



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E NATURAIS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA



PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA E BIOTECNOLOGIA

**DETERMINAÇÃO DAS ESTRUTURAS CRISTALINAS E MOLECULARES DE
QUATRO DERIVADOS FENAZÍNICOS UTILIZANDO A DIFRAÇÃO DE RAIOS X**

JANAINA GOMES SOARES

Dissertação apresentada ao
Departamento de Química da
Universidade Federal de Alagoas,
para obtenção do título de Mestre em
química e biotecnologia.

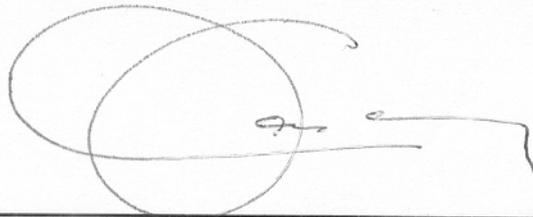
Orientador: Prof. Dr. Carlos Alberto de Simone

MACEIÓ, MAIO DE 2006

Membros da Banca Examinadora da Dissertação de Mestrado de

Janaina Gomes Soares

apresentada ao Instituto de Química e Biotecnologia da Universidade Federal de Alagoas, em 16 de maio de 2006



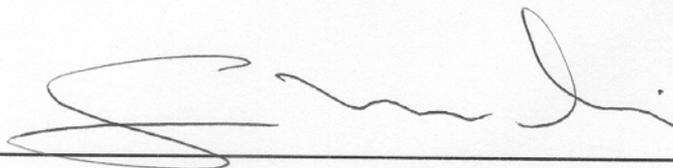
Prof. Dr. Carlos Alberto de Simone – Orientador
(IQB – UFAL)



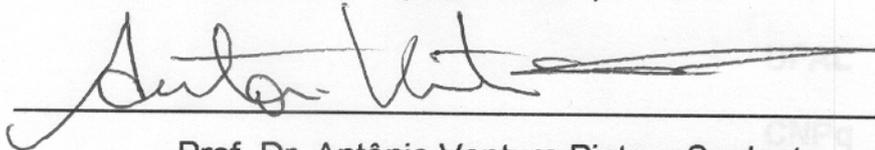
Prof. Dr. Javier Alcides Ellena – Titular
(IF / USP – São Carlos)



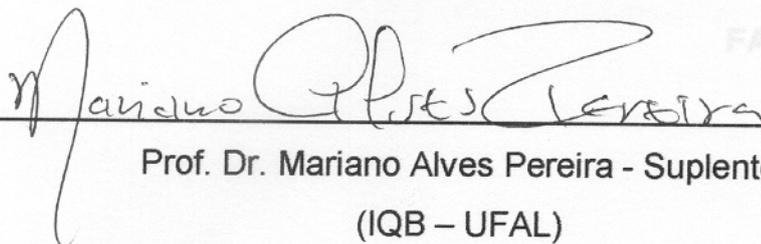
Prof.ª Dr. Valéria Rodrigues dos Santos Malta - Titular
(IQB – UFAL)



Prof. Dr. Sérgio Modesto Vechi - Titular
(IQB – UFAL)



Prof. Dr. Antônio Ventura Pinto - Suplente
(NPPN – UFRJ)



Prof. Dr. Mariano Alves Pereira - Suplente
(IQB – UFAL)

Este trabalho contou com o apoio das seguintes instituições:

UFAL

CNPq

CAPES

FAPEAL

Dedico este trabalho aos meus pais, João Alfredo e Maria Nazaré pelo apoio e incentivo dado durante toda minha vida acadêmica e a meu namorado, Demetrius, pelo companheirismo na realização deste trabalho.

**Ao prof. Dr. Carlos Alberto de Simone,
pela amizade e orientação que foram
fundamentais na realização desta
dissertação.**

Agradecimentos

A **DEUS**, que é o meu guia e meu fortalecimento.

Ao Prof. Dr. Mariano Alves Pereira, pelo seu compartilhamento de conhecimento e sua amizade.

A Prof^a. Dra. Valeria Rodrigues dos santos Malta, pelos seus ensinamentos durante o mestrado e sua amizade.

Ao Prof. Dr. Edson de Souza Bento, pela participação na banca de qualificação.

