

COMPLEXO DE PALÁDIO CONTENDO SELÊNIO COMO POTENCIAL AGENTE ANTITUMORAL

Stefany Milani, Edinara Luiz, Fernando Roberto Xavier

INTRODUÇÃO

O câncer é a segunda principal causa de morte no mundo^[1] e, apesar dos avanços nas terapias existentes, ainda representa um grande desafio devido à elevada toxicidade e baixa seletividade dos tratamentos convencionais^[2]. Para tanto, complexos metálicos que interagem com o DNA têm se mostrado alternativas promissoras^{[3][4]}. Nesse cenário, a combinação entre metais de transição e ligantes multidentados surge como uma estratégia para criar compostos mais seletivos e eficientes. Diante disso, o objetivo do presente trabalho é preparar e caracterizar um composto bioinspirado de paládio com ligante bidentado contendo oxigênio e selênio.

DESENVOLVIMENTO

O ligante HL^{01} foi preparado conforme descrição da literatura^[5]. Inicialmente, 2,4 mmol de KI e 100 mL de CH_3CN destilada e seca foram adicionados a um balão de fundo redondo de 250 mL e agitou-se até a dissolução completa do sólido. Em seguida, foram adicionados 2,5 mmol de difenildiseleneto e 5 mmol de 2-naftol. Os eletrodos de platina foram conectados e ligou-se a fonte em corrente contínua de 20 mA, mantendo a reação por 8 h. A reação foi extraída com tiosulfato de sódio (15%) e acetato de etila (3×20 mL) e lavada com solução salina (2×20 mL). Ao final, a solução foi seca com MgSO_4 anidro e filtrada e o solvente foi seco sob pressão reduzida. O produto foi purificado por coluna cromatográfica (Hexano/Acetato 97,5:2,5).

Com o ligante devidamente caracterizado por RMN, FTIR e UV-Vis, partiu-se para síntese do complexo. Em um balão de fundo redondo, adicionou-se 0,86 mmol de PdCl_2 em 100 mL de CH_3CN . O sistema foi mantido em aquecimento (98°C) sob refluxo por 5 h. Em um segundo balão de fundo redondo, 1,78 mmol do ligante ($298,22 \text{ g mol}^{-1}$) e 0,86 mmol de K_2CO_3 foram dissolvidos em 20 mL de CH_3CN destilada. Lentamente, adicionou-se a solução de PdCl_2 à solução com o ligante e manteve-se em refluxo de um dia para o outro sob aquecimento (90°C). Após, a solução foi deixada na bancada para cristalização, o que produziu um pó marrom, o qual foi lavado com água e éter gelados. Rendimento: 60% (0,52 mmol, 702,86 g mol^{-1}).

RESULTADOS

A caracterização do ligante por meio de ^1H RMN foi consonante com os resultados obtidos na literatura^[5]. As análises de ^1H , ^{13}C e ^{77}Se do complexo apresentaram novos sinais em comparação às análises do ligante de partida. Na Figura 1, observa-se os espectros de ^{77}Se do ligante e do complexo. No espectro do complexo, há dois sinais em região mais desblindada (380,02 ppm e 372,68 ppm) quando comparada ao sinal do espectro do ligante em 150,71 ppm. Esse efeito pode ser causado pela diminuição da densidade eletrônica sobre o átomo de selênio em razão do alto caráter covalente da ligação formada entre Se-Pd pela coordenação dos ligantes ao centro metálico.

O ligante também foi analisado por meio de FTIR, com o espectro e principais sinais apresentados na Figura 2, assim como do complexo. É possível observar diversos sinais em comum, como estiramentos das ligações C=C dos anéis aromáticos (1442 cm^{-1} no ligante e 1459 cm^{-1} no complexo), C-Ofenol (1247 cm^{-1} no ligante e 1243 cm^{-1} no complexo) e

dobramentos C-Haromático (821 e 725 cm^{-1} no ligante e 812 e 745 cm^{-1} no complexo). Há uma banda alargada na região de 3366 cm^{-1} , provavelmente por conta de água ou solventes na amostra.

Realizou-se a análise de UV-Vis em DMSO, apresentando uma banda em 339 nm ($\epsilon = 4692 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) e uma banda parcial na região de maior energia, características de transferências de carga internas do ligante do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$ dos anéis aromáticos. Já o complexo apresentou uma banda na região de 493 nm atribuída a transferência de carga metal-ligante^[6] ($\epsilon = 710 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) e uma banda (ombro) em 339 nm ($\epsilon = 6658 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) parcialmente encoberta pelas bandas de transferência de carga interna do ligante.

A análise de condutividade molar foi realizada, inicialmente, em metanol a 1×10^{-3} mol L⁻¹, apresentando um valor de 84 $\mu\text{S cm}^{-1}$. Para comparação, realizou-se a análise novamente, em diclorometano. Nessa segunda medição, o valor apresentado foi de 0,54 $\mu\text{S cm}^{-1}$. O valor próximo a zero em diclorometano, solvente não coordenante, indica que o composto é neutro^[7]. Já o valor encontrado no primeiro solvente sugere que o metanol se coordena ao metal, influenciando o resultado na medição da condutividade molar.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante das análises de RMN, FTIR, UV-Vis e condutividade molar, pode-se inferir a coordenação de duas unidades do ligante bidentado contendo oxigênio e selênio ao centro metálico de paládio, formando um complexo metálico inédito.

Estudos futuros serão realizados para avaliar a interação do composto com DNA por técnica espectrofotométrica, modelagem molecular das estruturas do complexo (DFT) e da interação complexo-DNA (molecular docking).

