

ESTUDO COMPUTACIONAL DE DERIVADOS DE CHALCONAS COM ATIVIDADES CONTRA *Leishmania donovani*

Tainara G. Coelho¹; Marcos D. G. Pizon¹; Ana T. M. Lopes¹; Antonio F. de Figueiredo²; Heriberto Rodrigues Bitencourt³; José Ciríaco-Pinheiro¹

¹Laboratório de Química Teórica e Computacional, UFPA, Belém, Pará ²Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia, Castanhal, Pará ³Laboratório de Síntese Orgânica, UFPA, Belém, Pará

Palavras-Chave: Estudo de Chalconas; Estudo Computacional de Chalconas; *Leishmania donovani*

Introdução

As leishmanioses são um grupo de doenças causadas por parasitas protozoários de mais de 20 espécies de *Leishmania*. Esses parasitas são transmitidos aos humanos pela picada de uma fêmea infectada de flebotomíneo. Existem três formas principais da doença: leishmaniose cutânea (LC), leishmaniose visceral (LV), também conhecida como calazar, e leishmaniose mucocutânea (LMC). A LC é a forma mais comum, a LV é a forma mais grave e a LMC é a forma mais incapacitante da doença. Na atualidade, mais de 1 bilhão de pessoas vivem em áreas endêmicas de leishmaniose e correm risco de infecção. Ademais, estima-se que 30.000 novos casos de LV e mais de 1 milhão de novos casos de LC ocorram anualmente [1].

A LC geralmente produz úlceras nas partes expostas do corpo, como rosto, braços e pernas, que invariavelmente deixam cicatrizes permanente com estigmatização, especialmente, para mulheres e meninas [2]. Por sua vez, a LV é caracterizada por crises irregulares de febre, perda substancial de peso, inchaço do baço e do fígado e anemia grave. Se não tratada adequadamente, a taxa de mortalidade decorrente dessa doença pode chegar a 100% em 2 anos; tornando-a a doença parasitária mais mortal do mundo, depois da malária [2]. A LMC produz lesões que podem destruir parcial ou totalmente as membranas mucosas das cavidades do nariz, boca, garganta e tecidos circundantes, deixando sequelas incapacitantes que levam à exclusão social [2].

O tratamento antileishmania depende da espécie causadora e da condição do paciente. Independentemente da espécie de *Leishmania* causadora, o tratamento não pode fornecer uma cura estéril; o parasita permanece no corpo humano e pode ocorrer recaída quando há imunossupressão [3]. Na atualidade, a literatura reporta o tratamento de leishmaniose baseado em um número de fármacos: antimoniais pentavalentes, anfotericina B desoxicolato e sua formulação lipossomal, miltefosina, paromomicina e pentamidina [4,5,6]. Entretanto, nenhuma dessas drogas mostra-se promissora como alternativa de tratamento ideal, devido a rotina de administração (parenteral), alta taxa de fracasso clínico, efeitos colaterais e elevado custo. Desse modo, a identificação de um efetivo agente leishmanicida para administração oral, coloca-se como um desafio de grande significado na busca da redução da mortalidade devido a leishmaniose [5,6]. A literatura tem reportado derivados de chalconas com atividades leishmanicidas [6-8].

Na atualidade, observa-se um extraordinário incremento do poder computacional e a notável sofisticação das técnicas de computação em química. A implementação de algoritmos mais eficientes, um maior número de propriedades estudadas, a qualidade dos resultados e a popularização dos programas tem tornado os cálculos computacionais uma ferramenta essencial no estudo de átomos e moléculas. Este manuscrito reporta a relação estrutura-atividade de chalconas com atividades contra *L. donovani* [9] investigada através das aproximações da química quântica: potencial eletrostático molecular (*Molecular Electrostatic Potential, MEP*) e orbitais moleculares (*Molecular Orbitals, MOs*).

Material e Métodos

A Tabela 1 mostra os derivados de chalconas (22) estudados [9]. A estrutura cristalográfica da 4-Dimetilamino-H-chalcona [10], contendo a numeração dos átomos e a identificação dos anéis A e B (Figura 1a), que foi completamente otimizada com o método B3LYP/6-31G** [11, 12], é mostrada na Figura 1a. A conformação molecular mais estável resultante da otimização foi usada na construção das estruturas-3D dos derivados investigados [9], sendo estas também completamente otimizadas [11,12]. A Figura 1b mostra a estrutura-2D básica, com as posições dos substituintes, usada na construção das dos derivados de chalconas com atividade contra *L. donovani* [9].

Tabela 1 Derivados de chalconas com atividades contra *L. donovani*

Derivados	Anel A			Anel B			ED ₅₀ (μM) ^{a, b}
	R1	R2	R3	X	Y	Z	
1	H	H	OH	H	2-piridinil	H	1,48
2	H	OH	H	H	2-piridinil	H	1,57
3	H	H	OH	H	H	F	2,6
4	H	H	OH	H	H	Quinolenil	4,18
5	H	H	OH	H	H	CF ₃	4,18
6	H	H	OH	H	CH ₃	H	4,19
7	H	H	OH	Cl	H	Cl	4,39
8	H	H	OH	H	H	CH ₃	4,4
9	H	H	OH	H	H	H	4,41
10	H	OH	H	H	H	Cl	6,82
11	H	H	OCH ₃	H	H	C≡N	6,91
12	H	H	OCH ₃	H	H	OCH ₃	13,13
13	H	OH	H	H	H	OCH ₃	13,16
14	OCH ₃	H	OCH ₃	F	H	F	13,16
15	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	13,19
16	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	Cl	H	Cl	13,34
17	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H	4-CH ₃	14,15
18	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H	4-fenil	21,52
19	OCH ₃	H	OCH ₃	H	H	Br	23,38
20	H	H	OC ₂ H ₅	OCH ₃	H	OCH ₃	24,17
21	H	H	OC ₂ H ₅	H	H	OCH ₃	29,37
22	H	H	OC ₂ H ₅	H	H	N(CH ₃) ₂	29,93

^aDerivados mais ativas, ED₅₀ ≤ 6,82 μM. ^bDerivados menos ativas, ED₅₀ > 6,82 μM.

Fisicamente, o potencial eletrostático significa a descrição do entorno de uma molécula, e com isso, buscam-se as principais características-chave que determinam a ocorrência ou não do reconhecimento de uma molécula por outra. Além disso, esta aproximação da química quântica tem se mostrado um meio eficaz de analisar e elucidar processos de reconhecimento molecular [13,14].

Os cálculos do potencial eletrostático foram computados a partir da densidade eletrônica, com os mapas de MEP exibidos com a ajuda do programa Molekel [15].

Os orbitais moleculares, em processos que envolvam a interação de pequenas moléculas com alvos biológicos, frequentemente contribuem para as atividades biológicas dessas moléculas por meio de reações com transferência de carga; sendo, portanto, relevante qualificá-los com uma das propriedades importantes no mecanismo de ação dessas moléculas. Para os derivados, os orbitais moleculares foram obtidos na aproximação LCAO-MO [16-18] e também exibidos com o programa Molekel [15].

Os cálculos moleculares foram feitos com o program Gaussian 98 [19] em máquina com ambiente *Opensure Linux 11.0 64-bits*, processadore *AMD PHENOM 955X4 2.2 GHZ, 4GB de RUN*. As estruturas-2D dos derivados foram desenhadas e suas respectivas estruturas moleculares-3D construídas com os programas ChemDraw Ultra 12.2.0 [20] e HyperChem 8.0.6 [21], respectivamente, em ambiente Windows.

Resultados e Discussão

Preliminarmente, são apresentados e discutidos os resultados para os derivados de chalconas com atividades contra *L. donovani*.

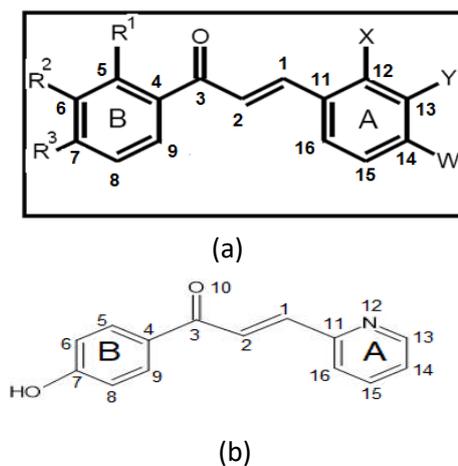


Figura 1. Estrutura-2D da 4'-Hidroxi-H-chalcona (a) e estrutura-2D básica (b), com a posição dos substituintes, usada na construção dos derivados das chalconas com atividades contra *L. donovani*

