



Luciana Dornelas Pinto

**Síntese e caracterização de compostos
resultantes da interação de cisplatina
com ácido guanidoacético e arginina**

Dissertação de Mestrado

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química do Departamento de Química da PUC-Rio como parte dos requisitos parciais para obtenção do título de Mestre em Química.

Orientador: Judith Felcman
Co-orientador: Jussara Lopes de Miranda

Rio de Janeiro, 14 de março de 2006



Luciana Dornelas Pinto

**Síntese e caracterização de compostos
resultantes da interação de cisplatina
com ácido guanidoacético e arginina**

Tese apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Química da PUC-Rio. Aprovada pela Comissão Examinadora abaixo assinada.

Prof^ª. Judith Felcman

Orientadora
Departamento de Química – PUC-Rio

Prof^º. Cláudio Alberto Téllez Soto

Instituto de Química – UFF

Prof^ª. Jacqueline Alves da Silva

Instituto de Graduação Tecnológica – IGRAT – UNIG

Prof^º. Ricardo Queiroz Aucélio

Departamento de Química – PUC-Rio

Prof^º. José Eugenio Leal

Coordenador Setorial do Centro
Técnico Científico – PUC-Rio

Rio de Janeiro, 14 de março de 2006.

Todos os direitos reservados. É proibida a reprodução total ou parcial do trabalho sem autorização da universidade, do autor e do orientador.

Luciana Dornelas Pinto

Graduou-se em Bacharelado em Química Fundamental na Universidade Federal de Juiz de Fora 1999. Ingressou no Mestrado em Química Inorgânica na PUC-rio em 2005.

Ficha Catalográfica

Pinto, Luciana Dornelas

Síntese e caracterização de compostos resultantes da interação cisplatina com ácido guanidoacético e arginina / Luciana Dornelas Pinto ; orientadora: Judith Felcman ; co-orientadora: Jussara Lopes de Miranda. – Rio de Janeiro : PUC, Departamento de Química, 2006.

91 f. : il. ; 30 cm

Dissertação (mestrado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Departamento de Química.

Inclui referências bibliográficas.

1. Química – Teses. 2. Cisplatina. 3. Complexos. 4. Ácido guanidoacético. 5. Arginina. I. Felcman, Judith. II. Miranda, Jussara Lopes de. III. Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro. Departamento de Química. IV. Título.

CDD: 540

À minha mãe Lucy, por ter me ensinado que cada conquista é fruto de trabalho, determinação e coragem e minha filha Raphaela pelo amor e compreensão.

Agradecimentos

À professora Dra. Orientadora Judith Felcman por toda dedicação, carinho e confiança depositados em mim e neste trabalho e por esta oportunidade de crescimento profissional e pessoal.

À professora Dra. Jussara Lopes de Miranda pela co-orientação e grande ajuda nas caracterizações.

Ao departamento de química da PUC-Rio, pela oportunidade de realizar o curso de pós-graduação.

Ao professor Dr. Otávio Versiane Cabral, por toda ajuda no laboratório com seus conhecimentos sobre o comportamento do ácido guanidoacético, sem os quais não seria possível a conclusão deste trabalho em um ano.

As amigas Jacqueline e Gláucia, duas pessoas incríveis, que foram responsáveis pela minha vinda para a PUC, ao me apresentarem a professora Judith, e sempre acreditaram no meu potencial.

À Marta que foi fundamental para a conclusão deste trabalho em tempo hábil, agradeço pela colaboração em todo processo de finalização dessa dissertação.

A Deborah cuja dedicação à iniciação científica vai muito além do trabalho no laboratório, agradeço pela revisão bibliográfica e ajuda no processo de finalização dessa dissertação.

A Bárbara por dividir as experiências no dia a dia do laboratório, sempre muito enriquecedoras.

Aos demais amigos de laboratório José Arthur, Mônica, Cristiane, Pedro e Marcelo.

A minha tia Leda e as amigas Marília e Rafaela que me receberam e acolheram com tanto carinho no Rio de Janeiro.

Ao amigo Ilfran pelas horas de estudo nos momentos mais difíceis, e por seu alto astral contagiante mesmo com todas as dificuldades.

As amigas Sinai e Letícia, pelos estudos em grupo que ajudaram a

vencer as barreiras iniciais.

Ao José Jorge pelas análises fundamentais para o trabalho.

A Quiral Química do Brasil, que nos forneceu a cisplatina para a pesquisa.

A equipe do professor Dr. Alcino (IME) pelas análises de TGA.

A professora Dra. Luiza Moura (UFRJ) pelas análises de difração de pó.

A Dra. Érika Oliveira (Fiocruz) pela realização das análises de RMN.

A minha família fundamental em todo este processo:

A minha irmã Michely pelo incentivo, apoio e por ter disponibilizado seu computador muitas vezes quando o meu não funcionava.

