



Leonardo Viana de Freitas

**Síntese e caracterização de compostos
formados entre a cisplatina e os ligantes
glutathiona ou penicilamina**

Dissertação de Mestrado

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Química da PUC-Rio como requisito parcial para
obtenção do título de Mestre em Química.

Orientadora: Prof. Judith Felcman

Rio de Janeiro
Fevereiro de 2010



Leonardo Viana de Freitas

**Síntese e caracterização de compostos
formados entre a cisplatina e os ligantes
glutathiona ou penicilamina**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da PUC-Rio como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Química. Aprovada pela Comissão Examinadora abaixo assinada.

Prof. Judith Felcman

Orientadora

Departamento de Química – PUC-Rio

Prof. Andréa de Moraes Silva

IFRJ

Prof. