

Reação de oxidação da isoniazida em tetra- e pentaaminas de Ru: Uma proposta de mecanismo

Inara de Aguiar¹ (PQ), Augusto C. H. da Silva¹ (PG), Douglas W. Franco^{1*} (PQ)

¹Instituto de Química de São Carlos, IQSC-USP, Trabalhador São-carlense 400, São Carlos, SP, BR, 13566-590

Palavras Chave: DFT, isoniazida, tuberculose, tetra- e pentaaminas de Ru

Introdução

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), sendo a causa da morte de 1,3 milhões de pessoas/ano no mundo. O tratamento da TB se baseia principalmente na administração de isoniazida (INH), rifampicina, pirazinamida e etambutol [1]. Entre estas, a pró-droga INH (hidrazida do ácido isonicotínico), sintetizada em 1912 [2], é reconhecida como o melhor fármaco para tratamento de TB. Até hoje o mecanismo de ação da INH no corpo humano ainda não é totalmente compreendido. Uma das propostas envolve a oxidação da INH formando radicais acila pela ação do gene Kat-G [3,4]. É reconhecido que a coordenação à centros metálicos pode promover a ativação da INH, facilitando determinadas reações. Neste contexto, novos complexos tetra- e pentaaminas de Ru(II) foram isolados e testados contra MTB. Cálculos teóricos foram realizados a fim de investigar a estabilidade dos intermediários formados durante a oxidação da INH coordenada e livre (Fig. 1).

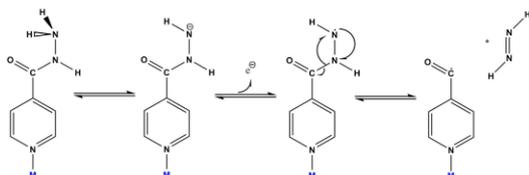


Figura 1. Mecanismo de oxidação da isoniazida.

Resultados e Discussão

Os complexos *trans*-[Ru(NH₃)₄(INH)SO₂]²⁺ (**1**) e [Ru(NH₃)₅(INH)]²⁺ (**2**) foram sintetizados e devidamente caracterizados utilizando técnicas espectroscópicas (CHN, UV-vis, RMN ¹H) e eletroquímicas (VC e VPD), Tabela 1. Em comparação com a INH livre, o processo de oxidação é facilitado por 4,7 Kcal mol⁻¹ para o complexo **1** e em 4,5 Kcal mol⁻¹ para o complexo **2**. Estudos teóricos utilizando o pacote G03⁵, método DFT (B3LYP/LANL2DZ), modelo de solvatação IEFPCM, mostram que a diferença nos potenciais de oxidação, observada para os complexos **1** e **2** em comparação com a INH livre, pode ser atribuída à diminuição do intervalo de energia entre os seus

respectivos orbitais HOMO e LUMO. Esses intervalos calculados foram de 5,32 eV para a INH livre, 2,51 eV para o complexo **1** e 3,08 eV para **2**.

Tabela 1. UV-vis, IR e RMN ¹H para **1**, **2** e INH livre

Complexos	λ_{\max} (nm)	Atribuições	ν (cm ⁻¹)	Atribuições	δ (ppm)
[Ru(NH ₃) ₄ (INH)] ²⁺	222	$\pi \rightarrow \pi^*$	3297	N-H	7.50 (d, 2H)
	260	$n \rightarrow \pi^*$	1662	C=O	8.63 (d, 2H)
	484	$4d\pi \rightarrow p\pi^*$			
<i>trans</i> -[Ru(NH ₃) ₄ (INH)SO ₂] ²⁺	224	$\pi \rightarrow \pi^*$	3295	N-H	7.99 (d, 2H)
	268	$n \rightarrow \pi^*$	1670	C=O	8.81 (d, 2H)
	328	$4d\pi \rightarrow p\pi^*$			
Isoniazida	222	$\pi \rightarrow \pi^*$	3300-3000	N-H	8.32 (d, 2H)
	262	$n \rightarrow \pi^*$	1666	C=O	8.96 (d, 2H)

Porém, a atividade da droga frente a H₃₇Rv e cepas resistentes [6], parece não estar relacionada somente com o potencial de oxidação do sistema. Foram efetuados cálculos de estabilidade relativa para cada um dos intermediários da reação de oxidação (Fig. 1). Esses resultados mostram que a formação do intermediário radicalar no complexo **2** é favorecida por cerca de 34 kcal mol⁻¹ em comparação ao complexo **1**. Possivelmente a maior atividade observada para o complexo **2** em relação ao **1** quando testados em cepas resistentes, é devido a estabilização do radical acila formado.

Conclusões

Esses resultados sugerem que a coordenação da INH ao centro metálico de Ru(II) é provavelmente responsável pela estabilização do radical acila formado durante a oxidação da INH. Este radical é possivelmente a espécie mais relevante no mecanismo de ação desta pró-droga contra MTB.

Agradecimentos

À CNPq e FAPESP (2012/23651-4) pelo apoio financeiro.

¹WHO. Treatment of Tuberculosis: guidelines for national programmes.

²Meyer, H. and J. Mally, Über. Monat. für Chem., 1912. **33** (4).

³Sousa, E.H.S., et al., Inorg. Chem., 2012. **17**(2): p. 275-283.

⁴Amos, R.I.J., et al., Chem. Comm., 2008(14): p. 1695-1697

⁵Frisch, M.J., et al., *Gaussian Inc.* Wallingford, CT, 2004.

⁶Aguiar, I., Tavares, A., Junior, A.C.R., Silva, A.C.H., Marino, L.B., Lopes, E.O., Pavan, F.R., Franco, D.W., manuscrito em elaboração.