

# AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS FÍSICO-QUÍMICOS DE BIOISÓSTEROS DO NITROFURAL (NF) COM POTENCIAL ATIVIDADE ANTICHAGÁSICA

Charles L. Brito<sup>1</sup> (TC)\*, Gustavo H.G. Trossini<sup>1</sup> (PG), Carla M. S. Menezes<sup>1</sup> (PQ),  
Mauro A. La-Scalea<sup>1,2</sup> (PQ) Elizabeth I. Ferreira<sup>1</sup> (PQ) \*charles.brito@uol.com.br,

<sup>1</sup>Departamento de Farmácia, FCF-USP, Av. Prof. Lineu Prestes, 580, 05508-900, São Paulo, Brasil

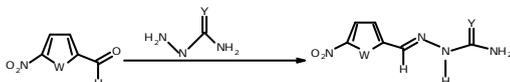
<sup>2</sup>Universidade Federal de São Paulo, Rua Prof. Arthur Riedel, 275, 09972-270, Diadema, Brasil

Palavras Chave: nitrofural, bioisósteros, voltametria, parâmetros físico-químicos

## Introdução

A doença de Chagas é uma parasitose provocada pelo agente etiológico *T. cruzi*, constituindo-se em grave problema de saúde pública devido às altas taxas de morbidade e mortalidade na América Latina<sup>1</sup>. O **NF** é ativo contra *T. cruzi*, mas sua toxicidade impede o uso no tratamento desta parasitose. Assim, devido à falta de antichagásicos eficazes é premente a necessidade de novas alternativas terapêuticas. Derivados nitro-heterocíclicos, contendo grupos semi- e tiossemicarbazonas, têm se destacado na pesquisa como novos candidatos a fármacos<sup>2</sup>. Desta forma, sintetizaram-se três bioisósteros do **NF**, alterando-se o heteroátomo do anel e o átomo ligado ao carbono através da dupla ligação.

Esquema 1. Síntese dos bioisósteros de **NF**<sup>4</sup> (W=O, Y=O).



**NFS** (W=O, Y=S), **NT** (W=S, Y=O), **NTS** (W=S, Y=S).

O mecanismo de ação destes compostos baseia-se no estresse oxidativo provocado pela redução do grupo nitro por nitrorredutases inespecíficas, levando à formação de radicais livres, sendo o nitro-radical aniônico e o derivado hidroxilamínico os principais responsáveis por essa ação citotóxica<sup>3</sup>. Assim, avaliaram-se alguns parâmetros físico-químicos tais como: potencial redox (Ep,c), energia molecular de LUMO (E<sub>LUMO</sub>), coeficiente de partição (ClogP) e absorção de UV/Vis, com o objetivo de compreender a contribuição da substituição isostérica sobre esses parâmetros. A comparação entre os análogos pode fornecer informações importantes sobre o mecanismo de ação, uma vez que os parâmetros estudados são correlacionados com a atividade biológica.

## Resultados e Discussão

Os bioisósteros de **NF** foram sintetizados por acoplamento em meio ácido do nitroaldeído furânico ou tiofênico com a tiossemicarbazida ou semicarbazida<sup>4</sup>. Estes compostos apresentaram pontos de fusão definidos e estruturas químicas confirmadas por espectrometria de RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C. Obtiveram-se rendimentos da ordem de 90% e 70% para os compostos tiofênicos e furânicos,

respectivamente. A Tabela I indica os valores dos parâmetros físico-químicos estudados.

**Tabela I.** Parâmetros físico-químicos dos análogos nitro-heterocíclicos.

Composto	Ep.c (V)	ELUMO (eV)	ClogP	λ (nm)
NF	-0,359	-1,516	-0,88	382
NFS	-0,335	-1,683	-0,02	374
NT	-0,359	-1,718	-0,16	384
NTS	-0,342	-1,860	0,70	392

Os dados da Tabela I mostram que os compostos contendo enxofre tendem a ser mais lipofílicos e que a modificação isostérica não alterou significativamente a faixa de absorção no visível em relação ao protótipo **NF** (banda st C=N). Além disso, os compostos registraram perfil voltamétrico semelhante ao **NF**<sup>3</sup> em pH 4,0, apresentando única onda irreversível de redução, envolvendo quatro elétrons com formação da hidroxilamina. **NT** e **NF** apresentam o mesmo valor de Ep,c, enquanto **NFS** registrou o valor menos negativo e **NTS** é mais facilmente reduzido do que seu análogo **NT**. Isso pode indicar maior influência sobre os valores de Ep,c do átomo ligado ao carbono através da dupla ligação do que o heteroátomo. De forma complementar, pelos valores de E<sub>LUMO</sub>, verificou-se que os compostos com núcleo tiofênico apresentam maior facilidade para receber elétrons. Entretanto, a comparação em pares por anel heterocíclico indica maior influência do grupo tiocarbonila sobre a reatividade destes compostos, corroborando a observação voltamétrica.

## Conclusões

Os compostos nitrotiofênicos apresentam maior lipofilicidade, sendo o análogo **NTS** o mais lipofílico. Os bioisósteros possuem comportamento voltamétrico semelhante ao **NF**, sendo o **NFS** o mais facilmente reduzido e junto com **NTS** mostraram-se mais reativos do que os análogos com semicarbazona, indicando a maior influência do grupo tiocarbonila sobre a capacidade destes análogos em receber elétrons.

## Agradecimentos

CAPES, FAPESP

<sup>1</sup>WHO, <http://www.who.int/cd/html/chagdts/html>, 2004. <sup>2</sup>Aguirre, G. et al., *Bioorg. Med. Chem* 2004,12, 4885. <sup>3</sup>La-Scalea, M.A.;

Menezes, C.M.S.; Julião, M.S.S.; Chung M.C.; Serrano, S.H.P.;  
Ferreira, E.I.; *JBCS* **2005**, *16*, 774. <sup>4</sup>Rando, D.G.; Sato, D.N.;  
Siqueira, L.; Malvezzi, A.; Leite, C.Q.F.; Do Amaral, A.T.; Ferreira,  
E.I.; Tavares, L.C.; *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 557.