

Síntese de novos complexos de platina(II) de interesse biológico. Um novo complexo dinuclear de platina(II) com 5-fluorouracil

M. Cavicchioli¹; F. B. Payolla²; A. C. Massabni³

Resumo: Várias estratégias têm sido utilizadas no tratamento do câncer e, seguindo o sucesso da cisplatina e da carboplatina, os complexos metálicos têm se destacado e apresentado eficácia no tratamento de vários tipos de câncer. O uso de ligantes que já possuem atividade antitumoral pode permitir um aumento na eficiência destes fármacos. Nesse trabalho foi obtido um composto binuclear de platina e 5-fluorouracil. O composto foi caracterizado por análise elementar e os resultados indicam a proporção molar 2:1 (M:L). Os espectros de absorção no infravermelho mostram a complexação dos ligantes ao metal pelos átomos de N do ligante. No espectro do ligante livre é possível observar as bandas do estiramento N-H na região de 3160cm^{-1} . Os deslocamentos das bandas do estiramento dos grupos C=O nas regiões de 1720cm^{-1} e 1652cm^{-1} para 1575cm^{-1} e 1504cm^{-1} , respectivamente, ocorrem devido à coordenação do metal pelos átomos de N vizinhos do ligante.

Palavras-chave: complexo platina(II), fluorouracil, antitumoral

Abstract: Phasellus Many strategies have been used for the treatment of cancer and, following the success of cisplatin and carboplatin, metal complexes have been excelled and showed efficiency on the treatment of many types of cancer. The use of ligands that already have antitumor activity allows an increase on the drugs efficiency. In this work, synthesis of obtained a binuclear compound of platinum and 5-fluorouracil is described. The compound was characterized by elemental analysis and the results show a molar ratio of 2:1 (M:L). The IR spectra shows the complexation of the ligands to the metal by the N atoms of the ligand. On the free ligand spectrum, it is possible to note the N-H bond stretch at 3160cm^{-1} . The displacements of the frequencies of the C=O groups on the region of 1720cm^{-1} and 1652cm^{-1} to 1575cm^{-1} and 1504cm^{-1} , respectively, occur because of the coordination of the metal to the N neighbour atoms of the ligand.

Keywords: complex platinum(II), fluorouracil, antitumoral

¹ Autor correspondente - Instituto de Química, UNESP, Araraquara

² Universidade de Araraquara - UNIARA

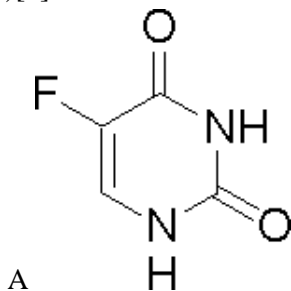
³ Instituto de Química, UNESP, Araraquara e Universidade de Araraquara - UNIARA

INTRODUÇÃO

O câncer é uma das doenças que mais causa mortes no mundo. Estatísticas dos Estados Unidos publicadas em 2016 projetam aproximadamente 1,7 milhões de novos casos de câncer e aproximadamente 600 mil pessoas poderão morrer por causa dessa doença. O número de mortes era 23% maior na década de 90 e graças à utilização de novos quimioterápicos esse número está diminuindo gradativamente. Apesar disso, a ocorrência de alguns tipos de câncer continua aumentando[1].

Várias estratégias têm sido utilizadas no tratamento do câncer e, seguindo o sucesso da cisplatina e da carboplatina [2], os complexos metálicos têm se destacado [3] e apresentado eficácia no tratamento de vários tipos de câncer.

Uma estratégia válida na síntese de novos complexos com potencial ação antitumoral é a utilização de ligantes que já possuem atividade antitumoral ou que já estão sendo utilizados como quimioterápicos. Diversos compostos antineoplásicos foram pesquisados e alguns deles apresentam estrutura química que permite sua utilização como ligantes para a formação de complexos com Pt(II), Pd(II) e Au(I)[4].



A apresenta a estrutura do 5-fluorouracil que pertence à classe dos agentes quimioterapêuticos antimetabólitos [5].

