



MODIFICAÇÃO DE COMPLEXOS ORGANOMETÁLICOS DE OURO(I) COM CARBENOS N-HETEROCÍCLICOS E AVALIAÇÃO DE SUA ATIVIDADE ANTILEISHMANIA

Palavras-Chave: Complexos organometálicos, carbenos n-heterocíclicos, atividade antileishmania

Autoras:

Isabelly Robles da Silva - IQ, UNICAMP

Prof^a. Dr^a. Camilla Abbehausen (orientadora) - IQ, UNICAMP

INTRODUÇÃO:

A leishmaniose é uma doença tropical negligenciada, endêmica em países subdesenvolvidos ou extremamente pobres, onde há pouco ou nenhum acesso a água potável e saneamento básico.^[1]

Nos últimos 20 anos, foram registrados mais de um milhão de casos de leishmaniose cutânea e mucosa e quase 68 mil casos de leishmaniose visceral em países endêmicos. O Brasil é o país com o maior número de casos de leishmaniose cutânea e mucosa, além de alta taxa de transmissão e letalidade da forma visceral.^[2]

As linhas de tratamento disponíveis atualmente consistem em fármacos de antimônio, sais de metálsulfonato de pentamida e a anfotericina B lipossomal, mas todas apresentam diversos efeitos colaterais, além de serem tratamentos caros. Diante desse cenário, a busca por novos tratamentos menos tóxicos e mais acessíveis é essencial. Os metalofármacos se expressam como um horizonte interessante de pesquisa a ser explorado, pois apresentam grandes vantagens, como a maior estabilidade metal-ligante, que ocasiona a diminuição da toxicidade do metal e maior especificidade do alvo celular causada pela possibilidade de diferentes geometrias, reduzindo, assim, efeitos secundários.^[3,4]

Complexos de Au(I) com carbenos n-heterocíclicos (NHCs) têm apresentado resultados relevantes sendo usados como agentes antiproliferativos, anticancerígenos e antibacterianos. Os NHCs são ligantes interessantes para essa aplicação, uma vez que apresentam um forte caráter σ -doador, o que possibilita a formação de ligações fortes com o ouro, que possui um orbital d σ -aceptor. Essa interação permite estabilizar o centro metálico e, como consequência, aumentar a estabilidade do complexo. Ademais, são ligantes que podem ser facilmente modificados e sua escolha leva em conta fatores como cinética de troca de ligantes, potencial de redução/oxidação do Au(I) e interação com biomoléculas, trazendo assim ainda mais propriedades passíveis de serem exploradas e modificadas para alcançar o objetivo final do projeto.^[4-6]

OBJETIVOS:

Síntese de complexos organometálicos de ouro(I) com diferentes NHCs, suas caracterizações e avaliação da atividade antileishmania *in vitro*.

METODOLOGIA:

Síntese de Au(tht)Cl

A síntese do precursor clorotetrahidrotiofenouro(I) foi realizada de acordo com a literatura.^[7] Em um balão de 10 mL adicionou-se 0,2834 g (0,75 mmol) de tetracloroaurato(III) de potássio, previamente solubilizado em 0,5 mL de água e 2,5 mL de etanol. Em sequência, foi adicionado, gota a gota, 132 μ L (1,5 mmol) de tetrahidrotiofeno e a mistura foi agitada por 15 minutos em temperatura ambiente e protegido da luz.

A mistura foi filtrada sob vácuo e lavada duas vezes com etanol, resultando em um sólido branco que foi seco em pressão reduzida.

Síntese de IMes.HCl

A síntese do ligante cloreto de 1,3-bis(2,4,6-trimetilfenilzil)-imidazólio foi realizada a partir do procedimento descrito na literatura.^[8] Em um balão de 100 mL adicionou-se 4,225 mL de 1,3,5-trimetilbenzeno (4,0562 g, 30 mmol), 20 mL de álcool isopropílico e 1,72 mL de uma solução de glicoxal 12% (0,8705 g, 15 mmol). O sistema permaneceu em agitação à temperatura ambiente por 24h. O precipitado foi separado por filtração e lavado com pequenas porções de água, resultando em um sólido amarelo com 3,9458 g e com um rendimento de 89%.

