

Estudo do equilíbrio conformacional da codeína e do dextrometorfano através de cálculos teóricos

Larissa Schmidt¹ (IC), 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. * carolbbraga7@gmail.com.

Palavras Chave: Codeína, dextrometorfano, conformação.

Introdução

A codeína, um opióide, é um fármaco extremamente utilizado como analgésico e antitussígeno. Apresenta pequena afinidade por receptores opióides, e obtém seu efeito analgésico através da sua biotransformação para morfina¹.

O dextrometorfano (DXM), um medicamento sintético, tem sido bastante empregado como antitussígeno por causa de sua alta eficiência².

Devido à importância e semelhança estrutural desses compostos, este trabalho tem como objetivo a análise conformacional dos mesmos, utilizando-se cálculos teóricos, realizados com o pacote de programas GAUSSIAN 03³.

Resultados e Discussão

As estruturas obtidas através das superfícies de energia potencial foram submetidas a cálculos de otimização e frequência, empregando-se nível de teoria B3LYP/cc-pVDZ, com correção da energia do ponto zero (ZPE). Para a codeína foram encontrados três confôrmeros, e para o DXM, dois. Em seguida, foram realizados cálculos de otimização com rotina de solvatação, utilizando-se o método PCM, com mesmo nível de teoria dos cálculos anteriores, e água como solvente. As energias relativas e populações, em fase isolada e em solução de ambos os compostos estão demonstradas nas Tabelas 1 e 2 a seguir.

Tabela 1. Populações (%) dos confôrmeros da codeína.

Conf	População (Vácuo)	População (Água)
1	37,57	44,56
2	13,31	11,27
3	49,12	44,17

Tabela 2. Populações (%) dos confôrmeros do DXM.

Conf	População (Vácuo)	População (Água)
1	53,12	57,87
2	46,88	42,13

Para a codeína, em fase isolada, uma geometria representou praticamente metade do equilíbrio, já

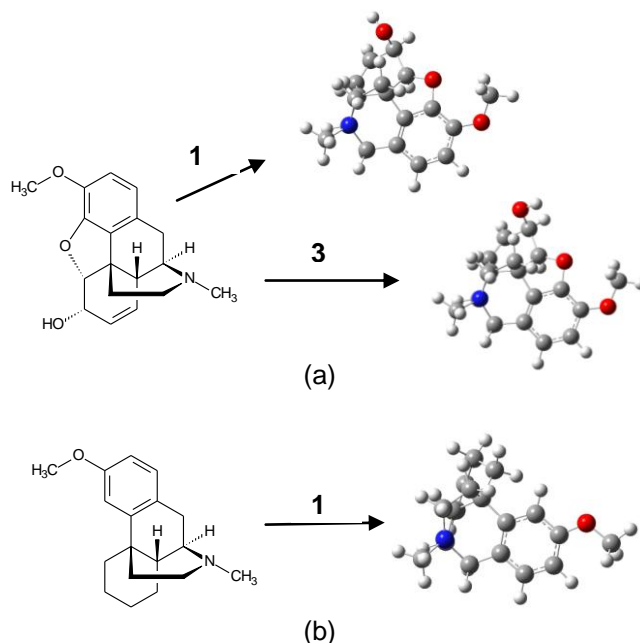


Figura 1. (a) Codeína e seus confôrmeros 1 e 3 e (b) Dextrometorfano e seu confôrmero 1.

em solução aquosa, obtiveram-se dois confôrmeros majoritários com populações aproximadamente iguais. Pode-se observar que em suas estruturas elas diferem apenas na posição do hidrogênio da hidroxila, onde na geometria 3, o hidrogênio fica voltado para o oxigênio do anel de 5 membros.

No caso do DXM, a estrutura majoritária foi a 1 tanto no estudo da molécula isolada quanto em solução.

Conclusões

Através de cálculos teóricos, foram obtidos os confôrmeros envolvidos no equilíbrio conformacional dos fármacos estudados. Para a codeína, encontraram-se três geometrias, e para o dextrometorfano, duas.

Agradecimentos

Fundação Araucária, UEPG.

¹ Quiding, H.; et al.. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **1993**, *44*, 319.

² Liu, S.-L.; et al.. *Cardiovascular Research.* **2009**, *82*, 161.

³ Frisch, M. J., et al., Gaussian 03 Revision B05, Gaussian Inc. Wallingford CT, **2004**.