

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE COMPLEXOS DE Pt(II) COM TIAMINA.

Alessandra Cristina Dametto, Antonio Carlos Massabni, Maurício Cavicchioli, Marisa Spirandeli Crespi. – Química - Departamento de Química Geral e Inorgânica – Instituto de Química – Campus de Araraquara

Muitos complexos de platina(II) têm sido utilizados na medicina para o tratamento do câncer. A cisplatina, $\text{cis-[PtCl}_2(\text{NH}_3)_2]$, é o complexo inorgânico mais utilizado até os dias atuais e apresenta resultados expressivos na eliminação de células tumorais do corpo humano¹. O principal mecanismo de ação desta droga é a ligação do metal com o DNA da célula tumoral, formando o DNA-aduto e impedindo a sua replicação. Além da cisplatina, outros complexos de platina também são utilizados para o tratamento do câncer, como por exemplo, a carboplatina e a oxaliplatina. Entretanto, esses compostos apresentam diversos efeitos colaterais. Além disso, há o aumento da resistência a essas drogas, devido ao mecanismo de reparação celular, que atua desbloqueando o DNA-aduto e reconstituindo a cadeia de DNA². Algumas estratégias têm sido utilizadas para descoberta de novos complexos de platina(II) com o objetivo de diminuir os efeitos colaterais e aumentar a atividade antineoplásica. Uma estratégia adotada é a síntese de compostos binucleares ou trinucleares de platina³. Estes novos complexos podem se coordenar de maneira diferente ao DNA, dificultando os mecanismos de reparação celular.

Uma outra estratégia é a síntese de complexos de platina com ligantes que possuem importância biológica como as vitaminas. As moléculas de vitaminas hidrossolúveis, como a tiamina (B_1) (Fig.1) possuem grupos químicos como carboxilas, carboxilatos, aminogrupos e grupos sulfâmicos que apresentem uma grande afinidade pelos metais de transição e de pós-transição como Pt(II) e, por isso, são considerados potenciais ligantes para a formação de complexos com o metal proposto.

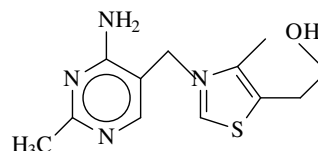


Figura 1: Tiamina ou vitamina B_1
 $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{OS}$

Este trabalho descreve as sínteses e os estudos preliminares de dois complexos de Pt(II) com tiamina. O composto 1, $[\text{Pt}(\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{OS})\text{Cl}_3]$, foi sintetizado e caracterizado por Cramer e colaboradores⁴ e sua reparação em nossos laboratórios teve como objetivo a realização de ensaios biológicos para se determinar a atividade antiproliferativa e citotóxica, inicialmente sobre células tumorais do tipo HeLa derivadas de câncer cervical humano. O composto 2, não descrito na literatura, foi sintetizado e está sendo caracterizado. Os ensaios biológicos *in vitro* para a determinação da atividade antitumoral, também estão sendo realizados para este composto. As sínteses dos compostos 1 e 2 estão descritas a seguir: Composto 1: A síntese foi realizada a partir do método descrito na literatura: dissolveu-se $\text{K}_2[\text{PtCl}_4]$ em água destilada, obtendo-se uma solução de coloração laranja-escura. Em seguida, adicionou-se lentamente a esta solução, sob agitação constante, uma solução aquosa contendo o ligante tiamina na sua forma catiônica. A solução adquiriu uma coloração amarela e, após o período de agitação, formou-se um precipitado amarelo claro que corresponde ao complexo de platina(II) com tiamina. Composto 2: dissolveu-se $\text{K}_2[\text{PtCl}_4]$ em água destilada, obtendo-se uma solução de coloração laranja-escura. Em seguida, adicionou-se lentamente a esta solução, sob agitação constante, uma solução aquosa contendo o ligante tiamina na sua forma aniônica. A solução adquiriu uma coloração amarela e, após o período de agitação, formou-se um precipitado amarelo escuro que corresponde a um novo complexo de platina(II) com tiamina.