Minha avó Maria pelo carinho, preocupações e suas orações por mim.

A minha filha Raphaela pela compreensão nos momentos de ausência e correria e por seu grande amor que sempre me deu forças.

A minha mãe Lucy, por todo seu amor e sua força em toda trajetória.

Especialmente a Deus por seu cuidado com a minha vida e por me capacitar a todo instante.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico (CNPq), pela ajuda financeira durante o curso e a PUC – Rio pela bolsa de isenção.

Resumo

Dornelas Pinto, Luciana. **Síntese e caracterização de compostos resultantes da interação de cisplatina com ácido guanidoacético e arginina.** PUC-Rio, 2006. 91p. Dissertação de Mestrado – Departamento de Química, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro.

Este trabalho teve como objetivo o estudo das interações entre a cisplatina, que é usada como medicamento quimioterápico e dois aminoácidos de importância biológica: ácido guanidoacético (Gaa) e arginina (Arg). Por esta razão, procurou-se trabalhar *in vitro* com condições próximas ao meio biológico utilizando, em função disto, apenas água deionizada como solvente. Para isto, foram testados vários procedimentos de síntese que resultaram em quatro compostos diferentes: dois com o Gaa e dois com a arginina. Estes compostos foram caracterizados pelas seguintes técnicas: análise elementar (espectrometria de absorção atômica e CHN), condutimetria, análise termogravimétrica, ressonância magnética nuclear, difração de pó e espectroscopia de infravermelho. Foi possível verificar que tanto o Gaa como a arginina comportam-se como monodentados e complexam-se com a cisplatina através do átomo de nitrogênio da amina.

Palavras-chave

Cisplatina, complexos, ácido guanidoacético, arginina

Abstract

Dornelas Pinto, Luciana. **Synthesis and characterization of resultant compounds from the interaction of cisplatin with guanidinoacetic acid and arginine.** PUC-Rio, 2006. 91p. Dissertação de Mestrado – Departamento de Química, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro.

The aim of this work is the study of the interactions between cis-platinum, which is employed as a chemotherapeutic drug, and two amino acids of biological importance: guanidinoacetic acid (Gaa) and arginine (Arg). In order to work in conditions as similar as possible of the biological environment, this work was done *in vitro*, using only deionized water as a solvent. With this purpose, several synthesis procedures were tested which resulted in four different compounds: two with Gaa and two with arginine. These compounds were characterized through the following techniques: elementary analysis (atomic absorption spectrometry and CHN), conductimetry, thermogravimetric analysis, nuclear magnetic resonance, powder diffraction and infrared spectroscopy. It was possible to verify that both Gaa and arginine behaved as monodentate ligands and complexed with the cis-platinum through the amine's nitrogen atom.

Keywords

Cisplatin, complexes, guanidinoacetic acid, arginine

Sumário

1 INTRODUÇÃO	16
2 CISPLATINA	20
2.1. Propriedades Químicas	20
2.2. Advento da cisplatina	20
2.3. Utilidade clínica da cisplatina	22
2.3.1. Aplicações	22
2.3.2. Resistência à droga e toxicidade	23
2.4. Ação antitumoral da cisplatina	24
2.4.1. Forma ativa da cisplatina	24
2.4.2. Mecanismo biológico de ação	24
3 ÁCIDO GUANIDOACÉTICO	27
3.1. Propriedades Químicas	27
3.2. Síntese e função metabólica do Gaa	28
3.3. Problemas por distúrbios na concentração de Gaa no organismo	29
3.3.1. Ação enzimática	29
3.3.2. Conseqüências patológicas causadas por acúmulo de Gaa	30
3.4. Gaa como medidor de disfunção renal	32
3.5. Estudos envolvendo complexação de metais com Gaa	33
4 ARGININA	36
4.1. Propriedades químicas	36
4.2. Relação entre arginina, Gaa e cisplatina	36
5 EXPERIMENTAL	38
5.1. Reagentes	38
5.2. Equipamentos	39
6 SÍNTESE	40

