



AValiação DA ATIVIDADE ANTILEISHMANIA DE COMPLEXOS DE Au(I) CARBENOS-N-HETEROCÍCLICOS ASSIMÉTRICOS

Palavras-Chave: Leishmaniose, Carbenos-N-heterocíclicos, Ouro

Autoras:

Rebeca Mercês Oliveira Barros, IQ – Unicamp

Josielle Vieira Fontes, IQ – Unicamp

Prof^a. Dr^a. Camilla Abbehausen, IQ – Unicamp

INTRODUÇÃO:

A leishmaniose é uma Doença Tropical Negligenciada (DTN) que pode ser transmitida por mais de 20 espécies de protozoários do gênero *Leishmania*¹. Um alto índice de ocorrência está relacionado às condições precárias de habitação e à ausência de saneamento básico, impactando, principalmente, os países subdesenvolvidos¹.

Atualmente, os tratamentos disponíveis para leishmaniose estão associados a efeitos colaterais graves, a uma baixa eficácia e ao surgimento de resistência². Dois exemplos de medicamentos utilizados são: o antimoniato de meglumina (Glucantime) e o estibogluconato de sódio (Pentostam), derivados do antimônio pentavalente².

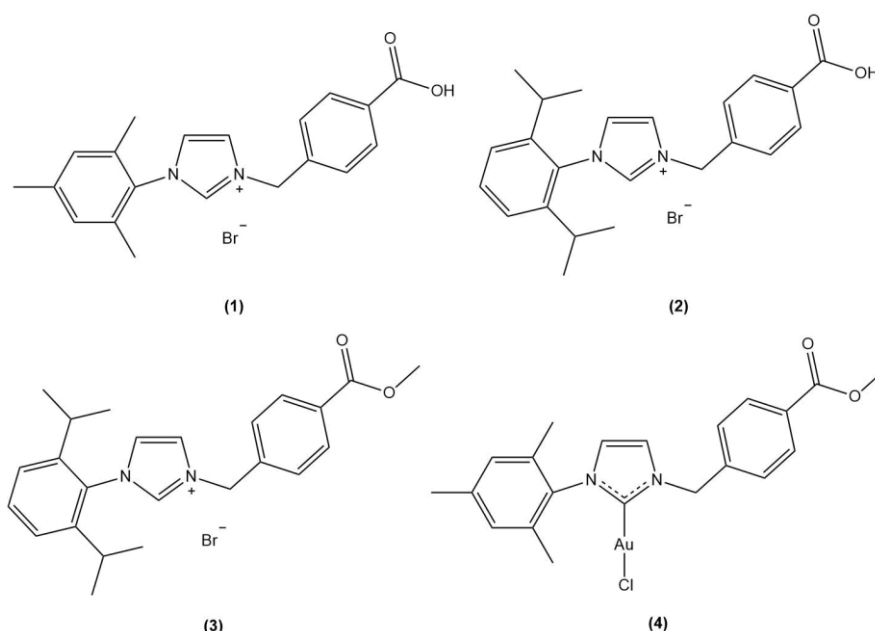


Figura 1 – Estruturas químicas dos ligantes de NHC.HBr: (1) o brometo de 1-(4-carboxibenil)-3-(2,4,6-trimetilfenil)imidazólio, (2) o brometo de 1-(4-carboxibenil)-3-(2,6-diisoprilfenil)imidazólio e (3) o brometo de 1-(4-(metóxicarbonil)benil)-3-(2,6-diisoprilfenil)imidazólio. Estrutura química do complexo de Au(I): o cloro(1-(4-(metóxicarbonil)benil)-3-(2,4,6-trimetilfenil)-2H-imidazol-2-ilideno)ouro(I).

