

AGRADECIMENTO

As autoras agradecem à Profa. Dra. Sonia Maria Barros de Oliveira, dos Institutos de Geociências da UNICAMP e USP, pela leitura do manuscrito e valiosas sugestões.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Wilson, A.F.; *Austr. J. Earth Sci.* (1984), 31, 303.
- 2 Sumário Mineral, Depto. Nacional de Produção Mineral, 1987.
- 3 Krauskopf, K.B.; *Econ. Geol.* (1951), 46, 858.
- 4 Cloke, P.L.; Kelly, W.; *Econ. Geol.* (1964), 59, 259.
- 5 Lakin, H.W.; Curtin, G.C.; Hubert, A.E.; *U.S. Geol. Survey Bull.* (1974), 1330, 80 pp.
- 6 Webster, J.G.; *Geochim. Cosmochim. Acta* (1986), 50, 1837.
- 7 Mann, A.W.; *Econ. Geol.* (1984), 79, 38.
- 8 Listova, L.P.; Vainshtein, A.Z.; Ryabinina, A.A.; *Chem. Abs.* (1966), 68, 88967.
- 9 Baker, W.E.; *Geochim. Cosmochim. Acta* (1978), 42, 645.
- 10 Ong, H.L.; Swanson, V.E.; *Colorado School of Mines Quarterly* (1969), 64, 395.
- 11 Goleva, G.A.; Krivenkov, V.A.; Gutz, Z.G.; *Geochem. Int.* (1970), 7, 518.
- 12 Goni, J.; Guillemain, C.; Garcia, C.; *Mineralium Deposita* (1967), 1, 259.
- 13 Boyle, R.W.; *Geol. Survey of Canada Bull.* (1979), 80, 584 pp.
- 14 Jean, G.E.; Bancroft, G.M.; *Geochem. Cosmochem. Acta* (1985), 49, 979.

DIVULGAÇÃO

PLANEJAMENTO RACIONAL DE FÁRMACOS*

Andrejus Korolkovas e Elizabeth Igne Ferreira

Departamento de Farmácia – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – USP; C. Postal 30786; 01000 – São Paulo (SP)

Recebido em 6/1/88

A Organização Mundial da Saúde define fármaco como “toda substância contida em produto farmacêutico empregado para modificar ou explorar sistemas fisiológicos ou estados patológicos em benefício da pessoa a que se administra”. Planejamento é a procura programada de algum objetivo; é o projeto visando a alcançar determinado fim. Planejamento de fármacos, portanto, consiste na série de programas postos em prática com o propósito de descobrir novas substâncias químicas que possam ser usadas em medicina, quer para a cura ou prevenção de doença, quer para o restabelecimento da saúde física ou mental.

Define-se racional nos seguintes termos: “que se concebe ou se deduz pela razão; que se baseia unicamente na razão; que é conforme à razão ou ao raciocínio e nada tem de empírico”. Planejamento racional de fármacos é, pois, a busca de novos fármacos com base lógica e teórica.

O grande sonho dos químicos farmacêuticos e farmacologistas tem sido obter fármacos mediante planejamento verdadeiramente racional, isto é, fármacos sob medida – vale dizer, fármacos que apresentem ação farmacoló-

gica específica¹⁻⁸. Vários recursos têm sido utilizados para atingir este objetivo. As probabilidades de êxito, todavia, são escassas. Em geral, é preciso sintetizar e depois ensaiar dezenas ou centenas de novos compostos químicos antes que um chegue a ser introduzido na clínica e terapêutica como medicamento^{9,10}.

O planejamento racional de fármacos, portanto, ainda está na infância. Para a introdução de novos fármacos a contribuição deste método, até agora, tem sido reduzida. Na verdade, ainda não é possível planejar fármacos de modo puramente lógico e teórico. Contudo, as perspectivas atuais são mais brilhantes que há algumas décadas^{1, 10-16}.

Em conferência intitulada “Planejamento de fármacos: fato ou fantasia?”, proferida por ocasião da 3ª Mesa Redonda promovida pela Rhône-Poulenc, em Eastbourne, de 3 a 5 de novembro de 1982, os cientistas envolvidos em pesquisa de fármacos selecionaram as técnicas de geração de protótipos preferidas para obter novos fármacos e classificaram estas técnicas da seguinte forma¹²:

* Este artigo é tradução de parte do capítulo 2, “Development of Drugs”, do livro de Andrejus Korolkovas, “Essentials of Medicinal Chemistry”, 2nd ed., Wiley-Interscience, New York, no prelo.

1. Identificação de caminhos bioquímicos relevantes, seguida de síntese de agonistas, antagonistas e assim por diante, conforme apropriado – 8 pontos;
2. Triagem ao acaso ou seletiva, incluindo produtos naturais – 3 pontos;
3. Síntese de análogos de substâncias endógenas farmacológicas ativas – 2 pontos.

Estas conclusões indicam que o planejamento racional ocupa o primeiro lugar na pesquisa de novos fármacos.

Os cientistas que se dedicam ao planejamento racional de fármacos devem possuir considerável dose de imaginação e mente estocástica, ou seja, devem estar aptos a adivinhar a verdade por conjectura. Ademais, devem lançar mão do progresso das várias ciências que contribuem para esta área, como Química, Bioquímica, Biologia, Fisiologia, Microbiologia, Parasitologia, Imunologia e Farmacologia. Em suma, o planejamento racional de fármacos consiste em utilizar os conhecimentos ora disponíveis, mormente aqueles relacionados com:

- a) local e mecanismo de ação dos fármacos aos níveis molecular e eletrônico^{2,13,17-24};
- b) relações qualitativas e quantitativas entre a estrutura química e a atividade biológica^{7,25-37};
- c) receptores de fármacos e sua topografia tridimensional^{13,18,20,38-47};
- d) modos de interações fármaco-receptor⁴⁸⁻⁵²;
- e) efeitos farmacológicos de grupos químicos específicos^{13,20,53-55};
- f) parâmetros físico-químicos relacionados com a atividade dos fármacos: hidrofóbicos, estéricos e eletrônicos^{10,55,56};
- g) mecanismos das reações químicas e bioquímicas^{2,57-59};
- h) biossíntese de metabólitos e outros constituintes dos organismos vivos^{2,17,60,61};
- i) diferenças citológicas, bioquímicas e outras entre mamíferos e parasitos, quando se cogita de planejar novos quimioterápicos⁶²⁻⁷².

Vários métodos são utilizados no presente para o planejamento racional de fármacos. Os principais são:

1. Planejamento de fármacos com auxílio de computação, relacionado principalmente com parâmetros físicos-químicos compreendidos na atividade do fármaco, relações quantitativas entre estrutura química e atividade biológica e modelos de química quântica (cálculos de orbitais moleculares), para determinar as substâncias mais promissoras de uma série^{7,10,11,15,29,30,34,36,37,54,73-75}.
2. Gráficos moleculares, também denominados modelos moleculares e análise conformacional, nos quais a conformação ou forma molecular de um fármaco, algumas vezes determinada por computador ou por cristalografia de raios X, é levada em consideração como guia para o planejamento de análogos^{30,76-81,89}.
3. Reconhecimento do padrão, para economizar tempo e dinheiro na seleção da melhor opção para a síntese dos fármacos potenciais desejados⁸²⁻⁸⁴.
4. Encaixe no receptor, também denominado de caracte-

rização do receptor farmacológico, em que se utilizam várias técnicas modernas, incluindo ressonância magnética nuclear, para determinar como ocorre a interação fármaco-receptor ou enzima-substrato e quais forças podem estar compreendidas e, com base nessas informações, planejar fármaco que seja considerado como molde do receptor^{85-88,90}.

