Avaliação teórica de propriedades eletrônicas do nitrofural (NF) e hidroximetilnitrofural (NFOH), potencialmente antichagásicos

Patricia V. Sotelo (IC)[1,2], Elizabeth I. Ferreira (PQ)[1], Mauro A. La-Scalea (PQ)[3], Gustavo H. G. Trossini (PQ)[1], gustavo.trossini@gmail.com

[1]LAPEN – FCF/USP- São Paulo, [2]UNESP- Assis, SP; [3]UNIFESP – Diadema, SP .

Palavras Chave: *nitrofural, hidroximetilnitrofural, modelagem molecular, nitro-radical.*

Introdução

A doença de Chagas, ou tripanossomíase americana, se apresenta como um dos graves problemas de saúde pública para a América Latina. Essa parasitose, causada pelo *Trypanosoma cruzi*, afeta cerca de 18 milhões de pessoas, causando 21.000 mortes ano. A quimioterapia contra a doença de Chagas compreende apenas dois fármacos, nifurtimox e benznidazol, ambos com baixa eficácia e graves efeitos colaterais, sendo urgente a busca de novas alternativas terapêuticas[1]. Na década de 1960, o nitrofural (NF) apresentou atividade contra o *T. cruzi*[2]. Em 1988, comprovou-se a sua ação inibitória contra a tripanotiona redutase, devido à formação de formas reativas e íons radicalares.[3] O derivado hidroximetilado do NF (NFOH) mostrou-se mais ativo e menos tóxico que seu precursor[4]. Essa atividade foi relacionada à formação de radical do grupo nitro. Assim sendo, é de grande importância o entendimento do mecanismo de formação dos íons radicalares nesta classe de compostos e da sua relação com a atividade biológica. Métodos de modelagem molecular e quimioinformática têm sido muito utilizados para a descoberta e otimização de novas moléculas bioativas e a compreensão do mecanismo de ação de fármacos. Face ao exposto, o presente trabalho tem como objetivo avaliar as propriedades eletrônicas dos fragmentos moleculares que compõem esses dois compostos (NF e NFOH) e sua influência na formação dos radicais por meio da modelagem molecular.

Resultados e Discussão

A ferramenta de desenho do programa ChemBioOffice 11.0 CambridgSoft (versão demo), foi utilizada na construção de oito fragmentos moleculares provenientes do NF e NFOH, partindo do nitro-heterocíclico (5-nitrofurano) até a molécula completa do NFOH, de modo a avaliar a ressonância e a maior disponibilidade eletrônica para a formação do radical. Todos os cálculos foram realizados no programa Gaussian 03W B.0.5 e a visualização e interpretação do resultados, no programa GaussView 3.09. Realizou-se a otimização de energia por aumento gradual da base de cálculo, iniciando por mecânica molecular UFF, AM1, Hartree-Fock (321G, 631G, 6311G**) finalizando com DFT/B3LYP. Calcularam-se ΔG de formação, as energias de HOMO, LUMO e cargas atômicas do tipo ChelpG para todos os fragmentos moleculares. As cargas atômicas dos fragmentos apresentaram valores muito próximos (0,431 a 0,405 eV) no nitrogênio do grupo nitro. Os mapas de potencial eletrostático (MPE) e distribuição orbitalar de LUMO (DO-LUMO) obtidos foram semelhantes para todos os fragmentos. A análise dos MEPs mostrou uma região azul, positiva, no nitrogênio do grupo nitro, que se estende ao carbono do anel, indicando menor densidade eletrônica nestes átomos e, concomitantemente, maior facilidade na formação do íon radicalar no grupo nitro. A DO-LUMO no grupo nitro-heterocíclico se mostrou idêntica para todos os fragmentos (Fig.1). Esses resultados sugerem a formação do íon radicalar relacionada com o anel nitro aromático.

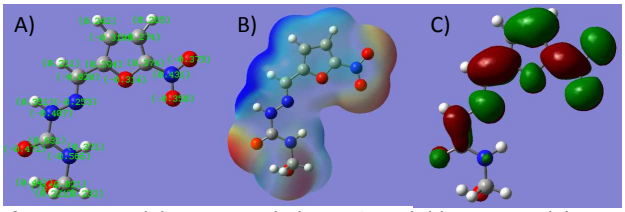

Figura 1. Modelo estrutural do NFOH obtido por modelagem molecular. A) energias atômicas (eV); B) MEP (isodensidade 0,0004); C) DO-LUMO (isoval.= 0,002).

Os resultados apresentados sugerem a formação do íon radicalar dependente apenas do grupo nitro aromático, corroborando resultados experimentais obtidos anteriormente por nosso grupo[5] e indicando que a maior atividade do NFOH é relacionada a outro mecanismo de ação.

Conclusões

O estudo de modelagem molecular permitiu avaliar teoricamente as propriedades eletrônicas dos fragmentos moleculares que compõem as moléculas do NF e do NFOH. Tais propriedades sugerem que a formação do íon radicalar é dependente apenas do anel nitro aromático, visto que os valores de carga, MEPs, e DO-LUMO se apresentaram muito semelhantes, indicando segundo mecanismo de ação possível, que favorece a atividade do NFOH frente ao *T. cruzi*.

Agradecimentos

FAPESP, CNPq

[1]WHO, http://www.who.mt/ctd/html/chagdts/html, **2004**.
[2]Andrade, Brener, *Rev. Ins. Med. Trop. São Paulo,* **1969,** *11*, 222.
[3]Henderson, G.B. *et al. Proc. Natl. Acad. Sci.*, **1988,** *85*, 5374.
[4]Chung, M. C. *et al. Bioorg. Med. Chem.*, **2003**, *11*, 4779.
[5]La-Scalea *et al.*J. *Braz. Chem. Soc.*, **2005,** *16*, 774.