Ao Prof. Dr. Antônio Ventura Pinto, por ter nos enviado as amostras para realização deste trabalho.

Aos amigos e colegas do Laboratório de Cristalografia do Departamento de Química da UFAL

E a todos os professores e colegas do Departamento de Química da UFAL.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	i
LISTA DE TABELAS	v
RESUMO	vii
Abstract	ix
Objetivo	xi
Capítulo 1 - Introdução	
1.1 – A Importância do Conhecimento Estrutural	03
1.2 – Considerações Gerais sobre as Fenazinas	05
1.3 – Complexos com Metais e Atividade Biológica	06
1.4 – Organometálicos no Tratamento da Malária	06
Capítulo 2 – Considerações Gerais Sobre a Malária	
2.1 - Introdução	09
2.2 – Ciclo Biológico dos Plasmódios Humanos	10
2.3 – Situação da Malária no Mundo e no Brasil	13
2.4 - Tratamento	16
Capítulo 3 – Fundamentações Teóricas	
3.1 – Origem e Propriedades dos Raios X	22
3.2 – Produção dos Raios X	24
3.3 – Detecção dos Raios X	27
3.3.1 – Telas Fluorescentes	28
3.3.2 – Filmes Fotográficos	28
3.3.3 – Contadores Proporcionais	28
3.4 – Conceito de Cristais	29
3.5 – Conceito de Periodicidade e Simetria	31
3.6 – Cella Unitária, Simetria e Retículo de Bravais	35

3.7 – Difração dos Raios X Por Um Cristal	38
3.9 – Os Índices de Miller	39
3.10 – Equação de Bragg	41
3.11 – Equações de Laue	43
3.12 – Fator de Espalhamento Atômico	44
3.13 – Diferença de Fase	47
3.14 – Fator de Estrutura	49
3.15 – Densidade Eletrônica	52
Capítulo 4 – Cristalização e Etapas de Resolução	
4.1 – Obtenção De Monocristais	56
4.1.1 – Método 1: Evaporação Lenta de Solvente	56
4.1.2 – Método 2: Difusão de Vapor	57
4.1.3 – Método 3: Difusão de Líquidos	58
4.2 – Breve Histórico dos Difratometros Automáticos	59
4.3 – Redução dos Dados	63
4.4 – Escala Absoluta e Fatores de Temperatura	65
4.5 – O Problema da Fase	67
Capítulo 5 – Coleta de Dados, Resultados e Discussões	
5.1 – Coleta de Dados	69
5.2 – Resultados e Discussões	71
5.2.1 – Resultados para o Composto Fena	72
5.2.2 – Discussão dos Resultados	79
5.2.3 - Resultados para o Composto Fla	84
5.2.4 – Discussão dos Resultados Fla	93
5.2.5 – Resultados para o Composto Fena-Pd	96
5.2.6 – Discussão dos Resultados Fena Pd	105
5.2.7 - Resultados para o Composto Fena-Br	109
5.2.8 – Discussão dos Resultados Fena - Br	117

Considerações Finais	122
Referências Bibliograficas	124
Anexos:	
Anexo-1: Métodos Diretos	130
Anexo-2: Métodos de Mínimos Quadrados	145

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	a) estrutura plana do núcleo fenazínico; b) simulação da superfície de densidade total de cargas.	05
Figura 2	Mosquito <i>Anopheles darlingi</i>	11
Figura 3	Ciclo biológico dos plasmódios	12
Figura 4	Classificação das áreas de risco para a malária no Brasil	15
Figura 5	Estrutura bidimensional da cloroquina e primaquina	18
Figura 6	Estrutura bidimensional da quinina	18
Figura 7	Estrutura bidimensional da artemisinina	19
Figura 8	Espectro eletromagnético	24
Figura 9	Tubo de raios x	25
Figura 10	Os espectros dos raios X: a) contínuo; b) característico	26
Figura 11	Transições eletrônicas	27
Figura 12	Aspecto interno do cristal de cloreto de sódio	31
Figura 13	Figuras de steno, para cristais de quartzo	31
Figura 14	Diagrama de Laue ou lauegrama	34
Figura 15	Molécula de DNA em um sistema cristalino	35
Figura 16	a) retículo cristalino; b) cela unitária	36
Figura 17	Os quatorze retículos de Bravais	38
Figura 18	a) Interferência construtiva; b) interferência destrutiva	39

