

Síntesis y caracterización de potenciales agentes insulinomiméticos de Zn(II) coordinados a bases de Schiff con sensor fluorescente cumarínico incorporado

Investigador responsable: Carla Galli Rigo-Righi

Asistente de investigación: Nora Alvino De La Sota

Financiado por: Dirección de Gestión de la Investigación

Departamento Académico de Ciencias – Sección Química

La diabetes mellitus constituye un grave problema de salud que afecta actualmente a unas 250 millones de personas a nivel mundial y a un 6% de la población peruana.

El problema de los fármacos orales de origen orgánico comercialmente disponibles para el tratamiento de su forma más común, la diabetes tipo 2, es que activan solo algunos mecanismos específicos de regulación de la glucosa y no logran, incluso combinados, imitar la acción global de la insulina. En este contexto resultan de interés las investigaciones orientadas a desarrollar nuevos agentes activos con centros metálicos para el tratamiento de esta enfermedad.

El cinc (II) es un elemento traza esencial en animales y humanos, que se encuentra involucrado en muchos procesos fisiológicos que incluyen la producción y secreción de insulina en el páncreas. Recientemente se ha evaluado el efecto de la complejación del cinc a ligandos orgánicos y se ha hallado que promueve su demostrada acción antidiabética, mejorando la hiperglicemia y la resistencia a la insulina gracias a un aumento de la absorción gastrointestinal; además reduce sus efectos secundarios.

Por otro lado, dada la naturaleza espectroscópicamente silenciosa de este metal, la posibilidad de desarrollar sensores de cinc que permitan el estudio de su acción insulinomimética a nivel intracelular resulta de gran interés.

Este proyecto tuvo como objetivo la síntesis y caracterización de cuatro nuevos complejos neutros de cinc (II) con bases de Schiff cumarínicas tridentadas que, gracias a su componente cumarínico fluoróforo incorporado, pudieran fungir como potenciales sensores moleculares fluorescentes de este metal y al mismo tiempo, dada la reconocida actividad insulinomimética del cinc, como potenciales agentes antidiabéticos.

Los cuatro complejos sintetizados fueron caracterizados por espectroscopía ^1H -RMN, IR y UV-VIS. El análisis espectroscópico reveló la coordinación de la base de Schiff al metal vía el grupo C=O del anillo cumarínico, el N del grupo CH=N y el O-fenólico. Del análisis TGA se concluye que la cuarta posición estaría ocupada por un anión cloruro.

En cuanto a los ligandos, estos se obtuvieron por un proceso de síntesis en tres etapas, que involucra una reacción de condensación entre las aminocumarinas derivatizadas y los aldehídos apropiados.

Los resultados de las medidas de fluorescencia en los complejos evaluados demuestran que, a diferencia de los ligandos que no exhiben fluorescencia, la complejación al cinc da lugar al esperado mecanismo de señalización turn on, que conduce a un dramático aumento de la intensidad fluorescente. Además, se comprobó la fuerte influencia del sustituyente donador OH- en el componente fluoróforo sobre la magnitud del efecto turn on. Esto los convierte en interesantes prospectos para su potencial desarrollo como sensores moleculares de cinc.