



EFEITOS DO SOLVENTE NA ATIVIDADE E MECANISMO ANTIOXIDANTE DE CICLOPENTENOS POLI-HIDROXILADOS E ISOCIANÍDEOS DE *Trichoderma harzianum*: ESTUDO TEÓRICO POR DFT

Silva M. A. L.¹; Lobato C. C.¹; Siqueira M. R. S.¹; Santos C. B. R.¹

¹Universidade Federal do Amapá, Macapá, AP, Brasil

marcoaleal@unifap.br

Palavras-Chave: mecanismos de transferência, descritores termodinâmicos, metabólitos fúngicos

Introdução

O estresse oxidativo, decorrente do desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e os mecanismos antioxidantes celulares, está associado a processos patológicos, ao envelhecimento celular e a danos fotoinduzidos. Compostos naturais contendo grupos hidroxila e sistemas insaturados têm sido amplamente investigados como capturadores de radicais livres, atuando por transferência de átomo de hidrogênio (HAT) ou por mecanismos de transferência eletrônica (SPLET e SET-PT).

O gênero fúngico *Trichoderma* destaca-se como fonte prolífica de metabólitos secundários com relevante atividade biológica, incluindo propriedades antioxidantes, antifúngicas e antimelanogênicas, com potencial farmacêutico e cosmético. Entre as espécies estudadas, *Trichoderma harzianum* é reconhecida pela produção de metabólitos de baixo peso molecular, como peptaibóis, policetídeos, terpenoides e alcaloides, moduladores do balanço redox celular.

Estudos experimentais demonstraram que extratos de *Trichoderma asperellum*, isolados de castanhas-do-brasil da Amazônia, exibem potente atividade antimelanogênica em modelos *in vivo* com zebrafish e inibição da enzima tirosinase validada *in silico*¹. Com base nesse contexto, quatro ciclopentenos poli-hidroxiados contendo o grupo isocianídeo (Th1–Th4), isolados de *T. harzianum*², foram selecionados para investigação teórica por apresentarem esqueleto carbocíclico densamente funcionalizado com múltiplos grupos OH e presença de grupo isocianídeo, características favoráveis à atividade antioxidante.

O objetivo deste trabalho foi investigar, por meio de cálculos baseados na Teoria do Funcional de Densidade (DFT), o potencial antioxidante de Th1–Th4 em diferentes ambientes de solvente, determinando os descritores termodinâmicos dos mecanismos HAT, SET-PT e SPLET em fase gasosa, benzeno, etanol e água, e analisando os orbitais moleculares de fronteira (HOMO/LUMO) e densidades de spin dos radicais formados.

Material e Métodos

Os cálculos DFT foram realizados no pacote Gaussian 16, com estruturas preparadas no Avogadro. Otimizações de geometria e cálculos de frequências vibracionais das espécies neutras (Th1–Th4) e de seus radicais, cátions radicais e ânions foram conduzidos com o funcional B3LYP e base 6-311++G(2d,2p), selecionada por seu elevado grau de



assertividade na descrição de interações eletrônicas e atividade antioxidante em compostos de origem natural⁵. A influência do meio foi avaliada em fase gasosa e sob solvatação implícita IEF-PCM em benzeno (apolar), etanol (polar prótico) e água (altamente polar). Mínimos verdadeiros foram confirmados pela ausência de frequências imaginárias. Entalpias (H) obtidas a 298,15 K e 1 atm com correções de ponto zero (ZPE) e efeitos térmicos.

Os descritores calculados foram: (i) Entalpia de Dissociação de Ligação (BDE) para o HAT; (ii) Potencial de Ionização Adiabático (AIP) e Entalpia de Dissociação de Próton (PDE) para o SET-PT; (iii) Afinidade de Próton (PA) e Entalpia de Transferência Eletrônica (ETE) para o SPLET. Valores de referência de H•, H⁺ e e⁻ em diferentes solventes adotados de Galano & Alvarez-Idaboy³. Ácido ascórbico, fenol e quercetina foram empregados como padrões de referência antioxidante. Adicionalmente, foram calculados descritores eletrônicos globais: potencial de ionização (IP), afinidade eletrônica (EA), eletronegatividade (χ), potencial químico (μ), dureza (η), maciez (σ) e eletrofilicidade (ω), conforme metodologia do próprio grupo⁵.

Resultados e Discussão

Os valores de BDE para Th1–Th4 variaram entre 392 e 456 kJ mol⁻¹. O sítio Th2b apresentou os menores BDE (398 kJ mol⁻¹ em fase gasosa; 401 kJ mol⁻¹ em benzeno), configurando-se como o sítio preferencial de doação de H• via HAT. Th1 exibiu BDE elevados pelo efeito retirador do substituinte cloro, e Th4 os maiores valores (456 kJ mol⁻¹ em água) pela rigidez da estrutura bicíclica. Em comparação às referências — ácido ascórbico (~313–323 kJ mol⁻¹), quercetina (~321–331 kJ mol⁻¹) e fenol (~346–355 kJ mol⁻¹) — os ciclopentenos apresentaram BDE sistematicamente superiores, evidenciando atividade antioxidante moderada via HAT.