Com a diimina pronta, seguiu-se para a etapa de ciclização. Em um balão de 100 mL adicionou-se 80 mL de acetato de etila, que foi levado para aquecimento em banho de óleo a 70°C. Ao solvente quente, foram adicionadas 3,9458 g (13,5 mmol) da diimina preparada previamente e 0,4024 g (13,5 mmol) de paraformaldeído. Em seguida, uma solução de 1,4558 g (13,5 mmol) de clorotrimetilsilano em 2,5 mL de acetato de etila foi adicionada gota a gota, sob agitação vigorosa, resultando em uma suspensão amarela. A agitação foi mantida por 2 horas à 70°C. Após ter sido resfriada à temperatura ambiente, a mistura foi refrigerada por 18 horas. Em seguida, o precipitado foi filtrado e lavado com pequenas porções de acetato de etila e éter etílico. Após a secagem na lâmpada de infravermelho, obteve-se um pó branco (4,1138 g), um rendimento de 90%.

Síntese de [Au(PTA)Cl]

A síntese do complexo [Au(PTA)Cl] foi realizada seguindo a metodologia descrita na literatura.^[9] Em um balão, foram adicionadas 0,0705 g (0,22 mmol) de [Au(tht)Cl] e 5 mL de clorofórmio. A este balão, adicionou-se 0,0345 g (0,22 mmol) de 1,3,5-triaza-7-fosfadaadamantano (PTA), previamente solubilizado em 5 mL de clorofórmio. A mistura passou de incolor para branca com aspecto leitoso e a agitação foi mantida por 3 horas, em temperatura ambiente. Após o tempo de agitação, foi filtrada e lavada com pequenas porções de clorofórmio, obtendo-se um sólido branco. O rendimento da reação foi de 65%, totalizando 0,055 g.

Tentativa de síntese de [Au(IMes)PTA]Cl

A síntese do complexo [Au(IMes)PTA]Cl foi realizada a partir da adaptação da literatura^[10], partindo de 0,045 g (0,11 mmol) de [Au(PTA)Cl] e 0,037 g (0,11 mmol) de IMes.HCl, os reagentes foram adicionadas a um balão juntamente com 5 mL de diclorometano, previamente tratado com alumina básica, e o sistema permaneceu em agitação por 15 minutos. Decorrido esse tempo, foi adicionado 0,304 g (2,2 mmol) de carbonato de potássio e a agitação ocorreu por mais 24 horas. Após esse período, a mistura foi filtrada com Celite, a solução resultante teve seu volume reduzido e foi adicionado éter etílico para precipitação de um sólido branco, que foi separado por filtração e lavado com éter etílico, obtendo um rendimento de 0,0332 g.

Síntese de [Au(IMes)Cbz]

A síntese do complexo [Au(IMes)Cbz] foi realizada seguindo o método relatado na literatura.^[11] Em um tubo schlenk foi adicionado 0,056 g (0,1 mmol) de [Au(IMes)Cl], 0,017 g (0,11 mmol) de carbazol, 0,044 g (0,3 mmol) de K₂CO₃ e 1 mL de acetona. O sistema foi desgaseificado, purgado com argônio e mantido sob agitação e aquecimento (60 °C) por 16 horas. O volume foi transferido para um balão e levado ao rotaevaporador para a remoção do solvente. Em seguida, foi redisperso com THF e filtrado em Celite, a solução resultante teve seu volume diminuído em pressão reduzida. Por fim, o produto foi precipitado pela adição de éter de petróleo e seco sob vácuo, resultando em um sólido amarelado.

