

Estudo *ab initio* da interação de compostos análogos do alcaloide marinho teoneladina C com o grupo heme [Fe(III)PPIX]:

Marília L.A e Costa^a (IC), Clebio S.Nascimento Jr^a (PQ), Gustavo H.R. Viana (PQ)^b, Luciana Guimarães^a (PQ)

^a Laboratório de Química Teórica e Computacional, Universidade Federal de São João del Rei, São João del Rei, MG

^b Laboratório de Síntese Orgânica, Universidade Federal de São João del Rei, Divinópolis, MG
e-mail: lucianaguimaraes@ufsj.edu.br

Palavras-chave: Malaria, alcaloides 3-alkilpiridínicos, DFT, Fe(III)PPIX.

INTRODUÇÃO

A malária é uma doença provocada pelo protozoário do gênero *Plasmodium*, típica das regiões tropicais e subtropicais. A maior parte dos *Plasmodium* é resistente a um ou mais fármacos empregados atualmente. Uma classe de substâncias marinhas que vem chamando a atenção devido às suas potencialidades como antimaláricos são os alcaloides 3-alkilpiridínicos. Nos últimos anos, o grupo de síntese orgânica da UFSJ vem obtendo bons resultados para a síntese e atividade antimalárica de análogos desses alcaloides (figura 1a). Os análogos tem se mostrado ativos nos ensaios *in vitro* realizados contra cepas do *Plasmodium* resistentes à cloroquina. No entanto, alguns compostos mostraram-se muito mais ativos que outros, e não há até então uma explicação racional para tal fato. Neste contexto, o objetivo deste trabalho é realizar uma análise estrutural e energética do processo de interação entre o grupo heme ferriprotoporfirina [Fe(III)PPIX] (figura 1b) e análogos da teoneladina C previamente sintetizados. Desta forma, busca-se auxiliar na compreensão de como a estrutura do ligante afeta a sua atividade antimalárica.

MÉTODOS

Todas as geometrias foram otimizadas no nível DFT/B3LYP utilizando o Gaussian 09. Diferentes multiplicidades de spin foram avaliadas. As Funções de base 6-31G(d,p) foram usadas para os átomos de Fe, N, O e S envolvidos nas ligações fármaco-receptor. Funções de base mínima STO-3G para os grupos CH_n. Cálculos de frequências vibracionais harmônicas asseguram que todas as estruturas encontram-se no mínimo de energia. As propriedades termodinâmicas energia livre de Gibbs (ΔG) e entalpia (ΔH) foram calculadas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

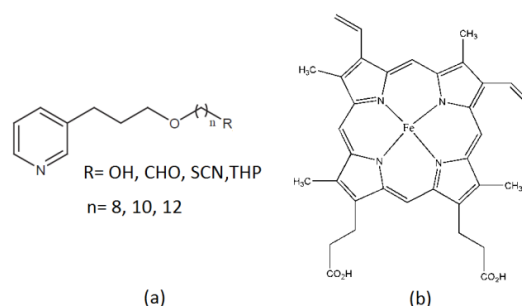


Figura 1. Estrutura geral dos análogos da teoneladina C, com seus respectivos substituintes (b) Estrutura do grupo heme [Fe(III)PPIX]

As estruturas mais estáveis são duplete. A estequiometria da reação foi contemplada de duas formas: (i) Complexos do tipo 1:1 – 1 grupo [Fe(III)PPIX] e 1 análogo; (ii) Complexos do tipo 2:1 – 2 grupos [Fe(III)PPIX] e 1 análogo. Nos complexos 1:1 foram avaliados a interação do ligante via anel piridínico e via substituinte R. Com os valores de ΔG obtidos, pode-se perceber que os resultados envolvendo o processo de complexação 1:1 não são conclusivos, quando comparados aos valores de IC₅₀. No entanto, os primeiros cálculos para complexos (2:1) indicam uma maior variação do ΔG em função da mudança de substituinte e do tamanho da cadeia carbônica.

CONCLUSÕES

A partir de cálculos B3LYP/GEN observou-se que a interação dos análogos estudados com o grupo heme na estequiometria 1:1 não são conclusivos e devem ocorrer na estequiometria 2:1.

AGRADECIMENTOS

FAPEMIG, CNPq, PIBIC/UFSJ e RQ-MG