Uso de DFT na obtenção de descritores moleculares e SAR de novos derivados de neolignanas com atividade anti-Leishmaniose.

Josenaide P. do Nascimento (IC)[a], Cláudio N. Alves (PQ)[a], Mário Aveniente (PG)[c], Lourivaldo S. Santos (PQ)[a], Bartira Rossi-Bergmann (PQ)[b], Lauro E. S. Barata (PQ)[c] e Rita Cristina A. Martins (PQ)[a]
rcamartins@terra.com.br

[a]*Departamento de Química do Centro de Ciências Exatas e Naturais da UFPA,* [b]*Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho da UFRJ,* [c]*Instituto de Química da UNICAMP.*

Palavras Chave: *Leishmaniose, DFT, neolignanas.*

Introdução

A *Leishmaniose* é uma doença endêmica nas áreas tropicais e subtropicais. No Brasil, representa um dos maiores problemas de saúde pública, não só pela freqüência com que ocorre, mas, principalmente, pelas dificuldades terapêuticas, deformidades e seqüelas que acarreta[1,2]. Nas últimas décadas, derivados neolignanas têm despertado vasto interesse entre os pesquisadores, em especial brasileiros[3,4], pela sua associação à atividade anti-Leishmaniose. Objetivamos utilizar a teoria de densidade funcional para calcular as propriedades moleculares de novos derivados de neolignanas com atividade anti-Leishmaniose a fim de contribuir para a compreensão da relação estrutura atividade.

Resultados e Discussão

Para uma análise estatística preliminar foram determinados, os valores médios e os desvios padrões de cada descritor. Esta indica que os descritores calculados não justificam o comportamento biológico observado, e de modo geral os compostos estudados apresentam um perfil similar para os descritores moleculares, sendo observado uma pequena variação para os efeitos estéricos (Tabela 1).

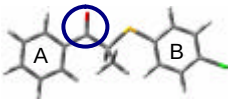
Tabela 1. Resumo da análise estatística dos descritores moleculares para os derivados de neolignanas mais ativos e inativos.

Deriv.	13	11	15	7	Média	DP
AB (%)	100	94,1	22	0		
VOL	945,51	783,70	935,78	799,52	878,21	87,73
RM	91,33	78,16	91,09	78,71	85,54	7,13
POL	35,46	30,61	35,56	30,61	33,33	2,57
LOGP	3,70	4,26	3,75	4,19	4,04	0,28
HOMO	-8,77	-8,88	-8,88	-8,84	-8,85	0,08
LUMO	-0,54	-0,69	-0,68	-0,70	-0,53	0,19
c	4,66	4,78	4,78	4,77	4,69	0,09
?	4,12	4,10	4,10	4,07	4,16	0,11
S	0,24	0,24	0,24	0,25	0,24	0,01
HE	-4,29	-3,23	-5,14	-2,50	-4,49	1,29

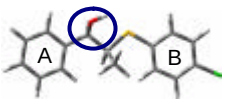
Os resultados de nossos estudos de Relação Estrutura e Atividade para os novos derivados de neolignanas inferem que:

1) A substituição do heteroátomo de O pelo S, tende a ressaltar a atividade antileishmaniose.

2) A presença da carbonila no carbono 7 atribuindo um caráter sp^2, torna a molécula mais rígida, posicionando o átomo de oxigênio da carbonila para uma possível interação eletrostática ou ligação de hidrogênio.

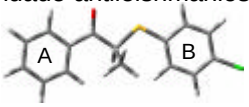


Derivado 11 (AB= 94%)

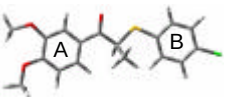


Derivado 19 (AB= 45,20%)

3) A presença dos grupos metoxilas como substituintes nos anéis A parece não interferir na atividade antileishmaniose.

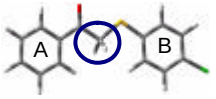


Derivado 11 (AB= 94%)

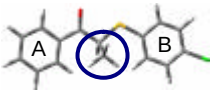


Derivado 15 (AB= 22%)

4) A presença da metila no carbono C8 parece ter uma importância fundamental para a atividade observada, pois a presença deste grupo atribui a quiralidade a este carbono.



Derivado 6 (AB= 37,20%)



Derivado 13 (AB= 100%)

Conclusões

A análise dos descritores e os estudos de SAR sugerem que efeitos estéricos podem apresentar uma forte influência sobre a atividade observada, ressaltamos ainda que atividade experimental dos derivados em estudos foi obtida com a mistura racêmica. Portanto, sugerimos a síntese e análise biológica de novos derivados (não mostrados) com a separação dos isômeros (R e S).

Agradecimentos

CNPq, CAPES e SECTAM.

[1] Herwaldt BL. Leishmaniasis. *Lancet*, **1999**, 354, 1191.
[2] Pucadyil TJ; Tewary P; Madhubala R; *Chattopadhyay A. Mol. & Bioch. Parasitol.* , **2004**, 133, 145.

[3]Barata, L; Santos L;Ferri P; Phillipson, J; Paine A; Croft S. *Phytochemistry* , **2000**, 55, 589.
[4] Costa MCA; Takahata Y. *J. Mol. Struct.* (Theochem) **2003**, 625, 257.