

Planejamento molecular e síntese de análogos do nitrofural (NF) com atividade antichagásica potencial

Gustavo H. G. Trossini (PG)^{1*}(trossini@usp.br), Charles L. Brito (TC)¹, Fávero R. Paula (PG)², Carla M. S. Menezes (PQ)¹, Elizabeth Igne Ferreira (PQ)¹

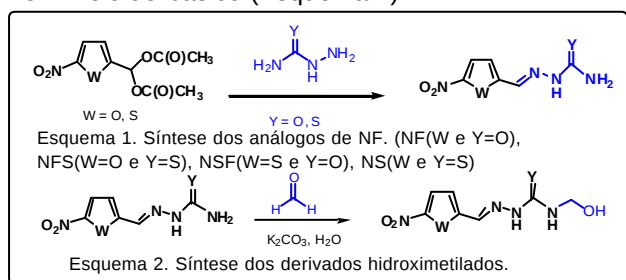
¹LAPEN, ²LPDF, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo

Palavras Chave: Doença de Chagas, nitrofural, planejamento de fármacos.

Introdução

A doença de Chagas afeta cerca de 18 milhões de pessoas na América Latina e é uma das maiores causas de mortalidade e morbidade¹. Considerando-se a carência de antichagásicos realmente eficazes, é premente a necessidade de novas alternativas terapêuticas. Na década de 1960, o nitrofural (NF), 5-nitro-2-furfurilidenosil-semicarbazona, apresentou atividade contra o *T. cruzi*, parasita responsável pela doença de Chagas. Em 1988, foi comprovada a sua ação inibitória contra a tripanotona redutase, enzima peculiar e pertencente ao sistema antioxidante defensivo do parasita². Recentemente, o derivado hidroximetila-do do NF (NFOH) mostrou-se mais ativo e menos tóxico que seu precursor³. Derivados nitro-heterocíclicos, semicarbazonas ou tiossemicarbazonas têm destaque na pesquisa por novos antichagásicos⁴.

Nesse contexto e utilizando o processo de bioisosterismo, planejaram-se, por modelagem molecular, e foram sintetizados análogos do NF e NFOH, para avaliação da potencial atividade antichagásica. Utilizou-se o método semi-empírico AM1⁵ no programa Spartan O2 para Linux. Diacetato de 5-nitro-2-furfurilidenosil (ou de 5-nitro-2-tiorilidenosil) e semicarbazona (ou tiossemicarbazona) foram empregados para obtenção dos respectivos análogos (Esquema 1). A etapa de hidroximetilação ocorreu por reação com formaldeído em meio de básico (Esquema 2)⁶.



Resultados e Discussão

O emprego do método AM1 mostrou-se adequado por fornecer dados de geometria próximos à estrutura cristalográfica⁵ do NFOH. Configuração *s-cis* é observada para conformeros de menor energia mínima dos derivados nitro-furfurilidênicos, enquanto os análogos tiofilidênicos se caracterizam por *trans*, resultados corroborados por RMN ¹H. A análise das

29ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

superfícies eletrônicas de MEP, de distribuição orbitalar de LUMO (Figura 1) e de densidade de LUMO apontam menor densidade eletrônica na região do grupo nitro dos derivados furfurilidênicos. Este é considerado como sítio de ação para processos de óxido-redução por enzimas como a tripanotona redutase. Destaca-se, também, a menor densidade sobre a região do grupo tiocarbonila. Compostos com esta natureza são suscetíveis a ataque nucleofílico pelo resíduo Cys25 da cruzipaina, outra enzima específica do *T. cruzi*. Desta forma, pode-se esperar mecanismo de ação duplo para esses análogos. Características geométricas e eletrônicas semelhantes foram observadas para os derivados hidroximetilados.

Os compostos planejados apresentaram pontos de fusão definidos e estruturas químicas elucidadas por espectrometria RMN de ¹H e ¹³C. Rendimentos da ordem de 85% e de 60% foram obtidos, respectivamente, nos dois esquemas sintéticos empregados (1 e 2).

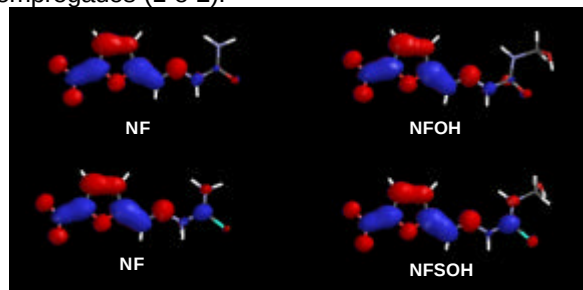


Figura 1. Mapas de distribuição orbitalar de LUMO calculados por AM1 (isossuperfície 0,002 eV). C (cinza); H (branco); N (Azul); O (vermelho); S (verde).

Conclusões

A metodologia de síntese dos derivados propostos mostrou-se adequada e eficiente. Prevê-se maior atividade biológica para os derivados contendo o anel furfurilideno e o grupamento tiossemicarbazona, em razão do comportamento eletrônico que apresentam.

Agradecimentos

À FAPESP, CAPES, CNPq.

¹WHO, <http://www.who.int/ctd/html/chagds/html>, 2004.

²Henderson, G.B. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **1988**, 5, 5374

³Chung, M. C. et al. *Bioorg. Med. Chem.*, **2003**, 11, 4779.

⁴Aguirre, G. et al., *Bioorg. Med. Chem.*, 12, **2004**, 4885.

⁵Doriguetto, A. C. et al. *Acta Cryst.*, **2005**, E61, 2099.

⁶Trossini, G. H. G. et al. *J. Braz. Pharm. Sci.*, **2005**, 41 (supl. 2), 43.