

# COMPLEXO METÁLICO COMO ESTRATÉGIA PARA POTENCIALIZAR ATIVIDADES BIOLÓGICAS

Noeli Amarante da Cruz<sup>1</sup>, Ademir dos Anjos<sup>2</sup>, Sandro Miguzzi<sup>3</sup>, Vanessa do Nascimento Simões<sup>4</sup>,  
Tamires Donizeth de Oliveira<sup>5</sup>, Lis Regiane Vizolli Favarin<sup>5</sup>

<sup>1\*</sup>**Bolsista CNPq**, Estudante do Curso de Química da UEMS, Unidade de Naviraí; E-mail:  
[noelyamarante@hotmail.com](mailto:noelyamarante@hotmail.com)

<sup>2</sup>**Orientador**, Professor do Curso de Química da UEMS, Unidade de Naviraí; E-mail:  
[piu\\_floripa@uems.br](mailto:piu_floripa@uems.br)

<sup>3</sup>Professor do curso de Química da UEMS, unidade de Naviraí; E-mail:  
[sming@uems.br](mailto:sming@uems.br)

<sup>4</sup>Estudante do Curso de Pós-Graduação em Recursos Naturais/UEMS; E-mail:  
[va.nasc.simoese@gmail.com](mailto:va.nasc.simoese@gmail.com)

<sup>5</sup>Estudante do Curso de Química da UEMS, Unidade de Naviraí; E-mail:  
[tamires\\_tdo@hotmail.com](mailto:tamires_tdo@hotmail.com)

<sup>5</sup>Estudante do Curso de Química da UEMS, Unidade de Naviraí; E-mail:  
[lisregiane@hotmail.com](mailto:lisregiane@hotmail.com)

**Área Temática:** Pesquisa (Química Bioinorgânica)

## Resumo

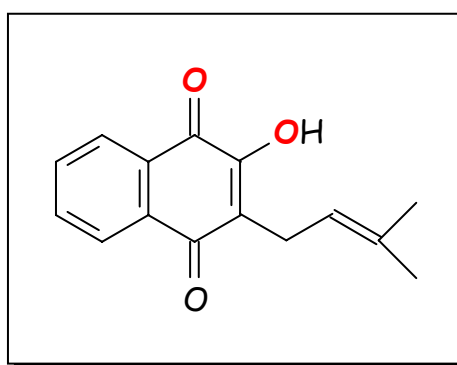
O lapachol é uma naftoquinona natural com um amplo espectro de atividade biológica, como antitumoral, antimalárica, antiviral, entre outras. Entretanto, sua utilização ainda é restrita devido aos efeitos colaterais que apresenta em determinadas dosagens. Modificações na estrutura do lapachol vêm sendo feitas a fim de se obter um composto que também seja ativo, mas que não apresente os mesmos efeitos indesejáveis. Uma das opções é a utilização do lapachol como ligante em compostos de coordenação. Nesse sentido, o presente trabalho apresenta a síntese e caracterização de um complexo de gálio(III), empregando-se como ligante o lapachol extraído do ipê roxo.

**Palavras-chave:** complexo de gálio(III), UV-Vis, infravermelho.

## Introdução

Diferentes constituintes de plantas têm sido sugeridos como potencialmente quimioprotetores em diferentes sistemas químicos e biológicos. O interesse pela descoberta de antioxidantes novos e seguros de fontes naturais tem aumentado, principalmente para prevenir o dano oxidativo às células vivas. O uso de antioxidantes sintéticos tem diminuído devido à suspeita de atividade como promotores de carcinogênese [Zheng, 2001].