Lançando mão dessas e de outras tentativas verdadeiramente científicas e racionais, novos fármacos foram adicionados ao arsenal terapêutico no passado e muito recentemente.

1. Antídotos

Alguns fármacos usados como antídotos resultaram do planejamento racional de compostos químicos. Assim, a fim de neutralizar o efeito da Lewisite, agente de guerra altamente tóxico, foi preparado o α , β -dimercaptopropanol, chamado *British Anti-Lewisite* (abreviadamente BAL) e genericamente dimercaprol, na suposição, que provou ser correta, de que reagiria da maneira indicada na Figura 1^{91,92}.

Outro exemplo é a pralidoxima, planejada para ser reativadora da acetilcolinesterase inativada pelos compostos organofosforados, segundo o mecanismo indicado na Figura 2⁹³.

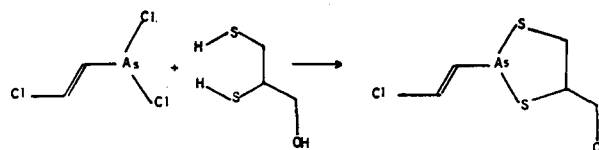
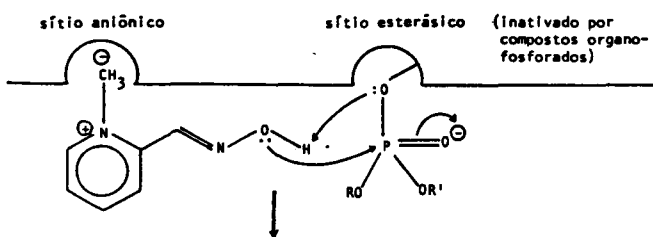


Figura 1. Mecanismo de inativação da Lewisite pelo dimercaprol, planejado racionalmente para reagir com metais pesados, como o arsênio.

Centro ativo da acetilcolinesterase



Centro ativo da acetilcolinesterase

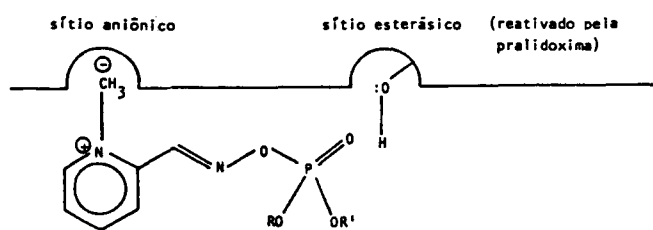


Figura 2. Ação da pralidoxima na reativação da acetilcolinesterase inibida por compostos organofosforados. Mediante ataque nucleófilo no átomo de fósforo, desloca o composto fosforado do centro ativo da enzima.

2. Antimetabólitos

Antimetabólitos são fármacos que, em razão de sua semelhança estrutural com metabólitos celulares normais, podem substituí-los nos processos biológicos, mas não conseguem executar seu papel normal². São planejados – via de regra – por substituição isostérica de certos átomos ou grupos químicos de metabólitos essenciais. Aqueles planejados desta maneira são chamados de *antimetabólitos clássicos*. Exemplos são: alopurinol, fluoruracil, mercaptopurina, piritiamina e sulfanilamida (Figura 3). A incorporação destes metabólitos nos processos biológicos de uma célula determina a morte daquela célula: daí o nome de *síntese letal* dado a este processo⁹¹. Os grupos isostéricos utilizados para converter um metabólito em antimetabólito são chamados *grupos deceptores*.

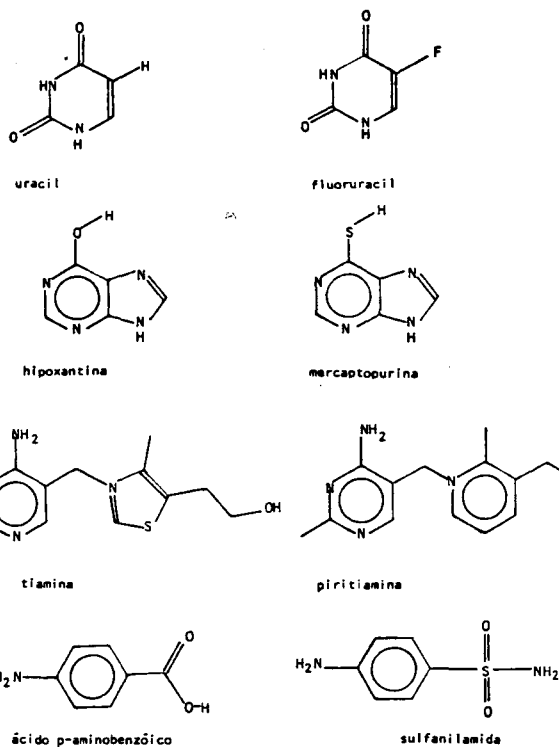


Figura 3. Conversão dos metabólitos em antimetabólitos mediante substituição isostérica.

Após a descrição do fenômeno de alosteria, não há muito, foi acrescentada uma nova classe de antimetabólitos, os *antimetabólitos não clássicos*, assim chamados porque sua semelhança com os metabólitos, embora exista, é muito remota. Exemplos destes antimetabólitos são encontrados nos agentes antimaláricos cicloguanila e pirimetamina (Figura 4); ainda que inibam a diidrofolato redutase, sua semelhança estrutural com o ácido fólico, que é o substrato daquela enzima, não é acentuada (comparem-se as suas estruturas com as dos metabólitos clássicos que atuam sobre a mesma enzima: aminopterina e metotrexato) (Figura 5)².

O aciclovir, agente antiviral, foi planejado racionalmente, com base em conhecimento acumulado de bioquímica. Resultou da conversão de nucleosídeo purínico, de ocorrência natural, em antimetabólito mediante substituição da

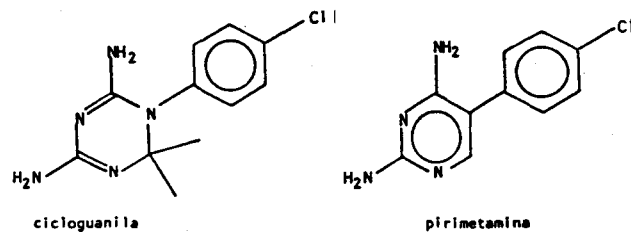


Figura 4. Dois exemplos de antimetabólitos não clássicos do ácido fólico.

