

Estudo do Efeito de Solvente sobre o Equilíbrio Conformacional dos Agonistas Muscarínicos da Acetilcolina por RMN ^1H e ^{13}C .

Autores: Julio Cesar Araujo da Silva^{1*}, (PG), Prof. Dr. Roberto Rittner (PQ)¹

¹ Laboratório de Físico-Química Orgânica (LFQO), Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas Caixa Postal 6154, 13084-971 Campinas, SP, Brasil.
*juliocesar@iqm.unicamp.br

Palavras Chave: Análise Conformacional, RMN

Introdução

O estudo das conformações dos ligantes dos receptores muscarínicos é um tema importante no campo da farmacologia. A interação da acetilcolina (**1a**) e de seus agonistas parece ser governada pela orientação relativa dos grupos éster e amina quaternária, definida em grande parte pelo ângulo diedro em torno da ligação $\text{C}_5\text{-C}_6$ nos agonistas carbacol (**1b**) e metacolina (**1c**) e $\text{C}_8\text{-C}_9$ na pilocarpina (**1d**).

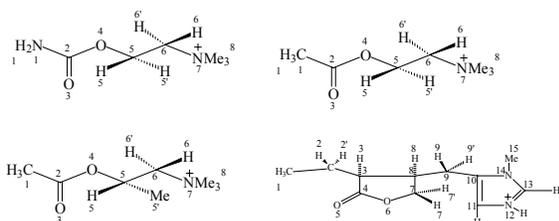


Figura 1. (a) acetilcolina, ACh^+ ; (b) carbacol, CCh^+ ; (c) metacolina, MCh^+ e (d) pilocarpina.

Neste sentido, o objetivo deste trabalho foi estudar o efeito de diferentes solventes no equilíbrio conformacional destes agonistas através da análise das constantes de acoplamento $^3J_{\text{HH}}$.

Resultados e Discussão

Baseado nos valores de $^3J_{\text{HH}}$ da Tabela 1 para o CCh^+ e MCh^+ , a conformação preferencial para o diedro $\text{O}_4\text{-C}_5\text{-C}_6\text{-N}_7$ é a *synclinal+* (*sc+*), independente do solvente (Chart 1).

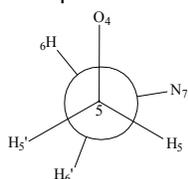


Chart 1: conformação *sc+* para o diedro $\text{O}_4\text{-C}_5\text{-C}_6\text{-N}_7$ do carbacol e da metacolina.

Para a pilocarpina (Tabela 2) pode-se observar que também independente do solvente a conformação *synclinal+* é mantida em torno da ligação $\text{C}_8\text{-C}_9$ (equivalente a $\text{C}_5\text{-C}_6$ no carbacol/metacolina). Outra informação relevante é que ambos os anéis estão em um arranjo espacial bastante favorável um em relação ao outro, mais um fator de estabilização para esta geometria (Chart 2). Além disso, os átomos de oxigênio e de nitrogênio estão do mesmo lado da molécula, conferindo um arranjo similar ao da ACh^+ com relação a posição relativa N^+/O .

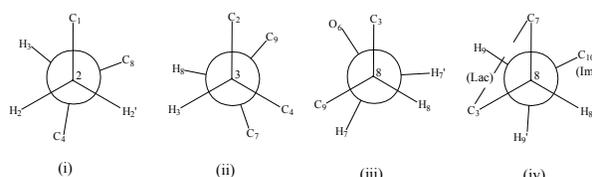


Chart 2: conformações dos principais diedros da pilocarpina (i) $\text{C}_1\text{-C}_2\text{-C}_3\text{-C}_8$: *sc+*; (ii) $\text{C}_2\text{-C}_3\text{-C}_8\text{-C}_9$: *sc+*; (iii) $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-C}_7\text{-O}_6$: *sc-*; (iv) $\text{C}_7\text{-C}_8\text{-C}_9\text{-C}_{10}$: *sc+*.

Tabela 1. Constantes de acoplamento para o carbacol e metacolina em diferentes solventes.

Solvente	δ	$^3J_{\text{H}_5\text{-H}_6}$ ^a		$^3J_{\text{H}_5\text{-H}_6'}$	
		CCh^+	MCh^+	CCh^+	MCh^+
Clorofórmio	4,8	6,95	9,61	2,20	1,22
Diclorometano	9,1	--- ^b	9,61	---	1,38
Acetona	20,7	---	9,56	---	1,45
Metanol	32,7	7,02	9,16	2,44	1,52
Acetonitrila	37,5	7,02	---	2,44	---
DMSO	46,7	---	9,00	---	---
Água	78,5	7,2	9,45	2,3	1,32
pH fisiológico	78,5	6,94	9,31	2,21	1,22

^a valores de J em Hz. ^b valores não determinados

Tabela 2. Constantes de acoplamento para a pilocarpina em diferentes solventes

Solvente	δ	Constante de acoplamento ^a						
		$^3J_{2,3}$	$^3J_{3,8}$	$^3J_{7,8}$	$^3J_{7,8}$	$^4J_{7,9'}$	$^3J_{8,9}$	$^3J_{8,9'}$
Clorofórmio	4,8	---	---	---	---	---	---	---
Diclorometano	9,1	7,1	8,5	2,0	5,3	---	11,8	3,4
Acetona	20,7	7,3	---	2,9	5,9	1,0	11,6	4,1
Metanol	32,7	7,1	8,3	3,2	5,8	---	11,5	4,3
Acetonitrila	37,5	7,1	8,4	2,9	5,8	0,9	11,7	4,1
DMSO	46,7	7,2	---	3,3	5,9	---	11,4	---
Água	78,5	7,0	8,8	3,4	5,9	0,7	11,3	4,6
Ph fisiológico	78,5	7,0	8,8	3,4	5,9	0,7	11,6	4,6

^a valores em Hz. ^b valores não determinados

Conclusões

A ausência do efeito de solvente sobre o equilíbrio conformacional dos agonistas da acetilcolina mostra uma forte estabilização da estrutura *synclinal*, atribuída à interação eletrostática N^+/O . Tal hipótese foi melhor investigada pelo grupo em um trabalho de investigação computacional.

Agradecimentos

Aos professores Cláudio Tormena e Roberto Rittner pela orientação; à Capes e à Fapesp pelo financiamento.

¹ Maat, L.; Peters, J. A. *Org. Magn. Reson.* **1984**, 22, 454.

² Furukawa, H.; Hamada, T.; Hayashi, M. K. *Mol. Pharm.* **2002**, 62, 778.

³ Vistoli, G.; Pedretti, A.; Villa, L.; Testa, B. J. *Med. Chem.* **2005**, 48, 1759