

- ⁵ "Pathology of Oxygen", A. P. Autor, ed., Academic Press, New York, 1982.
- ⁶ Hoffman, M., J. B. Stevens e A. P. Autor, "Adaptation to Hyperoxia in the Neonatal Rat: Kinetic Parameters of the Oxygen-Mediated Induction of Lung Superoxide Dismutase, Catalase and Glutathione Peroxidase", *Toxicology*, **16**, 215-225 (1980).
- ⁷ Chow, C. K. e A. L. Tappel, "An Enzymatic Protective Mechanism Against Lipid Peroxidation Damage to Lungs of Ozone-Exposed Rats", *Lipids*, **7**, 518-524 (1972).
- ⁸ Reddy, K. e A. L. Tappel, "Effect of Dietary Selenium and Autoxidized Lipids on the Glutathione Peroxidase System of Gastrointestinal Tract and Other Tissues in the Rat", *J. Nutr.*, **104**, 1069-1078 (1974).
- ⁹ Medeiros, M. H. G., P. E. Marchiori e E. J. H. Bechara, "Superoxide Dismutase, Glutathione Peroxidase and Catalase Activities in the Erythrocytes of Patients with Intermittent Acute Porphyria", *Clin. Chem.*, **28**, 242 (1982).
- ¹⁰ Babior, B. M. "The Role of Active Oxygen in Microbial Killing by Phagocytes", em Ref. 5, 45-56.
- ¹¹ Oyanagui, Y., "Macrophage-Generated Superoxide Radicals: Inflammation and Tumor Cell Growth", em Ref. 5, 99-113.
- ¹² Oberley, L. W. e G. R. Buettner, "Role of Superoxide Dismutase in Cancer", *Cancer Res.*, **39**, 1141-1149 (1979).
- ¹³ Michelson, A. M., "Clinical Use of Superoxide Dismutase and Possible Pharmacological Approaches", em Ref. 5, 277-302.
- ¹⁴ Gerli, G. C., L. Beretta, M. Bianchi, A. Pellegatte e A. Agostini, *Scand. J. Haematol.*, **25**, 87-92 (1980).
- ¹⁵ Edsmyr, F., "Superoxide Dismutase Efficacy in Ameliorating Side Effects of Radiation Therapy: Double-Blind, Placebo-Controlled Trials in Patients with Bladder and Prostate Tumors", em Ref. 5, 315-326.
- ¹⁶ Yamanaka, N., K. Ota e K. Utsumi, "Changes in Superoxide Dismutase Activities During Development, Aging, and Transformation", em Ref. 3, 183-188.
- ¹⁷ Michelson, A. M., K. Puget, P. Durosay e J. C. Bouneau "Clinical Aspects of the Dosage of Erythrocyte", em Ref. 5, 467-499.
- ¹⁸ Naoum, P. R., Celso A. Mourão, Milion A. Ruiz e Adelino Poli Neto, "Toxic Methaemoglobinaemia and Sulphaemoglobinaemia in a Population from Cubatão (S.P., Brazil): Effect of Industrial Pollution?", *An. Acad. Bras. Ciências*, in press.
- ¹⁹ Maral, J., K. Puget e A. M. Michelson, "Comparative Study of Superoxide Dismutase, Catalase and Glutathione Peroxidase Levels in Erythrocytes of Different Animals", *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **77**, 1525-1535 (1977).
- ²⁰ Birbaum, Z. W. e F. H. Tingey, "One-Sided Confidence Contours for Probability Distribution Functions", *Ann. Math. Statist.*, **22**, 592-596 (1951).
- ²¹ Carrell, R. W., C. C. Winterbourn e E. Rachmilewitz, "Activated Oxygen and Haemolysis", *Brit. J. Haematol.*, **30**, 259-264 (1975).
- ²² Williamson, D., C. C. Winterbourn, W. H. Swallow e A. W. Misen, "Oxidative Hemoglobin Breakdown Induced by a Rubber Additive", *Hemoglobin*, **5**, 73-84 (1981).
- ²³ Flohé, L. e W. Schlegel, "Glutathione Peroxidase. IV. Intrazelluläre Verteilung des Glutathion-Peroxidase Systems in der Rattenleber", *Hope Seyler's Z. Physiol. Chem.*, **352**, 1401-1410 (1971).
- ²⁴ Hoffmann, M. E. e R. Meneghini, "DNA Strand Breaks in Mammalian Cells Exposed to Light in the Presence of Riboflavin and Tryptophan", *Photochem. Photobiol.*, **29**, 299-303 (1979).
- ²⁵ Smith, K. C., "Photobiology and Photomedicine. The Future is Bright", *J. Invest. Dermatol.*, **77**, 2-7 (1981).

Agradecimentos

Este trabalho foi financiado pela Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) e Conselho Nacional de Pesquisas Tecnológicas (CNPq). Agradecemos ao Prof. Dr. Paulo C. Naoum pela colaboração na interpretação dos resultados e ao Dr. Giuseppe Cilento pelo contínuo estímulo e cooperação. A realização deste trabalho não seria possível sem a cooperação da Polícia Militar do Estado de São Paulo, da Prefeitura Municipal de Cubatão, e dos voluntários que se prontificaram às doações.

