

Estudo conformacional teórico da Benznidazola: comportamento em fase gasosa e em meio aquoso simulado.

Edilson Beserra de Alencar Filho^{1,2}(PG), Boaz G. Oliveira¹(PQ), Mário Luiz Araújo de Almeida Vasconcellos^{1*}(PQ) *mlaav@quimica.ufpb.br

¹ Universidade Federal da Paraíba, Campus I, Departamento de Química, Laboratório de Síntese Orgânica Medicinal da Paraíba – LASOM-PB

² Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF), Campus Petrolina/Centro, Colegiado Acadêmico do Curso de Ciências Farmacêuticas.

Palavras Chave: Benznidazola, RPES, Ligação de Hidrogênio Intramolecular, PCM, QTAIM.

Introdução

A Doença de Chagas é considerada uma das mais importantes parasitoses da América Latina, causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*¹. Na sua fase crônica, dois fármacos são atualmente utilizados: Benznidazola (Rochagan®) e Nifurtimox (Lampit®)¹. Ligações de Hidrogênio Intramoleculares (“IHB”) podem controlar a conformação de moléculas, incluindo as bioativas. Por outro lado, os “efeitos do solvente” podem diminuir a importância dos efeitos intrínsecos. Deste modo, apresentamos um estudo conformacional teórico da Benznidazola em fase gasosa e simulando ambiente aquoso, predominante no corpo humano.

Resultados e Discussão

Cálculos envolvendo o mapeamento da Superfície de Energia Potencial no modo “relaxado” (RPES) em nível AM1 (Fig. 1), seguidos de otimização do mínimo mais estável em DFT-B3LYP/6-311++(d,p), forneceram a conformação **1C** (Fig. 2).

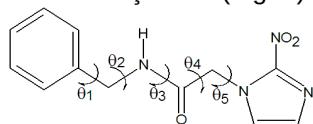


Figura 1. Benznidazola e diedros usados no RPES

Em **1C**, os grupos R-N e C=O estão em posição *s-cis*, diferindo de **1T**, que representa um mínimo mais energético que **1C** (Tabela 1) e se coloca em posição *s-trans*(Fig.2). **1K** representa a conformação obtida de um estudo cristalográfico recente usando difração de Raios-X². Em **1C** existe a possibilidade de formação de duas Ligações de Hidrogênio Intramoleculares (Fig. 2). A maior estabilidade de **1C** em fase gasosa pode ser atribuída às Ligações de Hidrogênio Intramoleculares, caracterizadas pelos parâmetros topológicos QTAIM (Tabela 1). Cálculos B3LYP/6-31++(d,p), utilizando Modelo PCM para simular ambiente aquoso, revelam que ambos **1C** e **1K** fornecem **1C_w**, a qual é semelhante a **1K** (Fig. 2). Estes mesmos cálculos realizados em **1T** fornecem **1T_w**, mais energética que **1C_w** (Tabela 1).

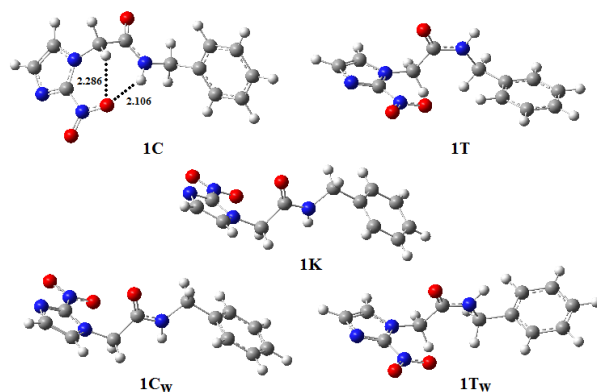


Figura 2. Conformações estudadas (distâncias em Å)

Tabela 1. Energias relativas obtidas de cálculos B3LYP/6-311++G(d,p) (298.15 K and 1 atm) em parâmetros topológicos QTAIM

Energias (Kcal.mol ⁻¹)		Parâmetros QTAIM ao nível BCP*			
		(N-H...O=N)		(C-H...O=N)	
Conf.	$\Delta G_{\text{corr}}^{**}$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$
1C	0.00	0.01771	0.06629	0.01724	0.06264
1T	+4.62	-	-	-	-
1C_w	-23.59	-	-	-	-
1T_w	-20.89	-	-	-	-

* Em unidades eletrônicas (e.u.)

** **1C** é o mínimo de referência

Conclusões

Cálculos QTAIM caracterizaram Ligações de Hidrogênio Intramoleculares clássicas e não-clássicas em fase gasosa para a benznidazola. As energias de solvatação foram seletivas, bem como mudaram o perfil da amostragem conformacional, sendo importantes efeitos visto que organismos vivos onde fármacos atuam são ricos em água.

Agradecimentos

CAPES, CNPq, UFPB, UNIVASF

¹ Pitta MGR, Silva ACA, Neves JKAL, Silva PG, Irmão JI, Malagueño E, Santana JV, Lima MCA, Galdino SL, Pitta IR, Albuquerque MCPA (2006) Mem Inst Oswaldo Cruz 101: 313-316.

² Soares Sobrinho JL, Cunha Filho MSS, Rolim Neto PJ, Labandeira JJT, Marinho BC (2008) Acta Crystal E 64:634-634.