a partir dos métodos computacionais que o mínimo absoluto de energia global foi atingido. (COHEN et al., 1990)

2.9.1.2 Dinâmica molecular

Os cálculos de dinâmica molecular simulam o movimento baseado em cálculos de energia potencial usando o campo de força e as equações de Newton para o movimento, assumindo cada átomo como partícula. (DA SILVA, 2006)

A resolução das equações de movimento da dinâmica molecular representa a evolução no tempo dos movimentos moleculares, chamada trajetória, que pode ser usada para o estudo de propriedades que dependem do tempo, tais como a difusão, o dobramento de cadeias moleculares (como ocorre no enovelamento de proteínas) e a distribuição de moléculas de solvente ao redor de um soluto. (SANT'ANNA, 2009)

As equações do movimento de Newton são usadas para calcular a posição e a velocidade de todos os átomos em cada intervalo de tempo. Dessa forma, o processo é repetido inúmeras vezes, a fim de ultrapassar pequenas barreiras energéticas e chegar a um mínimo de energia local de maneira mais eficiente que a minimização simples. (DA SILVA, 2006)

2.9.2 Métodos Quânticos

Os métodos quânticos são baseados no conjunto de leis da mecânica quântica. A energia das moléculas é calculada a partir da equação de *Schrödinger*. Dessa maneira, para um conjunto de núcleos e elétrons, obtém-se a energia da molécula e a função de onda associada. A função de onda contém as informações sobre as propriedades eletrônicas da molécula. (COHEN et al., 1990 ; DA SILVA, 2006)

A equação de Schrödinger de um dado sistema molecular pode ser solucionada sem aproximações (métodos *ab initio*) ou com aproximações a dados experimentais (métodos semi-empíricos). (COHEN et al., 1990)

2.9.2.1 Métodos *ab initio*

Os cálculos *ab initio* são cálculos mecânico-quânticos que usam equações exatas, sem aproximações, que envolvem a população eletrônica total da molécula. São métodos independentes de qualquer experimento que não seja a determinação de constantes fundamentais. Esse tipo de cálculo é favorecido nos casos em que não há ou há pouca informação disponível, pois o método é capaz de reproduzir dados experimentais sem empregar parâmetros empíricos. (HÖLTJE et al., 1996 ; SANT'ANNA, 2002)

Esse tipo de cálculo representa os orbitais a partir dos conjuntos de base. Um conjunto de base mínimo contém apenas um número de funções necessário para acomodar todos os elétrons de um átomo. O maior problema do conjunto de base mínimo é a impossibilidade de se expandir ou contrair os orbitais para que se ajustem ao ambiente molecular. (SANT'ANNA, 2009)

A base STO-3G (*Slater Type Orbitals*) foi a mais usada no passado e é o menor conjunto de base que pode ser escolhido. Esse conjunto consiste no menor número de orbitais atômicos necessários para acomodar todos os elétrons dos átomos no seu estado fundamental, adotando a sua simetria esférica. (HÖLTJE et al., 1996)

Uma maior flexibilidade na descrição dos elétrons é conseguida com os chamados conjuntos de base de valência dividida, nos quais as funções que representam os elétrons de valência são divididas em dois componentes: um mais interno e compacto e outro mais externo e difuso. A introdução de funções de número quântico secundário maior (funções do tipo “p” para átomos de Hidrogênio e funções do tipo “d” para os demais) nos chamados conjuntos de base de polarização permite que pequenos deslocamentos do centro de carga eletrônica em relação às posições nucleares sejam possíveis. Os conjuntos de base contendo funções difusas representam melhor sistemas aniônicos e estados excitados. Estes conjuntos são obtidos pela adição de orbitais s e p muito difusos para melhorar a descrição de pares de elétrons de alta energia. (HÖLTJE et al., 1996 ; SANT'ANNA, 2009)

Os conjuntos de bases de valência dividida 3-21G, 4-31G e 6-31G são muito empregados nos cálculos *ab initio* e representam a evolução em relação ao conjunto de base mínimo STO-3G. (HÖLTJE et al., 1996)

2.9.2.2 Métodos semi-empíricos

Cálculos semi-empíricos são baseados em mecânica quântica, envolvendo funções de onda que incluem orbitais de *Slater* (STO) e de *Gaussian* (GTO), também chamados de funções gaussianas primitivas, pois não são orbitais, mas um conjunto de funções gaussianas que representam um orbital molecular.

Métodos semi-empíricos tratam linearmente combinações dos orbitais interagindo computacionalmente com um campo de força estável (SCF) e permitem a minimização de energia do sistema (COHEN, 1996; LEACH, 2001)

Os métodos semi-empíricos diferem entre si pelas aproximações ao considerar a repulsão dos elétrons de diferentes orbitais. Estas aproximações são realizadas com valores de parametrização correspondentes aos obtidos por cálculos *ab initio* e/ou experimentais. Na prática, as aproximações são necessárias para restringir a complexidade da função de onda eletrônica e tornar o cálculo possível. Os métodos que usam parametrizações oriundas de cálculos *ab initio* baseados na teoria de *Huckel* e no programa CNDO (*Complete Neglect of Differential Overlap*) auxiliam nos cálculos de orbitais e cargas. A fim de obter dados mais seguros quanto à energia, métodos semi-empíricos aperfeiçoados foram introduzidos, tais como MINDO-3 (*Modified Intermediate Neglect of Differential Overlap*), MNDO (*Modified Neglect of Diatomic Overlap*), AM1 (*Austin Model 1*), PM3 (*Parametric Method 3*) (COHEN, 1996; SANT'ANNA, 2002), RM1 (*Recife Model 1*) (ROCHA et al., 2006), PM6 (*Parametric Method 6*) (STEWART, 2007) e PM7 (*Parametric Method 7*) (STEWART, 2013).

2.9.2.3 Métodos baseados no funcional da densidade

Um modelo alternativo ao baseado em funções de onda é o modelo do funcional da densidade (DFT). Nestes modelos, considera-se que a energia de um conjunto de elétrons sob a influência de um campo externo é um funcional único da densidade eletrônica. Esta dependência aparece em dois termos da energia eletrônica, chamados funcional de troca e funcional de correlação. Como a energia é expressa como uma função de uma única “variável”, a densidade eletrônica (que é função das três coordenadas cartesianas), as equações que resultam da aplicação deste modelo são mais simples do que as resultantes da teoria *Hartree-Fock*, na qual as “variáveis” são um conjunto de funções de onda de um elétron (funções de $3N$ variáveis, onde N é o número de átomos do sistema). (SANT'ANNA, 2009)

As aproximações contidas na teoria do funcional da densidade (DFT), especialmente as que utilizam os funcionais híbridos, têm sido utilizadas como uma ferramenta poderosa e muito útil na determinação de diversas propriedades moleculares. A combinação dos cálculos com técnicas espectroscópicas é uma forma de entender as estruturas moleculares e o espectro vibracional de diversos tipos de compostos orgânicos. (KARABACAK et al., 2012)

Alguns funcionais foram desenvolvidos a partir da mecânica quântica fundamental e outros a partir da parametrização de funções que melhor reproduzem resultados experimentais. Desse modo, pode-se dizer que há versões *ab initio* e semi-empíricas do modelo DFT. Um dos modelos mais utilizados é o modelo de funcional de troca híbrido de três parâmetros de *Becke* e do funcional de correlação de *Lee-Yang-Parr* (B3LYP), devido à qualidade dos seus resultados, particularmente para moléculas orgânicas. (SANT'ANNA, 2009)

Sendo assim, diversos estudos utilizam o método TD-DFT com o intuito de entender as transições eletrônicas de compostos orgânicos, calcular espectros de absorção e emissão, além de descrever os estados fundamentais e excitados, com seus respectivos orbitais moleculares ocupados e virtuais. (JACQUEMIN et al., 2007; ADAMO, JACQUEMIN, 2013)

Os cálculos de DFT foram aplicados na investigação das propriedades do estado fundamental e os de TD-DFT para o estado excitado de dois corantes carbonílicos. Tais corantes possuem estruturas muito semelhantes, porém seus picos de absorção diferem-se nas energias de transição e nas formas das bandas. Através do uso dos funcionais PBE0 e CAM-B3LYP comprovaram que mesmo para avaliações qualitativas, os funcionais selecionados não foram suficientes e, portanto, há a necessidade de usar bases de cálculos mais refinadas para melhor avaliação das energias de transição dos corantes dessa classe. (JACQUEMIN, PELTIER, CIOFINI, 2010)

Um estudo realizado com a molécula da fenotiazina mesclou os resultados obtidos das transições eletrônicas calculadas por TD-DFT com resultados experimentais, no intuito de simular espectros UV-Vis. Concluíram que a combinação ideal entre as bandas de absorção simuladas e experimentais é obtida com o uso da variável FWHM (*Full Width at Half Maximum*), que permite melhor

integração dos resultados. Os pesquisadores também acreditam que tal modelo pode ser aplicado para qualquer simulação de espectro UV-Vis com alta confiabilidade. (BRÉMOND, KIEFFER, ADAMO, 2010)

O espectro de absorção UV-Vis de um grupo de 33 compostos polifenólicos foi obtido a partir de métodos químico-quânticos baseados na teoria TD-DFT. Neste estudo, os pesquisadores mostraram que os métodos híbridos de DFT foram os mais apropriados para tal objetivo. Diversas bases e funcionais foram estudados, obtendo-se a melhor resposta a partir da combinação B3P86/6-311+G(d,p). Na análise dos orbitais moleculares, estabeleceu-se a relação estrutura-propriedade dos compostos analisados, além do papel do orbital π na deslocalização de elétrons e o efeito mesomérico (+M) dos grupos hidroxil. Tais resultados podem ajudar no futuro, por exemplo, a predição das propriedades de novos compostos obtidos por semi-síntese. (ANOUAR et al., 2012)

A estrutura molecular e o espectro vibracional da 3-aminobenzofenona foram estudados experimentalmente e teoricamente empregando cálculos quânticos. A geometria molecular, as frequências vibracionais, a análise do espectro UV-Vis, o orbital molecular ocupado de maior energia (HOMO) e o orbital molecular desocupado de menor energia (LUMO) da molécula foram calculados usando a teoria DFT com o funcional B3LYP e a base 6-311++G(d,p). O espectro UV foi obtido experimentalmente em solução de etanol e comparado com os valores teóricos calculados na fase gás, clorofórmio e DMSO (modelo de solvente PCM) usando a teoria TD-DFT com o funcional B3LYP e a base de cálculo 6-311++G(d,p). As análises realizadas renderam uma boa correlação entre as técnicas teóricas e experimentais. (KARABACAK et al., 2012)

Vinte metabólitos secundários do líquen *Diploicia canescens* foram estudados fitoquimicamente, isolados e caracterizados. Foram obtidos em quantidade suficiente para avaliar a capacidade fotoprotetora comparando-se com três moléculas usadas como filtros solares, o *p*-metoxicinamato de etilexila, a 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona e a avobenzona. Os espectros experimentais foram comparados com os espectros teóricos obtidos por cálculos de TD-DFT. Diferentes funcionais foram testados (BP86; PBEPBE; B3P86; B3LYP; BHandH, BHandHP86 e CAM-B3LYP) no intuito de melhor reproduzir os espectros experimentais. Todos os

cálculos foram feitos usando a base 6-311+G(d,p), pois forneceu ótimos resultados em sistemas muito conjugados. A melhor correlação entre os valores experimentais e teóricos foi obtida com o funcional B3P86 e a base 6-311+G(d,p). Os metabólitos do líquen estudado são fortes candidatos a novos filtros solares UVA, porém precisam de mais estudos *in vitro* e *in vivo* para serem utilizados em formulações fotoprotetoras. (MILLOT et al., 2012)

O composto 4-cloro-3-nitrotolueno foi submetido à análise de espectro de infravermelho e cálculos de DFT para simulação de espectro vibracional na faixa de 50-4000 cm^{-1} . A correlação dos espectros experimental e teórico foi excelente a partir do cálculo com o funcional B3LYP na base 6-311++G(d,p). Cálculos de TD-DFT também foram realizados no intuito de entender as principais transições eletrônicas que ocorrem no composto. (GOVINDARAJAN et al., 2012)

O espectro de absorção do composto PTCDI (3,4,9,10-perileno-tetracarboxílico-diimida) foi determinado em clorofórmio, N,N'-dimetilformamida (DMF) e dimetilsulfóxido (DMSO). Distintas bandas de absorção foram detectadas com os solventes DMF e DMSO devido à formação de agregados de PTCDI. Através de cálculos de TD-DFT com o funcional PBE0-DCP na base 6-31+G(d,p) foi possível confirmar a formação dos agregados através de um modelo de dímero, levando a uma boa correlação entre os dados teóricos e experimentais. (OLTEAN et al., 2012)

Baseados nos métodos *ab initio* HF e DFT com o funcional B3LYP na base de cálculo 6-311++G(d,p), foram estudados os aspectos estruturais, eletrônicos, reatividade e os relacionados com os espectros vibracionais e de RMN do composto 2-amino-4H-cromeno-3-carbonitrila (ACC) no intuito de compará-los com os resultados experimentais. O estudo das propriedades eletrônicas comprovou que a principal transição eletrônica ocorre entre os orbitais de HOMO e LUMO. Os resultados de RMN indicam que os deslocamentos químicos observados não dependem somente da estrutura, mas também do solvente utilizado. E através do mapa de potencial eletrostático indica-se que o fragmento enamino do ACC é o mais reativo para ataques eletrofílicos e nucleofílicos. (SRIDEVI, SHANTI, VELRAJ, 2012)

2.9.3 Aplicação da modelagem molecular em filtros solares

A aplicação da modelagem molecular em filtros solares é algo recente e ainda em desenvolvimento. São apresentados abaixo alguns estudos que elucidam como as técnicas computacionais podem ser auxiliares às técnicas experimentais e úteis no entendimento das propriedades moleculares e nas previsões espectrais.

Estudos de modelagem molecular foram empregados com sucesso na avaliação e previsão do comportamento de fotodegradação ambiental de um filtro solar hidrossolúvel, o ácido 2-fenilbenzimidazol-5-sulfônico. Esse estudo foi realizado visando um melhor entendimento do comportamento fotoquímico e fotofísico de moléculas com capacidade fotoprotetora frente à radiação UV. As possibilidades das reações de fotodegradação foram avaliadas pelo cálculo da menor energia de excitação dos estados singlete (E_{S1}) e triplete (E_{T1}), pela habilidade de doar e receber elétrons por meio da energia de ionização vertical (VIE) e afinidade vertical de elétrons (VEA), e a reação de transferência de elétron foi determinada pela mudança na energia livre de Gibbs (ΔG). Através da comparação com métodos de fotodegradação experimentais, comprovou-se que os métodos computacionais podem ser empregados na previsão do comportamento de fotodegradação de poluentes orgânicos. (ZHANG et al., 2010).

A capacidade fotoprotetora de aminoácidos micosporina-*like* encontrados em fungos, bactérias e organismos marinhos foi estudada empregando métodos computacionais químico-quânticos *ab initio* usando a estratégia CASPT2//CASSCF (*Complete Active Space Self-Consistent Field*). Todos os cálculos foram realizados usando a base 6-31+G. Avaliaram-se as transições eletrônicas e o mapa de potencial eletrostático para um melhor entendimento da dissipação da energia nessa classe de compostos. (SAMPEDRO, 2011)

Os estudos de modelagem molecular foram muito úteis no entendimento das propriedades eletrônicas e na determinação dos espectros de absorção UV-Vis de metabólitos secundários do líquen *Diploicia canescens*, mostrando uma correlação muito boa entre os dados experimentais e os resultados obtidos pelos cálculos teóricos. (MILLOT et al., 2012).

Os derivados de benzofenonas são uma importante classe de filtros solares químicos pela capacidade de absorver nas faixas de UVA e UVB. As propriedades estruturais, eletrônicas e espectrais das benzofenonas foram estudadas pelos métodos DFT e TD-DFT, com o funcional B3LYP na base de cálculo 6-31G(d) para otimização das geometrias. O comprimento de onda máximo de absorção obtido pelos cálculos de TD-DFT no vácuo está de acordo com as bandas obtidas experimentalmente. Comprovou-se também que a principal transição eletrônica ocorre entre os orbitais de HOMO e LUMO. Os resultados obtidos oferecem características que podem ser úteis no desenvolvimento de novos derivados de benzofenonas a serem utilizados como filtros solares. (CORRÊA et al., 2012)

Deste modo, métodos computacionais de modelagem molecular mostram-se muito promissores em estudos de comportamento molecular frente aos raios UV, podendo ser aplicados na elucidação do mecanismo de ação, no entendimento das transições eletrônicas e no planejamento de novos e potentes compostos com capacidade fotoprotetora.

3. OBJETIVOS

O presente trabalho tem como objetivo aplicar a modelagem molecular na simulação de espectros UV de compostos da classe dos cinamatos com perfil de filtros solares por meio da teoria TD-DFT, além de validar um funcional e uma base de cálculo para as simulações e avaliações das transições eletrônicas, orbitais moleculares e características esteroeletrônicas das moléculas dessa classe.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Material

- Computador PC Windows, processador i7, 8 Gb de memória RAM, HD 1Tb, placa de vídeo ATI Radeon 2Gb.
- *Softwares* para modelagem molecular

Gaussian 03 – Revisão B.04
Gaussview 4.1.2
Spartan 10
SWizard – Revisão 5.0
VMD 1.9.1

- Balança analítica OHAUS – modelo: AR2140
- Pipeta Pasteur
- Balão volumétrico 25,0 mL
- Balão volumétrico 10,0 mL
- Micropipeta Gilson 10 uL – modelo: Pipetman® F
- Metanol grau HPLC (J.T. Baker)
- Neo Heliopan AV - *Ethylhexyl methoxycinnamate* (Symrise)
- Neo Heliopan E1000 - *Isoamyl p-methoxycinnamate* (Symrise)
- Espectrofotômetro Shimadzu – modelo: UV-1800
- Cubeta de Quartzo de 1cm

4.2 Métodos

4.2.1 Validação do método

No intuito de validar a metodologia mais adequada para simular os espectros UV em estudos de TD-DFT, realizou-se uma busca do melhor funcional para o método através do composto *p*-metoxicinamato de etilexila (EMC), por se tratar do filtro solar UVB mais empregado em formulações de protetores solares (SANTOS, MIRANDA, da SILVA, 2012)

Inicialmente, a geometria do composto EMC foi construída utilizando o programa *Gaussview 4* (FRISCH et al., 2004) e submetida a cálculos de análise conformacional empregando-se o programa *Spartan 10* (WAVEFUNCTION, 2010) com o campo de força MMFF e o algoritmo de busca de Monte Carlo, com o intuito de gerar estruturas 3D numa conformação energética mais estável.

Em seguida, a partir da conformação mais estável gerada por análise conformacional, otimizou-se a geometria pelo método DFT com os funcionais B3LYP, B3P86, BHANDH, BP86, OLYP e PBEPBE e a base 6-311+G(d,p) (ANOVAR et al., 2012) no programa *Gaussian 03* (FRISCH et al., 2004).

O efeito solvente foi avaliado aplicando-se o modelo implícito de solvente IEFPCM do metanol ($\epsilon=32,61$) por ser o mesmo solvente utilizado no ensaio experimental.

A análise de frequência foi calculada no mesmo nível de teoria das otimizações das geometrias com o objetivo de confirmar a ausência de frequências imaginárias, o que indica que a conformação obtida localiza-se num ponto mínimo de energia.

Os estados excitados foram calculados utilizando o formalismo TD-DFT com os mesmos funcionais e base de cálculo da otimização, a partir do estado fundamental das geometrias otimizadas.

A partir do programa *Gaussview*, foram extraídos os dados referentes às coordenadas *Epsilon* (absortividade molar) e os respectivos comprimentos de onda na faixa de 100 a 500nm para gerar os gráficos teóricos de absorção UV com os diferentes funcionais empregados na validação.

O espectro de absorção UV experimental foi obtido em espectrofotômetro Shimadzu UV-1800 através de uma varredura na faixa de 200 a 400nm, a partir de uma solução do filtro *p*-metoxicinamato de etilexila (10mg/L) em metanol, para realização de análise comparativa com os espectros teóricos.

Com o programa *SWizard* (GORELSKY, LEVER, 2001) foram extraídas as informações relacionadas com a força do oscilador e as principais transições eletrônicas que ocorrem no filtro estudado para comparação e definição do melhor funcional a ser empregado nas outras moléculas da classe dos cinamatos.

4.2.2 Simulação de espectro de UV por TD-DFT dos cinamatos

A partir dos resultados obtidos na validação do método, a simulação dos espectros UV foi realizada para as outras moléculas da classe dos cinamatos já apresentadas na Tabela 1 da introdução.

A geometria dos compostos foi construída utilizando o programa *Gaussview 4* (FRISCH et al., 2004) e submetidas a cálculos de análise conformacional empregando-se o programa *Spartan 10* (WAVEFUNCTION, 2010) com o campo de força MMFF e o algoritmo de busca de Monte Carlo, com o intuito de gerar estruturas 3D numa conformação energética mais estável.

Em seguida, a partir das conformações mais estáveis geradas por análise conformacional, otimizaram-se as geometrias pelo método DFT com os funcionais B3LYP e B3P86, por serem os funcionais que apresentaram melhores resultados na validação do método, e a base 6-311+G(d,p) no programa *Gaussian 03* (FRISCH et al., 2004).

O efeito solvente foi avaliado aplicando-se o modelo implícito de solvente IEFPCM do metanol ($\epsilon=32,61$) por ser o mesmo solvente utilizado no ensaio experimental.

A análise de frequência foi calculada no mesmo nível de teoria das otimizações das geometrias com o objetivo de confirmar a ausência de frequências imaginárias, o que indica que as conformações obtidas localizam-se num ponto mínimo de energia.

Os estados excitados foram calculados utilizando o formalismo TD-DFT com os mesmos funcionais e base de cálculo da otimização, a partir do estado fundamental das geometrias otimizadas.

A avaliação da diferença estrutural da distância entre as posições dos átomos das geometrias otimizadas foi feita através do programa VMD (HUMPHREY, DALKE, SCHULTEN, 1996) pela sobreposição das estruturas e cálculo do desvio médio quadrático (RMSD).

A partir do programa *Gaussview* foram extraídos os dados referentes às coordenadas *Epsilon* (absortividade molar) e os respectivos comprimentos de onda na faixa de 100 a 500nm para gerar os gráficos teóricos de absorção UV com os dois funcionais empregados nos cálculos de TD-DFT.

Os espectros de absorção UV experimentais foram obtidos em espectrofotômetro Shimadzu UV-1800 através de uma varredura na faixa de 200 a 400nm, a partir de uma solução do filtro *p*-metoxicinamato de etilexila (10mg/L) em metanol e do filtro *p*-metoxicinamato de isoamila (10mg/L) em metanol, para realização de análise comparativa com os espectros teóricos.

Com o programa *SWizard* (GORELSKY, LEVER, 2001) foram extraídas as informações relacionadas com a força do oscilador e as principais transições eletrônicas que ocorrem no filtros estudados para comparação entre os dois funcionais empregados nos cálculos.

E por último, foram extraídos os mapas de potencial eletrostático (MPE), valores de energia e superfície dos orbitais moleculares envolvidos nas principais transições eletrônicas, com o intuito de estudar as propriedades eletrônicas e estruturais dos cinamatos e sua relação com os perfis de absorção UV.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A validação do melhor funcional foi feita com uma molécula da classe dos cinamatos, o *p*-metoxicinamato de etilexila (EMC). Esse filtro foi selecionado por ser o filtro solar UVB mais empregado nas formulações de protetores solares. (SANTOS, MIRANDA, da SILVA, 2012)

Inicialmente, a molécula do filtro EMC foi submetida a cálculos de análise conformacional empregando-se o campo de força MMFF, com algoritmo de busca de Monte Carlo.

A geometria foi otimizada através do método DFT com seis diferentes funcionais (B3LYP, B3P86, BHANDH, BP86, OLYP e PBEPBE) na base de cálculo 6-311+G(d,p) (ANOVAR et al, 2012). A adição das funções de difusão (+) e de polarização (d,p) são fundamentais para melhor avaliação da distribuição eletrônica em sistemas muito conjugados, como no caso dos filtros solares. (MILLOT et al., 2012)

Os resultados obtidos com os funcionais B3LYP e B3P86 foram os melhores apresentaram valor de comprimento de onda máximo de absorção ($\lambda_{\text{máx}}$) mais próximos do experimental, quando comparados com o experimental, como apresentado na Tabela 2. Observa-se também que para esses dois funcionais, as porcentagens de erro relativo entre o $\lambda_{\text{máx}}$ e o valor experimental também são menores.

Por meio da utilização do *software* SWizard (GORELSKY, LEVER, 2001) foram extraídos os dados relativos às contribuições de transições eletrônicas e todos os funcionais possuem a mesma transição eletrônica principal, HOMO $\rightarrow$ LUMO, inclusive com porcentagens muito semelhantes, variando de 75 a 86%.

Tabela 2 - Resultados obtidos com cálculos de TD-DFT para o EMC

Funcional	$\lambda_{\text{máx}}(\text{nm})$	f^b	Contribuição de transição eletrônica (%)	Erro relativo
B3LYP	320,6	0,96	HOMO $\rightarrow$ LUMO (82%)	3,75 %
B3P86	317,3	0,97	HOMO $\rightarrow$ LUMO (82%)	2,69 %
BHANDH	283,8	0,99	HOMO $\rightarrow$ LUMO (86%)	8,15 %
BP86	360,2	0,79	HOMO $\rightarrow$ LUMO (75%)	16,57 %
OLYP	357,1	0,80	HOMO $\rightarrow$ LUMO (75%)	15,57 %
PBEPBE	356,7	0,87	HOMO $\rightarrow$ LUMO (75%)	15,44 %
Experimental	309,0	-	-	-

^b força do oscilador – quantidade adimensional para expressar a força de transição entre estados quânticos (MILLOT et al., 2012)

Foram plotados os gráficos teóricos em relação ao gráfico obtido experimentalmente no intuito de comparar os perfis de absorção. Na Figura 9, pode-se observar que os funcionais B3LYP e B3P86 resultaram em espectros com os perfis muito parecidos e com pequenas diferenças no valor do $\lambda_{\text{máx}}$. Os funcionais BHANDH, BP86, OLYP e PBEPBE resultaram em perfis semelhantes, porém com maiores diferenças no $\lambda_{\text{máx}}$.

Figura 9 - Comparação entre os espectros teóricos e o experimental obtido a partir de uma varredura em espectrofotômetro Shimadzu UV-1800 na faixa de 200 – 400 nm de uma solução do filtro EMC (10 mg/L) em metanol

Após analisar o erro relativo e os gráficos (Figura 10) sobrepostos dos funcionais B3LYP e B3P86 não foi possível definir o melhor funcional para os cálculos com os outros compostos da classe dos cinamatos. Dessa forma, foi decidido usar os dois funcionais para comparar os resultados obtidos e definir qual funcional melhor se aplica a essa classe de compostos.

Figura 10 - Comparação entre os gráficos teóricos (B3LYP e B3P86) e o gráfico experimental obtido a partir de uma varredura em espectrofotômetro Shimadzu UV-1800 na faixa de 200 – 400 nm de uma solução do filtro EMC (10 mg/L) em metanol.

Os outros compostos da classe dos cinamatos selecionados para o estudo são apresentados na Tabela 1. Foi retirado dos cálculos o composto FA por não ser esterificado e o ITT por possuir átomos de Silício na sua estrutura, o que exigiria uma base de cálculo diferente da utilizada como referência.

Após a otimização das geometrias dos compostos com os funcionais B3LYP e B3P86, realizou-se uma sobreposição das estruturas através do software VMD (HUMPHREY, DALKE, SCHULTEN, 1996) apresentadas na Tabela 3.

Tabela 3 - Sobreposição das duas estruturas (conformação *trans*) otimizadas pelo método DFT usando os funcionais B3LYP e B3P86

<i>Etoxietyl p-metoxicinamato (CX)</i>	<i>Diisopropil metilcinamato (DMC)</i>

<i>Etil diisopropilcinamato (EDC)</i>	<i>p-metoxicinamato de etilexila (EMC)</i>

<i>p-metoxicinamato de isoamila (IMC)</i>	<i>p-metoxicinamato de isopropila (IPM)</i>

<i>Metil diisopropilcinamato (MDC)</i>

Visualmente não é possível perceber diferenças entre as estruturas otimizadas com os dois funcionais. No intuito de confirmar essa pequena diferença entre as duas otimizações, calcularam-se os valores do desvio médio quadrático (RMSD – sigla do inglês: *Root Mean Square Deviation*) apresentados na Tabela 4.

O RMSD é uma medida numérica da diferença entre duas estruturas. É definido como: $RMSD = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{N_{\text{átomos}}} (r_i(1) - r_i(2))^2}{N_{\text{átomos}}}}$, no qual $N_{\text{átomos}}$ é o número de átomos que terão suas posições comparadas, $r_i(1)$ e $r_i(2)$ são as posições do átomo i em cada molécula. (HUMPHREY, DALKE, SCHULTEN, 1996)

Tabela 4 - Valores calculados de RMSD

Composto	Valor de RMSD (Å)
CX	0,053
DMC	0,378
EDC	0,030
EMC	0,034
IMC	0,054
IPM	0,033
MDC	0,032

Os valores muito baixos de RMSD confirmam que ambos funcionais empregados na geração do confôrmero de menor energia resultaram em estruturas muito similares.

Além das mínimas diferenças estruturais, observam-se também diferenças muito pequenas entre os valores calculados de $\lambda_{\text{máx}}$ e da força do oscilador entre os dois funcionais (Tabela 5).

Tabela 5 - Comparação entre os valores teóricos e experimentais

Composto	$\lambda_{\text{máx}}(\text{nm})_{\text{exp}}$	$\lambda_{\text{máx}}(\text{nm})_{\text{lit}}$	B3LYP $\lambda_{\text{máx}}(\text{nm})$	f	B3P86 $\lambda_{\text{máx}}(\text{nm})$	f
CX	-	308,0 (SAMBANDAN, RATNER, 2011)	325,60	0,8745	323,27	0,8881
DMC	-	-	312,82	0,7516	307,78	0,7886
EDC	-	-	307,10	0,3985	303,82	0,3843
EMC	309,0	311,0 (SAMBANDAN, RATNER, 2011)	320,56	0,9565	317,27	0,9722
IMC	310,0	308,0 (SAMBANDAN, RATNER, 2011)	321,54	0,9582	319,42	0,9719
IPM	-	-	320,78	0,9418	318,58	0,9549
MDC	-	-	308,02	0,3126	304,65	0,2893

Para os compostos EMC e IMC, aprovados pela ANVISA como filtros solares, foi possível traçar o espectro experimental a partir de uma solução dos filtros na concentração de 10 mg/L. O composto CX não é aprovado no Brasil, porém possui o $\lambda_{\text{máx}}$ descrito na literatura. Os compostos DMC, EDC, IPM e MDC não se encontram disponíveis comercialmente no mercado e não são aprovados por nenhuma agência reguladora como filtros solares. Foram traçados os espectros teóricos (Figura 11) calculados com os funcionais B3LYP e B3P86 e confirmou-se que apresentam perfil de filtro solar. Tais compostos não possuem seus respectivos $\lambda_{\text{máx}}$ disponíveis na literatura e considerou-se o $\lambda_{\text{máx}}$ médio de 310 nm, como descrito por Shaath (2010), para as moléculas da classe dos cinamatos.

A partir dos gráficos da Figura 11 é possível avaliar como os funcionais B3LYP e B3P86 levaram a espectros teóricos muito semelhantes em relação ao perfil de absorção e ao $\lambda_{\text{máx}}$.

Figura 11 - Espectros teóricos calculados por TD-DFT com os funcionais B3LYP e B3P86

Figura 11 (continuação) - Espectros teóricos calculados por TD-DFT com os funcionais B3LYP e B3P86

Para os compostos EMC e IMC, dos quais foram realizados os espectros experimentais, observou-se que o perfil dos gráficos experimentais reproduz os perfis teóricos calculados com os dois diferentes funcionais, além de terem o $\lambda_{\text{máx}}$ muito próximo.

Outros dois parâmetros de comparação entre os funcionais B3LYP e B3P86, apresentados na Tabela 6, estão relacionados com os orbitais moleculares e com a energia necessária para a transição eletrônica.

Tabela 6 - Resultados obtidos com os funcionais B3LYP e B3P86

Composto	B3LYP			B3P86		
	$\lambda_{\text{máx}}$ (nm)	Energia (eV)	Contribuição	$\lambda_{\text{máx}}$ (nm)	Energia (eV)	Contribuição
CX	325,60	3,81	H $\rightarrow$ L (+82%)	323,27	3,84	H $\rightarrow$ L (+82%)
DMC	312,82	3,96	H $\rightarrow$ L (+82%)	307,78	4,03	H $\rightarrow$ L (+82%)
EDC	307,10	4,04	H $\rightarrow$ L (+51%) H-1 $\rightarrow$ L (+35%)	303,82	4,08	H $\rightarrow$ L (+49%) H-1 $\rightarrow$ L (+37%)
EMC	320,56	3,87	H $\rightarrow$ L (+82%)	317,27	3,91	H $\rightarrow$ L (+82%)
IMC	321,54	3,86	H $\rightarrow$ L (+82%)	319,42	3,88	H $\rightarrow$ L (+82%)
IPM	320,78	3,87	H $\rightarrow$ L (+82%)	318,58	3,89	H $\rightarrow$ L (+82%)
MDC	308,02	4,03	H-1 $\rightarrow$ L (+44%) H $\rightarrow$ L (+43%)	304,65	4,07	H-1 $\rightarrow$ L (+47%) H $\rightarrow$ L (+40%)

Os dois funcionais reproduziram as mesmas transições eletrônicas para todas as moléculas. Todos apresentaram a transição HOMO $\rightarrow$ LUMO no $\lambda_{\text{máx}}$, porém os compostos EDC e MDC também apresentaram a transição HOMO -1 $\rightarrow$ LUMO. A energia média para que ocorra a principal transição eletrônica, de HOMO para LUMO, é de 3,95 eV.

Os compostos DMC, EDC e MDC são os que necessitam de maior energia para a transição eletrônica HOMO $\rightarrow$ LUMO. Justifica-se pelo fato de possuírem apenas substituintes alifáticos no anel benzênico. Para as moléculas que possuem o grupo metóxi como substituinte, a presença do átomo de oxigênio favorece a ressonância da molécula e leva à diminuição da energia necessária para a transição eletrônica.

Através do software *Gaussview* foi possível gerar as imagens dos orbitais envolvidos na transição eletrônica e obter as energias dos orbitais entre o HOMO -5 e o LUMO +5, apresentados na Tabela 7, para gerar os gráficos da Figura 12.

Figura 12 - Transições eletrônicas calculadas com B3LYP e B3P86

Figura 12 (continuação) - Transições eletrônicas calculadas com B3LYP e B3P86

A partir das imagens dos orbitais apresentadas na Figura 12, observa-se que os orbitais de HOMO e LUMO distribuem-se de forma homogênea por toda a área das moléculas até o átomo de oxigênio da ligação éster. No caso dos orbitais de HOMO-1 envolvidos nas transições eletrônicas a distribuição concentra-se no anel benzênico e em seus substituintes alifáticos.

No intuito de complementar a análise dos compostos, foi gerado o mapa de potencial eletrostático (MPE) de cada molécula com os funcionais B3LYP e B3P86, pois trata-se de uma ferramenta que representa simultaneamente o tamanho e a forma molecular, bem como o potencial eletrostático positivo, negativo e neutro, representados por um gradiente de cor. (GOVINDARAJAN et al., 2012)

Para o funcional B3LYP, a região com densidade eletrônica mais negativa, indicada pela cor vermelha, possui energia de -0,06839 u.a. e a região com densidade eletrônica mais positiva, indicada pela cor azul, possui energia de 0,06839 u.a. O funcional B3P86 resultou em valores muito próximos aos calculados com o funcional B3LYP, sendo, respectivamente, -0,06853 u.a. para a região mais negativa e 0,06853 u.a. para a região mais positiva.

Observa-se nos MPE apresentados na Figura 13 que os mapas gerados pelos dois funcionais são muito semelhantes. Nas moléculas substituídas com o grupo metóxi no anel benzênico, CX, EMC, IMC e IPM, confirma-se o potencial elétron doador desse grupo, pois a densidade eletrônica da região fica positiva, indicada pela cor azul. E na região da carbonila, a densidade eletrônica é negativa, indicada pela cor vermelha, confirmando a capacidade elétron aceptora desse grupo. Nas moléculas com substituintes alifáticos no anel benzênico, DMC, EDC e MDC, observa-se uma predominância da cor esverdeada, com densidade eletrônica próxima da neutralidade, confirmando que os grupos alifáticos são fracos doadores de elétrons. (CLAYDEN et al., 2001)

Figura 13 - MPE calculados com os funcionais B3LYP e B3P86

Os elétrons podem mudar de estado eletrônico, saindo de qualquer orbital ocupado e irem para qualquer orbital vazio. A menor diferença entre um orbital ocupado e um vazio é entre os orbitais de HOMO e LUMO e denomina-se Gap. Quanto menor a diferença, menos energia será necessária para promover um elétron do HOMO para o LUMO. (GOVINDARAJAN et al., 2012)

No entanto, uma medida importante para o estudo realizado é o comprimento de onda máximo de absorção e sua relação com o valor do Gap.

Uma diferença em torno de 4 eV entre HOMO e LUMO indica que o $\lambda_{\text{máx}}$ será na região do UV. E se a diferença de energia estiver entre 1,5 e 3 eV, o $\lambda_{\text{máx}}$ será na região da luz visível do espectro. (CLAYDEN et al., 2001; McCORMICK et al., 2013)

De acordo com a Tabela 7, que apresenta valores de energia relacionados com os orbitais de HOMO, LUMO e a diferença de energia (Gap) entre HOMO e LUMO, pode-se concluir que todos os valores de Gap calculados estão em torno de 4eV e confirmam a absorção na região do UV das moléculas da classe dos cinamatos estudadas.

Tabela 7 – Valores de energia dos orbitais calculados

		Energia (eV)												
	Funcional	HOMO-5	HOMO-4	HOMO-3	HOMO-2	HOMO-1	HOMO	LUMO	LUMO+1	LUMO+2	LUMO+3	LUMO+4	LUMO+5	Gap
CX	B3LYP	-8,50	-8,07	-7,98	-7,40	-7,33	-6,20	-2,09	-0,70	0,09	0,16	0,25	0,47	4,11
	B3P86	-9,09	-8,71	-8,57	-8,05	-7,88	-6,82	-2,68	-1,28	-0,34	-0,02	0,14	0,39	4,14
DMC	B3LYP	-8,73	-8,67	-8,29	-8,02	-6,98	-6,45	-2,09	-0,51	-0,03	0,03	0,19	0,35	4,36
	B3P86	-9,30	-9,27	-8,95	-8,62	-7,60	-7,10	-2,69	-1,14	-0,48	-0,15	0,10	0,24	4,41
EDC	B3LYP	-8,73	-8,56	-8,30	-7,96	-7,60	-7,10	-2,14	-0,41	-0,01	0,07	0,21	0,33	4,96
	B3P86	-9,28	-9,14	-8,94	-8,55	-7,48	-7,14	-2,74	-0,97	-0,47	-0,13	0,12	0,23	4,40
EMC	B3LYP	-8,53	-8,22	-8,04	-7,88	-7,39	-6,18	-2,02	-0,71	0,04	0,20	0,21	0,38	4,16
	B3P86	-9,12	-8,80	-8,66	-8,47	-8,03	-6,80	-2,60	-1,28	-0,30	-0,09	0,09	0,28	4,20
IMC	B3LYP	-8,86	-8,50	-8,06	-7,90	-7,39	-6,20	-2,04	-0,72	0,09	0,19	0,20	0,45	4,16
	B3P86	-9,38	-9,08	-8,69	-8,50	-8,04	-6,82	-2,63	-1,29	-0,32	-0,02	0,09	0,35	4,19
IPM	B3LYP	-9,25	-8,42	-8,05	-7,87	-7,39	-6,19	-2,03	-0,72	0,08	0,19	0,25	0,54	4,16
	B3P86	-9,79	-9,03	-8,68	-8,46	-8,04	-6,81	-2,61	-1,29	-0,31	-0,02	0,14	0,44	4,20
MDC	B3LYP	-8,73	-8,68	-8,31	-8,03	-6,85	-6,52	-2,17	-0,42	0,00	0,05	0,20	0,33	4,35
	B3P86	-9,29	-9,27	-8,95	-8,62	-7,49	-7,16	-2,76	-0,98	-0,49	-0,13	0,12	0,23	4,40

6. CONCLUSÃO

No intuito de validar o melhor funcional para a simulação teórica dos espectros dos compostos da classe dos cinamatos com perfil de filtros solares, foram avaliados seis funcionais e concluiu-se que os funcionais B3LYP e B3P86 apresentaram os melhores resultados em relação ao perfil de absorção e ao $\lambda_{\text{máx}}$, quando comparados ao espectro do composto *p*-metoxicinamato de etilexila determinado experimentalmente em metanol.

A diferença entre os dois funcionais na otimização das geometrias de sete compostos da classe dos cinamatos foi muito pequena e não foi perceptível visualmente. Dessa maneira, foram empregados os cálculos de RMSD para confirmar a mínima diferença existente entre as posições dos átomos das geometrias otimizadas.

A partir da simulação dos espectros de UV por TD-DFT para os sete compostos, os quais apresentaram λ máximo próximo a 310 nm, como descrito na literatura, concluímos que os dois funcionais são adequados. Tal fato também foi confirmado através da comparação com os espectros experimentais dos compostos EMC e IMC.

Pode-se concluir que a principal transição eletrônica presente em todas as moléculas é de HOMO para LUMO com uma energia média necessária de 3,95 eV. Além disso, por meio dos valores de Gap calculados na faixa de 4eV, confirma-se que as moléculas da classe dos cinamatos estudadas absorvem na região do UV.

Através da análise dos MPE obtidos com os dois funcionais, conclui-se que a região da carbonila é a principal porção aceptora de elétrons em todas as moléculas. É possível observar que os compostos DMC, EDC e MDC, que possuem substituintes alifáticos no anel benzênico, apresentam essa porção mais próxima da neutralidade, indicada pela cor verde, em comparação às moléculas CX, EMC, IMC e IPM, que possuem o grupo metóxi como substituinte, o que deixa a região com densidade eletrônica mais positiva, indicada pela cor azul.

A partir dos resultados obtidos para as moléculas da classe dos cinamatos, conclui-se que os cálculos de TD-DFT empregando-se os funcionais B3LYP e B3P86 mostram-se promissores na simulação de espectro UV para os filtros solares dessa classe já aprovados pelas agências reguladoras e se apresentam como uma alternativa na predição do espectro UV de novas moléculas destinadas a essa aplicação.

REFERÊNCIAS

- ADAMO, C.; JACQUEMIN, D. The calculations of excited-state properties with time-dependent density functional theory. *Chemical Society Reviews*, v.42, p.845-856, 2013.
- AGBAI, O.M.; BUSTER, K.; SANCHEZ, M. HERNANDEZ, C.; KUNDU, R.V.; CHIU, M.; ROBERTS, W.E.; DRAELOS, Z.D.; BHUSHAN, R.; TAYLOR, S.C.; LIM, H.W. Skin cancer and photoprotection in people of color: A review and recommendations for physicians and the public. *Journal of American Academy of Dermatology*, v.70, n.4, p.748-762, 2014.
- ANOUAR, E. H.; GIER SCHNER, J.; DUROUX, J.; TROUILLAS, P. UV/Visible spectra of polyphenols: a time-dependent density functional theory study. *Food Chemistry*, v.131, p.79-89, 2012.
- BARREIRO, E.J.; FRAGA, C.A.M. *Química Medicinal: as bases moleculares da terapêutica*. Porto Alegre: Artmed, 2008. 271-341p.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução 47, de 16 de março de 2006. Lista de filtros ultravioletas permitidos para produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php> Acesso em: 25 out. 2011.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução 30, de 1º de junho de 2012. Regulamento técnico Mercosul sobre protetores solares em cosméticos. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php> Acesso em: 25 jul. 2014.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução 04, de 30 de janeiro de 2014. Dispõe sobre os requisitos técnicos para a regularização de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes e dá outras providências. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php> Acesso em: 20 abr. 2014.
- BRÉMOND, E.A.G.; KIEFFER, J.; ADAMO, C. A reliable method for fitting TD-DFT transitions to experimental UV-visible spectra. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, v.954, p.52-56, 2010.
- CANTRELL, A.; MCGARVEY, D.J.; TRUSCOTT, G. Photochemical and photophysical properties of sunscreens. In: GIACOMONI, P.U. *Sun Protection in Man*. Elsevier Science B.V, 2001. cap.26, p.495-519.
- CLAYDEN, J.P.; GREEVES, N.; WARREN, S.; WOTHERS, P.D. *Organic Chemistry*. 1 ed. Oxford: University Press, 2001
- CORRÊA, M.A. *COSMETOLOGIA Ciência e Técnica*. 1.ed. São Paulo: Livraria e Editora Medfarma, 2012.
- CORRÊA, B.A.M.; GONÇALVES, A.S.; de SOUZA, A.M.T.; FREITAS, C.A.; CABRAL, L.M.; ALBUQUERQUE, M.G.; CASTRO, H.C.; dos SANTOS, E.P.; RODRIGUES, C.R.

