

ESTUDO DAS PROPRIEDADES QUELANTES DE ÍONS LAPACHOLATO PARA ÁCIDOS MACIOS DE PEARSON

Tamires D. de Oliveira^{1*}, Ademir dos Anjos², Sandro Minguzzi³, Antonio R. Fiorucci⁴,
Vanessa N. Simões⁵, Noeli A. da Cruz⁶, Débora F. Brotto⁶

^{1*}**Bolsista UEMS**, Estudante do Curso de Química da UEMS, Unidade de Naviraí; *E-mail:
tamires_tdo@hotmail.com

²**Orientador**, Professor do Curso de Química da UEMS, Unidade de Naviraí; E-mail:
piu_floripa@uems.br

³Professor do Curso de Química da UEMS, Unidade de Naviraí; E-mail:
sming@uems.br

⁴Professor do Curso de Química da UEMS, Unidade de Dourados; E-mail:
arfiorucci@uems.br

⁵Estudante do Curso de Pós-Graduação em Recursos Naturais; E-mail:
va.nasc.simoese@gmail.com

⁶Estudante do Curso de Química da UEMS, Unidade de Naviraí; E-mail:
noelyamarante@hotmail.com

⁶Estudante do Curso de Química da UEMS, Unidade de Naviraí; E-mail:
debora_3stm@hotmail.com

Área Temática: Pesquisa (Química Bioinorgânica)

Resumo

O presente trabalho apresenta os resultados alcançados na síntese de um novo composto de coordenação reagindo-se o ligante natural lapachol, extraído da serragem da árvore de ipê roxo, com o íon metálico vanádio(III). É descrita a caracterização do complexo por espectroscopias no infravermelho e UV-Vis, assim como os estudos eletroquímicos, os quais são comparados ao ligante livre.

Palavras-chave: Naftoquinonas. Íon Vanádio(III). Eletroquímica.

Introdução

A busca por substâncias naturais que apresentem propriedades benéficas para a saúde humana vem aumentando a cada dia mais, isso se deve ao fato das vantagens apresentadas por essas substâncias quando comparadas às sintéticas, que podem apresentar problemas como, por exemplo, custo operacional, contaminações, baixos rendimentos, entre outros.

O lapachol (2-hidroxi-3(3-metil-2-butenil)-1,4-naftoquinona) é uma naftoquinona que vem sendo alvo de muitas pesquisas, podendo ser considerado um dos principais representantes do grupo das quinonas das Tabebuias [Harada, 2009]. Pode ser encontrado no ipê roxo (*Tecoma heptaphylla* (VeII) Mart;) assim como em outras plantas tropicais e possui propriedades interessantes, tais como atividade analgésica, antibiótica, antimalária, antitripanossoma, antiulcerogênica, antimicrobiana contra bactérias e fungos, antiviral, antiinflamatória, anticâncer,

atuando sobretudo nos tumores sólidos, ação muloscida, leishmanicida, tripanossomicida, antineoplástica e um bom potencial quelante [Molina, 2007; Caruso, 2009; Araújo, 2002; Fonseca, 2004; Rosa, 2000]. No entanto, estudos tem demonstrado que o este composto pode apresentar efeitos deletérios, sendo tóxico em altas doses. Contudo, devido as suas inúmeras atividades farmacológicas e biológicas, o interesse na síntese de complexos de coordenação utilizando-se o lapachol como ligante vem crescendo cada vez mais, pois esta pode diminuir seus efeitos negativos. Compostos de vanádio são conhecidos por uma variedade de propriedades farmacológicas, entre as quais estão o regulamento de anomalias de tireóides e atividade anti-câncer. Muitos deles apresentam efeitos antitumorais e osteogênicos em diversas linhagens. Seus complexos possuem potente efeito insulino-mimético, e alta afinidade por várias enzimas, os quais merecem maior atenção [Etcheverry, 2008; Costa, 2011]. Desta forma, este trabalho visa a síntese, caracterização e estudo eletroquímico de um complexo lapacholato-V(III).