Caracterização

Os produtos obtidos foram caracterizados por ressonância nuclear magnética ¹H e ³¹P a 250 MHz.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

As sínteses dos precursores Au(tht)Cl e IMes.HCl são sínteses bem estabelecidas e fazem parte do cotidiano do grupo de pesquisa. Assim foram realizadas sem dificuldades e o contato inicial com essas reações se mostrou muito importante ao longo do desenvolvimento do projeto. O espectro de RMN obtido para o IMes.HCl está condizente com a literatura.^[8]

[Au(PTA)Cl]

O complexo [Au(PTA)Cl] e o ligante PTA foram analisados por RMN de ^1H e ^{31}P (Figuras 1 e 2, respectivamente) para caracterização dos produtos obtidos e posterior comparação entre eles fosse feita. Analisando os espectros na Figura 1, é possível perceber que houve um deslocamento de alguns sinais, que pode ser explicado considerando que o ouro agiria como retirador de densidade eletrônica quando ligado ao fósforo. Além disso, é possível observar uma mudança no perfil dos picos, como o aumento da constante de acoplamento entre os núcleos de hidrogênio do grupo CH_2 e o núcleo de fósforo vizinho, evidenciando uma alteração no ambiente químico destes núcleos de hidrogênio devido à ligação da molécula ao íon metálico. Na figura 2, é possível fazer a mesma análise, houve um aumento no deslocamento químico do pico observado devido à diminuição de densidade eletrônica no fósforo, quando ligado ao ouro. Essas evidências e a equivalência dos valores dos deslocamentos químicos dos sinais com os descritos na literatura sugerem a formação do produto esperado.^[12]

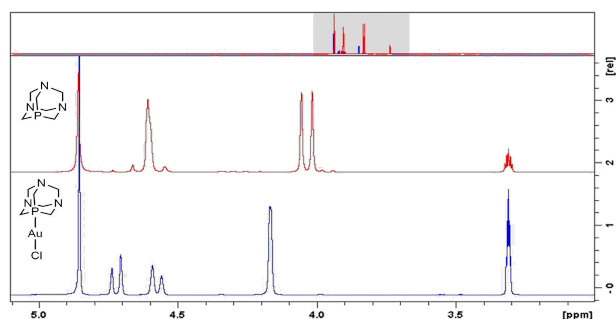


Figura 1: Comparação dos espectros de RMN ^1H de PTA livre (vermelho) e [Au(PTA)Cl] (azul) em MeOD-d4 a 250 MHz.

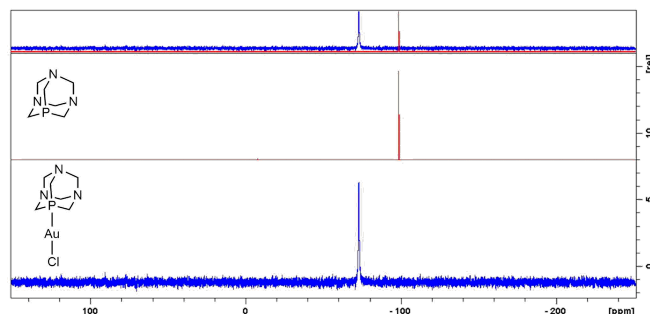


Figura 2: Espectros de RMN ^{31}P do PTA livre (vermelho) e do produto obtido (azul) em MeOD-d4 a 250 MHz.