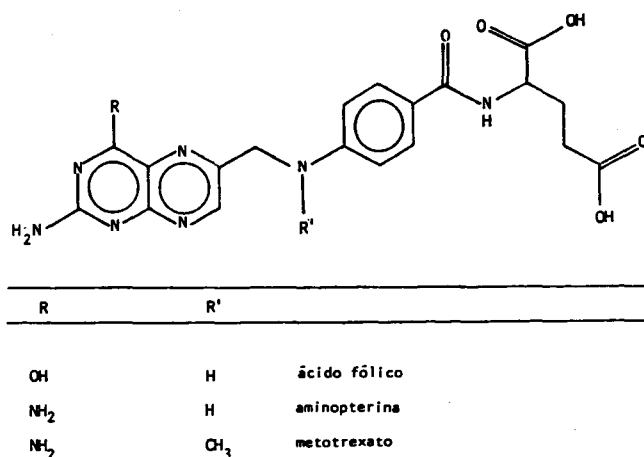


Figura 5. Estruturas do ácido fólico e de dois dos seus antimetabólitos clássicos.

unidade de açúcar da guanosina por grupo acíclico. O aciclovir liga-se fortemente à timidina quinase, específica dos vírus da herpes. No vírus, esta enzima fosforila o aciclovir ao monofosfato correspondente, que é, então, fosforilado pelas quinases celulares ao derivado trifosfatado⁹⁴. Dessa maneira, o aciclovir inibe a produção de DNA-poli-merase viral e, por conseguinte, o DNA viral (Figura 6). A especificidade do aciclovir é explicada pelo fato de que, em células não infectadas, a timidina quinase celular não é capaz de formar o derivado monofosfatado e, dessa forma, não ocorre inibição do DNA celular.

O método de encaixe no receptor foi aplicado por Beddell e colaboradores em 1976 no planejamento de compostos que controlam a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio⁸⁵. Com base nos modelos moleculares da estrutura cristalográfica do tetrâmero da hemoglobina humana, estes pesquisadores planejaram compostos que poderiam ligar-se à conformação desoxi e estabilizá-la. Usaram, inicialmente, o 2,3-difosfo-D-glicerato (DFG, 1, Figura 7)⁹⁵, substância ativadora natural dos eritrócitos humanos, estruturalmente relacionada aos açúcares e que parece ligar-se à hemoglobina principalmente por interações carga-carga ou ligação de hidrogênio ao estado-T (conformação com baixa afinidade por oxigênio)⁹⁶.

O êxito desse caminho induziu os pesquisadores a sintetizar estruturas completamente novas, não relacionadas às dos ligantes conhecidos. Estes novos compostos (DFG, 2)⁸⁶, em solução, ligam-se à conformação desoxi da hemoglobina e a estabilizam e, assim, diminuem a afi-

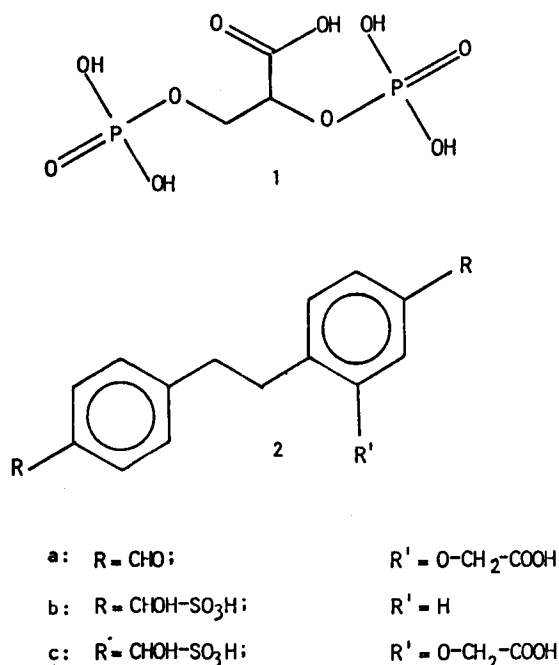
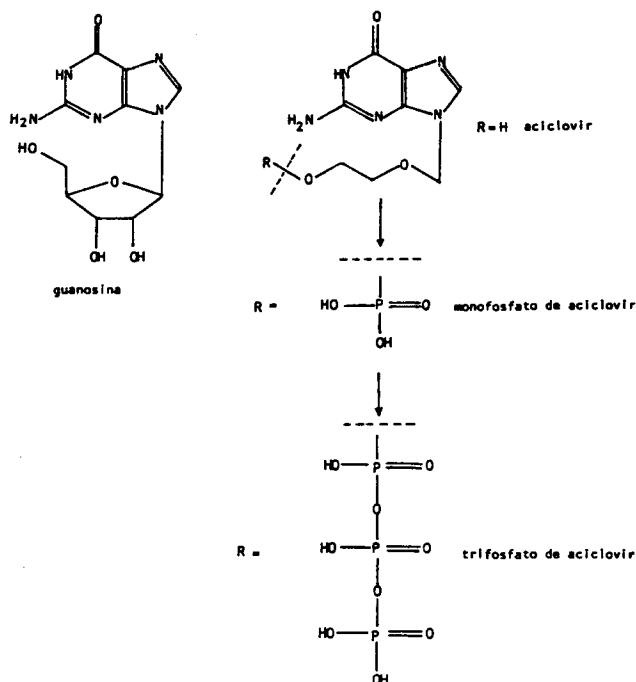


Figura 6. Planejamento do aciclovir como antimetabólito da guanosina e sua bioativação à forma trifosfatada.

dade da mesma por oxigênio, promovendo, conseqüentemente, sua liberação. Contudo, tais compostos mostraram-se menos eficazes no sangue e não foram ensaiados em humanos. Em 1984, os mesmos pesquisadores, após analisarem as cadeias α do tetrâmero da hemoglobina, planejaram as moléculas 3 e 4, que foram talhadas com o objetivo de possuir seletividade maior para o estado relaxado R da hemoglobina (conformação com alta afinidade pelo oxigênio)^{9,98}. Conforme se esperava, as novas moléculas aumentam a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio e, por esta razão, estão sendo avaliadas para o tratamento de anemia falciforme, anormalidade hereditária caracterizada por hemoglobina que polimeriza se o sangue perde muito oxigênio para os tecidos. A interação proposta entre fármacos racionalmente planejados e a hemoglobina está representada à Figura 8.

3. Inibidores de enzimas

Na procura de agentes farmacodinâmicos envidam-se esforços principalmente na síntese de inibidores potenciais de enzimas que catalisam as reações químicas que levam à substância responsável por determinado papel fisiológico. Neste processo é imperativo conhecer as várias fases compreendidas e tentar inibir preferencialmente a *fase determinante* da velocidade da reação bioquímica.

Usando-se este meio introduziram-se alguns inibidores de enzimas, especialmente através das substituições isostéricas nas moléculas de substratos de enzimas:

1. Alopurinol, inibidor da xantino oxidase⁹⁹ e, desta maneira, do ácido úrico, responsável pela gota (Figura 9).
2. Brocresina, inibidora da histidina descarboxilase¹⁰⁰ e, portanto, da biossíntese da histamina (Figura 10).

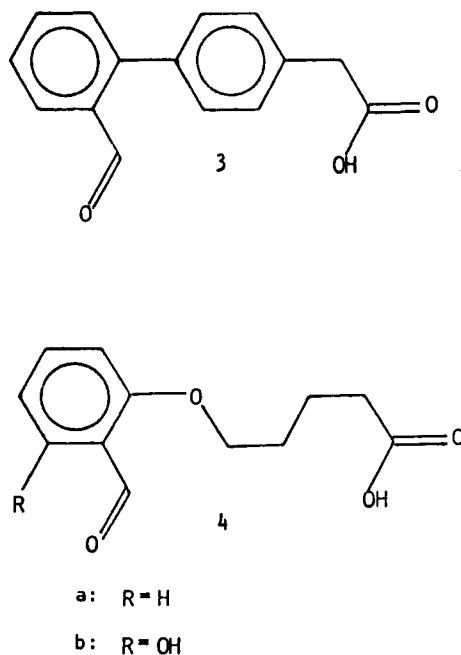


Figura 7. Substâncias planejadas como moduladores da afinidade da hemoglobina por oxigênio.