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 extraído pelo nosso grupo de pesquisa (Cruz, 2011). Os espectros na região do infravermelho foram obtidos em um aparelho FT-IR JASCO modelo PS-4100, na região de 4000 a 400 cm^{-1} no Laboratório de Óptica no Departamento de Química da Universidade Federal da Grande Dourados (UFGD), em Colaboração com o Prof. Dr. Gleison Antonio Casagrande. Os espectros eletrônicos nas regiões do ultravioleta e visível foram obtidos 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. O comportamento redox do lapachol e do complexo foi investigado por voltametria cíclica e voltametria de diferencial de pulso em potenciostato/galvanostato Metrohm Autolab PGSTAT 302 interfaceado a um microcomputador e gerenciado pelo software GPES (Versão 4.9) para aquisição dos dados. Utilizou-se um sistema convencional de três eletrodos composto por um eletrodo de carbono vítreo (diâmetro de 2,0 mm) como eletrodo trabalho, um eletrodo de Ag/Ag⁺ usado como eletrodo de referência e um fio de platina usado como eletrodo auxiliar (contra-eletrodo). Os experimentos foram realizados no Laboratório de Química Ambiental do CINAN/UEMS (em colaboração com o Prof. Dr. Antonio Rogério Fiorucci) em solução de metanol, sob atmosfera ambiente.

O complexo foi obtido reagindo-se a quinona natural lapachol e o sal acetilacetanoato de vanádio(III) numa estequiometria 2:1. A uma solução de 0,136 g de lapachol em 10 mL de acetonitrila, sob agitação e aquecimento, adicionou-se 3 gotas de trietilamina e posteriormente

uma solução do sal acetilacetato de vanádio(III) (0,3328 g em acetonitrila). A solução vermelha continuou sob agitação e aquecimento por aproximadamente 3 h. Então filtrou-se e manteve-se em repouso. Após alguns dias obtiveram-se cristais de coloração azul, os quais foram secos e caracterizados por espectroscopia no infravermelho, UV-Vis e eletroquímica.

Resultados e Discussões

Os espectros no IV do ligante e do complexo (Figura 1) sugerem a coordenação entre o íon metálico e o ligante. Podem se observar distintas alterações quando comparados ambos os espectros, uma das quais referente à banda atribuída ao grupamento O-H de fenol em 3352 cm^{-1} que desaparece no complexo, bem como a banda referente ao grupo carbonila que é deslocado para um menor comprimento de onda, passando de 1639 para 1630 cm^{-1} . Desta forma os resultados no IV indicam que a coordenação pode ter ocorrido de forma ceto-enólica, através dos oxigênios fenólico e carbonílico.

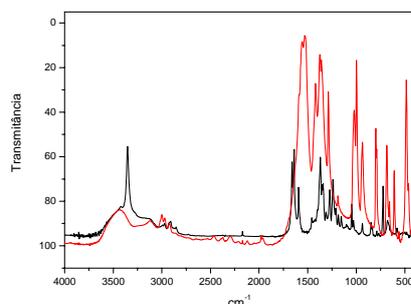


Figura 1 – Espectro no infravermelho comparativo do lapachol (em preto) e do complexo (em vermelho).

Os espectros eletrônicos do ligante puro e do complexo (Figura 2) também apresentam diferenças significativas entre ambos. O espectro do lapachol apresenta três bandas características, sendo estas em 253, 275 e 330 nm, no caso do complexo observa-se apenas uma banda em 310 nm, o que ocorre devido à coordenação do ligante ao íon metálico, podendo estar relacionada com a transferência de carga ligante-metal, que pode estar se sobrepondo as demais bandas referentes ao lapachol.

O comportamento eletroquímico do lapachol puro e do complexo foi investigado através das técnicas de voltametria cíclica e diferencial de pulso, sendo todos os valores referenciados Fc^+/Fc ,¹¹ onde $E(\text{Fc}^+/\text{Fc}) = 0,95\text{ V vs. Ag}/\text{Ag}^+$ (Figura 3). No comportamento redox do lapachol através da técnica de voltametria cíclica (Figura 4a) podemos notar a presença de dois processos de oxidação, ambos irreversíveis (0,348 e 0,663 V vs. Fc^+/Fc). Nota-se a dependência dos processos com a velocidade de varredura, o que pode ser um indicativo de processos químicos

atrelados aos processos eletroquímicos. No caso do complexo (Figura 4b) nota-se apenas um pico de oxidação irreversível em 0,531 V vs. Fc^+/Fc (média de todas as velocidades), e uma pequena deformação na varredura catódica a partir da velocidade de 150 mV s^{-1} , esta última provavelmente em virtude de sujidades que se aderem na superfície do eletrodo de trabalho. Observa-se claramente que o processo de oxidação é dependente da velocidade de varredura, e pode estar atrelado a um possível mecanismo EC (eletroquímico-químico).

