Estudo conformacional de derivados 5-nitro-heterocíclicos com potencial atividade antichagásica

Fávero R. Paula* (PG)[1], Gustavo H. G. Trossini (PG)[1], Sílvia H. P. Serrano (PQ)[2], Elizabeth I. Ferreira (PQ)[1], Carla M. S. Menezes (PQ)[1], Leoberto C. Tavares (PQ)[1]– faverop@usp.br

Faculdade de Ciências Farmacêuticas[1], Instituto de Química[2] - Universidade de São Paulo – São Paulo, SP.

Palavras Chave: *5-nitro-heterocíclicos, análise conformacional.*

Introdução

A Doença de Chagas é uma parasitose causada pelo *Trypanosoma cruzi* que afeta milhões de pessoas em toda a América Latina. A terapia disponível atualmente é, muitas vezes, ineficaz e tóxica, evidenciando a necessidade do surgimento de novos agentes terapêuticos antichagásicos. Buscando alternativas para o tratamento da Doença de Chagas, foram sintetizados derivados *5-nitro-2-tiofilidênicos e 5-nitro-2-furfurilidênicos*, Fig. 1, a partir do protótipo *5-nitro-2-furfulideno 4-hidroxi-benzidrazida*. A inserção de grupos funcionais na posição *para* do anel benzênico (Y, Fig. 1) presente na molécula dos 5-nitroheterocíclicos pode influenciar a atividade antichagásica permitindo o desenvolvimento de análogos mais ativos frente ao *T. cruzi*. Neste sentido, a modelagem molecular dos nitrocompostos, precisamente a análise conformacional, apresenta-se como ferramenta importante no entendimento do mecanismo de ação e na obtenção de subsídios e informações necessárias para o estudo e compreensão das relações entre estrutura química e a atividade antichagásica. Assim este trabalho visou à obtenção de dados que possam ser utilizados no planejamento racional de novos fármacos, aperfeiçoando a atividade biológica desta classe de compostos.

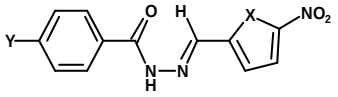

Figura 1. Estrutura geral dos *5-nitro-heterocíclicos:* tiofilidênicos (X=S), furfurilidênicos (X=O).

Resultados e Discussão

Neste trabalho utilizou-se o programa Spartan O2 (Linux) empregando os métodos de mecânica molecular MMFF94 na minimização de energia, o método semi-empírico AM1 na otimização da geometria e análise conformacional. A otimização da geometria foi também efetuada por método *ab initio* 3-21 G* para melhor avaliação das configurações obtidas por AM1. A espectrofotometria UV/visível foi utilizada visando comprovar a ocorrência de grupos cromóforos diferentes e a possibilidade de efeito mesomérico conjugado na estrutura dos derivados 5-nitro-heterocíclicos. Os confôrmeros de menor energia mínima dos derivados 5-nitro-tiofilidênicos, representados por modelo "space filling" –CPK– e modelo tubo na Fig 2, para a *5-nitro-2-tiofilideno 4-hidroxi-benzidrazida* (S), obtidos por método AM1, no vácuo, apresentaram configuração s-*trans* entre o hidrogênio benzidrazídico e os dois átomos de hidrogênio do anel nitrotiofilidênico. Por outro lado, os confôrmeros dos derivados 5-nitro-furfurilidênicos, representados na Fig. 2 pela *5-nitro-2-furfurilideno 4-hidroxi-benzidrazida* (O), apresentaram configuração s-*cis* entre os átomos de hidrogênio presentes na mesma posição da molécula. Este efeito pode ser atribuído ao maior volume do átomo de enxofre em comparação ao de oxigênio, presentes no anel de cinco membros.

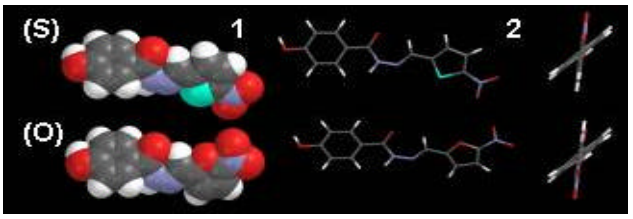

Figura 2. Confôrmeros de menor energia mínima obtidos por AM1 dos 5-nitro-heterocíclicos (S) e (O): modelos CPK (1) e tubo (2).

A partir da análise dos confôrmeros obtidos em meios solvatado e vácuo por AM1, e da otimização de estrutura por 3-21G*, foi observada a ocorrência de planaridade da molécula do grupo nitro até a carbonila benzidrazídica. Esta observação é compatível com os dados cristalográficos obtidos na literatura para o composto (O)[1]. Este padrão estrutural indica que ocorre ausência de efeito mesomérico conjugado na molécula. Os resultados obtidos foram comprovados pela análise espectrofotométrica UV/visível, através da observação de valores de comprimento de onda ($\lambda_{máx}$) distintos, os quais correspondem a sistemas ressonantes não-conjugados.

Conclusões

Observou-se a inversão da configuração e a quebra de planaridade molecular da estrutura dos derivados 5-nitro-heterocíclicos. Os resultados experimentais estão em concordância com os dados obtidos na análise computacional.

Agradecimentos

CNPq, CAPES e FAPESP (Projeto Temático Nº 2001/01/01192-3).

[1] Pniewska, B.; Jnuchowski, M. *Polish J. Chem*. **1999**, *72*, 2629;