



SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DAS ATIVIDADES ANTIVIRAIS DE UM NOVO COMPLEXO DE PALÁDIO COM MEMANTINA

Palavras-Chave: COMPLEXO METÁLICO, PALÁDIO(II), AMINOADAMANTANOS, ANTIVIRAIS

Autores:

LAURA BARROS SILVA, IQ - Unicamp

IGOR ANDRADE SANTOS - UFU

Profa. Dra. ANNA KARLA DOS SANTOS PEREIRA - UFT

Profa. Dra. ANA CAROLINA GOMES JARDIM - UFU

Prof. Dr. PEDRO PAULO CORBI (orientador), IQ - Unicamp

INTRODUÇÃO

A memantina (mtn, Figura 1), é um aminoadamantano utilizado na clínica médica como fármaco para o tratamento da doença de Alzheimer (DA) [1], [2]. Em um contexto mais recente, tem sido reportada a atividade da memantina na redução das sequelas cognitivas e respiratórias da Covid-19 [3], [4], bem como sua atividade *in vitro* sobre o vírus Chikungunya [5]. Recentemente, foi relatada por nosso grupo a preparação de complexos de Ag(I) e Pt(II) com aminoadamantanos com atividades antibacterianas promissoras [1], [6]. O paládio possui características semelhantes à platina, e atividades antimicrobianas conhecidas, o que motivou a sua utilização neste trabalho [7]–[9].

Arboviroses, como a Febre do Mayaro e a Chikungunya, que acometem os países tropicais e subtropicais, são enfermidades para as quais ainda não existem vacinas ou fármacos específicos disponíveis para tratamento [10], [11]. Isso reforça a necessidade da busca constante por novos fármacos para o tratamento de diversos males, com ênfase a doenças infecciosas. Para tal finalidade, modificar fármacos já utilizados na clínica ou coordená-los a metais com reconhecida atividade antimicrobiana podem ser alternativas para o desenvolvimento de novas moléculas com potencial farmacológico. Assim, este trabalho teve como objetivos a síntese, a caracterização e a avaliação das atividades sobre o vírus causador da Febre Chikungunya e da Febre do Mayaro de um novo complexo de Pd(II) com memantina.

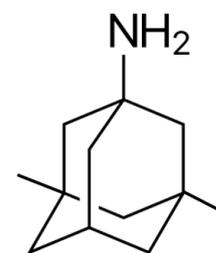


Figura 1 – Estrutura da memantina

METODOLOGIA

A reação foi feita em solução metanólica basificada com KOH, na proporção ligante-metal de 2:1 com base em metodologias análogas na literatura [12]. O sólido formado, de coloração amarelada, foi

separado por filtração e seco em dessecador por 24h. O produto foi caracterizado por análise elementar, análise por espectroscopia de absorção no infravermelho e análise por espectroscopia de ressonância magnética nuclear. Os ensaios biológicos para avaliação da viabilidade celular e da atividade antiviral contra os vírus CHIKV (em células BHK-21) e MAYV (em células VERO E6) foram efetuados em parceria com a Profa. Ana Carolina Jardim, da Universidade Federal de Uberlândia (UFU).

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Análise elementar: Os resultados são consistentes com a composição $\text{PdCl}_2\text{C}_{24}\text{H}_{42}\text{N}_2$, sendo a proporção molar no complexo igual a 1:2:2 metal:ligante:cloreto.

Espectroscopia no infravermelho (IV): A comparação entre os espectros no IV do ligante livre mtnH e do complexo Pd-mtn (Figura 2) permitiu observar um deslocamento na banda associada ao grupo amino (que no espectro do ligante livre está sobreposta às bandas de estiramento CH), além do desaparecimento no espectro do complexo da banda associada ao grupo NH_3^+ presente no espectro do ligante livre. Os estiramentos assimétricos e simétricos do grupo NH_2 coordenado no complexo são observados em 3290 e 3217 cm^{-1} , respectivamente. Essas são evidências de que a coordenação da memantina ao paládio se dá por meio do nitrogênio do grupo amino [6], [12].