Os resultados de análise elementar e as curvas TG e DTA para o composto 1 nos permitiram confirmar a fórmula: $[\text{Pt}(\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{OS})\text{Cl}_3]$. Valores calculados (%): C 25,47; H 2,85; N 9,90; S 5,67. Resultados experimentais (%): C 23,66; H 2,63; N 9,22; S 5,48. A curva TG (Fig.2) foi obtida na faixa de 30° C a 1000° C, em atmosfera de ar sintético e razão de aquecimento de 10° C/min. Os cálculos realizados utilizando-se a curva TG confirmam a estequiometria 1:1 metal:ligante para o complexo de platina com tiamina. A perda de massa entre 300 e 450° C é referente à parte orgânica da molécula do ligante e à perda do cloreto, com a conseqüente formação de resíduo. Nos cálculos realizados na curva TG, verifica-se a formação de resíduo de Pt(0). Na Tabela 1 estão apresentados os valores das perdas de massa que ocorreram durante a termodecomposição do complexo.

Tabela 1: Valores das perdas de massa durante os processos de termodecomposição do composto 1

Complexo	Atribuições	Valor calculado (mg)	Valor experimental (mg)	Temp. (° C)
[Pt(C ₁₂ H ₁₆ N ₄ OS)Cl ₃]	massa inicial		7,4185	
	perda dos ligantes	4,8607	5,0851	300
	composto residual*	2,5578	2,3334	450

* Resíduo de Pt⁰, de acordo com os cálculos efetuados na curva termogravimétrica.

A curva DTA (Fig. 2) também foi obtida na faixa de 30° C a 1000° C, em atmosfera de ar sintético e razão de aquecimento de 10° C/min. Nesta curva observam-se apenas os picos exotérmicos que correspondem à queima da parte orgânica da molécula do ligante. Verifica-se a ausência de picos endotérmicos na região de 50° C a 200° C, confirmando, portanto, que não há nenhuma molécula de água nesta estrutura.

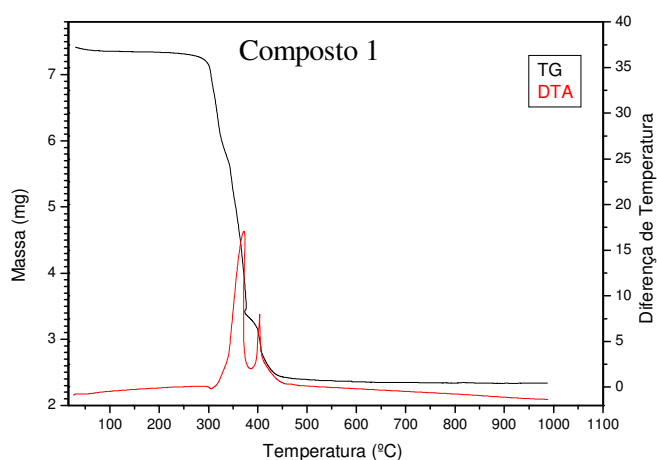


Figura 2: Curvas TG e DTA para o composto 1

Os resultados de análise elementar e as curvas TG e DTA para o composto 2, nos permitem sugerir a fórmula [Pt(C₁₂H₁₆N₄OS)Cl(OH)₂].H₂O. Valores calculados (%): C 26,35; H 3,69; N 10,24; S 5,68. Resultados experimentais (%): C 27,91; H 3,49; N 10,94; S 5,02. Novos estudos para a caracterização do complexo estão sendo realizados. A curva TG (Fig. 3) foi obtida na faixa de 30° C a 1000° C, em atmosfera de ar sintético e razão de aquecimento de 10° C/min. Os cálculos realizados utilizando-se a curva TG confirmam a estequiometria 1:1 metal:ligante para o complexo de platina com tiamina e a presença de água de hidratação na sua composição. A curva apresenta uma perda de massa na faixa de 50° C a 100° C correspondente a uma molécula de água de hidratação. As perdas de massa subsequentes (entre 200 e 500° C) são referentes à parte orgânica da molécula do ligante e à perda do cloreto e dos hidróxidos, com a conseqüente formação de resíduo. Nos cálculos realizados na curva TG, verifica-se a formação de resíduo de Pt(0). Na Tabela 2 estão apresentados os valores das perdas de massa que ocorrem durante a termodecomposição do complexo.