Dentre os potenciais alvos terapêuticos para o desenvolvimento de fármacos, estão as cisteína proteases (CP) e as tripanotona redutases (TR), que participam de processos biológicos essenciais para

o ciclo de vida do parasita³. Essas enzimas contêm resíduos de cisteína nos sítios ativos, que possuem grupos tiol (S-H) em suas cadeias laterais. Isso promove a interação de ácidos de Lewis moles, como o Au(I), com os átomos de enxofre, o que possibilita a inativação dos resíduos de cisteína³.

Nesse sentido, os complexos organometálicos são uma possibilidade interessante para o estudo de novos tratamentos, pois a ligação metal-carbono estabiliza o centro metálico⁴. Os ligantes carbenos-N-heterocíclicos, por sua vez, são pertinentes para a formação de compostos com baixa toxicidade, de modo que os seus substituintes podem ser selecionados para alterar a lipofilicidade e a estabilidade do complexo de interesse⁴.

Acima, a Figura 1 reúne as estruturas químicas dos três ligantes de NHC.HBr e do complexo de [Au(IMes)(4-(metóxicarbonil)benzil)Cl] sintetizados no projeto: o brometo de 1-(4-carboxibenzil)-3-(2,4,6-trimetilfenil)imidazólio, o brometo de 1-(4-carboxibenzil)-3-(2,6-diisopropilfenil)imidazólio, o brometo de 1-(4-(metóxicarbonil)benzil)-3-(2,6-diisopropilfenil)imidazólio e o cloro(1-(4-(metóxicarbonil)benzil)-3-(2,4,6-trimetilfenil)-2H-imidazol-2-ilideno)ouro(I).

METODOLOGIA:

As Figuras 2.A e 2.B descrevem as etapas da síntese de dois ligantes propostos: o brometo de 1-(4-carboxibenzil)-3-(2,4,6-trimetilfenil)imidazólio e o brometo de 1-(4-(metóxicarbonil)benzil)-3-(2,4,6-trimetilfenil)imidazólio. As duas etapas representadas foram realizadas pela metodologia desenvolvida por Occhipinti *et al.* (2009). Como pode ser analisado, a primeira parte consistiu na formação do 1-(2,4,6-trimetilfenil)-1H-imidazol (Figura 2.A)⁵.

Além disso, a partir do ligante sintetizado anteriormente, a formação do complexo de [Au(IMes)(4-(metóxicarbonil)benzil)Cl] foi possível. A Figura 2.C apresenta a última etapa da síntese, que foi baseada nos procedimentos descritos por Scattolin *et al.* (2020), implementando as adaptações necessárias⁶.