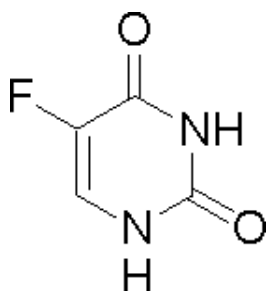


Figura 1: Estrutura do 5-fluorouracil. Um quimioterápico utilizado no tratamento de diversos tipos de câncer

O uso de ligantes que já possuem atividade antitumoral pode permitir um aumento na eficiência (menor concentração a ser utilizada) destes fármacos no tratamento do câncer, visto que, tanto os complexos de platina quanto os ligantes, são ativos e ocorreria um efeito de sinergia, ou seja, a soma de suas atividades antitumorais [6]-[8]. A metilação do DNA parece ser o mecanismo principal da ação da termozolomida [9]. Se estiver coordenada a um complexo de platina a molécula continua sua ação e, ao mesmo tempo, a platina bloqueia o DNA. A sinergia das duas ações permitiria uma maior eficácia no tratamento e com menor dose dos fármacos separadamente.

Drogas antimetabólitos agem inibindo processos biossintéticos essenciais, ou sendo incorporadas em macromoléculas, como DNA e RNA, e impedem seu funcionamento normal. O composto fluoropirimidina 5-fluorouracil (5-fluorouracil) age das duas formas [10]. O mecanismo de citotoxicidade do 5-fluorouracil é descrito como uma incorporação incompleta de fluoronucleotídeos no RNA e DNA e a inibição da enzima timidilato sintase (TS).

MATERIAIS E MÉTODOS

O 5-fluorouracil (Sigma-Aldrich, 99%, código F6627) e o sal de platina K_2PtCl_4 (Sigma-Aldrich, 99%, código 206075) foram utilizados sem etapas prévias de purificação.

A síntese do complexo de Pt(II) com 5-fluorouracil foi realizada de acordo com o procedimento de Mogilevkina e colaboradores [11]. Nesse trabalho, é descrita a síntese de um complexo de platina com um ligante derivado do 5-fluorouracil, o N^1 -(2'-tetrahidrofuranyl)-5-fluorouracil [11].

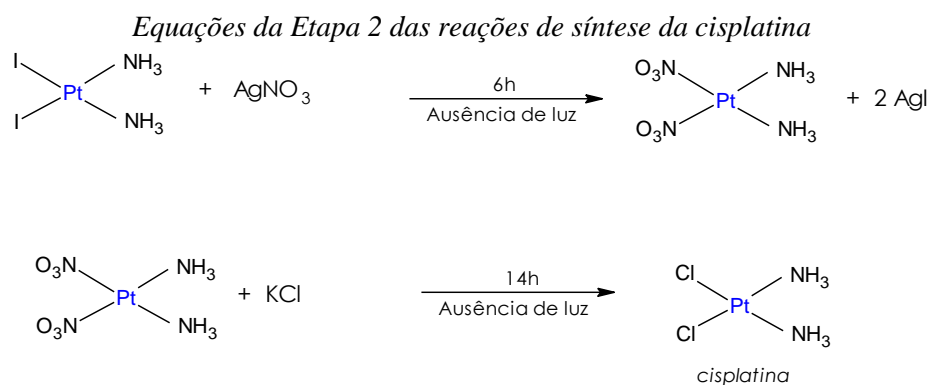
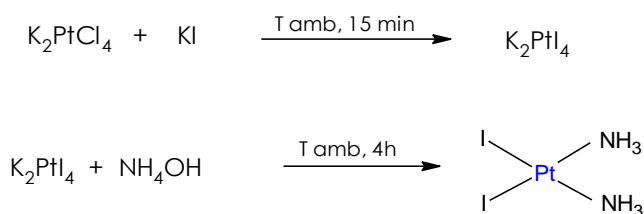
No presente trabalho, foi sintetizada a cisplatina que foi utilizada para a síntese do complexo de Pt(II) com 5-fluorouracil.

Síntese da cisplatina, $cis-[Pt(NH_3)_2]Cl_2$.

A cisplatina foi obtida seguindo a metodologia descrita por Dhara [12].

