

Estudo conformacional do captopril: 1-D-3-mercapto-2-metilpropionil-L-prolina.

Silvia R. Miyagi (IC), Lucas C. Ducati* (PG), Roberto Rittner (PQ)

Instituto de Química, UNICAMP – C.P. 6154; CEP-13084-862, Campinas-SP. *ducati@iqm.unicamp.br.

Palavras Chave: MP2, conformação, captopril.

Introdução

O captopril atua como um inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA), sendo planejado para combinar as propriedades estéricas de uma molécula não-peptídica, que contém um grupo sulfidril de localização apropriada.¹

O grupo sulfidril por sua vez coordena-se ao átomo de zinco, acoplado a um resíduo de prolina, que está ligado ao sítio enzimático e que normalmente acomoda a leucina terminal da angiotensina I.²

Poucos trabalhos sobre análise conformacional do captopril foram realizados na qual, o método mais sofisticado empregado até agora foi RHF, utilizando pequenas funções de base como 3-21G*. Deste modo é extremamente interessante verificar a ocorrência de mudanças na conformação com inclusão de correlação eletrônica e refinamento nas bases.³⁻⁵

Resultados e Discussão

Dividiu-se o captopril em dois fragmentos: S-2-metil-3-mercapto-propanamida (parte da cadeia); e N-acetilprolina (parte anelar). Foi realizada a busca conformacional em função dos 4 ângulos diedros dos fragmentos representados nas Figuras 1 e 2 em nível MP2/cc-pVDZ.

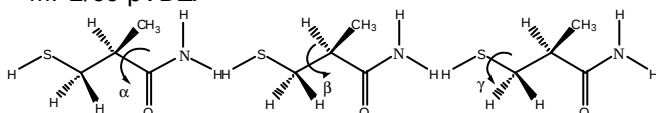


Figura 1. Rotação dos ângulos diedros α ($\text{CH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)\text{-C=O}$), β ($\text{HS-CH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)\text{-C(O)}$), γ ($\text{H-S-CH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)$) da molécula de S-2-metil-3-mercapto-propanamida.

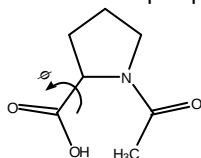


Figura 2. Rotação do ângulo diedro ϕ (N-CH-C(O)-OH) da molécula de N-acetilprolina.

Os “sub-confômeros” mais estáveis dos fragmentos foram acoplados com base nas possíveis combinações a fim de formar os rotâmeros mais estáveis do captopril.

As 20 conformações do captopril obtidas pelo acoplamento dos fragmentos foram reotimizadas no mesmo nível teórico. Os parâmetros geométricos dos

rotâmeros mais estáveis com energia inferior a 2,00 kcal mol⁻¹ estão representados na Tabela 1.

Tabela 1. Parâmetros geométricos e energia em kcal mol⁻¹ das conformações mais estáveis do captopril.

Confômeros*	a (°)	b (°)	g (°)	f (°)	DE
t1gg2g1*	328	297	73	323	0,00
t2gg2g1	328	297	73	148	0,22
c2gg2g1	325	295	290	140	0,73
t1gg2g2	298	295	289	324	0,97
t2gg2g2	298	295	289	149	1,19
c1gg2g1	320	295	290	305	1,46
c2gg2g2	310	290	295	120	1,63
c2gtg1	280	190	65	130	1,68

* Nomenclatura em relação aos diedros, C-C(O)-N-C(CO₂), α , β , γ sendo t = trans, g = gauche, c = cis.

Nota-se que há um número igual de confômeros cis e trans nesta faixa de energia. Além disso, a conformação trans é a mais estável, o que comprova que esta é a forma ativa como anteriormente proposto por Hillier *et al* [10].

O estudo conformacional da 3-mercaptopropionil-L-prolina (captopril, sem o grupo metila) realizado nessa mesma sistemática indicou a presença de 100% de conformações trans, diferente do que é afirmado por Luke em seus estudos semi-empíricos usando AM1, o qual afirmou que a remoção do grupo metila leva ao aumento da porcentagem da forma cis.⁴

Conclusões

O captopril apresentou um maior número de conformações mais estáveis do tipo trans, a ativa biologicamente, sendo que a remoção da metila não diminui a população trans frente a forma cis dita inativa, como é mostrado em estudos teóricos menos refinados.

Agradecimentos

À FAPESP, CNPq e CAPES.

¹ Mayer, M; Meyer, B.; Spectroscopy. *J. Med. Chem.* 43, **2000**, 2093.

² Andrews, P. R. *et al.*, R.; *J. Med. Chem.*, 28, **1985**, 393.

³ Hillier *et al.*; *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*, 251, **1991**, 173.

⁴ Luke, B.; *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*, 309, **1993**, 1.

⁵ Zamarbide, G. N. *et. al*; *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*, 599, **2003**, 666.