

Conformação e interações intermoleculares no estado sólido de compostos com atividade antichagásica: *E*-feniletetilbenzofuroxano.

Javier Ellena (PQ)^{1,*}, Felipe Terra Martins (PG)¹, Williams Porcal (PQ)², Hugo Cerecetto (PQ)², Mercedes González (PQ)², Alejandro Ayala (PQ)³. e-mail: javiere@ifsc.usp.br.

¹ Instituto de Física de São Carlos - USP, CP 369, CEP 13560-970, São Carlos, SP.; ² Departamento de Química Orgânica, Facultad de Ciencias-Facultad de Química, Universidad de la República, Iguá 4225, 11400, Montevideo, Uruguay; ³ Departamento de Física, Universidade Federal do Ceará, CP 6030, CEP 60455-970, Fortaleza, CE.

Palavras Chave: benzofuroxanos, compostos antichagásicos, cristalografia, espectroscopia vibracional.

Introdução

Embora a Doença de Chagas venha sendo estudada desde o início do século vinte, recentemente houve significativo avanço para o tratamento dessa patologia. Benzofuroxanos são compostos que surgiram como importantes agentes quimioterápicos contra o *Trypanosoma cruzi*.¹ Estudos de relação estrutura-atividade têm apontado que os derivados do núcleo benzofuroxano com o grupo feniletetil são agentes antichagásicos mais eficazes. Além disso, a característica anfipática desses compostos implica em uma melhor farmacocinética que torna possível seu uso *in vivo*. Nesse contexto, neste trabalho é apresentada a estrutura cristalina e a análise vibracional do *E*-isômero do composto feniletetilbenzofuroxano **1** (Fig. 1). A fim de obter discernimento sobre os dados estruturais, foram empregados cálculos quânticos a partir da estrutura cristalina, o que forneceu suporte teórico necessário, juntamente com as análises comparativas utilizando o programa MOGUL no Banco de Dados de Estruturas da Cambridge, para estabelecer relações estruturais ocorrendo no estado sólido deste fármaco em potencial para o tratamento da Doença de Chagas.

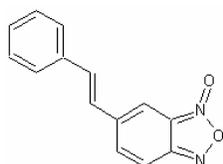


Figura1. Diagrama do *E*-feniletetilbenzofuroxano.

Resultados e Discussão

Como pode ser visto na Fig. 2-a, preparada com o programa ORTEP-3, a configuração dos substituintes dos átomos de carbono do grupo vinil foi indubitavelmente descrita como *trans*, e o tautômero majoritário presente no estado sólido, no qual o grupo nitrosil é *cis*-posicionado no núcleo benzofuroxano em relação ao substituinte feniletetil, foi prontamente reconhecido com base no presente estudo. A otimização da conformação da molécula livre reproduz uma conformação notavelmente semelhante

àquela da unidade assimétrica cristalográfica (Fig. 2-b). As principais diferenças entre os resultados calculados e os experimentais estão relacionadas com a orientação do anel benzeno, devido às interações intermoleculares ocorrendo no cristal do benzofuroxano **1**.

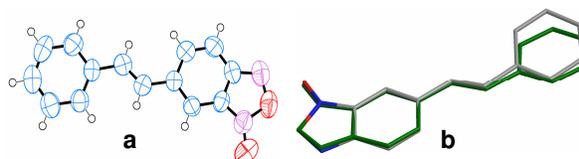


Figura 2. Unidade assimétrica cristalográfica (a) e sobreposição das moléculas otimizada e experimental (b) de **1**.

Comparando os espectros de Raman experimental e calculado do composto **1**, as deformações do esqueleto da molécula foram correlacionadas com os modos característicos de vibração dados pelas frequências observadas (Fig. 3).

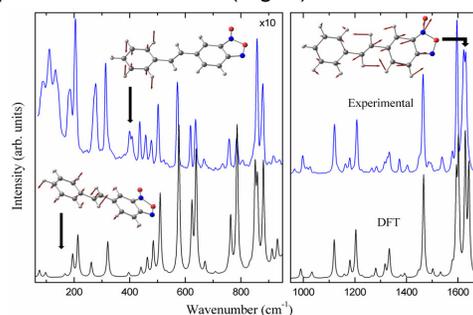


Figura 3. Espectros de Raman do composto **1**.

Conclusões

A abordagem teórica paralela à determinação estrutural confirmou as relações existentes entre a conformação molecular no estado sólido e os contatos intermoleculares, permitindo, também, a interpretação do espectro de Raman experimental.

Agradecimentos

CAPES, CNPq-PROSUL, FAPESP, e DNDi.

¹ Aguirre, G.; Boiani, L.; Cerecetto, H.; Di Maio, R.; Gonzalez, M.; Porcal, W.; Denicola, A.; Moeller, M.; Thomson, L. & Tortora, V. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 6324.