Etapa 1- Síntese do complexo cis-diamindiiodo-platina(II): inicialmente preparou-se uma solução aquosa contendo 3,000g (7,23mmol) de K_2PtCl_4 (cerca de 10mL de H_2O por grama de cisplatina). Esta solução foi filtrada para separar o sal de platina que não solubilizou. Em seguida, preparou-se uma solução aquosa contendo 8 equivalentes de KI (9,5982 g, 57,8 mmol). Adicionou-se a solução de KI sobre o filtrado da solução de K_2PtCl_4 , sob agitação por 15 minutos. A solução adquiriu uma coloração vermelha escura quase imediatamente. A seguir adicionou-se 3 equivalentes de NH_4OH (2,62mL) e deixou-se a mistura em agitação por cerca de 5 horas, à temperatura ambiente. A precipitação de um sólido laranja-amarelado ocorreu após alguns instantes de agitação. Após a agitação, filtrou-se e separou-se o precipitado, que foi lavado com água e metanol. O sólido foi seco sob vácuo. Rendimento: 95%.

Equações da síntese:



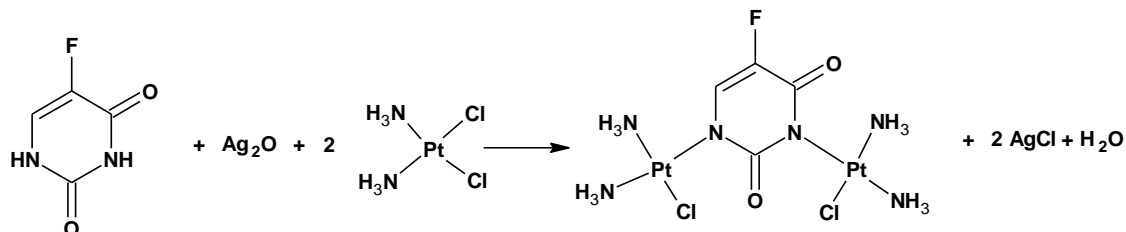
Síntese do complexo de Pt(II) com 5-fluorouracil, [Pt₂Cl₂(NH₃)₄(C₄H₄N₂O₂F)]

5-fluorouracil (0,200 g, 1 mmol), Ag_2O (0,16 g, 0,50 mmol), e *cis*-[Pt(NH₃)₂Cl₂] (0,300 g, 1 mmol) foram colocados em um béquer com 16 mL de água. A mistura foi aquecida em banho-maria por 1h. Após resfriar, o AgCl precipitado foi separado e o filtrado foi evaporado em rotavapor, seco a vácuo sob P_4O_{10} .

Etapa 2-Síntese do cis-diamindicloroplatina(II): Inicialmente, preparou-se uma suspensão aquosa (4 a 5 mL/g) contendo 3,1427g (6,90 mmol) de [Pt(NH₃)₂I₂]. A esta suspensão adicionou-se 1,96 equivalentes de $AgNO_3$ (2,3001g, 13,5mmol) e deixou-se a mistura protegida da luz sob agitação por 6 horas. Após esse período, deixou-se a solução em repouso e fez-se o teste da prata com a solução sobrenadante, ou seja, tomou-se uma alíquota da solução e adicionou-se algumas gotas de uma solução de NaCl. Como não se formou precipitado, a reação foi completa. Caso contrário, deve-se prolongar a agitação por mais 2 ou 3 horas.

Após o término da reação, filtrou-se o AgI (coloração marrom clara) e lavou-se com um pouco de água. Ao filtrado, adicionou-se uma solução aquosa (1,0mL/g) contendo 3 equivalentes de KCl (1,5450g ou 20,7mmol). Deixou-se esta mistura sob agitação por 14 horas, em ausência de luz, para a formação do sólido amarelo (cisplatina). O sólido foi lavado com uma pequena quantidade de água e de acetona e seco sob vácuo. Rendimento:77%.

Equações de síntese do complexo de Pt(II) com 5-fluorouracil



Caracterização dos Compostos

Os compostos foram parcialmente caracterizados através das seguintes técnicas:

Análise elementar (C, H, N, S, O)

As análises de carbono, hidrogênio, nitrogênio, enxofre e oxigênio foram realizadas no Departamento de Química da UFSCar, utilizando-se o Analisador CHNS-O EA 1110, CE Instruments. O método consiste na incineração das amostras a 1000°C , em presença de catalisador, usando-se cisteína como material de referência, devido à sua composição similar à dos compostos estudados.

