

SÍNTESE DE COMPLEXOS DE COBRE(II) E DE ZINCO(II) A PARTIR DA 2-HIDRÓXIBENZALDEÍDO-GUANILHIDRAZONA.

João Antônio Viana Neto ¹

Joao Antonio Viana Neto ²

Lucas Ribeiro Lopes Leites ³

Jeff Oliveira Soares ⁴

Claudio Martin Pereira de Pereira ⁵

Tales Leandro Costa Martins ⁶

Resumo:

Nos últimos anos os complexos metálicos estão ganhando uma maior visibilidade na área da química medicinal. Em vista disso, os complexos com cisplatina são medicamentos anticancerígenos mais utilizado para o tratamento de tumores, entretanto possui indisponibilidade via oral e uma série de efeitos colaterais. Consequentemente, estimula-se as buscas a novos complexos antitumorais com propriedades farmacológicas melhoradas. As guanilhidrazonas por possuírem estruturas análogas a cisplatina e atividades biológicas, tomam o foco desta pesquisa com a síntese de complexos de cobre(II) e de zinco(II) a partir da 2-hidróxibenzaldeído-guanilhidrazonas(GH) na sua forma básica e tautomérica. Com base nisso, para obter melhores resultados os complexos metálicos foram submetidos a investigação via TGA e ponto de fusão, também comparou-se os rendimentos dos complexos formados com a GH básica e a em formato tautomérico. Em seguida, obteve-se dois complexos metálicos integrando guanilhidrazonas e metais como Cu e Zn, com possíveis atividades biológicas, logo promissores candidatos a metalofármacos ao agregarmos guanilhidrazonas e metais com reconhecidas atividades biológicas.

Palavras-chave: complexos metálicos, guanilhidrazonas, atividades biológicas

Modalidade de Participação: Iniciação Científica

SÍNTESE DE COMPLEXOS DE COBRE(II) E DE ZINCO(II) A PARTIR DA 2-HIDRÓXIBENZALDEÍDO-GUANILHIDRAZONA.

¹ Aluno de graduação. joaoantoniov99@gmail.com. Autor principal

² Aluno de graduação. joaoantoniov99@gmail.com. Apresentador

³ Aluno de graduação. lucaslopeslvt@gmail.com. Co-autor

⁴ Aluno da graduação. jeffsoares27@gmail.com. Co-autor

⁵ ufpe. claudiochemistry@gmail.com. Co-autor

⁶ Docente. talesmartins@unipampa.edu.br. Orientador

SÍNTESE DE COMPLEXOS DE COBRE(II) E DE ZINCO(II) A PARTIR DA 2-HIDRÓXIBENZALDEÍDO-GUANILHIDRAZONA.

1 INTRODUÇÃO

Nos últimos anos os complexos metálicos estão sendo muito utilizados na química medicinal, logo ganhando uma maior visibilidade, particularmente nos diagnósticos e no tratamento de várias doenças, uma vez que possuem entre outras atividades biológicas, propriedades antitumorais.

Pesquisas sobre compostos antitumorais foram realizadas sintetizando e caracterizando novos complexos metálicos cisplatínicos. A cisplatina, cis-diaminadichloroplatina(II); é um dos medicamentos anticâncer que se mostrou eficaz contra vários tipos de tumores cancerígenos, chegando a apresentar 90% de taxa de cura[1], porém possui indisponibilidade via oral e um série de efeitos colaterais. Essas e outras desvantagens estimulam a busca de outros complexos inorgânicos antitumorais com propriedades farmacológicas melhoradas [8].

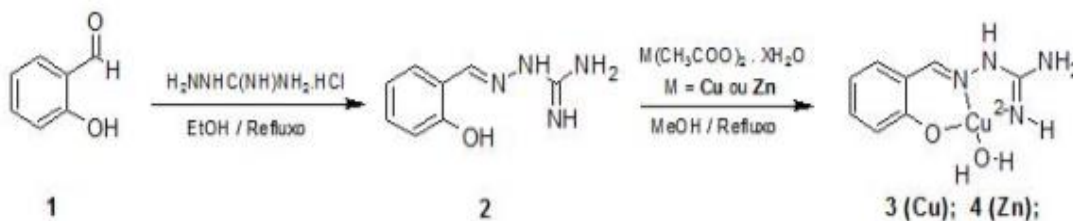
A citotoxicidade da cisplatina tem origem na sua ligação ao DNA bem como nas ligações cruzadas covalentes. A ligação cruzada 1,2-intracadeia (GpG) é o principal aduto. A ligação da cisplatina ao DNA causa uma distorção significativa na estrutura helicoidal e resulta na inibição da replicação de DNA[3,1].

