



Modificação de complexos organometálicos de ouro (I) ligados a carbenos e fosfinas com cloroquina e avaliação antileishmania

Palavras-Chave: Cloroquina, Metalofármacos, Leishmaniose

Autores/as:

Fernanda Lie Sueno Toda – Unicamp

Rochanna Luane Aires - Unicamp

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

INTRODUÇÃO:

A leishmaniose é uma doença causada por um protozoário parasita do gênero *Leishmania* e transmitida para humanos através da picada do mosquito fêmea flebótomo infectado. Apresentando três tipos, sendo elas cutânea, mucosa e visceral; a primeira é a mais comum, a segunda possui sequelas crônicas e a última pode ser letal, se não tratada.

Comum em países subdesenvolvidos, nos quais o acesso à saúde é limitado, a leishmaniose é considerada uma doença negligenciada. O Brasil é um dos principais países de incidência da doença, sendo reportado em 2018, 16.432 novos casos de leishmaniose cutânea e mucosa, e 3.466 de leishmaniose visceral.^[1]

A doença possui tratamentos, como os fármacos de antimônio Pentostam e Glucantime, além dos sais de metassulfonato de pentamida (Pentamidine) e anfotericina B lipossomal.^[2] Porém, eles apresentam inúmeros efeitos colaterais e alto custo. Com isso, a pesquisa por tratamentos alternativos é de grande importância.

Os metalofármacos têm potencial para serem esses tratamentos. Eles já são usados para tratamento contra a malária, por exemplo, a qual é causada por um protozoário, como a leishmaniose. Complexos de ouro ligados a carbenos N-heterocíclicos (NHC) possuem relatos na literatura sobre sua atividade antileishmania. Além disso, a cloroquina também apresenta atividade antiparasitária contra a malária. Dessa forma, neste projeto é proposto a síntese de complexos heterolépticos lineares de ouro (I) com ligantes fosfina e NHC e cloroquina, e a avaliação da atividade antileishmania destes.

METODOLOGIA:

Os metalofármacos têm a vantagem de apresentarem estabilidade devido à ligação metal-ligante, a qual diminui a carga do metal. Neste projeto, serão utilizados como ligantes o NHC 1,3-bis(2,4,6-trimetilfenol)imidazol (Imes) e a trifenilfosfina para estabilização. Para obter propriedades, como menor toxicidade e maior especificidade, ao metalofármaco, o complexo também terá a cloroquina como ligante. Esta possui um grupo N-doador que se ligará ao metal.

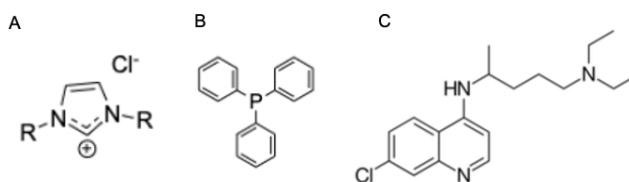


Figura 1: Estrutura dos ligantes. A: Imes B: Trifenilfosfina C: Cloroquina.

Para a síntese do complexo de ouro ligado à fosfina e modificado com cloroquina, primeiro é sintetizado o complexo $[\text{AuCl}(\text{Ph}_3\text{P})]$ com base na literatura [3]. A reação feita é mostrada na Figura 2.

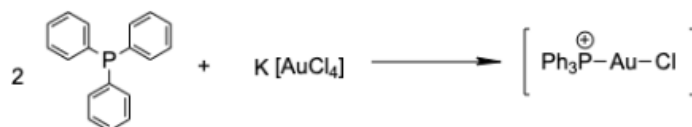


Figura 2: Diagrama da formação de $[\text{AuCl}(\text{Ph}_3\text{P})]$.

Após esta síntese, o complexo é modificado com cloroquina com base na literatura [4], formando $[\text{AuCQ}(\text{Ph}_3\text{P})]$. O resumo da reação é demonstrado na Figura 3.