Tabela 2: Valores das perdas de massa durante os processos de termodecomposição do composto 2

Complexo	Atribuições	Valor calculado (mg)	Valor experimental (mg)	Temp. (° C)
[Pt(C ₁₂ H ₁₆ N ₄ OS)Cl(OH) ₂]. H ₂ O	massa inicial	7,4314		
	perda de H ₂ O	0,2446	0,3189	100
	perda dos ligantes	4,5361	4,5531	200
	composto residual*	2,6507	2,5594	500

* Resíduo de Pt⁰, de acordo com os cálculos efetuados na curva termogravimétrica.

A curva DTA (Fig. 3) também foi obtida na faixa de 30° C a 1000° C, em atmosfera de ar sintético e razão de aquecimento de 10° C/min. Nesta curva observa-se o pico endotérmico entre 50° C e 100° C que corresponde à perda de uma molécula de água de hidratação. Observam-se, também, os picos exotérmicos entre 250° C e 500° C que correspondem à queima da parte orgânica da molécula do ligante.

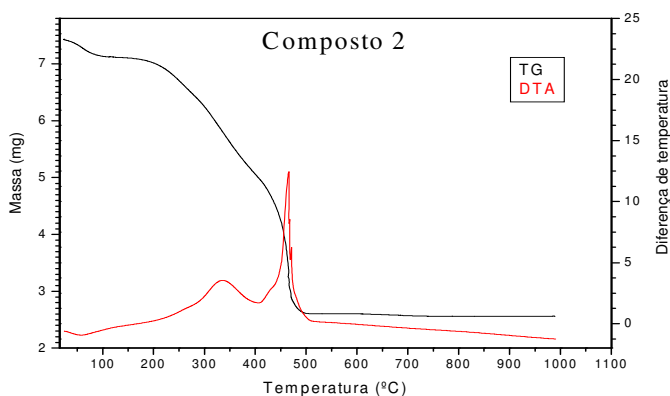


Figura 3: Curvas TG e DTA para o composto 2

Na figura 4 estão apresentados os espectros infravermelho do ligante (tiamina) e dos compostos 1 e 2. Comparando os espectros do ligante e do composto 1 pode-se observar um deslocamento da banda de deformação C-N-C da amina terciária de 1045 para 1065 cm⁻¹, comprovando a coordenação da platina a este nitrogênio.

Através da comparação dos espectros do ligante e do composto 2 pode-se confirmar a presença de água na composição do complexo (ν O-H da água em 3550 – 3200 cm⁻¹ e σ H-O-H em 1649 cm⁻¹). Essas bandas possuem forte intensidade e por isso se sobrepõem sobre uma parte das bandas do ligante. Verifica-se também o deslocamento da banda de deformação do sal de amina terciário (2737 para 2926 cm⁻¹). Devido à sobreposição destas bandas de água, ainda não é possível determinar os pontos de coordenação do ligante ao metal.

Os compostos 1 e 2 (Pt-tiam e Pt-tiamB) foram submetidos à testes biológicos para verificação de atividade antitumoral contra células do tipo HeLa de câncer cervical humano. O composto 1 não apresentou atividade antineoplásica nas células testadas. Já o composto 2 não foi solúvel nos solventes testados, inviabilizando a realização dos testes.

