

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO DE COMPLEXOS CUMARÍNICOS DE CU E ZN E
AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE**

Erik Ribeiro Pereira (Bolsista PIBIC/CNPq-UNIAN-SP), e-mail: erik.ribeiro@gmail.com. Dirceu Aparecido Gonçalves de Souza (Colaborador) e-mail: dirceusouzacrf@gmail.com. Regina Mara Silva Pereira (Orientadora), e-mail: reginapereira1@anhanguera.com.

Universidade Anhanguera de São Paulo (UNIAN-SP) | Mestrado Profissional em Farmácia

Área: Química – Especialidade: Química Bio-Inorgânica

Introdução

As cumarinas são compostos heterocíclicos de oxigênio que desempenham um papel importante nos produtos naturais atuando como metabólitos secundários em plantas superiores. Podem ser encontradas em diferentes partes da planta, nos frutos, raízes, caules e folhas. Também são encontrados em microrganismos como: novobiocina e coumermycin (PATIL *et al.*, 2015). São conhecidas mais de 3.400 cumarinas que estão distribuídas na natureza em 160 famílias de plantas (MONTAGNER, 2007).

Várias atividades biológicas são atribuídas às cumarinas, dependendo dos grupos funcionais presentes em sua estrutura (LV, 2015; MESQUITA, 2013). Alguns tipos de cumarinas como a 4- hidroxycumarina, escopoletina e o dicumarol (que possuem radicais hidroxila em sua estrutura) possuem atividade anticoagulante (BOOTH *et al.*, 2004). O dicumarol foi o primeiro anticoagulante via oral derivando da warfarina (MUELLER, 2004). Cumarinas contendo radical hidroxila como a fraxetina (7,8-di-hidroxi-6-metoxi cromen-2-ona) e dafnetina (7,8-di-hidroxycumarina) funcionando como anti-inflamatórias, devido à sua atividade antioxidante (PAYÁ *et al.*, 1994). As cumarinas metoxiladas apresentam potencial antifúngico (AL-AMIERY *et al.*, 2012).

Complexos contendo cumarinas como ligantes vêm surgindo como potenciais alternativas no tratamento de doenças parasitárias como doença de Chagas, Leishmaniose, para antifúngicos dentre outros, melhorando suas propriedades farmacológicas (HALLI; KEMPEN, 2012; MAHENDRA; MRUTHYUNJAYASWAMY, 2014; ALCANTARA, 2015).

Neste trabalho foram sintetizados e caracterizados por espectroscopia no UV, IV, condutividade e ponto de fusão 4 novos complexos de 3-carboxycumarina de Zn(II) e Cu(II) contendo aminas na sua esfera de coordenação.

Material e Métodos*Material*

Para a síntese dos complexos foram utilizados os sais: Acetato de Zn e Cu, [Zn (CO₂H₃)₂] e [Cu(CO₂H₃)₂], 3-carboxycumerina, DPPH (2,2-difenil-1-picril-hidrazil)

e aminas (dietilamina e tercbutilamina), obtidos pela Sigma Aldrich. Todos os solventes orgânicos foram obtidos comercialmente com grau de pureza PA.

Síntese dos complexos

Solubilizar em metanol 0,2g (0,97 mmol) de 3-carboxicumarina. Adicionar 1 mL de NaOH 0,1M (0,48 mol) à solução de 3- carboxicumarina. Manter a solução sob agitação até adquirir uma coloração amarelo translúcido. Em um segundo béquer solubilizar 1/2eq (0,48 mmol) de acetato de Zn ou de Cu em 10 mL de água destilada. Em seguida adicionar gota a gota a solução do sal sobre a solução de cumarina. Manter a solução sob agitação por 1h a TA. Após este período, adicionar 0,97 mmol de amina e deixar sob agitação por mais 2h. Filtrar o precipitado formado e lavar com água gelada. Secar o precipitado aTA. Repetir o procedimento com as diferentes aminas. Os compostos foram caracterizados por espectroscopia no UV, IV, ponto de fusão e condutividade.

Atividade Antioxidante

O método utilizado para avaliar a atividade antioxidante desses compostos foi o DPPH (2,2-difenil-1-picril-hidrazil), onde o radical livre (DPPH) é capturado por antioxidantes ocorrendo um decréscimo da absorbância em 515 nm (RUFINO et al., 2007). Foram preparadas soluções em etanol (0,3 a 15 μ M) de 3- carboxicumarina e seus complexos de Zn e Cu. A soluções ficaram em repouso por 30 min. após adição do DPPH. Em seguida foram realizadas as leituras em espectrofotômetro, modo fotométrico (515 nm).

Resultados e Discussão

A uma solução metanólica de 3-carboxicumarina desprotonada (0,97 mmol) foi adicionado $\frac{1}{2}$ eq de acetato de Zn em água, gota a gota. A solução foi deixada sob agitação por 1 h. Em seguida adicionou-se lentamente uma solução aquosa de tecbutilamina (0,97mmol). A mistura foi deixada sob agitação por uma hora. No final deste período um precipitado amarelo pálido obtido (CZnTerc) foi filtrado, lavado com água gelada e deixado secar à temperatura ambiente. O mesmo procedimento foi realizado para o acetato de Cu, obtendo no final da reação um precipitado verde claro (CCuTerc). Para a síntese com a dietilamina utilizou-se o mesmo procedimento descrito para a síntese com a tercbutilamina. Foram obtidos os complexos CZnDi e CCuDi.

Os quatro novos compostos apresentaram ponto de fusão superior a 300°C, característico de complexos metálicos e baixa condutividade, indicando se tratar de um complexo não iônico (Alcantara et al, 2015). A coloração apresentada pelos complexos é característica de complexos de Zn e Cu (Quadro 1).

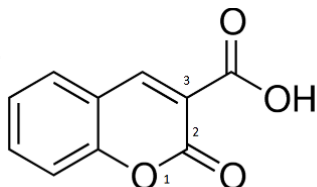
Quadro 1: Dados de ponto de fusão, condutividade e coloração dos complexos derivados da 3-carboxicumarina

Compostos	P.F. °C	Condutividade (Ω cm².mmol)	Coloração
3-carboxicumarina	189-192	9	Branco
CZnTerc	> 300	5	Amarelo pálido
CCuTerc	> 300	12	Verde claro
CZnDi	> 300	4	Amarelo pálido
CCuDi	> 300	7	Verde claro

Fonte: Dados da pesquisa.

Os complexos também foram caracterizados por espectrofotometria no UV e IV (Quadro 2). De acordo com os espectros no UV, não há deslocamento significativo das bandas características da 3-carboxicumarina, indicando que a coordenação está ocorrendo através do grupo carboxílico da molécula (posição 3) e não nos anéis aromáticos, Figura 1.

Figura 1: Estrutura esquemática de 3-carboxicumarina



Fonte: Dados da pesquisa.

Nos espectros no infravermelho dos 4 complexos apresentam banda característica de aminas secundárias, indicativo da coordenação de pelo menos um grupo amina ao átomo metálico (Quadro 2). A banda de $\nu_{C=O}$, referente ao grupamento carboxílico espectros dos complexos CZnTerc, CCuTer, CZnDi e CCuDi (Quadro 2), indicativo da coordenação da 3-carboxicumarina através do grupo carboxílico da cumarina (PEREIRA *et al.*, 2007). Entretanto, para determinar a proporção de ligantes (cumarina e amina) coordenados ao metal, será necessário determinar a composição através da análise elementar.

