



Laboratório de Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos

Síntese dos Complexos de Ferro e Cobre com Tiabendazol

Gabriel Primini Feltran(IC)¹, Wanda Pereira Almeida (PQ)¹

gpfeltran@gmail.com

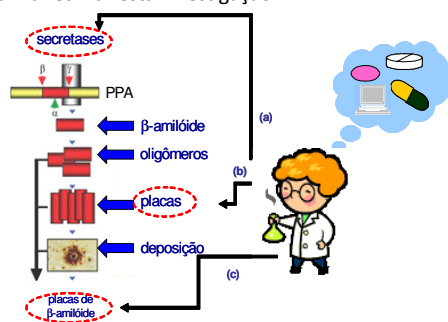
¹Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química, Departamento de Química Orgânica, Laboratório de Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos, CEP: 13081-970, Campinas-SP, Brasil, Caixa-Postal: 6154.

Palavras-chave: Alzheimer, Tiabendazol, 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 do desenvolvimento de candidatos a fármacos para a DA³. Tiabendazol (Figura 1) é um fármaco antiparasitário 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 no que foi exposto sobre a correlação entre DA, acúmulo de íons metálicos e $\text{A}\beta$, objetiva-se preparar e caracterizar os complexos formados entre o tiabendazol e os metais ferro, cobre e zinco e estudar a sua capacidade na inibição da agregação do peptídeo $\text{A}\beta$ visando o tiabendazol como um possível candidato a fármaco no tratamento da DA.

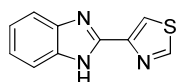


Figura 1. Estrutura do Tiabendazol

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O complexo de tiabendazol (TBZ) com cobre foi obtido⁵ a partir de uma solução de $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ em água deionizada que foi transferida para a solução de TBZ em etanol absoluto quente, seguido de repouso para formação de cristais. Os cristais podem ser observados na Figura 2. Anal. Elem. $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_8\text{O}_7\text{S}_2\text{Cu}$: C, 39,64; H, 2,91; N, 19,38%.



Figura 2. Cristais dos complexos de tiabendazol com ferro, cobre e zinco, respectivamente.

Analogamente o complexo de TBZ com zinco foi preparado utilizando uma solução de $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. Anal. Elem. $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_8\text{O}_7\text{S}_2\text{Cu}$: C, 39,64; H, 2,66; N, 18,49%.

O complexo de TBZ com ferro foi preparado utilizando uma solução de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. Anal. Elem. $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_8\text{O}_7\text{S}_2\text{Fe}$: C, 28,58; H, 2,20; N, 17,36%.

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

	$\nu(\text{N-H})_{\text{imidazólico}}$	$\nu(\text{C=N})_{\text{imidazólico}}$	$\nu(\text{C=N})_{\text{tiazólico}}$
TBZ	3449	1579	1481
TBZ+Fe	3476	1596	1523
TBZ+Cu	3500	1597	1515
TBZ+Zn	3498	1593	1518

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

Observa-se o deslocamento de $\nu(\text{C=N})_{\text{imidazólico}}$ de 1579 para 1596, 1597 e 1593 cm^{-1} indicando coordenação do metal com os átomos de nitrogênio⁶. Observa-se também o deslocamento de $\nu(\text{C=N})_{\text{tiazólico}}$ de 1481 para 1523, 1515 e 1518 cm^{-1} nos complexos.

A análise de ESI-MS/MS nos revelou que uma possível estrutura dos complexos formados seria a apresentada na figura 3.

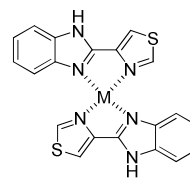


Figura 3. Proposta de Estrutura dos Complexos.

Com base nos resultados obtidos, podemos dar continuidade a uma série de estudos relacionando a doença de Alzheimer e o acúmulo de íons metálicos. Ensaio posteriores visam buscar a atividade do TBZ *in vitro* e *in vivo* na agregação do peptídeo $\text{A}\beta$.

REFERÊNCIAS

- [1] Forlenza, O. V., *Rev. Psiq. 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] Wisniewski, M. Z.; Glowiak, T.; Opolski, A.; Wietrzyk, J. *Metal Based Drugs*. **2001**, 8, 4. [6] Grevy, J. M.; Tellez, F.; Bernés, S.; Nöth H.; Contreras, R.; Barba-Behrens, N. *In. Chim. Acta.* **2002**, 339, 532-542.

AGRADECIMENTOS

