

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ESTUDOS DAS ATIVIDADES ANTIVIRAIS DE UM NOVO COMPLEXO DE Pd(II) COM AMANTADINA

Palavras-Chave: AMINOADAMANTANOS, PALÁDIO(II), ATIVIDADE ANTIVIRAL, COMPLEXOS METÁLICOS

Autores/as:

LAURA BARROS SILVA [IQ - UNICAMP]

ANNA KARLA DOS SANTOS PEREIRA [IQ - UNICAMP]

URIEL ENRIQUE AQUINO RUIZ [ICBIM-UFU]

IGOR ANDRADE SANTOS [ICBIM-UFU]

ANA CAROLINA G. JARDIM [ICBIM-UFU]

Prof. Dr. PEDRO PAULO CORBI (orientador) [IQ - UNICAMP]

INTRODUÇÃO:

O adamantano é um hidrocarboneto ($C_{10}H_{16}$) isolado do petróleo que quando funcionalizado origina novas moléculas com propriedades farmacológicas importantes [1]. Uma dessas moléculas é a amantadina, representada na Figura 1 a seguir. A amantadina é utilizada na clínica médica como fármaco para o tratamento e prevenção de infecções causadas pelo vírus influenza A.

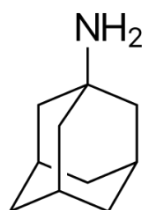


Figura 1 – Fórmula estrutural da amantadina.

Recentemente, foi relatado por nosso grupo de pesquisas que a coordenação de tais fármacos a metais como Ag(I) e Pt(II)

levou à obtenção de novas moléculas com atividades antibacterianas promissoras [1], [2]. Tendo em vista a possibilidade de coordenação de moléculas bioativas a metais na busca por novos agentes com atividades farmacológicas importantes, foi proposta a síntese de um novo complexo metálico de Pd(II) com amantadina (Pd-atd). O uso do paládio para fins medicinais foi motivado, a princípio, pela semelhança entre sua estrutura eletrônica e modos de coordenação à platina [2]. Além de suas propriedades antineoplásicas, também tem sido reportada a atividade antimicrobiana dos compostos de paládio [3]–[6].

METODOLOGIA DE SÍNTESE:

O método adotado para a síntese do complexo de Pd-atd foi o mesmo utilizado anteriormente pelo grupo para sintetizar o

complexo de paládio com rimantadina, um outro aminoadamantano [7]. A reação foi feita em solução metanólica alcalinizada com KOH, na proporção ligante:metal de 2:1. O sólido formado, um pó fino de coloração amarelada, foi separado por filtração a vácuo e seco em dessecador por 24h.

RESULTADOS E DISCUSSÕES:

I. Análise elementar

Os resultados da análise elementar para o complexo são consistentes com a seguinte composição: $[\text{PdCl}_2(\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{N})_2]$. A comparação entre os valores teóricos e os resultados obtidos para o complexo pode ser observada na tabela abaixo:

Composição do complexo Pd-atd			
	Carbono	Hidrogênio	Nitrogênio
Teórico	50,06%	7,14%	5,84%
Experimental	49,24 ± 0,06 %	6,88 ± 0,05 %	5,74 ± 0,03 %

Tabela 1: Valores teóricos e experimentais das porcentagens em massa de Carbono (C), Hidrogênio (H) e Nitrogênio (N) para o complexo Pd-atd.

II. Análise termogravimétrica

O termograma obtido para o composto, que pode ser visto na Figura 2 a seguir, apresenta dois eventos de perda de massa.

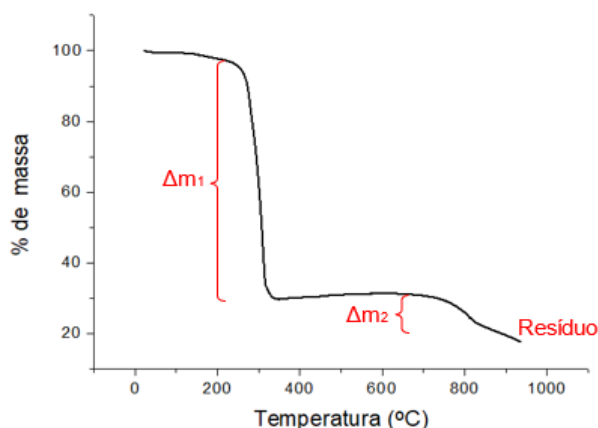


Figura 2: Termograma do complexo Pd-atd

O primeiro evento (Δm_1), que se inicia por volta dos 245°C, diz respeito à perda dos ligantes (duas moléculas de amantadina e dois cloretos), marcando o início da decomposição térmica do complexo. Em 400°C observa-se a formação de óxido de paládio (PdO). A redução do óxido formado a Pd^0 pode ser observada no segundo evento de perda de massa (Δm_2), a partir de 780°C, gerando o resíduo metálico. Esses resultados corroboram a composição proposta por meio da análise elementar: $[\text{PdCl}_2(\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{N})_2]$.