3. Captopril, o primeiro inibidor de ação oral da dipeptidil carboxipeptidase I (mais conhecida como enzima conservadora de angiotensina, ECA), empregado como anti-hipertensivo porque diminui a pressão arterial¹⁰¹. Foi planejado racionalmente com base no método do encaixe ao receptor. A ECA converte a angiotensina na forma de decapeptídeo inativa em angiotensina II, potente octapeptídeo vasopressor (Figura 11) e estimula a liberação da aldosterona das suprarrenais. A ECA é, pois, o alvo principal para o planejamento de anti-hipertensivos.

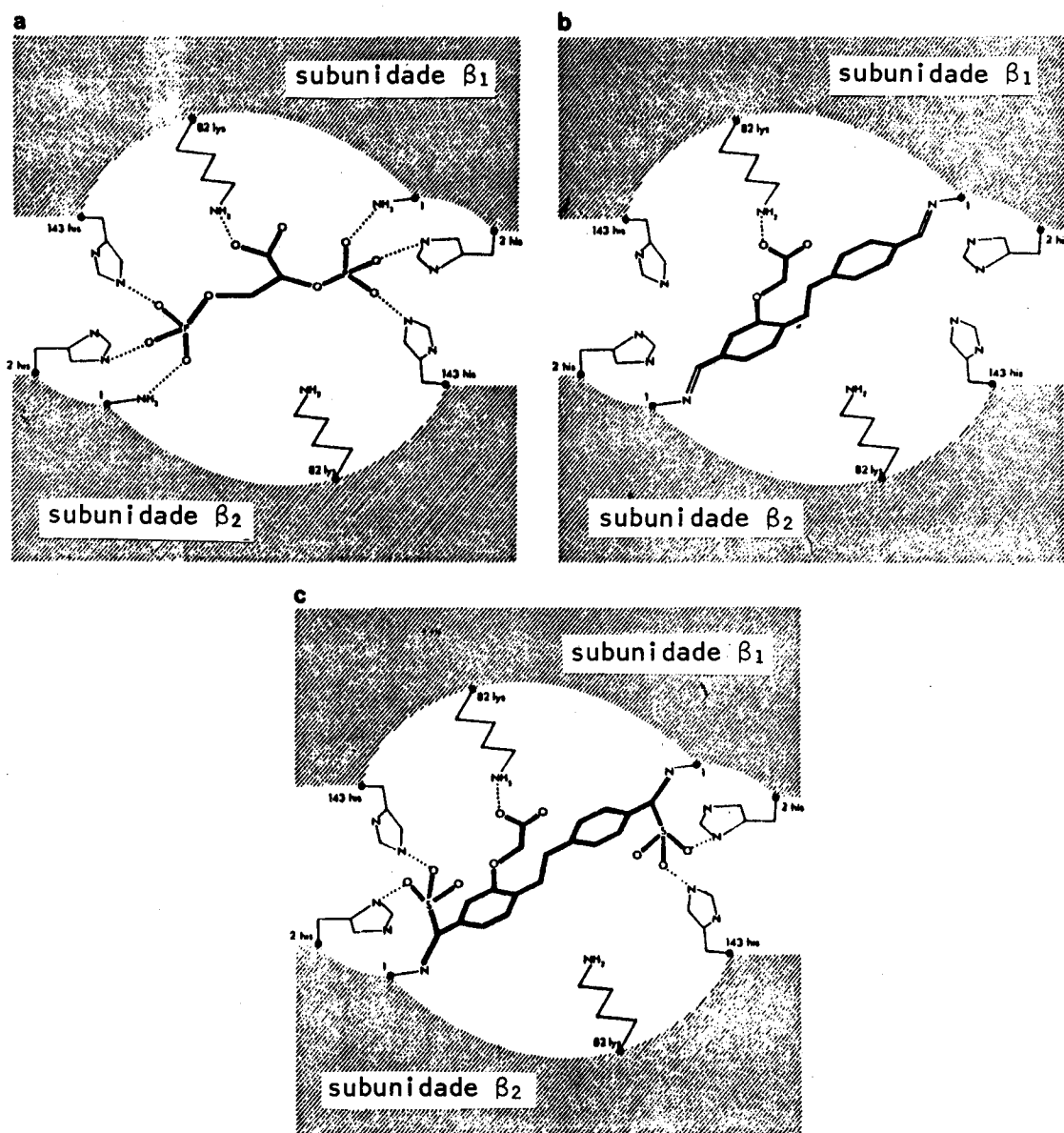


Figura 8. Representação esquemática do sítio receptor do 2,3-difosfoglicerato (DPG) na desoxiemoglobina humana A₁. (a) Com DPG ligado, segundo observação de Arnone⁹⁶; (b) modo de ligação proposto para o composto 2a, Figura 7; (c) modo de ligação proposto para o composto 2c, Figura 7.

Fonte: Beddell, C.R.; Goodford, P.J.; Stammers, D.K.; Wootton, R.; Br. J. Pharmacol. (1979) 65, 535.

A topografia da ECA não era conhecida, mas Cushman e Ondetti, com base em considerações químicas e bioquímicas, aventaram a hipótese de que o centro ativo desta enzima poderia ser semelhante ao centro correspondente da carboxipeptidase A pancreática bovina, enzima esta que contém zinco e cuja estrutura e função estavam bem elucidadas^{102,103}. Experiências com peptídeos como inibidores da ECA levaram à descoberta da ação potente e específica do teprotídeo, nonapeptídeo isolado do veneno de uma víbora, *Bothrops jararaca*. Esta substância é inibidora competitiva, que se liga ao centro ativo da ECA por meio de interações múltiplas com subcentros diferentes, resultando em ligação mais forte do que a observada com o substrato angiotensina II (Figura 12).

Apesar do grande interesse potencial, o emprego do teprotídeo em terapêutica é limitado pela falta de ativida-

de, quando administrado por via oral. Entretanto, com base em estudos amplos com o petrotídeo e seus análogos, foram sintetizados vários aminoácidos carboxialcanófilicos e mercaptoalcanófilicos como inibidores potenciais da ECA^{104,105}. Um destes compostos, o captopril, mostrou-se muito ativo por via oral e é agora usado na prática médica¹⁰⁶. A Figura 15 mostra modelo da interação ECA-captopril.

