



# ENEPEX

ENCONTRO DE ENSINO,  
PESQUISA E EXTENSÃO

8° ENEPE UFGD • 5° EPEX UEMS

## ESTUDO DA INTERAÇÃO ENTRE ÍONS La(III) E LIGANTE NATURAL BIOATIVO

Alice Gonçalves<sup>1\*</sup>, Ademir dos Anjos<sup>2</sup>, Antonio Rogério Fiorucci<sup>3</sup>, Tamires Donizeth de Oliveira<sup>4</sup>, Natalia Aparecida Cabeza<sup>5</sup>, Débora de Freitas Brotto<sup>6</sup>, Michele Macedo da Cruz<sup>7</sup>

GBBTEC/UEMS, Rua Emilio Mascoli, 79950000, Naviraí/MS. E-mail: alice\_goncalves15@hotmail.com  
<sup>1</sup>Bolsista de Iniciação Científica da Química/UEMS, Unidade de Naviraí;; <sup>2</sup>Orientador, Professor UEMS/Naviraí  
Pesquisador PPG Recursos Naturais/UEMS; <sup>3</sup>Professor e Pesquisador Química/UEMS; <sup>4,5,6</sup> Mestranda no PPG  
Recursos Naturais/UEMS; <sup>7</sup> Estudante do Curso de Química, UEMS/Naviraí.

### RESUMO

A utilização de compostos naturais como agentes terapêuticos têm engajado diversas pesquisas para uma maior investigação destes compostos. Dentre estes, pode-se citar o lapachol, uma quinona encontrada no ipê roxo, que possui propriedades de suma importância como antibióticas, antitumorais e um bom potencial quelante. A interação destes ligantes com íons metálicos é de grande interesse, pois se acredita numa melhora significativa das atividades em relação aos ligantes livres. O lantânio é um representante dos lantanóides que é de considerável interesse nessa linha de pesquisa, principalmente por causa de seu forte efeito sobre o crescimento e morte celular. Optou-se então pela síntese e caracterização de complexos de lapachol com o íon lantânio(III) devido as atividades antitumorais de seus sais e também por suas propriedades metabólicas. Nesse trabalho, são descritos o procedimento de extração do lapachol a partir do ipê roxo, a síntese do complexo e o estudo das suas propriedades espectroscópicas e eletroquímicas, as quais indicam a formação do complexo metálico.

**Palavras-chave:** Lapachol, Lantânio(III), Caracterização.

## INTRODUÇÃO

Muitas substâncias extraídas de fontes naturais tem sido atualmente alvo de pesquisas relacionadas às suas importantes atividades farmacológicas e biológicas, bem como a capacidade de interação com íons metálicos, formando compostos de coordenação com propriedades relevantes.

Elementos das terras raras são amplamente utilizados na indústria e medicina. Como um exemplo, elementos radioativos dessa classe podem ser usados no diagnóstico e tratamento do câncer (SU, 2009). O lantânio é um representante das terras raras que é de considerável interesse nessa linha de pesquisa, principalmente por causa de seu forte efeito sobre o crescimento e morte celular (WANG, 2008; SU, 2009).

Diferentes constituintes de plantas têm sido sugeridos como potencialmente quimioprotetores em diferentes sistemas químicos e biológicos. O lapachol (2-hidroxi-3(3-metil-2-butenil)-1,4-naftoquinona) é um substância natural extraída do ipê (*Tecoma heptaphylla* (Veil) Mart) e de outras plantas tropicais, que apresenta interessantes propriedades antibióticas e antitumorais (MOLINA, 2007). Infelizmente, alguns estudos também têm demonstrado que o produto pode apresentar efeitos deletérios (SALUSTIANO, 2010). O processo de complexação pode servir como estratégia para eliminar seus efeitos negativos, além de proporcionar uma melhora em atividades biológicas como a antioxidante.

Frente à importância que os metais desempenham nos processos biológicos, optou-se então pela síntese e caracterização de complexos de lapachol com o íon Lantânio(III) devido as atividades antitumorais de seus sais e também por suas propriedades metabólicas.