III. Análise por espectrometria de massas

O espectro de massas para o composto de Pd-atd (Figura 3) na região de 470 a 510 m/z foi consistente com a composição proposta. Observa-se no espectro da Figura 3 um sinal de razão massa/carga de 486,1, o qual pode ser atribuído ao íon $[\text{PdCl}_2(\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{N})_2 + \text{Li}]^+$. A presença do paládio é confirmada pelo seu padrão isotópico, enquanto que a presença de lítio é devida ao uso do sal tetracloropaladato(II) de lítio na síntese do complexo.

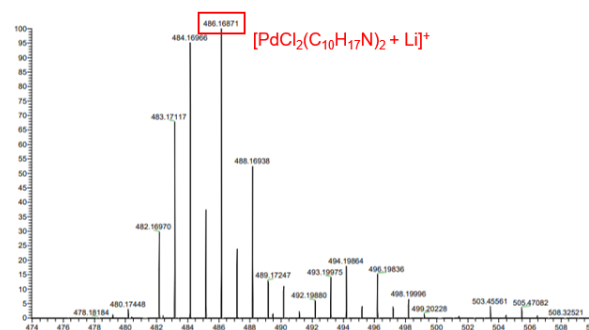


Figura 3: Espectro de massas com ampliação na região de 480 m/z para o complexo de Pd-atd.

IV. Análise por espectroscopia no infravermelho (IV)

O espectro no IV do ligante livre (atdH), apresentado na Figura 4a, exibe uma banda alargada e de baixa resolução na região de 2700 a 3100 cm^{-1} , com máximos em 2916 e 2853 cm^{-1} . Essa banda pode ser atribuída à sobreposição entre as bandas relacionadas ao grupo amino $\nu(\text{NH}_3^+)$ e as bandas relacionadas aos estiramentos $\nu(\text{CH})$ e $\nu(\text{CH}_2)$ da cadeia carbônica do aminoadamantano. Já no espectro do complexo de Pd-atd, apresentado na Figura 4b, é possível identificar duas bandas distintas: em 2905 cm^{-1} , a banda associada aos estiramentos $\nu(\text{CH})$, e em 3207, a banda associada ao estiramento da ligação NH no $\nu(\text{NH}_2)$, agora com o nitrogênio desprotonado. O resultado obtido mostra um deslocamento da banda relacionada aos estiramentos NH do grupo NH_2 . De acordo com a literatura, essa mudança no estiramento N-H pode ser atribuída à coordenação do grupo amino da amantadina ao íon Pd(II) [8], [9].

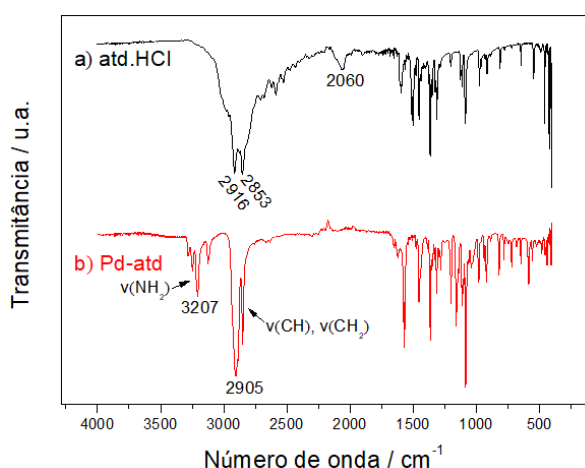


Figura 4: Espectro de absorção na região do infravermelho para a) a amantadina livre e b) o complexo de Pd-atd.

Além disso, uma banda de combinação em 2060 cm^{-1} foi observada no espectro do cloridrato de amantadina,

podendo ser associada a uma combinação das bandas de vibração assimétrica do NH_3^+ e da banda de oscilação de torção do grupo NH_3^+ livre. Uma vez que as moléculas de amantadina ligadas ao átomo central possuem o grupo NH_2 desprotonado, a ausência dessa banda no espectro no IV do complexo também é um indício da coordenação do grupo amina ao Pd(II) [9].

V. Análise por espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN)

A comparação entre os espectros de RMN de hidrogênio obtidos para o ligante livre e para o complexo (Figura 5) possibilitou observar a diferença de deslocamento químico dos hidrogênios da amina, que passam de 8,12 ppm na atdH a 3,24 ppm no Pd-atd, o que é um indício da formação do complexo a partir do nitrogênio do grupo amino.

