



# ESTUDO TEÓRICO DA TRIPTAMINA (TRYP) E DAS INTERAÇÕES POR LIGAÇÕES DE HIDROGÊNIO ENTRE TRYP-(H<sub>2</sub>O)<sub>n</sub> (n = 1, 2)

Amanda Marques de Lima<sup>1</sup>  
Gustavo Fabián Velardez<sup>2</sup>

## RESUMO

As ligações de hidrogênio exercem influências fundamentais nas preferências conformacionais das biomoléculas e nas mudanças de suas propriedades ópticas e eletrônicas. O objetivo deste trabalho é estudar algumas estruturas e as transições eletrônicas  $S_1 \leftarrow S_0$  da triptamina (TRYP) e de complexos formados por ligações de hidrogênio entre TRYP-(H<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>, para n = 1 e 2, no estado gasoso. Para tal, foram empregados os métodos da DFT e TD-DFT, utilizando o funcional de troca e correlação B3LYP com cinco diferentes conjuntos de bases. As interações entre uma/duas moléculas de água com o grupo amino mostram-se mais estáveis do que as ligações com o NH do anel indol, além de proporcionarem menores redistribuições de carga na TRYP. A interação da água com o NH do indol, ocasionou uma diminuição na variação de energia HOMO-LUMO,  $\Delta E$ , e um conseqüente aumento no comprimento de onda na banda de absorção UV-visível da TRYP, efeito chamado de *red shift*, e uma estabilização eletrostática do estado  $S_1$ . No entanto, as interações de uma e duas moléculas de H<sub>2</sub>O com o grupo amino provocaram um aumento no  $\Delta E$ , conseqüentemente, houve uma diminuição no comprimento de onda da banda de absorção da TRYP, efeito chamado de *blue shift*, e uma desestabilização eletrostática do estado  $S_1$ . Portanto, nossos resultados mostraram-se úteis para compreender as interações intermoleculares e os efeitos da micro-solvatação na TRYP, além de ser considerado um ponto de partida para estudar interações com outros neurotransmissores e com mais moléculas de H<sub>2</sub>O.

**Palavras-chave:** Ligações de Hidrogênio; Triptamina; Neurotransmissores; DFT; TD-DFT.

## INTRODUÇÃO

As ligações de hidrogênio, anteriormente chamadas de pontes de hidrogênio, são atrações entre um átomo doador de prótons ligado a um hidrogênio, X-H, e um átomo receptor de prótons, chamado de Y, sendo X e Y elementos com alta eletronegatividade (CHANG; GOLDSBY, 2013). Apesar de proporcionarem significativas transferências de carga nas moléculas, a interação total é predominantemente eletrostática (~90%), o que leva a uma pronunciada flexibilidade no comprimento, nos ângulos de ligação e de torção das moléculas (NELSON; COX, 2017).

As biomoléculas podem formar facilmente ligações de hidrogênio com outras substâncias. Por isso, essas interações exercem influências fundamentais nas preferências

<sup>1</sup> Graduanda do Curso de Licenciatura em Química da Universidade Federal de Campina Grande – UFCG, *campus* Cuité – PB, [amanda.aml002@gmail.com](mailto:amanda.aml002@gmail.com);

<sup>2</sup> Professor Orientador: Doutor, Unidade Acadêmica de Biologia e Química da Universidade Federal de Campina Grande – UFCG, *campus* Cuité – PB, [gustavo.velardez@ufcg.edu.br](mailto:gustavo.velardez@ufcg.edu.br).



conformacionais de compostos biológicos, acarretando em mudanças significativas nas suas propriedades biológicas, estruturais e energéticas (DENG; YOU; ZHANG, 2015). Como as ligações de hidrogênio podem ser facilmente formadas e quebradas à temperatura ambiente, elas desempenham um papel vital na química da vida, influenciando, por exemplo, no dobramento e estabilidade de proteínas, no RNA e DNA, na recaptação neuronal e neurotransmissão (BUCKINGHAM; DEL BENE; MCDOWELL, 2008).

Classicamente, considera-se a interação direcional das moléculas de água como o protótipo de todas as ligações de hidrogênio (ANJU *et al.*, 2020). Além disso, nos últimos anos têm ocorrido um enorme progresso no estudo do comportamento das biomoléculas ao formar ligações de hidrogênio com moléculas de água na fase gasosa (ODAI *et al.*, 2019). O intuito desses estudos é fornecer uma melhor compreensão sobre as interações intra e intermoleculares e interações de hidratação que determinam as conformações e as propriedades fisiológicas desses compostos em solução aquosa. A Teoria do Funcional da Densidade, utilizando o funcional B3LYP, tem se mostrado muito eficaz para se trabalhar esses compostos e com interações intermoleculares formadas por ligações de hidrogênio (BECKE, 2014; ZHENG *et al.*, 2019).

Dentre as biomoléculas, podemos destacar os neurotransmissores (NT), pois além de atuarem em ambientes aquosos, suas interações com o seu receptor proteico ocorre por meio de múltiplas interações intermoleculares fracas, principalmente por ligações de hidrogênio (NELSON; COX, 2017). A triptamina (TRYP), derivada do aminoácido triptofano e análoga da serotonina, em especial, é um alcaloide monoamínico bioativo bastante conhecido por sua atuação como NT e neuromodulador (MCDONALD *et al.*, 2019). Além disso, em certas concentrações farmacológicas, apresenta propriedades bastante parecidas com a das anfetaminas, produzindo alguns efeitos alucinógenos (ARAÚJO *et al.*, 2015).

