

Análise conformacional de S-Nitrosotióis análogos de antiinflamatórios não esteroidais

Marcelo M. Reginato (IC)*, Adriana Karla C. A. Reis (PQ)

Departamento de Ciências Exatas e da Terra, Universidade Federal de São Paulo, Diadema, SP, Brasil.
e-mail: marcelo.reginato@unifesp.br e adriana.amorim@unifesp.br

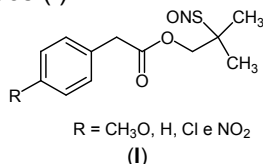
Palavras Chave: S-nitrosotióis, cálculos teóricos, estrutura eletrônica, interações orbitales

Introdução

NO-análogos de vários antiinflamatórios não esteroidais (aspirina, diclofenaco, naproxeno, cetoprofeno, flurbiprofeno) são relatados e suas atividades doadoras de NO tem sido estudadas. Estes compostos geralmente são formados por inclusão na estrutura das moléculas de origem de um grupo nitroxibutil ligado a um éster de cadeia curta.^{1,2}

A inibição da ciclooxygenase por doadores de NO minimizam a toxicidade gastrointestinal em comparação com os seus análogos antiinflamatórios em virtude da doação de NO. O primeiro análogo desses antiinflamatórios disponível para testes em humanos foi o AZD3582 (derivado do naproxen).³

O objetivo principal deste trabalho é o estudo dos diversos fatores e dos vários tipos de interações que regem a estabilidade das conformações moleculares, com a mudança de substituintes, de alguns 2-metil-2-(nitrosotio)propil-fenilacetatos-*para*-substituídos (I).



As geometrias foram otimizadas a nível HF/6-31G(d,p),⁴ no programa *Gaussian*,⁵ para a obtenção das populações relativas dos conformêros mais estáveis e das interações orbitales utilizando o método de NBO ("Natural Bond Orbital").

Resultados e Discussão

Na Tabela 1 encontram-se os valores das energias relativas, populações relativas, frequências calculadas ($\nu_{C=O}$, $\nu_{N=O}$) e momentos dipolares para as conformações mais estáveis da série de S-nitrosotióis estudada (I).

Para todos os substituintes, os conformêros mais estáveis apresentaram a conformação *cis* em relação tanto ao grupo C=O quanto ao grupo N=O.

A análise dos parâmetros geométricos mostrou que todos os conformêros são estabilizados por ligações de hidrogênio intramoleculares entre os átomos de oxigênio carbonílico, da função éster e do grupo nitroso e átomos de hidrogênio, cujas distâncias interatômicas são menores do que a soma dos raios de van der Waals dos referidos átomos (Figura 1).

Os dados de NBO mostraram, para todos os substituintes, que as conformações preferenciais são estabilizadas pelas interações orbitales $n_S \rightarrow \sigma^*_{NO}$, $n_{O(NO)} \rightarrow \sigma^*_{S-N}$ e $n_{O(COC)} \rightarrow \pi^*_{CO}$

Tabela 1. Energia Relativa (kcal), população relativa (%), frequência calculada ($\nu_{C=O}$, $\nu_{N=O}$), momento dipolar (μ/D) para os diferentes conformêros *cis* (c) dos 2-metil-2-(nitrosotio)propil-fenilacetatos-*para*-substituídos (substituintes MeO, H, Cl, NO₂), obtidos a nível HF/6-31G(d,p).

R	Conf.	E	P	Parâmetros		
				$\nu_{C=O}$	$\nu_{N=O}$	μ
OMe	C(1)	0	80,5	2009	1892	5,4
	C(2)	4,52	13	2006	1889	2,94
	C(3)	6,25	6,5	2007	1905	2,90
H	C(1)	0	88,7	2010	1892	4,27
	C(2)	6,401	6,7	2008	1905	2,38
	C(3)	7,3485	4,6	2006	1903	1,79
Cl	C(1)	0	61,3	2010	1893	4,09
	C(2)	1,84	29,2	2012	1886	0,97
	C(3)	4,62	9,5	2010	1904	2,18
NO ₂	C(1)	0	47,9	2018	1888	4,76
	C(2)	1,55	25,6	2010	1900	7,03
	C(3)	2,92	14,7	2014	1894	4,70
	C(4)	3,43	11,8	2011	1893	7,36

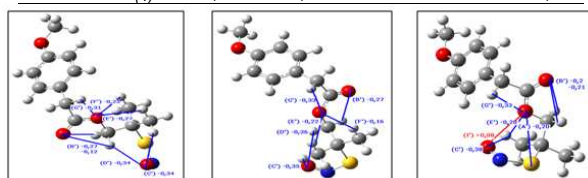


Figura 1. Conformações otimizadas em nível HF/6-31G(d,p) para os conformêros *c*₁, *c*₂ e *c*₃ do *para*-metoxi-S-nitrosotio.

Conclusões

Os conformêros mais estáveis de todos os compostos da série estudada apresentaram a conformação *cis* em relação tanto ao grupo C=O quanto ao grupo N=O e são estabilizados por ligações de hidrogênio intramoleculares e pelas interações orbitales $n_S \rightarrow \sigma^*_{NO}$, $n_{O(NO)} \rightarrow \sigma^*_{S-N}$ e $n_{O(COC)} \rightarrow \pi^*_{CO}$.

Agradecimentos

FAPESP, CNPq

¹Wallace, J. L.; Reuter, B.; Cicala, C.; McKnight, W.; Grisham, M. B.; Cirino, G.; *Eur. J. Pharmacol.*, **1994**, 257, 249.

²Muscara, M. N.; McKnight, W.; Del Soldato, P.; Wallace, J. L.; *Pharmacol. Lett.*, **1998**, 62, 235.

³Hawkey, C. J.; et al.; *Gut*, **2003**, 52, 1537.

⁴Young, D. *Computational Chemistry*, John Wiley & Sons: New York, **2001**.

⁵Frisch, M. J.; et al.; *Gaussian 03*, Revision E.01; Gaussian, Inc.: Wallingford CT, 2004.