Figura 19	Posição de um plano em relação aos três eixos de uma cela unitária	40
Figura 20	Diagrama ilustrando a equação de Bragg	41
Figura 21	Cones de Laue	43
Figura 22	Cones de Laue nas três direções	44
Figura 23	Modelo atômico simplificado e os raios espalhado por um átomo	45
Figura 24	Curvas típicas de fatores de espalhamento atômico	47
Figura 25	Diferença de fase dos raios difratados	48
Figura 26	Resultante de N ondas	50
Figura 27	Técnica de evaporação lenta do solvente	57
Figura 28	Técnica de difusão de vapor	58
Figura 29	Técnica de líquidos	58
Figura 30	Esquema de um goniômetro de quatro círculos	59
Figura 31	Goniômetro de quatro círculos com geometria kappa	60
Figura 32	Esquema de um detector do tipo CCD	61
Figura 33	Representação do CCD	61
Figura 34	Goniômetro de geometria Kappa com detector tipo CCD	62
Figura 35	Difratômetro automático KappaCCD	63
Figura 36	1) Lapachol; 2) β -Lapachona	71
Figura 37	Representação ortep 3 para FENA	74

Figura 38	Projeção paralela dos anéis da molécula FENA	80
Figura 39	Contatos intermoleculares para molécula FENA	81
Figura 40	Empacotamento cristalino da molécula FENA	82
Figura 41	Interações intramoleculares da molécula FENA	83
Figura 42	Projeção estereoscópica da molécula FENA	83
Figura 43	Representação ortep 3 para FLA	85
Figura 44	Interação intramoleculares para molécula FLA	91
Figura 45	Interações de hidrogênio entre as moléculas da FLA no empacotamento cristalino	92
Figura 46	Empacotamento cristalino da FLA projetado ao longo da direção de “b”	93
Figura 47	Estrutura bidimensional da FLA	93
Figura 48	a) lapachol; b) deoxilapachol; c) FLA	94
Figura 49	Projeção da molécula da FLA paralela ao plano dos anéis da cadeia lateral	96
Figura 50	Representação ORTEP 3 para molécula FENA-Pd	98
Figura 51	Vista tridimensional do empacotamento cristalino molecular da FENA-Pd ao longo da direção cristalográfica “a”	98
Figura 52	Estrutura bidimensional da FENA-Pd	105
Figura 53	Interação intermolecular do cloro na molécula FENA-Pd	107
Figura 54	Interação intramolecular na molécula FENA-Pd	107
Figura 55	Projeção da molécula FENA-Pd paralela aos anéis	108
Figura 56	Representação ORTEP 3 da molécula FENA-Br	110

Figura 57	Empacotamento cristalino da molécula FENA-Br	115
Figura 58	Interação de hidrogênio para molécula FENA-Br	116
Figura 59	Estrutura da macrolactona não bromada	118
Figura 60	Projeção paralela da molécula FENA-Br	120

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Uso das drogas no tratamento da malária	20
Tabela 2	Os setes sistemas cristalinos e os seus parâmetros cristalográficos	37
Tabela 3	Principais dados cristalográficos da FENA	75
Tabela 4	Distâncias interatômicas (Å) da FENA	76
Tabela 5	Ângulos interatômicos(em graus) para FENA	77
Tabela 6	Ângulo de torção (em graus) para FENA	78
Tabela 7	Distâncias (Å) e Ângulos (em graus) das interações de hidrogênio para FENA	82
Tabela 8	Principais dados cristalográficos da FLA	86
Tabela 9	Distâncias interatômicas (Å) da FFLA	87
Tabela 10	Ângulos interatômicos(em graus) para FLA	89
Tabela 11	Ângulo de torção (em graus) para FLA	89
Tabela 12	Distâncias (Å) e Ângulos (em graus) das interações de hidrogênio para FLA	92
Tabela 13	Distâncias (Å) das ligações da cadeia lateral para as moléculas do lapachol, deoxilapachol e FLA	94
Tabela 14	Principais dados cristalográficos da FENA-Pd	99
Tabela 15	Distâncias interatômicas (Å) da FENA-Pd	100
Tabela 16	Ângulos interatômicos(em graus) para FENA-Pd	102
Tabela 17	Ângulo de torção (°) para FENA-Pd	103
Tabela 18	Distâncias intermoleculares envolvendo os átomos de paládio com nitrogênio, cloro e carbono de estruturas encontradas no banco de dados CCDC.	106

