

# Relação Estrutura-Propriedade de Interações de Cavidade- $\sigma$ Intramoleculares S $\cdots$ N

Pedro de Sena M. Pinheiro (PG)<sup>1</sup>, Carlos Mauricio R. Sant'Anna (PQ)<sup>2</sup>, \*Carlos Alberto M. Fraga (PQ)<sup>3</sup>, cmfraga@ccsdecania.ufrj.br

<sup>1</sup> LASSBio - Instituto de Ciências Biomédicas- UFRJ - CCS - Bloco A sala 40, Ilha do Fundão, Rio de Janeiro, RJ

<sup>2</sup> Departamento de Química, Instituto de Ciências Exatas, UFRJ, Rodovia BR465, km 7, 23970-000, Seropédica, RJ

<sup>3</sup> LASSBio - Instituto de Ciências Biomédicas- UFRJ - CCS - Bloco J sala 1 anexo, Ilha do Fundão, Rio de Janeiro, RJ

Palavras Chave: cavidade- $\sigma$ , interações intramoleculares, estabilização conformacional

## Abstract

Structure-property relationship of S $\cdots$ N  $\sigma$ -hole intramolecular interactions. This work describes a DFT study to evaluate S $\cdots$ N intramolecular interactions and how it can be influenced by adjacent groups.

## Introdução

O conceito das interações de cavidade- $\sigma$  é baseado na presença de regiões de potencial eletrostático positivo em átomos dos grupos IV-VII, originadas por orbitais  $\sigma^*$  de baixa energia da ligação  $\sigma$  adjacente, possibilitando interações com bases de Lewis.<sup>1,2</sup> Recentemente, essas interações vêm ganhando um destaque para explicar interações intramoleculares que envolvem átomos de enxofre, possibilitando a estabilização de conformações bioativas de compostos que apresentem atividade farmacológica.<sup>1</sup> Assim, interações de cavidade- $\sigma$  vêm ganhando importância no planejamento racional de novos candidatos a fármacos. Dessa forma, este trabalho descreve uma relação estrutura-propriedade para interações de cavidade- $\sigma$  intramoleculares entre átomos de enxofre e nitrogênio de derivados 2-tienil-piridina, a qual é relevante para a compreensão dos fenômenos estereoeletrônicos associados.

## Resultados e Discussão

Os resultados apresentados foram obtidos com o método DFT através do programa Spartan<sup>14</sup>, empregando-se o funcional B3LYP/6-311G(d). A figura 1 mostra os gráficos que descrevem a variação da energia potencial com a mudança dos ângulos diedros N-C-C-S para os compostos 1, 2, 3, 4, 5 e 6 no intervalo de 0° a 180°, com um incremento de 30° nos ângulos diedros.

Levando em consideração as constantes de Hammett para os grupos estudados, era esperado que os derivados 2-tienil-piridina substituídos com grupos retiradores de elétrons (F, Cl, CN, NO<sub>2</sub>) aumentassem a estabilidade da interação de cavidade- $\sigma$  N $\cdots$ S em comparação com 1, enquanto 2 (substituído com o grupo CH<sub>3</sub>) desestabilizasse a interação. Os dados indicam que a presença de grupos que modifiquem as propriedades eletrônicas do anel tiofênico, somados com um possível efeito orto, influencia como esperado a interação de cavidade- $\sigma$ .

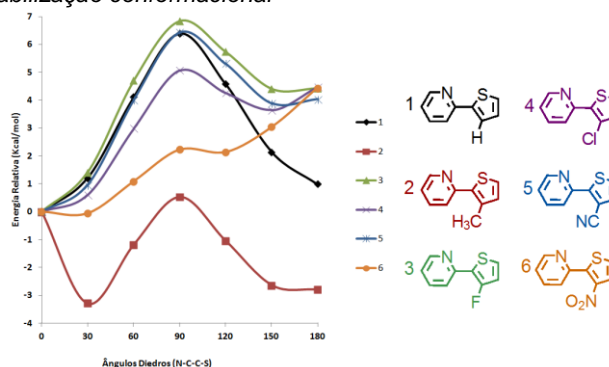


Figura 1. Superfícies de energia potencial de 1, 2, 3, 4, 5 e 6.

A diferença de energia entre os confôrmeros em que o ângulo diedro N-C-C-S é 0° e 180° corresponde -1,00, +2,79, -4,42, -4,47, -4,03 e -4,44 kcal/mol, para os compostos 1, 2, 3, 4, 5 e 6, respectivamente. Esses dados ainda são explicados ao se observar as cargas de Mulliken para o átomo de enxofre em cada sistema (Tabela 1), onde ocorre o aumento da carga parcial positiva com a introdução de grupos retiradores de elétrons.

Tabela 1. Cargas de Mulliken para os átomos de enxofre em 1, 2, 3, 4, 5 e 6.

|                    | 1     | 2     | 3     | 4     | 5     | 6     |
|--------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Cargas de Mulliken | 0,319 | 0,314 | 0,333 | 0,346 | 0,362 | 0,372 |

## Conclusões

Os resultados indicam que as interações de cavidade- $\sigma$  intramoleculares S $\cdots$ N podem ser moduladas de forma positiva através da introdução de grupos retiradores de elétrons ou de forma negativa com a introdução de grupos doadores de elétrons no anel contendo o átomo de enxofre. Estas informações auxiliam no uso de interações dessa natureza no planejamento de novos candidatos a fármacos.

## Agradecimentos

CAPES, CNPQ, FAPERJ, UFRJ, ICB (UFRJ), PPGQFM, LASSBio

<sup>1</sup> Beno, B.R.; Yeung, K.-S.; Bartberger, M.D.; Pennington, L.D. e Meanwell, N.A. *J. Med. Chem.* **2015**, 58 (11), pp 4383–4438.

<sup>2</sup> Murray, J.S.; Pat, L. e Politzer. *Int. J. Quant. Chem.* 2008, 108, pp 2770–2781.