A Figura 2 mostra as Estrutura-2D, os Mapas de MEP (kcal/mol) e os HOMO dos derivados de chalconas **1** (mais ativo) e **22** (menos ativo) com atividades contra *L. donovani*. De acordo com essa figura, o derivado **1** apresenta uma região de MEP negativo no intervalo de valores -110,4 (cor: vermelho) a inferior que +48,32 kcal/mol (cores: amarelo e verde). Nesse derivado, a densidade eletrônica encontra-se distribuída significativamente em toda a molécula. Entretanto, como pode ser visto, verifica-se uma maior concentração dessa densidade eletrônicas nos átomos O da OH- do substituinte na posição C7 do anel A, O10 do substituinte na posição C3 e N12 do anel B. Com o derivado, portanto, apresentando maior possibilidade de sofrer um ataque eletrofílico por uma molécula biológica nessa região. Ademais, o derivado também uma região de valores de MEP positivo que vai de +48,32 a +207,1 kcal/mol. O comportamento apresentado pelo derivado **1** é similar ao dos demais derivados mais ativos da Tabela 1, ou seja, todos apresentam densidade eletrônica distribuída significativamente na totalidade da extensão da

estrutura molecular, com maior concentração em alguns átomos, podendo essa ser uma característica-chave para a atividade leishmanicida desses derivados.

O derivado **22** (menos ativo) com atividade contra *L. donovani* possui valores de MEP negativos entre -74,92 (cor: vermelho) e aproximadamente menor que +25,10 kcal/mol (core: verde). Nesse derivado, a densidade eletrônica apresenta-se concentrada praticamente em regiões com valores de MEP mais negativos, átomos de O do substituinte na posição C7 do anel A, O10 do substituinte na posição C3 e N do substituinte na posição C14. Como pode ser visto, esse derivado apresenta menor possibilidade de ataque eletrofílico por um receptor biológico, quando comparado ao derivado 1. Esse comportamento é similar a todos os demais derivados menos ativos da Tabela 1.

