



Síntese de complexos organometálicos de Ni(II), Pd(II) e Pt(II) com ligantes nitrogenados no tratamento de doenças com enfoque antiviral

Palavras-Chave: Metalofármacos, Zinc Finger, Antivirais

Autores/as:

Pedro Henrique de Souza Guarda - Unicamp

Prof.^a Dr.^a Camilla Abbehausen (orientadora) - Unicamp

Gustavo Clauss Rodrigues - Unicamp

Igor Andrade Santos - Universidade Federal de Uberlândia

Ana Carolina Gomes Jardim - Universidade Federal de Uberlândia

INTRODUÇÃO:

As doenças virais são muito variadas e atingem todos os seres vivos. Uma grande parte delas pode ser controlada via vacina, higiene pessoal e saneamento básico. Entretanto, vírus de grande letalidade geram a necessidade de métodos de combate eficazes e específicos. A atual pandemia do COVID-19 alertou toda a população do planeta e desviou os olhares para pesquisas que tentam entender e frear o avanço de vírus. Nosso grupo de pesquisa vem estudando a interação de complexos de Au(I)-fosfina na inibição de proteínas do nucleocapsídeo viral que contém domínios zinc fingers. Além disso, tivemos sucesso com o desenvolvimento de alguns tipos de complexos de Au(I)-fosfinas que interagem com modelos de zinc finger viral seletivamente. Bem, como complexos de Pd(II)-etilenodiamina apresentaram também inibição deste tipo de domínio proteico. Neste projeto temos ampliado o estudo destes ligantes para complexos de Ni(II) e Pd(II) e mecanismos diferenciados foram verificados para interação com zinc finger viral. Com isso, queremos ampliar os estudos de complexos M(II)-fosfina e M(II)-aminas, M(II) = Ni, Pd com o propósito de modular as propriedades destes compostos para uma interação específica com proteínas virais.

Dentre as atividades realizadas durante o projeto estão a preparação de complexos de Ni(II) e Pd(II) com fosfinas, cálculos de otimização de geometria destes compostos e os resultados de inibição da infectividade viral em arbovirus (Zika vírus) realizado em parceria com a Profa Ana Carolina Jardim da Universidade Federal de Uberlândia.

METODOLOGIA:

Como grande parte do trabalho do grupo consiste no estudo da interação de complexos metálicos com modelos de zinc fingers viral e humano, existem vários projetos do grupo que tangenciam um mesmo tema e com objetivos próximos. Por isso, foi decidido a continuação e o desenvolvimento de um projeto interno sobre a interação de Ni(II) e Pd(II) contendo ligantes fosfinas para compará-lo com este projeto sobre ligantes nitrogenados.

O fósforo e o nitrogênio estão na mesma família da tabela periódica e compartilham algumas propriedades químicas, de forma que o conhecimento das interações de um deles pode explicar e fornecer base para a realização de experimentos e estudos para a compreensão do outro. Visto que tanto para os ligantes nitrogenados quanto para os ligantes fosfinas seriam estudados complexos metálicos de níquel e paládio, iniciamos a parte experimental com os ligantes fosfina.

Síntese dos Complexos: Foram preparados 5 complexos, $[\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$, $[\text{NiCl}_2(\text{dppe})]$, $[\text{NiCl}_2(\text{dcpe})]$, $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ e $[\text{PdCl}_2(\text{dppe})]$. Após o preparo, métodos de análise como infravermelho (IV) e ressonância nuclear magnética de hidrogênio e fósforo (RMN de ^1H e RMN de ^{31}P) foram utilizados para caracterizar os produtos obtidos.

Ligante	Abreviação	MM
PPh_3	top	262.29
$\text{C}_2\text{H}_4(\text{PPh}_2)_2$	dope	398.42
$\text{C}_2\text{H}_4(\text{PCy}_2)_2$	dcpe	422.61