4. Inibidores da diidrofolato redutase (DHFR), planejados pelo método de encaixe ao receptor. Kuyper e colaboradores tentaram, em 1982, descobrir novos e melhores inibidores da diidrofolato redutase do que metotrexato e trimetoprima (TMP)⁹⁰. Utilizaram modelos moleculares tridimensionais do complexo DHFR-metotrexato em *E. coli* para planejar análogos da TMP com afinidade maior pela enzima e estudar as interações com essa classe de inibidores. Me-

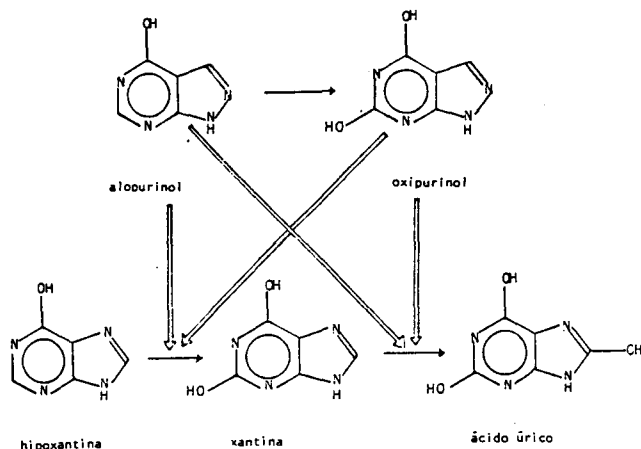


Figura 9. Ação do alopurinol, bem como de seu produto de bio-transformação, oxipurinol, na biossíntese do ácido úrico. Este inibidor da xantino oxidase foi planejado como antimetabólito clássico mediante mudança da posição do átomo de nitrogênio no anel pentagonal da hipoxantina.

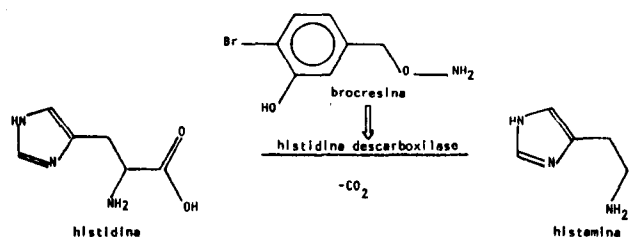


Figura 10. Inibição da biossíntese da histamina pela brocresina. Este fármaco pode ser considerado como racionalmente planejado para atuar como antimetabólito não clássico.

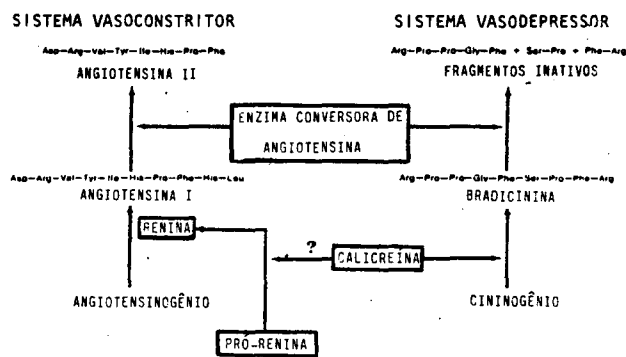


Figura 11. Função catalítica da enzima conversora de angiotensina. Fonte: Ondetti, M.A.; Cushman, D.W.; J. Med. Chem. (1981) 24, 355.

diante análise da estrutura desse complexo por raios X, identificaram a proximidade de sítios positivamente carregados, localizados em Arg-57, Lys-32 e Arg-52. Estes três resíduos básicos no centro ativo da DHFR foram considerados como sítios ancoradouros potenciais de substituintes do ácido carboxílico, localizados apropriadamente e introduzidos no esqueleto da TMP. Dois dos 11 novos análogos da TMP manifestaram afinidade significativamente mais alta pela DHFR do que a TMP, sugerindo que a interação iônica desejada e esperada poderia ter ocorrido. Estudos cristalográficos dos complexos entre DHFR e análogos ativos de TMP (Figura 14) confirmaram totalmente o modo de li-

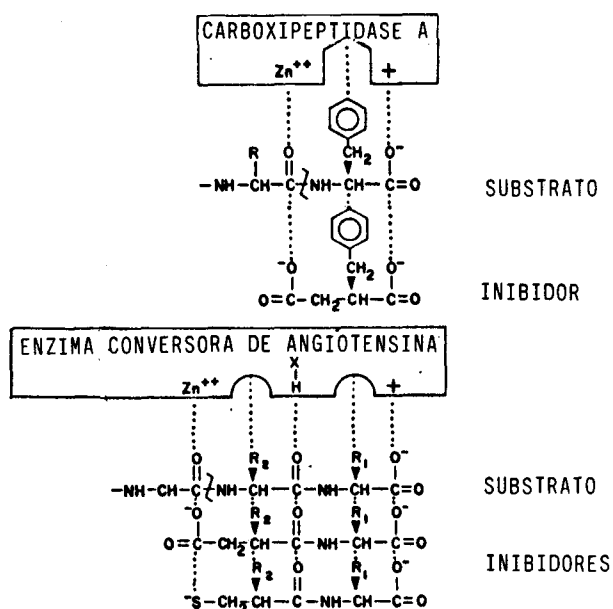


Figura 12. Modelo diagramático do centro ativo da carboxipeptidase A de pâncreas bovino e o centro ativo hipotético análogo da enzima conversora de angiotensina. Indica-se, para cada enzima, a ligação conhecida ou proposta dos substratos peptídicos e dos inibidores competitivos. A fenda hexagonal no modelo de centro ativo da carboxipeptidase A representa a região hidrofóbica desta enzima; as fendas circulares observadas para a enzima conversora de angiotensina representam porções do centro ativo que interagem com os substituintes R₁ e R₂ dos substratos ou dos inibidores competitivos através de mecanismo indeterminado; X-H representa o resíduo de ligação de hidrogênio do centro ativo da enzima conversora de angiotensina. Fonte: Cushman, D.W.; Cheung, H.S.; Sabo, E.F.; Ondetti, M.A.; Biochemistry (1977) 16, 5484.

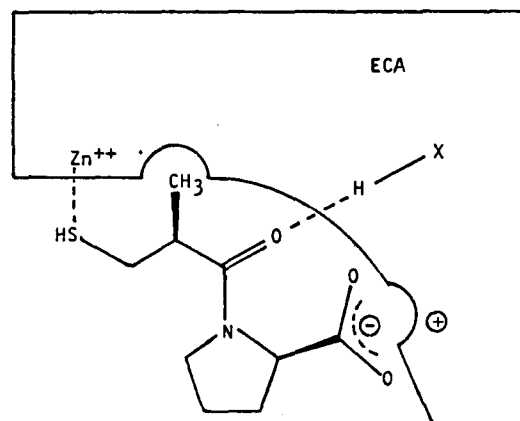
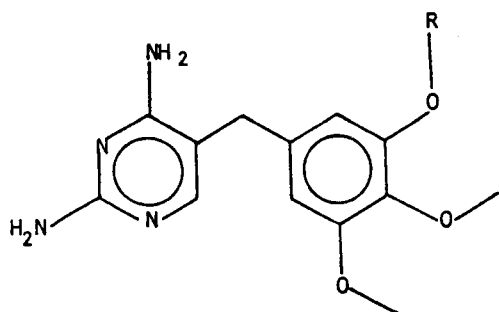


Figura 13. Modelo de interação, por meio de três elementos estruturais, do captopril com o centro ativo da enzima conversora de angiotensina I (ECA). Fonte: Chipens, G.I. et al.; Chem. Heterocycl. Comp. (1984) 20 1189.

gação proposto (Figura 15). Embora os dois análogos não fossem tão eficazes quanto a TMP como antibacterianos de amplo espectro, tal estudo comprova o potencial valioso do processo de encaixe no receptor no planejamento de inibidores enzimáticos.



R	
-CH ₃	trimetoprima (TMP)
-CH ₂ -CH ₂ -COOH	análogo ativo (I)
-CH ₂ -(CH ₂) ₄ -COOH	análogo ativo (II)

Figura 14. Estruturas da trimetoprima e de dois de seus análogos ativos.