- Molecular modeling studies of the structural, electronic, and UV absorption properties of benzophenone derivatives. *The Journal of Physical Chemistry*, v.116, p.10927-10933, 2012.
- COHEN, N.C.; BLANEY, J.M.; HUMBLET, C.; GUND, P.; BARRY, D.C. Molecular modeling software and methods for medicinal chemistry. *Journal of Medicinal Chemistry*, v.33, n.3, p.883-894, 1990.
- COHEN, N. C. *Guidebook on molecular modeling in drug design*. San Diego: Academic Press, 1996, p.361.
- DA SILVA, T.H.A. *Prática 3. Modelagem Molecular com o auxílio do computador*. Disponível em: <http://www.iupac.org/fileadmin/user_upload/publications/cd/Medicinal-Chemistry/Practica-III-3.pdf> Acesso em: 28 de janeiro de 2013. p.46, 2006.
- FARTASCH, M.; DIEPGEN, T.L.; SCHMITT, J.; DREXLER, H. The relationship between occupational Sun exposure and non-melanoma skin cancer – clinical basics, epidemiology, occupational disease evaluation, and prevention. *Deutsches Ärzteblatt International*, v.109, n.43, p.715-720, 2012.
- FREITAS, Z.M.F.; DOS SANTOS, E.P.; DA ROCHA, J.F.; DELLAMORA-ORTIZ, G.M.; GONÇALVES, J.C.S. A new sunscreen of the cinnamate class: Synthesis and enzymatic hydrolysis evaluation of glyceryl esters of p-methoxycinnamic acid. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, v.25, p.67–72, 2005.
- FRISCH, M. J.; TRUCKS, G. W.; SCHLEGEL, H. B.; SCUSERIA, G. E.; ROBB, M. A.; CHEESEMAN, J. R.; MONTGOMERY, JR., J. A.; VREVEN, T.; KUDIN, K. N.; BURANT, J. C.; MILLAM, J. M.; IYENGAR, S. S.; TOMASI, J.; BARONE, V.; MENNUECCI, B.; COSSI, M.; SCALMANI, G.; REGA, N.; PETERSSON, G. A.; NAKATSUJI, H.; HADA, M.; EHARA, M.; TOYOTA, K.; FUKUDA, R.; HASEGAWA, J.; ISHIDA, M.; NAKAJIMA, T.; HONDA, Y.; KITAO, O.; NAKAI, H.; KLENE, M.; LI, X.; KNOX, J. E.; HRATCHIAN, H. P.; CROSS, J. B.; BAKKEN, V.; ADAMO, C.; JARAMILLO, J.; GOMPERTS, R.; STRATMANN, R. E.; YAZYEV, O.; AUSTIN, A. J.; CAMMI, R.; POMELLI, C.; OCHTERSKI, J. W.; AYALA, P. Y.; MOROKUMA, K.; VOTH, G. A.; SALVADOR, P.; DANNENBERG, J. J.; ZAKRZEWSKI, V. G.; DAPPRICH, S.; DANIELS, A. D.; STRAIN, M. C.; FARKAS, O.; MALICK, D. K.; RABUCK, A. D.; RAGHAVACHARI, K.; FORESMAN, J. B.; ORTIZ, J. V.; CUI, Q.; BABOUL, A. G.; CLIFFORD, S.; CIOŚŁOWSKI, J.; STEFANOV, B. B.; LIU, G.; LIASHENKO, A.; PISKORZ, P.; KOMAROMI, I.; MARTIN, R. L.; FOX, D. J.; KEITH, T.; AL-LAHAM, M. A.; PENG, C. Y.; NANAYAKKARA, A.; CHALLACOMBE, M.; GILL, P. M. W.; JOHNSON, B.; CHEN, W.; WONG, M. W.; GONZALEZ, C.; AND POPL, J. A.; *Gaussian, Inc.*, Wallingford CT, 2004.
- GASTEIGER, J. Chemoinformatics: a new field with a long tradition, *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, v. 384, p. 57–64, 2006a.
- GASTEIGER, J. The central role of chemoinformatics. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, v. 82, p.200-209, 2006b.
- GORDON, R. Skin Cancer: An Overview of Epidemiology and Risk Factors. *Seminars in Oncology Nursing*, v.29, n.3, p.160-169, 2013.
- GORELSKY, S.I.; LEVER, A.B.P. *Journal of Organometallic Chemistry*, v.635, p.187-196, 2001.

- GOVINDARAJAN, M.; KARABACAK, M.; SUVITHA, A.; PERIANDY, S. FT-IR, FT-Raman, ab initio, HF and DFT studies, NBO, HOMO-LUMO and eletronic structure calculations on 4-chloro-3-nitrotoluene. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, v.89, p.137-148, 2012.
- GUIDO, R.V.C.; OLIVA, G.; ANDRICOPULO, A.D. Modern Drug Discovery Technologies: Opportunities and Challenges in Lead Discovery. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, v.14, p.830-839, 2011.
- HIRST, N.G.; GORDON, L.G.; SCUFFHAM, P.A.; GREEN, A.C. Lifetime cost-effectiveness of skin cancer prevention through promotion of daily sunscreen use. *Value in Health*, v.15, p.261-268, 2012.
- HÖLTJE, H.-D.; SIPPL, W.; ROGNAN, D.; FOLKERS, G. *Molecular Modeling: basic principles and applications*. 3 ed. New York:VCH, 1996.
- HUMPHREY, W.; DALKE, A.; SCHULTEN, K. VMD - Visual Molecular Dynamics. *J. Molec. Graphics*, vol. 14, pp. 33-38, 1996.
- HUONG, S.P.; ANDRIEU, V.; REYNER, J-P.; ROCHER, E.; FOURNERON, J-D. The photoisomerization of the sunscreen ethylhexyl p-methocy cinnamate and its influence on the sun protection factor. *Journal of Photochemistry and Photobiology*, v.186, p.65-70, 2007.
- INCA. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. *Estimativa 2014: incidência de câncer no Brasil*. Rio de Janeiro: INCA, 2014.
- ITAI, A.; MIZUTANI, M.Y.; NISHIBATA, Y.; TOMIOKA, N. Computer-assisted new lead design In: COHEN, N.C. (ED.) *Guidebook on molecular modeling drug design*, San Diego: Academic Press, 1996. p.100-101.
- JACQUEMIN, D.; ASSFELD, X.; PREAT, J.; PERPETE, E.A. Comparison of theoretical approaches for predicting the UV/Vis spectra of anthraquinones. *Molecular Physics: An International Journal at the Interface Between Chemistry and Physics*, v.105, n.2-3, p.325-331, 2007.
- JACQUEMIN, D.; PELTIER, C.; CIOFINI, H. On the absorption spectra of recently synthesized carbonyl dyes: TD-DFT insights. *J. Phys. Chem. A*, v.114, n.35, p.9579-9582, 2010.
- KARABACAK, M.; KURT, M.; CINAR, M.; AYYAPPAN, S.; SUDHA, S.; SUNDARAGANESAN, N. The spectroscopic (FT-IR, FT-Raman, UV) and first order hiperpolarizability, HOMO and LUMO analysis of 3-aminobenzophenone by density functional method. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, v.92, p.365-376, 2012.
- KIMBROUGH, D.R. The Photochemistry of Sunscreens. *Journal of Chemical Education*, v.74, p.51-53, 1997.

- KOSHY, J.C.; SHARABI, S.E.; JERKINS, D.; COX, J.; CRONIN, S.P.; HOLLIER, L.H. Sunscreens: Evolving aspects of sun protection. *Journal of Pediatric Health Care*, v.24, p.343-346, 2010.
- KUMAR, V.; ABBAS, A.K.; FAUSTO, N. *Pathologic basics of disease*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005.
- LATHA, M.S.; MARTIS, J.; SHOBHA, V.; SHAM SHINDE, R.; BANGERA, S.; KRISHNANKUTTY, B.; BELLARY, S.; VARUGHESE, S.; RAO, P.; NAVEEN KUMAR, B.R. Sunscreening agents: a review. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, v.6, n.1, p.16-26, 2013.
- LAUTENSCHLAGER, S.; WULF, H.C.; PITTELKOW, M.R. Photoprotection. *Lancet*, v. 370, p. 528-537, 2007.
- LEACH, A.R. *Molecular modeling: principles and applications*. 2.ed. London: Prentice Hall, 2001.
- LEWIN, N. Photochemistry in Cosmetics. *Journal of the Society of Cosmetic Chemists*, v.20, p.761-766, 1969.
- MCCORMICK, T.M.; BRIDGES, C.R.; CARRERA, E.I.; DICARMINE, P.M.; GIBSON, G.L.; HOLLINGER, J.; KOZYCZ, L.M.; SEFEROS, D.W. Conjugated Polymers: evaluating DFT methods for more accurate orbital energy modeling. *Macromolecules*, v.46, p.3879-3886, 2013.
- MILLOT, M.; Di MEO, F.; TOMASI, S.; BOUSTIE, J.; TROUILLAS, P. Photoprotective capacities of lichen metabolites: a joint theoretical and experimental study. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, v.111, p.17-26, 2012.
- MONTEIRO, M.S.S.B.; OZZETTI, R.A.; VERGNANINI, A.L.; de BRITO-GITIRANA, L.; VOLPATO, N.M.; de FREITAS, Z.M.F.; RICCI-JUNIOR, E.; dos SANTOS, E.P. Evaluation of octyl p-methoxycinnamate included in liposomes and cyclodextrins in anti-solar preparations: preparations, characterizations and in vitro penetration studies. *International Journal of Nanomedicine*, v.7, p.3045-3058, 2012.
- NOOMANE, A.; HBAIEB, S.; BOLZINGER, M.; BRIANÇON, S.; CHEVALIER, Y.; KALFAT, R. Effectiveness of grafting modes of methoxycinnamate sunscreen onto silica particles. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, v.441, p.653-663, 2014.
- OLSSON, T.; OPREA, T. I. Cheminformatics: a tool for decision-makers in drug discovery. *Current opinion in drug discovery & development*, v. 4, p. 308-132, 2001.
- OLTEAN, M.; CALBOREAN, A.; MILE, G.; VIDRIGHIN, M.; IOSIN, M.; LEOPOLD, L.; MANIU, D.; LEOPOLD, N.; CHIS, V. Absorption spectra of PTCDI: a combined UV-Vis and TD-DFT study. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, v.97, p.703-710, 2012.