## MATERIAIS E MÉTODOS

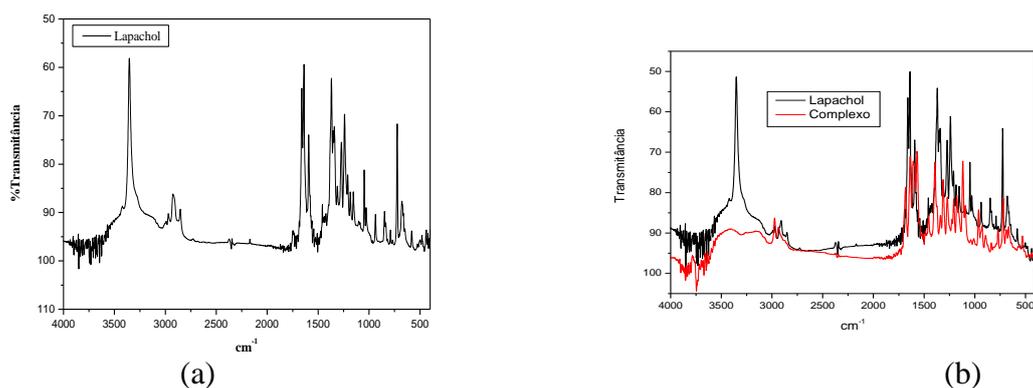
A extração da naftoquinona foi realizada partindo-se de uma nova metodologia encontrada na literatura (FARFÁN et. al., 2012; MARTÍNEZ et. al., 2003), com modificações desenvolvidas em nosso grupo de pesquisa. O ponto de fusão foi obtido em um aparelho para determinação TECNOPON modelo PFM-II, com capacidade de três amostras simultâneas a seco, utilizando-se capilar de vidro fechado, no Laboratório de Pesquisa da Unidade de Naviraí/UEMS. 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. Os espectros na região do Infravermelho foram obtidos em um aparelho FT-IR JASCO modelo PS-4100, na região de 4000 a 400  $\text{cm}^{-1}$  no Laboratório de Óptica no Departamento de Química da Universidade Federal da Grande Dourados (UFGD), em Colaboração com o Prof. Dr. Gleison Antônio Casagrande. O comportamento redox do

lapachol e do complexo foram investigados pelas técnicas voltamétricas de diferencial de pulso e onda quadrada, em um potenciostato/galvanostato Metrohm Autolab PGSTAT 302 interfaceado a um microcomputador e gerenciado pelo software GPES (Versão 4.9) para aquisição dos dados. Os experimentos foram realizados no laboratório de Química Ambiental do CINAN/UEMS (em colaboração com o Prof. Dr. Antônio Rogério Fiorucci). A síntese do complexo foi realizada reagindo-se a quinona lapachol com o sal cloreto de lantânio em uma mistura e estequiometria 3:1, com pH 4,5, sob 8 h de refluxo. Na síntese obteve-se um precipitado micro cristalino marrom, que foi devidamente lavado, seco e pré-caracterizado sendo o mesmo isolado, seco e caracterizado.

### **RESULTADOS E DISCUSSÕES**

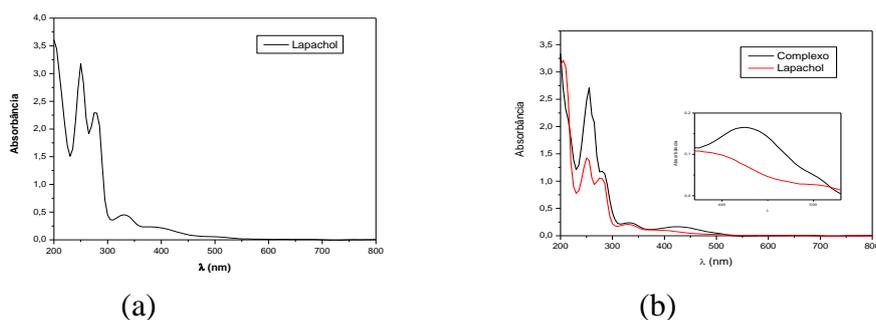
O ponto de fusão medido do lapachol ficou entre 138-140 °C, estando de acordo com o que é estabelecido pela literatura (ARAÚJO et. al, 2002), já para o complexo, comparativamente ao lapachol, demonstrou alteração significativa, estando na faixa de 95-97 °C, mudança que provavelmente ocasionada devido a coordenação da naftoquinona natural ao íon metálico, alterando assim suas propriedades.

