



Síntese e caracterização de complexos de paládio(II) com tiossemicarbazona derivada de indol carboxaldeído como possíveis agentes antitumorais

Thais C. P. De Souza^{1*} (PG), João Gabriel S. M. Carrijo¹ (G), Rafael Aparecido C. Souza² (PQ) e Carolina G. Oliveira^{1*} (PQ)

¹ Instituto de Química, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG, Brasil.

² Faculdade de Ciências Exatas e Tecnologia, Dourados, MS, Brasil.

* thais.souza2@ufu.br, carolina@ufu.br

RESUMO

Nesse trabalho, foram sintetizados e caracterizados um ligante tiossemicarbazona derivado de indol carboxaldeído e dois complexos de paládio (II), $[PdL^1(PPh_3)]$ (1) e $[PdL^1(PTA)]$ (2), na qual o ligante coordena com o paládio (II) de modo bidentado NS e o último sítio de coordenação foi coordenado com ligantes fosfinicos, a trifenilfosfina (PPh_3) e o 1,3,5-triaza-7-fosfatadamantano (PTA). A caracterização foi realizada por meio de espectroscopia de absorção na região do infravermelho, assim como por ressonância nuclear magnética de 1H , ^{13}C e ^{31}P . A difração de raios-X para o ligante foi realizada, comprovando a estrutura.

Palavras-chave: Síntese, Complexos de Pd (II), Tiossemicarbazonas, agentes antitumorais.

Introdução

A busca por novos quimioterápicos com menor toxicidade é um tema de pesquisa na área da bioinorgânica muito atraente devido à falta de seletividade e da resistência adquirida da cisplatina e de seus derivados de platina que são atualmente usados na quimioterapia para vários tipos de câncer. Estudos utilizando outros centros metálicos mostraram que complexos de Pd(II) apresentam atividade antitumoral promissora, com mecanismos de ação distintos dos complexos de Pd(II) (1-3). As moléculas de indol com funcionalidade na posição 3 são atrativas na indústria farmacêutica devido às suas atividades biológicas, como anti-inflamatória, antimicrobiana, anticâncer, antidiabética, entre outros (4, 5). Além disso, as tiossemicarbazonas são um grupo de ligantes amplamente utilizado na química de coordenação devido serem um tipo de ligantes N,S doadores com flexibilidade estrutural e apresentam diversas propriedades biológicas, como antiviral, antibacteriana, antimalária e antineoplásica (4, 5). Nesse trabalho, um ligante tiossemicarbazona derivado do indol carboxaldeído inéditos e dois complexos de paládio (II) foram sintetizados e caracterizados.

Experimental

Síntese do ligante HL^1

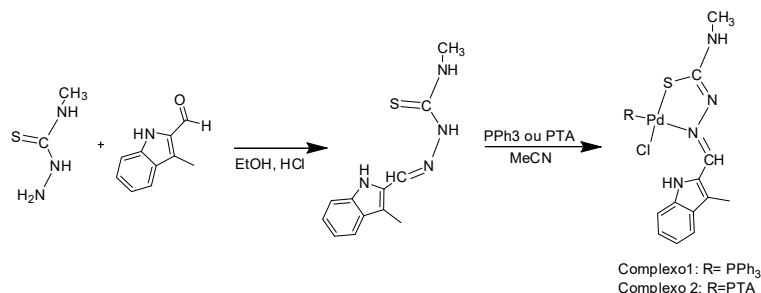
O ligante HL^1 foi sintetizado com a adição de uma solução 3-metil-1H-indol-2-carboxaldeído (1 mmol) em etanol (4 mL) em uma quantidade equimolar de 4-metil-3-tiossemicarbazona (1 mmol) em etanol (6 mL). Em seguida, 2 gotas de HCl foram adicionados para catalisar a reação. A mistura reacional foi refluxada e agitada por 4h. Depois, a reação foi colocada em um refrigerador por 24h, obtendo cristais amarelos que foram filtrados à vácuo e lavados em etanol e *n*-hexano.

Síntese do complexo $[PdL^1(PPh_3)]$ (3)

Uma solução do ligante HL^1 (0,1 mmol) em acetonitrila (5 mL) foi adicionada gota a gota em uma quantidade equimolar de *cis*- $[PdCl_2(MeCN)_2]$ (0,1 mmol) em acetonitrila (4 mL). A mistura foi agitada por 24h. Em seguida, foi adicionado trifenilfosfina (PPh_3 , 0,1 mmol) em acetonitrila (5 mL) na reação e colocada em refluxo por 5h. O precipitado amarelo foi filtrado à vácuo e lavado em acetonitrila e *n*-hexano.

Síntese do complexo $[PdL^1(PTA)]$ (2)

Uma solução do ligante HL^1 (0,1 mmol) em acetonitrila (5 mL) foi adicionado em uma quantidade equimolar de $[PdCl_2(MeCN)_2]$ (0,1 mmol) em acetonitrila (4 mL). A mistura de reação foi deixada agitando por 24h e depois foi adicionado a PTA (1,3,5-triaza-7-fosfatadamantano, 0,1 mmol) em acetonitrila (4 mL). Em seguida, foi refluxado por 5h. O precipitado amarelo foi filtrado à vácuo e lavado em acetonitrila e *n*-hexano, como mostrado no Esquema 1.



