

Evidências cinéticas e espectroscópicas da surpreendente atividade catalítica do fármaco metimazol em reações de desfosforilação

Renan B. Campos (PG)^{1,2}, Alfredo R. M. Oliveira¹ (PQ) e Elisa S. Orth¹ (PQ)*. elisaorth@gmail.com

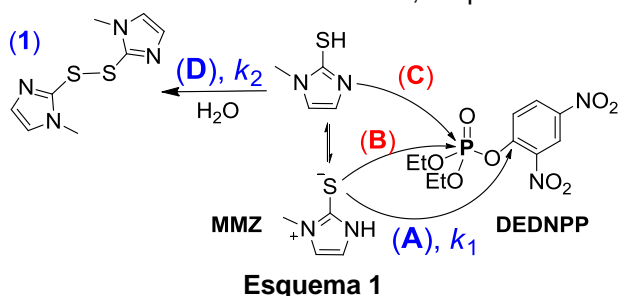
¹Departamento de Química – Universidade Federal do Paraná (UFPR) – Curitiba-PR;

²Departamento Acadêmico de Química e Biologia – Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR), Curitiba-PR.

Palavras Chave: metimazol, éster de fosfato, desfosforilação.

Introdução

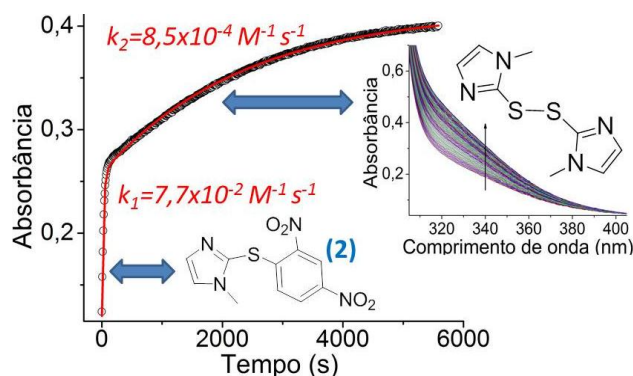
O metimazol (**MMZ**) é um fármaco indicado para o tratamento de hipertireoidismo. Sua estrutura apresenta grupo tiol/tiona e é derivada do imidazol (IMZ), conhecido por sua versatilidade e eficiência catalítica frente a reações de desfosforilação. Ésteres de fosfato, além de terem papel fundamental em diversos processos biológicos,^[1] são comumente utilizados como pesticidas e até mesmo como armas químicas. Neste trabalho, realizou-se estudos cinéticos e por espectrometria de massas (LTQMS) da reação do **MMZ** com o triéster dietil 2,4-dinitrofenil fosfato (**DEDNPP**) a fim de elucidar o mecanismo reacional, Esquema 1.



Resultados e Discussão

O estudo cinético foi realizado mediante o acompanhamento por UV-Vis a 25°C das bandas em (i) 340 nm e (ii) 400 nm, sendo (ii) correspondente a região de absorção máxima do ânion 2,4-dinitrofenolato (**DNP**). Essa espécie é um dos produtos resultantes da clivagem do **DEDNPP** devido ao ataque nucleofílico do **MMZ** ao fósforo do triéster (caminhos **B** e **C**, Esquema 1), similar ao já elucidado mecanismo da reação do **IMZ** com o **DEDNPP**.^[2] Entretanto, os perfis cinéticos evidenciam comportamentos distintos para os comprimentos de onda acompanhados. De fato, após cinco tempos de meia vida, o perfil cinético da banda em 400 nm é compatível com reação de primeira ordem, indicando alguma formação de **DNP**. Já a banda de em 340 nm tem perfil de duas reações concomitantes de primeira ordem (Esquema 2) que foi atribuída a duas etapas: (i) k_1 : rápida formação composto **2** (Esquema 2) resultante do ataque nucleofílico do tiolato do **MMZ** ao carbono do anel aromático do **DNP** e (ii) k_2 : espécie formada lentamente pela dimerização do **MMZ** como proposto no Esquema 1, caminho **D**. Ainda, a constante de velocidade da primeira etapa (k_1)

apresenta valores aproximadamente duas ordens de grandeza maiores do que aquelas da segunda etapa (k_2) ao longo de todo perfil de pH analisado (7,5 a 12), sendo ambas favorecidas pelo aumento do pH.



A formação do dímero de **MMZ** (**1**, Esquema 1) foi confirmada por análises **LTQMS** (MS/MS) na presença e na ausência de **DEDNPP**, pelo sinal em $m/z=227$. O composto **2** (Esquema 2) também foi confirmado no modo positivo pelo sinal em $m/z=281$.

Conclusões

A surpreendente atividade catalítica do **MMZ** frente a reação de desfosforilação proposta tem sido confirmada e ratificam cautela na administração do medicamento. As novas evidências cinéticas e espectroscópicas confirmam os caminhos **A** e **D**, entretanto, os caminhos envolvidos na reação do **MMZ** com **DEDNPP** ainda não estão completamente elucidados. Estudos com **RMN** têm sido realizados a fim de confirmar a formação dos produtos propostos e cálculos **DFT** têm sido propostos para esclarecimento dos mecanismos com base na comparação das energias livre de ativação teórica e experimental.

Agradecimentos

UFPR, UTFPR, CNPq, CAPES, Fundação Araucária, PIBIC/CNPq.

[1] Westheimer, F. H. Science. **1987**, 235, 4793

[2] Orth, E. S. *et al* J Org Chem, **2011**, 76, p.8003.