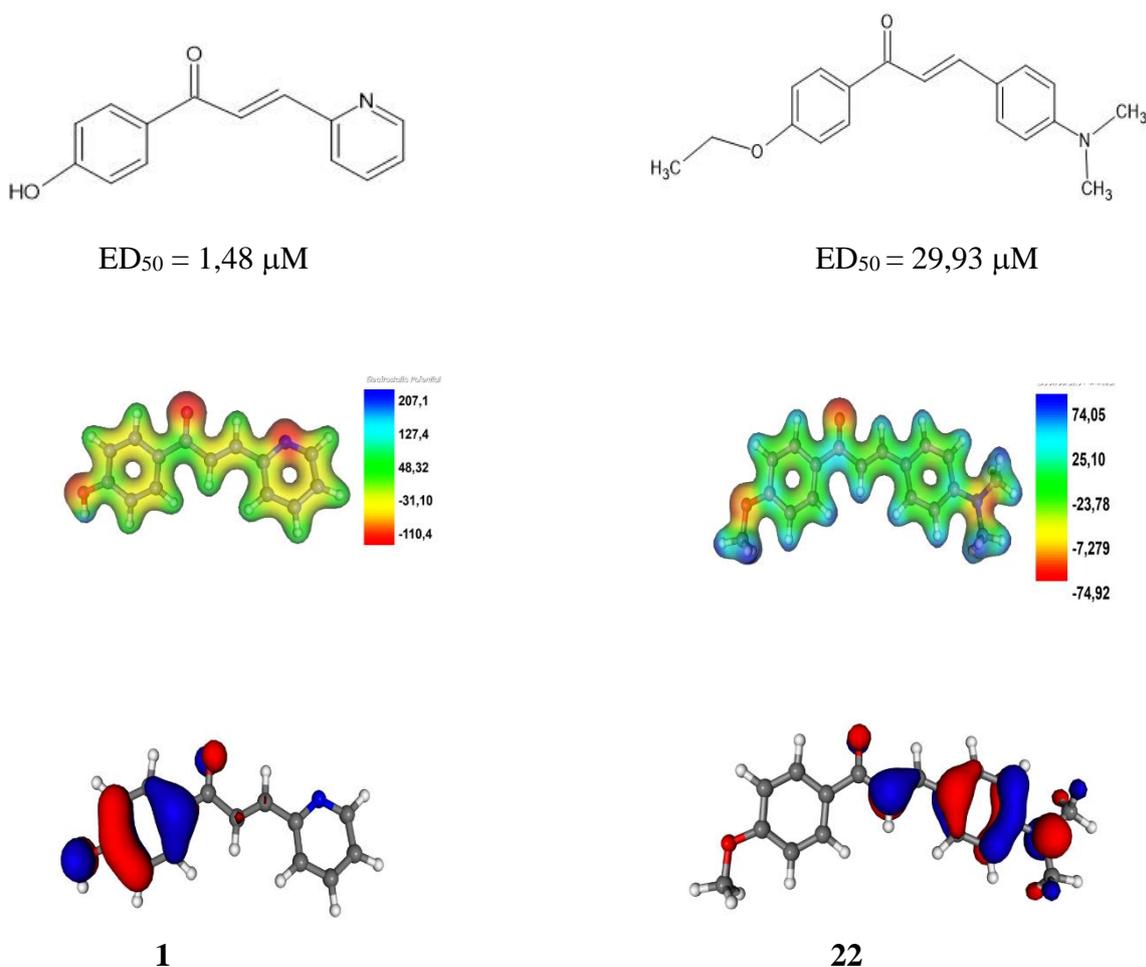


Figura 2 Estrutura-2D, Mapas de MEP (kcal/mol) e orbitais HOMO dos derivados de chalconas **1** (mais ativo) e **22** (menos ativo) contra *L. donovani*

A literatura tem reportado o orbital HOMO de derivados de chalconas como relevante para a atividade leishmanicida dessa classe de compostos [22]. Por essa razão, os orbitais HOMO dos vinte e dois (**22**) derivados com atividades contra *L. donovani* foram investigados, e na Figura 2 são mostrados os posicionamento desses orbitais nos derivados **1** e **22**, respectivamente. No derivado **1** (mais ativo), como pode ser visto, os orbital HOMO encontra-se posicionado nos átomos O de OH- do substituinte na posição C7 do anel A, C5-C4-C4 e C6-C7-C8 do anel A, e O10 do substituinte na posição C3. Enquanto no derivado **2** (menos ativo) esse orbital, posiciona-se principalmente sobre os átomos O10 do substituinte na posição C3, -C1=C2-, C12-C11-C16 e C13-C14-C15 do anel B, e N do substituinte na posição C14. O posicionamento do orbital HOMO mostrou-se, em geral, similar a todos os derivados mais ativos; esse comportamento pode ser um indicativo da importância desse orbital para as atividades dessas chalconas contra *L.*

donovani. Em adição, é possível que o posicionamento do orbital HOMO nos referidos derivados favoreça a interação entre eles e um receptor biológico e melhore consideravelmente as atividades leishmanicidas desses compostos.

Conclusões

Para os vinte e dois (22) derivados de chalconas com atividades contra *L. donovani*, de acordo com os resultados obtidos preliminarmente, podemos inferir que:

- todos os derivados mais ativos apresentam densidade eletrônica distribuída significativamente na totalidade da extensão da estrutura molecular, com maior concentração em alguns átomos, podendo essa ser uma característica-chave para a atividade leishmanicida desses derivados.
- é possível que o posicionamento do orbital HOMO nos derivados mais ativos favoreça a interação entre eles e um receptor biológico e melhore consideravelmente as atividades leishmanicidas desses compostos.

Agradecimentos

À Universidade Federal do Pará (UFPA), ao “Swiss Center for Scientific Computing” pelo Suporte Financeiro, e pela disponibilidade do Programa “Molekel”, respectivamente. Ao Laboratório de Química Teórica e Computacional-UFPA pelo Suporte Computacional.