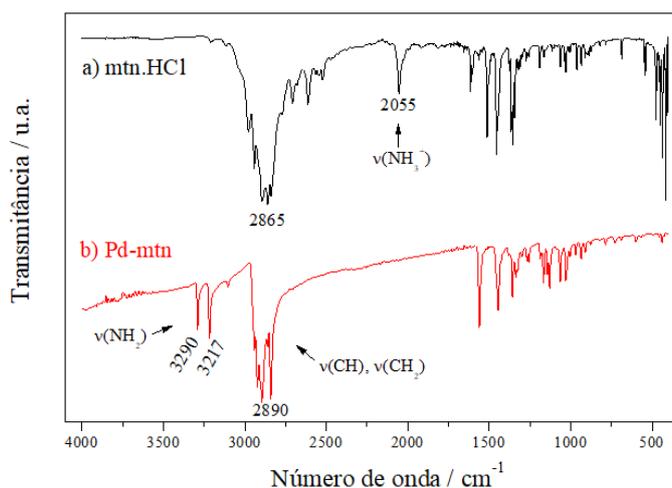


Figura 2 – Espectro de absorção na região do Infravermelho para a) a memantina livre e b) o complexo de Pd-mtn.

Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN): A comparação entre os espectros de RMN de ^1H obtidos para o ligante e para o complexo (Figura 3) possibilitou observar a diferença de deslocamento químico dos hidrogênios da amina. Também foi possível observar a diferença de deslocamento químico do ^{15}N a partir da formação do complexo, por meio do experimento de correlação $\{^{15}\text{N}, ^1\text{H}\}$ a múltiplas ligações, o que confirma a coordenação do nitrogênio da memantina ao metal.

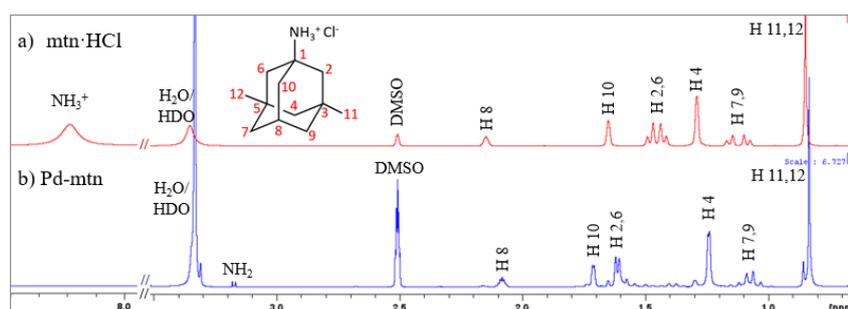


Figura 3 – Espectro de ressonância magnética nuclear de ^1H para a) memantina livre e b) o complexo de Pd-mtn, com as respectivas atribuições.

A análise da estabilidade química do complexo foi efetuada 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 não houve alteração nos espectros obtidos (Figura 4). Isso indica que o complexo se mantém estável, sem trocas de ligantes. Este resultado é de suma importância quando se trata do desenvolvimento de candidatos a fármacos.

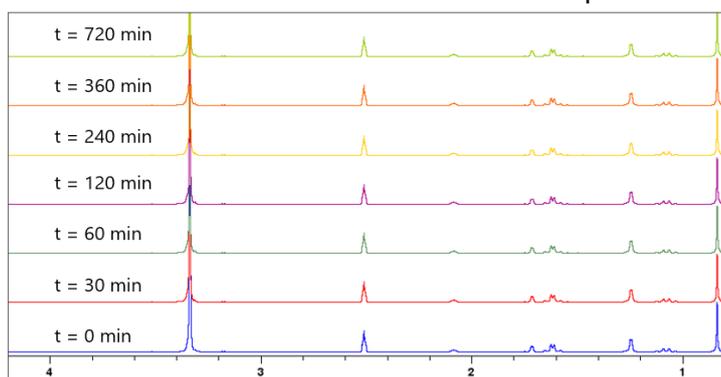


Figura 4 – Espectros de ressonância magnética nuclear do complexo Pd-mtn com o passar do tempo

Ensaio biológico: Foi avaliada a atividade antiviral dos compostos em sua maior concentração não citotóxica. Na Tabela 1, verifica-se que o complexo Pd-mtn apresentou maior taxa de inibição da replicação viral em comparação ao sal de partida Li_2PdCl_4 , o que indica que a coordenação foi uma boa estratégia para potencializar a atividade farmacológica do paládio, especialmente no caso do CHIKV.