O lapachol (2-hidroxi-3(3-metil-2-butenil)-1,4-naftoquinona) (Figura 1) é uma substância natural extraída do ipê (Tabebuia Ipe) e de outras plantas tropicais, que apresenta interessantes propriedades antibióticas e antitumorais [Molina, 2007; Caruso, 2009]. Infelizmente, alguns estudos também têm demonstrado que o produto pode apresentar efeitos deletérios [Sandoval, 1996]. No entanto, uma vez que tem uma função cetoenol que apresenta um bom potencial quelante (assim como ocorre em acetonaftonatos, flavonatos e hidroxipironatos) [Molina, 2007], e possuir uma característica lipofílica devido ao resíduo de hidrocarboneto, há um grande interesse farmacológico em testar o íon lapacholato na complexação de íons metálicos. O processo de complexação pode servir como estratégia para eliminar seus efeitos negativos, além de proporcionar uma melhora em atividades biológicas como a antioxidante. De certa forma, é uma surpresa que poucos estudos sejam relatados na literatura envolvendo a complexação de íons metálicos com o lapachol [Caruso, 2009].



**Figura 1** - Representação estrutural do lapachol.

Complexos de gálio(III) são de grande interesse bioquímico e medicinal por apresentarem atividades antitumorais e ao mesmo tempo serem utilizados como agentes de contraste. Os complexos de gálio(III) também são conhecidos por serem inertes em um amplo intervalo de potencial redox, bem como não apresentam transições no espectro eletrônico e serem “silenciosos” por RPE [dos Anjos, 2005]. Por essas características, optamos pela utilização de íons  $\text{Ga}^{3+}$  na interação com o lapachol com o objetivo de minimizar seus efeitos deletérios.

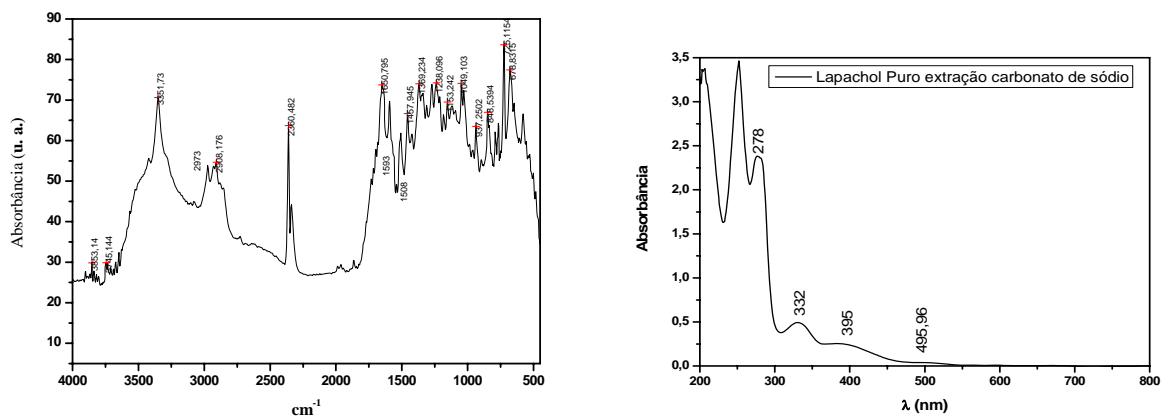
## **Materiais e Métodos**

Todos os reagentes e solventes utilizados nas análises e nos procedimentos de síntese, foram adquiridos de fonte comercial sem purificação prévia (com exceção do lapachol que foi obtido através da extração do ipê roxo, conforme será descrito na seqüência). Os espectros no infravermelho foram obtidos em um espectrofotômetro Thermo Nicolet Nexus 650, com acessório de detecção por fotoacústica, sendo a análise realizada no Grupo de Espectroscopia Óptica e Fototérmica do Centro Integrado de Análise e Monitoramento Ambiental-CInAM da Universidade Estadual do Mato Grosso do Sul.