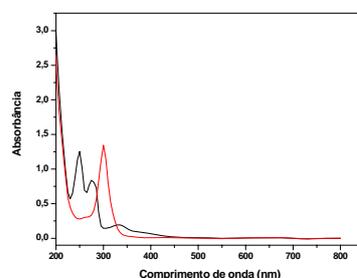


Figura 2 – Espectros no UV-vis do lapachol (em preto) e do complexo (em vermelho).

Já na técnica de diferencial de pulso, uma técnica mais sensível, pode-se observar para o lapachol (Figura 5a) que além dos dois processos de oxidação estão presentes também dois processos de redução, formando assim dois pares de picos, sendo um irreversível e outro semi-reversível, onde o primeiro par é relacionado à semi-quinona (NQOH) ($E_{pa1} = 0,269 \text{ V vs. Fc}^+/\text{Fc}$; $E_{pc1} = -0,567 \text{ V vs. Fc}^+/\text{Fc}$) e o último par para a redução eletrônica quase-reversível do ânion lapacholato, ou seja, a base conjugada 2-hidroxi-naftoquinona (NQO) ($E_{pa2} = 0,601 \text{ V vs. Fc}^+/\text{Fc}$; $E_{pc2} = 0,762 \text{ V vs. Fc}^+/\text{Fc}$) [Goulart, 2003; Ebelle, 2010]. No voltamograma de diferencial de pulso do complexo (Figura 5b), observa-se o mesmo pico de oxidação irreversível, ($0,500 \text{ V vs. Fc}^+/\text{Fc}$), bem como um pico de redução ($-0,356 \text{ V vs. Fc}^+/\text{Fc}$), também irreversível. Estas alterações nos valores dos potenciais são consequência do processo de coordenação ao centro metálico, pois este influencia significativamente na distribuição eletrônica. O processo de oxidação no complexo pode ser relacionado ao E_{pa2} (vide lapachol), referente ao grupamento 2-hidroxi-naftoquinona, que é sensivelmente diminuído em virtude da interação com o íon metálico.

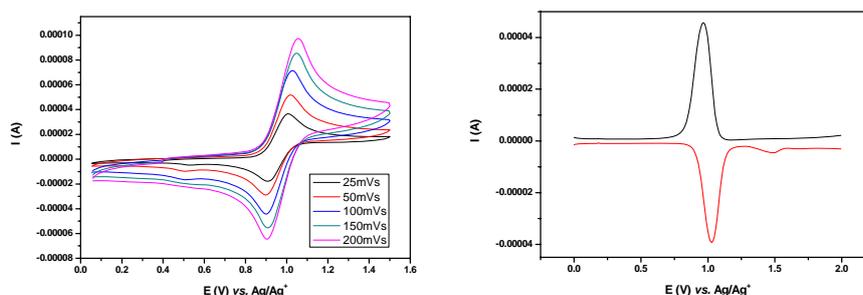


Figura 3 - Voltamogramas cíclico (esquerda) e diferencial de pulso (direita) do par redox ferrocínio/ferroceno (Fc^+/Fc) utilizado como padrão interno.

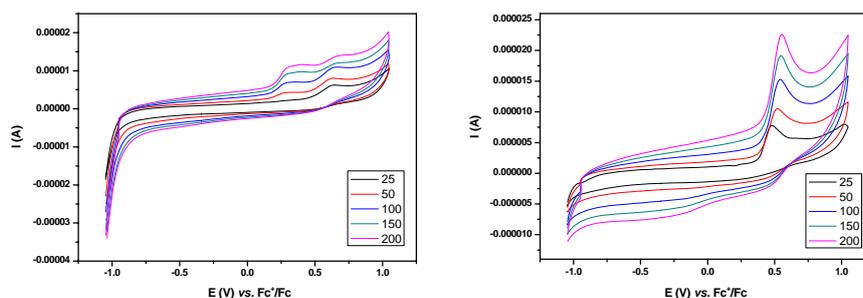


Figura 4 – Voltamogramas cíclicos do lapachol (esquerda) e do complexo (direita).

