

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE COMPLEXOS DE POLIAMINAS COM METAIS DE INTERESSE BIOLÓGICO

Aluno: Marta Cristina de Brito Sousa

Orientador: Judith Felcman

Introdução

A fosfocreatina (PC), assim como o ATP, é armazenado nas células musculares. Tanto o ATP quanto a fosfocreatina, ao terem os seus grupamentos fosfatos removidos, liberam uma grande quantidade de energia, que imediatamente fica disponível ou é acoplada à ressíntese de ATP. As poliaminas naturais estão presentes na maioria dos organismos vivos e desempenham importantes funções em numerosos processos biológicos. Em meio fisiológico, $\text{pH} = 7$, as poliaminas naturais estão na forma protonada. Por esta razão, interagem facilmente, através de pontes de hidrogênio com outras biomoléculas, entre elas, os fosfatos dos ácidos nucleicos. Portanto, os átomos doadores das poliaminas podem além de se coordenar com os íons metálicos, ligar-se também a grupamentos negativos das biomoléculas [1].

A formação de compostos entre poliaminas e a fosfocreatina e alguns metais pode constituir uma fonte importante de informações sobre o comportamento de sistemas biológicos específicos. O modo de coordenação de íons metálicos aos nucleotídeos em solução livre e em complexos com enzimas tem sido um tópico do interesse considerável porque os complexos íon metálico-nucleotídeo são as espécies reativas em praticamente todas as reações catalisadas por enzimas que envolvem nucleotídeos. Os nucleotídeos possuem diversos grupos funcionais que são ligantes potenciais para íons metálicos, e o conhecimento do isomeria do complexo do metal-nucleotídeo que é favorecido por uma dada enzima é necessário para compreender o papel do íon metálico no ciclo catalítico[2]. O íon cobre foi escolhido, por estar presente em certos nucleotídeos, atuando como cofator em várias reações enzimáticas [3]. As poliaminas etilenodiamina e 1,3 diaminopropano foram escolhidas para se verificar o efeito do comprimento da cadeia de átomos de carbono entre esses átomos de nitrogênio dos respectivos ligantes, na formação e na estabilidade dos seus complexos estudados. A estrutura destes ligantes são apresentadas nas figuras 1-3. A tabela 1 mostra os valores das constantes de estabilidade dos ligantes com o íon Cu^{2+} . Neste trabalho apresenta-

se também os resultados obtidos dos composto Cu-etilenodiamina e Cu-1,3-diaminopropano que serviram de base para delimitar as primeiras condições de síntese.

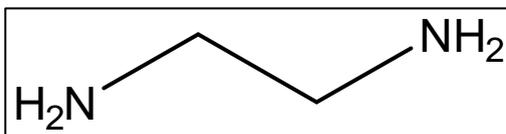


Figura 1 – Estrutura do etilenodiamina

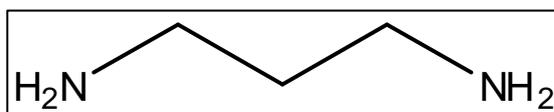


Figura 2 – Estrutura do 1,3 diaminopropano

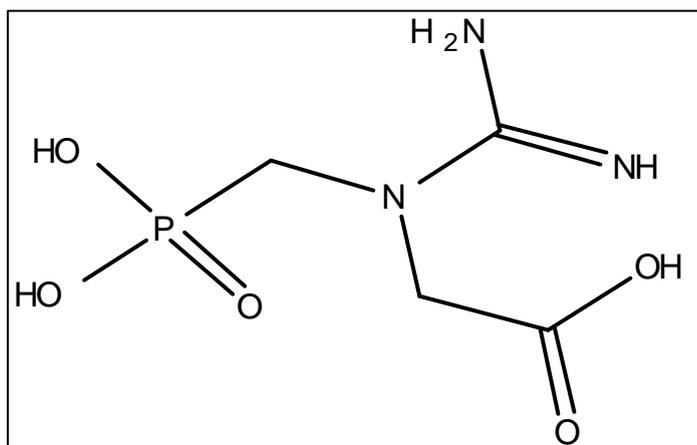


Figura 3 – Estrutura da fosfocreatina

Tabela 1 – Constantes de estabilidade para os complexos binários [4]