ARTIGO

RELAÇÃO ENTRE ESTRUTURA QUÍMICA E ATIVIDADE BIOLÓGICA NOS FÁRMACOS ESQUISTOSSOMICIDAS.

Alba Josefina Riera de Narváez*

Rec. 25/04/83

1. INTRODUÇÃO

A esquistossomíase é uma doença em franca expansão, devido às condições ecológicas favoráveis à situação precária

de saneamento e ao baixo nível sócio-econômico de alguns países, infectando gravemente cerca de 250 milhões de pessoas em todo o mundo.

Dentre as três espécies que parasitam o homem (*S. haematobium*, *S. japonicum* e *S. mansoni*), a esquistossomíase mansônica, bilharziose, ou bilharzíase mansônica ou intestinal, ou doença de Manson-Pirajá da Silva, deve ser considerada de grande importância em razão dos prejuízos que

* Professora Associada do Departamento de Química Orgânica e Farmacognosia da Faculdade de Farmácia da Universidad de Los Andes, Mérida - Venezuela.

acarreta à saúde pública, representando problema sanitário para os países onde está radicada.

Na América, a parasitose fixou-se nas Antilhas, Brasil, Guiana Holandesa e Venezuela. Acredita-se ser proveniente da África, por ocasião do tráfico de escravos. Além desses dois continentes, encontra-se, também, no Oriente Próximo (1).

De acordo com os dados oferecidos pela SUCAM (2), calcula-se entre 8 a 12 milhões o número de brasileiros portadores de *S. mansoni* em todo o território nacional e tudo indica que se manterá a endemidade, principalmente se não forem controlados os fatores que favorecem a sua propagação.

2. QUIMIOTERAPIA DE ESQUISTOSSOMÍASE

O controle da esquistossomíase depende de vários fatores, razão pela qual não foi ainda encontrado o esquistossomicida ideal.

A conferência internacional sobre esquistossomíase, realizada no Cairo em outubro de 1975, encerrou seus trabalhos recomendando que fossem utilizados vários tipos de fármacos existentes, enquanto não se encontrasse o "totalmente eficaz" (3).

Há, portanto, diversos tipos de fármacos que possuem atividade esquistossomicida. O conhecimento da relação estrutura-atividade dessas classes de compostos representa fator determinante na concepção de novos e melhores quimioterápicos contra tal parasitose.

2.1. Compostos Antimoniais

A utilização na terapia esquistossomicida do antimônio, administrado como injeção intravenosa de tartarato de antimônio (tártaro emético), foi iniciada por Christopherson, em 1918. (4)

Os benefícios foram limitados pelos seus efeitos colaterais; entretanto, tentou-se diminuir esses efeitos e, ao mesmo tempo, preservar a atividade substituindo o tartarato, como transportador de antimônio, por outro composto orgânico.

Foram desenvolvidos novos métodos de síntese; porém, apesar de estarem disponíveis fármacos mais modernos e menos tóxicos, os antimoniais ainda têm seu lugar na terapia desta parasitose (5).

A especificidade do efeito quimioterápico está relacionada com a valência do Sb, com o tipo de ligação à base orgânica e com a natureza dos elementos através dos quais se realiza a união.

Dentre os numerosos tipos de compostos antimoniais usados na terapia, quase todos eles mantêm o átomo de antimônio tri ou pentavalente ligado ao oxigênio ou a grupos alifáticos ou aromáticos, ou por enxofre a grupos alifáticos. O uso está limitado aos antimoniais trivalentes. Os mais usados são o estibofeno (Fuadina), que é menos tóxico que o tartáro emético, o estibocaptato sódico (Astiban), o menos tóxico dos antimoniais esquistossomicidas, e o tiomolato de antimônio e lítio (Antiomalina) (Fig. 1).

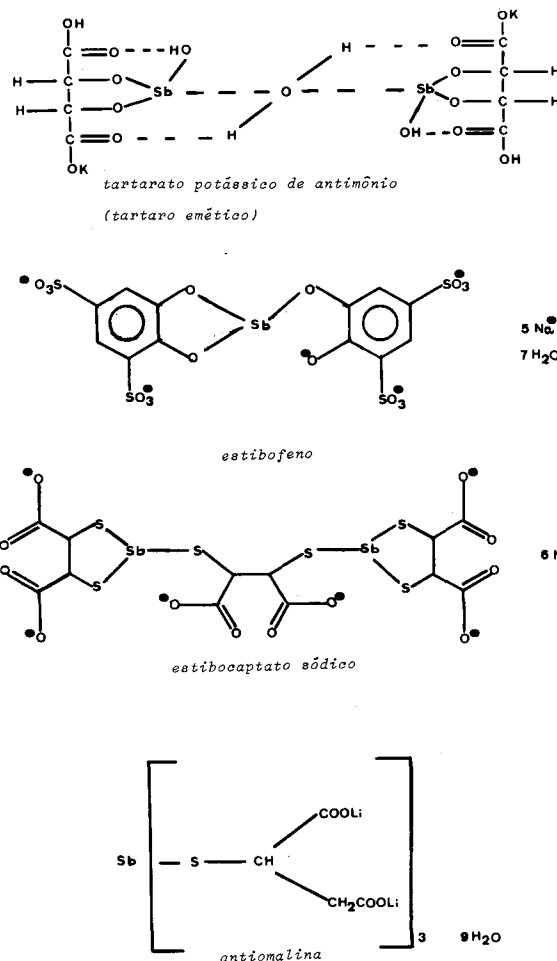


Fig. 1 Compostos de antimônio

Os sintomas tóxicos produzidos pelos compostos de antimônio orgânicos são semelhantes aos do íon antimônio inorgânico. Assim, na tentativa de melhorar o índice terapêutico, pretendeu-se formar um complexo com penicilamina para diminuir os efeitos indesejáveis.