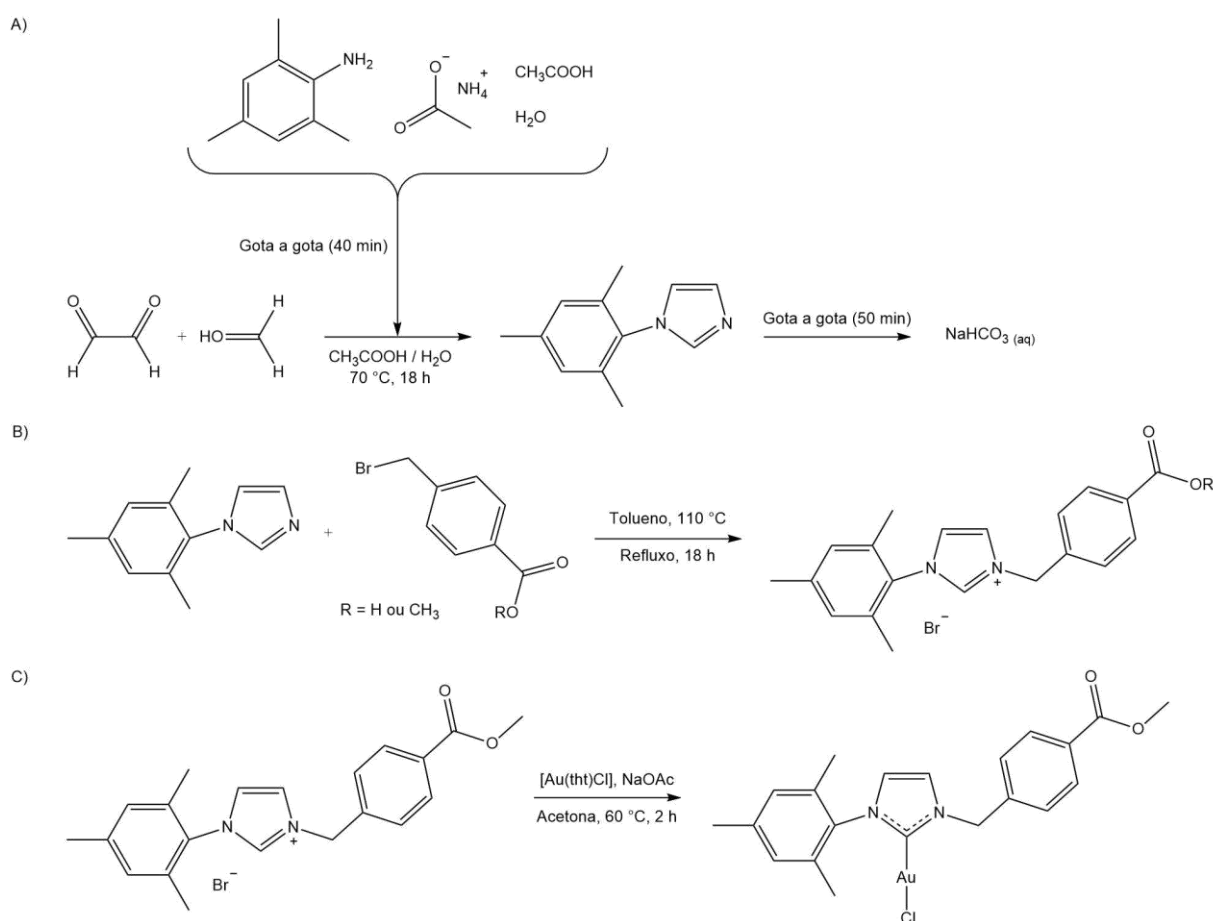


Figura 2 – A) Síntese do 1-(2,4,6-trimetilfenil)-1H-imidazol. Fonte: Adaptado de Occhipinti *et al.* (2009). B) Síntese do brometo de 1-(4-carboxibenzil)-3-(2,4,6-trimetilfenil)imidazólio e do brometo de 1-(4-(metóxicarbonil)benzil)-3-(2,4,6-

trimetilfenil)imidazólio. Fonte: Adaptado de Occhipinti *et al.* (2009). C) Síntese do cloro(1-(4-(metóxicarbonil)benzil)-3-(2,4,6-trimetilfenil)-2H-imidazol-2-ilideno)ouro(I). Fonte: Adaptado de Scattolin *et al.* (2020).

A síntese do brometo de 1-(4-carboxibenzil)-3-(2,6-diisopropilfenil)imidazólio e do brometo de 1-(4-(metóxicarbonil)benzil)-3-(2,6-diisopropilfenil)imidazólio foi executada pela metodologia retratada por Occhipinti *et al.* (2009). A Figura 3.B apresenta a segunda etapa da síntese dos ligantes supracitados⁵.

De acordo com a Figura 3.A, a primeira etapa consistiu na formação do 1-(2,6-diisopropilfenil)-1H-imidazol⁷. Este foi preparado com base na metodologia desenvolvida por Zuo *et al.* (2022).