Espécies	Log b
CuPcr	7.89
Cuen	10.47
Cu(en)₂	19.67
Cu(en)₃	27.03
Cutn	9.85
Cu(tn)₂	17.45
Cu(tn)₃	21.82

Objetivos

Estudar a formação de complexos binários e ternários envolvendo o íon cobre(II) e fosfocreatina e as PAs: 1,3-diaminopropano (tn) e etilenodiamina (en).

Metodologia

Utilizaram-se os gráficos de distribuição de espécies para ajudar a delimitar os intervalos de pH em que as sínteses seriam inicialmente conduzidas. Durante o processo de síntese foram traçados os diagramas da variável principal para os sistemas Pcr, etilenodiamina e 1,3 diaminopropano, apresentados nas figuras 4, 5 e 6.

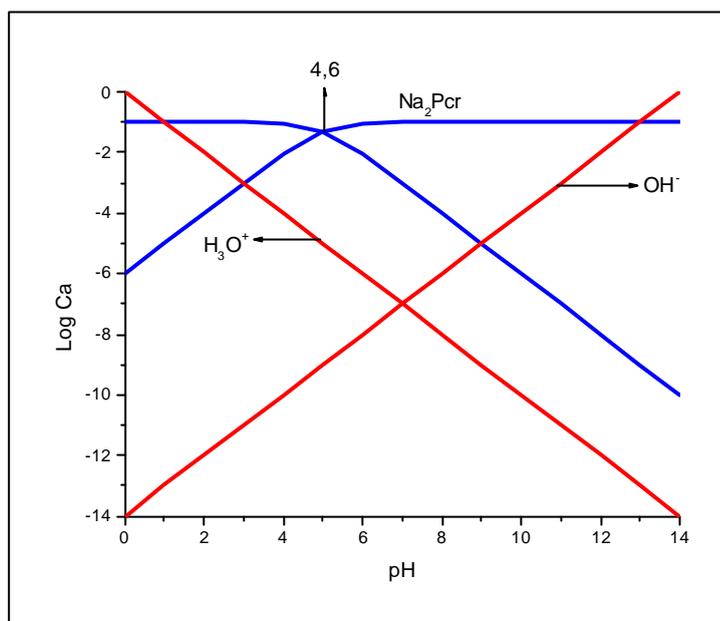


Figura 4 – Distribuição das espécies para a Pcr

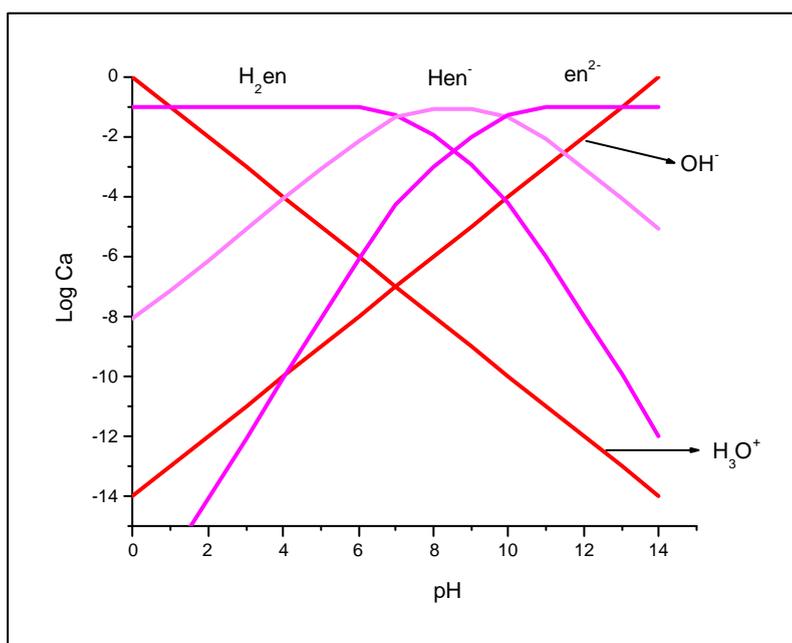


Figura 5 – Distribuição das espécies para o etilenodiamina

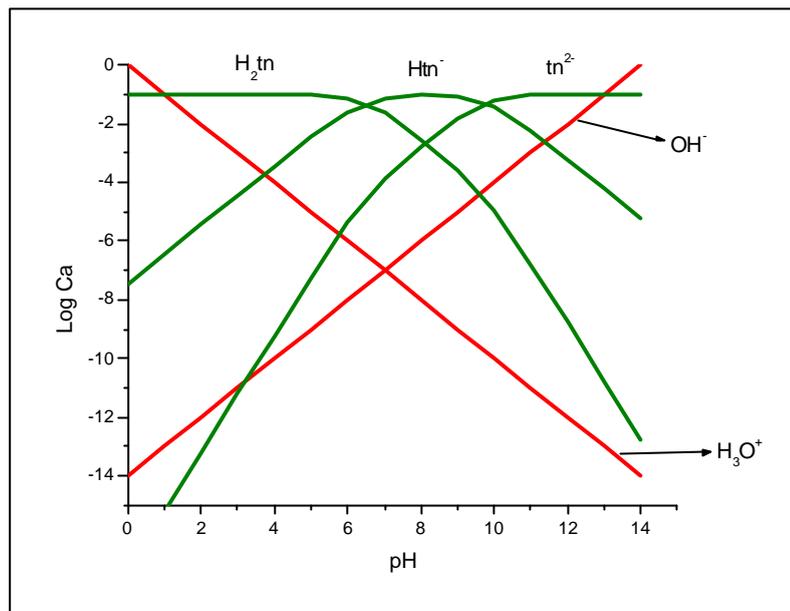


Figura 6 – Distribuição das espécies para o 1,3 diaminopropano

Empregou-se uma razão estequiométrica de 1:1 entre o metal e o ligante para os complexos binários. Após a determinação dos intervalos (metal-ligante) as sínteses envolvendo o sistema ternário se iniciaram, podendo-se então definir novos intervalos de pH e temperatura conforme indicado na tabela 2.

Tabela 2 – Intervalos de temperatura e pH para as sínteses

Produto	Temperatura	pH
Cu-Pcr	70 °C	5 – 6
Cu-etilenodiamina	60 °C	6 – 7
Cu-1,3 diaminopropano	30 °C	4 – 7
Cu-Pc-en	sem estab.	-----
