

## NOVOS COMPLEXOS BIOINSPIRADOS DE FERRO (III) E GÁLIO (III) CONTENDO UM LIGANTE TIAZOLIDÍNICO<sup>1</sup>

Mylene Gonzaga Alves<sup>2</sup>, Fernando Roberto Xavier<sup>3</sup>, Lucas Göbel<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Vinculado ao projeto “Atividade biocida e antitumoral de compostos de coordenação contendo grupamentos indólicos”

<sup>2</sup> Acadêmica do Curso de Licenciatura em Química – CCT – Bolsista PROBIC/UDESC

<sup>3</sup> Orientador, Departamento de Química – CCT – fernando.xavier@udesc.br

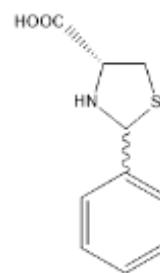
<sup>4</sup> Mestrando no Programa de Pós-Graduação em Química – CCT

Uma das principais causas de morte no mundo é o câncer. No ano de 2020, a doença levou ao falecimento cerca de 10 milhões de pessoas. As causas do desenvolvimento da doença, além da genética, é influenciada pelos comportamentos alimentares e comportamentais do indivíduo.<sup>1</sup> A *cis*-diaminodicloroplatina(II), também conhecida por cisplatina é um metalofármaco empregado no tratamento de tumores e essa atividade antineoplásica foi descoberta por Barnett Rosenberg no final dos anos 60. A cisplatina age diretamente ao DNA, clivando-o bloqueando a replicação dos genes carcinogênicos.<sup>2</sup>

Apesar dos grandes feitos deste metalofármaco, os efeitos colaterais causados ao paciente são muito debilitantes. O tratamento do câncer pela cisplatina pode causar graves efeitos como nefrotoxicidade, ototoxicidade, neurotoxicidade. Devido essas adversidades existem diversos estudos com metais de transição com o intuito de promover a clivagem ao ácido desoxirribonucleico.<sup>3</sup>

O presente trabalho traz a proposta de dois complexos, cujo centros metálicos são respectivamente  $\text{Fe}^{3+}$  e  $\text{Ga}^{3+}$ , os quais se coordenarão ao ligante tiazolidínico denominado ácido (*R*)-2-feniltiazolidínico, figura 1. A tiazolidina é uma cadeia carbônica heterocíclica a qual possui átomos de enxofre e nitrogênio no anel de 5 membros, as posições dos átomos S e N são 1 e 3 respectivamente. As tiazolidinas e seus derivados são largamente encontrados em ativos naturais e sintéticos. Também são utilizados em medicamentos por possuir propriedades anti-HIV, anti-câncer, anti-inflamatória e bacteriana, entre muitos outros.<sup>4</sup>

Estudos apontam que a homeostase do ferro em células cancerígenas podem ser perturbadas por compostos de gálio levando a morte destas, estes compostos também conseguem inibir a replicação dessas células defeituosas. O ferro participa de processos biológicos como a síntese do DNA e participa também do crescimento e proliferação de células. Este metal é largamente estudado em



**Figura 1.** Ácido (*R*)-2-feniltiazolidínico

<sup>1</sup> BRASIL. Instituto Nacional do Câncer. O que causa câncer? Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/causas-e-prevencao/o-que-causa-cancer>>

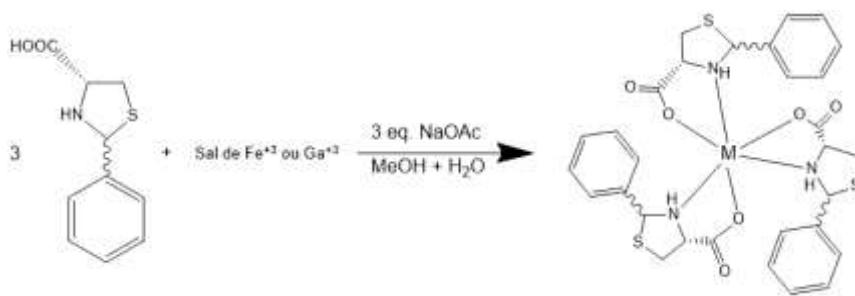
<sup>2</sup>L.A.B Peres, et. al. **J Bras Nefrol.** 35, (2013) 332-340

<sup>3</sup> DENORA, N. et al. **Journal of Coordination Chemistry. Rev.** 341. 1. 2017.