As guanilhidrazonas por possuir estrutura análoga ao composto citado acima são conhecidas por possuírem atividades biológicas e serem utilizados como, por exemplo no fármaco Guanabenz ®, que é anti-hipertensivo [3][1]. Neste trabalho discutimos a síntese de complexos de cobre(II) e de zinco(II) com 2-hidróxibenzaldeído-guanilhidrazonas.

2 METODOLOGIA

Síntese da guanilhidrazona (GH) (2): 5 mmol de 2-hidróxibenzaldeído (1) e 5,2 mmol de cloridrato de aminoguanidina foram dissolvidos em etanol (20mL) juntamente com duas gotas de HCl (Conc.) e submetidos a agitação magnética sob refluxo por ~24h. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada (CCD) em hexano: acetato de etila (10%) para monitoramento do consumo do aldeído. Ao fim desse período o solvente foi rotaevaporado e o sólido resultante (cristais) foi suspenso em acetona. Os cristais remanescentes foram filtrados, lavados com água e levados à estufa para a secagem dos solventes excedentes. Os cristais obtidos apresentaram ponto de fusão na faixa de 219-222 °C e a estrutura foi confirmada por GC/MS. Obteve-se o produto (ligante) (Figura 1) em rendimento de 98%.

Fig.1: Síntese de complexos de cobre(II) (3) e de zinco(II) (4) com guanilhidrazonas (2) derivadas do 2-hidróxibenzaldeído (1).



Fonte: Autores, 2018

Neutralização da guanilhidrazona: (3) O cloridrato de guanilhidrazona (GH.HCl) obtido na primeira etapa reacional foi neutralizado após obtenção e caracterização. Sobre o cloridrato foram adicionados, 20mL de etanol juntamente a 10 mL de hidróxido de amônia (10%) e extraiu-se para a fase orgânica de acetato de etila (3x15mL) (2). Utilizou-se um funil de separação de líquidos para separar as fases. Para a completa retirada da fase aquosa remanescente foi utilizado o sulfato de magnésio anidro (1). Após filtração a fase orgânica (AcEt) foi retirada através do rotaevaporador.

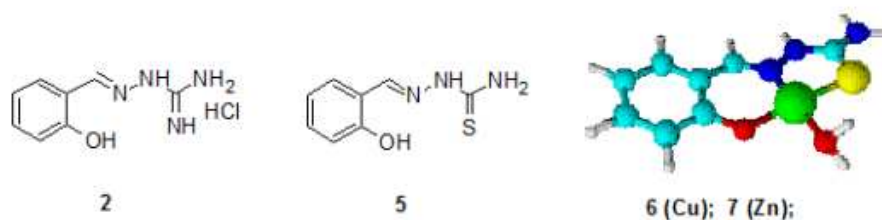
Síntese do complexo de cobre(II) (3): Em balão de uma boca de 50mL, foram adicionados 1 mmol de 2-hidróxibenzaldeído-guanilhidrazona(GH) (2) dissolvido em 15mL de metanol e adicionou-se 1 mmol de acetato de cobre $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$. A reação foi submetida a temperatura de refluxo e agitação magnética por aproximadamente 24h. As reações foram acompanhadas por CCD (1). Após o período houve a formação de novos cristais, os quais foram filtrados, lavados com metanol (5x10mL) para retirar o aldeído remanescente e água deionizada (5x10mL). Os cristais obtidos foram secos em estufa e pesados, obtendo-se um rendimento de 48%; após a neutralização foi repetido o mesmo procedimento e obtido a GH em sua forma tautomérica, obtendo – se assim um rendimento de 73%. **O preparo do complexo de zinco (II)** seguiu os mesmos passos e estequiometrias anteriores, utilizando-se do acetato de zinco $\text{Zn}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ como reagente de partida. O precipitado foi obtido com rendimento de 45%. Os complexos metálicos foram investigados por ponto de fusão e TGA.

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Os cálculos de rendimento, proposta de formação e coordenação dos complexos com guanilhidrazonas são baseados nas referências de Belicchi Ferrari (1999)[2] e de Enyedý (2012)[4] para cobre e zinco, respectivamente. Observa-se a formação ON-Cu formando um anel de 6 membros e a coordenação NS-Cu formando um segundo anel de cinco membros (Figura 2). Nos complexos formados por tiossemicarbazonas (TSC), o ligante possui um grupo funcional adicional, formando-se complexos tridentados do tipo (O,N,S-Metal) [2]. A presença de um grupo OH fenólico em uma posição quelatável, como no 2-hidróxibenzaldeído, proporciona uma coordenação diferente e favorável aos íons metálicos mais “duros” que preferem átomos doadores como oxigênio [4].