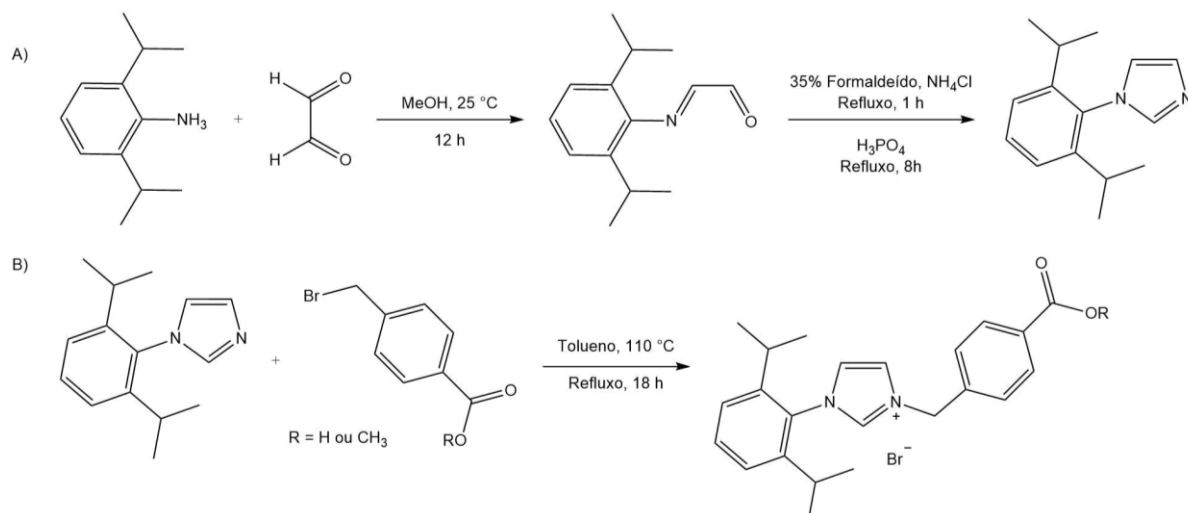


Figura 3 – A) Síntese do 1-(2,6-diisopropilfenil)-1H-imidazol. Fonte: Adaptado de Zuo *et al.* (2022). B) Síntese do brometo de 1-(4-carboxibenzil)-3-(2,6-diisopropilfenil)imidazólio e do brometo de 1-(4-(metóxicarbonil)benzil)-3-(2,6-diisopropilfenil)imidazólio. Fonte: Adaptado de Occhipinti *et al.* (2009).

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

A Figura 4 apresenta o espectro de RMN de ¹H do ligante brometo de 1-(4-carboxibenzil)-3-(2,6-diisopropilfenil)imidazólio em DMSO-d₆. A Figura 5 mostra o espectro de RMN de ¹H do ligante brometo de 1-(4-(metóxicarbonil)benzil)-3-(2,6-diisopropilfenil)imidazólio em acetona-d₆.