Esquema 1. Reação do ligante L^1 e dos complexos 1 e 2.

Resultados e Discussão

Síntese do ligante L¹ e dos complexos 1 e 2

O Ligante HL¹ teve um rendimento de 40%, enquanto o complexo 1 teve um rendimento de 71%, e o complexo 2 teve um rendimento de 76%. O ligante e os complexos foram caracterizados por espectroscopia de absorção na região do infravermelho, por ressonância magnética nuclear de ¹H, ¹³C e ³¹P. Além disso, com os cristais obtidos do ligante L¹ foi realizado a difração em raios-X em monocristal.

Espectroscopia de absorção na região do infravermelho

Na tabela 1, observa-se três bandas vibracionais referentes ao NH, que comparando com as bandas dos complexos nota-se a presença de apenas duas bandas NH devido a desprotonação após a complexação. É possível notar, também, a ausência da banda C=S nos complexos com o aparecimento da banda C-S.

Tabela 1. Bandas de vibração selecionadas na região do infravermelho.

Bandas selecionadas (cm ⁻¹)				
Compostos	ν(N-H)	ν(C=N)	ν(C=S)	ν(C-S)
HL ¹	3311/3158/2994	1607	732	-
[PdL ¹ (PPh ₃)]	3248/2848	1597	-	688
[PdL ¹ (PTA)]	3213/2985	1593	-	665

Ressonância nuclear magnética

No espectro de ¹H RMN do ligante livre em DMSO-*d*₆ observa-se três sinais relacionados aos grupos NH, em 8,6, 11,09 e 11,51 ppm. Além disso, dois singletos são observados em menores frequências na qual foram caracterizados como sendo os hidrogênios das duas metilas. Ao comparar com os espectros de ¹H RMN do complexo 1, observa-se a ausência de um sinal NH, devido a desprotonação após a coordenação. Nota-se ainda na região dos aromáticos a presença dos hidrogênios da trifenilfosfina que foi coordenado ao centro metálico.

Nos espectros ³¹P RMN dos complexos 1 e 2, observa-se a presença de apenas um pico em 27,56 e 30,69 ppm, indicando a formação do complexo e que não há a presença de intermediários e nem de impurezas. Além disso, foi obtido a estrutura cristalina obtida por difração de raios-X em monocristal do ligante HL¹ como mostra a figura 1.

Tabela 2. Comprimento de ligação do ligante L1.

Ligação	Comprimento (Å)	Ligação	Comprimento (Å)
S1-C10	1,699(1)	C8-C9	1,437(2)
N1-C1	1,368(2)	C6-C5	1,404(2)
N1-C8	1,385(2)	C6-C1	1,418(2)
N4-C10	1,327(2)	C6-C7	1,427(2)
N4-C11	1,453(2)	C7-C12	1,491(2)
N2-C9	1,285(2)	C1-C2	1,392(2)
N2-N3	1,372(2)	C2-C3	1,377(2)
N3-C10	1,361(2)	C5-C4	1,382(2)
C8-C7	1,381(2)	C3-C4	1,409(2)

Conclusões

Dois complexos de Paládio(II) com ligante tiossemicarbazona derivado do indol carboxaldeído foram sintetizados e caracterizados por meio da espectroscopia de infravermelho e por ressonância nuclear magnética. O ligante foi coordenado de modo NS-bidentado e a quarta posição de coordenação foi ocupada por um ligante fosfínico, PPh₃ e PTA. Como pretensão futura novos ligantes utilizando essa classe de ligantes junto com complexos de paládio (II) devem ser sintetizados e caracterizados, assim como, estudos para compreender a atividade biológicas desses compostos em células tumorais serão realizados

Agradecimentos

UFU, FAPEMIG, CNPq, QQBIO, LAFOT

Referências

1. O. G. Carolina et al. *Dalton Transactions*. **2019**, 48, 16509-16517.
2. C. Robert et al. *International Journal of Molecular Sciences*. **2021**, 22, 8271.
3. O. G. Carolina et al. *Dalton Transactions*. **2010**, 49, 9595-9604.
4. H. Kakul et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **2007**, 42, 1300-1308.
5. H. Jebiti et al. *New Journal of Chemistry*. **2018**, 42, 10818-10832

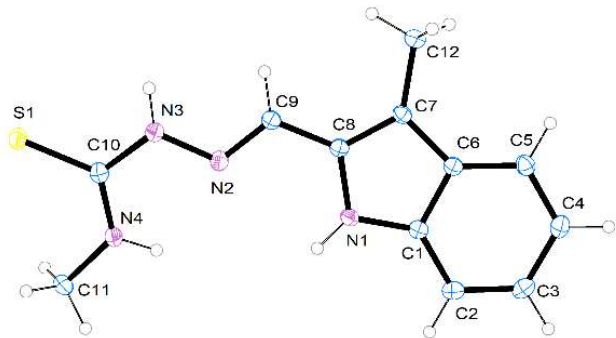


Figura 1. Estruturas cristalinas do ligante L1.