



Síntese e Caracterização de Esquaramidas e seus Estudos de Complexação de Íons Fluoretos por RMN de ^{19}F Visando Aplicação em Radiofluoracção

Annelise S. Melo (PG)¹, Marcelo S. Valle (PQ)^{1*}, Pierre Lavedan (PQ)², Emmanuel Gras (PQ)²

¹Departamento de Ciências Naturais (DCNAT), Campus Dom Bosco (CDB), Praça Dom Helvécio, 74 – Fábricas, Universidade Federal de São João del-Rei – UFSJ, Brasil. marcelovalle@ufsj.edu.br

²Univ. Toulouse, CNRS, LHFA (Laboratoire d'Hétérochimie Fondamentale et Appliquée), Toulouse, França

RESUMO

O PET (Tomografia por Emissão de Pósitrons) é um exame de imagem que utiliza um marcador radioativo para avaliar o funcionamento de órgãos e tecidos do corpo, sendo especialmente útil na detecção precoce de câncer, avaliação de metástase e acompanhamento da resposta ao tratamento. A produção do marcador radioativo para este fim envolve uma reação de fluoração nucleofílica, a qual é pouco eficiente e fornece baixos rendimentos. Este processo deve ser melhorado em termos de tempo, pois o flúor 18 decai rapidamente. Como o objetivo de aperfeiçoar esta reação, visamos utilizar as esquaramidas como agentes de transferência de íons fluoreto, uma vez que estes íons são pouco reativos em solventes polares próticos. Neste trabalho, realizamos a síntese e caracterização de esquaramidas simétricas e assimétricas, assim como o estudo de sua complexação com íons fluoreto por RMN de ^{19}F para se compreender a sua habilidade de coordenação e de serem potencialmente utilizados em reações de fluoração.

Palavras-chave: fluoração, PET, esquaramidas

Introdução

A Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) representa um dos maiores avanços das últimas décadas em termos de aplicações clínicas. A PET permite visualizar eventos biológicos dentro do corpo, de forma não invasiva e com alta sensibilidade, e também permite quantificar a intensidade de interação com o alvo biológico.⁽¹⁻³⁾

O processo de imagem PET envolve, numa primeira etapa, a injeção de um radiofármaco. Até o momento, a fluorodesoxiglicose (^{18}F -FDG) representa o radiofármaco mais desenvolvido e é utilizado mundialmente para avaliar, por exemplo, a atividade tumoral e o estado metastático.

Como o ^{18}F -flúor tem meia-vida de 110 minutos, todos os processos nos quais ele está envolvido precisam ser eficientes em termos de tempo. No entanto, a preparação de fluoreto seco continua sendo uma das etapas demoradas e complicadas da síntese de moléculas radiomarcadas.⁽⁴⁻⁵⁾

Neste sentido, com o intuito de se acelerar e melhorar o processo de fluoração na fabricação de um radiofármaco, este projeto tem como objetivo utilizar as esquaramidas como agente de transferência de íons fluoretos, os quais são facilmente capturados por elas por meio de ligações de hidrogênio. Para isso, para melhor compreender a interação das esquaramidas com os íons fluoretos, visamos estudá-las por meio de técnicas de espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e de ^{19}F .

Resultados e Discussão

As esquaramidas substituídas (**4** a **12**) foram obtidas em baixos a excelentes rendimentos (14 a 100%) (Figura 1). O isolamento da maioria destas substâncias se fez sem a necessidade de purificação de coluna cromatográfica. As esquaramidas **4-8** são inéditas. Todos os produtos foram caracterizados por RMN de ^1H e ^{13}C . Para as esquaramidas fluoradas, foi realizada a análise do RMN de ^{19}F .

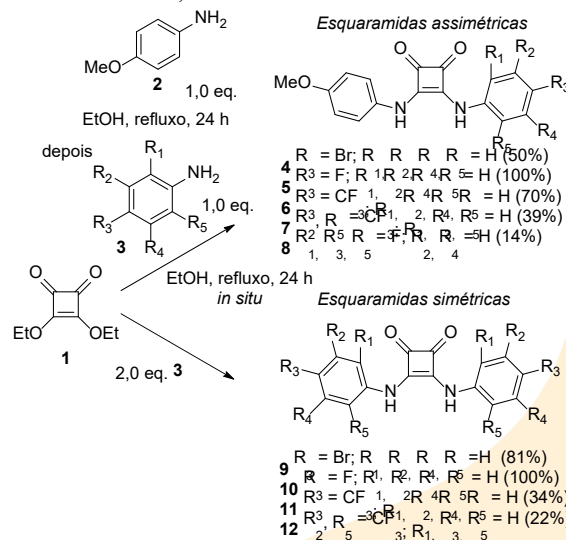


Figura 1. Síntese de esquaramidas assimétricas e simétricas.

A ideia de sintetizarmos diferentes esquaramidas com substituintes doadores e retiradores de elétrons é avaliarmos a natureza da sua interação com os íons fluoretos. Inicialmente, para este estudo, utilizamos esquaramida **5** e foi preparado o seu complexo por meio da reação do fluoreto de tetrabutilamônio em cicloexano em microondas, metodologia adaptada de Véronique Gouverneur (6), sendo obtido o complexo **13** em 88% de rendimento como um sólido amarelo (Figura 2). Os dados espectroscópicos estão idênticos ao da literatura.

