

Preparação e caracterização de nanopartículas de maghemita funcionalizadas com citrato de ródio com 4-(Bromometil)-7-metoxicoumarina

SILVA, Matheus Oliveira, SOUZA, Aparecido Ribeiro

Instituto de Química, Universidade Federal de Goiás, CEP 74001-970, Goiânia-GO.

E-mail: matheuswin@gmail.com

Palavras-Chaves: citrato de ródio, nanopartículas magnéticas, maghemita e derivatização.

INTRODUÇÃO

O primeiro carboxilato de ródio binuclear foi sintetizados por Chernaev e colaboradores em 1960. Em 1972, Bear e colaboradores relataram sua atividade no aumento da meia vida de camundongos com tumor de Ehrlich, no tratamento de leucemia P388, em alguns casos produziu a regressão completa da doença. Também relataram sua ação na inibição da síntese celular em DNA (BOYAR, 1983).

Um carboxilato de ródio que vem se destacando é o citrato de ródio, $[Rh_2(H_2cit)_4]$ (figura 1), por apresentar atividade antitumoral em camundongos tratados com tumor de Ehrlich (NAJJAR, et al., 1989). Sua toxicidade é menor quando comparado com complexos de ródio similares. Isso o torna um promissor agente para uso em quimioterapia (KATSAROS; ANAGNOSTOPOULOU, 2002).

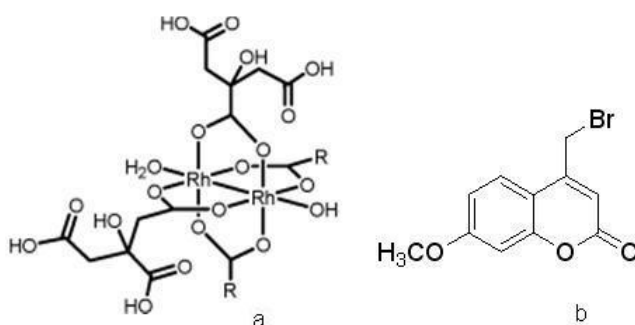


Figura 1. Representação estrutural para os compostos citrato de ródio (a) e 4-(Bromometil)-7-metoxicoumarina (b).

Na tentativa de aumentar sua biodisponibilidade nosso grupo de pesquisa tem trabalhado na associação do $[Rh_2(H_2cit)_4]$ a nanopartículas magnéticas as quais tem se mostrado bastante promissoras para esse fim, como a maghemita (γ - Fe_2O_3). Na

literatura, varias formas de funcionalização já foram relatadas utilizando grupos funcionais carboxilatos, fosfatos, materiais inorgânicos e polímeros (LAURENT, et., 2008).

O citrato de ródio possui grupos funcionais não coordenados em sua estrutura (-COOH e -OH) o que permite interação com nanopartículas de maghemita. As nanopartículas funcionalizadas, $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{-[Rh}_2(\text{H}_2\text{cit})_4]$, possuem interessante aplicação como sistema de liberação de drogas. O fluido magnético resultante apresenta estabilidade coloidal, biocompatibilidade e estabilidade em meio fisiológico (GUPTA; GUPTA, 2005).

Entender o mecanismo de ação do citrato de ródio na célula é um desafio que nosso grupo tem enfrentado mais recentemente e constitui o objeto de nosso trabalho. Assim, a derivatização de um grupo funcional do carboxilato de ródio surge como alternativa para se realizar investigação biológica possibilitando meios de visualizar a ação antitumoral em técnicas de microscopia.

Reações de marcação (derivatização) tem sido largamente utilizadas em ácidos carboxílicos incluindo ácidos graxos, ácidos presentes na bile e prostanglandinas. A inserção de um cromóforo, fluoróforo ou eletróforo no composto de interesse e sua posterior análise em cromatografia de alta eficiência (HPLC) é muito comum atualmente. (TOYOU' OKA, 2002).

O presente trabalho tem por objetivo a síntese de nanopartículas magnéticas de maghemita e de derivados de citrato de ródio que possam ser analisados por microscopia óptica e espectroscopia de fluorescência.

METODOLOGIA

As nanopartículas magnéticas foram sintetizadas pelo método da coprecipitação de íons Fe^{+2} e Fe^{+3} em meio alcalino (MASSART, 1982).