Espectroscopia FT-IR

Os espectros de infravermelho foram obtidos no Instituto de Química de Araraquara – UNESP, utilizando-se o Espectrofotômetro FTIR - VERTEX 70 / BRUKER, com fonte de Laser de HeNe (emite radiação na região do infravermelho médio), detector DLaTGS e faixa de leitura: 4000 a 370 cm^{-1} . Foi utilizado o acessório de ATR (Attenuated Total Reflectance) para a obtenção do espectro diretamente do filme das resinas, sem a necessidade de preparação de pastilhas.

Os espectros foram obtidos no intervalo 4.000 - 400 cm^{-1} , com 32 varreduras, resolução de 2 cm^{-1} e intervalo de $0,5 \text{ cm}^{-1}$.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados da análise elementar do complexo obtido são compatíveis com uma estequiometria 2:1 (M:L) e os valores calculados e experimentais foram agrupados na Tabela 1. É possível observar que os valores experimentais são muito próximos dos valores calculados e, pela análise dos espectros no Infravermelho, propõe-se a formação de um complexo binuclear de Pt(II) de fórmula $[\text{Pt}_2\text{Cl}_2(\text{NH}_3)_4(\text{C}_4\text{HN}_2\text{O}_2\text{F})]$.

- Análise elementar para o complexo dinuclear (MM = $657,24 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$)

- Valores calculados e experimentais: Calc.: %C 7,3; %H 1,99; %N 12,8 Exp.: %C 7,3; %H 2,72; %N 11,9

No espectro do ligante livre (5-fluorouracil), Figura 2, verifica-se as bandas localizadas na região de 3160 cm^{-1} características de estiramento N-H. Esta banda está ausente no complexo devido à coordenação da platina aos nitrogênios do ligante.

As bandas em 1720 cm^{-1} e 1652 cm^{-1} são referentes aos estiramentos dos grupos C=O do ligante. Estas bandas sofrem deslocamentos para 1575 cm^{-1} e 1504 cm^{-1} , devido à coordenação da Pt(II) aos átomos de N vizinhos ao grupo C=O.

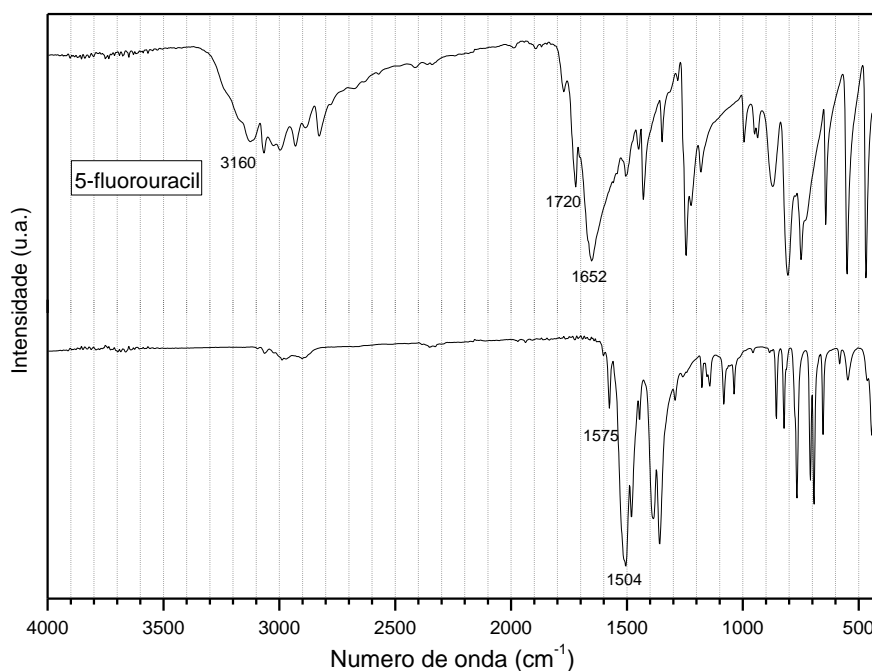
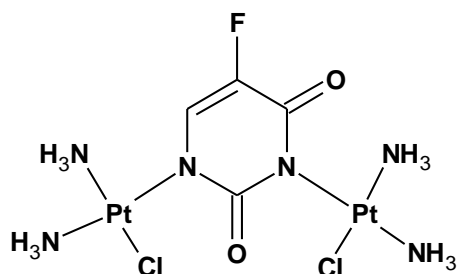


Figura 2: Espectro de absorção na região do infravermelho para o 5-fluorouracil e complexo de platina com 5-fluorouracil.

