

EXTRAÇÃO E CONVERSÃO QUÍMICA DE UMA QUINONA NATURAL E APLICAÇÃO DO PRODUTO EM QUÍMICA DE COORDENAÇÃO

Noeli Amarante da Cruz^{1*}, Ademir dos Anjos², Vanessa N. Simões³,
Débora F. Brotto⁴, Tamires D. de Oliveira⁴

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

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

³Pós-Graduação em Recursos Naturais/UEMS; E-mail:
va.nasc.simoies@gmail.com

⁴Estudante do Curso de Química da UEMS, Unidade de Naviraí; E-mail:
deh_s2fb@hotmail.com

⁴Estudante do Curso de Química da UEMS, Unidade de Naviraí; E-mail:
tamires_tdo@hotmail.com

Área Temática: Pesquisa (Química Bioinorgânica)

Resumo

A β -lapachona é uma substância natural facilmente obtida a partir do lapachol e possui um amplo espectro de atividade biológica como antitumoral, anti-inflamatórias, antimalárica, antiviral, entre outras. Entretanto, sua utilização ainda é restrita devido aos efeitos colaterais que apresenta em determinadas dosagens. Uma das opções seria a utilização da β -lapachona como ligante em compostos de coordenação, como estratégia para eliminar seus efeitos negativos, além de proporcionar uma melhora nas atividades biológicas. Nesse sentido, o presente trabalho apresenta estudos na conversão química do lapachol (extraído do ipê roxo) em β -lapachona e, a partir da mesma, a realização de testes de complexação com vários íons metálicos que apresentam diversidade de acidez, visando demonstrar as melhores combinações coordenantes e de facilidade de isolamento.

Palavras-chave: β -lapachona. Complexos Metálicos. Pré-caracterização físico-química.

Introdução

As quinonas naturais e sintéticas são substâncias reconhecidamente possuidoras de potentes e variados tipos de atividades biológicas como antitumorais, moluscicidas, leishmanicidas, anti-inflamatórias, antifúngicas, tripanocidas, antiprotozoárias e inibidoras da enzima transcriptase reversa do vírus HIV-1 (Alves, 2008).

O lapachol e a β -lapachona (Figura 1) podem ser consideradas as naftoquinonas que mais influenciaram os grupos brasileiros de pesquisa em química e farmacologia de quinonas. Apesar de ainda não ser um fármaco, a β -lapachona, é uma substância muito importante do

ponto de vista da pesquisa científica. Suas atividades farmacológicas contra o *Trypanosoma cruzi*, agente etiológico causador da doença de Chagas, e contra células cancerosas, a distingue de outras naftoquinonas (Salustiano, 2010). A β -lapachona (7,8-benzo-2,2-dimetil-3,4-diidro-5,6-oxo-2H-cromeno) é descrita na literatura como um dos mais importantes cromanos derivados do lapachol. É uma substância natural encontrada como constituinte minoritário do cerne de árvores da família Bignoniaceae, conhecidas no Brasil como ipês. Esta naftoquinona natural é conhecida desde 1858, e é facilmente extraída da serragem da madeira de espécies de ipês (Hooper, 1892).

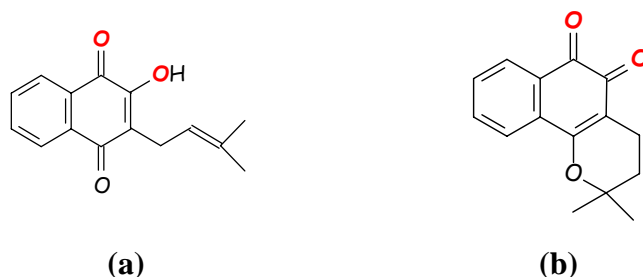


Figura 1 – Representação esquemática das estruturas: (a) lapachol e (b) β -lapachona.

Na tentativa de melhorar suas atividades biológicas, diversas modificações estruturais foram realizadas a partir da β -lapachona (Ferreira, 2003; Ferreira, 2010). Entretanto, é praticamente escasso relatos na literatura envolvendo a utilização da mesma na complexação de íons metálicos (Sokolov, 2007), o que poderia ser útil na regulação de processos redox e, por conseguinte melhorar seu desempenho natural. 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, pode ser de grande interesse farmacológico o uso da β -lapachona na complexação de íons metálicos. Este processo de complexação pode servir como estratégia para eliminar alguns efeitos negativos, além de proporcionar uma melhora em atividades biológicas.