Quadro 2: Principais bandas do espectro no IV de 3-carboxicumarina e seus complexos em cm^{-1}

Compostos	ν_{C-H}	$\nu_{C=O}$	$\nu_{C=C}$	ν_{O-C-O}	ν_{N-H}
3-carboxicumarina	2900 e 2890	1750;1690	1610;1589	1280	-----
CZnTerc	2980	1700;1610	1550	1200	3200
CCuTerc	2989	1700;1625	1550	1200	3600
CZnDi	2980	1700;1650	1550	1200	3200
CCuDi	2980	1700,1625	1550	1200	3250

Fonte: Dados da pesquisa.

A atividade antioxidante dos complexos CZnTerc, CCuTer, CZnDi e CCuDi, utilizando o método do DPPH foi testada em diferentes concentrações (0,3 a 15 μM). Nas concentrações analisadas nenhum dos complexos apresentou atividade antioxidante.

Conclusão

Neste trabalho foram sintetizados 4 novos complexos derivados 3-carboxicumarina contendo diferentes grupamentos amina (tercbutilamina e dietilamina). De acordo com a caracterização realizada até o momento, sabe-se que ocorreu a coordenação da 3-carboxicumarina e da tercbutilamina (CZnTer eCCuTerc) e 3 carboxicumarina e dietilamina (CZnDi e CCuDi). Porém, não é possível determinar a proporção entre cumarina:metal:amina em cada molécula. Os complexos formados são não-iônicos sugerindo que dois dos ligantes coordenados são aniônicos.

Os testes de atividade antioxidante mostraram que nenhum dos complexos apresenta atividade antioxidantes relevante nas concentrações estudadas.

Agradecimentos

À FAPESP, CNPq

Referências

- ALCANTARA, F.C. *et al.* New coumarin complexes of Zn, Cu, Ni and Fe with antiparasitic activity. *Polyhedron*, v.101, p.165-170, 2015.
- AL-AMIERY, A. A. *et al.* Antifungal activities of new coumarins. *Molecules*, v.17, p.5713-5723, 2012.
- BOOTH, N.L. *et al.* Confusion regarding anticoagulant coumarins in dietary supplements. *Clin. Pharmacol. Therap.*, v.76, n.6, p.511-516, 2004.
- HALLI, M. B.; KEMPEN, I. *British. J. Cancer*, v. 88, n. 7, p. 1111-1118, 2003.
- LV, H.N. Anti-inflammatory coumarin and benzocoumarin derivatives from *murraya alata*. *J. Nat. Products*, v. 78, p.279-285, 2015.
- MAHENDRA RAJ, K.; MRUTHYUNJAYASWAMY, B. H. M. Synthesis, spectroscopic characterization, electrochemistry and biological evaluation of some metal (II) complexes with ONO donor ligand containing benzo[b]thiophene and coumarin moieties. *J. Mol. Structure*, v.1074, p.572-582, 2014.
- MESQUITA, A. K. F. Estudo prospectivo tecnológico e científico do potencial antischistosoma *mansoni* da cumarina e do ácido o-hidroxicinâmico. *Rev. Prog. Pós-Grad. Ciênc. Farm. Univ. Fed. Piauí*, v.6, n.3, p.386-397, 2013.
- MONTAGNER, C. Atividades antifúngica, citotóxica (células tumorais humanas) e hemolítica de cumarinas naturais e semi-sintéticas. 127 f. 2007. Dissertação (Pós-Graduação em Biotecnologia) - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2007.
- MUELLER, R.L. First-generation agents: aspirin, heparin and coumarins. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.*, v.17, p.23-53, 2004.
- PATIL, S.A. *et al.* DNA cleavage, antibacterial, antifungal and anthelmintic studies of Co(II), Ni(II) and Cu(II) complexes of coumarin Schiff bases: Synthesis and spectral approach. *Spectrochimica Acta Part A: Mol. Bio. Spectroscopy*, v.137, p.641-651, 2015.
- PEREIRA, R.M.S. *et al.* Synthesis and characterization of a metal complex containing naringin and Cu, and its antioxidant, antimicrobial, antiinflammatory and tumor cell cytotoxicity. *Molecules*, v.12, p.1352-1366, 2007.