



## Síntese de complexos de Au(I) com ligantes alquiniiflavonas no tratamento de doenças, com enfoque antileishmania

**Palavras-Chave: FÁRMACOS, LEISHMANIOSE, FLAVONAS**

**Autores/as:**

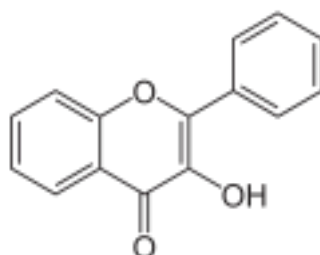
**Matheus L. Dallaqua Silva [IQ – UNICAMP]**

**Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Camilla Abbehausen (orientadora) – [IQ – UNICAMP]**

### INTRODUÇÃO:

#### 3-HIDROXIFLAVONAS

3-Hidroxiflavonas (Figura 1) são metabólitos secundários de plantas, parte do grupo dos flavonoides, que são recorrentemente relacionados a ação anti-inflamatória, antitumoral e antimicrobiana (1). Algumas flavonas possuem, também, ação inibitória sobre enzimas, tais como a Ciclooxigenase-2 (COX-2) (2;3), a qual é comumente relacionada ao desenvolvimento de câncer e ligada ao estresse oxidativo. Além da atividade biológica, as flavonas também são conhecidas pelas suas propriedades ópticas, sendo estudadas para o uso como marcadores biológicos fluorescentes (4;5).



**Figura 1:** 3-hidroxiflavona

#### LEISHMANIOSE

A leishmaniose, é uma doença tropical negligenciada (DTN) causada por protozoários do gênero *Leishmania* (6) e transmitida por vetores conhecidos como flebotomíneos (7), a qual pode ser observada em duas manifestações, leishmaniose cutânea e leishmaniose visceral (8). A primeira consiste em uma infecção marcada por diversas lesões cutâneas, podendo evoluir para a leishmaniose mucosa, onde a doença afeta as mucosas do nariz e boca. Já a segunda, e mais grave forma da doença, também chamada de Kala-azar ou febre negra (9;10) afeta órgãos como o fígado, o baço, entre outros, e se não tratada, a doença apresenta taxa de mortalidade de 95% (6).

Atualmente, o tratamento mais comumente utilizado consiste no uso de antimônio pentavalente como paramomicina, estibogluconato sódico e pentamidinas, dentre outros fármacos (4). Entretanto, a necessidade de fármacos mais baratos, menos tóxicos e mais eficientes infere a necessidade da busca de novos métodos de combate a essa patologia. Nesse intuito, diversos estudos demonstram a eficácia de complexos de Au(I) na inibição dos protozoários da leishmania em ensaios *in vitro* (4).

#### METODOLOGIA:

Para a síntese das 3-hidroxi-flavonas, foi seguido o procedimento descrito por Sobottka et al (11), uma adaptação do método B, com a troca de etanol por metanol e de hidróxido de sódio por hidróxido de potássio (12) conforme demonstrado na Figura 2.

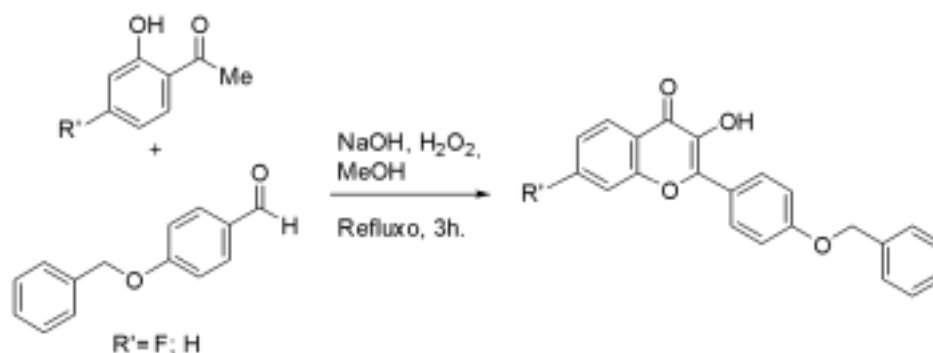


Figura 2: Síntese das 3-hidroxi-flavonas

Em seguida, para a adição do grupo alquínil e para a complexação ao ouro, a partir do AuPPh<sub>3</sub>Cl ou do AuPTACl, foram seguidos os procedimentos descritos por Marmol et al (13) conforme demonstrado nas Figuras 3 e 4.

