

NOVOS COMPLEXOS BIOINSPIRADOS DE FERRO (III) E GÁLIO (III) CONTENDO UM LIGANTE TIAZOLIDÍNICO¹

Mylene Gonzaga Alves², Fernando Roberto Xavier³, Lucas Göbel⁴

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

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

³ Orientador, Departamento de Química – CCT – fernando.xavier@udesc.br

⁴ 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.¹ 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.²

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.³

O presente trabalho traz a proposta de dois complexos, cujo centros metálicos são respectivamente Fe^{3+} e 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.⁴

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

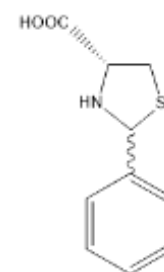


Figura 1. Ácido (*r*)-2-feniltiazolidínico

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

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

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

⁴ 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.⁵

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 $[\text{FeL}_3]$ e o $[\text{GaL}_3]$. 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?

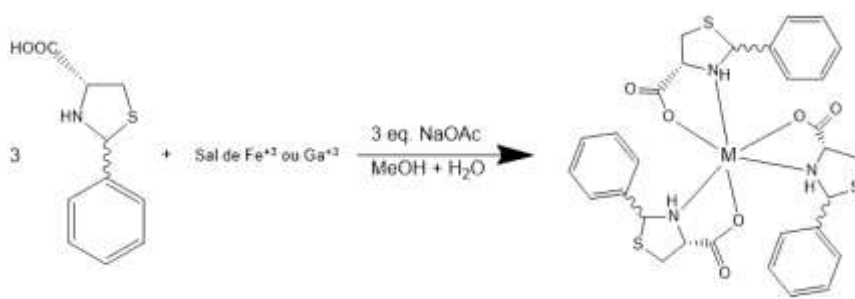


Figura 2. Esquema de síntese dos complexos citados.

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 $\Lambda_M = 8,23 \mu\text{S cm}^{-1}$ 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.⁶

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 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação C-H alifática, enquanto entre 2827 e 2028 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 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 cm^{-1} são atribuídas a deformação angular fora do plano (δ) para a ligação C-H e C=C do anel aromático, confirmando a presença do grupo fenil na molécula.

⁵ 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)

⁶ 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 cm^{-1} , indica que as aminas não estão mais protonada (agora coordenadas ao centro metálico). Os modos vibracionais simétricos (1568 e 1636 cm^{-1}) e antissimétricos (1432 e 1374 cm^{-1}) do grupo carboxilato (COO^-) presentes no complexo de Fe e Ga, respectivamente, também apontam para a forma desprotonada de ligação. Por fim as absorções finas em 690 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 nm . Com um perfil semelhante, os complexos de ferro(III) e gálio(III) também apresentaram bandas de absorção entre 260 e 400 nm indicando que o ligantes está presente na composição química dos complexos. Estudos mais aprofundados deverão ser realizados para uma atribuição correta destas referidas transições eletrônicas.

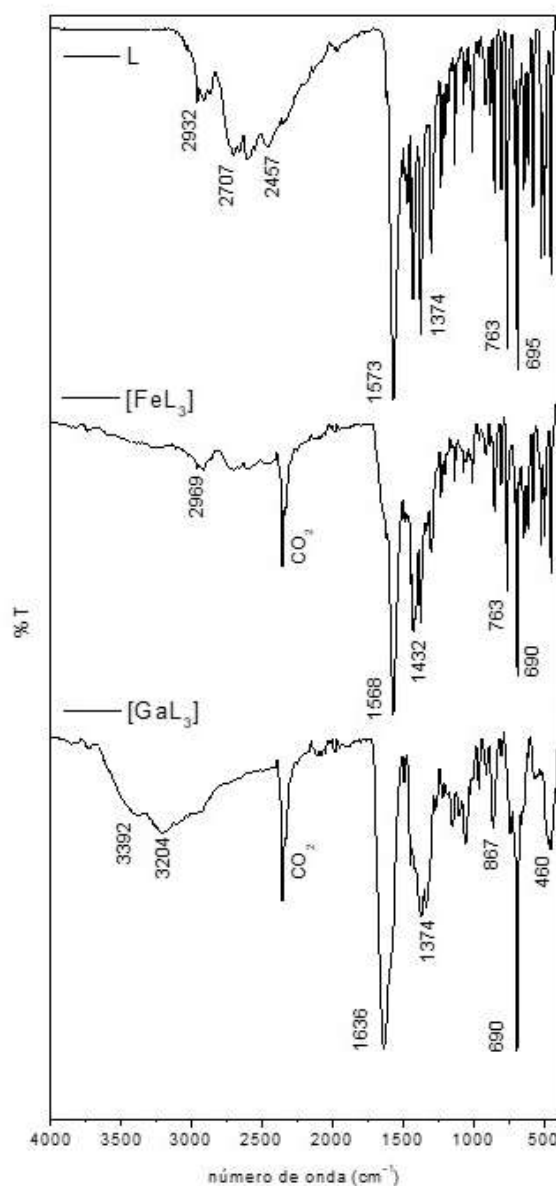


Figura 3. Espectros de infravermelho (ATR) para o ligante e complexos de Ga(III) e Fe(III).

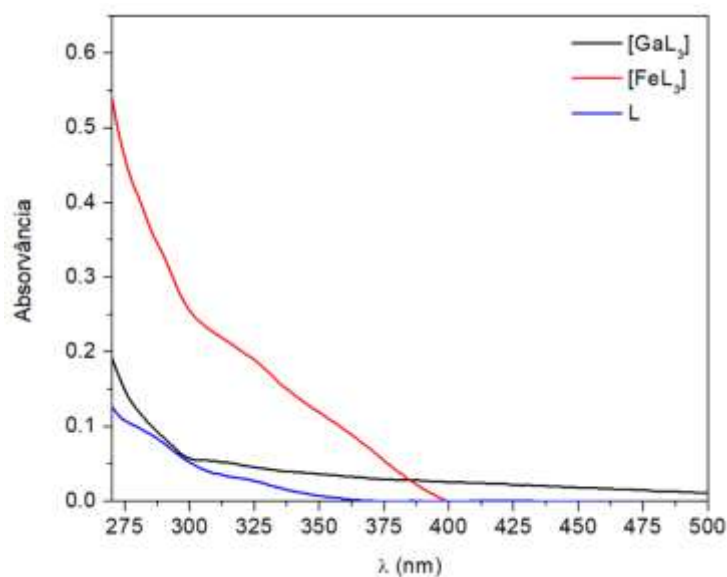


Figura 4. Espectroscopia eletrônica UV-Vis para o ligante e para os complexos de ferro(III) e Gálio(III) em DMSO. Para todos os compostos estudados a concentração utilizada foi $1.0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$.

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