Tabela 19	Distâncias (Å) e Ângulos (em graus) das interações de hidrogênio para FENA-Pd	109
Tabela 20	Principais dados cristalográficos da FENA-Br	111
Tabela 21	Distâncias interatômicas (Å) da FENA-Br	112
Tabela 22	Ângulos interatômicos(em graus) para FENA-Br	113
Tabela 23	Ângulo de torção (em graus) para FENA-Br	114
Tabela 24	Distâncias (Å) e Ângulos (em graus) das interações de hidrogênio para FENA-Br	116
Tabela 25	Distâncias (Å) e Ângulos das moléculas FENA-Br e da Macrolactona s/Br	119

O presente trabalho objetiva a determinação estrutural de compostos fenazínicos e derivados, que apresentam bioatividade para o tratamento da malária, empregando o método de difração de Raios X.

No capítulo 1 tem-se uma introdução aos produtos de interesse farmacológicos e a importância da resolução estrutural. O capítulo 2 apresenta as características gerais sobre a malária no mundo e no Brasil. O capítulo 3 baseia-se em uma fundamentação teórica sobre a técnica de difração de Raios X, seguido, no capítulo 4, da descrição sobre os métodos de recristalização e as etapas de resolução estrutural por difração de Raios X. Por último, o capítulo 5, traz os resultados e discussões obtidos na resolução dos quatro compostos em estudo.

Os compostos fenazínicos estudados neste trabalho foram: 5,5-Dimetil-5,6-dihydro-7H-4b,13-diazadibenzo[a,de]antracên-8-ona (**FENA**), 4-(3'-metil-but-2'-enil)-benzo[a]-fenazin-3-ona (**FLA**), cloro(dibenzo[a,c]fenazin-1-il-K²,C¹,N¹⁴) piridinopaládio(II) (**FENA-Pd**), 8-bromo-7,7-dimetil-5,10-dioxo-7,8,9,10-tetrahydro-5H-benzo[3,4]oxecino[5,6-b]quinoxalino-16-N-óxido (**FENA-Br**).

Todos os dados das intensidades difratadas foram obtidos num difratômetro automático KappaCCD, utilizando radiação monocromatizada por um cristal de grafite, de comprimento de onda igual a 0,71073 Å (molibdênio).

O composto denominado como **FENA**, cristaliza no sistema monoclinico e pertence ao grupo espacial P2₁/a, com parâmetros de rede, $a = 7,1442(2)$ Å, $b = 12,5463(3)$ Å, $c = 17,1835(4)$ Å, $\beta = 95,5200(10)$ Å, com um volume, $V = 1533,07(7)$ Å³. O cálculo da densidade supondo $Z = 4$ moléculas por cela unitária resultou num valor de 1,242 g.cm⁻³.

O composto denominado como **FLA**, cristaliza no sistema monoclinico e o grupo espacial C2/c, com parâmetros de rede, $a = 21,0180(1)$ Å, $b = 9,1359(3)$ Å, $c = 17,7772(9)$ Å, $\beta = 109,402(2)^\circ$, com um volume, $V = 3219,70(24)$ Å³. O cálculo da

densidade supondo $Z = 8$ moléculas por cela unitária resultou num valor de $1,297 \text{ g.cm}^{-3}$.

O composto denominado como **FENA-Pd** cristaliza no sistema cristalino Monoclínico, pertencente ao grupo espacial $P2_1/a$, com parâmetros de rede $a = 12,0413(4)$, $b = 13,4986(6)$, $c = 12,3869(5) \text{ \AA}$, $\beta = 90^\circ$, $V = 1934,66(12) \text{ \AA}^3$. O cálculo da densidade supondo $Z = 4$ moléculas por cela unitária resultou num valor de $1,72 \text{ g.cm}^{-3}$ para a densidade do cristal.

O composto denominado como **FENA-Br**, cristaliza no sistema ortorrômbico sendo seu grupo espacial $P 2_12_12_1$, com parâmetros de rede $a = 6,25520(10) \text{ \AA}$, $b = 14,6703(3) \text{ \AA}$, $c = 20,506(5) \text{ \AA}$, e densidade calculada de $1,558 \text{ g.cm}^{-3}$, supondo $Z = 4$.