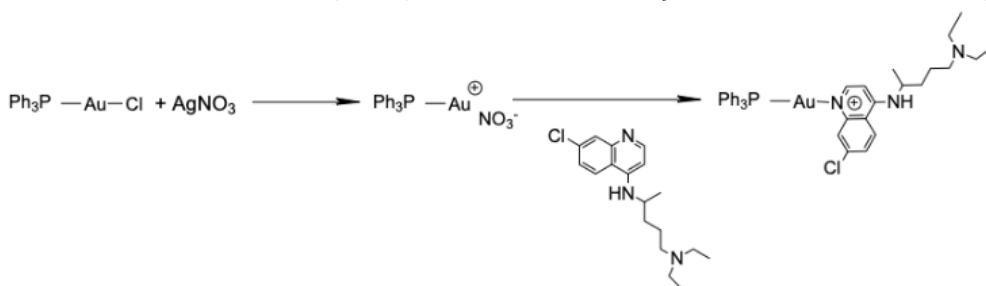


Figura 3: Diagrama da formação de $[\text{AuCQ}(\text{Ph}_3\text{P})]$.

Durante a avaliação do complexo modificado, o mesmo apresentou baixa solubilidade em água. Com isso, foi acrescentado ao projeto a síntese dos complexos modificados por tris(2-carboxietil)fosfina (TCEP), pois este ligado ao ouro apresentou atividade antitumoral bastante específica em câncer de ovário e atividade moderada em promastigotos de *L. amazonenses*.^[5]

A modificação do complexo ligado a fosfina com TCEP seguiu a literatura [4]. O resumo da reação está demonstrado na Figura 4.

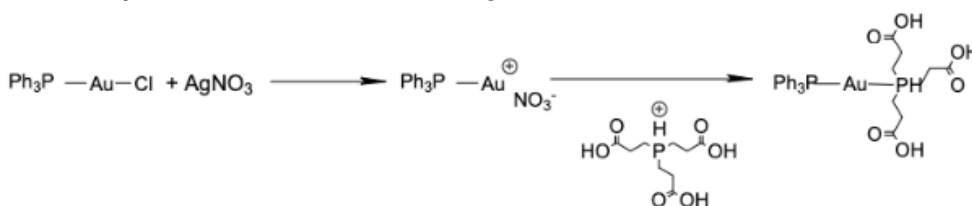


Figura 4: Diagrama da formação de $[\text{Au}(\text{Ph}_3\text{P})(\text{TCEP})]$.

Para a síntese do complexo ligado a NHC, primeiro é sintetizado o precursor $[\text{AuCl}(\text{tth})]^{[3]}$ (i), para depois reagir com Imes, formando $[\text{AuCl}(\text{Imes})]^{[6]}$ (ii). Por fim, a modificação é feita com TCEP, formando $[\text{Au}(\text{Imes})(\text{TCEP})]^{[4]}$ (iii). O método realizado é resumido na Figura 5.

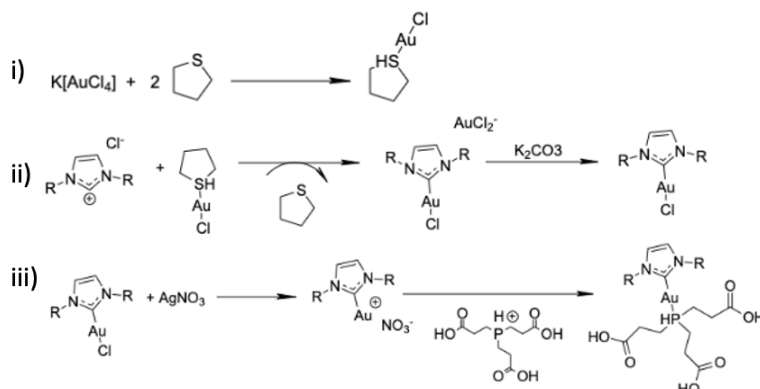


Figura 5: Diagrama para formação de $[\text{Au}(\text{Imes})(\text{TCEP})]$.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Os produtos obtidos nas sínteses descritas foram caracterizados por Ressonância Magnética Nuclear com os equipamentos modelos Bruker 250 MHz e Avance 500 MHz.