Cu-Pcr-tn	30 °C	5 - 6,5

Resultados e Discussão

Foram sintetizados no total três complexos binários e um complexo ternário de cobre com a Pcr, 1,3 diaminopropano. Após a síntese, todos os compostos foram purificados para eliminar qualquer excesso de ligante ou hidróxido de cobre que poderia estar presente no produto final. Os gráficos mostram que existe um limite abaixo de $\text{pH} = 4,6$ em que todos os ligantes se encontram bastante protonados, e que abaixo deste limite ocorre completa cristalização dos ligantes quando a temperatura é reduzida de forma rápida.

As sínteses de Cu-Pcr e Cu-etilenodiamina foram completadas até a fase final de caracterização. O composto Cu-1,3 diaminopropano foi sintetizado de forma controlada, onde tanto a variação de temperatura e pH quando ocorrem de forma rápida, verificou-se uma sensível diminuição do rendimento final. Foram sintetizados dois produtos diferentes empregando o 1,3 diaminopropano e cloreto de cobre (II), todos na forma de pó.

A síntese do composto Cu-Pcr-tn é de aproximadamente 47 % enquanto que o composto Cu-Pcr-en não apresentou boa estabilidade e não foi possível isolar no estado sólido sem decompor mais de 50 % de um rendimento que não passa de 20 %, restando uma quantidade muito pequena para que se possa efetuar sua purificação.

Todas as condições de estabilização para estocagem dos produtos forma determinadas conforme indicado na tabela 3.