Palavras-chaves: *difração de Raios X, malária, fenazínicos, KappaCCD.*

This work aims the structural determination of phenazines compounds, and derivatives that present bioactivity for the treatment of malaria, using the X-ray diffraction method.

Chapter 1 shows an introduction to pharmacological products and the importance of this structural resolution. Chapter 2 present the general characteristics of malaria in Brazil. Chapter 3 theoretical fundamentals on the of X-ray diffraction technique, followed in chapter 4, by a description of the methods of crystallization and the steps of structural resolution. Finally, chapter 5, brings the discussion and results obtained in the structural resolution of four studed compounds.

The studied phenazines composites were: 5,5-Dimetil-5,6-dihydro-7H-4b,13-diazadibenzo[a,de]antracen-8-ona (**FENA**), 4-(3'-metil-but-2'-enil)-benzo[a]-fenazin-3-ona (**FLA**), cloro(dibenzo[a, c]fenazin-1-il-K2,C1, N14) piridinopaládio(II) (**FENA-Pd**), 8-bromine-7,7-dimethyl-5,10-dioxo-7,8,9,10-tetrahydro-5H-benzo[3,4] oxecino[5,6-b]quinoxaline-16-N-oxidates (**FENA-Br**).

All the data collection had been obtained in on automatic KappaCCD diffractometer using $M_oK\alpha$ monocromatic radiation, of wave length of 0.71073 Å (molybdenum).

The compound called **FENA** crystallize in the monoclinic system and belongs to space group $P2_1/a$, with net parameters $a = 7.1442(2)$ Å, $b = 12.5463(3)$ Å, $c = 17.1835(4)$ Å, $\beta = 95.520(1)$ Å, with a volume, $V = 1533.07(7)$ Å³. The calculation of the density, assuming $Z = 4$ molecules for unit cell, resulted in a value of 1.242 g.cm⁻³.

The compound called **FLA**, crystallize in the monoclinic system and belongs to the space group $C 2/c$, with cell parameters of $a = 21.0180(1)$ Å, $b = 9.1359(3)$ Å, $c = 17.7772(9)$ Å, $\beta = 109.402(2)$, with a volume, $V = 3219.70(24)$ Å³.

³. The calculation of the density, assuming $Z = 8$ molecules for unit cell, resulted in a value of 1.297 g.cm^{-3} .

The compound called **FENA-Pd** crystallize in the Monoclinic system, belongs to the space group $P2_1/a$, with parameters of $a = 12.0413(4)$, $b = 13.4986(6)$, $c = 12.3869(5) \text{ \AA}$, $\beta = 106.074(2)$, $V = 1934.6(1) \text{ \AA}^3$. The calculation of the density, assuming $Z = 4$ molecules for unit cell, resulted in a value of $1.72/\text{g.cm}^{-3}$ for the density of the crystal.

The compound called **FENA-Br**, crystallize in the orthorombic system and belongs to the space group $P 2_1 2_1 2_1$, with cell parameters of $a = 6.2552(1) \text{ \AA}$, $b = 14.6703(3) \text{ \AA}$, $c = 20.5061(5) \text{ \AA}$, calculated density 1.558 g.cm^{-3} , assuming $Z = 4$.

Keywords: *X ray diffraction, phenazines, malaria, KappaCCD.*

Geral

Familiarizar-se com as técnicas de recristalização de substâncias e com a difração de Raios X por monocristais para a determinação de estruturas cristalinas e moleculares.

Específicos

Aplicar as referidas técnicas para as substâncias de interesse: **FENA** [5,5-Dimetil-5,6-dihidro-7H-4b,13-diazadibenzo[a,de]antracen-8-ona], **FLA** [4-(3'-metil-but-2'-enil)-benzo[a]fenazin-3-ona], **FENA-Pd** [cloro(dibenzo[a,c]fenazin-1-il-K2,C1,N14) piridinopaládio (II)] e **FENA-Br** [8-bromo-7,7-dimetil-5,10-dioxi-7,8,9,10-tetrahidrox-5h-benzo[3,4]oxecano[5,6-b]quinoxalino-16-N-óxido] a fim de resolver suas estruturas cristalinas e moleculares com objetivo de:

- Comprovar, sem ambigüidades, as estruturas moleculares acima, com as propostas que nos foram fornecidas, e que foram obtidas através de técnicas espectroscópicas.
- Determinar a conformação tridimensional das referidas moléculas e obter informações relevantes como distâncias e ângulos interatômicos, ângulos de torção e ângulos diedros, que serão de fundamental importância para estudos posteriores de correlação entre atividade farmacológica e estrutura molecular e também da investigação dos seus potenciais como fármacos utilizando técnicas de planejamento de novos fármacos através de métodos de “docking” e outros.
- Caracterizar e estudar o empacotamento cristalino a fim de identificar as possíveis interações de hidrogênio e interações π – “stacking”, podendo com isto verificar como as moléculas são mantidas interligadas no empacotamento cristalino, como é o arranjo formado pelas mesmas, e como estas interações poderão estar influenciando na conformação e nas propriedades das moléculas, como distâncias e ângulos.

CAPÍTULO 1

INTRODUÇÃO

A IMPORTÂNCIA DO CONHECIMENTO ESTRUTURAL

CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE AS FENAZINAS

COMPLEXOS COM METAIS E ATIVIDADE BIOLÓGICA

ORGANOMETÁLICOS NO TRATAMENTO DA MALÁRIA

1 - INTRODUÇÃO

A importância dos produtos naturais na terapêutica é reconhecida desde a antiguidade. O conhecimento de plantas alucinógenas pelos ameríndios que as empregavam em seus rituais, bem como das propriedades afrodisíacas de diversas porções preparadas a partir de distintas espécies vegetais, acompanha o homem há muitos milênios. [**BARREIRO et al, 2001**]

O estudo científico da estrutura química dos constituintes das plantas medicinais abre novos horizontes à quimioterapia. Os compostos naturais extraídos dessas plantas e seus derivados sintéticos constituem novas armas na luta contra as doenças. Dessa forma, podemos chegar a novas moléculas que irão enriquecer o catálogo atual de medicamentos ou, no mínimo, fornecer bases para novas pesquisas químicas e farmacêuticas. Como matéria-prima, as plantas medicinais são fontes importantes de substâncias que, em caso de não possuírem ação biológica, podem ser usadas para a síntese de derivados farmacologicamente ativos. Por serem dotadas de componentes ativos estas plantas são também ideais para a pesquisa farmacêutica. A substituição e a mutação artificial de moléculas naturais têm resultado na obtenção de novos remédios e de produtos farmacêuticos mais específicos. [**MULLER, J.M., 1964**]

Nas últimas décadas as pesquisas relacionadas às áreas de farmacologia vêm crescendo substancialmente, uma vez que a humanidade padece de várias mazelas, provocadas por uma gama muito grande de fatores, como: patógenos, contaminações provocadas pelo homem e mutações genéticas. Estes problemas geram grandes desafios e a ciência acaba sendo movida por essa busca incessante do êxito, sendo a curiosidade e a busca pelo bem estar os combustíveis principais que fomentam o desenvolvimento científico. A pesquisa de fármacos é muito extensa, tendo várias linhas distintas a serem seguidas. Hoje a pesquisa em fármacos é baseada em estudos da funcionalidade de proteínas, buscando seus inibidores, utiliza-se do conhecimento popular para isolar compostos que tenham princípios ativos contra algum mal, extraindo estes princípios ativos de plantas e

animais e ainda explora toda a potencialidade na síntese de compostos com interesse farmacológicos.

A grande parte dos fármacos existentes hoje no mercado, é sintetizada em laboratório. Dentro deste universo quase infinito de fármacos e potenciais fármacos, existem os compostos de coordenação com metais pesados. Estes compostos são largamente utilizados e estudados para fins terapêuticos. Durante todo o processo de “construção” de um fármaco, várias etapas são necessárias. A caracterização de um composto é uma das etapas mais relevantes nesta “engenharia”. No processo de caracterização estrutural dos compostos, a técnica mais utilizada é a difração de raios X e também a que oferece melhores resultados do ponto de vista estrutural. **[MULLER, J.M., 1964]**

