

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE COMPOSTOS RESULTANTES DA INTERAÇÃO DE CISPLATINA COM ÁCIDO GUANIDOACÉTICO E ARGININA

Aluna: Deborah Flinker
Orientadora: Judith Felcman

Introdução:

A nefropatia é um dos efeitos tóxicos mais marcantes do uso da cisplatina, um dos principais compostos utilizados na quimioterapia anticâncer atualmente¹. Sabe-se também que os níveis do aminoácido ácido guanidoacético (Gaa) urinário são alterados quando se tem qualquer distúrbio renal e portanto está sendo usado como medidor de disfunções renais². Pacientes tratados com cisplatina, em função de sua nefrotoxicidade³, também apresentam diminuição nos níveis de Gaa urinário⁴. Como a arginina (Arg), um aminoácido de importância biológica, faz parte do processo de biossíntese do Gaa e possui estrutura semelhante a dele, a complexação de cisplatina com Gaa sugere uma possível complexação com arginina também, comprometendo os ciclos metabólicos. Por esta razão, foi feito um estudo das interações entre a cisplatina e dois aminoácidos de importância biológica, o Gaa e a arginina.

Objetivo:

Sintetizar em fase sólida e caracterizar complexos resultantes da interação de cisplatina com Gaa e cisplatina com arginina, com o intuito de verificar através da obtenção de complexos, se existe interações entre eles, quais são e como ocorrem.

Metodologia:

Este estudo visa o melhor entendimento das interações da cisplatina com Gaa e com arginina *in vivo*, portanto as condições adotadas durante a síntese dos complexos eram semelhantes ao meio biológico. Usamos apenas água deionizada como solvente e a temperatura foi mantida aproximadamente à 40°C.

Síntese do Complexo de Gaa-cisplatina

Após o estudo e tentativa de três métodos de síntese do complexo de Gaa-cisplatina, escolhemos utilizar o método no qual o aminoácido era consumido em maior quantidade.

A síntese envolveu a solubilização do Gaa em meio aquoso e a posterior adição da cisplatina sob a forma de pó, mantendo-se o sistema sob agitação e aquecimento constante à 40°C durante 5 horas. Nesta síntese utilizamos 1mmol de Gaa e 1mmol de cisplatina. Após deixar a solução em repouso à temperatura ambiente durante 12 horas, constatou-se a formação de alguns cristais de cisplatina que não havia reagido. A solução foi novamente aquecida à 50°C e mantida sob agitação durante 2 dias. O solução foi então concentrada e obteve-se um precipitado castanho claro que, após secagem na estufa, foi analisado por varias técnicas de caracterização.

Síntese do Complexo de Arg-cisplatina

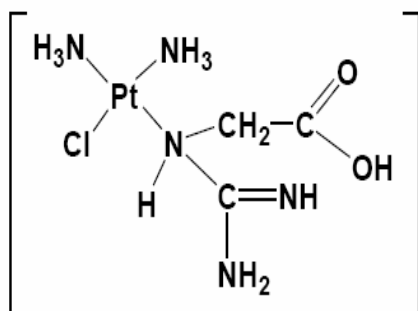
Realizou-se um procedimento análogo ao da síntese do complexo de Gaa-cisplatina. Utilizamos as mesmas quantidades de reagentes e solventes, obedecendo à mesma ordem de adição dos reagentes e controlando a temperatura, como descrito anteriormente. No entanto nesta síntese a solução foi aquecida a 50°C durante 4 horas e em seguida aquecida à 60°C durante 2 dias. O bécher contendo a solução concentrada foi mantido na estufa durante dois dias à temperatura de 50°C até total secura. Obteve-se um pó amarelo claro que foi lavado

várias vezes com etanol absoluto e éter etílico, colocado na estufa 50⁰ por aproximadamente 6 horas e devidamente guardado em dessecador para posterior caracterização.

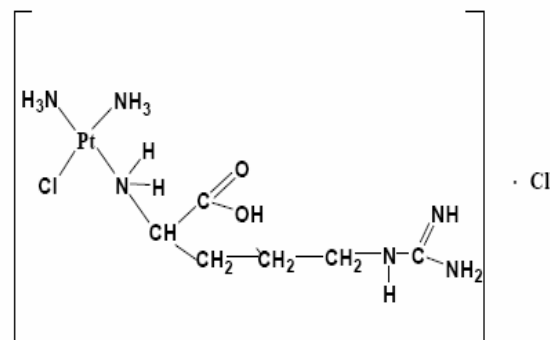
Caracterização

Os complexos sintetizados foram caracterizados com as seguintes técnicas: Análise elementar (CHN-O), Espectrometria de absorção atômica (AA), Análise condutimétrica, Análise termogravimétrica (TGA), Difração de pó, Ressonância magnética nuclear de próton (RMN¹H), Ressonância magnética nuclear de carbono (RMN ¹³C), Ressonância magnética nuclear de platina (RMN ¹⁹⁵Pt) e Infravermelho (IV).

Após a caracterização as seguintes estruturas foram propostas:



Proposta de estrutura do complexo Gaa-cisplatina



Proposta de estrutura do complexo Gaa-cis platina

Conclusões:

Nos sistemas biológicos, praticamente todas as interações se dão em solução. Mas, o estudo em fase sólida é importante, pois permite analisar uma série de interações químicas que não são possíveis de serem observadas em solução. O conhecimento da estrutura e dos tipos de ligações químicas existentes no complexo sintetizado possibilita um entendimento maior do que acontece *in vivo* nos sistemas biológicos ajudando a compreender e até mesmo prever as diversas anomalias decorrentes de disfunções metabólicas.

Após realizada a síntese e caracterização dos complexos foi possível verificar que houve complexão tanto entre Gaa e cisplatina quanto entre Arginina e cisplatina pelo nitrogênio do grupamento amino. Verificamos também o comportamento de ambos os aminoácidos como monodentados e finalmente foi possível propor a estrutura dos complexos formados.

Bibliografia:

¹ ROSENBERG, B.; VANCAMP, L.; TROSKO, J.F.; MANSOUR, V.H. **Nature**, London, 1969, v.222, p. 385-6

² Ikezaki, N. *Jpn. J. Nephrol.* **1990**, 32(3), 283-90. Vol. 8, No. 6, 1997 Potentiometric Study of Guanidinoacetic Acid Complexation 579.

³ KRAKOFF, I.H. **Cancer Treat. Resp.**, 1979, 1623-26

⁴ KOLLER, A.; GOMES, T.D.; NATELSON, S. Evidence Supporting a Proposed Mechanism Explaining Inverse Relationship Between Guanidinoacetate and Guanidinosuccinate in Human Urine. **Clin. Chem.**, 1975, V.21, p.235-242.