O interesse em compreender as propriedades da TRYP vem crescendo a cada dia, tanto experimentalmente quanto teoricamente. Por isso, na literatura há um número considerável de estudos sobre as conformações, parâmetros rotacionais, momentos dipolares e as interações por ligações de hidrogênio intra e intermoleculares envolvendo esse neurotransmissor, ou seus derivados, na fase gasosa (HEMACHANDRAN *et al.*, 2019; LIU *et al.*, 2017; MAROCHKIN *et al.*, 2017).

Este trabalho tem por objetivo estudar algumas estruturas no estado fundamental e as transições eletrônicas verticais ( $S_1 \leftarrow S_0$ ) da molécula de TRYP na fase gasosa e dos complexos formados por ligações de hidrogênio entre a TRYP e  $n$  moléculas de água, para  $n = 1$  e  $2$ , em



diferentes posições. Para tal, foram empregados recursos de cálculos *ab initio* usando os métodos da Teoria do Funcional da Densidade (do inglês, *Density Functional Theory*, ou DFT) e da Teoria Funcional da Densidade Dependente do Tempo (do inglês, *Time-Dependent Density Functional Theory*, ou TD-DFT), com o funcional B3LYP e cinco conjuntos de bases. Todos os cálculos foram efetuados por meio do pacote de programas *Gaussian 09* (FRISCH *et al.*, 2016).

## METODOLOGIA

Por meio do uso de simulações computacionais empregando os métodos da DFT e da TD-DFT, foram estudados, além da molécula de TRYP isolada, quatro agregados moleculares formados por ligações de hidrogênio na fase gasosa: dois formados pela TRYP e uma molécula de água, e mais dois formados pela TRYP e duas moléculas de água. O funcional B3LYP (BECKE, 2014) foi utilizado como aproximação para o funcional de troca e correlação. Todos os cálculos foram efetuados por meio dos pacotes de programas do *Gaussian 09* (FRISCH *et al.*, 2016) e a visualização das geometrias moleculares e obtenção das imagens foram realizadas utilizando o programa VMD (*Visual Molecular Dynamics*) (HUMPHREY; DALKE; SCHULTEN, 1996).

As geometrias foram otimizadas no estado fundamental,  $S_0$ , empregando três conjuntos de bases pequenos: 6-31G(d,p), 6-311G(d,p) (PETERSSON; AL-LAHAM, 1991) e D95V(d,p) (DUNNING JR.; HARY, 1997). Onde, a abreviatura (d,p) indica que foram adicionadas funções de polarização de simetria  $d$  aos átomos pesados, e funções  $p$  sobre os átomos de hidrogênio. Todavia, para se ter em conta os efeitos de polarização consistentes com correlação eletrônica, as geometrias obtidas com as base pequenas foram utilizadas como estruturas iniciais para a otimização com bases maiores, cc-pVDZ e cc-pVTZ (FRISCH *et al.*, 2016)

Para as energias mínimas das otimizações,  $E$ , é necessário fazer a correção da energia vibracional do ponto zero (ZPE), a qual pode ser aproximada por

$$ZPE = \frac{1}{2} \sum_i h\nu_i$$

onde  $\nu_i$  são as frequências dos modos vibracionais  $i$  da geometria otimizada e  $h$  é a constante de Planck (TIWARI *et al.*, 2019). Além disso, utilizou-se um fator de escala igual a 0,9 (CSONKA *et al.*, 2005), tornando a energia corrigida pelo ZPE da seguinte forma:

$$E_{ZPE} = E + 0,9 \cdot ZPE$$



Porém, devido ao agregado molecular conter mais orbitais do que cada monômero, foi necessário considerar o erro de superposição do conjunto de bases (BSSE), calculado pelo método de correção de *counterpoise* (CP) (JENSEN, 2017). Assim, a energia de ligação de hidrogênio corrigida tanto pela ZPE quanto pelo BSSE,  $\Delta E_{LH}^C$ , foi calculada da seguinte forma:

$$\Delta E_{LH}^C = E_{ZPE}(complexo) - [E_{ZPE}(TRYP) + n E_{ZPE}(H_2O)] + BSSE$$

onde  $E_{ZPE}(complexo)$  e  $E_{ZPE}(TRYP)$  é a energia do estado  $S_0$ , corrigida pelo ZPE com a base cc-pVTZ, do complexo de  $TRYP-(H_2O)_n$  ( $n=1,2$ ) e da TRYP isolada, respectivamente. Já  $E_{ZPE}(H_2O)$  corresponde a energia da/das  $H_2O$  no estado  $S_0$ , para o qual a  $E_{ZPE}$  de uma molécula de  $H_2O$  isolada ao nível B3LYP/cc-pVTZ é igual a -76,4407 Hartree.