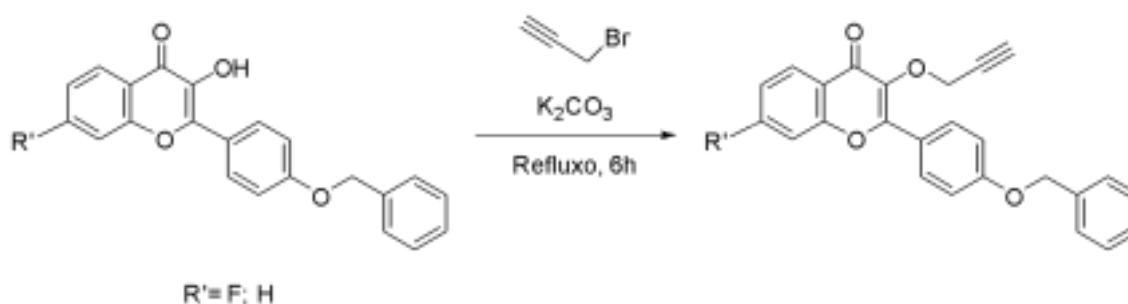
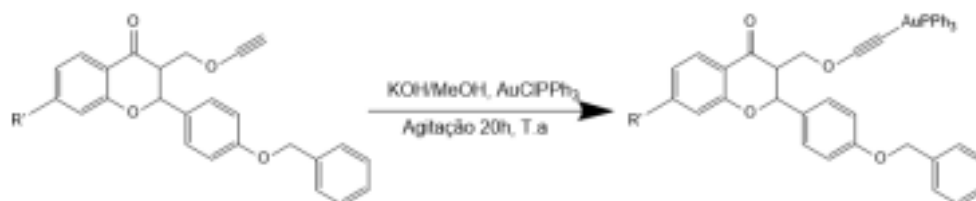