A característica importante dos compostos Sb-O e Sb-S é que, sob certas condições, ao adicionar-se um complexo homogêneo ou heterogêneo, pode ser diminuída tanto a toxicidade quanto o efeito terapêutico de complexos antimoniais estequiométricos; no entanto, estas diferenças também aumentam a margem de segurança.

O efeito clínico final é o resultado de muitas interações entre constantes de dissociação do fármaco antimonial e o complexo de antimônio formado *in vivo* com os tecidos constituintes do hospedeiro e do parasita, influenciados pela absorção, difusão e velocidade de eliminação; todos esses fatores não se podem predizer com segurança e também nem sempre podem ser extrapolados de uma espécie a outra (6). Isto dificulta o estabelecimento de uma relação significativa entre a eficiência quimioterápica e o conteúdo antimonial do fármaco.

A procura de compostos de antimônio como esquistossomicidas poderia ser dirigida para quelatos com dissociação controlada. Os esquistossomicidas antimoniais, como o tartarato de potássio e o antimônio, estibofeno e estibocapta-

to, inibem seletivamente a fosfofrutoquinase do parasita (5), e por isso, o antimônio reage com o importante grupo SH, de maneira que a inibição da enzima do verme não é superada pelo dimercaprol. Não obstante, poderia sê-lo por uma dimercaptana (7).

2.2 Derivados das Tioxantenonas

Um avanço na quimioterapia da esquistossomíase ocorreu com a preparação dos Miracilos, por Mauss (8), e desde então começou a ser usada a lucantona (Miracil D), representando o primeiro fármaco não metálico administrado por via oral (Fig. 2). A lucantona apresenta alta toxicidade, efeitos gastrintestinais e até mesmo comprometimento do sistema nervoso central (9). Curiosamente, experiências feitas na Venezuela não registraram, segundo a OMS (10), tais efeitos adversos, tampouco casos fatais. Ainda assim, visando a eliminar os efeitos indesejáveis, não raro fatais, foram preparados outros análogos que constituem a série Mirasano, em que se mantém a cadeia lateral *N,N*-dietilendiamina, em que se mantém a cadeia lateral *N,N*-dietilendiamina. Estes se revelaram mais ativos contra o *S. mansoni*, quando ensaiados em ratos (11) (Fig. 3).

Nos testes realizados com lucantona em animais para experimentação, foi comprovada a existência de um metabólito ativo: a hicanтона (12), composto com índice terapêutico aceitável. Isso diminui a importância farmacológica do anel *p*-toluidina com cadeia lateral básica, presente em Miracilos e Mirasanos (Fig. 4).

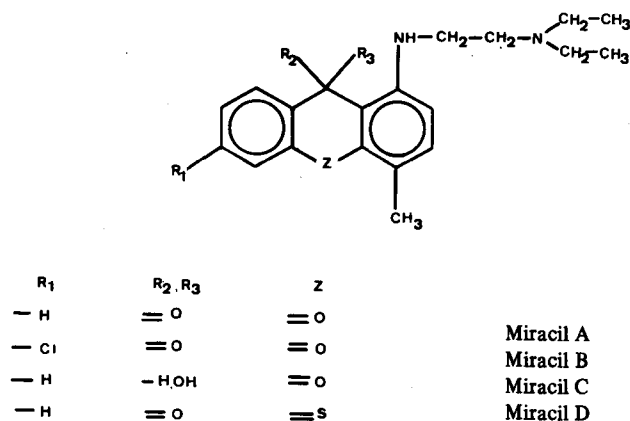


Fig. 2 Tioxantenonas

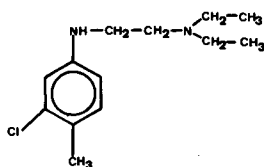


Fig. 3 Mirasano

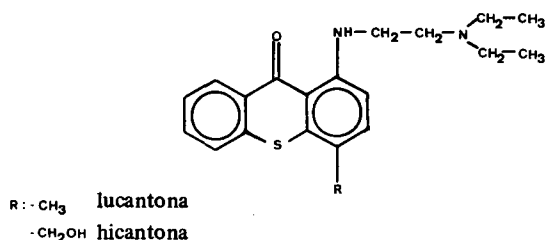


Fig. 4 Lucantona e hicanтона

De fato, a atividade da lucantona deve-se a seu metabólito hidroxilado, descoberto por Rosi (13). Assim, a hicanтона apresenta maior atividade esquistossomocida do que a lucantona, em consequência da modificação da reatividade química que lhe confere o grupo hidroximetil na posição 4.

Aceita-se que a característica essencial da estrutura molecular da hicanтона responsável pela eficácia esquistossomocida corresponde ao anel aromático ligado ao grupo hidroximetil e com cadeia alquilaminoetilamina em posição *para* em relação ao referido grupo.