<sup>4</sup> CHEN, K. et al. **Medicinal Chemistry Research** (2021) 30:519–534

relação às danificações causadas ao DNA e por esse motivo é utilizado na síntese de componentes anti-câncer.<sup>5</sup>

Tendo em vista essas informações, o ligante foi obtido através da reação descrita por Liu e colaboradores, onde 1 mol de cloridrato de *L*-cisteína reage com 1 mol de benzaldeído em etanol e água. Essa reação forma a molécula indicada na figura 2. Após a obtenção do ligante, foi possível sintetizar dois complexos o  $[FeL_3]$  e o  $[GaL_3]$ . Para obtê-los foram diluídos os sais dos respectivos metais em água, e o ligante, obtido pela síntese anterior, diluído em água e metanol na proporção 1:1 juntamente com o acetato de sódio, a dissolução do ligante foi promovida por um aquecimento brando do sistema. Com ambas as soluções prontas, o ligante foi gotejado lentamente sobre a solução do sal de ambos os metais, formando um precipitado. Este foi resfriado e filtrado a vácuo e lavado com água, metanol e éter gelados. Rendimentos?



**Figura 2.** Esquema de síntese dos complexos citados.

Os complexos obtidos foram caracterizados por condutividade molar, espectroscopia na região do infravermelho (FTIR) e espectroscopia eletrônica (UV-Vis) no Laboratório de Análises Instrumentais da UDESC – CCT. A condutividade molar foi medida em DMF (dimetilformamida) apresentando um resultado de  $\Lambda_M = 8,23 \mu S \text{ cm}^{-1}$  para o complexo de  $Fe^{3+}$ , em contrapartida, o complexo de  $Ga^{3+}$  não solubilizou no solvente orgânico dificultando a aferição desse parâmetro. De acordo com a literatura, o valor residual encontrado para o complexo de ferro é um indicativo que o complexo é eletricamente neutro.<sup>6</sup>

Ao serem analisados por espectroscopia na região do infravermelho, tanto o ligante quanto os complexos de Ferro e Gálio apresentaram características semelhantes entre si. Com esta técnica analítica, foi possível identificar os principais grupos funcionais e tipos de ligações existentes na molécula do ligante, bem como nos complexos sintetizados.

Para o ligante, foi observado uma banda entre 2963 e 2849  $\text{cm}^{-1}$  referente ao estiramento da ligação C-H alifática, enquanto entre 2827 e 2028  $\text{cm}^{-1}$  tem-se uma banda alargada típica de sais de amônio ( $NH_2^+$ ), confirmando que o ligante está em sua forma zwitteriônica. Tal fato pode ser confirmado também pela ausência da absorção do grupamento OH da função ácido carboxílico. Em 1573 e 1426  $\text{cm}^{-1}$  pode-se observar as absorções relativas aos modos simétrico e antissimétrico do grupo carboxilato, respectivamente. Na região de mais baixa frequência, duas absorções intensas em 763 e 695  $\text{cm}^{-1}$  são atribuídas a deformação angular fora do plano ( $\delta$ ) para a ligação C-H e C=C do anel aromático, confirmando a presença do grupo fenil na molécula.

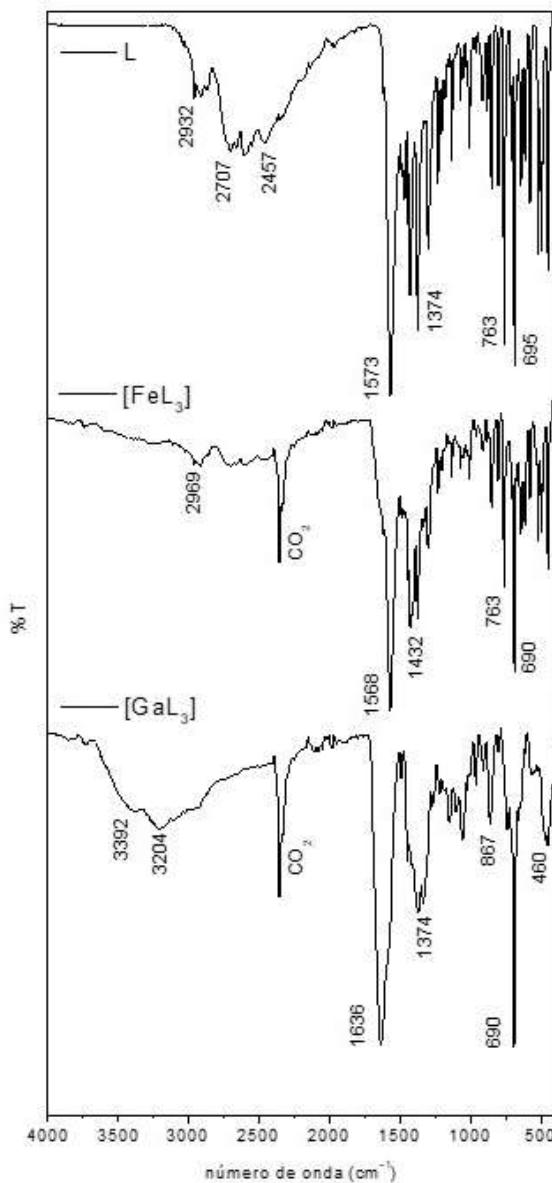
<sup>5</sup> Chitambar CR, Antholine WE. **Antioxid Redox Signal.** 2013 Mar 10;18(8):956-72.