Desta forma, o presente trabalho descreve o isolamento do lapachol do ipê roxo, sua conversão em β -lapachona e, a partir da mesma, as tentativas de complexação com uma série de íons metálicos (em diferentes estados de oxidação), visando estudar as melhores condições de síntese (sistema de solvente, estequiometria metal/quinona, temperatura, tempo reacional, entre outros). Foram realizadas tentativas de isolamento dos complexos sintetizados, bem como estudos de pré-caracterização desses complexos.

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 procedimentos desenvolvidos em nosso grupo de pesquisa (Cruz, 2011). 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. Os espectros eletrônicos 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 conversão química do lapachol em β -lapachona foi realizada a partir da ciclização do lapachol catalisada por ácido sulfúrico. Em um béquer contendo 5,0 g de lapachol, em banho de gelo, adicionou-se cuidadosamente 15 mL de ácido sulfúrico concentrado gelado. A mistura resultante foi agitada por aproximadamente 15 minutos (observando-se uma coloração vermelha intensa), sendo posteriormente adicionada a mesma 500 mL de água destilada gelada. Filtrou-se o sólido laranja formado, que na seqüência foi recristalizado em etanol a quente, sendo caracterizado por espectroscopia no IV (Figura 2a) e no UV-Vis (Figura 2b).

Os testes de complexação da β -lapachona foram realizados com os seguintes íons metálicos: ferro(II), manganês(II), vanádio(III) e gálio(III), utilizando-se os sais comerciais percloratos (Fe^{2+} e Mn^{2+}), acetilacetato (V^{3+}) e nitrato (Ga^{3+}) dos mesmos. As sínteses dos complexos foram realizadas em soluções de acetonitrila ou metanol, sob agitação mecânica e/ou por ultrasonificação, temperatura ambiente e/ou aquecimento, com ou sem a adição de base (triethylamina, que possui efeito tamponante com o pH ficando em 8,5). Em todas as sínteses, foram utilizadas estequiometrias 1:2 (metal/ β -lapachona). Os complexos que foram isolados na forma sólida foram pré-caracterizados por espectroscopia no UV-Vis.

Resultados e Discussão

A conversão química do lapachol em β -lapachona através da ciclização catalisada por ácido sulfúrico mostrou-se efetiva, o que pode ser verificado pelas diferenças pontuais nos espectros de infravermelho e UV-Vis. A comparação entre os espectros no infravermelho da β -lapachona e do lapachol (Figura 2a) mostra claramente distinção nas bandas referentes aos

estiramentos das carbonilas (1662 cm^{-1} no lapachol para 1597 cm^{-1} na β -lapachona) e da ligação O-H (3352 cm^{-1}), que desaparece quando da formação da orto-quinona.

Os espectros eletrônicos na região do UV-Vis (Figura 2b) mostram diferenças nas bandas de absorção (Lapachol: 205, 250, 275, 330 e 395 (ombro) nm; β -lapachona: 255, 279, 329 e 430 nm) entre as duas quinonas. Todos os processos podem ser atribuídos às transições $\pi \rightarrow \pi^*$ oriundas das deslocizações eletrônicas entre os diferentes sistemas conjugados formados pelos anéis aromáticos e os outros grupos funcionais (carbonila, fenol). A maior variação espectral ocorre na banda localizada em maior comprimento de onda, que sofre um deslocamento batocrômico de 395 nm no lapachol para 430 nm na β -lapachona, o que pode ser correlacionado com a conversão da *para*-quinona em *orto*-quinona ou formação do novo anel.

