

Síntese, caracterização e atividade biológica do complexo [Ga(bhi-OCH₃)]ClO₄ como um possível metalofármaco antitumoral

Diego Padilha¹ (PG)*, Frederico A. V. Castro¹ (PG), Marcos D. Pereira¹ (PQ), Jackson L. C. Resende² (PQ), Marciela Scarpellini¹ (PQ) *dspquim@gmail.com

¹Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Química; CEP 21949-909, Rio de Janeiro, RJ.

²Universidade Federal Fluminense, Instituto de Química; CEP 24020-150, Niterói, RJ

Palavras Chave: Complexo de Ga³⁺, Metalofármaco, Câncer

Introdução

Estudos recentes da Organização Mundial da Saúde (WHO) apontam o câncer como o líder das causas de morte em todo o mundo. Dados de 2008 revelaram que 7,6 milhões de mortes, o que corresponde a 13% do total, são atribuídas a algum tipo de neoplasia¹. Os tratamentos atualmente disponíveis frequentemente apresentam problemas de resistência e efeitos colaterais indesejados². Diversos complexos metálicos, incluindo compostos de gálio, têm apresentado resultados promissores e se configurado como possíveis metalofármacos para tratamento do câncer³. Neste sentido, o presente trabalho teve por objetivo a síntese, caracterização e avaliação da atividade citotóxica do novo complexo [Ga(bhi-OCH₃)]ClO₄.

Resultados e Discussão

A síntese do complexo foi realizada através de um procedimento envolvendo duas etapas: (i) síntese do ligante 2-((2-(1H-imidazol-4-il)etilimino)metil)-4-metoxifenol (hbhi-OCH₃) através da reação entre histamina e 2-hidroxi-5-metoxibenzaldeído e (ii) reação do ligante obtido com Ga(NO₃)₃.nH₂O na proporção estequiométrica de 2:1, seguida de adição de NaClO₄. Cristais adequados à resolução da estrutura cristalina foram obtidos da solução mãe à temperatura ambiente. A caracterização do composto foi realizada através de espectroscopias no infravermelho (IR), ultravioleta-visível (UV-Vis) e de ressonância magnética nuclear de carbono e hidrogênio (RMN ¹H e ¹³C), difratometria de raios x, voltametria cíclica (VC) e espectrometria de massas (ESI-MS).

IV(KBr): [ν(C-H_{Ar/Alif}): 3150-2953; [ν(C=N_{imina}): 1632 (F); [ν(C=N)/(C=C): 1584-1437; [δ(CH_{Ar}): 866 e 811 ; [ν(C-O-C)_{éter}): 1266 cm⁻¹; [ν(C-O)_{fenol}): 1025; [ν(Cl-O): 1092 (F).

UV-Vis (CH₃OH): O espectro eletrônico do complexo apresentou quatro bandas, com λ_{max} em (nm/ L.mol⁻¹.cm⁻¹): 390/8722, 275/17399, 245/37661 e 220/42586, sendo atribuídas a processos de transferência de carga intraligante (TCIL).

Estrutura cristalina: A análise por difração de raios X revelou que o complexo possui geometria octaédrica distorcida, com dois ligantes bhi-OCH₃ coordenados de modo meridional ao centro metálico, uma molécula de água e uma de metanol como solventes de cristalização e uma molécula de

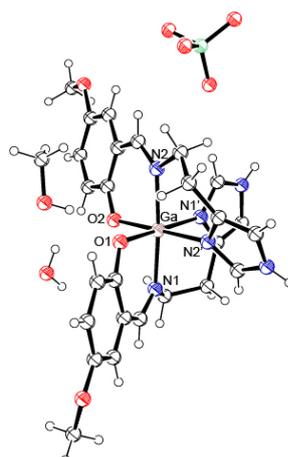


Figura 1. Representação estrutural do complexo.

RMN ¹³C (50 MHz, DMSO-d₆): δ 171,16, 161,92, 148,46, 136,33, 135,04, 123,86, 122,06, 116,29, 115,73, 113,68, 59,65, 55,47, 48,58, 40,78, 24,97 ppm.

ESI-MS (CH₃OH): m/z⁺ 557,143 [C₂₆H₂₈GaN₆O₄⁺, M⁺] (100%); 383,918 (35%); 246,205 (22%).

Ensaio de citotoxicidade: A atividade antitumoral do complexo [Ga(bhi-OCH₃)]ClO₄ foi avaliada em células de adenocarcinoma de mama humano (MCF-7), apresentando IC₅₀ = 311,9 μM. Este valor é quase 3 vezes maior que o obtido para a cisplatina e 9 vezes maior que a droga controle doxorubicina.

Conclusões

Os dados apresentados comprovam a obtenção de um complexo inédito de Ga³⁺ contendo dois ligantes bhi-OCH₃ coordenados. Apesar de apresentar baixa letalidade frente à linhagem testada, o complexo mostrou-se citotóxico, inibindo o crescimento celular. Desse modo, testes com outras linhagens poderão demonstrar uma possível seletividade.

Agradecimentos

PGQu/IQ/UFRJ, FAPERJ, CAPES e CNPq

¹ WHO. Fact Sheet n° 297. 2013.

² Jain, R. K. *Sci. Am.* 1994, 58-65.

³ Jakupcek, M. A. *et al. Dalton Trans.* 2008, 183-194.

⁴ Padilha, D. S. *et al. Anais da 36ª RASBQ.* 2013, INO041, pôster.

⁵ Padilha, D. S. *et al. Anais do 9º CIFARP.* 2013, BC 04, pôster.