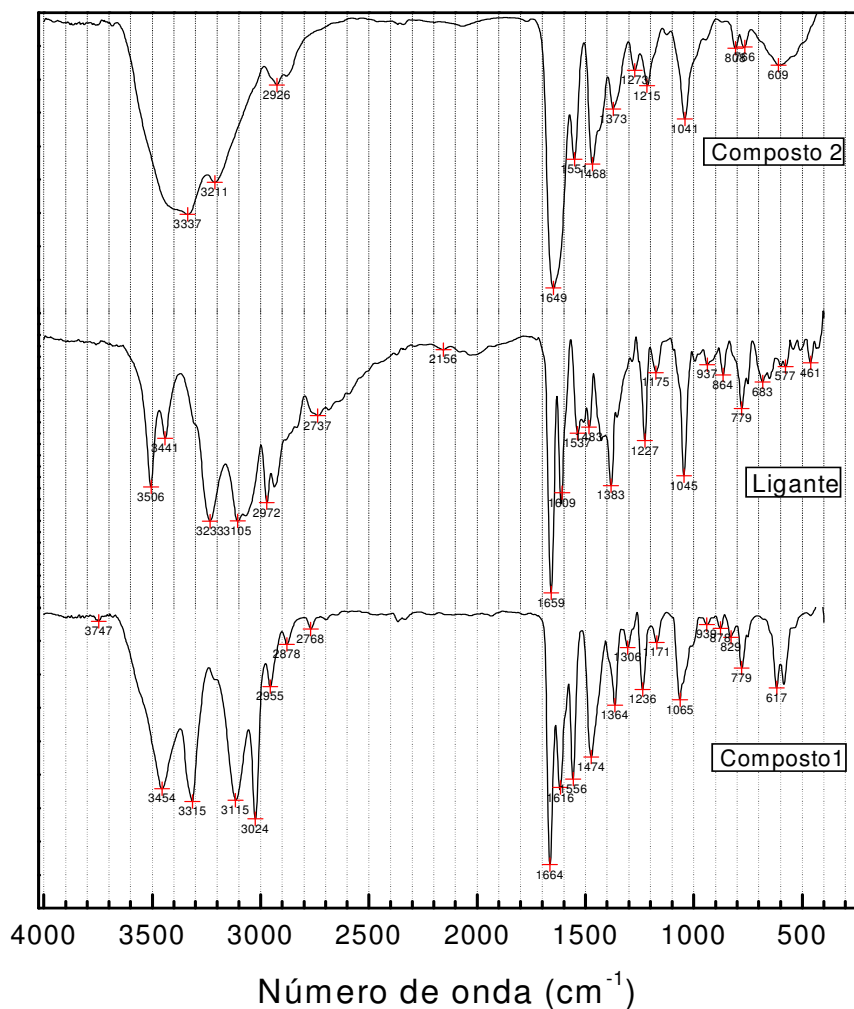


Figura 4: Espectros infravermelho para o ligante (tiamina) e para os compostos 1 e 2.

Em resumo, o presente trabalho apresenta a síntese e caracterização de dois complexos de platina(II) com tiamina. As sínteses descritas são simples, rápidas e de baixo custo relativo. O ligante apresenta bom potencial para formação de compostos de coordenação.

Referências bibliográficas:

- 1 - ROSENBERG, B. et al. **Platinum compounds: a new class of potent antitumor agents.** *Nature*, v. 222, p. 385-386, 1969.
- 2 - ZHANG, C. X.; LIPPARD, S. J. **New metal complexes as potential therapeutics.** *Current Opinions in Chemistry and Biology*, v. 7, p. 1-9, 2003.
- 3 - FARRELL, N. P. et al. **DNA interstrand cross-links of the novel antitumor trinuclear platinum complex BBR3464.** *The Journal of Biological Chemistry*, v. 277, n. 50, p. 48076-48086, 2002.
- 4 - CRAMER, R.E. et al. **The PtCl₄²⁻/Thiamin System. Structures of a Complex Pt(thiamin)Cl₃·H₂O, and two salts, (Hthiamin)(PtCl₄) and (Hthiamin)₂(PtCl₄)Cl₂·2H₂O,** *Inorganic Chemistry*, v. 27, p. 123-130, 1988.