

L-DOPA: uma investigação experimental e teórica do seu equilíbrio conformacional

Carolyne Brustolin Braga^{1*} (PG), Barbara Celânia Fiorin¹ (PQ).

¹Universidade Estadual de Ponta Grossa - UEPG, Departamento de Química, Av. General Carlos Cavalcanti, 4748, Uvaranas, Ponta Grossa- PR, * carolbraga7@gmail.com

Palavras Chave: L-DOPA, análise conformacional, RMN.

Introdução

Até a metade do século XX, o aminoácido L-3,4-dihidroxifenilalanina (L-DOPA, Figura 1) era conhecido apenas como um intermediário na síntese biológica da melanina e epinefrina (adrenalina). Porém a partir dos anos 60, ele vem sendo utilizado como uma importante droga para o tratamento da doença de Parkinson, a qual é causada devido à deficiência do neurotransmissor dopamina (DA). A L-DOPA é uma precursora da DA; sendo assim, foi provado que sua administração produz um acentuado aumento na concentração de DA no cérebro, um grande avanço no tratamento da doença^{1,2}.

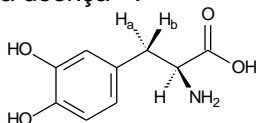


Figura 1. L-3,4-dihidroxifenilalanina (L-DOPA).

Deste modo, o presente trabalho tem como objetivo a análise conformacional da L-DOPA aplicando experimentos de RMN e cálculos teóricos.

Resultados e Discussão

Os espectros de RMN foram obtidos em um espectrômetro Varian Mercury Plus BB, operando a 300,06 MHz para o núcleo de ¹H, utilizando-se soluções de ca. de 0,02 mol.L⁻¹ em D₂O e DMSO-d₆. As constantes de acoplamento ³J_{HaH} e ²J_{HaHb} foram calculadas e estão demonstradas na Tabela 1 abaixo.

Tabela 1. Constantes de acoplamento para a L-DOPA^a.

Solvente	ϵ^b	$^3J_{HaH}$	$^3J_{HbH}$	$^2J_{HaHb}$
D ₂ O	78,5	5,1	7,8	14,7
DMSO-d ₆	46,7	4,2	8,1	14,4

^avalores de J em Hz; ^bconstante dielétrica.

A variação das constantes de acoplamento vicinais e geminal da L-DOPA com a mudança de solvente indica que o seu equilíbrio conformacional é afetado pela modificação do meio.

Os cálculos teóricos foram realizados utilizando-

se o pacote de programas Gaussian 03³. Os cálculos de otimização em fase isolada, empregando-se nível de teoria B3LYP/cc-pVDZ, mostraram a existência de dez conformêros, onde o majoritário (Figura 2.a) é 0,83 kcal mol⁻¹ mais estável que o segundo, representando uma população de 56,22%. Cálculos de otimização com rotina de solvatação (método PCM, nível de teoria HF/6-311++g(d,p) e água como solvente) foram posteriormente realizados, e as cinco geometrias mais estáveis apresentaram populações bem próximas. Porém o majoritário (Figura 2.b) representou 24,38% do equilíbrio.

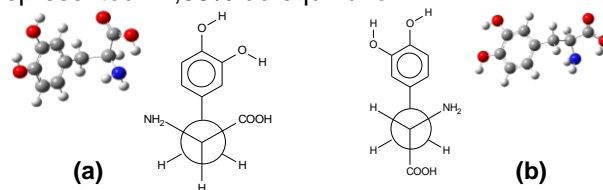


Figura 2. Projeções de Newman e representações espaciais dos conformêros mais estáveis da L-DOPA (a) em fase isolada e (b) em solução aquosa.

A principal semelhança entre estas estruturas está no fato de ambas apresentarem duas ligações de hidrogênio intramoleculares, uma entre o hidrogênio da carboxila e o nitrogênio do grupo amino, e outra entre um hidrogênio de uma hidroxila e o oxigênio da outra. Já a diferença entre elas é que no vácuo o conformêro majoritário está na forma *gauche*, e em solução na forma *trans* entre os grupos mais volumosos.

Conclusões

O equilíbrio conformacional da L-DOPA foi investigado através de métodos teóricos e experimentais. As porcentagens dos conformêros em diferentes meios foram obtidas por cálculos teóricos, e tais dados foram concordantes com os obtidos experimentalmente, visto que ocorre uma alteração significativa nas populações das geometrias com a mudança do meio.

Agradecimentos

CAPES

UEPG

¹ Sletzinger, M. et al. *J. Med. Chem.* **1963**, 6, 101.

² Min, K. et al. *J. Biotechnol.* **2010**, 146, 40.

³ Frisch, M. J. et al. Gaussian 03, Revision C.02, Gaussian, Inc, Wallingford CT, 2004.