Na espectroscopia no infravermelho (Figura 2a) podemos destacar as principais bandas do lapachol, enfatizando-se a banda em 3352  $\text{cm}^{-1}$  referente ao estiramento O-H de fenol e as bandas de suma importância em 1662  $\text{cm}^{-1}$ , referente ao grupamento C=O presente no C-1 e em 1638  $\text{cm}^{-1}$ , referente ao outro grupo C=O, presente na posição C-4, no entanto, não se pode afirmar com certeza pelo fato de ocorrer sobreposição das bandas. O espectro de IV do complexo (Figura 2b) evidencia claramente modificações nas bandas referentes aos principais grupos funcionais do lapachol isolado. O principal indicativo da coordenação é o desaparecimento da banda na região de 3352  $\text{cm}^{-1}$  referente ao estiramento O-H de fenol, sugerindo a coordenação do íon metálico através do oxigênio fenólico presente no C-2. Observa-se também que a banda atribuída ao grupamento carbonila presente no C-1, sofre um deslocamento, isso devido ao enfraquecimento das duplas ligações. Sendo assim, os resultados do IV sugerem então, a coordenação de forma bidentada, adquirindo assim a função ceto-enólica, via oxigênio carbonílico (C-1) e fenólico (C-2).



**Figura 1.** (a) Espectro IV do lapachol (b) Espectro de IV comparativo do lapachol e complexo.

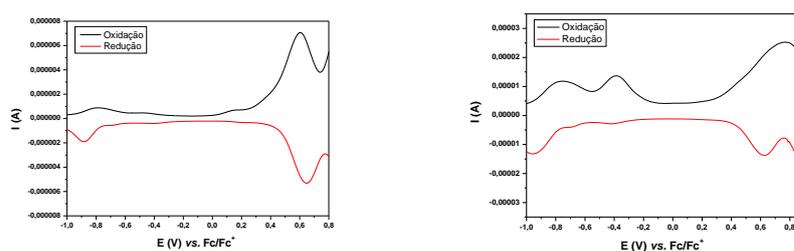
O espectro eletrônico do lapachol (Figura 3a) apresenta bandas em 204, 250, 275 e 333 nm, além de um ombro em 377 nm. Dados da literatura (MOLINA et. al. 2007; FARFÁN et. al. 2012) mostram que as bandas em 250 e 275 nm correspondem às transições eletrônicas no anel aromático tipo  $\pi \rightarrow \pi^*$ ; o processo em 333 nm refere-se às transições no anel do sistema quinonoídico e a banda em 377 nm é atribuída às transições  $n \rightarrow \pi^*$  das carbonilas da quinona. Ao comparar o complexo ao ligante livre nota-se distinção no perfil espectral (Figura 3b). Verificam-se ligeiros deslocamentos batocrômicos das bandas do lapachol (275 e 329 nm) comparativamente ao complexo (280 e 334 nm). Essas alterações podem ser atribuídas às transições  $\pi \rightarrow \pi^*$  dos anéis aromáticos. Destaca-se também o surgimento de uma nova banda em 425 nm no complexo, que pode ser atribuída a processos de transição  $\pi \rightarrow \pi^*$  e/ou transferência de carga ligante-metal (LMCT).



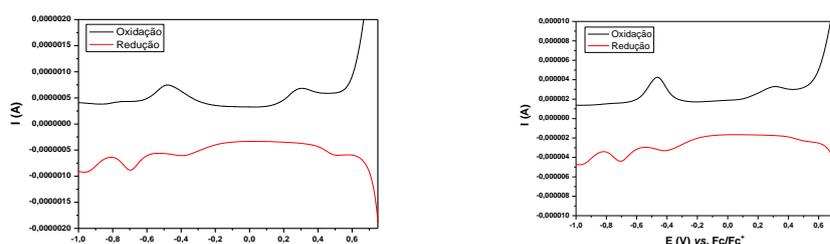
**Figura 3.** (a) Espectro de UV-Vis do lapachol e (b) Espectro de UV-Vis comparativo do lapachol e complexo.

Na análise eletroquímica do lapachol puro, tanto via voltametria de diferencial de pulso quanto por voltametria de onda quadrada (Figura 4), observam-se a presença de vários processos anódicos quanto catódicos. Segundo relatos fornecidos pela literatura fica difícil fazer uma correta atribuição para cada um destes processos em virtude dos vários equilíbrios