[Au(IMes)PTA]Cl

A metodologia utilizada para a síntese foi escolhida visando evitar o uso de nitrato de prata para a remoção do cloreto, por se tratar de um processo difícil devido ao potencial de redução de Ag(I) para Ag(0) . O sólido obtido foi caracterizado por RMN de ^1H . O espectro apresentado na Figura 3 pode indicar a ocorrência de um processo de especiação em solução do complexo [Au(PTA)(IMes)]Cl em DMSO-*d*₆. Ou seja, possivelmente o produto desejado foi obtido, porém, em solução ocorre a formação da espécie $[\text{Au(IMes)}_2]^+$. Outro indicativo da obtenção do produto é a mudança no perfil dos sinais referentes ao PTA, que possuem deslocamentos químicos diferentes do PTA livre e do complexo precursor [Au(PTA)Cl], indicando uma mudança na esfera de coordenação do complexo. Entretanto, não foi possível isolar o produto desejado em outras sínteses utilizando o mesmo procedimento.

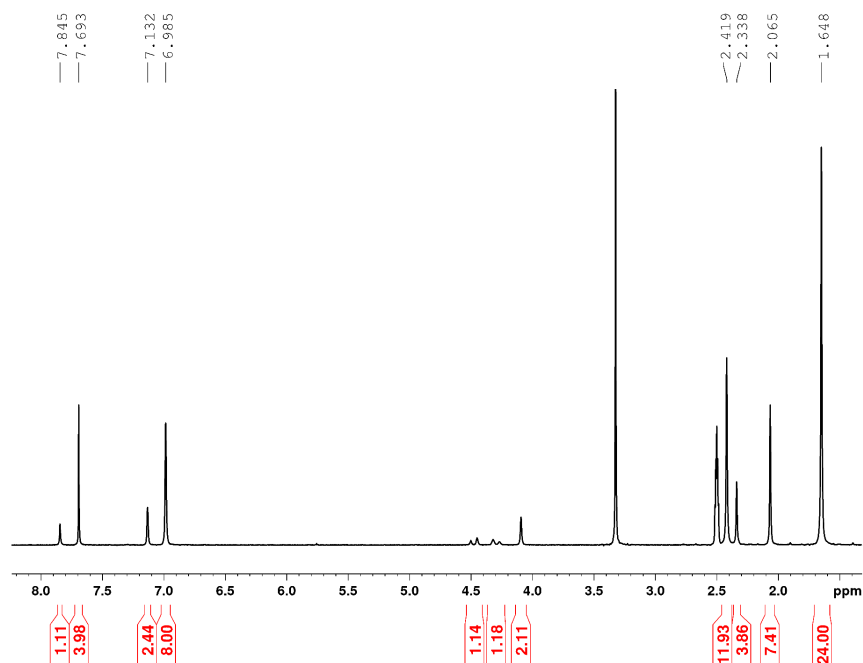


Figura 3: Espectro de RMN ^1H do sólido obtido em DMSO- d_6 a 250 MHz.

[Au(IMes)Cbz]

O complexo [Au(IMes)Cbz] foi caracterizado por RMN de ^1H , conforme apresentado na Figura 4, juntamente com seus precursores, o [Au(IMes)Cl] e o carbazol. A partir da comparação dos 3 espectros é possível observar que houve deslocamento químico dos picos localizados entre 6,5 e 8,5 ppm, o que sugere a formação do complexo. Observa-se a perda do hidrogênio não aromático do carbazol, caracterizado pelo desaparecimento do sinal próximo a $\delta = 11$ ppm quando se compara os espectros do precursor e do complexo isolado, reforçando a evidência de coordenação. Como ocorreu a formação do produto desejado, o complexo seguirá para análise elementar e análise biológica de sua atividade antileishmania.

