

Estudo Cinético e de Estrutura Eletrônica do Efeito da Água sobre a Racemização da Talidomida

Emília V. F. de Aragão^{a*} (IC), Thiago S. Castro^a (IC),
Sara F. de A. Morais^a (PG), Kleber C. Mundim^a (PQ), Davi A. C. Ferreira^{a†} (PQ)

^a Laboratório de Modelagem de Sistemas Complexos, Instituto de Química, Universidade de Brasília, Campus Darcy Ribeiro, CP 04478, CEP: 70904-970, Asa Norte - Brasília-DF, Brasil. E-mail: *emiliaragao@hotmail.com/†dacf@unb.br

Palavras chave: Talidomida, Taxas de Reação, DFT, Efeitos Cooperativos.

INTRODUÇÃO

No início dos anos 50, um novo fármaco com propriedades sedativo-hipnóticas foi descoberto pela indústria alemã Chemie Grünenthal e em seguida comercializado com a promessa de aliviar a sensação de enjoo em gestantes: era o nascimento da talidomida. Graças à sua eficácia, a talidomida foi prescrita em diversos países, no entanto não demorou muito para que os casos de teratogenia começassem a aparecer; perfil manifestado até mesmo em pH fisiológico devido ao processo de racemização proporcionado pela reação de hidrólise¹, que converte o enantiômero R em S, esquematizado na Figura 1.

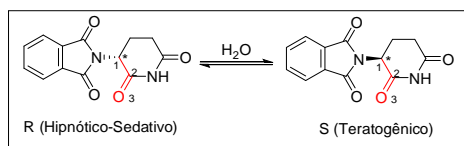


Figura 1 – Formas Canônicas da Talidomida em equilíbrio aquoso.

Neste trabalho realizamos uma análise cinética e de estrutura eletrônica para o mecanismo de racemização da talidomida em meio aquoso, através de transferência protônica concertada.

METODOLOGIA

Para o estudo mecanístico empregamos a Teoria do Funcional de densidade, através do funcional PBE1PBE e base 6-31+G(d,p), e Teoria Quântica de Átomos em Moléculas, para avaliação da estabilidade eletrônica relativa dos passos representativos na coordenada de reação proposta.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nossos cálculos indicaram que o processo de racemização da talidomida em água ocorre por transferência protônica concertada, com barreiras da ordem de 24.3 kcal.mol⁻¹, como mostrado na Figura 2.

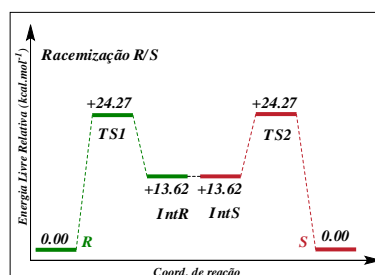


Figura 2. Coordenada de racemização da talidomida através de hidrólise.

Nesta proposta, o processo de isomerização ocorre devido à possibilidade de um equilíbrio ceto-enólico entre R e IntR ($k_{direta} = 6,6 \times 10^{-5} \text{M}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$ e $k_{inversa} = 2,6 \times 10^5 \text{M}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$) ou S e IntS. Assim, uma vez formado o enol (IntR ou IntS) pela desprotonação do carbono assimétrico, o sistema rapidamente se interconverte em talidomida R ou S. Análises NBO, e QTAIM (Tabela 1), apontaram maior facilidade de racemização por interferência da água; com destaque para a deslocalização do tipo $\sigma_{C1-H1} \rightarrow \pi^*_{C2-O3}$ (0.66 kcal.mol⁻¹ em fase gás e 8.03 kcal.mol⁻¹ solvatado).

Tabela 2 – Densidades eletrônicas nos pontos críticos de ligação.

LIGAÇÃO	ρ_C (GAS)	ρ_C (SOLV)
C1-H1	0.2802	0.2800
C1-C2	0.2548	0.2572
C2-O3	0.4138	0.4040

CONCLUSÕES

Os cálculos realizados neste trabalho indicam que a racemização da talidomida ocorre através de um equilíbrio ceto-enólico, cuja etapa determinante é a desprotonação do carbono assimétrico.

AGRADECIMENTOS

CAPES, CNPQ e PIBIC.

¹ L. M. Lima, C. A. M. Fragra and E. Barreiro, Quim. Nova, 5, 683, (2001).