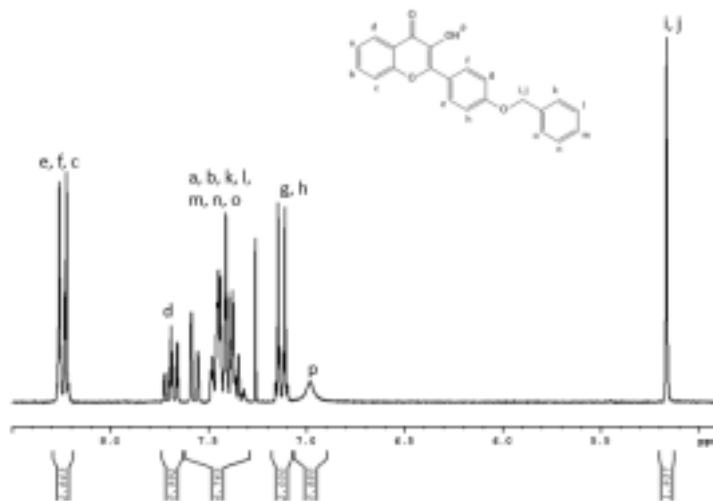
Figura 3: Adição do grupo alquínil



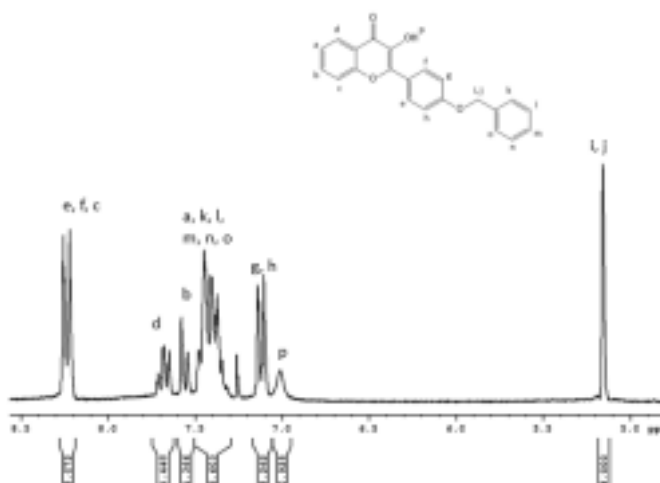
**Figura 4:** Complexação com Au(I)

## RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Com os ligantes e complexos em mãos, foram realizadas análise de RMN-<sup>1</sup>H, obtendo-se os espectros das Figuras 5, 6 e 7. Além disso obteve-se espectros de infravermelho das espécies BFOH e AuABFPPH<sub>3</sub>, demonstrado nas Figuras 8 e 9.

