

Investigação dos Fatores de Estabilização dos Conformêros dos Agonistas Muscarínicos da Acetilcolina por Cálculos *ab initio*.

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: efeito hiperconjugativo, agonistas da acetilcolina.

Introdução

O estudo das conformações dos ligantes dos receptores muscarínicos é um tema importante no campo da farmacologia. Estudos anteriores feitos pelo nosso grupo mostraram a ausência do efeito de solvente sobre o equilíbrio conformacional dos agonistas muscarínicos da acetilcolina (Figura 1a). Na busca de uma explicação para a estabilidade destas estruturas, estudamos o papel dos efeitos hiperconjugativos e da interação eletrostática entre o átomo de nitrogênio positivamente carregado e o átomo de oxigênio polarizado da porção éster (N⁺/O). Para tal, foram realizados estudos teóricos com o método B3LYP e cálculos de NBO.

Resultados e Discussão

O estudo foi dividido em: (i) busca conformacional [HF/6-31g] (ii) otimização das estruturas [B3LYP/6-311+g(d,p)]; (iii) cálculos de NBO; (iv) determinação da distância interatômica N⁺/O. Os agonistas escolhidos para o nosso estudo foram: carbacol (1b), metacolina (1c) e a pilocarpina (1d).

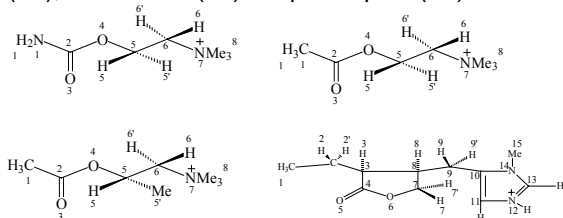


Figura 1. (a) acetilcolina, ACh⁺; (b) carbacol, CCh⁺; (c) metacolina, MCh⁺ e (d) pilocarpina.

(i) Os conformêros mais estáveis encontrados para o carbacol, metacolina e para a pilocarpina mostraram as conformações *synclinal* (sc) como as de menor energia para o diedro O₄-C₅-C₆-N₇ e seu equivalente C₇-C₈-C₉-C₁₀ em acordo com os dados de RMN ¹H (dados não mostrados).

(iii) Para o carbacol, as interações $\sigma_{C_5H_x} \rightarrow \sigma_{C_6N_7}^*$ e $\sigma_{C_6H_x} \rightarrow \sigma_{O_4C_5}^*$ respondem pela maior estabilização dos conformêros sc frente aos *ap*, mas não justifica a diferença de estabilidade entre as formas *synclinal* (H_x= H₅ ou H₆). Para a metacolina as interações que decidem a favor dos conformêros de menor energia são as interações $n_{2(O_4)} \rightarrow \sigma_{C_5C_5'}^*$, $n_{2(O_4)} \rightarrow \sigma_{C_5C_6}^*$ e $n_{2(O_4)} \rightarrow \sigma_{C_5H_5}^*$, mas também não são suficientes para justificar a preferência conformacional quase exclusiva pelo conformêro sc. Já para o diedro C₇-C₈-C₉-C₁₀ da pilocarpina, a geometria sc é a mais estável para os três primeiro conformêros de menor energia, mas nada que possa ser justificado

apenas com os valores de NBO. Decidimos, então analisar o outro fator interação N⁺/O.

(iv) Para a metacolina, a distância N⁺/O para o primeiro conformêro de menor energia é, de fato, significativamente menor do que para o segundo (diferença de 0,53 Å), sendo, portanto, mais um fator de estabilização do conformêro de menor energia. Porém, o terceiro e quarto conformêros de menor energia também possuem uma distância N⁺/O semelhante ao mais estável. Por isso, acreditamos que as interações hiperconjugativas $\sigma_{C_6H_6} \rightarrow \sigma_{C_5H_5}^*$ e $\sigma_{C_5H_5} \rightarrow \sigma_{C_6H_6}^*$ também sejam importantes na estabilização do conformêro de menor energia.

Já no caso da pilocarpina, o conformêro que apresenta a menor distância N⁺/O não é o mais estável, sendo, portanto, neste caso, as interações hiperconjugativas um fator mais importante de estabilização. Para uma melhor explicação da atividade agonista da pilocarpina uma análise conjunta das hiperconjugações estabilizantes dos diedros do esqueleto e do anel de lactona juntamente com a posição relativa dos dois anéis deve ser feita. Conforme mostra o valor do diedro C₈-C₉-C₁₀-C₁₁, (15,6°) os átomos de oxigênio e de nitrogênio estão do mesmo lado da molécula, o que, provavelmente, facilita a acoplagem ao sítio receptor.

Conclusões

Acreditamos que a estabilidade da conformação sc nos agonistas da acetilcolina seja favorecida por interações hiperconjugativas, principalmente as interações do tipo $\sigma_{C-C} \rightarrow \sigma_{C-N}^*$ e $\sigma_{C-C} \rightarrow \sigma_{C-O}^*$ no carbacol e metacolina e do tipo $\sigma_{C-C} \rightarrow \pi_{C-C}^*$ e $\sigma_{C-H} \rightarrow \pi_{C-C}^*$ na pilocarpina. Na verdade, a junção dos fatores efeito hiperconjugativo e interação eletrostática podem ser os responsáveis pela estabilização de uma geometria frente às demais, juntamente com fatores estéreo, principalmente para a pilocarpina. Ainda com relação ao carbacol e à metacolina, a distância interatômica sozinha é um importante fator de estabilização da conformação sc, mas as interações hiperconjugativas podem decidir entre uma ou outra estrutura específica dentro das geometrias *synclinal* possíveis.

Agradecimentos

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

¹ Song, L.; Lin, Y.; Wu, W. *J. Phys. Chem. A* **2005**, 109, 2310.

² Muñoz-Caro, C.; Niño, A.; Mora, S. *J. Mol. Struct.* **2005**, 726, 115.