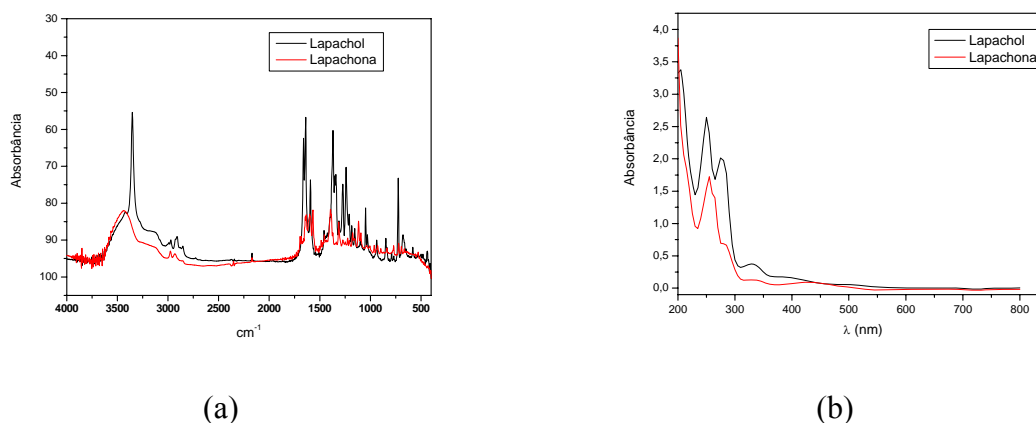


Figura 2 - Espectros comparativos entre o lapachol e a β -lapachona:

(a) Infravermelho, (b) Espectro eletrônico em metanol.

Quanto aos testes de complexação entre a β -lapachona e os diferentes íons metálicos, sob distintas condições experimentais, foram obtidos resultados satisfatórios com os íons manganês(II), vanádio(III) e gálio(III), os quais possibilitaram o isolamento dos produtos na forma de sólidos amorfos, respectivamente, nas cores verde, marrom e laranja. Até o presente momento não foi possível o isolamento do complexo de ferro(II), embora acredita-se que o mesmo esteja sendo formado em solução, devido a mudança de coloração que ocorre no meio reacional. Os testes de síntese realizados sob ultrasonificação mostraram-se mais eficazes que aqueles obtidos por agitação normal, da mesma forma que parece ser recomendado realizar as sínteses sob ligeiro aquecimento ao invés da temperatura ambiente. A substituição do solvente empregado (metanol ou acetonitrila), aparentemente não altera a formação, isolamento e rendimento dos produtos. Já a correção do pH no meio reacional para pH alcalino (pH 8,5 com trietilamina) é mais significativa para os ácidos macios de Pearson (Fe^{2+} e Mn^{2+}) comparativamente aos duros (V^{3+} e Ga^{3+}), o que era esperado, uma vez que os ácidos mais

fortes conseguem se coordenar com maior facilidade aos átomos doadores do ligante (oxigênios fenolato e carbonílico).

A espectroscopia eletrônica no UV-Vis foi utilizada como pré-caracterização dos complexos isolados na forma sólida e os respectivos espectros são mostrados na Figura 3. Em todos os casos verificam-se alterações no perfil espectral, demonstrando claramente a coordenação dos íons metálicos, o que resulta em uma redistribuição eletrônica entre a molécula da quinona e esses íons, formando novos sistemas ligantes π estendido.