As transições eletrônicas verticais,  $S_1 \leftarrow S_0$ , foram calculadas utilizando as geometrias otimizadas no estado  $S_0$  com a base 6-31G(d,p). Com isso, obteve-se a diferença de energia entre os orbitais moleculares de fronteira HOMO e LUMO,  $\Delta E$ , o comprimento de onda da transição eletrônica e a força de oscilador, dos complexos. Calculou-se, ainda, a variação de energia coulombiana,  $\Delta E_{Coulomb}$ , dos agregados moleculares, tanto no estado  $S_0$  quanto no estado  $S_1$ , por meio da equação (em hartree):

$$\Delta E_{Coulomb} = \sum_i^{H_2O} \sum_j^{TRYP} \frac{q_i q_j}{r_{ij}}$$

onde  $q_i$  e  $q_j$  são as cargas elétricas da água e da TRYP no complexo, respectivamente, obtidas pela análise das cargas de Mulliken, e  $r_{ij}$  é a distância entre elas (ISRAELACHVILI, 2015).

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

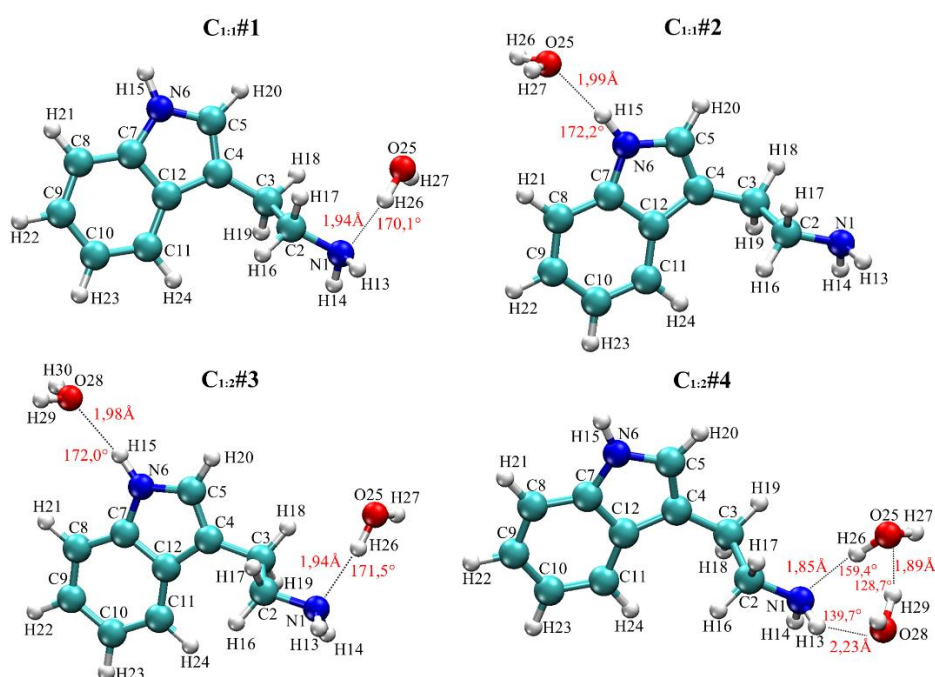
A TRYP, de fórmula estrutural  $C_{10}H_{12}N_2$ , apresenta em sua composição um grupo funcional indol, que contém uma amina secundária (NH), e um grupo amino ( $NH_2$ ), o qual é polar devido ao par de elétrons livres presentes no átomo de N. Por isso, esse NT está propenso a formar ligações de hidrogênio entre outras moléculas e esses grupos funcionais. Dessa forma, foram estudadas duas conformações formadas de  $TRYP-H_2O$  (conformações 1:1), as quais foram chamadas de  $C_{1:1}\#1$  e  $C_{1:1}\#2$ , e mais duas estruturas formadas por  $TRYP-(H_2O)_2$  (conformações 1:2), chamadas de  $C_{1:2}\#3$  e  $C_{1:2}\#4$ .

### Estado Fundamental



Os números dos átomos e a geometria molecular das quatro conformações estão apresentadas na Figura 1, e foram obtidas na otimização de geometria por meio dos cálculos com o funcional B3LYP e o conjuntos de base cc-pVTZ. Na Tabela 1 estão apresentadas as energias e a correção do ZPE obtidas na otimização das geometrias no estado fundamental, bem como a  $\Delta E_{LH}^C$ , o BSSE, as constantes rotacionais e os momentos dipolares da TRYP isolada e dos complexos 1:1 e 1:2.

**Figura 1:** Geometria molecular das conformações 1:1 e 1:2 no estado  $S_0$ , ao nível B3LYP/cc-pVTZ. Em vermelho estão apresentados os principais ângulos, em graus, e distâncias das ligações de hidrogênio, em Å. N: azul; O: vermelho; C: ciano; H: branco.



Fonte: própria, 2020.

### Conformações 1:1

A estrutura 1:1 mais estável foi a  $C_{1:1}\#1$ , a qual obteve uma energia corrigida pelo ZPE ao nível B3LYP/cc-pVTZ igual a -497,790 Hartree (1 Hartree = 2625,5 kJ mol<sup>-1</sup>) e uma energia de ligação de hidrogênio corrigida pelo ZPE e pelo BSSE ( $\Delta E_{LH}^C$ ) igual a -17,45 kJ mol<sup>-1</sup> (Tabela 1). Nela, a água interagiu com o grupo NH<sub>2</sub>, formando uma ligação de hidrogênio heteronuclear de dois centros entre O25–H26...N1, com ângulo de 170,1° e distância de ligação de 1,94 Å entre os átomos H26...N1, e de 0,98 Å entre O–H. Formou-se também um ângulo diedro de 119,7° entre H13–N1...H26–O25 e de -117,8° entre H27–O25–H26...N1.