Inicialmente foram sintetizadas nanopartículas de magnetita (Fe_3O_4) as quais posteriormente foram oxidadas à maghemita (Fe_2O_3) com borbulhamento de gás oxigênio. Alíquotas foram coletadas para caracterização utilizando difratometria de raios X pelo método do pó, espalhamento de luz dinâmico (DLS) e medidas de mobilidade eletroforética (NUNES, 2010).

O citrato de ródio foi sintetizado a partir do trifluoracetato de ródio [$\text{Rh}_2(\text{TFA})_4$]. A reação foi realizada na proporção estequiométrica de 1 mol de trifluoracetato de ródio para 14 mols de ácido cítrico (NUNES, 2010).

Duas estratégias foram abordadas para obtenção dos derivados fluorescentes. A primeira foi a reação do citrato de ródio $[\text{Rh}_2(\text{H}_2\text{cit})_4(\text{H}_2\text{O})_2]$ diretamente com o 4-(Bromometil)-7-metoxicoumarina (Br-MMC) (figura 1) enquanto numa outra tentativa utilizou-se o ácido cítrico (H_3Cit) como precursor. Utilizou-se K_2CO_3 como catalisador e 18-Corona-6 como agente de transferência de fase.

Para a reação com ácido cítrico foi feita extração utilizando água acidificada e diclorometano. Os compostos obtidos foram analisados por cromatografia de camada fina tendo alumina como fase estacionária e hexano/acetato de etila (4:1) como eluente. As placas foram reveladas utilizando o comprimento de onda de 265 nm no ultravioleta e iodo.

Os dois compostos obtidos após a extração e o citrato de ródio foram caracterizados por espectroscopia na região do infravermelho na faixa de 4000 a 400 cm^{-1} .

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os dados obtidos para as nanopartículas de maghemita caracterizados por difratometria de raios X foram utilizados para calcular o diâmetro médio das nanopartículas pela equação de Scherrer (CULLITY, 1978). O diâmetro hidrodinâmico e o potencial zeta da suspensão foram calculados utilizando a equação de Stokes-Einstein e a equação de Henry respectivamente (tabela 1).

Tabela 1. Resultados obtidos para nanopartículas de maghemita

Amostra	Diâmetro / nm	Raio hydr. / nm	Pot. Zeta / mV
$\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$	8,03	78,2	40,5

A síntese de citrato de ródio empregada neste trabalho apresenta vantagens em relação aos métodos descritos pela literatura (NUNES, 2010). O espectro do complexo (figura 2) mostra bandas nas regiões de 3250 a 3500 cm^{-1} referentes ao estiramento $\nu(\text{O-H})$. As bandas entre 1730 e 1405 cm^{-1} são atribuídas ao estiramento do grupo carbonila (C=O). A banda de média intensidade em 1224 cm^{-1} refere-se ao estiramento $\nu(\text{C-O})$ e deformação axial no plano (OH) em ácidos carboxílicos.