Para comparar os espectros, comprovando se houve coordenação, os espectros de RMN dos ligantes cloroquina e TCEP são feitos.

Os espectros estão de acordo com a literatura.^{[7][8]}

No espectro da cloroquina (Figura 6), o pico de 1,04 ppm corresponde às metilas (17); 1,24 ppm à metila (12); 6,56 ppm ao H3; 7,45 ppm ao H6 e 7,78 ppm ao H8.

O sinal alargado em 3,9 ppm corresponde ao sinal do NH. O pico intenso em 2,50 ppm corresponde ao solvente DMSO.

No espectro do TCEP (Figura 7), o pico em 2,56 ppm corresponde às metilas ii, enquanto o pico em 2,90 ppm corresponde às metilas i. Os picos em 3,31 ppm e 4,88 ppm correspondem ao metanol e a água, respectivamente.

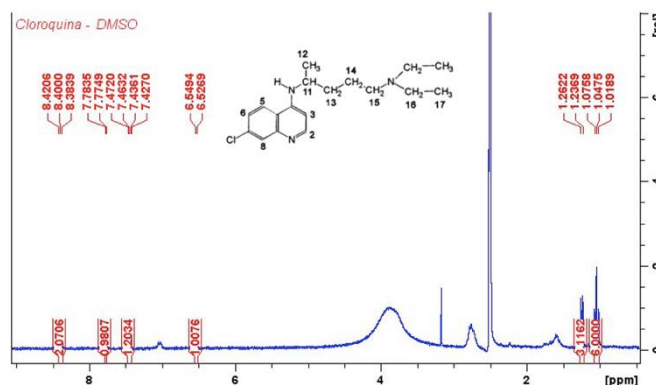


Figura 6: Espectro de RMN ^1H cloroquina em DMSO.

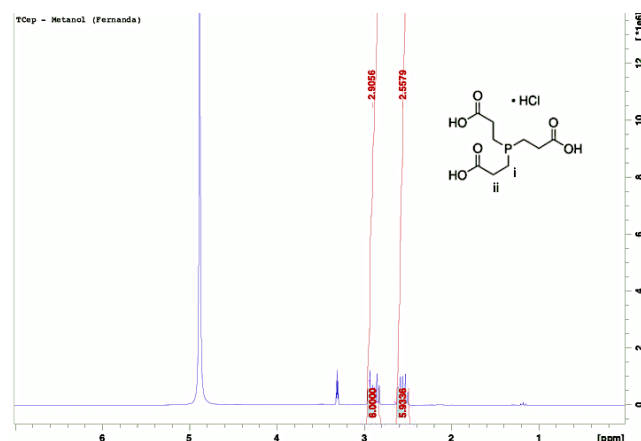


Figura 7: Espectro de RMN ^1H TCEP em CD_3OD .

Os espectros dos complexos $[\text{AuCl}(\text{Ph}_3\text{P})]$, $[\text{AuCl}(\text{tht})]$, $[\text{AuCl}(\text{Imes})]$ e $[\text{Au}(\text{Ph}_3\text{P})(\text{TCEP})]$ também foram obtidos.

No espectro de $[\text{AuCl}(\text{Ph}_3\text{P})]$ (Figura 8), é observado um pico em 33,18 ppm, o qual demonstra a presença do fósforo no complexo desejado.

No espectro de $[\text{AuCl}(\text{tht})]$ (Figura 9), os picos 3,38 ppm e 2,17 ppm correspondem aos H 1 e 2, respectivamente. E os picos 7,25 ppm e 1,57 ppm são devidos ao solvente clorofórmio e o solvente clorofórmio interagindo com água, respectivamente.