Referências

- [1] World Health Organization (WHO). Leishmaniasis. https://www.who.int/health-topics/leishmaniasisida_1. Acessado em 10 de setembro de 2024.
- [2] World Health Organization (WHO). Leishmaniasis. https://www.who.int/health-topics/leishmaniasisida_2. Acessado em 10 de setembro de 2024.
- [3] World Health Organization (WHO). Leishmaniasis. https://www.who.int/health-topics/leishmaniasisida_3. Acessado em 10 de setembro de 2024.
- [4] Mann, S.; Frasca, K.; Scherrer, S.; Henao-Martínez, A. F.; Newman, S.; Ramanan, P.; Suarez, J. A.; A Review of Leishmaniasis: Current Knowledge and Future Directions. *Current Tropical Medicine Reports*, 8, 121–132, 2021.
- [5] Sundar, S.; Chakravarty, J.; Meena, L. P. Leishmaniasis: treatment, drug resistance and emerging therapies. **Expert Opinion on Orphan Drugs** 7, 1–10, 2018.
- [6] Borges, E. N.; Alonso, L.; Silveira, M. B.; Balbinot, R. B.; Nakamura, C. V.; da Rocha, A. L. B.; Lima Arruda, E. L.; dos Santos, G. F.; Vaz, B. G.; Gomides, C. D.; Lião, L. M.; Menegatti, R.; Alonso, A. Antileishmanial activities of three chalcone derivatives and their association with plasma membrane rigidity as assessed by EPR spectroscopy. **Journal of Molecular Structure**, 1292, 136123, 2023.
- [7] de Mello, M. V. P.; deAbraham-Vieira, B. A.; Domingos, T. F. S.; de Jesus, J. B.; de Sousa, A. C. C.; Rodrigues, C. R.; de Souza, A. M. T. A comprehensive review of chalcone derivatives as antileishmanial agentes. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 150, 920-929, 2018.
- [8] Tajuddeen, N.; Isah, M. B.; Suleiman, M. A.; van Heerden, F. R.; Ibrahi, M. A. The chemotherapeutic potential of chalcones against leishmaniasis: a review. **International Journal of Antimicrobial Agents**, 15, 311-318, 2018.
- [9] Liu, M.; Wilairat, P.; Croft, S. L.; Tand, A. L.-C.; Goa, M.-L. Structure–Activity Relationships of Antileishmanial and Antimalarial Chalcones. **Bioorganic & Medicinal Chemistry** 11, 2729–2738, 2003.

- [10] Gularyan, S. K.; Dobretsov, G. E.; Polyak, B. M.; Svetlichny, V. Y.; Zhukhlistova, N. E.; Krasovitskii, B. M.; Kormilova, L. I.; Zavodnik V. E. 4-Dimethylaminochalcone as a fluorescent probe: quantum chemical calculations of its interaction with the environment. **Russian Chemical Bulletin**, 55, 1737—1742, 2006
- [11] Becke, A. D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. **Journal of Chemical Physics**, 98, 5648-5652, 1993.
- [12] Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. **Physical Review B**, 37, 785-789, 1988.
- [13] Politzer, P.; Truhlar, G., Eds, Chemical Applications of Atomic and Molecular Electrostatic Potentials. Plenum Press: New York, 1981.
- [14] Pizon, M. D. G.; Farias, M. S.; Figueiredo, A. F.; Gil, F. S.; Pinheiro, A. C. B.; Pinheiro, A. L. R.; Santos, M. A. B.; Pinheiro, J. C. Relevance of the 1,2,4-trioxane ring in the leishmanicidal activity of artemisinin and derivatives: a computational study. **African Journal of Chemical Education**, 14, 141-158, 2024.
- [15] Flukiger, P.; Luthi, H. P.; Portmann, S.; Weber, J. Molekel. Swiss Center for Scientific Computing: Mano, Switzerland, 2000-2001.
- [16] Roothaan, C. C. J. New developments in molecular orbital theory. **Reviews of Modern Physics**, 23, 69-89, 1951.
- [17] Dewar, M. J. S.; Kelemen, J. LCAO MO Theory Illustrated by Its Application to H₂. **Journal of Chemical Education**, 48, 499-501, 1971.
- [18] Blinder, S. M. Basic Concepts of Self-Consistent-Field Theory. **American Journal of Physics**, 33, 431-443, 1965.
- [19] Frisch, A.; Frisch, M. J. Gaussian 98 User 'S Reference, revision A.7. Gaussian, Inc, 1998.
- [20] HyperChem Release 8.06. *Molecular Modeling for Windows*. Gainesvill: Hyperchem, Inc, 2008.
- [21] ChemDraw 12.2. CambridgeSoft Corporation. Cambridge, MA 02140, USA.
- [22] Lobato, J. R. B. Planejamento e Modelagem de Chalconas com Atividade Leishmanicida. **Tese de Doutorado**, Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal do Pará, Belém, 2015.