6.1. Tentativas de síntese do complexo Gaa-cisplatina	40
6.1.1. Primeira tentativa: Síntese com solução de cisplatina adicionada à solução de Gaa	40
6.1.2. Segunda tentativa: Síntese com solução de Gaa adicionada à solução de cisplatina	40
6.2. Síntese do complexo <u>1</u> : Gaa-cisplatina	41
6.3. Síntese do complexo <u>2</u> : Gaa-cisplatina	42
6.4. Síntese do complexo <u>3</u> : Arg-cisplatina	42
6.5. Síntese do complexo <u>4</u> : Arg-cisplatina	43
7 CARACTERIZAÇÃO	44
7.1. Análise elementar (CHN)	44
7.2. Espectrometria de Absorção Atômica (AA)	45
7.3. Análise Condutimétrica	45
7.4. Análise termogravimétrica (TGA)	46
7.5. Difração de pó	46
7.6. RMN ¹ H e RMN ¹³ C	47
7.7. Espectroscopia de Infravermelho (IV)	47
8 RESULTADOS	48
8.1. Síntese	48
8.2. Análise elementar (CHN) e Espectrometria de Absorção Atômica	48
8.3. Análise Condutimétrica	50
8.4. Análise Termogravométrica (TGA)	51
8.5. Difração de Pó	52
8.6. RMN ¹ H	54
8.7. RMN ¹³ C	55
8.8. Infravermelho	56
8.8.1. Complexos de Gaa e Cisplatina	56
8.8.2. Complexos de Arginina-cisplatina	57
9 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	58
9.1. Discutindo a formação dos complexos	58
9.1.1. Complexos de Gaa-cisplatina	58

9.1.2. Complexos de Arginina-cisplatina	59
9.2. Discutindo as caracterizações dos complexos formados	59
9.2.1. Análise elementar (CHN) e Espectrometria de Absorção Atômica	59
9.2.2. Condutimetria	60
9.2.3. Análise termogravimétrica (TGA)	61
9.2.4. Difração de pó	61
9.2.5. Ressonância magnética nuclear	62
9.2.6. Infravermelho	64
9.2.6.1. Complexos de Gaa-cisplatina: Complexos <u>1</u> e <u>2</u>	64
9.2.6.2. Complexos de Arginina-cisplatina: Complexos <u>3</u> e <u>4</u>	65
9.3. Discutindo as estruturas propostas	67
9.3.1. Complexos de Gaa-cisplatina: Complexos <u>1</u> e <u>2</u>	67
9.3.2. Complexos de Arginina-cisplatina: Complexos <u>3</u> e <u>4</u>	68
10 PROPOSTAS DE ESTRUTURAS	69
10.1. Estrutura proposta para o complexo <u>1</u>	69
10.2. Estrutura proposta para o complexo <u>2</u>	70
10.3. Estrutura proposta para o complexo <u>3</u>	70
11 CONCLUSÕES	72
12 REFERÊNCIAS	74
13 ANEXO A	80
14 ANEXO B	82
15 ANEXO C	90

Lista de figuras

Figura 2-1 Estrutura da cisplatina	20
Figura 2-2 Estrutura da carboplatina	23
Figura 2-3 Modelos de ligações cruzadas entre um agente alquilante bifuncional e o DNA.	25
Figura 3-1 Estrutura do Ácido Guanidoacético	27
Figura 4-1 Estrutura da L-Arginina	36
Figura 8-1 Difração de pó da Cisplatina	52
Figura 8-2 Difração de pó do complexo <u>1</u>	52
Figura 8-3 Difração de pó da cisplatina com o complexo <u>1</u>	52
Figura 8-4 Difração de pó do complexo <u>2</u>	53
Figura 8-5 Difração de pó da cisplatina com o complexo <u>2</u>	53
Figura 8-6 Difração de pó dos complexos <u>1</u> e <u>2</u>	53
Figura 8-7 RMN ¹ H do complexo <u>1</u>	54
Figura 8-8 RMN ¹³ C do Gaa sólido	55
Figura 8-9 RMN ¹³ C do complexo <u>1</u>	55
Figura 10-1 Estrutura proposta para o complexo <u>1</u>	69
Figura 10-2 Proposta de estrutura para o complexo <u>2</u> .	70
Figura 10-3 Estrutura proposta para o complexo <u>3</u>	71

Lista de tabelas

Tabela 8-1 Características dos complexos formados	48
Tabela 8-2 Dados de absorção atômica para os complexos <u>1</u> , <u>2</u> , <u>3</u> e <u>4</u>	48
Tabela 8-3 Análise elementar dos complexos <u>1</u> , <u>2</u> e <u>3</u>	49
Tabela 8-4 Massa molecular e fórmula empírica para os complexos <u>1</u> , <u>2</u> e <u>3</u>	49
Tabela 8-5 Dados da Análise condutimétrica	50
Tabela 8-6 Valores obtidos na curva de decomposição térmica	51
Tabela 8-7 RMN ¹ H do Complexo <u>1</u> e do Gaa	54
Tabela 8-8 RMN ¹³ C do Gaa e do complexo <u>1</u>	56
Tabela 8-9 Principais bandas de infravermelho para os complexos <u>1</u> e <u>2</u> .	56
Tabela 8-10 Principais bandas de infravermelho para os complexos <u>3</u> e <u>4</u> .	57

Lista de símbolos

Gaa – Ácido Guanidoacético

Arg – Arginina

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

**“O único lugar onde o sucesso vem antes do
trabalho é no dicionário.”**

Albert Einstein