

Oxidação do anticonvulsivante Primidona catalisada por BPMCN

Joicy Santamalvina dos Santos* (PG), Vinícius Palaretti (PG), Marilda das Dores Assis (PQ)

Laboratório de Bioinorgânica e Catálise, Departamento de Química, Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras, Universidade de São Paulo - Av. Bandeirantes 3900 – Monte Alegre CEP 14040-901, Ribeirão Preto-SP. E-mail: joicy.santamalvina@pg.ffclrp.usp.br

Palavras Chave: Complexos não-heme, primidona, BPMCN, catálise.

Introdução

O citocromo P450 constitui uma família de enzimas que catalisam diversas reações de hidroxilação e epoxidação, entre outras [1,2]. Inspirados nestas enzimas muitos catalisadores têm sido sintetizados visando reproduzir estas reações, como as metaloporfirinas [1] e também outros complexos não-heme [2].

A primidona (PRM) é um barbitúrico utilizado no tratamento de convulsões parciais e tônico-clônicas, sendo metabolizada pelo P450 principalmente em fenobarbital (FENO) e feniletilmalonamida (PEMA) [3]. Neste trabalho foi investigada a catálise oxidativa deste fármaco com um complexo não-heme, N,N'-bis(2-piridilmetil)1,2-ciclohexanodiamina, Fe^{II}BPMCN, por diferentes oxidantes, visando o desenvolvimento de novos sistemas de síntese de metabólitos ou outros possíveis produtos da oxidação deste fármaco que podem ser intermediários no metabolismo oxidativo *in vivo*, ou que possam ser testados como pró-drogas.

Resultados e Discussão

O BPMCN foi sintetizado conforme procedimento adaptado de Que *et al.* [2], utilizando-se 2-piridinacarboxialdeído e 1,2-cicloexanoetilenodiamina como reagentes precursores, obtendo-se 82 % de rendimento. O complexo foi caracterizado por espectroscopia de RMN ¹H: (CDCl₃): 8,5 (d, H-py), 7,6 (t, 3H-py), 7,4 (d, 4H-py), 7,1 (t, 2H-py), 4,01 (d, 2H, AB, J=14,1 Hz; NCH₂), 3,8 (d, 2H, AB, J=14,1 Hz; NCH₂) 3,35 (s, N-H), 2,3 (2H, NCH), 2,1 (m, 2H), 1,6 (m, 2H), 1,1 (m, 4H). O BPMCN foi metalado com FeCl₂ em excesso (10 vezes) em etanol, por 2 h. O complexo [Fe^{II}(BPMCN)(NCCH₃)₂]Cl₂ foi levado à secura, precipitado em acetonitrila, filtrado e seco ao ar.

As reações de oxidação da PRM foram feitas na razão molar 1 : 40 : 35 (catalisador : oxidante : substrato) e os produtos foram analisados por HPLC após 4h de reação, utilizando metodologia desenvolvida previamente [3]. Foram utilizados como oxidantes ácido *meta*-cloroperbenzoico (*m*-CPBA), peróxido de hidrogênio e *tert*-butilhidroperóxido (*t*-BOOH). Foram feitas reações de fotooxidação da primidona utilizando-se as

mesmas condições reacionais porém na presença de luz UV (4 W).

Tabela 1. Oxidação da PRM por diferentes oxidantes, em meio de acetonitrila

| Oxidante | PEMA (%) | FENO (%) |
|------------------------------------|----------|----------|
| H ₂ O ₂ | traços | traços |
| H ₂ O ₂ – UV | 1 | traços |
| <i>m</i> -CPBA | nd* | 23 |
| <i>m</i> -CPBA – UV | nd | 6 |
| <i>t</i> -BOOH | nd | traços |
| <i>t</i> -BOOH - UV | 7 | traços |

* nd – não detectado, conversão em função da Primidona

** Reação branco: nd

O melhor resultado obtido dentre os oxidantes testados foi com o *m*-CPBA, gerando 23 % de conversão da PRM ao metabólito FENO. A fotocatalise na presença de H₂O₂ e *t*-BOOH gerou o metabólito PEMA, o que sugere mecanismo radicalar de reação. Além destes, outros produtos foram encontrados e analisados por CG-MS, sendo identificados como γ -butirolactona (H₂O₂ - UV e *t*-BOOH-UV), e fenilbutiramida (*t*-BOOH, *t*-BOOH-UV).

Conclusões

O [Fe^{II}(BPMCN)(NCCH₃)₂]Cl₂ mostrou-se capaz de catalisar a oxidação da primidona pelo *m*-CPBA gerando um dos metabólitos observado *in vivo* e, portanto, atuando como modelo do citocromo P450. A presença de luz UV leva a outros produtos, evidenciando que a reação ocorre por mecanismos de reação diferentes.

Agradecimentos

FAPESP, CNPq, CAPES

¹ Mansuy, D. *Catal. Today* **2008**, 138, 2.

² Que, L.; Oldenburg, P. D. *J. Catal.* **2006**, 117, 15

³ MacLeod, T.C.O.; Faria, A. L.; Barros, V.P.; Queiroz, M. E. C.; Assis, M.D. *J. Mol. Catal. A* **2008**, 296, 54.