Tanto os substituintes no anel aromático, quanto a cadeia lateral básica, podem ser modificados e isto se traduz em menor atividade.

Através de técnicas físico-químicas, foi possível determinar os pré-requisitos para a interação tioxantona-DNA, como é o caso da coplanaridade do anel e a necessidade de um átomo de hidrogênio ligado ao nitrogênio do anel. O tamanho da cadeia lateral e a natureza da substituição no átomo de nitrogênio terminal influem nessa interação.

O estudo da estrutura cristalina da lucantona revelou a planaridade do anel tioxantona.

Por outro lado, determinou-se a estrutura do mesilato de hicanтона através de raio X, observando-se que os dois anéis da tioxantona são planos e apresentam intersecção ao longo da linha central C...S para formar uma configuração levemente dobrada com um ângulo diédrico de 167, 79° (14).

Com base em estudos de farmacologia quântica (15), foi possível explicar o mecanismo de ação da lucantona e da hicanтона a nível molecular e eletrônico. Aventou-se a possibilidade de intercalação destes fármacos entre os pares de bases guanina-citosina do DNA com a participação de um processo de transferência de carga. Foi calculada a conformação preferida das moléculas de lucantona e de hicanтона, e os resultados apresentaram duas possibilidades: os dois nitrogênios da cadeia lateral ou somente o átomo de nitrogênio terminal da mesma cadeia podem ser protonizados.

Portanto, estes compostos agiriam inibindo a biossíntese dos ácidos nucleicos, mediante interferência na polimerização dos nucleotídeos em ácidos nucleicos.

Pesquisas recentes sugerem que a hicanтона é inibidor dos receptores de Ach de esquistossomos (16). O mecanismo de ação destes compostos implicaria em uma ação de bloqueio dos locais de ligação da acetilcolina ao esquistossomo. Estas substâncias são estruturalmente similares à Ach com a cadeia etilendiamina equivalente, -NR-CH₂-CH₂-NHR, enquanto está protonizado o nitrogênio terminal, ao fragmento colina -O-CH₂-CH₂-NMe₃ e o grupo acetoxi substituído por um anel benzênico.

Assim, o efeito quimioterápico destes fármacos pode ser devido à diminuição da atividade muscular do esquistossomo provocada pelo bloqueio dos locais da ligação à Ach. Isto sugere a hipótese de que o efeito terapêutico estaria relacionado com a conformação e com a estrutura eletrônica que os grupos funcionais adequados pudessem assumir biologicamente. Desta maneira, o grupo farmacofórico responsável pela união ao receptor do esquistossomo manteria determinada conformação preferencial (17) (Figs. 5 e 6).

Considerando os efeitos colaterais graves da hicanтона, e pensando em manter a boa atividade anti-esquistossomocida, prepararam-se derivados benzotiopiranos indazóis, que,

após terem sido testados em ratos e "hamsters", apresentaram menor toxicidade. Os derivados *N*-óxidos apresentaram acentuada atividade esquistossomícida (18).

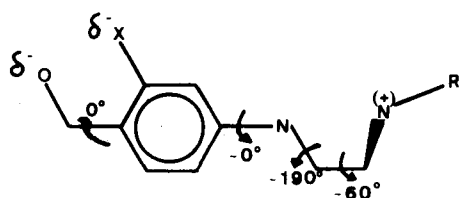


Fig. 5 Grupo farmacofórico

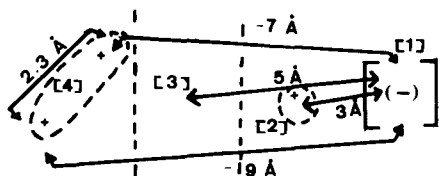


Fig. 6 – Características essenciais do receptor esquistossomícida. Fonte: PERADEJORDI, F. & LONGO, DA SILVA, E. – On the Pharmacophore and Mode of Action of Some Schistosomocidal Agents. Conformational Aspect. In: Daudel, R. et al Eds; *Quantum Theory of Chemical Reactions*, Volume III, 1982, p. 135-149.

2.3. Nitrocompostos

Nos nitrocompostos, as características estruturais que conferem atividade anti-esquistossômica são mais seletivas e específicas do que as necessidades estruturais para a atividade antiprotozoária de compostos heterocíclicos.

Os efeitos bioquímicos e quimioterápicos de compostos nitro-heterocíclicos de atividade esquistossomícida mostram correlação com suas estruturas comuns e características conformacionais. Apresentam um anel 5-nitrotiazol ou 5-nitrofuril com um substituinte nitrogenado (amida ou grupo oxadiazol) ligado ao C-2 por meio de uma cadeia lateral rígida. O último contém uma ligação dupla C=C ou um átomo de nitrogênio ligado diretamente ao C-2 do anel heterocíclico. Estas características são essenciais para a atividade anti-esquistossômica.

Neste interessante grupo, sobressai um nitrotiazol, o niridazol, recomendado por muitos médicos como o fármaco selecionado para o tratamento oral da esquistossomíase; é também usado como amebicida e tricomonícida. Não obstante, demonstrou ser cancerígeno em ratos. O fármaco, ao concentrar-se, nos vermes, destrói suas gônadas e os ovos embrionados. Devido à sua rápida metabolização, não é usado como profilático.