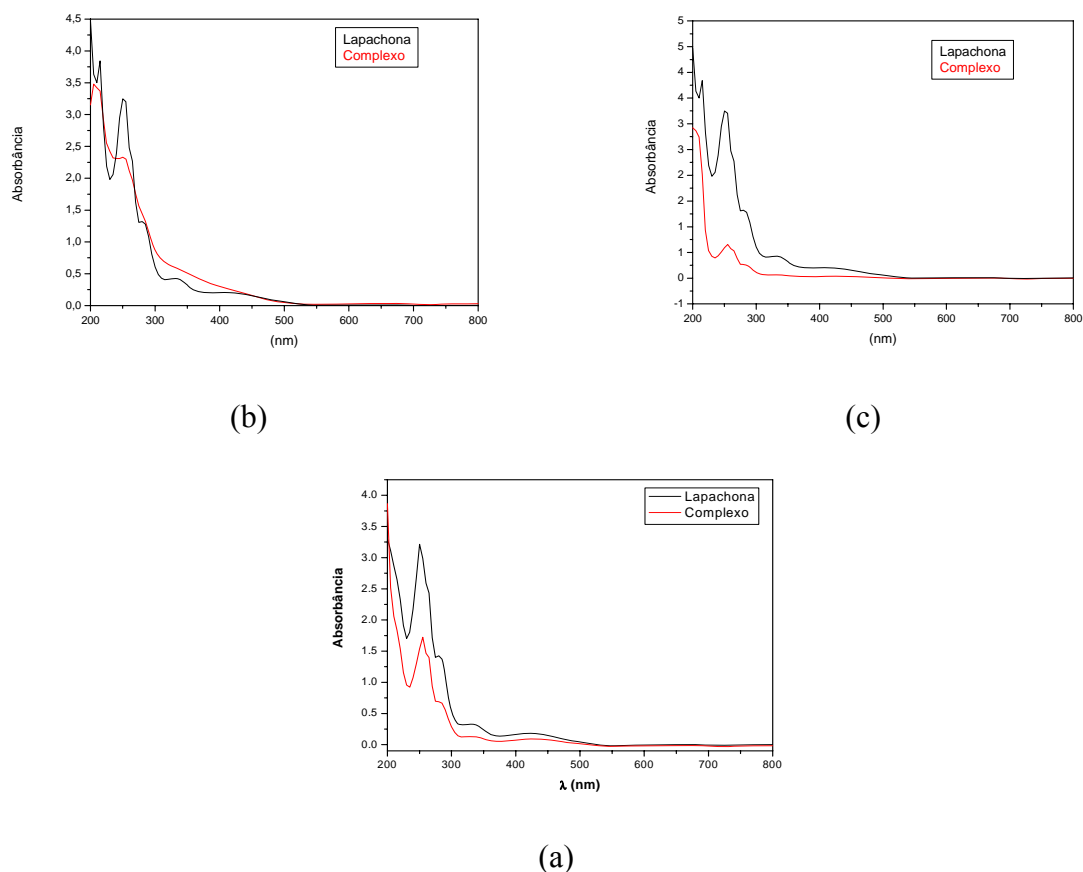


Figura 3 - Espectros eletrônicos comparativos entre a β -lapachona e os complexos em metanol: (a) manganês(II), (b) vanádio(III) e (c) gálio(III).

Conclusões

Os resultados apresentados indicam que a β -lapachona foi devidamente obtida através da conversão do lapachol e que pode ser empregada nas sínteses de complexos contendo diferentes íons metálicos, os quais apresentam distintas acidez de Pearson.

Agradecimentos

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

Referências Bibliográficas

- Alves, G. M. C.; Rolim, L. A.; Rolim Neto, P. J.; Leite, A. C. L. & Brondani, D. J. 2008. Purificação e Caracterização da β -Lapachona e Estudo de Estabilidade dos Cristais em Diferentes Condições de Armazenamento. **Química Nova**, v. 31, n. 2, p. 413-416.
- 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. **Química Nova**, v. 26, n. 3, p. 407-416.
- Dehghan, G.; Khoshkam, Z. 2012. Tin(II)-quercetin complex: Synthesis, spectral, characterization and antioxidant activity. **Food Chem.**, 131, 422.
- Ferreira, S. B.; Gonzaga, D. T. G.; Santos, W. C.; Araújo, K. G. L. & Ferreira, V. F. 2010. β -Lapachona: Sua Importância em química medicinal e modificações estruturais. **Revista Virtual de Química**, v. 2, n. 2, p. 140-160.
- Hooper, S. C. 1892. The Constitution of Lapachol and Its Derivatives. **Journal of Chemical Society**, v. 61, p. 611.
- 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.
- Salustiano, E. J. S.; Netto, C. D.; Fernandes, R. F.; da Silva, A. J. M.; Bacelar, T. S.; Castro, C. P.; Buarque, C. D.; Maia, R. C.; Rumjanek, V. M. & Costa, P. R. R. 2010. Comparison of the cytotoxic effect of lapachol, α -lapachone and pentacyclic 1,4-naphthoquinones on human leukemic cells. **Investigation of New Drugs**, v. 28, p. 139-144.
- Sokolov, M. N.; Fyodorova, N. E.; Paetow, R.; Fenske, D.; Ravelo, A. G.; Naumov, D. Y. & Fedorov, V. E. 2007. Reactions of Re(III) with α -diketones: Oxidation addition. **Inorganica Chimica Acta**, v. 360, p. 2192-2196.