- OSTERWALDER, U.; SOHN, M.; HERZOG, B. Global state of sunscreens. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*, v.30, p.62-80, 2014.
- RATUSHNY, V.; GOBER, M.D.; HICK, R.; RIDKY, T.W.; SEYKORA, J.T. From keratinocyte to cancer: the pathogenesis and modeling of cutaneous squamous cell carcinoma. *The Journal of Clinical Investigation*, v.122, n.2, p.454-472, 2012.
- RITCHIE, T.J.; McLAY, I.M. Should medicinal chemists do molecular modeling? *Drug Discovery Today*, v.17, n.11-12, 2012.
- ROCHA, G.R.; FREIRE, R.O.; SIMAS, A.M.; STEWART, J.J.P. RM1: A Reparameterization of AM1 for H, C, N, O, P, S, F, Cl, Br and I. *Journal of Computational Chemistry*, v.27, p.1101-1111, 2006.
- ROHATGI-MUKHERJEE, K.K. Photophysical processes in electronically excited molecules. In: ROHATGI-MUKHERJEE, K.K. *Fundamentals of Photochemistry*. New York: Wiley, 1978. cap.5, p.127-164.
- SALVADOR, A.; CHISVERT, A. UV Filters in Sunscreens and other Cosmetics. Tanning and Whitening Agents. Analytical Methods. In: SALVADOR, A.; CHISVERT, A. *Analysis of cosmetic products*. Elsevier Science B.V, 2007. cap.3, p.84-120.
- SAMBANDAN, D.R.; RATNER, D. Sunscreens: An overview and update. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v.64, p.748-758, 2011.
- SAMPEDRO, D. Computational exploration of natural sunscreens. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, v.13, p.5584-5586, 2011.
- SANT'ANNA, C.M.R. Glossário de termos usados no planejamento de fármacos (recomendações da IUPAC para 1997). *Química Nova*, v.25, n.3, p.505-512, 2002.
- SANT'ANNA, C.M.R. Métodos de modelagem molecular para estudo e planejamento de compostos bioativos: uma introdução. *Revista Virtual de Química*, v.1, n.1, p.49-57, 2009.
- SANTOS, A.J.M.; MIRANDA, M.S.; da SILVA, J.C.G.E. The degradation products of UV filters in aqueous and chlorinated aqueous solutions. *Water Research*, v.46, p.3167-3176, 2012.
- Science Photo Library. Skin Illustration. Disponível em: <http://www.sciencephoto.com/media/108832/enlarge>. Acesso em: 25 out. 2011
- SERPONE, N.; DONDI, D.; ALBINI, A. Inorganic and organic UV filters: Their role and efficacy in sunscreens and suncare. *Inorganica Chimica Acta*, v.360, p.794-802, 2007.
- SHAATH, N.A. Ultraviolet filters. *Photochemical & Photobiological Sciences*, v.9, p.464-469, 2010.
- SHAI, A.; MAIBACH, H.I.; BARAN, R. *Handbook of Cosmetic Skin Care*. 2nd ed. London: Informa Healthcare, 2009.
- SILVA, T.H.A. Modelagem molecular, In: ANDREI, C.C.; FERREIRA, T.D.; FACCIONE, M.; FARIA, J.T. (EDS.) *Da química medicinal à química combinatória e modelagem molecular, um curso prático*. Barueri: Malone, 2003. p.111-139.
- SKOOG, D.A.; HOLLER, F.J.; NIEMAN, T.A. *Princípios de Análise Instrumental*. 5.ed. Porto Alegre: Bookman, 2002.

- SLIWOSKI, G.; KOTHIWALE, S.; MEILER, J.; LOWE Jr, E.W. Computational Methods in Drug Discovery. *Pharmacological Reviews*, v.66, p.334-395, 2014.
- SMITH, G.J.; MILLER, I.J. The effect of molecular environment on the photochemistry of p-methoxycinnamic acid and its esters. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, v.118, p.93-97, 1998.
- SOTOMAYOR, M.D. P. T.; DIAS, I.L. T.; LANZA, M.R. V.; MOREIRA, A.B.; KUBOTA, L.T. Aplicação e avanços da espectroscopia de luminescência em análises farmacêuticas. *Química Nova*, v.31, n.7, p. 1755-1774, 2008.
- SRIDEVI, C.; SHANTHI, G.; VELRAJ, G. Structural, vibrational, electronic, NMR and reactivity analyses of 2-amino-4H-chromene-3-carbonitrile (ACC) by ab initio HF and DFT calculations. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, v.89, p.46-54, 2012.
- STEWART, J.J.P. Optimization of parameters for semiempirical methods V: modification of NDDO approximations and application to 70 elements. *Journal of Molecular Modeling*, v.13, p.1173-1213, 2007.
- STEWART, J.J.P. Optimization of parameters for semiempirical methods VI: more modification to the NDDO approximations and re-optimization of parameters. *Journal of Molecular Modeling*, v.19, p.1-32, 2013.
- TRUFFALD, L.; WINTON, B.; CHOQUENET, B.; ANDREAZZA, C.; SIMMONARD, C.; DEVERS, T.; KONSTANTINOV, K.; COUTEAU, C.; COIFARD, L. J. M. Cerium oxide based particles as possible alternative to ZnO in sunscreens: effect of the synthesis method on the photoprotection results. *Material Letters*, v.68, p.357-360, 2012.
- TUCHINDA, C.; LIM, H.W.; OSTERWALDER, U.; ROUGIER, A. Novel Emerging Sunscreen Technologies. *Dermatologic Clinics*, v.24, p.105-117, 2006.
- VALEUR, B. *Molecular Fluorescence: Principles and Applications*. Weinheim: Wiley-VCH, 2001.
- VELASCO, M.V.R.; SARRUF, F.D.; SANTOS, I.M.N.S.; FILHO, C.A.H.; KANEKO, T.M.; BABY, A.R. Broad spectrum bioactive sunscreens. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 363, p. 50-57, 2008.
- WAVEFUNCTION, Inc. *Spartan'10*, Irvine, CA, 2010
- WERMUTH, C.G., Strategies in the search for new lead compounds or original working hypothesisIn: WERMUTH, C. G., Ed *The practice of medicinal chemistry*, 2 ed. London: Academic Press, 2008. p. 67-91.
- WOLFF, K.; GOLDSMITH, L.A.; KATZ, S.I.; GILCHREST, B.A.; PALLER, A.S.; LEFFELL, D.J. *Fitzpatrick's Dermatology in general medicine*. 7th ed. New York: Mc-Graw Hill, 2008.
- ZHANG, S.; CHEN, J.; QIAO, X.; GE, L.; CAI, X.; NA, G. Quantum chemical investigation and experimental verification on the aquatic photochemistry of the sunscreen 2-phenylbenzimidazole-5-sulfonic acid. *Environmental science and technology*., v.44, p.7484-7490, 2010.