

Estudo Computacional e FT-IR do Antirretroviral Efavirenz

Beatriz Hoffmann¹ (IC), Alvaro Clark Martins¹ (IC), Carlos A. Franca² (PQ), Reinaldo Pis Diez^{2*} (PQ), Nicolás A. Rey^{1*} (PQ). *pis_diez@quimica.unlp.edu.ar *nicoarey@puc-rio.br

¹ Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro- PUC-Rio, CTC, Departamento de Química, LABSO-BIO.

² Universidad Nacional de La Plata- UNLP, Facultad de Ciencias Exactas, CEQUINOR (CONICET/UNLP), Argentina.

Palavras Chave: Efavirenz, método semiempírico AM1, BLYP, infravermelho, HIV/AIDS.

Introdução

O Efavirenz (EFV) é um inibidor não-nucleosídeo da transcriptase reversa (NNRTI) do HIV-1, utilizado como parte do coquetel para o tratamento da AIDS (Figura 1). Recentemente, começou a ser produzido no Brasil, sob encomenda do Ministério da Saúde.

Este trabalho apresenta um estudo computacional (estrutural/vibracional) e FT-IR da molécula de EFV.

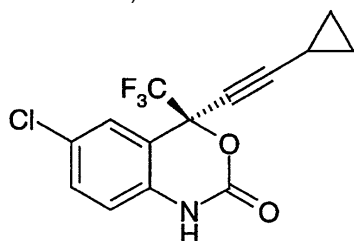


Figura 1. Estrutura do NNRTI Efavirenz (Sustiva®).

Resultados e Discussão

O espaço conformacional do fármaco foi estudado através de simulações de dinâmica molecular NVT, utilizando o método semiempírico AM1 como campo de forças. As conformações obtidas foram então re-otimizadas usando-se o funcional de intercâmbio e correlação BLYP, com as bases aug-cc-pVDZ e cc-pVDZ, como implementado no pacote Gaussian 03.

Foram obtidos dois confôrmeros para o EFV, muito próximos em energia, que diferem principalmente na orientação do grupo ciclopropila (Figura 2).

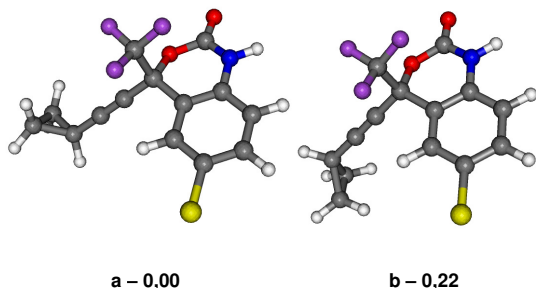


Figura 2. Os dois confôrmeros do Efavirenz obtidos neste trabalho e suas energias relativas (kcal/mol).

Os cálculos computacionais foram feitos sobre um dímero do EFV, já que evidências experimentais têm mostrado que o composto, em fase sólida, encontra-se nesse estado [1]. O dímero de menor energia foi aquele formado por duas unidades do confôrmero **a**.

33ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

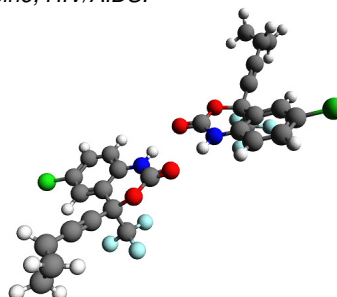


Figura 3. Estrutura otimizada para o dímero **a-a**.

As distâncias e ângulos de ligação calculados para a forma dimérica estão em concordância com dados cristalográficos publicados recentemente [1], assim como as frequências vibracionais experimentais (IR) e calculadas, conforme Tabela 1.

Tabela 1. Frequências vibracionais, experimentais e calculadas, para o dímero de EFV. As intensidades relativas (km/mol) são dadas entre parênteses

Experimental	Calculada	Experimental	Calculada
3318	3169 (3941)	1168	1139 (212)
3094	3122 (10)	1097	1100 (89)
3020	3042 (10)	1075	1083 (132)
2948	3025 (12)	1039	1073 (400)
2869	3024 (16)	978	1054 (130)
2251	2258 (398)	943	953 (392)
	1966 (266)	928	904 (122)
1750	1697 (2053)	884	881 (401)
	1675 (193)	865	870 (10)
1602	1649 (604)	835	834 (70)
	1517 (46)	809	818 (14)
1497	1464 (208)	745	755 (39)
	1416 (86)	705	711 (9)
1319	1300 (501)	690	699 (7)
1261	1260 (39)	658	660 (47)
1245	1237 (267)	566	546 (2)
1187	1160 (22)	554	536 (22)

Conclusões

O método computacional utilizado mostrou-se útil na previsão da conformação e espectro IR do EFV.

Agradecimentos

PUC-Rio, CONICET.

¹ Cuffini, S. *et al. Acta Cryst.* **2009**, E65, o3170.