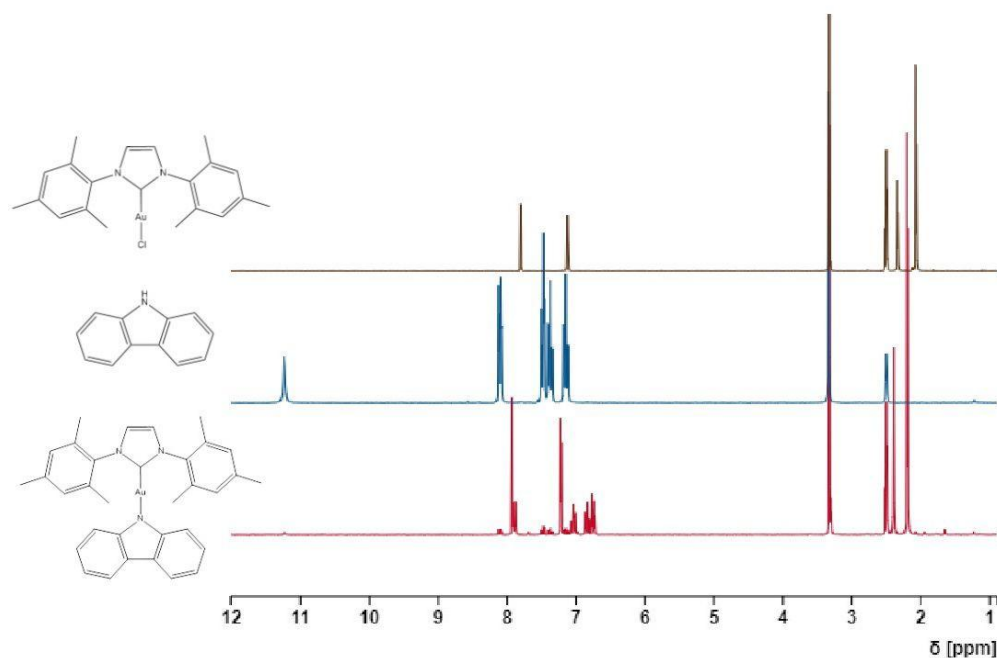


Figura 4: Espectros de RMN ^1H do [Au(IMes)Cl] (em preto), carbazol (em azul) e [Au(IMes)Cbz] (em vermelho) em DMSO- d_6 a 250 MHz

CONCLUSÕES:

Com os dados obtidos até o presente momento é possível concluir que os precursores foram obtidos e caracterizados. Apesar dos esforços, não foi possível isolar o complexo [Au(IMes)PTA]Cl, porém os dados de RMN ¹H sugerem que a síntese do complexo [Au(IMes)Cbz] foi bem sucedida. Ainda são necessárias outras técnicas de caracterização para confirmação da obtenção desse complexo, como análise elementar e consequentemente a avaliação da atividade antileishmania.

BIBLIOGRAFIA

1. **Neglected tropical diseases -- Global.** www.who.int. Disponível em: <<https://www.who.int/health-topics/neglected-tropical-diseases>>.
2. SAÚDE, Organização Pan-Americana da. Leishmanioses: Informe Epidemiológico das Américas, No. 10 (Dezembro 2021). 2021.
3. ONG, Y. C. *et al.* **Chemical Reviews**, v. 119, n. 2, p. 730–796, 2018.
4. MJOS, Katja Dralle ; **Chemical Reviews**, v. 114, n. 8, p. 4540–4563, 2014.
5. KARAASLAN, Merve Gökşin. *et al.* **Bioorganic Chemistry**, v. 95, p. 103552, 2020.
6. ROSA, Leticia B. *et al.* **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 229, p. 111726, 2022.
7. KAESZ, Herbert D *et al.* **Inorganic Syntheses**, v. 26, p. 86, 2009.
8. HANS, Morgan. *et al.* **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, v. 11, p. 2318–2325, 2015.
9. ASSEFA, Zerihun *et al.* **Inorganic Chemistry**, v. 34, n. 1, p. 75–83, 1995.
10. VISBAL, Renso *et al.* **Chemical Communications**, v. 49, n. 50, p. 5642, 2013.
11. ISHFAQ IBNI HASHIM. *et al.* **Chemistry—A European Journal**, v. 27, n. 46, p. 11904–11911, 28 jun. 2021.
12. KEMPER, B. **Chemical Communications**, v. 51, n. 25, p. 5253–5256, 2015.