

Síntese dos Complexos de Ferro, Cobre e Zinco com Tetraciclina

Danilo Faccio Harakawa(IC)¹, Wanda Pereira Almeida (PQ)¹

daniloharakawa@gmail.com

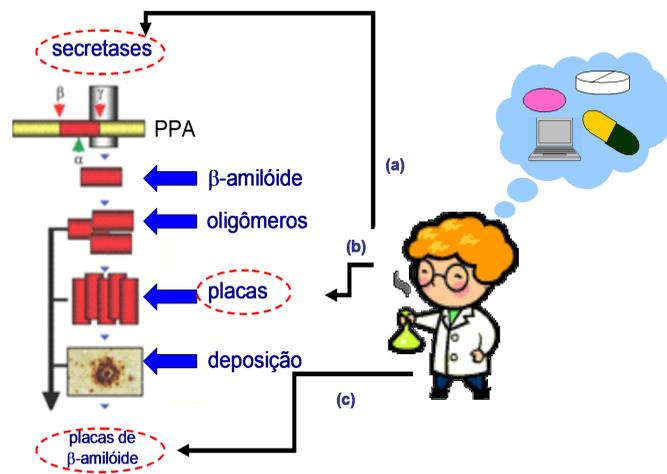
¹Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química, Departamento de Química Orgânica, Laboratório de Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos, CEP: 13081-970, Campinas-SP, Brasil, Caixa- Postal: 6154.

Palavras-chave: alzheimer, tetraciclina, neurodegeneração

INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) caracteriza-se por um distúrbio progressivo de memória e de outras funções cognitivas. Embora exista certa preservação da memória remota em estágios iniciais, a perda da memória é global durante a evolução da doença, sendo apontada como a principal causa de declínio cognitivo e a idade, como principal fator de risco¹. Estudos têm demonstrado que o acúmulo excessivo de alguns cátions metálicos (Fe^{3+} , Cu^{2+} e Zn^{2+}) no cérebro leva a um desequilíbrio na homeostase e estresse oxidativo associado à formação de placas de peptídeo β -amilóide ($\text{A}\beta$) e emaranhados neurofibrilares (ENF), sendo estes os principais marcadores no cérebro de pacientes portadores da DA. Níveis elevados desses metais nas áreas afetadas levam à formação de espécies reativas de oxigênio (ROS), que posteriormente agravam o estresse oxidativo, contribuindo para a hiperfosforilação da proteína e formação de ENF².

Uma alternativa em estudo, é a utilização de quelantes de metais com o intuito de atenuar os efeitos causados pelo acúmulo desses cátions, propriedade que torna este tipo de substância bastante atraente do ponto de vista de desenvolvimento de candidatos a fármacos para a DA³. Tetraciclina (Figura 1) é antimicrobiano conhecido pela sua capacidade de complexar metais. Além de formar compostos de coordenação com metais, ele apresenta algumas características estruturais que nos incentivaram a realizar esta investigação⁴.



OBJETIVOS

Com base nos estudos expostos sobre a correlação entre DA, acúmulo de íons metálicos e $\text{A}\beta$, objetiva-se preparar e caracterizar os complexos formados entre o tetraciclina e os metais ferro, cobre e zinco e assim estudar a sua capacidade quelante e ser utilizado na tentativa de inibir a agregação do peptídeo $\text{A}\beta$ visando o tetraciclina como um possível candidato a fármaco no tratamento da DA.

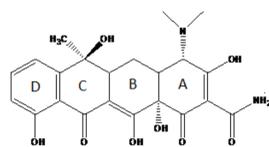


Figura 1. Estrutura do Tetraciclina.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A preparação do complexo da Tetraciclina (TTC) com Zinco a partir de uma solução metanólica de tetraciclina, em seguida adicionou-se uma solução metanólica de $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$. A mistura foi deixada em repouso sem contato com a luz em temperatura ambiente, para a lenta evaporação e precipitação.



Figura 2. Preparação dos complexos de tetraciclina com Cobre, Zinco e ferro respectivamente.

Analogamente o complexo de Tetraciclina com Cobre foi preparado utilizando uma solução de $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

O complexo de Tetraciclina com ferro foi preparado utilizando uma solução de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

A caracterização dos complexos foi realizada por espectroscopia no infravermelho comparativamente à análise do tetraciclina. Os dados podem ser observados na Tabela 1.

	$\nu(\text{O-H})$	$\nu(\text{C=O})$ anel C	$\nu(\text{C-N})$ grupo amida
TTC	3090	1672	1616
TTC+Fe	3097	-	1625
TTC+Cu	3095	-	1619
TTC+Zn	3092	-	1627

Tabela 1. Análise no infravermelho do ligante e seus complexos.

Observa-se o desaparecimento da banda de carbonila do anel C em 1672 cm^{-1} , evidenciando a participação da mesma na coordenação do complexo⁵.

A análise Termogravimétrica (TGA) nos revelou que uma possível estrutura para o complexo.

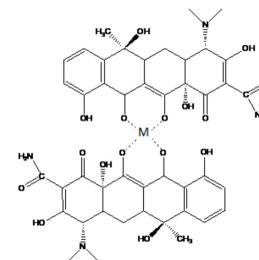


Figura 3. Proposta de Estrutura dos Complexos. M representa o metal (Fe^{3+} , Cu^{2+} e Zn^{2+}).

De acordo com os dados obtidos, podemos dizer que a tetraciclina pode ser utilizada como quelante bidentado para íons Fe^{3+} , Cu^{2+} e Zn^{2+} e dar continuidade a uma série de estudos relacionando a doença de Alzheimer e inibidores da agregação do peptídeo β -amilóide. Ensaios posteriores visam buscar a atividade da tetraciclina *in vitro* e *in vivo* na agregação do peptídeo $\text{A}\beta$.

REFERÊNCIAS

- [1] Forlenza, O. V., *Rev. Psiqu. Clín.*, **2005**, 32, 138; [2] (a) Barnham, K. J.; Bush, A. I. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2008**, 12, 222; (b) Bush, A. I. *J. Alzheimer's Dis.* **2008**, 15, 223. [3] Price, K. A.; Crouch, P. J.; White, A. R., *Recent Pat. CNS Drug Discovery* **2007**, 2, 180. [4] Miller, V. L., Gould, C. J., Csonka, E., Jensen, R. L, *Agric. Food Chem.*, **1973**, 21, 931. [5] Guerra, P.; Fontes, P. S.; pereira-Maia, E. C. Complexos e cobre (II) Paládio (II) com tetraciclina, doxiciclina e clorotetraciclina. 30. Reunião anual da Sociedade Brasileira de Química, 2007, Águas de Lindóia, SP.