Palavras-chave: Complexo de paládio; Agentes antitumorais; Ligante bidentado.

ILUSTRAÇÕES

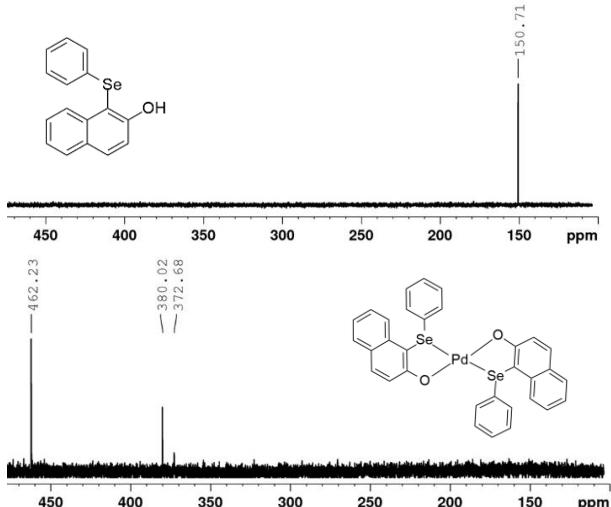


Figura 1: Espectros de ^{77}Se RMN do ligante e complexo.

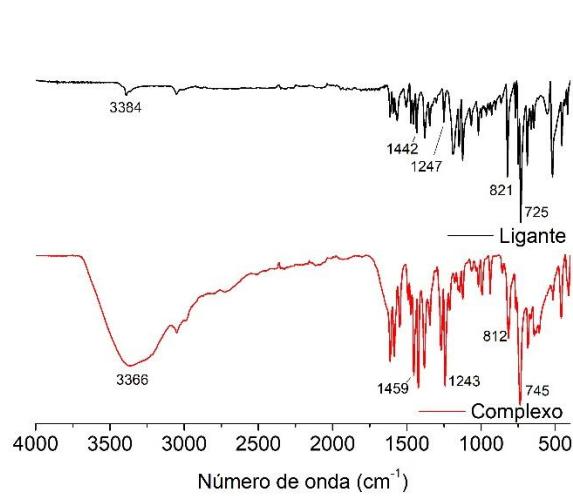


Figura 2: Espectros na região do Infravermelho do ligante e do complexo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Nagai, H.; Kim, Y. H. Cancer Prevention from the Perspective of Global Cancer Burden Patterns. *J. Thorac. Dis.* 2017, 9 (3), 448–451. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.02.75>.
- [2] Xu, L.; Gordon, R.; Farmer, R.; Pattanayak, A.; Binkowski, A.; Huang, X.; Avram, M.; Krishna, S.; Voll, E.; Pavese, J.; Chavez, J.; Bruce, J.; Mazar, A.; Nibbs, A.; Anderson, W.; Li, L.; Jovanovic, B.; Pruell, S.; Valsecchi, M.; Francia, G.; Betori, R.; Scheidt, K.; Bergan, R. Precision Therapeutic Targeting of Human Cancer Cell Motility. *Nat. Commun.* 2018, 9 (1), 2454. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-04465-5>.
- [3] Anjomshoa, M.; Amirheidari, B. Nuclease-like Metalloscissors: Biomimetic Candidates for Cancer and Bacterial and Viral Infections Therapy. *Coord. Chem. Rev.* 2022, 458, 214417. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2022.214417>
- [4] Yu, Z.; Cowan, J. A. Metal Complexes Promoting Catalytic Cleavage of Nucleic Acids-Biochemical Tools and Therapeutics. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2018, 43, 37–42. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2017.10.029>.
- [5] Meirinho, A. G.; Pereira, V. F.; Martins, G. M.; Saba, S.; Rafique, J.; Braga, A. L.; Mendes, S. R. Electrochemical Oxidative C(Sp₂)–H Bond Selenylation of Activated Arenes. *Eur. J. Org. Chem.* 2019, 2019 (38), 6465–6469. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201900992>.
- [6] Jia, W.-G.; Gao, L.-L.; Wang, Z.-B.; Sun, L.-Y.; Han, Y.-F. Synthesis, Characterization, and Catalytic Activities of Palladium Complexes with Phenylene-Bridged Bis(Thione) Ligands. *Organometallics* 2019, 38 (9), 1946–1954. <https://doi.org/10.1021/acs.organomet.9b00051>.
- [7] Geary, W. J. The Use of Conductivity Measurements in Organic Solvents for the Characterisation of Coordination Compounds. *Coord. Chem. Rev.* 1971, 7 (1), 81–122. [https://doi.org/10.1016/S0010-8545\(00\)80009-0](https://doi.org/10.1016/S0010-8545(00)80009-0)

DADOS CADASTRAIS

BOLSISTA: Stefany Milani

MODALIDADE DE BOLSA: PIBIC/CNPq (IC)

VIGÊNCIA: 01/09/2024 a 31/08/2025 – Total: 12 meses

ORIENTADOR(A): Fernando Roberto Xavier

CENTRO DE ENSINO: CCT

DEPARTAMENTO: Departamento de Química

ÁREAS DE CONHECIMENTO: Ciências Exatas e da Terra / Química

TÍTULO DO PROJETO DE PESQUISA: Atividade biocida e antitumoral de compostos de coordenação contendo grupamentos indólicos Parte II

Nº PROTOCOLO DO PROJETO DE PESQUISA: NPP3218-2023