

Estudo das Interações de Cobre e de Zinco com o Fármaco Antiinflamatório Sulindaco

Douglas J. Martins (IC), Renata A. Torres (IC), Cláudia R. Gordijo (PG), Denise de Oliveira Silva* (PQ)

Universidade de São Paulo, Instituto de Química, Av. Prof. Lineu Prestes 748, 05508-000, São Paulo, SP.

E-mail: deosilva@iq.usp.br

Palavras Chave: Cobre, Zinco, Sulindaco, Antiinflamatório.

Introdução

Os FAINES (fármacos antiinflamatórios não-esteróides) estão entre os agentes terapêuticos mais utilizados do mundo. No entanto, apresentam sérios efeitos colaterais. Uma das estratégias para minimizar os riscos dos FAINES sobre o trato gastrointestinal é a complexação dos fármacos com íons de metais de transição como o cobre e o zinco. Compostos de Cu(II) e Zn(II) com FAINES, em geral, apresentam maior atividade biológica do que as drogas orgânicas livres, além de reduzir a ulceração gástrica¹. O crescente interesse pelo desenvolvimento de novos antiinflamatórios não-esteróides tem conduzido a estudos sobre preparação e caracterização de vários complexos metálicos com potencial uso médico e veterinário². No presente trabalho, investigou-se a interação de Cu(II) e de Zn(II) com o fármaco antiinflamatório sulindaco (Sulin). O sulindaco, cuja estrutura é mostrada na Figura 1, além das importâncias farmacológicas como antiinflamatório e como promissor agente para tratamento de câncer, apresenta interesse do ponto de vista da química de coordenação por exibir dois sítios coordenantes: o grupo carboxilato e o grupo sulfóxido.

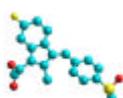


Figura 1 – Estrutura do fármaco sulindaco (ácido *cis*-5-fluoro-2-metil-1-[*p*-(metilsulfonil)benzilideno]-indeno-3-acético).

Resultados e Discussão

A interação entre os acetatos de cobre e de zinco com o sulindaco, em meio aquoso, levou, respectivamente, à formação dos novos compostos: Cu-Sulin e Zn-Sulin. Os resultados de análise elemental (CHN) dos produtos obtidos são coerentes com as seguintes fórmulas propostas: $[\text{Cu}_2(\text{Sulin})_4]$ e $[\text{Zn}(\text{Sulin})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$. Soluções diluídas do complexo Cu-Sulin apresentam bandas de absorção eletrônica abaixo de 400 nm, que podem ser atribuídas ao ligante orgânico. Em solução mais concentrada, o complexo exibe uma banda em 700 nm, característica da transição *d-d* dos íons cobre. Já no espectro do complexo Zn-Sulin são observadas apenas as bandas do sulindaco na região UV, uma 30ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

vez que o Zn(II), por ter configuração d^{10} , não apresenta transições eletrônicas *d-d*, na região do visível. No espectro FTIR do Cu-Sulin, em comparação ao do sulindaco livre, observa-se a ausência da banda em 1701 cm^{-1} ($\nu(\text{C}=\text{O})$ de ácido carboxílico) e o aparecimento de duas novas bandas, em 1630 cm^{-1} e 1400 cm^{-1} , que podem ser atribuídas respectivamente aos modos de estiramento antissimétrico (ν_a) e simétrico (ν_s) do grupo $-\text{COO}^-$. Uma outra alteração é observada na região de $1050-1000 \text{ cm}^{-1}$: enquanto o sulindaco apresenta uma única banda em 1007 cm^{-1} que pode ser atribuída ao modo $\nu(\text{SO})$ do grupo sulfóxido, o complexo exibe um conjunto de bandas ($1050, 1041, 1030$ e 1013 cm^{-1}), o que é um indício de que o grupo sulfóxido do fármaco também deve estar interagindo com o íon cobre. No espectro FTIR do Zn-Sulin, também observam-se a ausência da banda da carbonila e a existência de duas novas bandas, em 1603 cm^{-1} ($\nu_a \text{ COO}^-$) e em 1371 cm^{-1} ($\nu_s \text{ COO}^-$). Na região característica do modo $\nu(\text{SO})$ do grupo sulfóxido não há alterações significativas, em relação ao espectro do ligante livre, nesse caso.

Conclusões

A partir dos estudos da interação entre os íons cobre e zinco com o fármaco sulindaco foram obtidos dois novos complexos, $[\text{Cu}_2(\text{Sulin})_4]$ e $[\text{Zn}(\text{Sulin})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$, com diferentes estruturas. O Cu-Sulin apresenta estrutura em forma de gaiola, na qual os grupos carboxilatos de quatro sulindacos formam ligações equatoriais em ponte com dois íons Cu(II). Nas posições axiais provavelmente há interações fracas entre os grupos sulfóxidos de uma unidade e os íons cobre da unidade vizinha, formando polímeros no estado sólido. O Zn-Sulin é monomérico; o sulindaco coordena-se ao Zn(II) pelo grupo $-\text{COO}^-$ na forma bidentada, formando uma estrutura do tipo quelato, e duas moléculas de água ocupam as posições axiais no complexo.

Agradecimentos

FAPESP, CNPq, PIBIC/USP/CNPq, IM²C.

¹ Andrade A, Namora SF, Woisky RG, Wiesel G, Naijar R, Sertié JAA,

de Oliveira Silva D. J. *Inorg. Biochem.*, 2000, 81,23.

- ² Weder, E., Dillon, C.T., Hambley, T.W., Kennedy, B.J., Lay, P.A., Biffin, J.R., Regtop, H.L., Davies, N.M. *Coord. Chem. Rev.*, **2002**, 232.