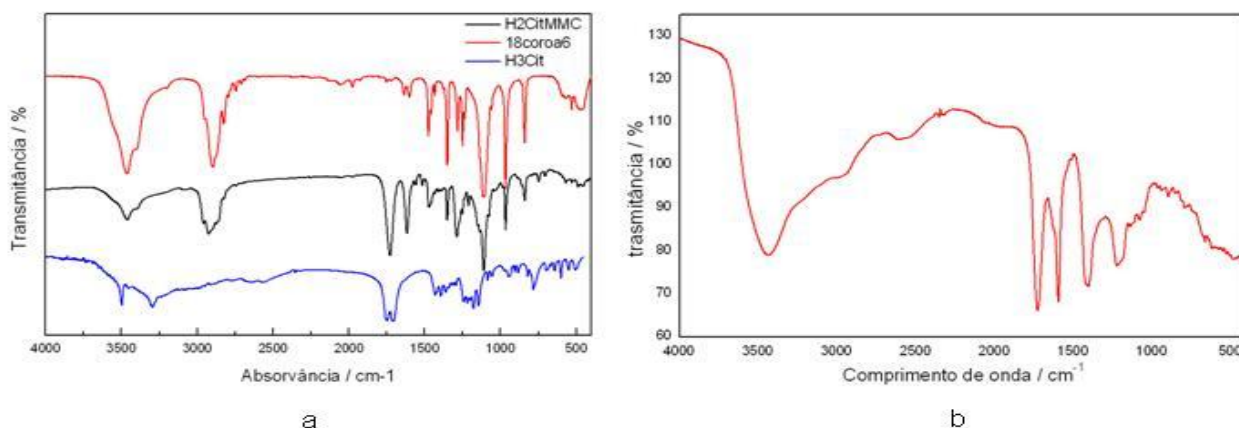


Figura 2. Espectros de infravermelho para (a) ácido cítrico (H_3Cit), 18-coroa-6 e derivado do ácido cítrico ($H_2Cit-MMC$) e (b) citrato de ródio.

A síntese do derivado a partir do citrato de ródio não foi bem sucedida devido a dificuldades de solubilidade do complexo nos solventes utilizados para esta reação.

A presença do derivado de ácido cítrico, $H_2Cit-BrMMC$, foi observado pela mudança de coloração no meio reacional, que se tornou levemente amarela. Os derivados analisados por cromatografia mostraram intensa atividade fluorescente quando analisados no ultravioleta visível. Foram feitas tentativas de lavagem do produto as quais não obtiveram sucesso.

Os espectros de infravermelho para os derivados ($H_3CitMMC$) (figura 2) fluorescentes obtidos após extração mostraram bandas características de grupos ácidos ($COOH$), 1730 e 1608 cm^{-1} , mas a presença do 18-coroa-6 interfere na interpretação de outras bandas como aquelas referentes ao cromóforo.

CONCLUSÕES

A obtenção das nanopartículas magnéticas e do citrato de ródio não apresentou grandes dificuldades por ser um procedimento já frequente neste laboratório. A síntese de derivados a partir do citrato de ródio ainda está em estudo. Apesar de ainda não se ter conseguido isolar os derivados fluorescentes do ácido cítrico os dados do espectro de infravermelho indicam a formação do produto restando ainda purificá-los. Tal metodologia ainda está em investigação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFIAS

BOYAR, E; B.; ROBINSON, S. D. Rhodium (II) Carboxylates. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 50, p. 109-205, 1983.

CULLITY, B. D. **Elements of X-Ray Diffraction**, 2nd ed., Massachusetts: Addison-Wesley publishing company inc., 1978.

GUPTA, K. A.; GUPTA, M. Synthesis and surface engineering of iron oxide nanoparticles for biomedical applications. **Biomaterials**, V. 26, p. 3995-4021, 2005.

KATSAROS, N.; ANAGOSTOPOLOU, A. Rhodium and its compounds as potential agents in cancer treatment. **Critical Reviews in Oncology Hematology**, v.42, p.297-238, 2002.

LAURENT, S.; FORGE, D.; PORT, M.; ROCH, A.; ROBIC, C.; ELST, L. V.; MULLER, R. N. Magnetic Iron Oxide Nanoparticles: Synthesis, Stabilization, Vectorization, Physicochemical Characterizations, and Biological Applications. **Chemical Review**. v. 108, p. 2064-2110, 2008.

MASSART, R.; AGENCE NATIONALE DE VALORISATION DE LA RECHERCHE (France). **Magnetic fluids and process for obtaining them**. US 4329241, 10 Jul. 1980, 11 May. 1982.

NUNES, E. S. **Citrato de ródio (II): síntese, caracterização, adsorção em nanopartículas de maghemita e preparação de fluidos magnéticos**. 2010. 106 f. Dissertação (Mestrado em Química) – Instituto de Química, Universidade Federal de Goiás, Goiânia. 2010.

TOYO'KA, T. Fluorescent tagging of physiologically important carboxylic acids, including fatty acids, for their detection in liquid chromatography. **Analytica Chimica Acta**, v. 465, p. 111-130, 2002.

ZYNGIER, S.; KIMURA, E.; NAJJAR, R. Antitumor effects of rhodium (II) citrate in mice bearing Ehrlich tumors. **Brazilian journal of Medical and Biological Research**, v. 22, p. 397-401, 1989.