1.1 - A IMPORTÂNCIA DO CONHECIMENTO ESTRUTURAL

Os cristalógrafos têm mantido uma intensa colaboração com grupos de pesquisa que estudam compostos extraídos da nossa flora brasileira, mais especificamente com grupos interessados no estudo de compostos organo-sintéticos que buscam modificações estruturais no intuito de tornar as substâncias mais ativas. Como vários dos produtos naturais extraídos da nossa flora, e também os compostos sintetizados a partir destes, apresentam ação farmacológica, o estudo químico-farmacológico torna-se essencial, pois além da estrutura molecular, tornam-se conhecidas às possibilidades de interações intra e intermoleculares, sejam elas por forças eletrostáticas, ou por interações fortes do tipo ligações de hidrogênio, camadas hidrófobas e hidrófilas. O conhecimento das características destas moléculas auxilia à compreensão do mecanismo de ação de fármacos e à identificação das forças que permitem a sua interação a possíveis centros receptores.

Os fatores estéricos, determinados pela estereoquímica, são uns dos fatores que possibilitam a formação de um complexo e, conseqüentemente, o aparecimento da ação medicamentosa. A substituição de um grupo volumoso por

um grupo pequeno e, ou a redistribuição dos grupos constituintes de uma molécula, podem modificar profundamente a estabilidade do complexo fármaco-receptor. Adsorção, solubilidade, pKa, poder oxi-redutor, reatividade química, forma, tamanho e disposição dos grupos funcionais, ressonância, efeitos indutivos, distribuição eletrônica, distância entre átomos ou grupos, planaridade, ligações possíveis com os receptores, são só alguns dos que devem ser observados para o estudo químico-farmacológico do composto.

Decorre daí que as atividades dos fármacos dependem de três fatores estruturais:

- a) - estereoquímica da molécula;
- b) - distância entre átomos ou grupos;
- c) - distribuição e configuração eletrônica.

Dessa forma, o conhecimento preciso e acurado das estruturas moleculares é de importância fundamental no estudo químico-farmacológico. Assim sendo, torna-se fundamental determinar-se não só a conformação molecular, bem como a distribuição eletrônica nos fármacos conhecidos como ativos, visando, através da compreensão de suas atividades, obterem similares que tenham atividades melhores ou iguais as já conhecidas e que apresentem menores efeitos colaterais.

O avanço atual da informática aliado ao desenvolvimento introduzido nas técnicas usadas em Cristalografia, principalmente no tocante à coleta de dados das intensidades e à resolução estrutural, tornou esta ciência indispensável. Uma das etapas primordiais dos trabalhos de determinação das estruturas dos compostos de interesse utilizando a técnica de Difração de raios-X é a obtenção de monocristais adequados pelos químicos experimentais. Assim sendo, ela tem despertado um grande interesse por parte de pesquisadores oriundos de diversas áreas de especialização. Este interesse é justificado devido ao grande volume de informações

que a Cristalografia fornece em relação às estruturas moleculares. [MULLER, J.M., 1964].

1.2 – CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE AS FENAZINAS

As fenazinas são de grande interesse nos estudos de novos antibióticos. Dentre os derivados quinônicos, as fenazinas sintéticas recebem considerável atenção, devido a seu largo espectro de atividades biológicas [EMOTO *et al*, 2000], incluindo ação antimalárica [MAKGATHO *et al*, 2000] com verificação de atividade contra hepatite C e tripanosômica. [WANG *et al*, 2000]

As benzo[a]fenazinas são agentes eficientes na intercalação com DNA [REWCASTLE *et al*, 1987]. Também são descritas como inibidoras da topoisomerase I e II. [WANG *et al*, 2002]

