

Síntese e estudo da estabilidade conformacional de S-Nitrosotíóis derivados de AINEs (Antiinflamatório não Esteróidais)

Marcelo M. Reginato (PG)^{*}, Derivaldo R. Paiva (PQ), Fabrício R. Sensato (PQ) e Adriana Karla C. A. Reis (PQ)^{*}

*e-mail:marcelo.reginato@unifesp.br e adriana.amorim@unifesp

Instituto de Ciências Ambientais, Química e Farmacêutica - Unifesp, Diadema, SP, Brasil

Palavras Chave: S-Nitrosotiol, cálculo teórico, anti-inflamatórios não esteróidais AINEs

Introdução

Uma das necessidades mais antigas da humanidade é o combate à dor e a inflamação. A enzima cicloxigenase, COX, é composta por duas isoformas com características químicas e fisiológicas bem distintas: COX-1 (constitucional e fisiológica) e COX-2 (induzida ou inflamatória). O estudo dessas isoformas fornece subsídios para novas pesquisas de atuação seletiva na inibição da cicloxigenase.¹⁻⁴

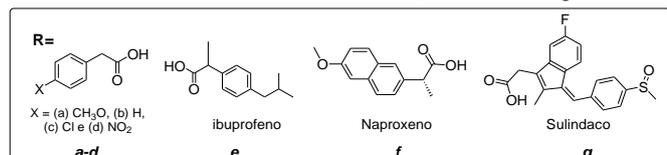
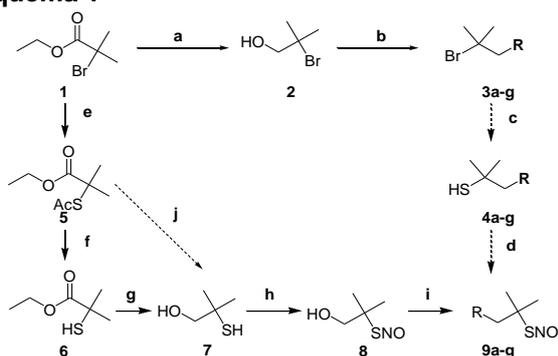
A inibição da COX por doadores de NO minimiza a toxicidade gastrointestinal em comparação com os seus análogos antiinflamatórios, em virtude da doação de NO.⁵

O objetivo principal deste trabalho é a síntese dos S-nitrosotíóis derivados de (1) 2-metil-2-(nitrosotiol)propil-fenilacetatos-para-substituídos (X= a: OMe, b: H, c: Cl, d: NO₂), (2) Ibuprofeno, (3) Naproxeno e (4) Sulindaco e dos diversos fatores e tipos de interações que regem a estabilidade das suas conformações estáveis.

Resultados e Discussão

As duas rotas sintéticas para obtenção dos compostos em estudo (a e b) estão descritas no Esquema 1.

Esquema 1



Reagentes e condições: (a) 1.0 eq. LiAlH₄, THF, Ar, -72°C, 40min., 2 (76%); (b) 1 eq. DCC, 1 eq. DMAP, DCM, DMF, 1 eq a-g, Ar, 24h; 3(a - 53%; b - 58%; c - 55%; d - 70% e - 58%; f - 36%; g - 16%) (c) 1 eq. NaSH, DMF (1h); (d) 1 eq. t-BuONO, DCM; 15 min; (e) 2 eq. KSAc, Acetona, 5 (96%); (f) 3 eq. NaOH, Metanol, 1h, 6 (95%); (g) 1 eq. LiAlH₄, THF, Ar, 1h, 7 (76%); t-BuONO, DCM; 10 min., 8 (90%) (i) 1 eq. DCC, 1 eq. DMAP, DCM, DMF a-g, Ar, 24h (j) THF, 2 eq. LiAlH₄, 1h.

Realizou-se a busca conformacional do bromo-derivado **3** com o *Gaussian*⁶. A rotação de dois ângulos diedros selecionados resultou em uma superfície de energia em função das rotações. Os mínimos isolados através do gráfico foram otimizadas em nível DFT (*density functional theory*) empregando o funcional híbrido B3LYP com o conjunto de base *standard* 6-31G(d,p) (Figura 1 e Tabela 1 para o derivado do ibuprofeno).

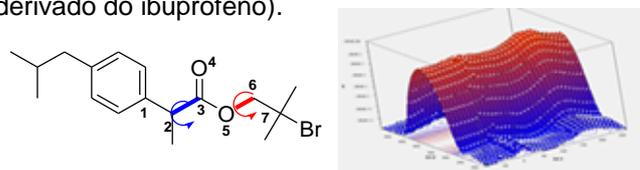


Figura 1 - Gráfico de superfície de **3** derivado do Ibuprofeno em relação aos diedros SC1=C1-C2-C3-O4 e SC2=C3-O5-C6-C7;

Tabela 1-Energia Relativa (E), população relativa (%), frequência calculada ($\nu_{C=O}$), momento dipolar (μ/D) e ângulos diedros selecionados para os diferentes conformêros dos derivados *Ibuprofeno 3 (R-3)*, obtidos a partir do cálculo DFT/6-311+G(2df,2p).

R	Com	Conf ^a	^b E	^c P(%)	^d $\nu_{C=O}$	μ/D	α	β
3	Ibu	ac ₍₂₎	5,13	11	1782	3,90	-107,62	73,32
		ac ₍₁₎	0	89	1788	3,56	-94,0	-84,94

^aAtribuição da conformação em relação ao ângulo α ; ^b energia relativa em kJ.mol⁻¹; ^c população em porcentagem (%); ^d frequência em cm⁻¹; ^e $\alpha=C(1)-C(2)-C(3)-O(4)$; $\beta=C(1)-C(2)-C(3)-O(5)$.

Os conformêros mais estáveis apresentam a conformação *anti-clinal* em relação ao grupo carbonila, para todos os compostos em estudo, e são estabilizadas por ligações de hidrogênio intramoleculares. Esperasse as mesmas conformações para os S-nitrosotíóis derivados.

Conclusões

Os compostos em estudo foram obtidos por duas rotas sintéticas distintas. O intermediário **3** apresenta duas conformações estáveis *anti-clinal* (ac) em relação ao grupo carbonila e serão submetidos ao método de solvatação PCM⁷ para comparação com os dados ν_{CO} no infravermelho.

Agradecimentos

Fapesp, CNPq, CAPES

- Júnior J. O. L., Serrano S.C., Teodoro A. L., Dana B. A. Os antiinflamatórios não hormonais. *Prática hospitalar* **2007**, 51, 173.
- Ardoin SP, Sundry JS. Update on anti-inflammatory drugs. *Curr Opin Rheumatol*, **2006**, 18, 221.
- Solomon DH. NSAIDs: Mechanism of action. UpToDate, June **2007**.
- Klippel JH, Weyand CM, Wortmann RL. Primer in the rheumatic diseases. Ed Arthritis Foudation, Georgia. **2001**, 1, 583.
- Hawkey, C. J.; et al.; *Gut*, **2003**, 52, 1537.
- Gaussian 09 revision c.01, Frisch et al. Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**.
- Tomasi, J.; Mennucci, B; Cammi,. *Chem. Rev*, **2005**, 105, 2999.