Os valores de AIP foram elevados em todos os ambientes (830–860 kJ mol⁻¹ em fase gasosa), com redução substancial em solventes polares (475–626 kJ mol⁻¹ em água). Th3 exibiu os menores valores de AIP, sugerindo maior propensão à doação eletrônica, enquanto Th4 apresentou os maiores (626 kJ mol⁻¹ em água). O custo energético global do SET-PT permaneceu muito elevado (1717–1761 kJ mol⁻¹ em fase gasosa), confirmando que esta via não é preferencial para esses metabólitos.

O mecanismo SPLET comportou-se de forma marcadamente distinta. Os valores de PA diminuíram de 1374–1495 kJ mol⁻¹ (fase gasosa) para 124–203 kJ mol⁻¹ (água), refletindo forte estabilização das espécies desprotonadas em meios polares. Os valores globais de SPLET mais favoráveis foram: Th3a em água (516 kJ mol⁻¹), Th2c (534 kJ mol⁻¹), Th2b (537 kJ mol⁻¹) e Th2a (545 kJ mol⁻¹), indicando o SPLET como via preferencial em condições polares para Th2 e Th3.

A análise dos orbitais moleculares de fronteira revelou gaps HOMO–LUMO entre 5,52 e 6,34 eV, indicando sistemas eletronicamente estáveis — valores elevados de gap estão associados à maior estabilidade cinética e menor susceptibilidade a excitações eletrônicas espontâneas⁵. O HOMO concentra-se sobre grupos hidroxila e o sistema π do ciclopenteno, enquanto o LUMO localiza-se sobre o grupo isocianídeo e regiões eletrônica-deficientes (Figura 1). Os descritores eletrônicos globais revelam que Th2

apresenta a menor dureza química ($\eta = 2,94 \text{ eV}$) e maior maciez ($\sigma = 0,340 \text{ eV}^{-1}$), indicando maior reatividade eletrônica entre os compostos. Os valores de eletrofilicidade (ω) variaram de 3,61 eV (Th2) a 4,75 eV (Th1), classificando todos como eletrófilos moderados a fortes. Os potenciais de ionização teóricos (IP: 7,55–7,88 eV) corroboram a moderada capacidade antioxidante via doação eletrônica, consistente com os dados de BDE. A Tabela 1 sumariza os descritores eletrônicos globais para Th1–Th4.

Tabela 1. Descritores eletrônicos globais de Th1–Th4 (B3LYP/6-311++G(2d,2p), fase gasosa, eV).

Composto	IP	EA	χ	μ	η	σ	ω	ΔE
Th1	7,880	2,360	5,120	−5,120	2,760	0,362	4,749	5,520
Th2	7,550	1,670	4,610	−4,610	2,940	0,340	3,614	5,880
Th3	7,660	2,010	4,835	−4,835	2,825	0,354	4,138	5,650
Th4	7,850	2,290	5,070	−5,070	2,780	0,360	4,623	5,560

IP: potencial de ionização; EA: afinidade eletrônica; χ : eletronegatividade; μ : potencial químico; η : dureza; σ : maciez; ω : eletrofilicidade; ΔE : gap HOMO–LUMO.