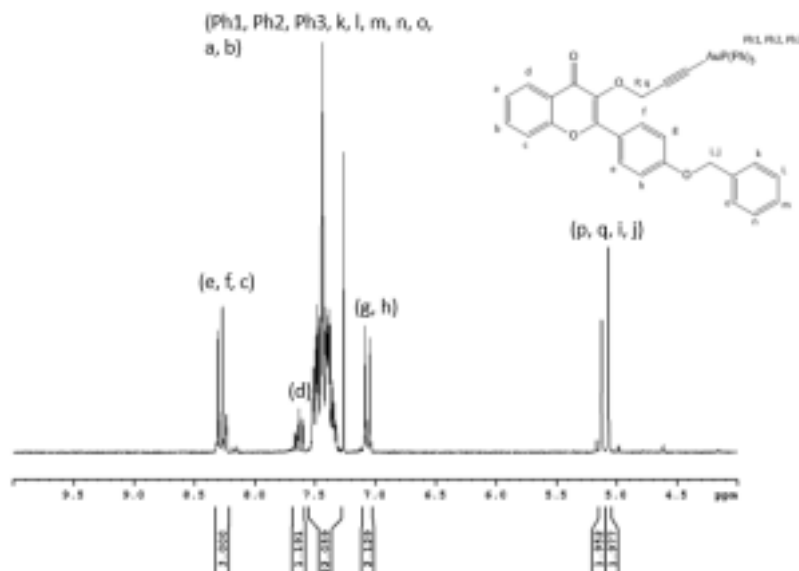


**Figura 5:** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H para a BFOH



**Figura 6:** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H para a BFOH

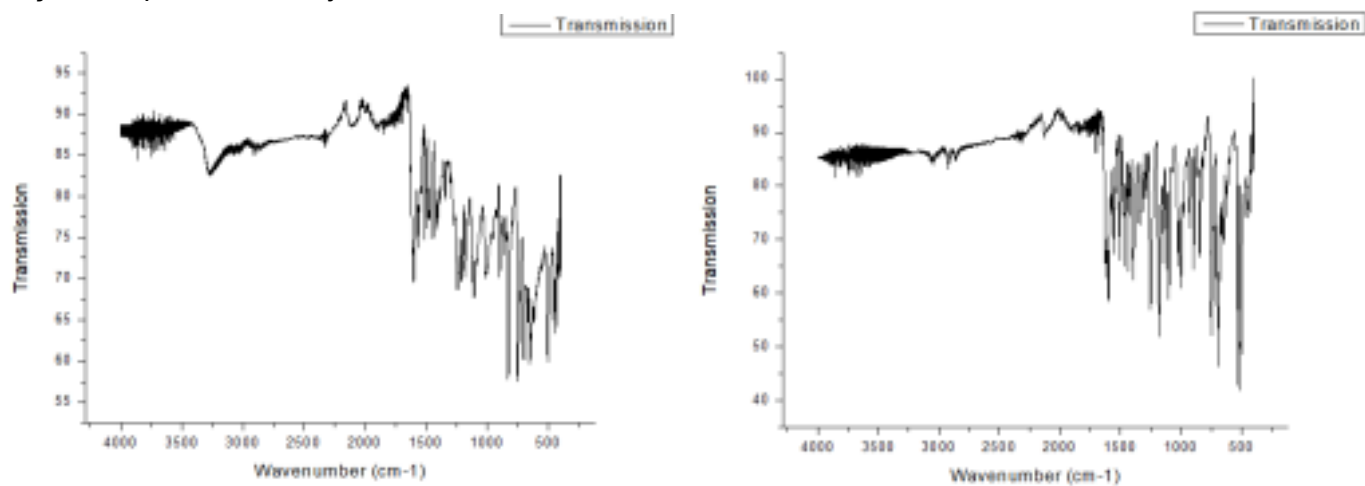
A fim de confirmar a identidade da molécula obtida, observou-se os espectros das figuras 5 e 6 e analisou-se o deslocamento de alguns picos referentes a espécies específicas. A princípio, observa-se em ambos uma banda referente à hidroxila próximo a 7 ppm, tal banda caracteristicamente alargada e de baixa intensidade demonstra a existência do grupo na molécula. Posteriormente, pode-se observar uma sequência de sinais sobrepostos, demonstrando um multipeto na região de 7,30 até próximo de 7,70 ppm, indicando a presença de um grupo aromático. Além disso, observa-se que a integração dos picos nesta região resulta na quantidade de hidrogênios prevista para as moléculas em questão. Observa-se, também, a existência de sinais referente a metilas próximo a 5 ppm e que integram para dois, indicando a presença do grupo benziloxi na molécula. Por fim, o pico encontrado em 7,26 representa o solvente utilizado (clorofórmio deuterado), sendo identificado baseado no descrito em literatura (30).



**Figura 7:** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H para o complexo AuABFPPH<sub>3</sub>

Por fim, obteve-se o espectro para o complexo sintetizado. Assim, a fim de confirmar que o complexo havia sido formado, observou-se primordialmente a ausência da banda da hidroxila na figura 8, observado previamente nos espectros para a BFOH. Além disso, percebe-se próximo a 7,5 ppm integram-se para 22 H, demonstrando que existem outros 17 hidrogênios aromáticos adicionais, sendo 15 destes dos grupos fenila ligados ao fósforo (Ph1, Ph2, Ph3) e os 2 restantes referentes aos hidrogênios a e b. Também observa-se que os sinais próximos a 5 ppm referem-se a metilas e, uma vez que agora se integram para 4 em vez de somente 2, indica que ocorreu a formação de fato do complexo.

Foram realizados também espectros de RMN-<sup>1</sup>H para o ligante fluorado a fim de tentar identificar a formação da espécie, mas não foi possível atribuir com exatidão uma vez que se acredita ter formado uma mistura de dois compostos diferentes, sendo somente um desses o desejado. Também foi realizado o espectro de RMN-<sup>13</sup>C mas decidiu-se por não abordar o mesmo já que o RMN-<sup>1</sup>H já é suficiente para demonstrar a formação dos produtos desejados.



**Figura 8:** Infravermelho para o BFOH (à esquerda) e para o AuABFPPH<sub>3</sub>(à direita)

Desses espectros de IV é possível observar as bandas características esperadas para a estrutura do ligante e do complexo, confirmando assim a obtenção das substâncias. Pode-se observar que do BFOH para o complexo houve um desaparecimento na banda de estiramento OH próximo a 3340 cm<sup>-1</sup>. Além disso, percebe-se a banda referente ao estiramento C=O próximo a 1700 cm<sup>-1</sup>, sugerindo que o composto apresenta a dupla ligação, o que elucida as análises de RMN, garantindo assim uma boa identificação dos compostos obtidos.