Tabela 1: Efeito dos compostos na viabilidade celular e na infectividade do CHIKV e do MAYV.

Compostos nas concentrações testadas	Li_2PdCl_4 $50 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	Pd-mtn $10 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$
Viabilidade nas células BHK-21 (%)	97,8	102,4
Inibição da replicação do CHIKV (%)	0	98,0
Viabilidade nas células VERO E6 (%)	99,6	82,8
Inibição da replicação do MAYV (%)	79,1	96,9

CONCLUSÕES:

O complexo de paládio(II) com memantina apresentou a composição $\text{PdCl}_2\text{C}_{24}\text{H}_{42}\text{N}_2$. 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. Dois íons cloreto completam a esfera de coordenação do íon Pd(II). O estudo cinético revelou a estabilidade química do complexo de Pd-mtn em solução de DMSO. Os ensaios biológicos apontam que o complexo de Pd-mtn na concentração de $10 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ apresenta viabilidade celular satisfatória nas células BHK-21 e VERO E6 e foi capaz de inibir a replicação viral do CHIKV em 98,0% e do MAYV em 96,9%, o que aponta esse complexo como forte candidato a fármaco e justifica o aprofundamento do estudo acerca de sua estrutura e dos seus mecanismos de atuação.

AGRADECIMENTOS

A estudante de graduação Laura Barros Silva e o Prof. Pedro P. Corbi agradecem à FAPESP (proc. nº 2021/08717-8 e 2022/08320-3) pelo auxílio concedido.

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] T. Müller, P. Riederer, e W. Kuhn, **“Aminoadamantanes: from treatment of Parkinson’s and Alzheimer’s disease to symptom amelioration of long COVID-19 syndrome?”**, *Expert Rev. Clin. Pharmacol.*, vol. 16, no 2, p. 101–107, 2023, doi: 10.1080/17512433.2023.2176301.
- [3] R. F. Butterworth, **“Adamantanes for the treatment of neurodegenerative diseases in the presence of SARS-CoV-2”**, *Front. Neurosci.*, vol. 17, 2023, doi: 10.3389/fnins.2023.1128157.
- [4] R. F. Butterworth, **“Potential for the Repurposing of Adamantane Antivirals for COVID-19”**, *Drugs RD*, vol. 21, no 3, p. 267–272, set. 2021, doi: 10.1007/s40268-021-00351-6.
- [5] A. K. dos S. Pereira et al., **“Memantine hydrochloride: a drug to be repurposed against Chikungunya virus?”**, *Pharmacol. Rep.*, vol. 73, no 3, p. 954–961, jun. 2021, doi: 10.1007/s43440-021-00216-4.
- [6] 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.
- [7] M. N. Alam e F. Huq, **“Comprehensive review on tumour active palladium compounds and structure–activity relationships”**, *Coord. Chem. Rev.*, vol. 316, p. 36–67, jun. 2016, doi: 10.1016/j.ccr.2016.02.001.
- [8] M. Fanelli, M. Formica, V. Fusi, L. Giorgi, M. Micheloni, e P. Paoli, **“New trends in platinum and palladium complexes as antineoplastic agents”**, *Coord. Chem. Rev.*, vol. 310, p. 41–79, mar. 2016, doi: 10.1016/j.ccr.2015.11.004.
- [9] 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”**, *J. Mol. Struct.*, vol. 1186, p. 144–154, jun. 2019, doi: 10.1016/j.molstruc.2019.03.020.
- [10] **“World Health Organization”, Chikungunya**. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chikungunya>. Acessado em 27/03/2020’. 2020. Acessado: 27 de março de 2021. [Online]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chikungunya>’.
- [11] M. Paschoalino et al., **“An update on the development of antiviral against Mayaro virus: from molecules to potential viral targets”**, *Arch. Microbiol.*, vol. 205, no 4, 2023, doi: 10.1007/s00203-023-03441-y.
- [12] 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.