

1.06.02 – Química Inorgânica.

COMPLEXOS DE GÁLIO(III) COM TIOSSEMICARBAZONAS COMO CANDIDATOS A METALOFÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOSGabriel H. C. Braga^{1*}, Gabrieli L. Parrilha², Heloisa Beraldo³

1. Estudante do Instituto de Ciências Exatas-Departamento de Química da Universidade Federal de Minas Gerais (ICEx-UFMG)

2. Pesquisadora do ICEx-UFMG - Departamento de Química

3. Professora do ICEx-UFMG - Departamento de Química/Orientador

Resumo

Tiossemicarbazonas são compostos com amplo perfil farmacológico e mostram atividade antineoplásica. O nitrato de gálio é usado clinicamente em oncologia para tratar alguns tumores, mas apresenta baixa absorção. Com base nisso, o objetivo principal do presente trabalho consistiu na síntese e caracterização de complexos de gálio(III) com tiossemicarbazonas derivadas de 2-acetilpiridina e 2-benzoilpiridina para o desenvolvimento de candidatos a metalofármacos antitumorais. Foram sintetizados e caracterizados 8 ligantes e seus respectivos complexos de gálio(III), os quais serão avaliados quanto a seus efeitos citotóxicos em células de leucemias, tumores sólidos e em células não tumorais.

Palavras-chave: química medicinal inorgânica; complexos metálicos; atividade citotóxica.

Apoio financeiro: CNPq.

Trabalho selecionado para a JNIC: UFMG

Introdução

Com base no último relatório sobre câncer da Organização Mundial da Saúde, 1 em cada 6 mortes no mundo é causada pela doença, com uma expectativa de 15 milhões de novos casos e mais de 12 milhões de mortes causadas pela doença em 2020.¹

Tiossemicarbazonas são compostos que apresentam amplo perfil farmacológico e atividade antineoplásica. Em muitos casos, pela coordenação de tiossemicarbazonas a metais a atividade citotóxica contra células tumorais aumenta, assim como a seletividade.²⁻⁶

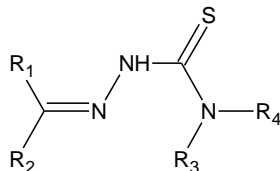


Figura 1. Estrutura genérica das tiossemicarbazonas. R1, R2, R3, R4 = diferentes substituintes.

O gálio apresenta diferentes isótopos radioativos, utilizados na identificação de tumores para diagnóstico, como por exemplo o ⁶⁸Ga, utilizado na tomografia por emissão de pósitrons e o ⁶⁷Ga, usado para tomografia por emissão de fóton único.⁷

Considerando a aplicação do Ga como um metal já reconhecido no tratamento de certos tumores, assim como a atividade antitumoral das tiossemicarbazonas, o estudo de complexos de gálio(III) como candidatos a metalofármacos e radiometalofármacos é o principal objetivo deste trabalho. Foram preparados então 8 diferentes ligantes tiossemicarbazonas e seus complexos de gálio(III), com a finalidade de avaliar a atividade citotóxica desses compostos e preparar uma plataforma para estudos futuros dos complexos com radioisótopos de gálio. Vale ressaltar a capacidade dos radioisótopos de possuírem propriedades que possibilitam tanto o tratamento quanto o diagnóstico de doenças, atuando assim como agentes teranósticos.

Metodologia

Foi feita a síntese dos compostos 2-acetilpiridina-*N*(4)-fenil tiossemicarbazona (HL1), 2-acetilpiridina-*N*(4)-*orto*-fluorfenil tiossemicarbazona (HL2), 2-acetilpiridina-*N*(4)-*meta*-fluorfenil tiossemicarbazona (HL3), 2-acetilpiridina-*N*(4)-*para*-fluorfenil tiossemicarbazona (HL4) e seus análogos 2-benzoilpiridina-*N*(4)-fenil tiossemicarbazona (HL5), 2-benzoilpiridina-*N*(4)-*orto*-fluorfenil tiossemicarbazona (HL6), 2-benzoilpiridina-*N*(4)-*meta*-fluorfenil tiossemicarbazona (HL7) e 2-benzoilpiridina-*N*(4)-*para*-fluorfenil tiossemicarbazona (HL8), assim como os seus respectivos complexos de gálio(III), representados como [Ga(L)₂]NO₃, sendo L o ligante coordenado na forma aniônica. Os procedimentos de síntese das tiossemicarbazonas obtidas são relatados na literatura.⁵