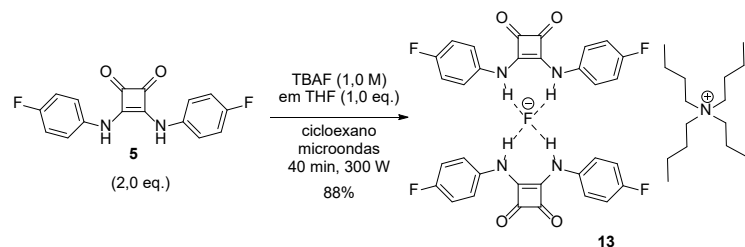


Figura 2. Síntese do complexo esquaramida-fluoreto (**13**).

O espectro de RMN de ^1H de **13** evidencia a proporção de dois equivalentes de esquaramidas para um equivalente de cátion tetrabutilamônio, sugerindo a estrutura química proposta (Figura 3).

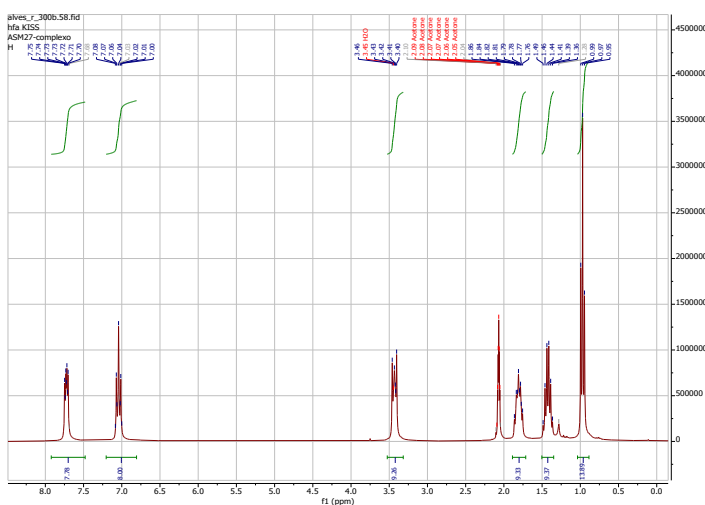


Figura 3. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) do complexo **13**.

Por sua vez, o seu espectro de RMN de ^{19}F (Figura 4) mostra os sinais relativos aos átomos de flúor ligados aos anéis aromáticos, em $\delta = -122,7$ ppm, além de dois outros sinais, sendo um largo $\delta = -79,2$ ppm e outro pequeno em $\delta = -120,1$ ppm, atribuídos ao íon fluoreto, ora complexado com dois equivalentes da esquaramida **5**, e ao cátion tetrabutilamônio, respectivamente, o que sugere uma troca deste íon em solução. Experimentos de EXSY FF deste complexo foram realizados e mostram que a proporção destes sinais muda tanto em baixa quanto em alta temperatura.

gras_e_300c1.fid
hfa K155
squaramide Fphenyl+TBAF

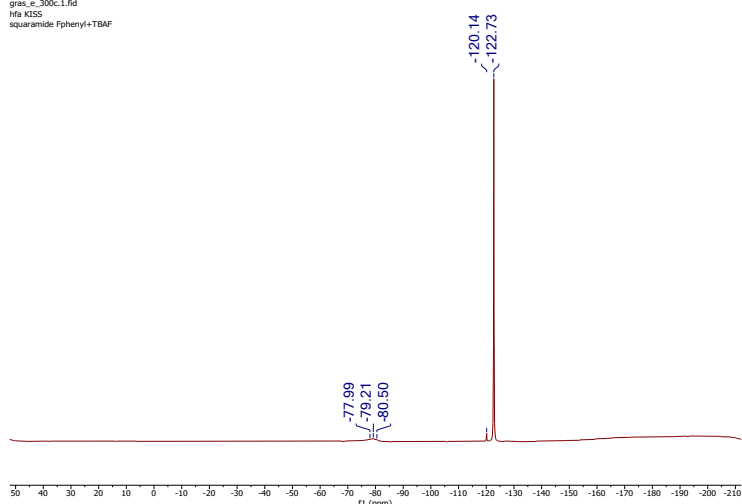


Figura 4. Espectro de RMN de ^{19}F (282,4 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) do complexo **13**.

Conclusões

Os estudos preliminares evidenciam que o íon fluoreto se coordena com a esquaramida **13** em solução, mas há uma troca dele com o cátion tetrabutilamônio, como observado por RMN de ^{19}F . A compreensão desta dinâmica está sob investigação e novos experimentos de RMN deverão ser realizados.

Agradecimentos

À CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) e ao CNRS (Centre National de la Recherche Scientifique).

Referências

- Margolis, D. J.; Hoffman, J. M.; Herfkens, R. J.; Jeffrey, R. B.; Quon, A.; Gambhir, S. S. *Radiology*. **2007**, *245*, 333-56.
- Baum, R. P.; Kulkarni, H. R. *Theranostics*. **2012**, *2*, 437-47.
- Velikyan, I. *Theranostics*. **2012**, *2*, 424-6.
- van der Born, D.; Pees, A.; Poot, A. J.; Orru, R. V. A.; Windhorst, A. D.; Vugts, D. J. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 4709–4773.
- Erin, L. C.; Megan, N. S.; Ryan, L.; Raphaeland, H. J.; Peter, H. S. *Curr. Top. Med. Chem.* **2014**, *14*, 875–900.
- Pfeifer, L.; Engle, K. M.; Pidgeon, G. W.; Sparkes, H. A.; Thompson, A. L.; Brown, J. M.; Gouverneur, V. J. *Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 13314–13325.