

Análise conformacional de S-Nitrosotióis derivados do SNAP (S-nitroso-N-acetilpenicilamina)

Marcelo M. Reginato (IC)*, Rafael Germano Santana (PG), Derisvaldo Rosa Paiva (PQ),
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

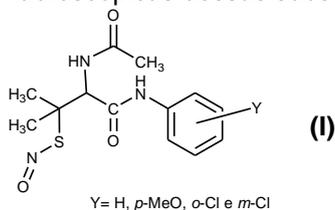
Palavras Chave: S-nitrosotióis, cálculos teóricos, estrutura eletrônica, interações orbitales

Introdução

A bioatividade de S-nitrosotióis é atribuída a homólise da ligação S-NO por formação de S-radicaís e NO-radicaís. Estudos cinéticos e termodinâmicos, apoiados também por cálculos teóricos envolvem o entendimento da conformação desses compostos e tem como finalidade relacionar a estrutura dos mesmos com as suas propriedades biológicas.¹

Estudos da atividade biológica do S-nitrosocaptopril e outros S-nitrosotióis (como SNAP S-nitroso-N-acetilpenicilamina) mostraram que eles podem modificar a estrutura e função de proteínas induzindo a formação de dissulfetos mistos e dissulfetos intramoleculares, que pode representar um novo meio de sinalização redox mediada por NO.²

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 das 2-acetamido-3-metil-3-nitrosossulfanil-N-arilbutanamidas (**I**) e são responsáveis pelas propriedades macroscópicas dessas substâncias.



As geometrias foram otimizadas a nível DFT-B3LYP/6-311+G (2df,2p), no programa Gaussian,³ e as interações orbitales pelo método de NBO⁴ ("Natural Bond Orbital").

Resultados e Discussão

Na Tabela 1 encontram-se os valores das energias, populações relativas e momentos dipolares para as conformações mais estáveis da série de S-nitrosotióis (**I**). Esses dados mostram a existência de duas conformações estáveis para todos os compostos em fase gasosa, sendo denominados *cis* e *trans* em relação ao ângulo diedro α entre os átomos O=N-S-C.

Analisando os valores de cargas atômicas e das distâncias interatômicas, observou-se que as interações eletrostáticas e de transferência de carga que estabilizam tanto a conformação *trans* quanto a *cis* são as mesmas para todos os substituintes: entre os dois átomos de nitrogênio de cargas

opostas, $N_{Ac}^{\delta-} \cdots N_{Ar}^{\delta+}$ e as ligações de hidrogênio intermoleculares $S^{\delta-} \cdots H_{N-Ac}^{\delta+}$ e $N_{Ac}^{\delta-} \cdots H_{N-Ar}^{\delta+}$. Os cálculos das interações orbitales pelo método NBO (Natural Bond Orbital) dos S-nitrosotióis mostraram que as conformações *cis* e *trans* são estabilizadas pelas interações $n_{O(N)} \rightarrow \pi^*(C-O)$ existentes nos grupos arilamida e acetamida. Os resultados também mostraram que a interação hiperconjugativa $n_{O(NO)} \rightarrow \sigma^*(S-N)$ é bastante efetiva nas conformações estáveis desses compostos, enfraquecendo a ligação σ , e resulta no aumento do comprimento da ligação S-N nos S-Nitrosotióis. A forte delocalização $n_{O(S)} \rightarrow \pi^*(NO)$, induz caráter parcial π a ligação S-N. A fraca ligação $\sigma_{(S-N)}$ indica uma forte delocalização do par de elétrons do O(NO) devido a interação, que é responsável pelo alongamento da ligação S-N aumentando $n_{O(NO)} \rightarrow \sigma^*(S-N)$ a potencial capacidade do óxido nítrico ser liberado.

Tabela 1. Energia Relativa (kcal), população relativa (%), ângulo diedro C-S-N=O (α , °), momento dipolar (μ /D) para conformeros *cis* e *trans* das 2-acetamido-3-metil-3-nitrosossulfanil-N-arilbutanamidas, otimizadas a nível DFT-B3LYP/6-311+G (2df,2p)

| Y | Conf. | E | P | α | μ |
|-----------------|--------------|------|------|----------|-------|
| H | <i>trans</i> | 0 | 96,2 | -179,74 | 1,87 |
| | <i>cis</i> | 7,98 | 3,8 | 3,51 | 1,82 |
| o-Cl | <i>cis</i> | 0 | 98 | 8,98 | 2,11 |
| | <i>trans</i> | 2,29 | 2 | 177,33 | 3,76 |
| m-Cl | <i>trans</i> | 0 | 76,6 | 170,79 | 1,97 |
| | <i>cis</i> | 3,37 | 20,4 | 5,98 | 2,11 |
| OMe | <i>trans</i> | 0 | 93,4 | 173,24 | 3,73 |
| | <i>cis</i> | 6,56 | 6,6 | 1,48 | 3,68 |
| NO ₂ | <i>trans</i> | 0 | 89,1 | 178,95 | 7,39 |
| | <i>cis</i> | 1,24 | 10,9 | 1,99 | 7,56 |

Conclusões

Os compostos em estudo apresentam as conformações *cis* e *trans* em relação ao ângulo diedro α entre os átomos O=N-S-C e são estabilizados, principalmente, pelas interações orbitales $n_{O(NO)} \rightarrow \sigma^*(S-N)$ e $n_{O(S)} \rightarrow \pi^*(NO)$.

Agradecimentos

FAPESP, CNPq

¹Lu, J. M.; Wittbrodt, J. M.; Wang, K.; Wen, Z.; Schlegel, H. B.; Wang, P. G.; Cheng, J. P.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 2905. ²Xian, M.; Chen, X.; Liu, Z.; Wang, K.; Wang, P. G.; *J. Biol. Chem.*, **275**(27), 20467 (2000).

³Frisch, M. J.; et al.; *Gaussian 03*, Revision E.01; Gaussian, Inc.: Wallingford CT, 2004.

⁴Reed E. A., Curtiss, L. A., Weinhold, *Chem. Rev.* 1988, *88*, 899-926.