Zwier (2001) estudou experimentalmente o espectro infravermelho e ultravioleta no aglomerado de TRYP e água, e deduzido por meio padrão vibracional uma forte ligação de hidrogênio N1...HOH. Schmitt *et al.* (2006), também estudaram experimental e teoricamente





as estruturas e energias de sete conformações da TRYP e da interação da TRYP e uma H<sub>2</sub>O interagindo no N1 e no H<sub>2</sub>O, e obtiveram uma  $\Delta E_{LH}^C = -20,00 \text{ kJ mol}^{-1}$ . Tal energia é próxima a obtida na conformação C<sub>1:1</sub>#1 (-17,45 kJ mol<sup>-1</sup>).

Já a conformação C<sub>1:1</sub>#2 apresentou um  $\Delta E_{LH}^C = -13,95 \text{ kJ mol}^{-1}$ , tornando-a 3,50 kJ mol<sup>-1</sup> mais energética do que a C<sub>1:1</sub>#1. Nela, a água interagiu com o NH do grupo indol, formando uma ligação de hidrogênio heteronuclear de dois centros entre N6–H15...O25 com ângulo de 171,2° e distância de 1,99 Å entre H...O e de 1,01 Å entre N–H. Também foi observado um ângulo diedro de 62,5° entre H27–O25...H15–N6 e de -178,9° na interação O25...H15–N6–C7.

**Tabela 1:** Resultados das energias (E), da energia do ponto zero (ZPE) e energia corrigida pela ZPE (E<sub>ZPE</sub>, em Hartrees), do Erro de Superposição do Conjunto de Bases (BSSE<sup>CP</sup>, em Hartrees), da Energia da Ligação de Hidrogênio corrigida pelo ZPE e BSSE ( $\Delta E_{LH}^C$ , em kJ mol<sup>-1</sup>), das constantes rotacionais (em GHz) e do momento dipolar (em Debyes) da TRYP e das conformações 1:1 e 1:2, ao nível B3LYP/cc-PVTZ. Para o cálculo da  $\Delta E_{LH}^C$ , considerou-se a E<sub>ZPE</sub> da H<sub>2</sub>O, no estado S<sub>0</sub>, igual a -76,4407 Hartree, ao nível B3LYP/cc-pVTZ.

| Bases       | Parâmetros                                | TRYP             | C <sub>1:1</sub> #1 | C <sub>1:1</sub> #2 | C <sub>1:2</sub> #3 | C <sub>1:2</sub> #4 |
|-------------|---|------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| 6-31G(d,p)  | E   | -497,8121        | -574,2484           | -574,2436           | -650,6801           | -650,6888           |
| 6-311G(d,p) | E   | -497,9208        | -574,3856           | -574,3816           | -650,8463           | -650,8525           |
| D95V(d,p)   | E   | -497,8670        | -574,1508           | -574,1455           | -650,7823           | -650,7892           |
| cc-pVDZ     | E   | -497,8214        | -574,2606           | -574,2574           | -650,6966           | -650,7027           |
| cc-pVTZ     | E   | -497,9729        | -574,4465           | -574,4429           | -650,9166           | -650,9221           |
| —           | ZPE                                       | 0,20323          | 0,22809             | 0,22670             | 0,25151             | 0,25313             |
| —           | E <sub>ZPE</sub>                          | <b>-497,7899</b> | <b>-574,2412</b>    | <b>-574,2389</b>    | <b>-650,6902</b>    | <b>-650,6943</b>    |
| —           | BSSE <sup>CP</sup>                        | —                | 0,003882            | 0,002887            | 0,006710            | 0,007088            |
| —           | $\Delta E_{LH}^C$ (kJ mol <sup>-1</sup> ) | —                | <b>-17,45</b>       | <b>-13,95</b>       | <b>-31,77</b>       | <b>-41,44</b>       |
| —           | A (GHz)                                   | 1,8013           | 1,6324              | 1,0079              | 0,8289              | 1,3558              |
| —           | B (GHz)                                   | 0,6057           | 0,3793              | 0,4721              | 0,3283              | 0,2457              |
| —           | C (GHz)                                   | 0,4720           | 0,3184              | 0,3328              | 0,2428              | 0,2239              |
| —           | \mu  (D)                                  | 1,41             | 1,54                | 3,93                | 3,88                | 2,24                |

Fonte: própria, 2020.