Hai-Rong Zhang, et. al. **Chem. Pharm. Bull.** 64, 1208–1217 (2016)

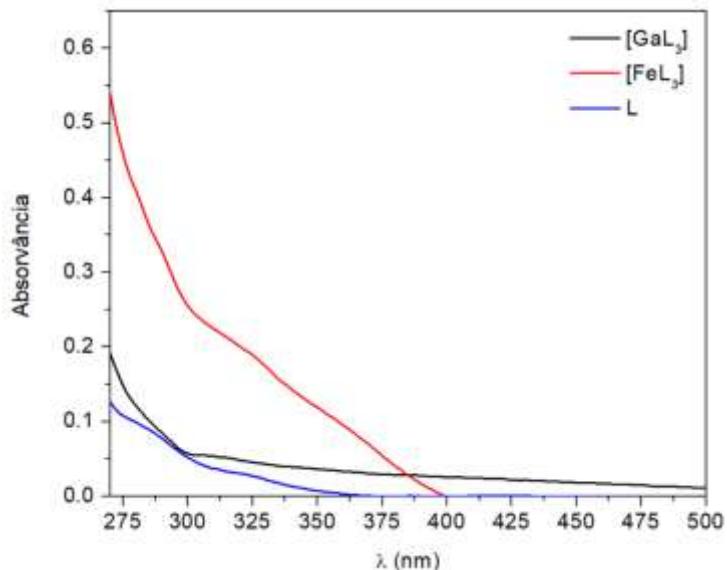
<sup>6</sup> Geary, W. J. **Coord. Chem. Rev.** 1971, 7, 81

Considerando os espectros de infravermelho de ambos os complexos, nota-se uma semelhança entre eles e ainda quando comparado com o ligante tiazolidínico. Este é um indicativo que o ligante está presente na formulação dos complexos. A ausência da banda alargada na região acima de  $2000\text{ cm}^{-1}$ , indica que as aminas não estão mais protonada (agora coordenadas ao centro metálico). Os modos vibracionais simétricos ( $1568$  e  $1636\text{ cm}^{-1}$ ) e antissimétricos ( $1432$  e  $1374\text{ cm}^{-1}$ ) do grupo carboxilato ( $\text{COO}^-$ ) presentes no complexo de Fe e Ga, respectivamente, também apontam para a forma desprotonada de ligação. Por fim as absorções finas em  $690\text{ cm}^{-1}$  relativas ao dobramento fora do plano do grupo fenil comprovam a presença desde tanto no ligante quanto nos complexos.

A análise de espectroscopia eletrônica UV-Vis foi realizada para o ligante e ambos os complexos tendo DMSO como solvente. Todos os compostos absorveram radiação na região do UV, mas não no visível como já esperado. O ligante apresentou bandas pouco definidas em aproximadamente  $317$  e  $280\text{ nm}$ . Com um perfil semelhante, os complexos de ferro(III) e gálio(III) também apresentaram bandas de absorção entre  $260$  e  $400\text{ nm}$  indicando que o ligante está presente na composição química dos complexos. Estudos mais aprofundados deverão ser realizados para uma atribuição correta destas referidas transições eletrônicas.



**Figura 3.** Espectros de infravermelho (ATR) para o ligante e complexos de Ga(III) e Fe(III).



**Figura 4.** Espectroscopia eletrônica UV-Vis para o ligante e para os complexos de ferro(III) e Gálio(III) em DMSO. Para todos os compostos estudados a concentração utilizada foi  $1.0 \times 10^{-4}$  mol L<sup>-1</sup>.

**Palavras-chave:** Ferro(III),Gálio(III), Tiazolidina.