

ESTUDO DO COMPORTAMENTO VOLTAMÉTRICO DE BIOISÓSTEROS DO NITROFURAL POTENCIALMENTE ANTICHAGÁSICOS

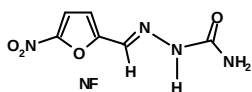
Charles L. Brito¹ (TC)*, Gustavo H.G. Trossini¹(PG), Elizabeth I. Ferreira¹(PQ),
Mauro A. La-Scalea²(PQ)**charles.brito@uol.com.br*,

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

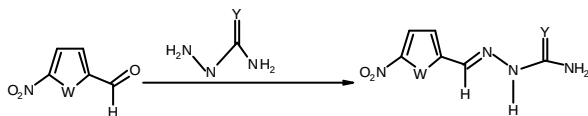
²Universidade Federal de São Paulo, Rua Prof. Artur Riedel, 275, 09972-270, Diadema, Brasil

Palavras Chave: nitrofural, bioisósteros, voltametria, pH

Introdução



A doença de Chagas é uma das mais graves doenças causadas por parasitos que afetam o homem. Face à carência de antichagásicos eficazes, é premente a necessidade de novas alternativas terapêuticas¹. O nitrofural (NF) apresenta atividade antichagásica, porém com alta toxicidade². Compostos nitro-heterocíclicos apresentam atividade biológica a partir do mecanismo de redução do grupo nitro por nitrorredutases inespecíficas, provocando, assim, estresse oxidativo³. Neste contexto, análogos de NF, planejados por bioisosterismo, foram sintetizados e estudados por voltametria cíclica.



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

Este trabalho tem por objetivo compreender o efeito estrutural sobre a atividade redox dos bioisósteros de NF, cujos valores de potencial podem estar correlacionados com a ação biológica. Os voltamogramas cíclicos foram registrados utilizando-se potenciostato/galvanostato Autolab PGSTAT 30, Eco-Chimie, e célula com três eletrodos: carbono vítreo, Ag/AgCl e Pt. O eletrodo de carbono vítreo foi manualmente polido com suspensão de alumina.

Resultados e Discussão

As estruturas químicas dos bioisósteros foram confirmadas por RMN de ¹H e ¹³C, e o rendimento da reação foi de 90% e 70% para os tiofênicos e furânicos, respectivamente. A Tabela I indica os resultados de Ep,c em pH 4,0 e 7,4.

Tabela I. Valores dos potenciais de redução dos análogos nitro-heterocíclicos em pH 4,0 e 7,4

Composto	Ep,c (V) pH 4,0	Ep,c (V) pH 7,4
NF	-0,407	-0,479
NFS	-0,315	-0,431
NT	-0,407	-0,503
NTS	-0,359	-0,455

Nestas condições, os compostos registraram perfil voltamétrico semelhante ao NF³, sendo o processo de transferência de carga controlado por difusão com registro de única onda irreversível de redução. Pode-se observar maior facilidade de redução com NFS, confirmando a maior influência do grupo tiocarbonila sobre os valores de Ep,c. Por outro lado, comparando-se os resultados entre os anéis heterocíclicos, os nitrofuranos registraram valores de redução menos negativos. Além disso, a redução voltamétrica dos compostos apresentou dependência do pH na faixa de 2 a 12 (Tabela II).

Tabela II. Relações entre Ep,c e pH

Compost	Faixa pH	Ep,c x pH	R
NF	2 a 9	Ep,c= -0,139 – 0,0605 pH	-0,988
	9 a 12	Ep,c= -0,170 – 0,0499 pH	-0,890
NFS	2 a 6	Ep,c= -0,0774 – 0,0597 pH	-0,990
	6 a 10	Ep,c= -0,250 – 0,0290 pH	-0,985
	10 a 12	Ep,c= 0,492 – 0,108 pH	-0,980
NT	2 a 5	Ep,c= -0,182 – 0,0457 pH	-0,990
	5 a 8	Ep,c= -0,183 – 0,0440 pH	-0,989
	8 a 12	Ep,c= -0,310 – 0,0267 pH	-0,990
NTS	2 a 5	Ep,c= -0,104 – 0,0525 pH	-0,965
	5 a 10	Ep,c= -0,285 – 0,0198 pH	-0,995
	10 a 12	Ep,c= -0,0750 – 0,138 pH	-0,982

Na relação entre Ep,c x pH, NF apresentou linearidade até pH 9,0, mostrando que nesta faixa o mesmo número de prótons e elétrons estão envolvidos na redução. Já os análogos apresentaram três distintas faixas lineares, indicando diferentes mecanismos de protonação em relação ao protótipo. Porém, na faixa entre 2 < pH < 6 o comportamento foi semelhante ao do NF, sugerindo a formação do derivado hidroxilamínico em meio ácido para todos os análogos.

Conclusões

Os derivados de tiossemicarbazonas são os mais facilmente reduzidos, o que mostra a influência do grupo tiocarbonila sobre a capacidade destes análogos em receber elétrons. Os análogos contendo enxofre (seja no anel ou o grupo tiossemicarbazona) apresentaram mecanismos de protonação diferentes quando comparado ao NF.

Agradecimentos

Capes, CNPq, Fapesp

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

²Henderson, G.B. *et al. Proc. Natl. Acad. Sci.*, **1988**, 85, 5374;

³La-Scalea, M.A. *et al. JBCS*, **16**, 774 (2005).