Figura 15. Ilustração esquemática do sítio de ligação para dois análogos ativos da trimetoprima (TMP) (I e II, Figura 14) na DHFR de *E. coli*. (a) Interação da DHFR com o composto I. Os átomos de nitrogênio são representados em negro, os de oxigênio, em listras, e os de enxofre, são sombreados. Os segmentos das cadeias p-pregueadas A, E e F formam a parte posterior da fenda de ligação. O lado esquerdo da fenda é formado por cadeia peptídica irregular e o lado direito contém região irregular e hélice contígua B. A ligação da porção de TMP do composto I é essencialmente idêntica àquela da TMP. O anel pirimidínico é ligado à ASP-27 e o grupo benzílico é parcialmente circundado por Phe-31 acima, Ile-50, à esquerda, e Leu-28, à direita. O grupo carboxílico de I é moldado de sorte a interagir com o grupo guanidínico de Arg-57 através de uma ligação de hidrogênio. (b) Interação da DHFR com o composto II. Os átomos de nitrogênio são representados em negro, os de oxigênio, em listras, e os de enxofre, são sombreados. O grupo carboxílico de II é moldado de sorte a interagir com o grupo guanidínico de Arg-57 através de duas ligações de hidrogênio aproximadamente paralelas.

Fonte: Kuyper, L.F.; Roth B.; Baccanari, D.P.; Ferone, R.; Beddell, C.R.; Champness, J.N.; Stammers, D.K.; Dann, J.G.; Norrington, F.E.A.; Baker, D.J.; Goodford, P.J.; *J. Med. Chem.* (1982) 25, 1120.

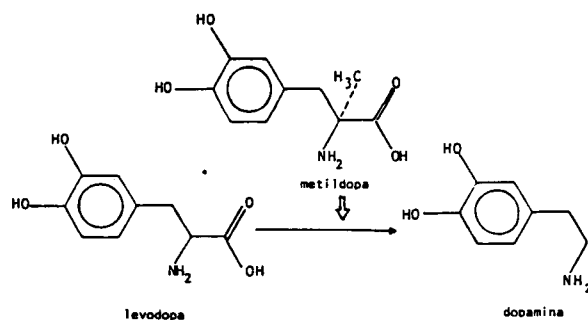


Figura 16. Ação de metildopa, planejada racionalmente para ser inibidor de dopadecarboxilase por meio de substituição do átomo de hidrogênio ligado ao carbono α da dopa por grupo volumoso, a metila.

5. Metildopa, inibidor da L-aminoácido aromático descarboxilase e usada no tratamento de hipertensão^{107,108}. Contudo, sua atividade anti-hipertensiva é agora atribuída à normetanefrina, “transmissor falso” do produto do metabolismo da metildopa (Figura 16).

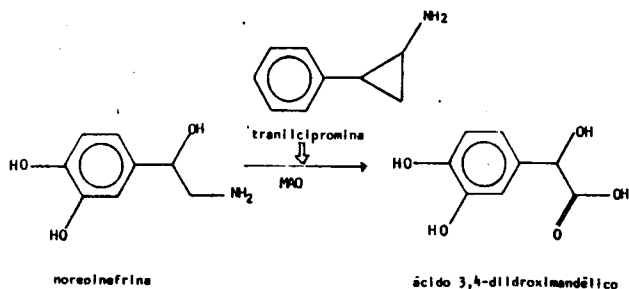


Figura 17. Inibição da amino oxidase pela tranilcipromina, análogo estrutural da norepinefrina.

6. Tranilcipromina, inibidora da amino oxidase (MAO)¹⁰⁹ e empregada no tratamento de depressão (Figura 17).

CONCLUSÃO

Embora o número de fármacos introduzidos na terapêutica pelo planejamento racional seja ainda insatisfatório, vislumbra-se futuro promissor para este método de pesquisa de fármacos.

O aperfeiçoamento de diversas técnicas antigas, como relações qualitativas e quantitativas entre estrutura e atividade, e a descoberta de novas, como gráficos molecularés, encaixe no receptor, bem como o conhecimento mais acurado acerca da fisiologia e da bioquímica são conquistas importantes para o planejamento racional.

Empregando as técnicas referidas e tal conhecimento e recorrendo à inteligência artificial e a computadores cada vez mais aperfeiçoados, os pesquisadores aumentarão, grandemente, suas probabilidades de descobrir novos e melhores fármacos para o benefício da humanidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Ariëns, E.J., Ed.; "Drug design", 10 vols, Academic; New York (1971-1980).
- 2 Bardos, T.J.; *Top. Curr. Chem.* (1974) 52, 63.
- 3 Gross, F., Ed.; "Decision making in drug research", Raven; New York (1983).
- 4 Harms, A.F., Ed.; "Inovative approaches in drug research", Elsevier; Amsterdam (1986).
- 5 Keverling Buisman, J.A., Ed.; "Strategy in drug research", Elsevier; Amsterdam (1982).
- 6 Makriyannis, A., Ed.; "New methods in drug research", Prous; Barcelona (1985).
- 7 Redl, G.; Cramer tert., R.D.; Berkoff, C.E.; *Chem Soc. Rev.* (1974) 3, 273.
- 8 Yamabe, S., Ed.; "Drug design", Asakura; Tokyo (1975).
- 9 Smith, H.J.; Williams, H.; "Introduction to the principles of drug design", Wright; Bristol (1983).
- 10 Taylor, J.B.; Kennewell, P.D.; "Introductory medicinal chemistry", Ellis Horwood Limited; Chichester (1981).
- 11 Franke, R.; "Theoretical drug design methods", Elsevier; Amsterdam (1984).
- 12 Jolles, G.; Wooldridge, K.R.H., Eds.; "Drug design: fact or fantasy?", Academic; London (1984).
- 13 Korolkovas, A.; "Fundamentos de farmacologia molecular: base para o planejamento de fármacos", 2ª ed., EDART e MEC; São Paulo (1977).
- 14 Mager, P.P.; "Multidimensional pharmacology: design of safer drugs", Academic; New York (1984).
- 15 Martin, Y.C.; "Quantitative drug design: a critical introduction", Dekker; New York (1978).
- 16 Testa, B.; *Adv. Drug. Res.* (1984) 13, 1.
- 17 Brodbeck, U., Ed.; "Enzyme inhibitors", VCH; Weinheim (1980).
- 18 Burgen, A.S.V.; Roberts, G.C.K., Eds.; "Topics in molecular pharmacology", 2 vols., Elsevier; Amsterdam (1981, 1983).
- 19 Cohen, Y., Ed.; "Pharmacologie moléculaire", Masson; Paris (1978).
- 20 Korolkovas, A.; "Essentials of molecular pharmacology: background for drug design", Wiley-Interscience; New York (1970).
- 21 Nuhn, P.; Hofmann, H.-J.; "Molekulare Wirkungsmechanismen von Pharmaka", Akademik; Berlin (1983).
- 22 Richards, W.G.; "Quantum pharmacology", 2nd. ed., Butterworths; Kent (1983).
- 23 Roberts, G.C.K., Ed.; "Drug action at the molecular level", University Park Press; Baltimore (1977).
- 24 Singer, P.; Ondarza, R.N., Eds.; "Molecular basis of drug action", Elsevier; New York (1981).
- 25 Barlow, R.B.; "Quantitative aspects of chemical pharmacology", Crom Helm; London (1980).
- 26 Dearden, J.C. Ed.; "Quantitative approaches to drug design", Elsevier; Amsterdam (1983).
- 27 Fujita, T. Ed.; "Structure-activity relationships-Quantitative approaches: significance in drug design and mode-of-action studies", Nankodo; Tokyo (1978).
- 28 Fujita, T. Ed.; "Structure-activity relationships - Quantitative approaches: applications to drug design and mode-of-action studies", Nankodo; Tokyo (1982).
- 29 Hadzi, D.; Jerman-Blazic, B., Eds.; "QSAR in drug design and toxicology", Elsevier; Amsterdam (1987).
- 30 Hansch, C.; Klein, T.E.; *Acc. Chem. Res.* (1986) 19, 392.
- 31 Kuchar, M., Ed.; "QSAR in design of bioactive compounds", Prous; Barcelona (1985).
- 32 Martin, Y.C.; *J. Med. Chem.* (1981) 24, 230.
- 33 Nizhnii, S.V.; Epshtein, N.A.; *Russ. Chem. Rev.* (1978) 47, 383.
- 34 Seydel, J.K., Ed.; "QSAR and strategies in the design of bioactive compounds", VCH; Weinheim (1985).
- 35 Seydel, J.K.; Schaper, K.J.; "Chemische Struktur und biologische Aktivitat von Wirkstoffen", Verlag Chemie; Weinheim (1979).
- 36 Tichý, M., Ed.; "Quantitative structure-activity relationships", Birkhauser; Basel (1976).
- 37 Topliss, J.G., Ed.; "Quantitative structure-activity relationships of drugs", Academic; New York (1983).
- 38 Ariëns, E.J.; Soudijn, W.; Timmermans, P.B.M.W., Eds.; "Stereochemistry and biological activity of drugs", Blackwell Scientific Publications; Oxford (1983).
- 39 Conn, P.M., Ed.; "The receptors", 4 vols., Academic; Orlando (1984-1986).