Tabela 3 – Condições de estabilização dos produtos

PRODUTO	Agente Dessecante	Tempo (Horas)
Cu-Pcr	$\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$	8
Cu-etilenodiamina	CaCl_2	2
Cu-1,3 diaminopropano	CaCl_2	6
Cu-Pcr-en	sem estab.	-----
Cu-Pcr-tn	$\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$	24

Após a síntese e purificação dos compostos, estes foram caracterizados por diversas técnicas:

- a) Análise Elementar (CHN-O)
- b) Absorção Atômica
- c) Análise Termogravimétrica (TGA)
- d) Análise de Infra-vermelho

A análise termogravimétrica foi realizada somente para os compostos Cu-en e Cu-tn com o objetivo de controlar a quantidade de água que estava presente como água de hidratação. Nestes casos observou-se a degradação total dos produtos quando a temperatura alcançava a faixa de 115 °C. A completa degradação em temperaturas muito baixas impediu que se fizesse uma análise das etapas de fragmentação dos complexos obtidos. Os compostos ternários também sofreram apreciável decomposição em temperaturas relativamente baixas (50 a 120 °C). Após a realização das análises de caracterização (TGA, CHN-O e AAS) foi possível chegar aos valores de fórmulas mínimas para os compostos sintetizados. As tabelas 4 e 5 mostram os valores encontrados. A exceção do composto ternário de Pcr-Cu-en que até o presente momento não apresentou resultados satisfatórios para a síntese no estado sólido. Outros ensaios com metais diferentes estão em andamento em uma tentativa de delimitar este problema, ou seja, espera-se que este fato seja uma combinação de propriedades químicas inerentes aos dois compostos de fosfocreatina e etilenodiamina.

Tabela 4 – Fórmula Mínima e Massa Molecular para os compostos sintetizados

Compostos		Fórmula Mínima	Massa Molecular
1	Cu-Pcr	C ₄ H ₈ CuN ₃ O ₅ P	271,96
2	Cu-en	C ₄ H ₁₂ CuN ₄	179.71
3	Cu-tn	C ₆ H ₁₆ CuN ₄	207.76
4	Cu-ATP-en	não isolada	-----
5	Cu-Pcr-tn	C ₇ H ₁₈ CuN ₅ O ₅ P	346.77

Tabela 5 – Análise Elementar CHN-O

Compostos		% encontrado					
		C	H	N	O	P	Cu
1	Cu-ATP	17.52	2.98	15.43	29.35	11.37	23.31
2	Cu-en	26.83	6.63	31.08	-	-	34.36
3	Cu-tn	34.69	7.78	29.92	-	-	30.49
4	Cu-Pcr-en	-----	-----	-----	-----	-----	-----
5	Cu-ATP-tn	24.18	5.27	20.18	23.12	8.95	18.34

Após comparação dos resultados obtidos foi possível realizar uma identificação dos principais grupos que estão presentes nos ligantes livres, observando-se alterações significativas quando o metal (Cu) está presente e se encontra coordenado. Estas alterações foram observadas na região de 4000 a 700 cm^{-1} , concordantes com os valores reportados na literatura [5]. Novas bandas foram observadas na região de 700 a 30 cm^{-1} referentes às coordenações M-N (432 cm^{-1}) e M-O (310 cm^{-1}) para o composto Cu-Pcr. Os espectros de infravermelho são mostrados em Anexo.