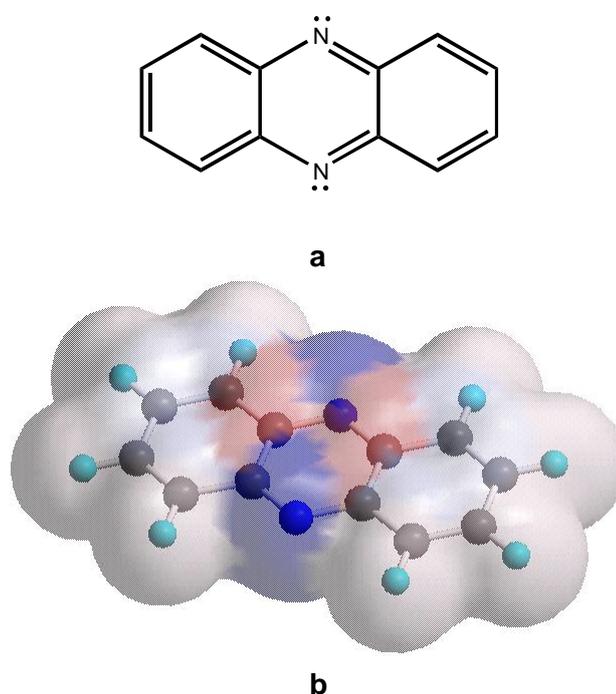


Figura 1 – (a) Estrutura planar do núcleo fenazínico (FENAZINA),
(b) Mapa da superfície de densidade total de carga
[Mapa CS Chem3D Ultra, CambridgeSoft.Com]

1.3 – COMPLEXOS COM METAIS E ATIVIDADE BIOLÓGICA

Os complexos metálicos utilizados na química inorgânica têm papel crucial em processos biológicos e biomédicos. Sabe-se mais que muitos compostos orgânicos usados em tratamento médicos são ativados ou biotransformados por metaloenzimas. **[MANN, 1997]**

A química inorgânica medicinal teve origem com Paul Ehlich, com o uso de complexos metálicos na preparação de drogas para o tratamento da sífilis. A pesquisa sistemática do uso desses compostos teve início após a descoberta da cisplatina (utilizada no tratamento do câncer), pelo físico Bernett Rosemberg em 1965 **[BERALDO, 2004]**. A partir de então, drogas contendo metal (metalodrogas) foram, e vêm sendo, desenvolvidas numa variedade de áreas terapêuticas, inclusive no tratamento de doenças parasitárias. **[NAVARRO *et al*, 1997]**

A coordenação com metais pode alterar substancialmente a atividade biológica de compostos orgânicos, por modificação de sua estereoquímica, bem como, de propriedades químicas. **[VISNJEVAC *et al*, 2002]**

Cabe salientar, que os principais campos de atuação da química inorgânica medicinal não estão apenas na síntese de metalofármacos, mas também no estudo dos processos fisiológicos, em que a presença de íons metálicos é de extrema importância bioinorgânicas. **[GUO *et al*, 1999]**

1.4 – ORGANOMETÁLICOS NO TRATAMENTO DA MALÁRIA

O emprego de compostos organometálicos como fármacos destaca-se nos últimos anos em química medicinal. A característica típica desses compostos é a presença de uma ligação covalente metal-carbono (M–C). **[DAGANI, 2002]**

Vários são os trabalhos envolvendo complexos organometálicos e malária. Há exemplos de drogas, como a cloroquina que é usada no combate à

malária, cujo agente etiológico é o *P. falciparum*. Porém, assim como as demais drogas usadas para esse tratamento, o parasita adquiriu resistência às mesmas, havendo necessidade, portanto, do desenvolvimento de novos agentes antimaláricos. Como o parasita necessita de ferro para o desenvolvimento de suas células sanguíneas, Brocard e colaboradores adotaram a seguinte estratégia: combinar a cloroquina com ferro, empregando um grupamento ferrocenila na mesma molécula, produzindo um híbrido denominado ferroquina que apresenta alta difusibilidade e, em consequência, maior potencial antimalárico do que o seu predecessor cloroquina. [DELHAES *et al*, 2001]

Derivados de rutênio [SANCHEZ *et al*, 1996] e de ouro [NAVARRO *et al*, 1997] da cloroquina foram sintetizados, sendo esse último testado *in vitro*, juntamente com o difosfato de cloroquina, frente ao crescimento de duas cepas de *P. falciparum* resistentes à cloroquina, tendo este último uma resposta mas eficaz no tratamento da malária. [NAVARRO *et al*, 1997]

Um grupo de substâncias investigadas por suas características antimaláricas refere-se às hidroxinaftoquinonas, principalmente aquelas hidroxiladas, que demonstraram ter maior atividade. Foram sintetizados complexos metálicos desses ligantes e ambos foram submetidos a testes contra o *P. falciparum*, obtendo-se melhores resultados antiparasitários para o complexo. [GOKHALE *et al*, 2003]

No próximo capítulo serão relatadas as considerações gerais sobre a malária, já que as moléculas estudadas neste trabalho estão em fase de teste contra a malária pelo núcleo de produtos naturais da UFRJ.