Fórmula estrutural proposta para o complexo dinuclear de platina tendo em vista os resultados de análise elementar e análise dos espectros no infravermelho



proposta por Dhara [12]. O composto foi caracterizado por análise elementar e os resultados indicam a proporção molar 2:1 (M:L). Os espectros de absorção no infravermelho mostram a complexação dos ligantes ao metal pelos átomos de N do ligante. No espectro do ligante livre é possível observar as bandas do estiramento N-H na região de 3160cm⁻¹. Os deslocamentos das bandas do estiramento dos grupos C=O nas regiões de 1720cm⁻¹ e 1652cm⁻¹ para 1575cm⁻¹ e 1504cm⁻¹, respectivamente, indicam a coordenação do metal pelos átomos de N vizinhos do C=O do ligante.

CONCLUSÕES

Foi obtido um composto binuclear de platina e 5-fluorouracil utilizando-se uma rota sintética similar à

REFERÊNCIAS

- [1] R. L. Siegel, K. D. Miller, and A. Jemal, "Cancer statistics, 2016," *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 66, no. 1, pp. 7–30, Jan. 2016.
- [2] R. S. Go and A. A. Adjei, "Review of the Comparative Pharmacology and Clinical Activity of Cisplatin and Carboplatin," vol. 17, no. 1, pp. 409–422, 1999.

- [3] I. E. León, N. Butenko, A. L. Di Virgilio, C. I. Muglia, E. J. Baran, I. Cavaco, and S. B. Etcheverry, "Vanadium and cancer treatment: Antitumoral mechanisms of three oxidovanadium(IV) complexes on a human osteosarcoma cell line," *J. Inorg. Biochem.*, vol. 134, pp. 106–117, May 2014.
- [4] I. Eryazici, C. N. Moorefield, and G. R. Newkome, "Square-Planar Pd(II), Pt(II), and Au(III) Terpyridine Complexes: Their Syntheses, Physical Properties, Supramolecular Constructs, and Biomedical Activities," *Chem. Rev.*, vol. 108, no. 6, pp. 1834–1895, Jun. 2008.
- [5] R. B. Silverman and M. W. Holladay, *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, 3rd ed. Elsevier Textbooks, 2014.
- [6] M. a Jakupec, M. Galanski, V. B. Arion, C. G. Hartinger, and B. K. Keppler, "Antitumour metal compounds: more than theme and variations," *Dalt. Trans.*, no. 2, pp. 183–194, 2008.
- [7] P. Kamalakannan, D. Venkappayya, and T. Balasubramanian, "A new antimetabolite, 5-morpholinomethyl-2-thiouracil—spectral properties, thermal profiles, antibacterial, antifungal and antitumour studies of some of its metal chelates," *J. Chem. Soc. Dalt. Trans.*, vol. 32, no. 17, p. 3381, 2002.
- [8] R. Cini, G. Tamasi, S. Defazio, M. Corsini, P. Zanello, L. Messori, G. Marcon, F. Piccioli, and P. Orioli, "Study of Ruthenium(II) Complexes with Anticancer Drugs as Ligands. Design of Metal-Based Phototherapeutic Agents," *Inorg. Chem.*, vol. 42, no. 24, pp. 8038–8052, 2003.
- [9] H. S. Friedman, T. Kerby, and H. Calvert, "Temozolomide and Treatment of Malignant Glioma," *Am. Assoc. Cancer Res.*, vol. 6, no. 7, pp. 2585–2597, Jul. 2000.
- [10] D. B. Longley, D. P. Harkin, and P. G. Johnston, "5-Fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies," *Nat. Rev. Cancer*, vol. 3, no. 5, pp. 330–338, May 2003.
- [11] M. F. Mogilevkina, V. A. Shipachev, S. V Tkachev, G. P. Troshkova, and L. D. Martynets, "Platinum(II) Mono-N 1 -(2'-Tetrahydrofuranlyl)-5-Fluorouracilate Complexes with Ammonia," *Russ. J. Coord. Chem.*, vol. 28, no. 6, pp. 419–422, 2002.
- [12] S. C. Dhara, "A rapid method for the synthesis of cis-[Pt(NH₃)₂Cl₂]," *Indian J. Chem.*, vol. 8, no. 2, pp. 193–194, 1970.