Exerce sua seletividade por bloqueio da inibição natural da enzima glicogênio fosforilase no verme macho. Se esta enzima for acumulada em excesso, a velocidade de glicogénólise aumenta e as reservas de glicogênio do verme são severamente reduzidas. Isto ocorre com pouca frequência no hospedeiro. A debilidade muscular causada pela perda de glicogênio como reserva de energia foi demonstrada em vermes isolados em observações do hospedeiro (7).

Em análogos do niridazol foi comprovado que pequenas modificações moleculares eliminam a atividade esquistossomícida (19).

Para que o niridazol e análogos tenham atividade, é necessária a presença do grupo 5-nitro (20). Isso vem corroborar a importância deste grupo na atividade antiparasitária de muitos derivados nitrogenados de heterociclos, como o furano, tiofeno e tiazol, demonstrando que o nitro grupo é parasitóforo. O nitrogênio (*N*-3') do anel imidazolidinônico é característica necessária para a atividade esquistossomícida.

Os análogos acíclicos do niridazol são inativos, o que sugere que os anéis devem ser fechados em conformação biológica preferida, que não se apresenta nos compostos de cadeia aberta. A ligação C-N que liga os anéis tiazol e imidazolidinona mostra impedimento estérico, variando o ângulo entre os planos dos anéis e o grau de entrosamento dos elétrons "p" do *N* 1' do niridazol. Este entrosamento eletrônico pode ser importante para determinar a atividade anti-esquistossômica.

Um derivado do nitrofurano, S.Q. 18506, sintetizado por Breuer (21), com características estruturais semelhantes às do niridazol, apresentou atividade esquistossomícida, quando administrado em ratos infestados com *S. mansoni* (22).

Os efeitos esquistossomícidais destes compostos foram prognosticados pela redução da fosforilase fosfatase nos vermes, sugerindo forma comum de ação.

Um derivado de nitrotieniltiazolidina *in vitro* provou ser mais ativo e menos tóxico que o niridazol em todos os animais em que foi testado. Derivados imino-oxo e dioxo-imidazolininas foram patenteados como compostos anti-esquistossômicos (23).

Foi relatada a atividade esquistossomícida de certos nitroimidazóis. Entre os nitrobenzenos, o amoscanato revela-se ativo contra as três espécies de esquistossomos e contra nematóides, como o *Necator americanus* e o *Ancylostoma duodenale* (Fig. 7).

A atividade esquistossomícida dos nitrocompostos pode ser relacionada à semelhança estrutural com a 5-hidroxi-triptamina (5 HT), cuja concentração de *S. mansoni* é alta. Modelos moleculares de 5 HT e de nitro-heterociclos esquistossomícidais, assumindo uma determinada conformação, podem sobrepor-se. Esta analogia estrutural pode ser responsável por algum tipo de antagonismo (Fig. 8).

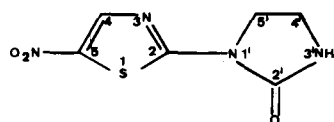
2.4. Tetraidroquinolinas

Modificações moleculares na série de Mirasanos deram origem a derivados tetraidroquinolinas. Entre eles, a oxamniquina, um metabólito hidroximetilado do derivado 2-aminoquinolínico U. K. 3883, que manifestou ser um poderoso esquistossomícida (Fig. 9).

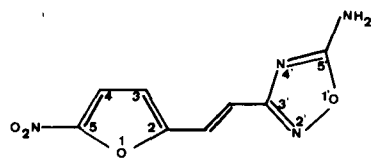
Visando melhorar a atividade terapêutica, foram preparadas formas latentes ou pró-fármacos de oxamniquina que apresentaram atividade curativa e profilática (24).

Também foram preparadas hexaidropirazinoquinolinas. Entre elas, alguns derivados revelaram-se como esquistossomícidais, mais ativos que a oxamniquina.

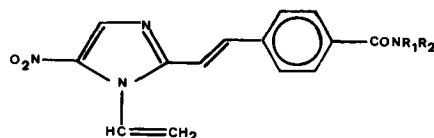
A conformação do anel piperazínico fundido é importante para a atividade parasitária destes compostos que provaram ser eficazes contra o *S. mansoni* (25).



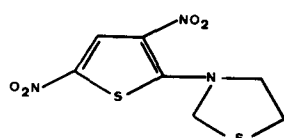
niridazol



S.Q. 18.506

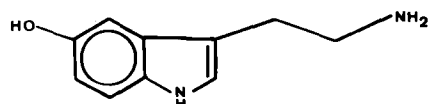


derivados nitroimidazóis



3-(3,5-dinitro-2-tienil)tiazolidina

Fig. 7 Nitrocompostos esquistossomicidas



5-HT (serotonina)

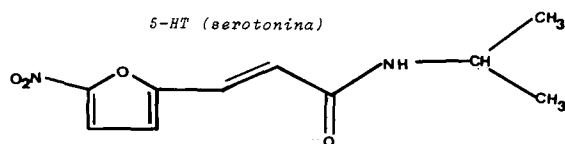


Fig. 8 Semelhança estrutural entre 5-HT e um nitrocomposto esquistossomicida.

