

Mn-salen imobilizado em montmorilonita na oxidação da carbamazepina.

André L. Faria* (PG), Tatiana C. O. MacLeod (PG), Thiago A. Silva (IC), Vinicius Palaretti (IC), Valéria P. Barros (PG), Marilda D. Assis (PQ)

alfaria@usp.br

Depto. de Química – FFCLRP- USP – Av. Bandeirantes, 3900, CEP: 14040-901, Ribeirão Preto, SP.

Palavras Chave: catalisador suportado, complexo salen, modelos biomiméticos, oxidação de fármacos

Introdução

A utilização de complexos metálicos em reações de oxidação mimetizando o citocromo P450, utilizando vários oxidantes, tem sido o objetivo de muitos trabalhos nas últimas décadas, destacando-se as metaloporfirinas e complexos salen [1]. A imobilização de catalisadores resulta em um aumento de sua estabilidade, possibilitando sua reutilização e, portanto, minimizando o seu custo.

A carbamazepina (CBZ) tem sido um dos fármacos mais freqüentemente prescrito para o tratamento da epilepsia. Embora o mecanismo de reações adversas seja desconhecido, acredita-se que resultem da formação de metabólitos reativos, os quais ainda não foram identificados [2].

Neste trabalho foi realizado o estudo de oxidação da CBZ utilizando o cloreto de (S,S)-(+)-bis(3,5-di terc-butilsalicilideno)-1,2-cicloexano-diamino manganês (III), (catalisador de Jacobsen, Mn-salen) imobilizado em montmorilonita K10 por diferentes oxidantes: ácido m-cloroperbenzóico (CPBA), tbutil-hidroperóxido (TBHP), iodosilbenzeno (PhIO) e H₂O₂.

Resultados e Discussão

A imobilização do complexo salen na K10 (procedência: Fluka) foi realizado como descrito na literatura [3]. A quantidade de catalisador encapsulado, "loading", foi de 16 µmol/g de suporte.

A atividade catalítica do material foi investigada na oxidação da CBZ e os produtos reacionais foram analisados por CLAE. Baseado nos resultados da Figura 1 conclui-se que:

- Mn-salen encapsulado em K10 mostrou-se mais eficiente na oxidação da CBZ do que o mesmo complexo em meio homogêneo.

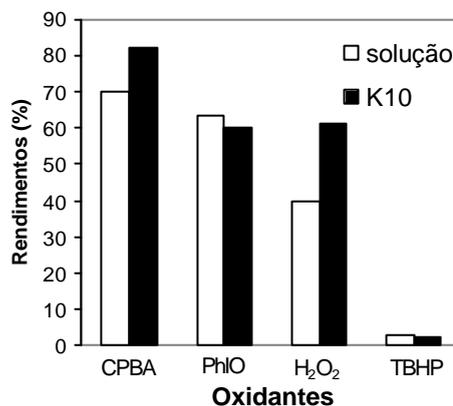
- O oxidante CPBA apresenta os melhores resultados catalíticos. Os substituintes cloro removem elétrons do grupo carboxílico, estabilizando o ânion carboxilato e aumentando a acidez. A presença de prótons favorece a clivagem heterolítica da ligação O-O, produzindo o intermediário Mn^V(O)salen responsável pela formação do epóxido correspondente [4].

- TBHP não foi eficiente na epoxidação da CBZ. Este oxidante, ao coordenar ao metal central do salen, tende a sofrer uma cisão homolítica da ligação O-O

do peróxido, que leva a formação de radicais RO[•] e de intermediários pouco reativos, como o (salen)Mn(IV)-OH.

- O peróxido de hidrogênio levou a rendimentos de 38% e 61% para o catalisador de Jacobsen em solução e imobilizado em K10, respectivamente. Estes resultados podem ser considerados excelentes, pelo fato do peróxido de hidrogênio ser um reagente barato, solúvel em água e não-tóxico, gerando apenas água como subproduto.

Figura 1 Rendimento das reações de oxidação da CBZ por diferentes oxidantes catalisado pelo catalisador de Jacobsen em solução e imobilizado na montmorilonita K10.



condições: catalisador: oxidante: fármaco 1:40:35 em acetonitrila; tempo de reação: 24 h. 0,25 mol de Mn-salen

Conclusões

O catalisador imobilizado em montmorilonita demonstrou ser seletivo para a formação da CBZ-EP, o principal metabólito obtido no metabolismo da carbamazepina pelo P-450 *in vivo*. Este sistema apresenta um grande potencial para síntese desse metabólito, principalmente utilizando H₂O₂.

Agradecimentos

FAPESP, CNPq e CAPES

¹ Faria, A. L.; Airoidi, C.; Doro, F. G.; Fonseca, M. G.; Assis, M. D. *Appl. Catal. A*. **2004**, 268, 217.

² Pearce, R.E.; Vakkalagadda, G.R.; Leeder, J.S. *Drug Metab Dispos* **2002**, 30, 1170.

Sociedade Brasileira de Química (SBQ)

³Dias, P.M.; Faria, D.L.A.; Consatntino, V.L. *J. Incl. Phenom. Mac. Chem.*, **2000**, 38, 251.

⁴ Mac Leod, T.C.O.; Guedes, D.F.C.; Lelo, M.R.; Rocha, R.A.; Caetano, B.L.; Ciuffi, K.J.; Assis., M.D. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, 259, 319.