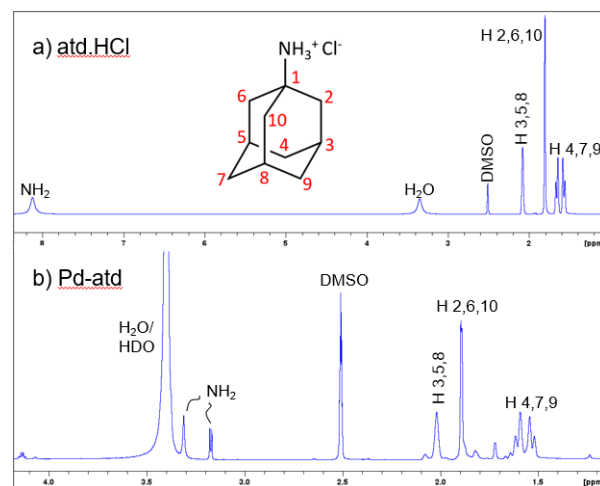


Figura 5: Espectro de ressonância magnética nuclear de ^1H para a) a amantadina livre e b) o complexo de Pd-atd, com a atribuição dos átomos associados a cada sinal.

Também foi possível observar a diferença de deslocamento químico do nitrogênio a partir da formação do complexo, por meio do experimento HMBC. No espectro

obtido nesse experimento, o deslocamento de 61,4 ppm no nitrogênio do ligante livre para 20,3 ppm no complexo confirma a coordenação do ligante ao metal pelo do nitrogênio do grupo NH_2 .

A estabilidade química do complexo também foi analisada por meio de um estudo cinético por espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ^1H . Foram feitas medidas dos espectros do composto em solução de DMSO deuterado com o passar do tempo e, conforme observado na Figura 6 a seguir, não houve alteração no espectro obtido. Isso indica que o complexo se mantém estável, sem apresentar trocas de ligantes.

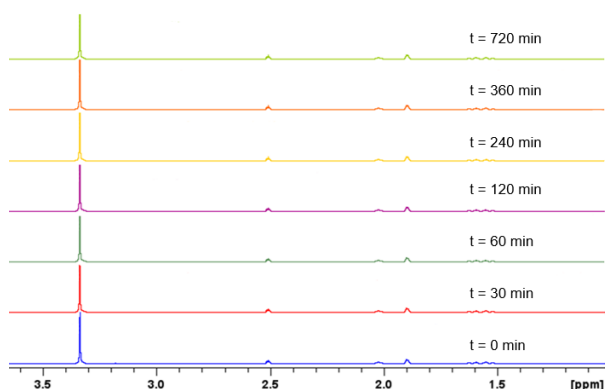


Figura 6: Espectros de ressonância magnética nuclear do complexo Pd-atd com o passar do tempo, desde $t = 0$ min até $t = 720$ min.

VI. Ensaios de atividade antiviral

Em parceria com o grupo de pesquisas coordenado pela Profa. Dra. Ana Carolina Jardim, da Universidade Federal de Uberlândia (UFU), foram efetuados ensaios de viabilidade celular (Tabela 2), buscando avaliar a citotoxicidade do complexo Pd-atd, e ensaios de atividade antiviral, a fim de quantificar a capacidade de inibição da replicação do vírus causador da Febre Chikungunya (CHIKV) do novo complexo.

Composto/ concentração	Viabilidade celular (%)		
	50 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	2 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$
atdH	78.2	90.7	88.9
Pd-atd	35.4	46.7	97.6
LiPdCl_4	97.8	98.3	103.6

Tabela 2: Viabilidade celular do complexo Pd-atd, da amantadina livre (atdH) e do sal de partida (Li_2PdCl_4).

Os compostos, nas maiores concentrações em que a viabilidade celular foi satisfatória, isto é, não citotóxica, foram aplicados em células BHK-21 inoculadas com o CHIKV. A atividade antiviral dos compostos foi avaliada pela quantificação de carga viral por luminescência através do ensaio Renilla luciferase, e os resultados estão expressos na tabela abaixo.

Compostos nas concentrações testadas	Viabilidade celular (%)	Infecção por CHIKV (%)	Inibição da replicação do CHIKV (%)
LiPdCl_4 50 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	97.8	100.2	0
atdH 10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	107.8	95.8	4.1
Pd-atd 2 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	97.6	19.9	80.1

Tabela 3: Efeitos dos compostos Li_2PdCl_4 , atdH e Pd-atd na viabilidade celular e na infecção por CHIKV.