Para a síntese dos ligantes, foram adicionadas em um balão de reação em quantidades equimolares 2-acetilpiridina ou 2-benzoilpiridina, juntamente com a tiossemicarbazida correspondente, com adição de gotas de ácido acético como catalisador. A reação ocorreu em meio metanólico, durante 8 horas em um sistema de refluxo. A reação de formação dos ligantes é representada na Figura 2:

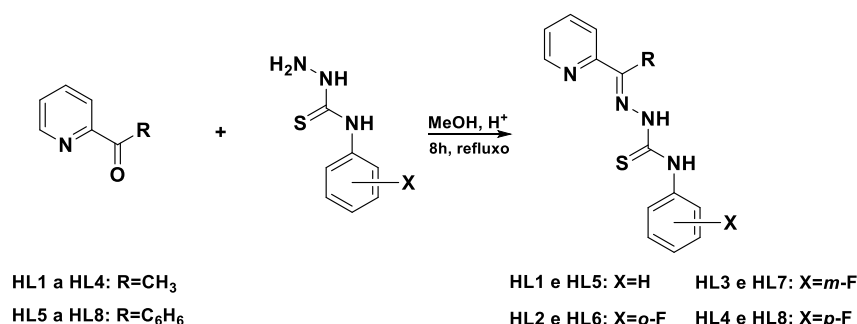


Figura 2 – Reação de síntese das tiossemicarbazonas

Para a reação de complexação, foram adicionados nitrato de gálio(III) e o ligante desejado na relação M:L 1:2, em meio metanólico, em presença de trietilamina como agente desprotonador. O sistema foi submetido a refluxo por 8 horas. A reação é esquematizada na Figura 3:

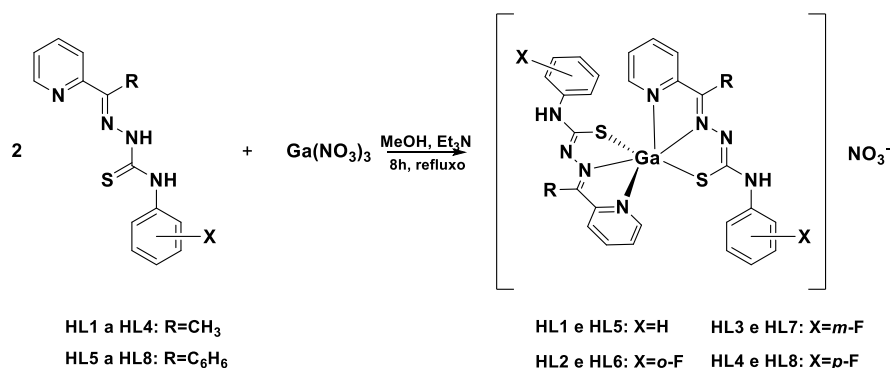


Figura 3 – Reação de síntese dos dos complexos de gálio(III)

Os produtos de reação foram caracterizados por meio de técnicas de análise elementar (CHN 2400, Perkin Elmer/IQ-USP), medidas de condutividade molar (YSI Conductivity Bridge/DQ-UFMG), ressonância magnética nuclear (RMN) de ¹H (Bruker DRX-400 Avance 400 MHz/DQ-UFMG), e espectroscopia na região do infravermelho (Perkin Elmer FT-IR System-Spectrum GX/DQ-UFMG).

Resultados e Discussão

Os ligantes foram caracterizados com base em microanálises e por meio de seus espectros RMN de ¹H e ¹³C. Os complexos de gálio(III) foram caracterizados por microanálises, medidas de condutividade molar e seus espectros de RMN e infravermelho (IV).

Os espectros de infravermelho de HL2 (em vermelho) e de seu complexo [Ga(L2)₂]₂NO₃ (em azul) encontram-se na Figura 4. No espectro do ligante, nota-se uma banda correspondente à vibração de estiramento ν(N-H) imínico em 3296 cm⁻¹, ausente no espectro do complexo, de acordo com a desprotonação pela coordenação ao metal. A banda atribuída à vibração ν(C=S) em 831 cm⁻¹ no ligante desloca-se para 792 cm⁻¹ no espectro do complexo, compatível com a mudança da ligação dupla (C=S) para a ligação simples (C-S) pela complexação.⁵ No espectro do complexo observa-se uma banda atribuída à vibração ν(NO₃⁻) em 1384 cm⁻¹.⁸

