

Síntese de novas 7-OH e 7-N(CH₂CH₃)₂ cumarinas como sondas fluorescentes seletivas de Zn²⁺ em sistemas químicos e biológicos.

Thiago M. Pereira¹ (IC)*, Felipe Vítório¹ (IC), Darí C. Sobrinho² (PQ), Amanda P. Neves² (PQ) e Arthur E. Kummerle¹ (PQ).

1- Laboratório de Diversidade Molecular e Química Medicinal (LaDMol-QM), UFRRJ, ICE-Departamento de Química, BR 465 Km 07, 23890-000 - Seropédica, RJ, Brasil. 2- ICE-Departamento de Química

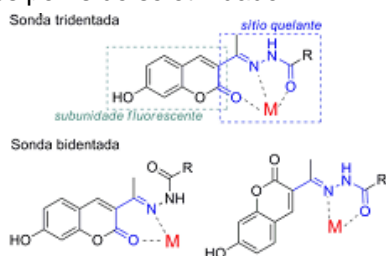
*Email: thm.pereira@ladmolqm.com.br

Palavras chave: Cumarina, fluorescência, coordenação com metais.

Introdução

Cumarinas são encontradas em vários produtos naturais¹. Estes metabólitos secundários estão amplamente distribuídos em plantas e podem ser amplamente encontrados em todas as partes dos vegetais². As cumarinas podem ser sintetizadas por diversas rotas de síntese, sendo de grande interesse químico e farmacológico³.

O objetivo deste trabalho é a síntese de derivados cumarínicos a partir da reação de condensação ácido catalisada de hidrazidas à 7-OH ou 7-N(CH₂CH₃)₂ cetocumarina (1 e 7), tendo em vista a obtenção de compostos quelantes bis e tridentados fluorescentes úteis como sondas químicas e biológicas de Zn²⁺ (Esquema 1). A variação em R teve como objetivo a modulação da densidade eletrônica sobre o sítio quelante, podendo levar a diferentes perfis de seletividade.



Esquema 1. Planejamento dos compostos

Resultados e Discussão

As cetocumarinas (1) e (7) foram obtidas a partir do 2,4-diidroxibenzaldeído (2) ou 4-dietilamino-2-hidroxibenzaldeído (6), acetoacetato de etila (3) e piperidina em refluxo por 24h, com rendimento de 64% para a 7-OH cumarina (1) e 70% para a aminocumarina (7). Na síntese das hidrazidas (4c-n) utilizou-se aldeídos que foram oxidados em meio básico de KOH, metanol e I₂. Os ésteres foram então reagidos com hidrazina, em refluxo com etanol. A última etapa do trabalho foi a obtenção das hidrazonas, semicarbazonas e tiosemicarbazona (5a-n) planejadas, reagindo-se um excesso (1,05eq) das hidrazidas, semicarbazidas e tiosemicarbazida (4a-n) com (1) ou (7), em refluxo com etanol e AcOH como catalisador, à 75°C por 24h (Figura 1).

37^ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

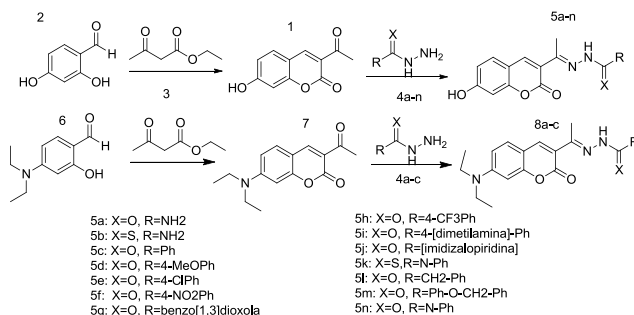


Figura 1. Síntese das cumarinas planejadas.

Os produtos sintetizados tiveram suas estruturas confirmadas por técnicas espectroscópicas usuais (RMN de ¹H e ¹³C) e se mostraram como um único isômero de configuração E. Uma avaliação qualitativa em luz UV 365nm demonstrou a presença de incremento de fluorescência dos compostos seletivamente frente ao Zn²⁺ (Figura 2). Estudos de espectrofotometria no UV, de fluorescência e RMN indicaram que esta complexação se dá na proporção de 1:1 (ligante:metal)

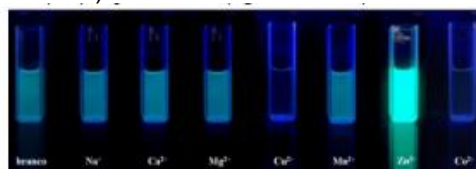


Figura 2. Complexação de 4c com diversos metais

Conclusões

Visualmente, os compostos apresentaram acréscimo de fluorescência com Zn²⁺ e redução com Cu²⁺ e Co²⁺. Suas atividades quelantes e espectro de fluorescência foram avaliadas indicando complexação da cumarina aos cátions Zn²⁺ e Cu²⁺. A fluorescência frente ao Zn²⁺ confirma o planejamento inicial e valida os compostos como sondas seletivas para este cátion.

Agradecimentos

CNPq, FAPERJ, CAPES e UFRRJ

1Hemann, A.C.W.; et al. Vis. Acad. 2004, 5, 53-60.² Simões, C.M.O.; et al. Farmacognosia da planta ao medicamento. 5^ª ed. UFRGS/EDUFSC. 2003, 1102.³ Kostova, I.; et al. Curr. Med. Chem. 2011, 18, 3929-3951.