CONCLUSÕES:

Um novo complexo de paládio(II) com amantadina foi sintetizado e caracterizado. Os resultados dos experimentos de análise elementar e termogravimétrica indicam sua obtenção na proporção 1:2 metal:ligante, enquanto a espectrometria de massas confirmou a presença do metal e a massa molar de 479,8g/mol do complexo. Dois íons cloreto completam a esfera de coordenação

quadrada do íon paládio(II). A análise térmica possibilitou, ainda, identificar a estabilidade térmica do composto, com a sua degradação sendo observada na faixa de 245 a 375°C.

As análises por espectroscopia de absorção no IV e de ressonância magnética nuclear confirmaram que a coordenação do ligante ao íon metálico se dá pelo átomo de nitrogênio do grupo amino. O estudo cinético por ressonância magnética nuclear revelou a estabilidade química do complexo.

Os ensaios de citotoxicidade e de atividade antiviral indicam que o complexo Pd-atd na concentração de 2,0 µmol/L apresenta viabilidade celular satisfatória, sendo capaz de inibir em 80% a replicação do CHIKV, enquanto os precursores atdH e Li₂PdCl₄ não apresentaram atividade antiviral relevante. Os resultados podem ser considerados promissores, e novos estudos estão em andamento para avaliar o potencial de aplicação deste complexo como um novo agente antiviral no tratamento de doenças como a Febre Chikungunya.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao CNPq/PIBIC, à Pró-Reitoria de Graduação da UNICAMP, ao SAE, ao IQ/UNICAMP e à FAPESP (Proc. 2021/08717-8).

BIBLIOGRAFIA

- [1] A. K. dos S. Pereira *et al.*, “**Synthesis, crystal structures, DFT studies, antibacterial assays and interaction assessments with biomolecules of new platinum(II) complexes with adamantane derivatives**”, *New J. Chem.*, vol. 44, nº 27, p. 11546–11556, jul. 2020, doi: 10.1039/D0NJ02009E.
- [2] M. N. Alam e F. Huq, “**Comprehensive review on tumour active palladium compounds and structure–activity relationships**”, *Coordination Chemistry Reviews*, vol. 316, p. 36–67, jun. 2016, doi: 10.1016/j.ccr.2016.02.001.
- [3] A. T. Fiori-Duarte, F. R. G. Bergamini, R. E. F. de Paiva, C. M. Manzano, W. R. Lustri, e P. P. Corbi, “**A new palladium(II) complex with ibuprofen: Spectroscopic characterization, DFT studies, antibacterial activities and interaction with biomolecules**”, *Journal of Molecular Structure*, vol. 1186, p. 144–154, jun. 2019, doi: 10.1016/j.molstruc.2019.03.020.
- [4] A. M. Abu-Dief *et al.*, “**Synthesis and characterization of Fe(III), Pd(II) and Cu(II)-thiazole complexes; DFT, pharmacophore modeling, in-vitro assay and DNA binding studies**”, *Journal of Molecular Liquids*, vol. 326, p. 115277, mar. 2021, doi: 10.1016/j.molliq.2021.115277.
- [5] C. Amoah, C. Obuah, M. K. Ainooson, C. K. Adokoh, e A. Muller, “**Synthesis, characterization and antibacterial applications of pyrazolyl-sulfonamides and their palladium complexes**”, *New J. Chem.*, vol. 45, nº 7, p. 3716–3726, fev. 2021, doi: 10.1039/D0NJ05143H.
- [6] A. M. Naglah *et al.*, “**Synthesis, thermogravimetric, and spectroscopic characterizations of three palladium metal(II) ofloxacin drug and amino acids mixed ligand complexes as advanced antimicrobial materials**”, *Journal of Molecular Structure*, vol. 1225, p. 129102, fev. 2021, doi: 10.1016/j.molstruc.2020.129102.
- [7] S. Ferreira Sucena, “**Síntese, caracterização e estudo das atividades antibacterianas de complexos de Au(I), Ag(I) e Pd(II) com rimantadina**”, Mestra em Química, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2013. doi: 10.47749/T/UNICAMP.2013.912646.
- [8] A. K. dos Santos Pereira *et al.*, “**Synthesis, crystallographic studies, molecular modeling and in vitro biological studies of silver(I) complexes with aminoadamantane ligands**”, *Polyhedron*, vol. 173, p. 114116, nov. 2019, doi: 10.1016/j.poly.2019.114116.
- [9] S. F. Sucena *et al.*, “**Chemical, spectroscopic characterization, DFT studies and antibacterial activities in vitro of a new gold(I) complex with rimantadine**”, *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, vol. 89, p. 114–118, abr. 2012, doi: 10.1016/j.saa.2011.12.043.