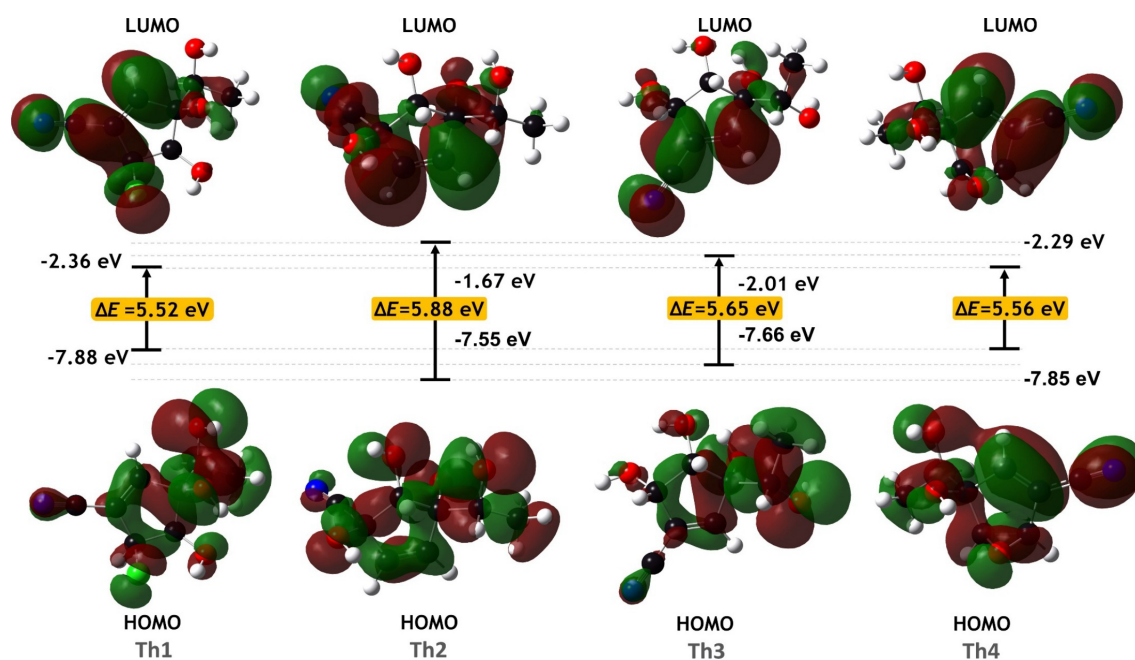


Figura 1. Distribuição dos orbitais moleculares de fronteira HOMO e LUMO de Th1–Th4, calculados ao nível B3LYP/6-311++G(2d,2p) em fase gasosa.

A densidade de spin dos cátions radicais de Th2 e Th3 é mais extensamente deslocalizada ao longo do esqueleto conjugado e substituintes oxigenados, implicando melhor estabilização por ressonância. Th1 e Th4 apresentam spin mais localizado, consistente com seus maiores valores de BDE, PA e ETE e menor eficiência antioxidante relativa.

De especial interesse biotecnológico é a relação inversa entre BDE e atividade inibitória de tirosinase: Th1 ($IC_{50} = 1,72 \mu\text{M}$) apresenta BDE maior que Th2 ($IC_{50} = 47 \mu\text{M}$)[†], diferença de 27 vezes em potência. Esta inversão indica que a inibição enzimática não é



primariamente determinada pela capacidade redutora intrínseca, mas por fatores como geometria de ligação ao sítio ativo e contribuição do substituinte cloro, reforçando a necessidade de abordagem integrada com estudos de *docking* molecular.

Conclusões

A investigação *in silico* por DFT demonstrou que a atividade antioxidante de Th1–Th4 é dependente da estrutura molecular, do ambiente de solvente e do sítio reativo. O SET-PT é desfavorável em todos os meios. O SPLET emerge como via preferencial em solventes polares para Th2 e Th3, que apresentam os menores valores de PA e custo global de SPLET em água. O HAT é relevante no sítio Th2b. Os descritores eletrônicos globais corroboram Th2 como o composto mais reativo (menor η e ω), enquanto as análises de orbitais e densidade de spin indicam Th2 e Th3 como os candidatos mais promissores, fornecendo subsídios teóricos para validações experimentais e para o desenvolvimento racional de agentes antioxidantes derivados de fungos amazônicos.

Agradecimentos

Ao Programa Bionorte/UFPA (turma 2023) e ao LMQC/UNIFAP pelo suporte institucional.

Referências

- FERREIRA, A. M. et al. *Trichoderma asperellum* Extract Isolated from Brazil Nuts: In Vivo and In Silico Studies on Melanogenesis in Zebrafish. **Microorganisms**, 11(4), 1089, 2023. DOI: 10.3390/microorganisms11041089.
- GUO, Q. et al. Structures and Biological Activities of Secondary Metabolites from the *Trichoderma* genus (Covering 2018–2022). **J. Agric. Food Chem.**, 71, 13612–13632, 2023. DOI: 10.1021/acs.jafc.3c04540.
- GALANO, A.; ALVAREZ-IDABOY, J. R. A computational methodology for accurate predictions of rate constants in solution. **J. Comput. Chem.**, 34, 2430–2445, 2013. DOI: 10.1002/jcc.23409.
- LEE, C. H.; CHUNG, M. C.; LEE, H. J.; BAE, K. S.; KHO, Y. H. MR566A and MR566B, new melanin synthesis inhibitors produced by *Trichoderma harzianum*. I. Taxonomy, fermentation, isolation and biological activities. **J. Antibiot.**, 50(6), 469–473, 1997. DOI: 10.7164/antibiotics.50.469.
- SILVA, A. V. da; SANTOS, K. L. B.; CARDOSO, F. M. N.; KIMANI, N. M.; SANTOS, C. B. R. dos. Molecular profile of natural compounds with potential antioxidant and antimicrobial activities in comparison to (E)-3-(2-(4-cyanostyryl)-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl)benzoic Acid. **Revista DELOS**, v. 18, n. 68, p. 01–23, 2025. DOI: 10.55905/rdelosv18.n68-067.