No espectro de $[\text{AuCl}(\text{Imes})]$ (Figura 10), o pico 7,35 ppm condiz aos hidrogênios ligados ao anel imidazol (H1), o pico em 7,11 ppm ao H2, 2,35 ppm aos hidrogênios das metilas para (H3) em relação ao anel imidazol, e o pico em 2,13 ppm corresponde aos hidrogênios das metilas orto (H4) em relação ao anel imidazol.

No espectro de $[\text{Au}(\text{Ph}_3\text{P})(\text{TCEP})]$ (Figura 11), o pico em 7,5 ppm é referente os hidrogênios da fosfina (H1), e os picos 2,7 ppm e 2,29 ppm aos hidrogênios do TCEP (H2 e H3). Os picos 1,23 ppm e 3,4 ppm correspondem ao éter etílico utilizado durante a síntese. Já os picos 1,96 ppm e 2,1 ppm correspondem aos solventes acetonitrila e água, respectivamente.

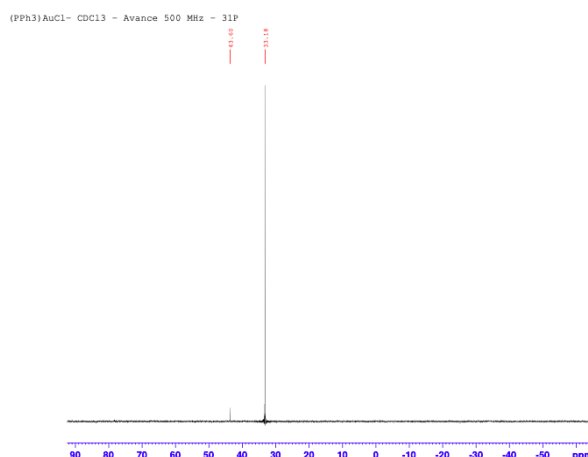


Figura 8: Espectro de RMN ^{31}P $[\text{AuCl}(\text{Ph}_3\text{P})]$ em CDCl_3 .

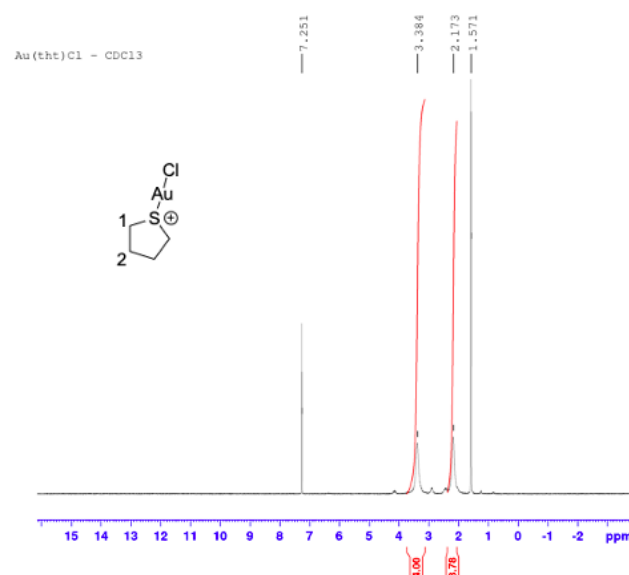


Figura 9: Espectro de RMN ^1H $[\text{AuCl}(\text{tht})]$ em CDCl_3 .

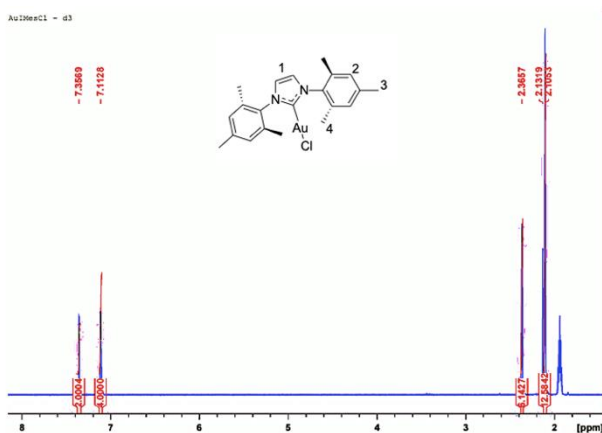


Figura 10: Espectro de RMN ^1H $[\text{AuCl}(\text{Imes})]$ em d_3 .