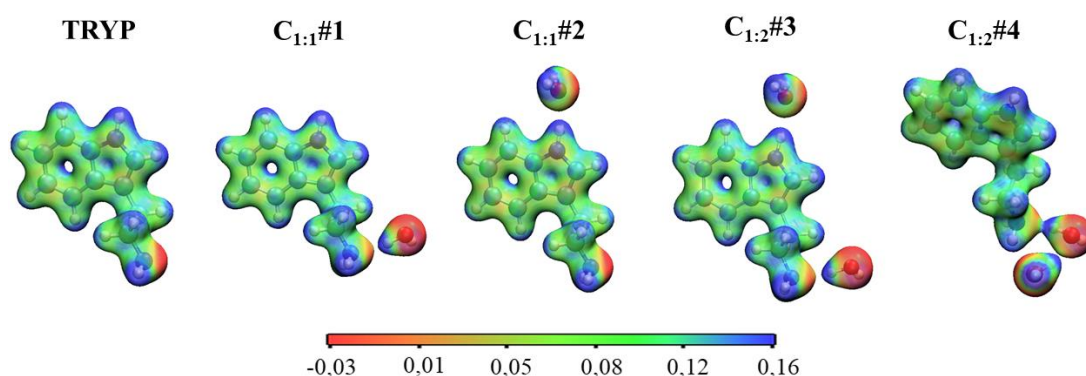
Como pode-se observar na distribuição eletrônica das estruturas (Figura 2), em C<sub>1:1</sub>#2 o oxigênio polar da H<sub>2</sub>O interagiu com um grupo apolar da TRYP, ocasionando em uma transferência de densidade eletrônica do H da TRYP ao átomo de O da H<sub>2</sub>O. Tal efeito provocou um aumento expressivo no momento dipolar da estrutura, sendo este igual a 2,53 D se comparado com o da TRYP isolada. Já em C<sub>1:1</sub>#1 o H apolar da água interagiu com o grupo polar do NT, provocando uma menor redistribuição de cargas entorno da TRYP e um aumento de apenas 0,13 D no momento dipolar da TRYP.

Em suma, apesar de em C<sub>1:1</sub>#1 ter ocorrido a formação de uma ligação de hidrogênio entre um átomo mais eletronegativo (oxigênio) do que em C<sub>1:1</sub>#2 (com o nitrogênio), a ligação formada foi mais distante e, conseqüentemente, mais fraca. Por isso, como relatado por Hoja *et*



al. (2014), apesar da contribuição eletrostática, esse nem sempre é o termo majoritário para a estabilização das ligações de hidrogênio. Diante disso, as ligações de hidrogênio intermoleculares envolvendo a TRYP serão preferencialmente formadas no grupo amino primário. Essas ligações de hidrogênio com o NH<sub>2</sub> exercem funções essenciais de controle em muitos processos, como na estrutura secundária de proteínas e nas interações ligante-receptor (KLEBE, 1994).

**Figura 2:** Densidade de carga na TRYP e nas conformações, plotada em uma superfície equipotencial por meio da Análise Populacional de Mulliken no estado S<sub>0</sub>, ao nível B3LYP/cc-pVTZ. A escala de cores está em Å<sup>-3</sup>, onde as cores vermelhas mostram uma predominância das cargas negativas e as azuladas, de cargas positivas.



Fonte: própria, 2020.

### Conformações 1:2

A conformação mais estável foi a C<sub>1:2</sub>#4, a qual obteve um  $\Delta E_{LH}^C = -31,77 \text{ kJ mol}^{-1}$ . Nela, as duas águas interagiram com o grupo NH<sub>2</sub>, formando uma estrutura cíclica com três ligações de hidrogênio entre os átomos: N1–H13···O28 com ângulo de 139,72° e 2,23 Å de distância entre H···O e de 1,02 Å entre N–H; O25–H26···N1 com ângulo de 159,36° e distância de 1,85 Å entre H···N e de 0,99 Å O25–H26; e entre as duas moléculas de H<sub>2</sub>O, com uma distância de 1,87 Å entre O28–H29···O25, a qual formou um ângulo de 158,74°. Além disso, formou-se um ângulo diedro entre O25–H26···N1–H13 com -24,32° e de -8,24° entre H29–O28···H13–N1.

A  $\Delta E_{LH}^C$  na conformação C<sub>1:2</sub>#3 foi maior do que na conformação C<sub>1:2</sub>#4, tornando-a 10,66 kJ mol<sup>-1</sup> mais energética. Nessa estrutura, formaram-se duas ligações de hidrogênio de dois centros: uma entre O25–H26···N1, entre a H<sub>2</sub>O e o NH<sub>2</sub>, com ângulo de 171,46° e distância de 1,94 Å entre H···N e de 0,98 Å entre O25–H26; e uma ligação entre O28···H15–N6, composta pela H<sub>2</sub>O e o NH, com ângulo de 172,03° e distância de 1,98 Å entre O···H. Também formou-se um ângulo diedro de -119,5° entre H13–N1···H26–O25 e de 63,80° entre N6–H15···O28–H30.



O momento de dipolo obtido na conformação  $C_{1:2}\#3$  e  $C_{1:2}\#4$  foi igual a 3,88 e 2,24 D, respectivamente. Apesar de uma molécula de  $H_2O$  ter interagido em outro grupo, assim como em  $C_{1:1}\#2$ , a interação de uma das águas com o NH do grupo indol em  $C_{1:2}\#3$  provocou um aumento mais pronunciado no momento de dipolo e na distribuição de carga da TRYP (Figura 2). Resultando, portanto, em um complexo 2,53 D mais polar do que a TRYP isolada e 1,64 D mais polar do que aquele que interagiu apenas com o  $NH_2$  ( $C_{1:2}\#4$ ).

### Transições Eletrônicas Verticais $S_1 \leftarrow S_0$

As transições eletrônicas verticais  $S_1 \leftarrow S_0$  são determinadas pelos orbitais moleculares de fronteira, compostos pelo Orbital Molecular Ocupado de Maior Energia (HOMO) e pelo Orbital Molecular Desocupado de Menor Energia (LUMO). A densidade do HOMO representa áreas suscetíveis a ataques eletrofílicos, enquanto a densidade do LUMO representa as áreas mais suscetíveis a ataques nucleofílicos. Por isso, esses orbitais apresentam importantes papéis na compreensão de diversas propriedades eletrônicas, interações intermoleculares e na determinação da energia mínima de excitação de um composto (FOWLER; PISANSKI, 2010).