## CONCLUSÕES:

A partir dos dados obtidos, pode-se concluir que a obtenção dos complexos foi bem-sucedida. A mudança no método proporciona melhores resultados diminuindo o tempo médio de reação e aumentando o rendimento, o que proporcionou uma quantidade de material suficiente para realização das análises de RMN-<sup>1</sup>H e infravermelho, além de possibilitar o envio de amostras para avaliação da atividade antileishmaniana.

## BIBLIOGRAFIA

1. Cushnie, T. T., & Lamb, A. J. (2005). Antimicrobial activity of flavonoids. *International journal of antimicrobial agents*, 26(5), 343-356.
2. Gunduz, S., Goren, A. C., & Ozturk, T. (2012). Facile syntheses of 3-hydroxyflavones. *Organic letters*, 14(6), 1576-1579.
3. Hošek, J., Bartos, M., Chudík, S., Dall'Acqua, S., Innocenti, G., Kartal, M., ... & Smejkal, K. (2011). Natural compound cudraflavone B shows promising anti-inflammatory properties in vitro. *Journal of Natural Products*, 74(4), 614-619.
4. Rosa, L. B., Aires, R. L., Oliveira, L. S., Fontes, J. V., Miguel, D. C., & Abbehausen, C. (2021). A "Golden Age" for the discovery of new antileishmanial agents: Current status of leishmanicidal gold complexes and prospective targets beyond the trypanothione system. *ChemMedChem*, 16(11), 1682-1696.
5. Federico, A., Morgillo, F., Tuccillo, C., Ciardiello, F., & Loguercio, C. (2007). Chronic inflammation and oxidative stress in human carcinogenesis. *International journal of cancer*, 121(11), 2381-2386.
6. Sem Fronteiras, M. (2018). Leishmaniose
7. Monteiro, É. M., Silva, J. C. F. D., Costa, R. T. D., Costa, D. C., Barata, R. A., Paula, E. V. D., ... & Dias, E. S. (2005). Leishmaniose visceral: estudo de flebotomíneos e infecção canina em Montes Claros, Minas Gerais. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 38, 147-152.
8. SILVA, P. L. D. (2018). Avaliação da atividade leishmanicida in vitro de riparinas I, II e III sobre as formas promastigotas de *Leishmania (L.) amazonensis* (Master's thesis, Universidade Federal de Pernambuco).
9. Pastorino, A. C., Jacob, C., Oselka, G. W., & Carneiro-Sampaio, M. (2002). Leishmaniose visceral: aspectos clínicos e laboratoriais. *Jornal de Pediatria*, 78, 120-127.
10. Cabrera, M., Simoens, M., Falchi, G., Lavaggi, M. L., Piro, O. E., Castellano, E. E., ... & González, M. (2007). Synthetic chalcones, flavanones, and flavones as antitumoral agents: Biological evaluation and structure-activity relationships. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 15(10), 3356-3367.
11. Sobottka AM, Werner W, Blaschke G, Kiefer W, Nowe U, Dannhardt G, Schapoval EE, Schenkel EP, Scriba GK. Effect of flavonol derivatives on the carrageenin-induced paw edema in the rat and inhibition of cyclooxygenase-1 and 5-lipoxygenase in vitro. *Arch Pharm (Weinheim)*. 2000 Jul;333(7):205-10.
12. Roy, T., Boateng, S. T., Banang-Mbeumi, S., Singh, P. K., Basnet, P., Chamcheu, R. C. N., ... & Chamcheu, J. C. (2021). Synthesis, inverse docking-assisted identification and in vitro biological characterization of Flavonol-based analogs of fisetin as c-Kit, CDK2 and mTOR inhibitors against melanoma and non-melanoma skin cancers. *Bioorganic chemistry*, 107, 104595.
13. Marmol, I., Castellnou, P., Alvarez, R., Gimeno, M. C., Rodríguez-Yoldi, M. J., & Cerrada, E. (2019). Alkynyl Gold (I) complexes derived from 3-hydroxyflavones as multi-targeted drugs against colon cancer. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 183, 111661.