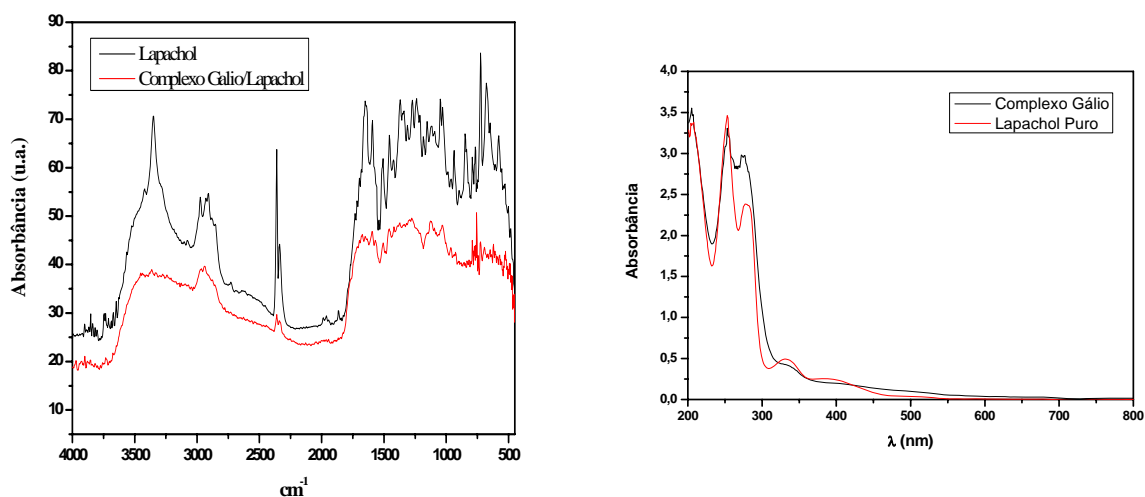
O espectro eletrônico nas regiões do ultravioleta e visível foi obtido em um espectrofotômetro Varian modelo Cary50, no Laboratório de Pesquisa da Unidade de Naviraí/UEMS. As análises foram realizadas utilizando-se metanol (grau espectroscópico) e celas de quartzo com capacidade para 4 mL com 1 cm de caminho óptico.

A extração do lapachol foi realizada utilizando-se a serragem do ipê coletada em uma serraria do município de Naviraí/MS, conforme modificações dos procedimentos descritos na literatura [Lima, 1962]. Nesse procedimento foram solubilizados 182 g de serragem de ipê roxo em 2,6 L de uma solução saturada de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (150 g/L), deixando-se sob agitação e aquecimento durante 30 minutos. Observou-se uma coloração vermelha intensa. A seguir filtrou-se a solução, lavando-se o precipitado até que toda coloração vermelha desaparecesse. Ao filtrado resultante adicionou-se HCl concentrado até a formação de uma espuma amarela que foi levada para filtração a vácuo. O sólido resultante foi recristalizado em um béquer de 100 mL, com 20 mL de etanol a quente, sendo obtido um sólido amarelo que foi seco (rendimento bruto de 1,59 g) e caracterizado pela medida do seu ponto de fusão, por espectroscopia no espectroscopia no IV (Figura 2a) e no UV-Vis (Figura 2b). O ponto de fusão do sólido ficou entre 138-140 °C, estando de acordo com o que é estabelecido pela literatura (139-143 °C).

A síntese do complexo de gálio foi realizada da seguinte forma: solubilizou-se 0,136 g de lapachol em etanol (solução amarela), deixando-o sob aquecimento e agitação. Uma solução etanólica de 0,0426 g de nitrato de gálio foi adicionada a solução do ligante natural (formação de uma solução vermelha intensa), que permaneceu sob agitação e aquecimento durante 2 horas. Após alguns dias verificou-se a formação de um precipitado amarelo que foi caracterizado por espectroscopia no IV (Figura 3a) e UV-Vis (Figura 3b).



**Figura 2** – (a) Espectro no infravermelho do lapachol isolado. (b) Espectro eletrônico do lapachol em metanol.



**Figura 3** – Espectro comparativos do lapachol puro e do complexo com íons gálio(III): (a) infravermelho por fotoacústica; (b) Espectro eletrônico em metanol.

## Resultados e Discussão

O lapachol pode ser obtido por vários métodos de extração sempre se baseando na sua solubilidade em solvente orgânico e do seu sal em meio aquoso alcalino, gerando soluções amarelas e vermelhas, respectivamente. Os métodos de extração desenvolvidos por Lima e colaboradores (1962), consistem na extração do lapachol da serragem do cerne de Pau d'arco roxo (*Tabebuia sp*) com benzeno ou com acetona. Embora o rendimento obtido na extração não possa ser considerado satisfatório (o que demandará uma alteração nos procedimentos

futuros, principalmente no tempo de agitação), a massa obtida e a pureza do composto indicam sucesso no procedimento.