Nos cálculos das transições eletrônicas da TRYP isolada foi notório a ocorrência de uma predominância do orbital HOMO nos átomos do grupo indol e no  $CH_2-CH_2-NH_2$  (etanamina). Já o orbital LUMO da TRYP se dispôs apenas nos átomos do anel indol. Na Tabela 3 estão apresentados os resultados da variação de energia dos orbitais moleculares de fronteira HOMO e LUMO ( $\Delta E$ , em eV), do comprimento de onda da transição eletrônica  $S_1 \leftarrow S_0$  ( $\lambda$ , em nm), e da força do oscilador ( $f$ ) para a TRYP e os complexos, ao nível B3LYP/6-31G(d,p). Também são mostrados os resultados dos valores absolutos da variação de energia coulombiana ( $|\Delta E_{Coulomb}|$ , em  $\text{kJ mol}^{-1}$ ) do estado  $S_0$  e  $S_1$ , dos complexos 1:1 e 1:2.

Como descrito anteriormente, em  $C_{1:1}\#2$ , a água interagiu com o NH do indol. Porém, tanto o orbital molecular HOMO quanto o LUMO se localizaram apenas no N do NH, não havendo participação desses orbitais no H. Em  $C_{1:2}\#3$ , ocorreram interações entre uma  $H_2O$  na mesma posição de  $C_{1:1}\#2$ , mas a segunda  $H_2O$  interagiu apenas com o orbital HOMO que se encontrou no N do  $NH_2$ . Essas interações ocasionaram uma respectiva diminuição de 0,080 e 0,067 eV no valor do  $\Delta E$  se comparado com o da TRYP isolada. Conseqüentemente, houve um aumento de 4,46 e de 3,72 nm no comprimento de onda (efeito chamado de desvio ao vermelho, ou *red shift*) na banda de absorção UV-visível da TRYP nessas duas estruturas.

Nas conformações  $C_{1:1}\#1$  e  $C_{1:2}\#4$ , a  $H_2O$  interagiu com o N do  $NH_2$ , onde o orbital HOMO se dispôs, mas não houve interações com os átomos em que o orbital LUMO se





localizou. As ligações de hidrogênio nessas duas estruturas acarretaram em um aumento de 0,0127 e 0,0159 eV no  $\Delta E$  da TRYP, respectivamente. Conseqüentemente, ocorreu uma diminuição de 0,70 e 1,04 nm no comprimento de onda da banda de absorção UV-visível da TRYP, efeito chamado de desvio ao azul, ou *blue shift*. Schmitt *et al.* (2006), também relataram um *blue shift* de 0,0038 eV, obtido teoricamente, e de 0,0051 eV, experimentalmente, na interação entre  $\text{H}_2\text{N}\cdots\text{H}_2\text{O}$ , bem como uma diminuição na distância da ligação.

**Tabela 3:** Dados obtidos nas transições eletrônicas  $S_1 \leftarrow S_0$ , onde  $\Delta E$  (em eV) é a diferença de energia HOMO-LUMO,  $\lambda$  (em nm) é o comprimento de onda da transição,  $f$  é a força do oscilador, para a TRYP e para os complexos, ao nível 6-31G(d,p). O módulo de  $\Delta E_{\text{Coulomb}}$  (em  $\text{kJ mol}^{-1}$ ) é a variação de energia das interações coulombianas para os estados  $S_0$  e  $S_1$  dos complexos.

|   | TRYP   | C <sub>1:1</sub> #1                | C <sub>1:1</sub> #2               | C <sub>1:2</sub> #3                | C <sub>1:2</sub> #4                |
|---|--------|------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| $\Delta E$ (eV)   | 4,7541 | 4,7668                             | 4,6741                            | 4,6871                             | 4,7730                             |
| $\lambda$ (nm)  | 260,80 | 260,10                             | 265,26                            | 264,52                             | 259,76                             |
| $f$   | 0,0646 | 0,0643                             | 0,0621                            | 0,0618                             | 0,0648                             |
| $ \Delta E_{\text{Coulomb}} $<br>( $\text{kJ mol}^{-1}$ ) | —      | 20,66 ( $S_0$ )<br>18,54 ( $S_1$ ) | 8,55 ( $S_0$ )<br>12,78 ( $S_1$ ) | 28,52 ( $S_0$ )<br>31,22 ( $S_1$ ) | 31,45 ( $S_0$ )<br>29,64 ( $S_1$ ) |

Fonte: Própria, 2020.

De acordo com Hobza *et al.* (2002), o *red shift* na transição eletrônica envolve amplamente a transferência de carga eletrônica do receptor de prótons, Y, para o orbital molecular sigma-antiligante ( $\sigma^*$ ) do doador de prótons, X, alongando e enfraquecendo a ligação H–X. Já o *blue shift* resulta de transferências de carga eletrônica movendo-se do receptor para as partes externas do doador, seguida de rearranjos eletrônicos e estruturais que produzem uma diminuição da distância, ou fortalecimento, da ligação X–H. Isso indica que a ligação H–X nos complexos C<sub>1:1</sub>#2 e C<sub>1:2</sub>#3 foi enfraquecida na transição eletrônica, enquanto que em C<sub>1:1</sub>#1 e C<sub>1:2</sub>#4 ocorreu um fortalecimento dessa interação.

