



ESTUDO TEÓRICO DO EFEITO DE HALETOS SUBSTITUINTES NA ESTRUTURA ELETRÔNICA E PROPRIEDADES ESPECTROSCÓPICAS DAS FORMAS TAUTOMÉRICAS DO FAVIPIRAVIR

Congresso Online Nacional de Ciências Farmacêuticas, 2ª edição, de 01/06/2021 a 04/06/2021
ISBN dos Anais: 978-65-89908-34-0

POLISEL; Daniel Angelo Polisel¹, CASTRO; Alexandre Alves de², ASSIS; Letícia Cristina³, PORTA; Felipe de Almeida La⁴, RAMALHO; Teodorico de Castro⁵

RESUMO

Grandes esforços vêm sendo empregados na pesquisa de tratamentos para a infecção pelo novo coronavírus - SARS-CoV-2 - responsável por causar a doença conhecida como COVID-19. Pesquisas recentes apontaram como uma estratégia viável de tratamento a inibição de duas proteínas do vírus SARS-CoV-2, a principal protease, abreviada como Mpro, e a RNA polimerase, abreviada como RdRp. Ambas as enzimas têm um papel importante no ciclo de vida e replicação do vírus. Com isso, elas vêm sendo objeto de estudo, como alvo de diversos antivirais aprovados mundialmente, como por exemplo, o favipiravir. O favipiravir é um composto análogo à guanina, apresentando eficiência satisfatória contra vários vírus de RNA polimerase, como Ebola, febre amarela e Chikungunya. Devido à alta mobilidade de prótons na estrutura dos compostos de favipiravir, a interpretação das propriedades espectroscópicas de suas formas nativas e tautoméricas são bem complexas. Com isso em mente, este trabalho tem como objetivo elucidar o efeito de diferentes haletos (fluoreto, cloreto e brometo) na estrutura eletrônica e propriedades espectroscópicas dos compostos de favipiravir, sob uma perspectiva teórica, através do uso de ferramentas de modelagem computacional. Todos os cálculos quanto-mecânicos foram realizados através do pacote Gaussian 09, utilizando como nível de teoria o DFT (Teoria do Funcional de Densidade), com o método B3LYP/6-31+G(d,p). Os cálculos de otimização das estruturas mostraram que a variação dos haletos na estrutura do favipiravir não causou grandes mudanças estruturais, apenas variando os comprimentos de ligação, tais como entre os haletos e o átomo de carbono, aumentando o comprimento de ligação conforme maior o raio atômico do haleto; e entre o oxigênio e carbono que sofre o processo de tautomerização, apresentando comprimento maior que o esperado. Essas variações acarretaram também em diferenças no momento dipolo conforme o fluoreto foi substituído, podendo indicar uma maior reatividade das formas tautoméricas em relação às formas nativas. Espectros de IR e Raman, mostraram nas conformações tautoméricas vibrações importantes, como picos em 1489/cm e 3754/cm associados respectivamente a estiramentos C-O e O-H do grupo OH da molécula ligada ao fluoreto. Juntamente com isso, o espectro de emissão UV-Vis mostrou que as formas nativas apresentam deslocamentos de Stokes maiores, sendo indício de um mecanismo de transferência de próton de estado excitado intramolecular, mecanismo pelo qual pode ocorrer a tautomerização. Até o momento, foi possível

¹ Pós graduando em Agroquímica pela UFLA, dpolisel@yahoo.com.br

² Pós graduando em Agroquímica pela UFLA, alexandre.a.castro@hotmail.com

³ Pesquisadora EMBRAPA-CAFÉ (Grant 234/2019) na UFLA, leticiaassisquimica@hotmail.com

⁴ Professor de Química na UTFPR, felipe_laporta@yahoo.com.br

⁵ Professor de Química na UFLA, teo@ufla.br

concluir que algumas propriedades eletrônicas e espectroscópicas desses compostos de favipiravir foram estudadas e corroboram com dados experimentais encontrados na literatura, sendo possível distinguir essas propriedades de ambas as formas tautoméricas. Os dados encontrados apontam que todos os haletos de favipiravir estudados nesse trabalho tem potencial para inibir a atividade de ambas as proteínas citadas do SARS-CoV-2, sendo possíveis candidatos para o tratamento da COVID-19. Futuros estudos, tanto *in silico* quanto experimentais, são necessários para avaliar melhor o potencial desses compostos e colaborar para o desenvolvimento de novos tratamentos baseados em uso de fármacos combinados.

PALAVRAS-CHAVE: Computacional, COVID-19, Favipiravir, SARS-CoV-2, Tautomerismo

¹ Pós graduando em Agroquímica pela UFLA, dpolisel@yahoo.com.br

² Pós graduando em Agroquímica pela UFLA, alexandre.a.castro@hotmail.com

³ Pesquisadora EMBRAPA-CAFÉ (Grant 234/2019) na UFLA, leticiaassisquimica@hotmail.com

⁴ Professor de Química na UTFPR, felipe_laporta@yahoo.com.br

⁵ Professor de Química na UFLA, teo@ufla.br