O espectro no infravermelho do lapachol puro (Figura 2a) mostra claramente as bandas dos principais grupos funcionais como C=O ( $1651\text{ cm}^{-1}$ ) e O-H ( $3351\text{ cm}^{-1}$ ). A segunda banda referente ao estiramento C=O não foi evidenciada devido à superposição das bandas. A banda evidenciada em  $2908\text{ cm}^{-1}$  é correspondente ao estiramento C-H de aromáticos.

Já o espectro eletrônico da quinona (Figura 2b) apresenta bandas de absorção na região de 332, 395 e 496 nm sendo esta última relativa ao isômero *orto* quinona do composto, existente devido à tautomerização ceto-enólica. As bandas de absorção nas regiões de 206, 251 e 278 nm são correspondentes aos demais cromóforos orgânicos da molécula.

O espectro no infravermelho do complexo metálico (Figura 3a) apresenta basicamente as mesmas bandas do ligante, onde a banda atribuída ao grupo carbonila (C=O) é deslocada para um menor comprimento de onda, sendo o deslocamento provocado pela coordenação do oxigênio ao metal, que enfraquece o caráter da dupla ligação. Os dados de IV também indicam que o oxigênio fenólico do lapachol pode estar se coordenando aos centros metálicos.

O espectro no UV-Vis do complexo (Figura 3b) apresentou um sutil deslocamento das bandas referentes ao lapachol, bem como uma absorção ligeiramente mais acentuada nos processos. Conforme esperado, não ocorre uma alteração significativa, pois complexos contendo íons gálio(III) não apresentam transição eletrônica.

## **Conclusões**

Os resultados apresentados indicam que a metodologia utilizada na extração do lapachol pode ser empregada, entretanto, algumas modificações serão necessárias. O composto extraído e purificado foi convenientemente utilizado na síntese do complexo de gálio(III), que foi obtido com pureza adequada, conforme demonstrado pelas análises realizadas, as quais também indicam que a coordenação do ligante ao íon metálico ocorrem via oxigênios carbonílico e fenólico.

## **Agradecimentos**

Ao PIBIC-AAF/UEMS/CNPq pela bolsa concedida e a FUNDECT pelos recursos financeiros para realização da pesquisa.

## Referências Bibliográficas

- Caruso, F.; Martinez, M. A.; Rossi, M.; Goldberg, A.; Villalba, M. E. C. & Aymonino, P. J. 2009. Crystal and Molecular Structure of Manganese(II) Lapacholate, a Novel Polymeric Species Undergoing Temperature-Reversible Metal to Ligand Electron Transfer. *Inorganic Chemistry*, v. 48, p. 3529-3534.
- dos Anjos, A. 2005. **Novos Complexos Metalo-Radicalares de Relevância Bioinorgânica: 1) Modelos Biomiméticos para a Enzima Galactose Oxidase, 2) Modelos Complexos Metalo-Fenoxil**. Tese (Doutorado em Química) – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 241p. e referências citadas.
- Lima, O. G.; D'Albuquerque, I. L.; Lima, C. G. & Maia, M. H. D. 1962. Purificação e Caracterização da -lapachona e Estudo de Estabilidade. *Revista do Instituto de Antibióticos*, v. 4, p. 3-17.
- Molina, R. H.; Kalinina, I.; Esparza, P.; Sokolov, M.; Platas, J. G.; Braun, A. E. & Sacau, E. P. 2007. Complexes of Co(II) and Ni(II) with lapachol. *Polyhedron*, v. 26, p. 4860-4864.
- Sandoval, N. A.; Rodrigues, C. P.; Martinez, N. R. **Acta Physiol. Pharmacol. Ther. Latinoam.**, v. 46, 257, 1996.
- Zheng, W. & Wang, S. Y. 2001. Antioxidant and Phenolic Compounds in Selected Herbs. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 49, p. 5165-5170.