Nem sempre é possível observar as mudanças na distribuição de carga dos diferentes estados eletrônicos apenas por meio do mapa da densidade eletrônica. Numa primeira aproximação, as mudanças em  $|\Delta E_{\text{Coulomb}}|$  entre os diferentes estados eletrônicos podem estimar a desestabilização, ou estabilização, eletrostática causadas pela formação das ligações de hidrogênio e transição eletrônica, apresentando quantitativamente as mudanças na distribuição de carga em função da distância das mesmas.

Dessa forma, o  $|\Delta E_{\text{Coulomb}}|$  no estado  $S_1$  das conformações C<sub>1:1</sub>#1 e C<sub>1:2</sub>#4 foi 2,12 e 1,81  $\text{kJ mol}^{-1}$  menor do que no estado  $S_0$ , respectivamente. Ou seja, esses complexos mostraram-se eletrostaticamente mais instáveis no estado  $S_1$  do que no estado  $S_0$ . Mas nos complexos C<sub>1:1</sub>#2 e C<sub>1:2</sub>#3, os  $|\Delta E_{\text{Coulomb}}|$  obtidos no estado  $S_1$  foram, respectivamente, 4,23



e  $2,70 \text{ kJ mol}^{-1}$  maiores do que no estado  $S_0$ , resultando em complexos eletrostaticamente mais estáveis no estado  $S_1$ . Portanto, a diminuição do  $|\Delta E_{Coulomb}|$  no estado  $S_1$ , em comparação com o estado  $S_0$ , ocasionou o *blue shift* na banda de absorção UV-visível da TRYP e uma desestabilização eletrostática do estado excitado nos complexos onde a água interagiu com o  $\text{NH}_2$  comparado com o  $S_1$  da TRYP isolada. Já o aumento no  $|\Delta E_{Coulomb}|$  no estado  $S_1$ , comparado com o  $S_0$ , ocasionou um *red shift* e, conseqüentemente, uma estabilização eletrostática do estado excitado dos complexos onde a água interagiu com o NH do grupo indol.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

De fato, as ligações de hidrogênio causam mudanças significativas tanto nas preferências conformacionais quanto nas propriedades eletrônicas das biomoléculas. Nesse trabalho, analisamos as mudanças estruturais e a estabilização adicional causadas pela formação de ligações de hidrogênio com uma/duas moléculas de água na TRYP. Onde, no estado fundamental, a ligação de hidrogênio entre  $\text{N}\cdots\text{H}$ , formada na interação com o grupo funcional  $\text{NH}_2$ , tanto no complexo 1:1 quanto no 1:2, mostrou-se mais estável e mais forte do que a ligação  $\text{O}\cdots\text{H}$ , formada entre o NH do grupo indol e a água, e acarretou em um momento dipolar significativamente menor.

Ademais, nas transições eletrônicas verticais, os complexos  $C_{1:1}\#1$  e  $C_{1:2}\#4$ , onde ocorreram interações da/das  $\text{H}_2\text{O}$  apenas com o grupo  $\text{NH}_2$ , ocorreu um aumento no  $\Delta E$  em comparação com o da TRYP isolada. Conseqüentemente, houve uma diminuição no comprimento de onda (*blue shift*) da banda absorção UV-visível. Já no complexo  $C_{1:1}\#2$ , onde a água interagiu no NH do indol, e no  $C_{1:2}\#3$ , onde uma das águas interagiu no NH e a outra no  $\text{NH}_2$ , ocorreu uma diminuição no  $\Delta E$ . Como conseqüência, verificou-se um aumento no comprimento de onda (*red shift*) da banda de absorção UV-visível da TRYP.

Também ocorreram consideráveis mudanças no  $|\Delta E_{Coulomb}|$  entre os estados  $S_0$  e  $S_1$ , devido as mudanças nas transferências de carga nos dois estados eletrônicos. Os complexos onde a água interagiu com o  $\text{NH}_2$  obtiveram um  $|\Delta E_{Coulomb}|$  maior no estado  $S_0$  do que no  $S_1$ , por isso, foram eletrostaticamente desestabilizados na transição eletrônica. Já as conformações onde a água interagiu no NH obtiveram um  $|\Delta E_{Coulomb}|$  maior no estado  $S_1$ , estabilizando eletrostaticamente a transição eletrônica.

Como perspectivas para trabalhos futuros pretende-se estudar as propriedades vibracionais das conformações estudadas nesse trabalho e analisar a formação de ligações de



hidrogênio entre a triptamina e a água interagindo em diferentes posições, bem como aumentar a quantidade de moléculas de água que interagem simultaneamente com esse neurotransmissor. Os cálculos realizados neste trabalho podem, ainda, ser replicados em outros neurotransmissores, ou biomoléculas.

## REFERÊNCIAS

ANJU, L. S. *et al.* Density functional theory, spectroscopic and hydrogen bonding analysis of fenoxycarb–water complexes. **Journal of Molecular Structure**, v. 1201, p. 127201, 2020.

ARAÚJO, A. M. *et al.* The hallucinogenic world of tryptamines: an updated review. **Arch Toxicol**, v. 89, p. 1151-1173, 2015.