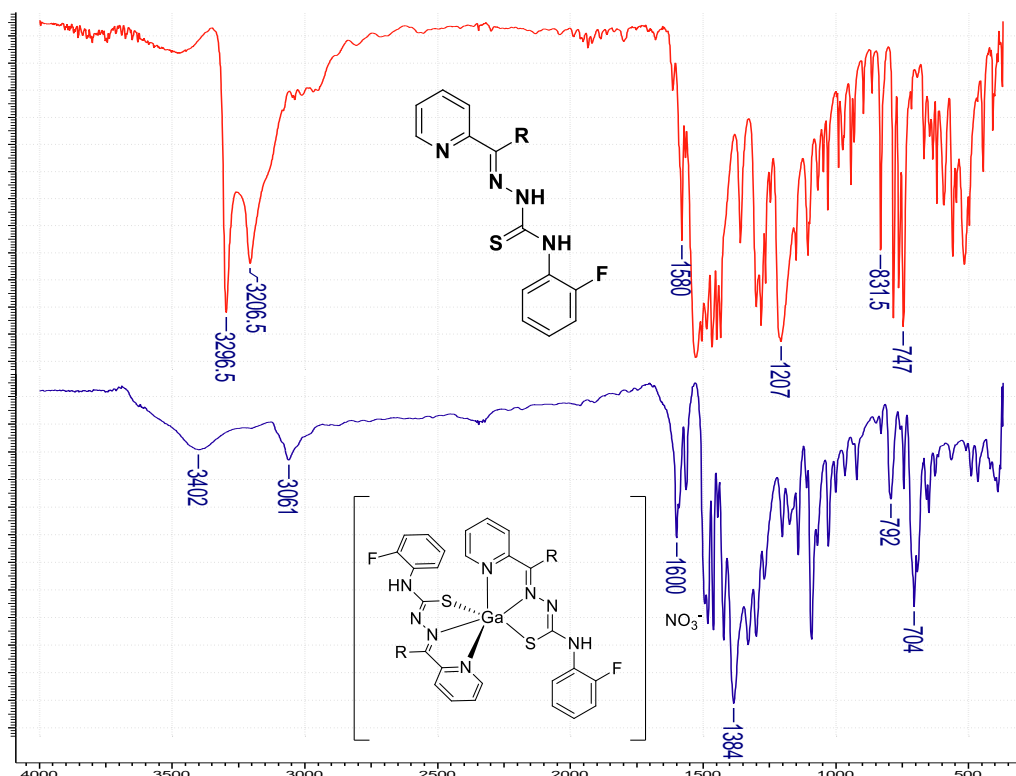


Figura 4 – Espectros de IV da tiossemicarbazona HL2 (acima) e seu complexo de gálio(III) $[Ga(L2)_2]NO_3$ (2) (abaixo).

No espectro de RMN de 1H do ligante HL2, nota-se a presença de um sinal correspondente ao H imínico em δ 10,9, ausente no espectro do complexo, corroborando a desprotonação. No espectro de RMN de ^{13}C o sinal de CS se desloca de δ 177,6 em HL2 para δ 171,5 no complexo, de acordo com a passagem da ligação C=S no ligante para a ligação C-S no complexo. O sinal de C=N, em δ = 149,2 no espectro de HL2, é observado em δ = 144,7 no espectro do complexo. Variações nos sinais dos hidrogênios e carbonos da piridina e do grupo fenil também ocorrem pela coordenação. Essa mudanças sugerem a ligação da tiossemicarbazona ao metal por meio do sistema quelante N-N-S.⁹