Conclusões

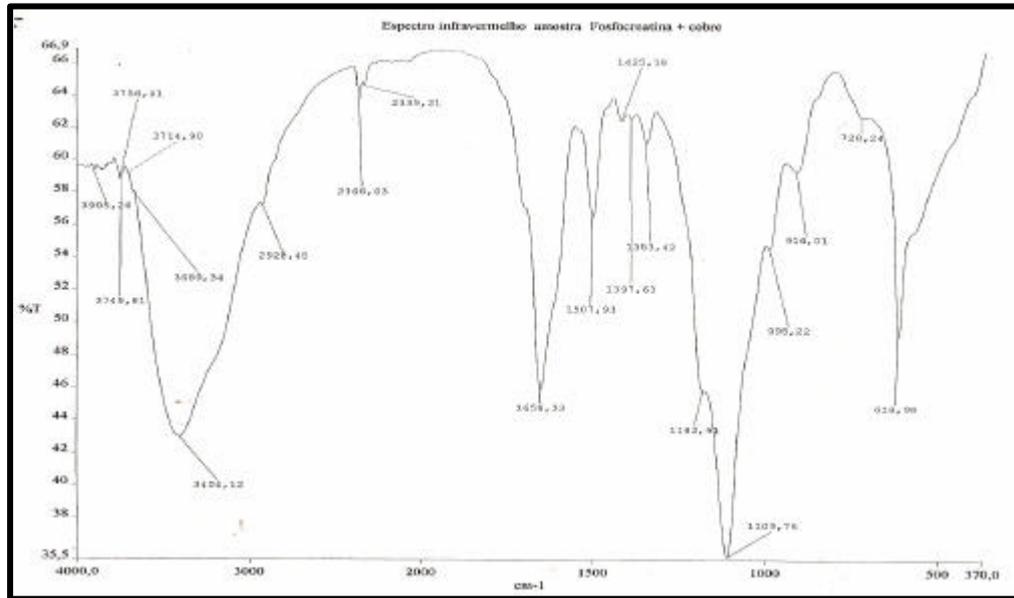
A fosfocreatina apresenta pouca estabilidade em solução aquosa em temperatura acima de 40 °C. O trabalho com soluções mais diluídas e com temperaturas mais baixas (10 °C) promove uma considerável redução na formação de subprodutos provenientes da ação oxidante que o cobre exerce sobre estes compostos orgânicos aminados, assim como ocorre com ATP. Para os três ligantes optou-se em trabalhar em intervalos de pH ligeiramente ácidos com o objetivo de evitar a degradação dos produtos pelo cobre II. Sabe-se que este processo ocorre em extensão apreciável, sendo à base do método de determinação de nitrogênio total – método de KJELDAHL. Ensaio com ligantes sozinhos mostraram que os sistemas dos quais participa a Pcr apresenta uma grande tendência a formar fungos quando o pH final fica situado no intervalo de 6,5 -7,0. Um outro grande problema observado é a apreciável decomposição da fosfocreatina na reação com íon cobre, originando grandes quantidades de fosfato de cobre.

Referências

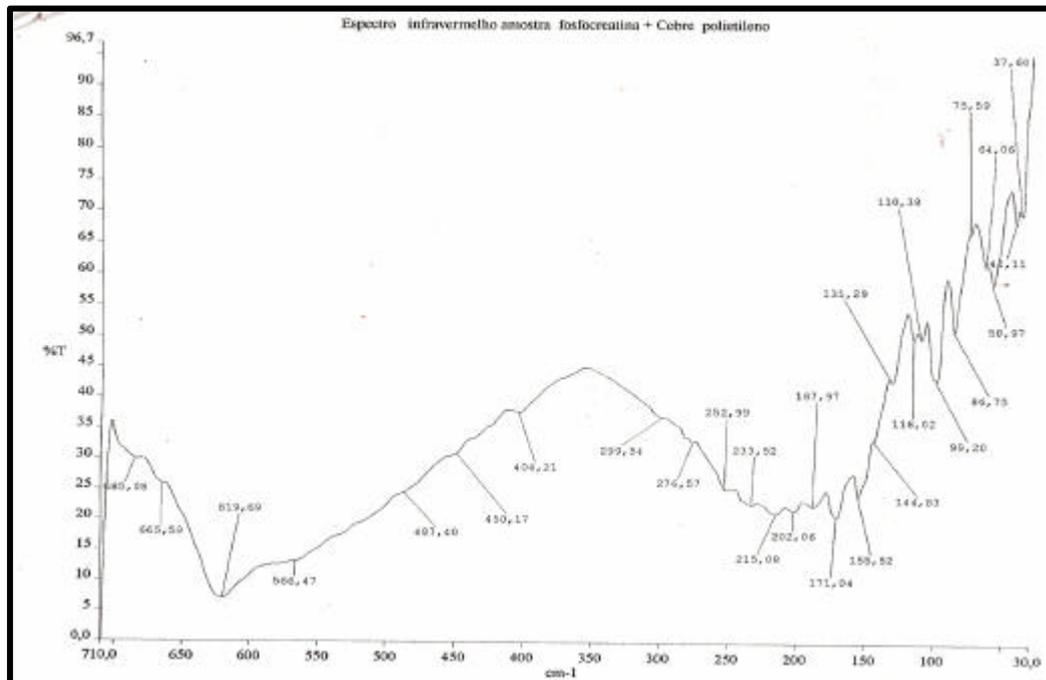
- 1 – LOMOZIK, L. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 63, p. 191-206, 1996.
- 2 – LEYH, T. S. **Biochemistry**, v. 24(2), p. 308-316, 1985.
- 3 – CHAUDHURI, P. **Journal of the American Chemical Society**, 99:9, p. 3142-3150, 1977.
- 4 – Silva, A. M, Mercê, A.L., Mangrich, A. S., Telléz , C. A., Felcman, J., Potentiometric and spectroscopic study of mixed copper (II) complexes with amino acids and either adenosine 5' triphosphate or phosphocreatine, **Polyhedron**, 25 , 1319-1326 (2006)
- 5 – NAKAMOTO, K. **Infrared and Raman Spectra of inorganic and coordination compounds**. 4th ed., New York, 1986