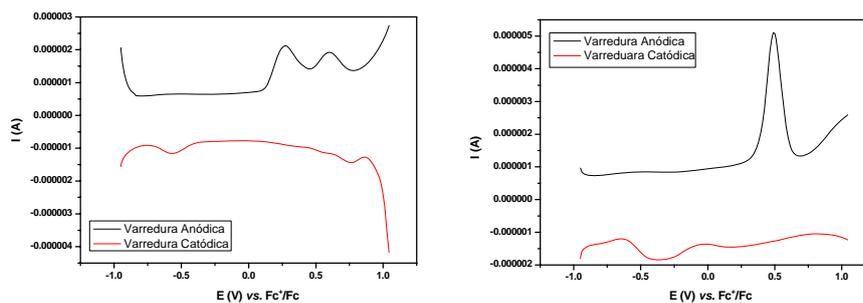


Figura 5 – Voltamogramas diferencial de pulso para o lapachol (esquerda) e o complexo (direita).

Conclusões

Deste modo, através das técnicas espectroscópicas e eletroquímicas realizadas foi possível comprovar a coordenação entre o íon metálico vanádio (III) e a quinona natural lapachol, indicando que a síntese do complexo foi realizada com êxito, e que a coordenação pode ter ocorrido de maneira bidentada.

Agradecimentos

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

Referências Bibliográficas

- Araújo, E. L.; Alencar, J. R. B.; Neto, P. J. R. 2002. Lapachol: Segurança e Eficácia na terapêutica. **Rev. Bras. Farmacogn.**, v. 12, supl., p. 57-59.
- 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.
- Costa, F.; Lubes, G.; Rodríguez, M.; Lubes, V. 2011. Vanadium (III), Dipicolinic Acid and Small Blood Serum Bioligands. **J Solution Chem**, v. 40, p. 106-117.

- Cruz, N. A.; dos Anjos, A.; Minguzzi, S.; Simões, V. N.; Oliveira, T. D.; Favarin, L. R. V. Complexo Metálico Como Estratégia Para Potencializar Atividades Biológicas. **Anais do 9o. ENIC**, vol. 1, 2011.
- da Silva, M. N.; Ferreira, V. F.; Souza, M. C. B. V. 2003. Um Panorama Atual da Química e da Farmacologia de Naftoquinonas, com Ênfase na β -Lapachona e derivados. **Quim. Nova**, v. 26, p. 407-416.
- Harada, T. N. Correlação entre os Ensaio de Citotoxicidade em *Artemia Salina* Leach e Atividade Antineoplásica sobre Linhagens de Células Tumorais para Algumas Classes de Produtos Naturais. 2009. p. 92. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal do Mato Grosso do Sul – Campo Grande.
- da Silva, M. M. **Síntese e Caracterização de Complexos Metálicos de Antimônio, Bismuto e Estanho com Lapachol**. 2009. 83p. Dissertação (Mestrado em Química – Química Inorgânica) Universidade Federal de Minas Gerais – Instituto de Ciências Exatas – Departamento de Química.
- Ebelle, C. T.; Nassi, A.; Njanja, E.; Ngamini, E. 2010. Characterization of Lapachol in Artificial Organic-film Membrane: Application for the Trans-membrane transport of Mg^{2+} . **Journal of Electroanalytical Chemistry**, v. 642, p. 61-68.
- Etcheverry, S. B.; Ferrer, E. G.; Naso, L.; Rivadeneira, J.; Salinas, V. & Williams, P. A. M. 2008. Antioxidant effects of the VO(IV) hesperidin complex and its role in cancer chemoprevention. **Journal of Biological Inorganic Chemistry**, v. 13, p. 435-447.
- Fonseca, S. G. C.; da Silva, L. B. L.; Castro, R. F.; de Santana, D. P. 2004. Validação de Metodologia Analítica Para Doseamento de Soluções de Lapachol por CLAE. **Quim. Nova**, v. 27, 157-159.
- Goulart, M. O. F.; Falkowski, P.; Ossowski, T.; Liwo, A. Electrochemical Study of Oxygen Interaction With Lapachol and Its Radical Anions. 2003. **Bioelectrochemistry**, v. 59, p. 85-87.
- Harada, T. N. Correlação entre os Ensaio de Citotoxicidade em *Artemia Salina* Leach e Atividade Antineoplásica sobre Linhagens de Células Tumorais para Algumas Classes de Produtos Naturais. 2009. p. 92. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal do Mato Grosso do Sul – Campo Grande.
- 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.
- Rosa, M. A. **Estudos Envolvendo a Modificação e a Interação do Lapachol com Compostos de Metais de Transição**. 2000. 95p. Dissertação de Mestrado. Universidade Estadual de Campinas – Instituto de Química.