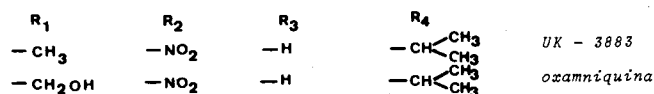
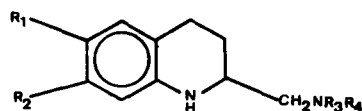


Fig. 9 Tetraidroquinolinas

2.5. Compostos Organofosforados

Entre os organofosforados anticolinesterásicos, o metrifonato é usado como esquistossomicida (Fig. 10). Testes realizados com ratos e cachorros mostram que esse compos-

to tem pouco efeito teratogênico e cancerígeno. No entanto, não apresenta efeito contra o *S. mansoni*; a razão para esta especificidade de ação não está clara. No entanto, estabeleceu-se que a diferença na atividade quimioterápica deste fármaco contra as duas espécies de esquistossomos em humanos não pode ser atribuída ao diferente poder inibidor sobre as enzimas que catalisam a hidrólise da acetilcolina (26).

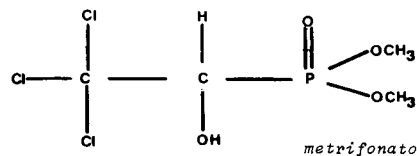


Fig. 10 Composto organofosforado

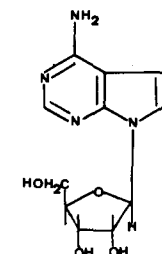
2.6. Esquistossomicidas Diversos

Um antibiótico, a tubercidina, apresenta atividade contra o *S. mansoni* e o *S. japonicum*.

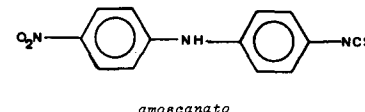
Derivados da naftilendiamina apresentaram marcante atividade e toxicidade.

Foi encontrada atividade esquistossomicida em naftilazo derivados (27, 28, 29, 30, 31, 32). A anfotalida, um *p*-aminofenoxialcano, apresenta atividade relacionada com a cadeia metilênica, porém há inconvenientes de toxicidade. A introdução de grupos metoxila na base *para*-aminofenoxi reduz os efeitos indesejáveis (33).

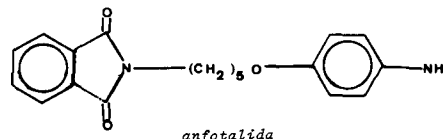
Os sais de pararrosanilina, principalmente o embonato, também são eficazes (34).



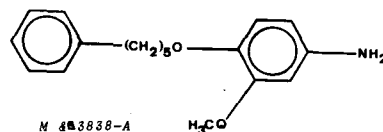
tubercidina



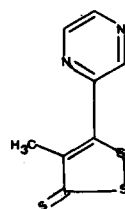
amoscanato



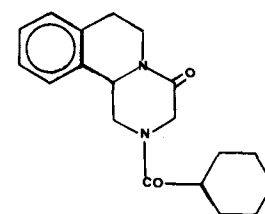
anfotalida



N 48388-A



oltipraz



praziquantel

Fig. 11 Esquistossomicidas diversos

O praziquantel, eficaz contra as três espécies de esquistossomos, apresentou também atividade sinérgica contra o *S. mansoni*, quando administrado conjuntamente com a oxamniquina (23).

Recentemente, têm-se referências sobre a utilidade de um novo esquistossomicida, o oltipraz (35). Este, após ter sido empregado em ratos infestados com o *S. mansoni*, mostrou redução de 50% nas infecções (Fig. 11).

3. CONCLUSÕES

À vista da grande variedade de compostos que vêm sendo usados como esquistossomicidas e considerando que ainda não se tem à disposição o "fármaco ideal" para controlar esta parasitose, faz-se imperativa a necessidade de prosseguir na pesquisa de novos quimioterápicos. É necessário aprofundar os conhecimentos da bioquímica do esquistossomo, bem como das relações estrutura-atividade, que serão, sem dúvida, a base para o planejamento e síntese de novos fármacos.

Referências:

- 1 Prata, A. — "Esquistossomos e Mansoní". In: Veronesi, R., Ed. *Doenças Infecciosas e Parasitárias*, 7a. Ed., Guanabara Koogan, R. J., 1982.
- 2 Camargo, S. — "Visão panorâmica do problema da esquistossomose no Brasil. Ação desenvolvida". I Encontro Nacional sobre esquistossomose. CACESQ, 4 a 6 de junho, São Paulo, Brasil, 1973.
- 3 Isly, P. J. — "Anthelmintic Agents". In: Wolff, M., Ed., *Burger's Medicinal Chemistry*, 4th ed., Part two, Wiley, New York, 1979. p. 481-530.
- 4 Christopherson, J. B. — The Successful use of Antimony in Bilharziosis. *Lancet*, II, 325 (1918).
- 5 Korolkovas, A. & Burckhalter, J. H. — *Química Farmacêutica*, Guanabara Dois, Rio de Janeiro, 1982.
- 6 Friedheim, A. H. — "Chemotherapy of Schistosomiasis". In: Cavier, R. and Hawking, F. Eds.; *International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics*. Chapter 2. Pergamon Press, Oxford, 1973. p. 29-143.
- 7 Albert, A. — *Selective Toxicity*, 6th ed., Wiley, New York, 1981.
- 8 Mauss, H. — "Über basisch substituierte Xanthon-und Thioxanthon Abkömmlinge; Miracil, ein neues Chemotherapeuticum". *Chem. Ber.*, 81, 19 (1948).
- 9 World Health Organization Reports on Schistosomicidal Drugs. — *Bol Sanit Panam*, VI, 82 (1972).
- 10 World Health Organization. — *Tech Rep Series*, nº 515 (1973).
- 11 Gonnert, R. — The structure-activity relationship in several schistosomicidal compounds". *Bull. WHO*, 25, 702 (1961).
- 12 Rosi, D.; Peruzzotti, G.; Dennis, E. W.; Berberian, D. A.; Freele, H. & Archer, S. — "A New active metabolite of Miracil D". *Nature*, (London), 208, 1005 (1965).
- 13 Rosi, D.; Peruzzotti, G.; Dennis, E. W.; Berberian, D. A.; Freele, H.; Tullar, B. F. & Archer, S. — "Hycanthone a new Active Metabolite of lucanthone". *J. Med. Chem.*, 10, 867 (1967).
- 14 Ferreira, E. I. — "Latenciação de Quimioterápicos: Preparação de Polímeros Sacarídicos Potencialmente Esquistossomicidas e Antimaláricos". Universidade de São Paulo, 1979. (Dissertação de Mestrado).
- 15 Korolkovas, A. & Senapeschi, A. N. — A Mechanical-quantum study on the mode of action of thioxanthenes used in therapeutics as schistosomicidal agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 13, 107 (1978).
- 16 Hillman, G. R.; Gibler, W. B. & Chu, S. — "Fluorescent Probes of Acetylcholine Binding Sites-Indicators of Drug Action in *Schistosoma mansoni*". *Biochem. Pharmacol.*, 25, 2529 (1976).
- 17 Paradejordi, F. & Longo da Silva, E. — "On the Pharmacophore and Mode of Action of Some Schistosomicidal Agents. Conformational Aspects. In Daudel, R. et al., Eds., *Quantum Theory of Chemical Reactions*, volume III, 1982. p. 135-149.
- 18 Hulbert, P. B.; Bueding, E. & Hartman, P. E. — "Hycanthone Analogs Dissociation of Mutagenic Effects from Anti-schistosomal Effects". *Science*, 186, 647 (1974).
- 19 Werbel, L. M. & Bataggia, J. — "Derivatives of 2-Amino-5-nitrothiazole as Potential Schistosomicides". *J. Med. Chem.*, 14, 10 (1971).
- 20 Schmidt, P.; Eichenberger, K.; Ilvespää, A. O. & Wilhelm, M. "Nitroheterocycles with Antiparasitic Effects". *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 160, 530 (1969).
- 21 Breuer, H. — "Nitroheterocycles. I. Nitrofuryl-Substituted 3-Amino-1,2,4-oxadiazoles and 5-Amino-1,2,4-Oxadiazoles". *J. Med. Chem.*, 12, 708 (1969).
- 22 Bueding, E. & Fischer, J. — "Biochemical Effects of Nidrazol on *Schistosoma mansoni*". *Mol. Pharmacol.*, 6, 532 (1970).
- 23 Ginger, C. D. — Antiparasitic Agents. *Ann. Rep. Med. Chem.*, 14, 136 (1982).
- 24 Korolkovas, A.; Itaya, M. & Coelho, Z. M. P. — Síntese de Formas Latentes de Oxamniquina. *Rev. Farm. Bioquím. Univ. São Paulo*, 15, 27 (1977).
- 25 Baxter, C. A. & Richards, H. C. — "Schistosomicides. 2¹ Derivatives of 2,3,4,4a,5,6-Hexahydro-1H-pyrazino-1,2,-a quinoline. *J. Med. Chem.*, 15, 351 (1972).
- 26 Bueding, E., Liu, C. L. and Rogers, S. H. — "Inhibition by metrifonate and dichlorvos of cholinesterases in schistosomes". *Brit. J. Pharmacol.*, 46, 480 (1972).
- 27 Korolkovas, A. — Síntese de Novos Naftilazoderivados de Sulfas com Núcleo Pirimidínico. *Rev. Fac. Farm. Bioquím. São Paulo*, 6, 147 (1968).
- 28 Korolkovas, A. — Síntese de Novos Naftilazoderivados com Atividade Quimioterápica. *Rev. Fac. Farm. Bioquím. São Paulo*, 6, 153 (1968).
- 29 Korolkovas, A. & Ferreira, E. I. — "Latenciação de Quimioterápicos. IV. Síntese de Sais Orgânicos da 1,4-Naftilendiamina". *Rev. Farm. Bioquím. Univ. São Paulo*, 12, 1 (1974).
- 30 Korolkovas, A.; Pellegrino, J.; Romero, J. R. & Gonzalez, E. J. — Latenciação de Naftilazoderivados Esquistossomicidas pela Polimerização. *Rev. Farm. Bioquím. Univ. São Paulo*, 13, 217 (1975).