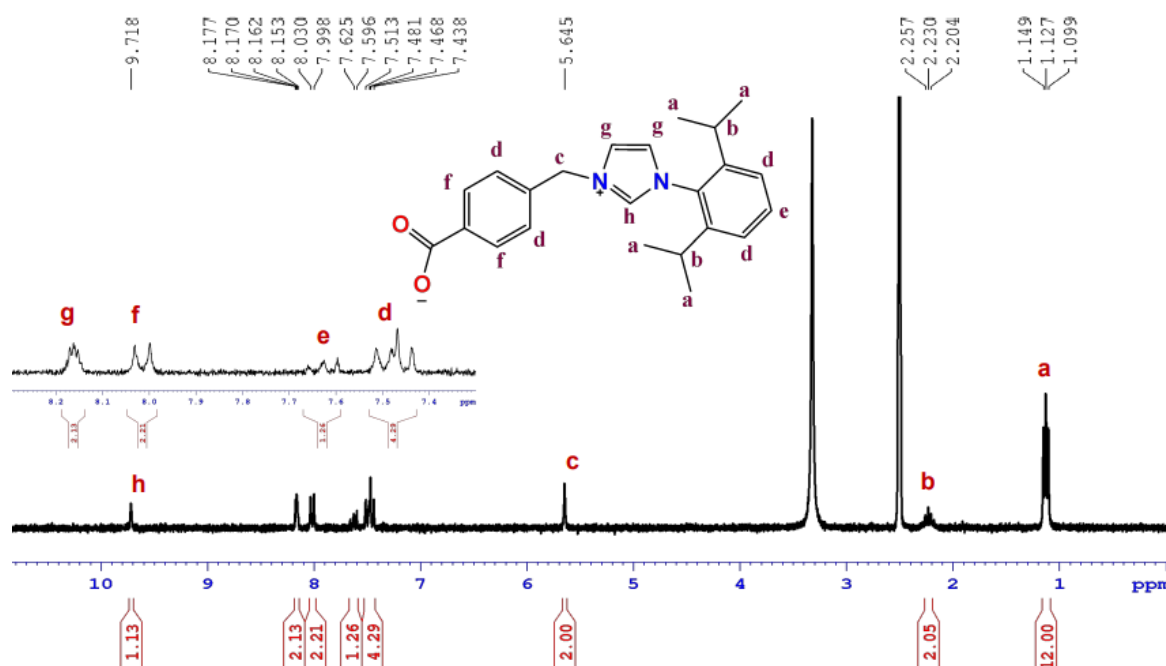


Figura 4 – Espectro de RMN de ¹H do brometo de 1-(4-carboxibenzil)-3-(2,6-diisopropilfenil)imidazólio em DMSO-d₆ (250 MHz).

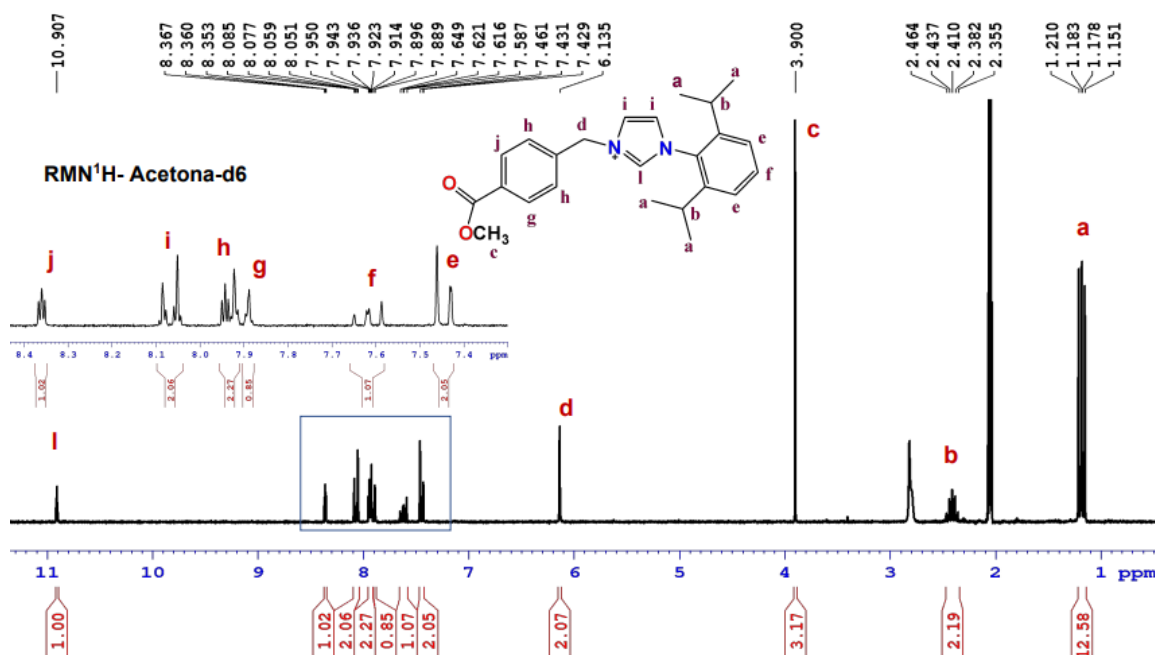


Figura 5 – Espectro de RMN de ¹H do brometo de 1-(4-(metóxicarbonyl)benzil)-3-(2,6-diisopropilfenil)imidazólio em acetona-d₆ (250 MHz).