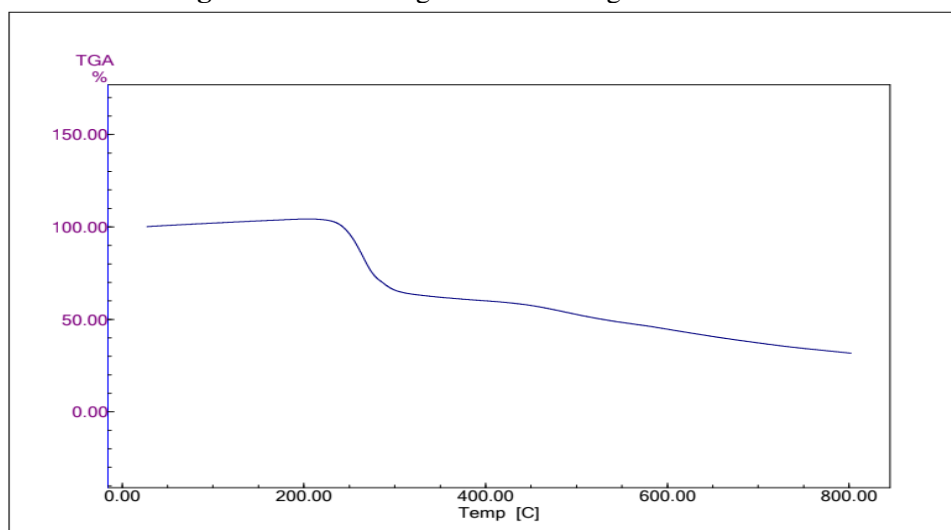
Kurdekar e colaboradores (2011)[6] sintetizaram complexos tridentados análogos às guanilhidrazonas do tipo ONN-metal (Cu e Zn), com a geometria ao redor do metal sendo octaédrica. Os dados publicados revelam a formação de complexos com apenas uma estequiometria metal/ligante de 1:1, o que parece corroborar com os nossos resultados. Iniciou-se a caracterização dos compostos com o ponto de fusão da guanilhidrazona **2**, na faixa de [219-222 °C] e dos acetatos dos metais, $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ [115 °C] e $\text{Zn}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ [237 °C], assim foi possível diferenciar os compostos formados nas reações. O complexo GH:Cu (1:1) (**3**) de coloração verde escuro, p.f.=[227-230 °C]; e o GH:Zn (1:1) (**4**) de coloração branco, p.f.=[285-290 °C] (315 °C decomposição). Investigou-se também reações com as proporções estequiométricas 2:1(GH:M(AcO)₂). Observou-se as mesmas faixas de ponto de fusão para os precipitados obtidos nestas reações, sendo 223-227°C para GH:Cu (2:1) e 282-290 °C (309 °C dec.) para GH:Zn (2:1), sendo assim não houve alteração significativa nos valores, sugerindo ser a formação dos mesmos produtos obtidos.

Fig. 2: Estruturas da guanilhidrazona cloridrato (**2**), Tiossemicarbazona (**5**), ambos derivadas do 2-hidróxibenzaldeído (**1**) e, estrutura dos complexos de Cu (**6**) e Zn (**7**) propostos por Enyedy *et al.* (2012).



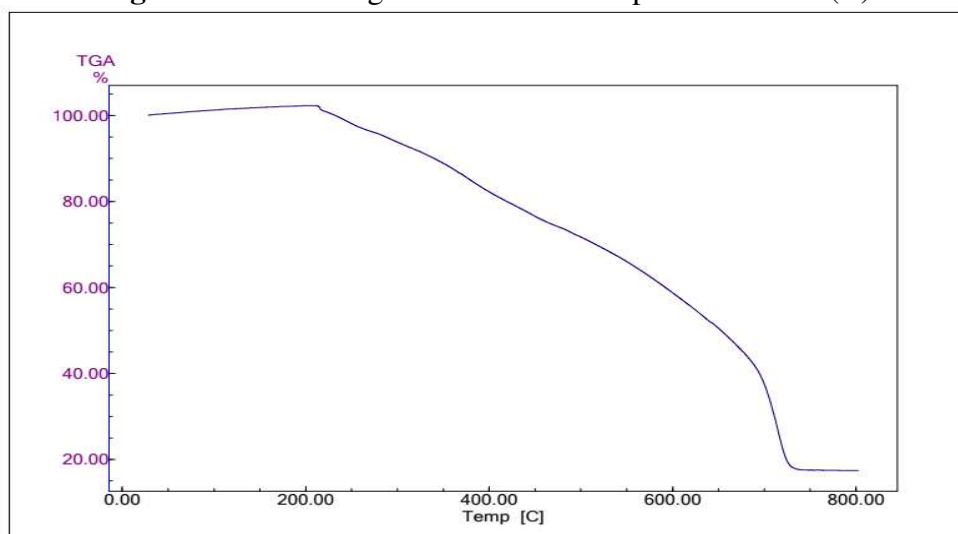
Fonte: Enyedy *et al.*, 2012

Fig 3: Análise termogravimétrica da guanilhidrazona.