Anexos

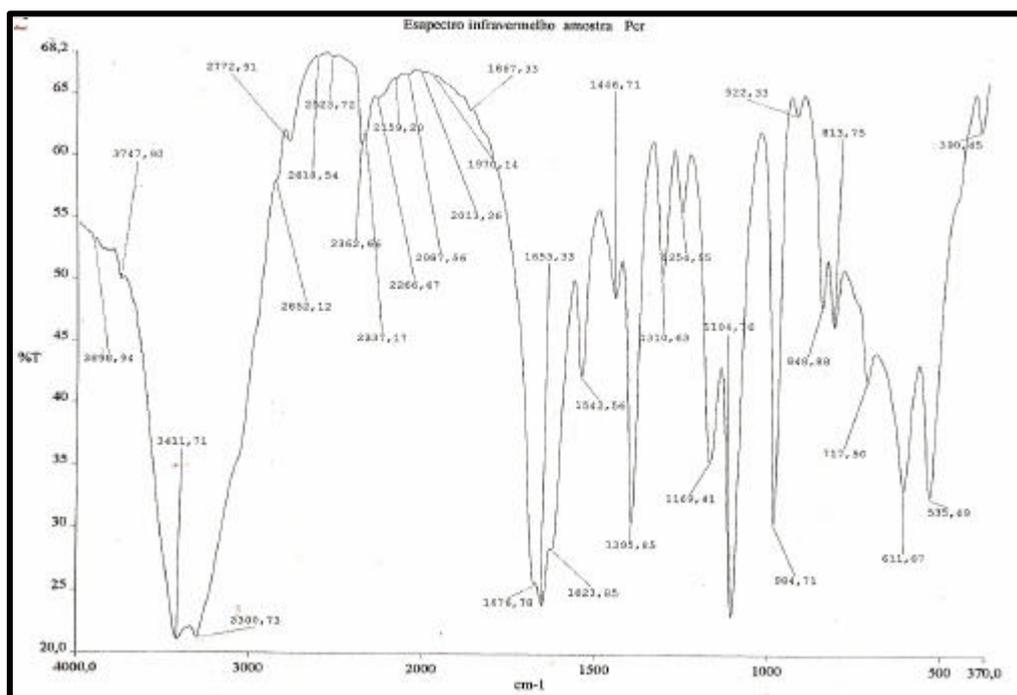
Infravermelho de alta – fosfocreatina + Cobre



Infravermelho de baixa – fosfocreatina + Cobre



Infravermelho de alta - Pcr



Espectro Infravermelho de baixa - PCr