- 40 Cuatrecasas, P.; Greaves, M.F., Eds.; *Receptors and recognition*, Chapman and Hall; London (1977).
- 41 Gotto, A.M.; O'Malley, B.W., Eds.; *The role of receptors in biology and medicine*, Raven; New York (1986).
- 42 Lamble, J.W., Ed.; *Towards understanding receptors*, Elsevier; Amsterdam (1981).
- 43 Lamble, J.W.; Abbott, A.C., Eds.; *Receptors, again*, Elsevier; Amsterdam (1984).
- 44 O'Brien, R.D., Ed.; *The receptors: a comprehensive treatise*, Plenum; New York (1979).
- 45 Rossow, P.W.; Strosberg, A.D., Eds.; *The molecular structure of receptors*, VCH; Weinheim (1987).
- 46 Smythies, J.R.; Bradley, R.J., Eds.; *Receptors in pharmacology*, Dekker; New York (1978).
- 47 Williams, M.; Enna, S.J.; *Annu. Rep. Med. Chem.* (1986) 21, 211.
- 48 Bender, C.J.; *Chem. Soc. Rev.* (1986) 15, 475.
- 49 Cattabeni, F.; Nicosia, S., Eds.; *Principles and methods in receptor binding*, Plenum; New York (1984).
- 50 Kenakin, T.P.; *Pharmacological analysis of drug receptor interaction*, Raven; New York (1987).
- 51 Korolkovas, A.; *Actual. Chim. Ther.* (1974) 2, 12.
- 52 Snyder, S.H.; *J. Med. Chem.* (1983) 26, 1667.
- 53 Sexton, W.A.; *Chemical constitution and biological activity*, 3rd ed., Spon; London (1963).
- 54 Topliss, J.G.; *J. Med. Chem.* (1977) 20, 463.
- 55 Yalkowsky, S.H.; Sinkula, A.A.; Valvani, S.C., Eds.; *Physical chemical properties of drugs*, Dekker; New York (1980).
- 56 Korolkovas, A.; *Ciën. Cult.* (1973) 25, 131, 215.
- 57 Baker, B.R.; *Design of active-site directed irreversible enzyme inhibitors*, Wiley-Interscience; New York (1967).
- 58 Roberts, S.M.; Price, B.J., Eds.; *Medicinal chemistry: the role of organic synthesis in drug research*, Academic; Orlando (1985).
- 59 Weinstein, H.; Green, J.P., Eds.; *Quantum chemistry in the biomedical sciences*, New York Academy of Sciences; New York (1981).
- 60 Kersten, H.; Kersten, W.; *Inhibitors of nucleic acid synthesis*, Springer; Berlin (1974).
- 61 Vázquez, D.; *Inhibitors of protein biosynthesis*, Springer; Berlin (1979).
- 62 Albert, A.; *Selective toxicity*, 6th ed., Chapman and Hall; London (1979).
- 63 Allen, N.E.; *Annu. Rep. Med. Chem.* (1985) 20, 155.
- 64 Chabner, B.A.; *Rational basis for chemotherapy*, Liss; New York (1983).
- 65 Cohen, S.S.; *Science* (1979) 205, 964.
- 66 Edwards, D.I.; Hiscok, D.R.; *Chemotherapeutic strategy*, Macmillan; London (1983).
- 67 Franklin, T.J.; Snow, G.A.; *Biochemistry of antimicrobial action*, 3rd ed., Chapman and Hall; London (1981).
- 68 Greenwood, D.; O'Grady, F., Eds.; *The scientific basis of antimicrobial chemotherapy*, Cambridge University Press; Cambridge (1985).
- 69 Slutzky, G.M., Ed.; *The biochemistry of parasites*, Pergamon; Oxford (1981).
- 70 Van den Bosche, H., Ed.; *Comparative biochemistry of parasites*, Academic; New York (1972).
- 71 Van den Bosche, H., Ed.; *Biochemistry of parasites and host-parasite relationships*, Elsevier; Amsterdam (1976).
- 72 Wang, C.C.; *J. Med. Chem.* (1984) 27, 1.
- 73 Hopfinger, A.J.; *J. Med. Chem.* (1985) 28, 1133.
- 74 Olson, E.C.; Christoffersen, R.E., Eds.; *Computer-assisted drug design*, vol. 112, ACS Symposium Series; Washington (1979).
- 75 Stuper, A.J.; Brugger, W.E.; Jurs, P.C.; *Computer assisted studies of chemical structure and biological function*, Wiley-Interscience; New York (1979).
- 76 Cohen, N.C.; *Adv. Drug Res.* (1985) 14, 41.
- 77 Cohen, N.C.; *Drugs Fut.* (1985) 10, 311.
- 78 Hol, W.G.J.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* (1986) 25, 767.
- 79 Pullman, B., Ed.; *Quantum mechanics of molecular conformations*, Wiley-Interscience; London (1976).
- 80 Stezowski, J.J.; Chandrasckhar, K.; *Annu. Rep. Med. Chem.* (1986) 21, 293.
- 81 Vida, J.A.; Gordon, M., Eds.; *Conformationally directed drug design*, American Chemical Society; Washington (1984).
- 82 Chu, K.C.; *Anal. Chem.* (1974) 46, 1181.
- 83 Kowalski, B.R.; Bender, C.F.; *J. Am. Chem. Soc.* (1972) 94, 5632.
- 84 Kowalski, B.R.; Bender, C.F.; *J. Am. Chem. Soc.* (1973) 95, 686.
- 85 Beddell, C.R.; *Chem. Soc. Rev.* (1984) 13, 279.
- 86 Bedell, C.R.; Goodford, P.J.; Stammers, D.K.; Wootton, R.; *Br. J. Pharmacol.* (1979) 65, 535.
- 87 Goodford, P.J.; *J. Med. Chem.* (1984) 27, 557.
- 88 Gund, P.; *Annu. Rep. Med. Chem.* (1979) 14, 299.
- 89 Gund, P.; Halgre, T.A.; Smith, G.M.; *Annu. Rep. Med. Chem.* (1987) 22, 269.
- 90 Kuyper, L.F.; Roth, P.; Baccanari, D.P.; Ferone, R.; Beddell, C.R.; Champness, J.N.; Stammers, D.K.; Dann, J.G.; Norrington, F.E.A.; Baker, D.J.; Goodford, P.J.; *J. Med. Chem.* (1982) 25, 1120.
- 91 Peters, R.A.; *Biochemical lesions and lethal synthesis*, Pergamon; Oxford (1963).
- 92 Waters, L.L.; Stock, C.; *Science* (1945) 102, 601.
- 93 Davies, D.R.; Green, A.L.; *Biochem. J.* (1956) 63, 529.
- 94 Schaeffer, H.J.; Beauchamp, L.; Miranda, P. de; Elion, G.B.; Bauer, D.J.; Collins, P.; *Nature* (London) (1978) 272, 583.
- 95 Beddell, C.R.; Goodford, P.J.; Norrington, F.E.; Wilkinson, S.; Wootton, R.; *Br. J. Pharmacol.* (1976) 57, 201.
- 96 Arnone, A.; *Nature* (London) (1972) 237, 146.
- 97 Beddell, C.R.; Goodford, P.J.; Kneen, G.; White, R.D.; Wilkinson, S.; Wootton, R.; *Br. J. Pharmacol.* (1984) 82, 397.
- 98 Merrett, M.; Stammers, D.K.; White, R.D.; Wootton, R.; Kneen, G.; *Biochem. J.* (1986) 239, 387.
- 99 Robins, R.K.; *J. Am. Chem. Soc.* (1956) 78, 784.
- 100 Leinweber, F.-J.; Graun, G.A.; *Mol. Pharmacol.* (1970) 6, 146.