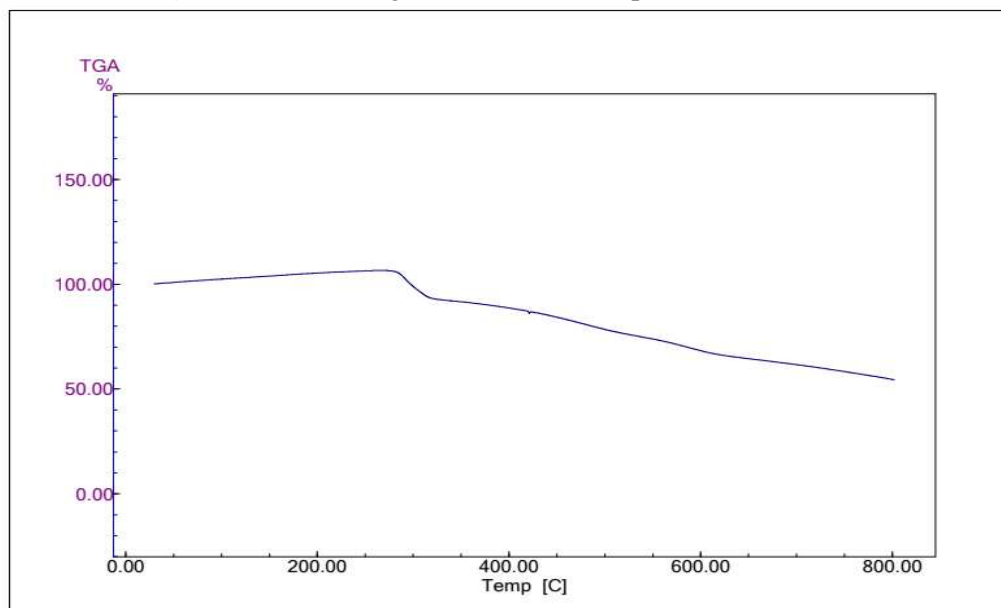
Fonte: Autores, 2018

Fig 4: Análise termogravimétrica do complexo de cobre (II).



Fonte: Autores, 2018

Fig 5: Análise termogravimétrica do complexo de zinco(II)



Fonte: Autores, 2018

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foram sintetizados dois complexos metálicos, agregando guanilhidrazonas e metais como Cu e Zn, com possíveis atividades biológicas. Ao agregarmos guanilhidrazonas e metais com reconhecidas atividades biológicas obteve-se promissores candidatos a metalofármacos. Os rendimentos, para os possíveis complexos formados, GH:Metal (1:1), são ainda considerados baixos. Entretanto o uso de outros sais dos metais poderá vir a melhorar tais rendimentos[3]. Assim sendo possível também observar uma melhora no rendimento utilizando a guanilhidrazona em sua forma tautomérica básica e o controle do pH reacional. A totalcaracterização dos complexos obtidos será estudada por outras técnicas de análises, tais como RMN.

REFERÊNCIAS

- [1] Andreani, A.; et al. Imidazo[2,1-b]thiazoleguanylhyazones as RSK2 inhibitors. Eur. J. Med. Chem., 46, 4311-4323, 2011.
- [2] Belicchi Ferrari, M. et al. Synthesis, structural characterization and biological activity of helicinthiosemicarbazone monohydrate and a copper(II) complex of salicylaldehyde thiosemicarbazone. Inorg. Chim. Acta, 1999, 286(2), 134-141.
- [3] Chourasiya, S.S. et al. OntheAzine-HydrazoneTautomerismofGuanylhyazones: Evidence for thePreferenceTowardstheAzineTautomer. J. Org. Chem. JustAcceptedManuscript, 2016, DOI: 10.1021/acs.joc.6b01258.
- [4] Enyedy, É.A. et al. Complex-FormationAbilityofSalicyl-aldehydeThiosemicarbazonetowardsZnII, CuII, FeII, FeIIIandGaIIIons. Eur. J. Inorg. Chem. 25, 4036-4047, 2012.

- [5] Jamieson ER, Lippard SJ: Structure, recognition, and processing of cisplatin-DNA adducts. *Chem Rev* 1999, 99:2467-2498.
- [6] Kurdekar, G.S.; Puttanagouda, S.M.; Kulkarni, N.V.; Budagumpi, S.; Revankar, V.K.; *Med. Chem. Res.* 20, 421, 2011.
- [7] Lee K-B, Wang D, Lippard SJ, Sharp PA: Transcription-coupled and DNA damage-dependent ubiquitination of RNA polymerase II in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002, 99:4239-4244.
- [8] Zhang, C.X.; Lippard, S.J. New metal complexes as potential therapeutics. *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 2003, 7(4), 481-489.