

Síntese, caracterização e avaliação da citotoxicidade de uma nova classe de compostos de coordenação do ácido valproico com Zinco (II).

Paulo R. dos Santos¹ (PG), Sidnei Moura^{1*} (PQ)

¹Laboratório de Produtos Naturais e Sintéticos, Instituto de Biotecnologia, Universidade de Caxias do Sul-RS.

*smsilva11@ucs.br

Palavras Chave: Compostos de coordenação, caracterização química, citotoxicidade.

Introdução

O ácido valproico (AVP) é um fármaco de primeira linha no tratamento de convulsões parciais e generalizadas. Os efeitos colaterais decorrentes das altas doses administradas no tratamento produzem danos hepáticos por metabolização. O AVP apresenta alta afinidade com metais de transição e produz compostos de coordenação quimicamente estáveis. Esta propriedade química do AVP possibilita a produção de derivados com propriedades bioquímicas diferenciadas para serem testadas nos mesmos moldes do medicamento de origem. Para tanto, o Teste de *Artemia salina* (TAS) apresenta-se como alternativa barata e robusta para ensaios preliminares da toxicidade de novas moléculas. Para o presente trabalho produziram-se dois compostos de coordenação derivados do ácido valproico¹ (*Valp*), Zn (II) e as iminas aromáticas 1,10-fenantrolina (*Phen*) e 2,2-bipiridina (*Bipy*). O composto $Zn(Valp)_2(Phen)(H_2O)$ **2** e

$Zn(Valp)_2(Bipy)$ **3** (Figura 1) foram sintetizados em solvente (H₂O/DMF), purificados por cristalização e identificados por ¹H e ¹³C RMN, ESI-TOF-MS e IR, de acordo com metodologias descritas na literatura². Os compostos **2** e **3** e os reagentes de partida (controles) foram avaliados pelo Teste de *Artemia salina* (TAS) para avaliação da citotoxicidade aguda, através da exposição dos náuplios à concentrações seriadas dos composto por um período de 24 horas, de acordo com metodologias descritas na literatura^{3,4}.

Resultados e Discussão

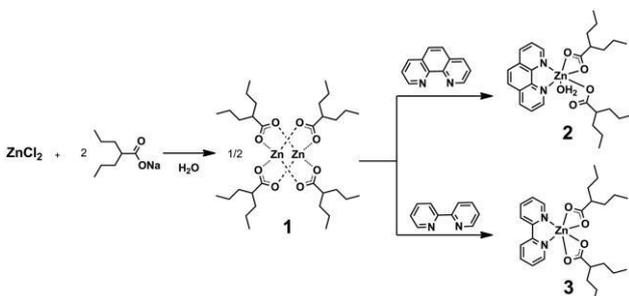


Figura 1. Esquema de síntese para obtenção dos complexos **2** e **3**.

Os resultados das análises químicas e a comparação com os dados da literatura confirmaram as estruturas químicas dos compostos **2** e **3**. O teste TAS (Tabela 1) indicou haver correlação dose/resposta para as diferentes concentrações testadas dos compostos **2** e **3**, assim como para os controles.

Tabela 1. Avaliação da citotoxicidade aguda dos complexos e dos controles frente à *A. salina*.

Composto	DL ₅₀ (µg mL ⁻¹)
2	78
3	409
AVP	Não significativo
<i>Bipy</i>	143
<i>Phen</i>	46
ZnCl ₂	295
K ₂ Cr ₂ O ₇ (Ctrl +)	196

O composto **2** mostrou-se o mais tóxico que o composto **3**. A mesma correlação pode ser obtida para o ligante livre *Phen* em detrimento ao ligante *Bipy*, indicando que o ligante auxiliar seja responsável pela toxicidade expressada pelo complexo metálico correspondente, visto que o fármaco AVP livre não expressou toxicidade.

Conclusões

Conclui-se que as metodologias de síntese mostraram-se eficientes, com dados analíticos corroborantes à literatura. Quanto à toxicidade, o complexo **3** baseado em *Bipy* mostrou-se ser o menos tóxico, sendo considerado pouco tóxico na classificação de Meyer (1982)³.

Agradecimentos

À equipe do Laboratório de Produtos Naturais e Sintéticos – LBIOP (UCS). À equipe do Laboratório de Ressonância Magnética da UFRGS pelas análises de identificação molecular.

- 1 Veitía, S. I. M.; Dumas, F.; Morgant, G.; Sorenson, J. R. J.; Frapart, Y.; Tomas, A. *Biochimie* **2009**, *91*, 1286–1293.
- 2 Abu, H.; Darawsheh, M. D.; Rappocciolo, E. *Polyhedron* **2013**, *61*, 235–241.
- 3 Meyer, B. N.; Ferrigni, N. R.; Putnam, J. E.; Jacobsen, L. B.; Nichols, D. E.; McLaughlin, J. L. *Planta Med.* **1982**, *45*, 31–34.
- 4 Freitas, M. C. R.; Antônio, J. M. S.; Ziulli, R. L.; Yoshida, M. I.; Rey, N. a.; Diniz, R. *Polyhedron* **2011**, *30*, 1922–1926.