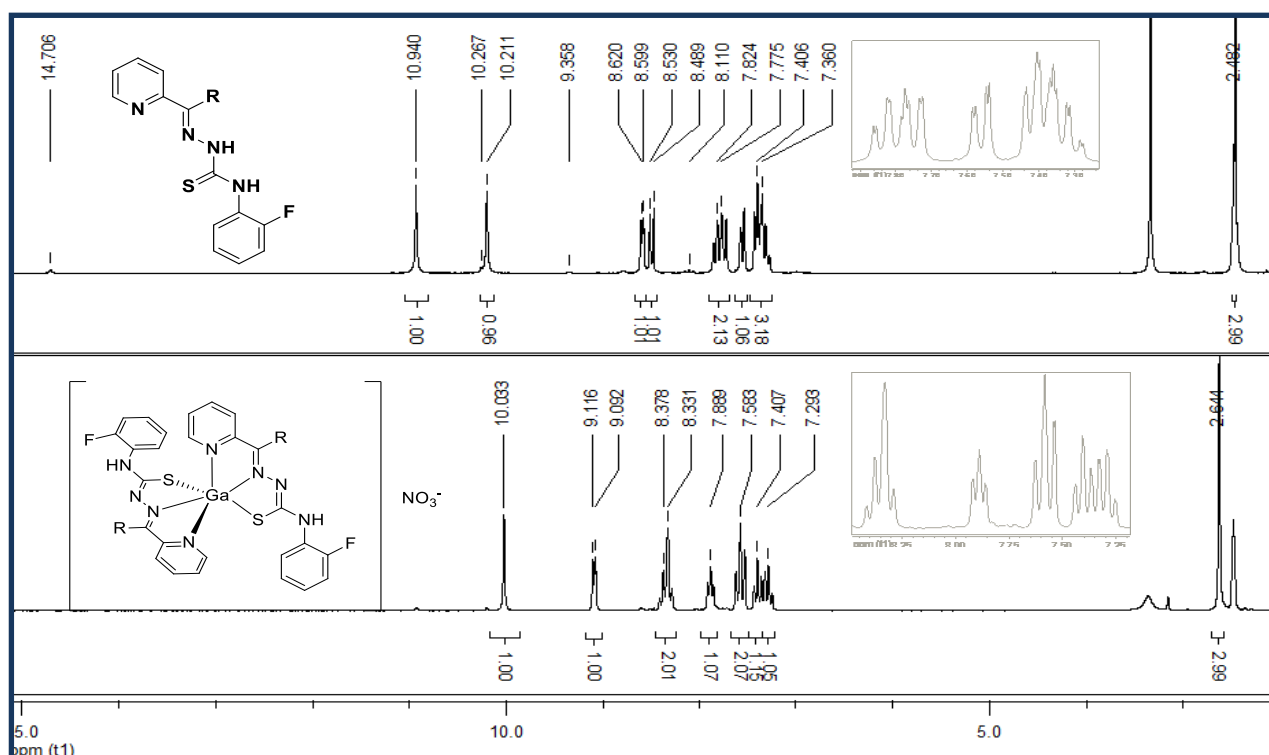


Figura 5 – Espectros de RMN de 1H da tiossemicarbazona HL2 (acima) e seu complexo de gálio(III) $[Ga(L2)_2]NO_3$ (abaixo).

Conclusões

As tiossemicarbazonas (HL1 a HL8) e seus complexos de gálio(III) foram sintetizados e completamente caracterizados. A formação de complexos do tipo $[Ga(L)_2]NO_3$ foi confirmada por meio de microanálises, medidas de condutimetria e de seus espectros de RMN e infravermelho, que sugerem a desprotonação do nitrogênio imínico pela coordenação ao gálio(III) com a ligação das tiossemicarbazonas ao metal por meio do sistema quelante tridentado N-N-S.

Foi então preparada uma plataforma a ser utilizada, para estudos futuros dos análogos radioativos dos complexos para uma comparação dos efeitos citotóxicos dos compostos de gálio(III) não radioativos e radioativos.

Referências bibliográficas

- 1 WHO, *Who Report on Cancer*, 2020.
- 2 H. Beraldo and D. Gambino, *Mini-Reviews Med. Chem.*, 2005, **4**, 31–39.
- 3 M. A. Soares, J. A. Lessa, I. C. Mendes, J. G. Da Silva, R. G. Dos Santos, L. B. Salum, H. Daghestani, A. D. Andricopulo, B. W. Day, A. Vogt, J. L. Pesquero, W. R. Rocha and H. Beraldo, *Bioorg. Med. Chem.*, 2012, **20**, 3396–3409.
- 4 J. A. Lessa, J. C. Guerra, L. F. De Miranda, C. F. D. Romeiro, J. G. Da Silva, I. C. Mendes, N. L. Speziali, E. M. Souza-Fagundes and H. Beraldo, *J. Inorg. Biochem.*, 2011, **105**, 1729–1739.
- 5 A. A. Oliveira, G. M. C. Perdigão, L. E. Rodrigues, J. G. Da Silva, E. M. Souza-Fagundes, J. A. Takahashi, W. R. Rocha and H. Beraldo, *Dalton Trans.*, 2017, **46**, 918–932.
- 6 G. L. Parrilha, K. S. O. Ferraz, J. A. Lessa, K. N. De Oliveira, B. L. Rodrigues, J. P. Ramos, E. M. Souza-Fagundes, I. Ott and H. Beraldo, *Eur. J. Med. Chem.*, 2014, **84**, 537–544.
- 7 R. Yu and A. Wachsman, *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, 2017, **46**, 795–814.
- 8 A. A. R. Despaigne, G. L. Parrilha, J. B. Izidoro, P. R. Da Costa, R. G. Dos Santos, O. E. Piro, E. E. Castellano, W. R. Rocha and H. Beraldo, *Eur. J. Med. Chem.*, 2012, **50**, 163–172.
- 9 A. A. Oliveira, L. L. Franco, R. G. Dos Santos, G. M. C. Perdigão, J. G. Da Silva, E. M. Souza-Fagundes and H. Beraldo, *New J. Chem.*, 2017, **41**, 9041–9050.