Figura 1 – Ligantes fosfina utilizados, suas abreviações e massa molar

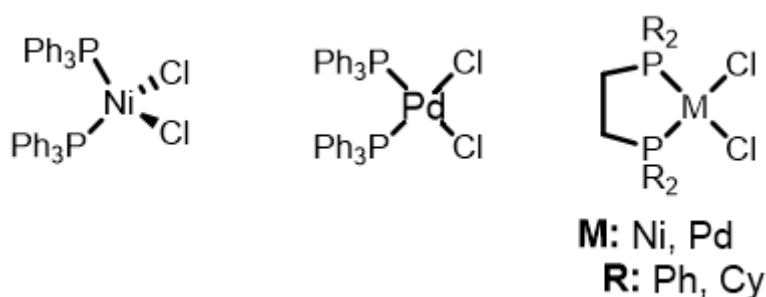


Figura 2 – Fórmulas estruturais dos complexos de Ni(II) e Pd(II) utilizados nesse estudo

Otimização de Geometrias Utilizando DFT: Ao longo das últimas décadas, a teoria funcional da densidade (do inglês DFT) tem se desenvolvido de forma a fornecer uma grande ajuda na interpretação de medições experimentais e de uma ampla gama de propriedades moleculares de compostos de coordenação. Neste contexto, o DFT se assemelha a um laboratório de química de coordenação virtual capaz de calcular até mesmo propriedades difíceis ou impossíveis de medir experimentalmente. Hoje em dia, o DFT se tornou uma ferramenta abrangente para compreender e prever o comportamento de uma ampla gama de fenômenos químicos, físicos e biológicos de importância na reatividade química, atividade catalítica, bioatividade, fotofísica, espectroscopia

eletrônica e de ressonância magnética nuclear, óptica linear e não linear etc. no domínio da coordenação química.

Foram otimizadas 5 estruturas diferentes utilizando o programa ORCA, versão 4.2.1, com os funcionais PBE0 e B3LYP e funções de base def2-TZVP, aliado ao uso do ECP (do inglês, effective core potencial) def2-ECP, com critério de convergência de $1,0 \times 10^{-8}$ au, e empregando a aproximação RIJCOSX. O funcional B3LYP foi utilizado na construção das moléculas $[\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ e $[\text{NiCl}_2(\text{dppe})]$, enquanto que o funcional PBE0 foi utilizado para as moléculas $[\text{NiCl}_2(\text{dcpe})]$, $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ e $[\text{PdCl}_2(\text{dppe})]$.

ECP é uma correção feita em cálculos de átomos muito pesados, com muitos elétrons internos que não possuem grande relevância. Nesse caso o programa usa a função ECP para encobri-los e impedir que cálculos desnecessários sejam feitos. Quando usamos def2-TZVP, o programa automaticamente aplica um ECP no cálculo chamado def2-ECP. O parâmetro que o programa usa para decidir se um átomo é muito pesado é verificar se ele possui mais elétrons que o átomo de criptônio (Kr). Para os cálculos realizados todos os complexos, com exceção dos complexos de Ni, tiveram uso de ECP para correções nas esferas eletrônicas dos átomos.

Além disso, para a otimização dos complexos foi utilizado o modelo de solvente implícito CPCM (do inglês conductor-like polarizable continuous model), usando a permissividade do DMSO implementada no ORCA. Este modelo considera um algoritmo a mais no cálculo, que interpreta a solvatação através da representação da presença do solvente por modelos contínuos dielétricos.

Avaliação da Inibição da Infectividade Viral: Os compostos obtidos tiveram sua atividade antiviral testada utilizando um CHIKV (Zika Vírus) recombinante projetado para expressar a Nanoluciferase. Essa construção possui taxas de replicação similares ao vírus presentes na natureza. (MATKOVIC et al., 2018; POHJALA et al., 2011).

Em primeiro lugar, as células BHK-21 foram tratadas com cada composto em diferentes concentrações. Em seguida, a viabilidade celular foi avaliada pelo ensaio MTT, 16h depois. DMSO foi usado como controle não tratado.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Um exemplo de estrutura otimizada por DFT para a molécula $[\text{Ni}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$ está mostrada abaixo. A energia e principais ângulos e distâncias de ligação estão descritos abaixo da figura.