BECKE, A. D. Perspective: Fifty years of density-functional theory in chemical physics. **The Journal of chemical physics**, v. 140, n. 18, p. 8A301, 2014.

BUCKINGHAM, A. D.; DEL BENE, J. E.; MCDOWELL, S. A. C. The hydrogen bond. **Chemical Physics Letters**, v. 463, n. 1–3, p. 1–10, 2008.

BUEMI, G. Intramolecular Hydrogen Bonds. Methodologies and Strategies for Their Strength Evaluation. In: GRABOWSKI, S. ed. **Hydrogen Bonding - New Insights**. New York: Springer Netherlands, 2006. p. 51–107.

CHANG, R.; GOLDSBY, K. **Chemistry**. 11. ed. New York, NY: McGraw-Hill Education, 2013.

CSONKA, G. I.; RUZSINSZKY, A.; PERDEW, J. P. Estimation, Computation, and Experimental Correction of Molecular Zero-Point Vibrational Energies. **Journal of Physical ChemisTRYP A**, v. 109, n. 30, p. 6779–6789, 2005.

DENG, W.; YOU, Y.; ZHANG, A. Supramolecular network-based self-healing polymer materials. In: **Recent Advances in Smart Self-healing Polymers and Composites**. Elsevier Ltd, 2015. p. 181–210.

DUNNING JR., T. H.; HARY, P. J. **Modern Theoretical ChemisTRYP**. H. F. Scha ed. New York: Plenum Press, 1997.

FOWLER, P. W.; PISANSKI, T. **HOMO-LUMO maps for chemical graphs**. **MATCH Commun. Math. Comput. Chem**, v. 64, n. 2, p. 373-390, 2010.

FRISCH, M. J. *et al.* **Gaussian 09**. Revision A.02, Gaussian Inc.: Wallingford, CT, 2016.

HEMACHANDRAN, K. *et al.* Biological and structural properties' interpretation on antitumour drug 3-(2-aminoethyl) indole (tryptamine) using molecular spectroscopy and computational tools. **Journal of Taibah University for Science**, v. 13, n. 1, p. 231-247, 2019.

HOBZA, P.. N-H... F improper blue-shifting H-bond. **International journal of quantum chemistry**, v. 90, n. 3, p. 1071-1074, 2002.



HOJA, J.; SAX, A. F.; SZALEWICZ, Krzysztof. Is Electrostatics Sufficient to Describe Hydrogen-Bonding Interactions?. **Chemistry—A European Journal**, v. 20, n. 8, p. 2292-2300, 2014.

HUMPHREY, W.; DALKE, A.; SCHULTEN, K. VMD: Visual molecular dynamics. **Journal of Molecular Graphics**, v. 14, n. 1, p. 33–38, 1996.

JENSEN, F. **Introduction to computational chemistry**. 3. ed. New York: John Wiley & Sons, Ltd, 2017.

JOSEPH, J.; JEMMIS, E. D. Red, blue ou no-shift nas ligações de hidrogênio: uma explicação unificada. **Jornal da Sociedade Americana de Química**, v. 129, n. 15, p. 4620-4632, 2007.

KLEBE, G. The use of composite crystal-field environments in molecular recognition and the de novo design of protein ligands. **Journal of molecular biology**, v. 237, n. 2, p. 212-235, 1994.

LIU, Z. *et al.* Unravelling hydrogen bonding interactions of tryptamine–water dimer from neutral to cation. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 19, n. 37, p. 25260-25269, 2017.

MAROCHKIN, I. I. *et al.* Molecular structure of TRYPTamine in gas phase according to gas electron diffraction method and quantum chemisTRYP calculations. **Journal of Molecular Structure**, v. 1148, p. 179-184, 2017.

MCDONALD, A. D.; PERKINS, L. J.; BULLER, A. R. Facile in vitro biocatalytic production of diverse triptamines. **ChemBioChem**, v. 20, n. 15, p. 1939-1944, 2019.

NELSON, D. L. ; COX, M. M. **Lehninger Principles of Biochemistry**. 7. ed. New York: W.H. Freeman, 2017.

ODAI, K.; SUGIMOTO, T.; ITO, E. Estudo ab-initio da deformação do anel pirrol no grupo indol de 5-HT interagindo com moléculas de água. **Biophysics and physcobiology** , v. 16, p. 127-131, 2019.

PETERSSON, G. A.; AL-LAHAM, M. A. A complete basis set model chemistry. II. Open-shell systems and the total energies of the first-row atoms. **The Journal of Chemical Physics**, v. 94, n. 9, p. 6081–6090, 31 maio 1991.

SCHMITT, M. *et al.* Electronically excited states of tryptamine and its microhydrated complex. **The Journal of chemical physics**, v. 125, n. 12, p. 124309, 2006.

TIWARI, A.; HONINGH, C.; ENSING, B. Accurate calculation of zero point energy from molecular dynamics simulations of liquids and their mixtures. **Journal of Chemical Physics**, v. 151, n. 24, p. 244124, 2019.

ZHENG, Y. Z. *et al.* A DFT-based study of the hydrogen-bonding interactions between myricetin and ethanol/water. **Journal of Molecular Modeling**, v. 25, n. 3, p. 1–10, 2019.

ZWIER, T. S. Laser spectroscopy of jet-cooled biomolecules and their water-containing clusters: Water bridges and molecular conformation. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 105, n. 39, p. 8827-8839, 2001.