A Figura 6 apresenta o espectro de RMN de ¹H do ligante brometo de 1-(4-carboxibenzil)-3-(2,4,6-trimetilfenil)imidazólio em DMSO-d₆. A Figura 7 mostra o espectro de RMN de ¹H do complexo cloro(1-(4-(metóxicarbonyl)benzil)-3-(2,4,6-trimetilfenil)-2H-imidazol-2-ilideno)ouro(I) em acetona-d₆.

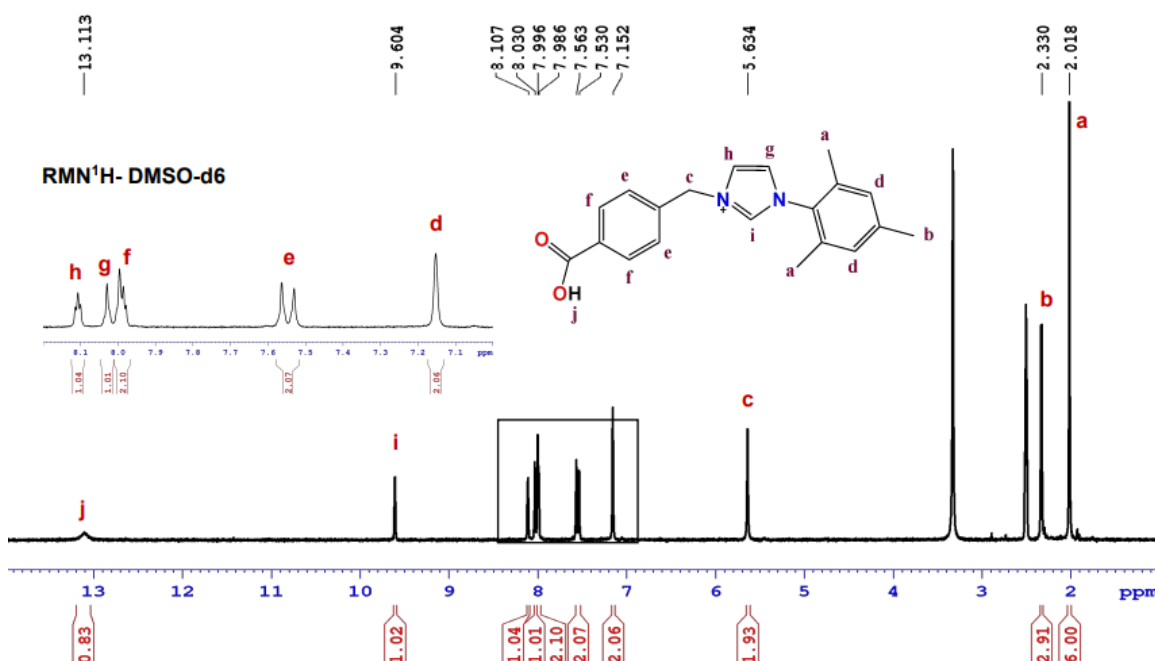


Figura 6 – Espectro de RMN de ¹H do brometo de 1-(4-carboxibenzil)-3-(2,4,6-trimetilfenil)imidazólio em DMSO-d₆ (250 MHz).

