

# COMPLEXOS DE FERRO (II) BASEADOS NOS LIGANTES ÁCIDO HIDROXÂMICO ISONICOTINÓICO, NICOTINÓICO E PIRAZINÓICO COMO ESTRATÉGIA DE LIBERAÇÃO DE HNO E DE AGENTES ANTI-TUBERCULOSE

XXXVIII Encontro de Iniciação Científica

Joao Marcos Gama Cruz da Silva, Ednilton Muniz Carvalho, Tercio de Freitas Paulo, Eduardo Henrique Silva Sousa, Vania Bernardes-Génisson, Luiz Gonzaga de Franca Lopes

A tuberculose é um problema que ainda hoje chama a atenção da comunidade científica. A isoniazida (INH), um pró-fármaco usado no tratamento da tuberculose, precisa de uma reação enzimática via KatG, para se tornar ativa. A pirazinamida (PZA) também é um pró-fármaco usado no tratamento da tuberculose. A PZA é convertida através da enzima pirazinamidase (PncA) em ácido pirazinóico (POA), a forma ativa da droga. No entanto, atualmente, as mutações nessas enzimas têm levado à ineficácia da INH e PZA. Uma nova rota alternativa para a ativação da INH e PZA com base na oxidação mediada por complexo de ferro e H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, foi proposta como uma abordagem para superar a resistência. Recentemente um novo medicamento antitubercular chamado Delamanid foi aprovado. Acredita-se que sua atividade desse fármaco esteja relacionada à liberação de HNO. Assim, moléculas híbridas de INH e PZA com “HNO” foram desenvolvidas através da introdução da fração de ácido hidroxâmico, na estrutura da INH e PZA, em seguidas foram associadas a um sistema metálico Fe(II). Três ligantes orgânicos (ácido hidroxâmico isonicotinóico, nicotinóico e pirazinóico) foram sintetizados e coordenados ao sistema [Fe(CN)<sub>5</sub>(NH<sub>3</sub>)]<sup>3-</sup>. As moléculas foram caracterizadas por UV-vis, IR, <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C-RMN e Raman), análise elementar, voltametria cíclica e cálculos DFT. Os resultados da caracterização indicaram a coordenação do ligante ao centro metálico (por exemplo, para o complexo com o derivado isonicotinóico, alterações nos deslocamentos químicos dos hidrogênios próximos ao nitrogênio piridínico, antes e depois da coordenação foram observadas: ((400 MHz, D<sub>2</sub>O δ (ppm) 9,37 (s, 1H) e 9,09 (d, 3,3 Hz, 1H), para o complexo e δ 9,02 (t, J = 1,2 Hz, 1H) e 8,71 (dd, J = 2,6, 1,1 Hz, 1H) para o ligante livre). Os resultados da reatividade na presença de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> foram obtidos via EPR, <sup>1</sup>H-RMN e UV-vis e mostraram fortes evidências de que esses complexos foram de fato ativados gerando os ácidos correspondentes como produtos finais e HNO.

Palavras-chave: ANTI-TUBERCULOSE. HNO. ISONIAZIDA. PIRAZINAMIDA.