- ³¹ Korolkovas, A.; Pellegrino, J. & Yang, G. N. — "Síntese e Ensaio Biológico de 1-Metilenamino-4-Naftilazoderivados Poliméricos. *Rev. Farm. Bioquím. Univ. São Paulo*, 13, 227 (1975).
- ³² Korolkovas, A.; Yang, G.-N.; Haraguchi, T. e Itaya, M. — "Latenciación de Quimioterápicos VI. Preparação de Em-bonatos de 1-Amino-4-Naftilazólicos Esquistossomici-das". *Rev. Farm. Bioquím. Univ. São Paulo*, 13, 185 (1975).
- ³³ Collins, R. F.; Cox, V. A.; Davis, M.; Edige, N. D.; Hill, J. Rivett, K. F. & Rust, M. A. — "The antischistosomal and Retinotoxic Effects of Some Nuclear Substituted Aminophenoxyalkanes". *Brit. J. Pharmacol.*, 29, 248 (1969).

- ³⁴ Korolkovas, A. & Barata, M. A. L. — "Latenciación de Quimioterápicos, V. Síntese de Sais Orgânicos do Tris (p-Aminofenil) carbônio. *Rev. Farm. Bioquím. Univ. São Paulo*, 12, 21 (1974).
- ³⁵ Hillier, K. *Drugs. Fut.*, 7, 359 (1980).

Agradecimentos

Ao Professor Titular Dr. Andrejus Korolkovas e à Professora Assistente Elizabeth Igne Ferreira, da Disciplina de Química Farmacêutica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, pela leitura crítica do original.

ARTIGO

A FOTO-OXIDAÇÃO DA BORRACHA DE BUTADIENO

Marco-Aurelio De Paoli

Instituto de Química, Universidade de Estadual de Campinas, Caixa Postal 6154, 13.100, Campinas, SP, Brasil

O Sol irradia no espaço a cada segundo uma quantidade de energia equivalente a $3,82 \times 10^{26}$ Joule¹. Parte desta energia chega às camadas exteriores da atmosfera terrestre e está concentrada na faixa espectral do ultra-violeta (uv) próximo, visível e infravermelho (iv). Na era geológica em que se encontra o nosso planeta a atmosfera filtra uma parte da radiação uv de modo que a luz que atinge a superfície da Terra está na região acima de 300nm, visível e iv. A pequena faixa do uv entre 300 e 370nm é responsável pela degradação fotoquímica dos materiais sintéticos, pois nesta região espectral absorvem os compostos orgânicos insaturados conjugados e os carbonílicos.

A borracha sintética, também chamada de borracha de butadieno(BR), obtida pela polimerização por adição do 1,3-butadieno, utilizada principalmente na indústria de pneus, é um copolímero contendo unidades 1,4-cis, 1,4-trans e 1,2-vinílicas (figura 1). A proporção relativa destas unidades depende do iniciador usado e da temperatura de polimerização. Uma formulação típica para o BR é 36% de 1,4-cis, 56% de 1,4-trans e 8% de 1,2-vinil. Quando vulcanizada na forma de produto final este material apresenta boa estabilidade fotoquímica. No entanto, ainda na forma de matéria-prima não vulcanizada ela está sujeita a processos de degradação, entre eles o fotoquímico. Estes processos de degradação alteram as propriedades físicas da borracha.

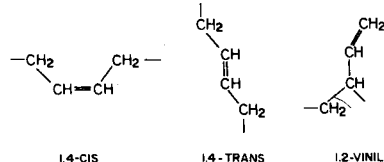


Fig. 1 Unidades repetitivas encontrados na borracha de butadieno.

O polibutadieno é conhecido do começo do século e desde esta época se sabe que ele se degrada quando exposto

à luz. Apesar de se conhecer há muito tempo um grande número de formulações para estabilizar a borracha, a maior parte deste conhecimento é empírico. Para que se possa determinar qual o tipo de estabilizante é o mais indicado para um polímero, é necessário ter uma noção detalhada do processo de degradação.

Somente na década de 60 é que surgiram os primeiros trabalhos científicos sobre o processo de degradação fotoquímica do BR. No mercado existem dezenas de anti-oxidantes/foto-estabilizantes disponíveis para serem usados em elastômeros, inclusive para o BR. A grande maioria destes produtos foi desenvolvida para as condições ambientais dos países do hemisfério norte. Neste caso, se abre uma grande perspectiva de pesquisas neste campo, no que se refere às condições ambientais em climas tropicais. De um modo geral o problema da foto-estabilização de polímeros ainda não está resolvido e este trabalho procura dar uma visão do que está sendo feito nesta área com relação ao polibutadieno.

Polímeros do tipo polidienos, onde está incluído o polibutadieno, são constituídos de cadeias de hidrocarbonetos com uma insaturação a cada quatro átomos de carbono. Este tipo de hidrocarbonetos possui ligações σ e π , e conseqüentemente as transições eletrônicas de menor energia que eles podem sofrer são do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$. Em sistemas insaturados não conjugados estas transições ocorrem na faixa de energias muito abaixo de 300 nm. O BR tem um máximo de absorção em 220 nm e a sua absortividade molar acima de 300 nm é muito baixa. No entanto, este polímero, como outros produzidos em escala industrial, possui impurezas que absorvem luz na região do espectro solar. Estas podem funcionar como iniciadores dos processos de foto-oxidação degradativa do polímero quando este é exposto ao ambiente. A existência destes compostos como impurezas nos polímeros produzidos em