químicos e redox que ocorrem nas naftoquinonas em geral, o que inclui o lapachol (FRONTANA, 2004; EBELLE, *et.al.*, 2010; GUIN *et al.*, 2011; OLIVEIRA, 2012). O que se pode tentativamente atribuir é o processo quase reversível que ocorre em  $E_{1/2} = -0,850 \text{ V vs. Fc/Fc}^+$  ( $E_{pa} = -0,753 \text{ V vs. Fc/Fc}^+$  e  $E_{pc} = -0,947 \text{ V vs. Fc/Fc}^+$ ), o qual deve estar relacionado ao equilíbrio redox-químico, envolvendo a formação de uma semiquinona e uma espécie radicalar  $[Q\text{-OH}/(HQ\text{-OH})^\bullet]$  (OLIVEIRA, 2012). A Figura 5 mostra o comportamento eletroquímico do complexo lapachol-lantânio(III), onde pode ser verificar que ocorrem alterações quando comparado ao do lapachol puro. Uma delas esta relacionada ao desaparecimento do pico anódico em  $-0,753 \text{ V vs. Fc/Fc}^+$  (anteriormente atribuído a semiquinona radicalar), o que pode estar relacionado ao processo de coordenação do fenolato ao íon metálico. O processo reversível do lapachol localizado em  $0,699 \text{ V vs. Fc/Fc}^+$  ( $E_{1/2}$ ), desaparece após a complexação, aparecendo apenas um processo anódico em  $0,318 \text{ V vs. Fc/Fc}^+$ . Ocorrem também deslocamentos em todos os potenciais, o que também deve estar relacionado ao processo de coordenação. Pode-se afirmar também que todos os processos devem estar atrelados somente a naftoquinona, não só pela proximidade dos potenciais



**Figura 4.** Voltamogramas via diferencial de pulso (esquerda) e onda quadrada (direita) do lapachol em dimetilsulfóxido (parâmetros utilizados vide condições experimentais).



**Figura 5 -** Voltamogramas via diferencial de pulso (esquerda) e onda quadrada (direita) do complexo em dimetilsulfóxido (parâmetros utilizados vide condições experimentais).

## CONCLUSÃO

Os resultados apresentados sugerem que ocorreu a coordenação do ligante natural ao íon metálico La(III). Estes estudos abrem perspectivas para investigação dos potenciais tecnológicos do complexo bem como avaliar os potenciais antioxidante e citotóxico do mesmo.

## AGRADECIMENTOS

Ao CNPq e PIBIC/UEMS pela bolsa e ao FUNDECT pelo apoio financeiro.

## REFERENCIAS

- 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.
- 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.
- FARFÁN, R. A.; ESPÍNDOLA, J. A.; GOMEZ, M. I.; DE JIMÉNEZ, M. C. L.; MARTÍNEZ, M. A.; PIRO, O. E.; CASTELLANO, E. E. 2012. Structural and Spectroscopic Properties of Two New Isostructural Complexes of Lapacholate with Cobalt and Copper. **International Journal of Inorganic Chemistry**, v. 2012, p. 1-6.
- FRONTANA, C.; URIBE, B. A. F.; GONZALEZ, I. **Electrochemical and ESR study on the transformation processes of  $\alpha$ -hidroxi-quinones**. 2004. Journal of Electroanalytical Chemistry, v. 573, p. 307-314.
- GUIN, P. S.; DAS, S.; MANDAL, P. C. **Electrochemical Reduction of Quinones in Different Media: A Review**. 2011. International Journal of Electrochemistry, p. 1-22.
- MARTÍNEZ, M. A.; JIMÉNEZ, M. C. L.; CASTELLANO, E. E.; PIRO, O. E.; AYMÓNINO, P. J. 2003. Synthesis, Structure and Properties of a Zinc(II) Complex with the Lapacholate Anion and Ethanol as Ligands. **Journal Coord. Chem**, v. 56, p. 803-816.
- MOLINA, R. H.; KALININA, I.; ESPARZA, P.; SOKOLOV, M.; PLATAS, J. G.; BRAUN, A. E. & SACAÚ, E. P. 2007. Complexes of Co(II) and Ni(II) with lapachol. **Polyhedron**, v. 26, p. 4860-4864.
- OLIVEIRA, T. D. **Complexo Lapacholato-V(III): Análise Espectroscópica e Eletroquímica**. 2012. 40 p. Monografia de Conclusão de Curso, Curso de Licenciatura em Química, Unidade Universitária de Naviraí, Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul, Naviraí, 2012.
- 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,  $\alpha$ -lapachone and pentacyclic 1,4-naphthoquinones on human leukemic cells. **Investigation of New Drugs**, v. 28, p. 139-144.
- SU, X.; ZHENG, X. & NI, J. Lanthanum citrate induces anoikis of HeLa cells. **Cancer Letters**, v. 285, p. 200-209, 2009.
- WANG, X.; YUAN, L.; HUANG, J.; ZHANG, T. L.; WANG, K. Lanthanum enhances in vitro osteoblast differentiation via pertussis toxin-sensitive G<sub>i</sub> protein and ERK signaling pathway. **J. Cell. Biochem.** V. 105, p.1307–1315. 2008.