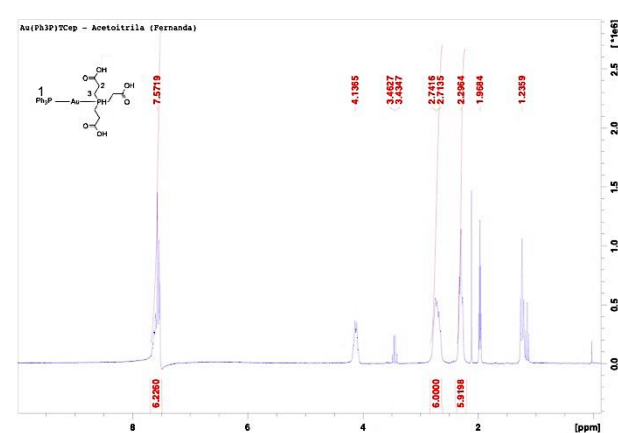


Figura 11: Espectro de RMN ^1H $[\text{Au}(\text{Ph}_3\text{P})(\text{TCEP})]$ em CD_3CN .

CONCLUSÕES:

Rotas alternativas para a síntese de modificação dos complexos com cloroquina devem ser estudadas, uma vez que esse ligante é vendido em forma de cloridrato, dificultando sua solubilidade e, conseqüentemente, uma síntese efetiva.

A síntese dos complexos modificados com TCEP é promissora, sendo necessário sua caracterização aprofundada para descoberta de sua estrutura, e posterior testes biológicos.

BIBLIOGRAFIA

1. PAHO | Leishmanioses, https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/51738/leishreport8_por.pdf?sequence=1&isAllowed=y, (acessado em agosto 09, 2021).
2. Ong, Y. C. ; Roy, S. ; Andrews, P. C. ; Gasser, G., Metal Compounds Against Neglected Tropical Diseases. *Chem.Rev.* 2019, 119, 730-796.
3. G. A. Price, A. K. Brisdon, K. R. Flower, R. G. Pritchard, P.Quayle, *Tetrahedron Lett.* 2014, 55, 151–154.
4. Abbenhausen, C.; Peterson, E.J.; Paiva, R.E.F.; Corbi, P.P.; Formiga, A.L.B.; Qu, Y.; Farrel, N.P., Gold(I)-Phosphine-N-Heterocycles: Biological Activity and Specific (Ligand) Interactions on the C-Terminal HIVNCp7 Zinc Finger.
5. Gomes, S.Q.; Vitoriano, L.; de Arruda, E.G.R.; Ruiz, A.L.T.G.; Candido, T.; de Carvalho, J.E.; Lustri, W.R.; Abbehausen, C. Linear Gold(I) Complex with Tris-(2-Carboxyethyl)Phosphine (TCEP): Selective Antitumor Activity and Inertness toward Sulfur Proteins. *Journal of Inorganic Biochemistry* 2018, 186, 104-115.
6. Visbal, R.; Laguna, A.; Gimeno, M. C., Simple and efficient synthesis of [MCl(NHC)] complexes. *ChemCommun.* 2013, 49, 5642.
7. Maschke, S.; Azaroual, N.; Wieruszkeski, J.; Lippens, G.; Imbenotte, M.; Mathieu, D.; Vermeersch, G.; Lhermitte, M., Diagnosis of a Case of Acute Chloroquine Poisoning Using ¹H NMR Spectroscopy: Characterisation of Drug Metabolites in Urine. *NMR IN BIOMEDICINE, VOL.10.* 1997, 277-284.
8. Burns, J.A.; Butler, J.C.; Moran, J.; Whitesides, G.M., Selective Reduction of Disulfides by Tris(2-Carboxyethyl)phosphine. *J.Org.Chem.* 1991, 56, 2648-2650.