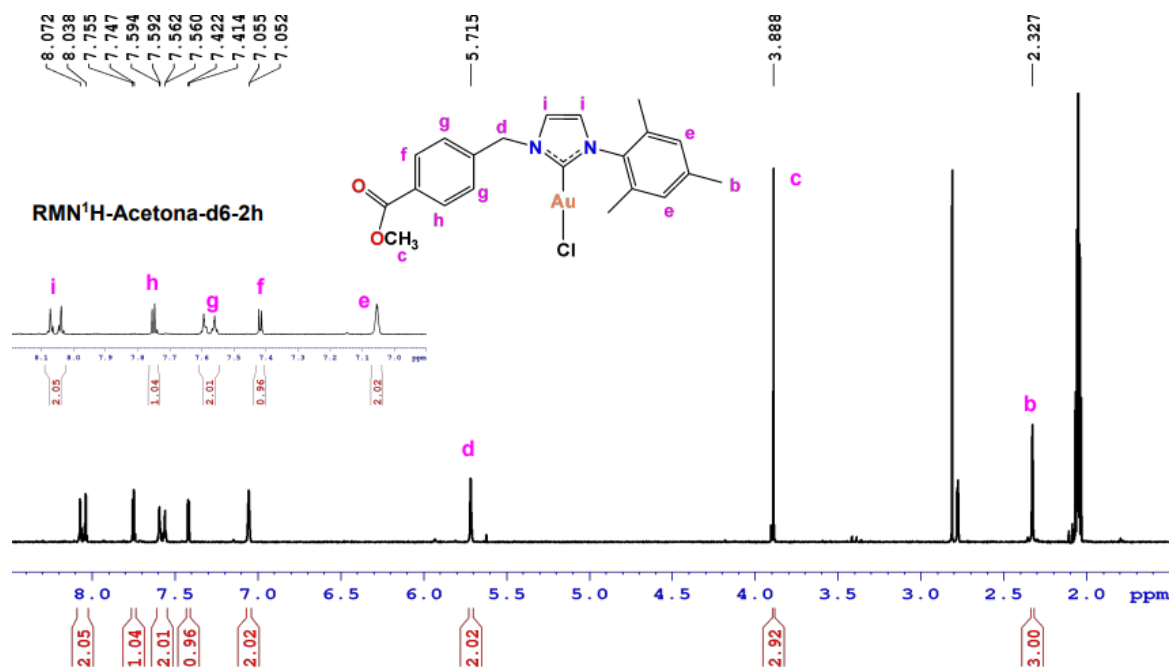


Figura 7 – Espectro de RMN de ¹H do complexo cloro(1-(4-(metóxicarbonil)benzil)-3-(2,4,6-trimetilfenil)-2H-imidazol-2-ilideno)ouro(I) em acetona-d₆ (250 MHz).

CONCLUSÕES:

A partir dos espectros de RMN de ¹H dos três ligantes de NHC.HBr e do complexo de [Au(IMes)(4-(metóxicarbonil)benzil)Cl], foi possível compreender que as sínteses foram bem-sucedidas. Para o caso dos ligantes que não obtiveram resultados positivos nas metodologias de síntese de complexos de Au(I), ou seja, na última etapa prevista, novas tentativas poderão ser realizadas por outros procedimentos da literatura. A caracterização estrutural e o estudo da atividade antileishmania *in vitro* ainda estão sendo finalizadas.

BIBLIOGRAFIA:

1. WHO. Leishmaniasis. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis> (2019).
2. JUDICE, W. A. S. *et al.* **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, 46, 116365 (2021).
3. SAJID, M. *et al.* **Molecular And Biochemical Parasitology**, 120, 1, 1-21 (2002).
4. HOPKINSON, M. N. *et al.* **Nature**, 510, 7506, 485-496 (2014).
5. OCCHIPINTI, G. *et al.* **Tetrahedron**, 65, 34, 7186-7194 (2009).
6. SCATTOLIN, T. *et al.* **Dalton Transactions**, 49, 28, 9694-9700 (2020).
7. ZUO, B. *et al.* **Asian Journal Of Organic Chemistry**, 11, 5, 1-5 (2022).