

Análise comparativa das propriedades físicas e químicas entre compostos tricíclicos e cloroquina

Vanessa A. Otelo (PG), Mauro A. La-Scalea (PQ), Elizabeth I. Ferreira (PQ), Carla M. S Menezes (PQ)*
casmenezes@yahoo.com

¹ LAPEN, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

Palavras Chave: Modelagem molecular, cloroquina, núcleo tricíclico

Introdução

A malária é classificada como a principal parasitose tropical. Esta posição se justifica em razão da notificação, em 2002, de 515 milhões de casos clínicos e, em especial, pela crescente resistência do *Plasmodium falciparum* à cloroquina (CQ)¹.

No ciclo biológico do parasita, o grupo heme é de fundamental importância. É liberado após degradação da hemoglobina e sofre oxidação à hematina. Este metabólito tóxico é polimerizado à hemozoína. Acredita-se que o mecanismo de ação da CQ se dê através da interação com o grupo heme ou hematina, ou ainda, por interferência no processo posterior de polimerização².

Ensaio *in vitro* com cepas brasileiras de *P. falciparum* resistentes à CQ destacaram a ação antiparasitária de compostos contendo anéis tricíclicos como o fenotiazínico, da clorpromazina (CPZ), e iminodibenzílico da desipramina (DSP) em relação ao antimalárico.³

Frente a estes dados, este trabalho tem como objetivo avaliar as propriedades físicas e químicas da CPZ e DSP comparando à CQ. Foram utilizadas as metodologias de modelagem molecular (MM) e de voltametria de onda quadrada. No estudo de MM, empregou-se o método semi-empírico AM1 disponível no programa Spartan O2 v.119. As formas neutras, monoprotônicas (CQ.H⁺, CPZ.H⁺ e DSP.H⁺) e diprotônica (CQ.2H⁺) foram adotadas. As medidas eletroquímicas foram realizadas no potenciostato Autolab PGSTAT 30, Eco-chimie. Dois valores de pH, 5,5 e 7,4 foram considerados.

Resultados e Discussão

As geometrias dos confôrmeros de menor energia mínima reproduzem adequadamente os dados de cristalografia de raios-X. Comprovou-se a planaridade do anel quinolíneo (-179,44°) e os desvios angulares característicos dos anéis da CPZ (-161,70°) e DSP (-111,61°).

Na avaliação das propriedades eletrônicas (Tab. 1) é observada maior energia molecular de HOMO para a CPZ, seguida por valores próximos da DSP e CQ. Tais relações podem ser atribuídas à natureza eletrônica do átomo de enxofre do anel fenotiazínico. A protonação acarretou o abaixamento das energias,

em particular para CQ.2H⁺, que também mostrou a menor energia de LUMO.

Nos MEPS, observa-se maior densidade eletrônica nos anéis da CPZ e DSP quando comparada à da CQ. Nesta, a maior densidade restringe-se à região do anel próxima ao átomo de cloro. Nas formas monoprotônicas, simulando o que aconteceria em pH 7,4, observa-se diminuição da densidade eletrônica nos anéis. Esta distribuição torna-se ainda menor para CQ.2H⁺, comportamento assumido em pH 5,5, do vacúolo digestivo do parasita, onde se dá a degradação da hemoglobina e conseqüente ação da CQ.

Os mapas orbitais de HOMO e LUMO para as formas neutras encontram-se nos anéis de todos os compostos. Nas formas CPZ.H⁺ e DSP.H⁺, a distribuição de HOMO se dá nos respectivos anéis. Os correspondentes mapas de LUMO encontram-se nas cadeias laterais. Para CQ.H⁺ e CQ.2H⁺, ambas as distribuições orbitais estão no anel quinolíneo. Os resultados voltamétricos corroboram os valores de energia molecular de HOMO ao se registrarem os menores potenciais de oxidação para CPZ (0,78 e 0,66 V), em particular, e DSP (1,94 e 0,87 V), respectivamente nos pH de 5,5 e 7,4 em comparação à CQ (1,24 e 0,98 V).

Quanto à lipofilicidade, todos os compostos, nas formas neutras, apresentam valores próximos.

Tabela 1. Propriedades moleculares calculadas

COMPOSTO	HOMO (eV)	LUMO (eV)	log P
CQ	-8,64	-0,51	3,73
CQ.H ⁺	-11,77	-3,43	
CQ.2H ⁺	-14,63	-6,71	
CPZ	-7,57	0,31	3,62
CPZ.H ⁺	-9,78	-4,11	
DSP	-8,38	0,38	3,60
DSP.H ⁺	-11,01	-3,92	

Conclusões

As características avaliadas, apesar de importantes para elucidação da atividade biológica, ainda não permitem conclusões inequívocas. Estudos de interação com o grupo heme são necessários.

Agradecimentos

CAPES-ProDoc, CNPq. _____

¹Snow, R. W. *et al.*. *Nature*. **2005**, 434, 214.

²Ficth, C. D. *Life Sci*. **2004**, 74, 1957.

³Tempone, A. G. Comunicação pessoal, 2005.