

Caráter nucleofílico ambidentado do fármaco metimazol em reações de desfosforilação: evidências cinéticas e espectrométricas

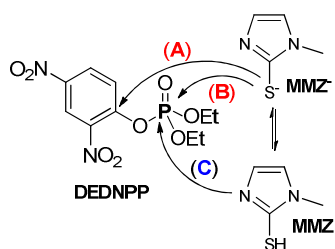
Renan B. Campos (PG)^{*,1,2}, Alfredo R. M. Oliveira¹ (PQ) e Elisa S. Orth¹ (PQ). renan@utfpr.edu.br

¹Departamento de Química – Universidade Federal do Paraná (UFPR) – Curitiba-PR; ²Departamento Acadêmico de Química e Biologia, Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR), Curitiba-PR.

Palavras Chave: metimazol, éster de fosfato, desfosforilação.

Introdução

Ésteres de fosfato apresentam grande importância biológica^[1] e devido à sua alta estabilidade, têm sido aplicados como pesticidas, inseticidas e armas de guerra. Assim, estudos de desfosforilação são fundamentais tanto para projetar enzimas artificiais quanto para detoxificar agentes tóxicos. Derivados de imidazol são promissores candidatos a catalisadores, como por exemplo, o metimazol (MMZ), amplamente utilizado como fármaco para tratamento de hipertireoidismo. De fato, o imidazol é um potente e versátil catalisador, presente nas enzimas.^[2] Neste trabalho foi avaliada a reação do MMZ com o triéster dietil 2,4-dinitrofenil fosfato (DEDNPP). Ainda, espera-se elucidar o mecanismo, que poderia ocorrer por três caminhos (A, B e C, Esquema 1). Isso caracterizaria MMZ como um nucleófilo ambidentado, ainda não reportado na literatura.

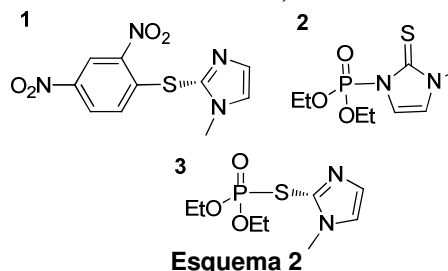


Esquema 1

Resultados e Discussão

As reações foram acompanhadas por UV-Vis a 25°C pelo aparecimento do produto 2,4-dinitrofenolato (DNP, 400 nm), sob condições de pseudo primeira ordem. Avaliou-se o efeito do pH de 8,5-12,5 ($pK_a^{MMZ}=11,6$), e contrariando a expectativa, não houve significativa formação de produto em 400 nm em pHs maiores, onde se esperaria observar ao menos a hidrólise alcalina (OH^-) do DEDNPP. Assim, o estudo cinético indica que DEDNPP reage com MMZ mais rapidamente do que com OH^- , no entanto o característico produto DNP não é formado significativamente, sugerindo outro mecanismo. Os caminhos B e C (Esquema 1), não preferenciais, levariam ao DNP, no entanto A levaria a outro produto. Durante a reação, houve pronunciado aumento na absorbância em 340 nm e o perfil é compatível com duas reações concomitantes de primeira ordem, sendo as constantes de segunda ordem k_1 e k_2 0,062 e $2,98 \times 10^{-4} M^{-1}s^{-1}$. Esses resultados são consistentes com a formação de dois

produtos: (i) DNP, menos favorável devido a menor constante (k_2) e (ii) produto devido ao ataque nucleofílico do tiolato no carbono aromático (caminho A, Esquema 1), reação mais rápida (k_1). Vale ressaltar que o caminho análogo pelo nitrogênio não ocorre.^[2] Foram realizadas análises por espectrometria de massas (LTQMS), a fim de elucidar o mecanismo da reação. Os espectros obtidos evidenciam (MS/MS) a formação da espécie 1 (Esquema 2), formada através do mecanismo A (Esquema 1), o que não forma DNP. Adicionalmente, foi detectado um sinal ($m/z=251$) compatível com as espécies 2 e 3 (Esquema 2) advindas dos mecanismos B e C (Esquema 1), que formaria DNP simultaneamente. Com base no tautomerismo do MMZ (imina-tiol e amina-tiona), propõe-se que a espécie 2 é preferencialmente formada que a espécie 3. Estudos estão sendo realizados para discernir estruturalmente 2 e 3, em diferentes pHs.



Esquema 2

Conclusões

O fármaco MMZ se mostrou eficiente em clivar DEDNPP, o que sugere que deve haver precauções na sua ingestão. Curiosamente, MMZ mostrou caráter nucleofílico ambidentado, através dos sítios de enxofre e nitrogênio, que podem reagir por três caminhos. Análises por LTQMS foram consistentes com estudos cinéticos, evidenciando que o caminho mais favorável para a reação ocorrer é pelo ataque nucleofílico do enxofre no carbono aromático do DEDNPP.

Agradecimentos

UFPR, UTFPR, CNPq, CAPES, Fundação Araucária, INCT-Catálise, PIBIC/CNPq.

[1] Westheimer, F. H. Science. **1987**, 235, 4793

[2] Orth, E. S. et al J Org Chem, **2011**, 76, p.8003.