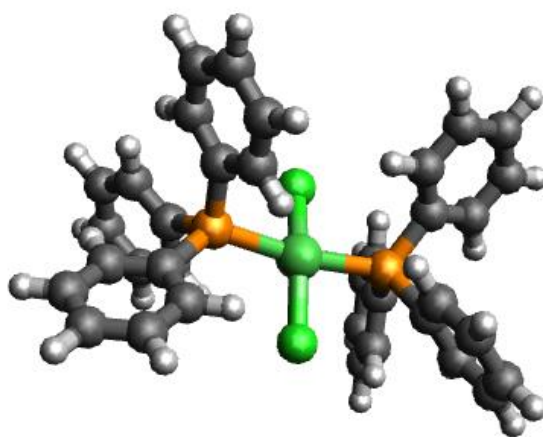


Figura 3 – Estrutura otimizada da molécula $[Ni(PPh_3)_2Cl_2]$

Fórmula Química: $C_{36}H_{30}Cl_2NiP_2$ - Massa Molecular: 654,17 – Solubilidade: DMSO

Energia: -11817081,44 kJ/mol

Distâncias principais por DFT no vácuo: Cl-Ni (2.213Å/2.226Å), P-Ni (2.305Å/2.385Å)

Ângulos principais: Cl-Ni-Cl (158.3°), P-Ni-P (169.5°)

Avaliação da Inibição da Infectividade Viral: Os resultados demonstraram que os compostos $[Ni(PPh_3)_2Cl_2]$ e $[Ni(dcpe)Cl_2]$ foram viáveis a 10 μM . Diferentemente, o composto $[Pd(dppe)Cl_2]$ apresentou uma viabilidade maior que 80% a 17.2 μM , enquanto $[Pd(PPh_3)_2Cl_2]$ mostrou ser viável somente a 8.6 μM . Adicionalmente, o composto $[Ni(dcpe)Cl_2]$ foi viável somente a 8.6 μM .

Composto/ Concentração	Viabilidade Celular (%)					
	50 μM	10 μM	2 μM	17.2 μM	8.6 μM	4.3 μM
$[Ni(PPh_3)_2Cl_2]$	71.33	92.99	97.72	-	-	-
$[Ni(dppe)Cl_2]$	76.46	95.51	93.72	-	-	-
$[Ni(dcpe)Cl_2]$	-	-	-	78.61	96.20	96.68
$[Pd(PPh_3)_2Cl_2]$	-	-	-	78.61	96.20	96.68
$[Pd(dppe)Cl_2]$	-	-	-	86.70	95.03	93.28

Figura 4 – Efeito dos compostos na viabilidade de BHK-21

Composto/ Concentração	Viabilidade Celular (%)	Infecção de CHIKV (%)	Inibição da replicação de CHIKV (%)
[Ni(PPh ₃) ₂ Cl ₂] 10 µM	80.26	30.58	69.42
[Ni(dppe)Cl ₂] 10 µM	106.31	78.99	21.01
[Ni(dcpe)Cl ₂] 8.6 µM	86.07	91.30	8.7
[Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂] 8.6 µM	84.94	58.45	41.55
[Pd(dppe)Cl ₂] 17.2 µM	87.44	70.32	29.68

Figura 5 – Comparação da taxa de infecção e inibição do vírus para cada molécula

CONCLUSÕES:

A expectativa para a segunda parte do projeto é utilizar os conhecimentos obtidos até aqui para produzir complexos de níquel e paládio com ligantes semelhantes aos utilizados com a diferença de que serão substituídos os átomos de fósforo por átomos de nitrogênio.

Enquanto não é possível fazer experimentos seguiremos estudando os compostos de fósforo usando cálculos e fazendo poucos experimentos cinéticos quando possível.

BIBLIOGRAFIA

1. Gelderblom, H. R. Structure and Classification of Viruses. In Medical Microbiology; Baron, S., Ed.; University of Texas Medical Branch at Galveston: Galveston (TX), 1996.
2. Permyakov, E. A., Eds.; Springer New York: New York, NY, 2013; pp 2528–2537.
3. Abbehausen, C. Metallomics 2019, 11 (1), 15–28.
4. Quintal, S. M.; dePaula, Q. A.; Farrell, N. P. Metallomics 2011, 3 (2), 121–139.
5. Abbehausen, C.; Peterson, E. J.; de Paiva, R. E. F.; Corbi, P. P.; Formiga, A. L. B.; Qu, Y.; Farrell, N. P. Inorg. Chem. **2013**, 52 (19), 11280–11287. <https://doi.org/10.1021/ic401535s>.
6. Aðalsteinsson, H. M.; Lima, F.; Galuppo, C.; Abbehausen, C. Dalton Trans. **2020**. <https://doi.org/10.1039/D0DT00067A>.