- ¹⁰¹ Shvarts, G.Ya.; Granik, V.G.; *Pharm. Chem. J.* (1985) 18, 135.
- ¹⁰² Cushman, D.W.; Cheung, H.S.; Sabo, E.F.; Ondetti, M.A.; *Biochemistry* (1977) 16, 5484.
- ¹⁰³ Ondetti, M.A.; Rubin, B.; Cushman, D.W.; *Science* (1977) 196, 441.
- ¹⁰⁴ Ondetti, M.A.; Cushman, D.W.; *J. Med. Chem.* (1981) 24, 355.
- ¹⁰⁵ Patchett, A.A.; Cordes, E.H.; *Adv. Enzymol.* (1985) 57, 1.
- ¹⁰⁶ Struttmatter, S.M.; Snyder, S.H.; *Mol. Pharmacol.* (1986) 29, 142.
- ¹⁰⁷ Oates, J.A.; Gillespie, L.; Udenfriend, S.; Sjoerdsma, A.; *Science* (1960) 131, 1890.
- ¹⁰⁸ Stein, G.A.; Bronner, H.A.; Pfister, K., 3rd.; *J. Am. Chem. Soc.* (1955) 77, 700.
- ¹⁰⁹ Burger, A.; Yost, W.L.; *J. Am. Chem. Soc.* (1948) 70, 2198.

NOTA TÉCNICA

SÍLICA-GEL: UMA ALTERNATIVA

Carlos Alberto da Silva Riehl e Angelo da Cunha Pinto

Instituto de Química – Universidade Federal do Rio de Janeiro

Recebido em 7/10/87

A sílica-gel é o adsorvente mais usado nos trabalhos de isolamento e purificação de substâncias orgânicas de baixa e média polaridade, sejam estas de origem natural ou sintética.

A sua utilização em grandes quantidades, principalmente na área de fitoquímica, e o seu alto custo, nos obrigam a procurar meios de utilizar várias vezes a mesma sílica-gel.

Um dos métodos que vem sendo empregado para recuperação de sílica-gel consiste no seu tratamento com solução aquosa de KMnO_4 a 5%, em seguida com solução aquosa de ácido oxálico a 3% e, então, lavagem exaustiva com água destilada até pH constante. Entretanto, este processo de recuperação apresenta alguns inconvenientes, a saber:

1. grande número de etapas;
2. possibilidade de haver traços de ácido oxálico na sílica-gel tratada;
3. presença de altas quantidades de manganês na sílica-gel após tratamento (ver Tabela 2);
4. baixa eficiência na oxidação de material orgânico (baixo poder oxidante – ver Tabela 1).

A eficiência de oxidação do KMnO_4 pode ser melhorada utilizando-o em solução ácida ($\text{H}_2\text{SO}_{4\text{aq}}$ a 1%) (ver Tabela 1), o que no entanto não elimina a presença de manganês e de resquícios de ácido oxálico na sílica-gel após o tratamento, os quais podem levar a formação de artefatos durante o processo de isolamento.

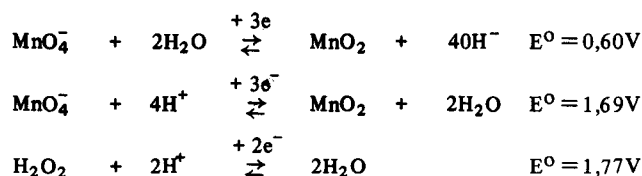
O método sugerido por nós consta do tratamento com solução de H_2O_2 a 30 vol. em $\text{H}_2\text{SO}_{4\text{aq}}$ a 1%. A sílica-gel assim tratada tem apresentado características bastante próximas da sílica-gel nova (ver Tabela 2), tendo inclusive a mesma eficiência na separação da mistura de α - e β -naftol ($R_f = 0,42$ e $0,36$, respectivamente), o que nos tem propi-

ciado uma grande economia em termos de material adsorvente.

As principais vantagens do novo método são:

1. menor número de etapas;
2. baixo teor de manganês na sílica-gel tratada (ver Tabela 2);
3. ausência de material oxidante após o tratamento;
4. maior eficiência na oxidação de material orgânico (alto poder oxidante – ver Tabela 1).

Tabela 1. Potenciais padrões de oxidação¹.



EXPERIMENTAL:

Foram realizados ensaios comparativos no tratamento de um mesmo lote de sílica-gel usada, com KMnO_4 e H_2O_2 .

1. Tratamento com KMnO_4 :

Aproximadamente 500g de sílica-gel usada foram tratadas com solução de KMnO_4 a 5% em solução de H_2SO_4 a 1% até permanência de cor violácea. O excesso de KMnO_4 foi eliminado adicionando-se solução de ácido oxálico a 3% até total clarificação da sílica, seguida de lavagens com água destilada até pH constante. A sílica-gel assim tratada foi ativada em estufa a 120°C por 8-12 horas.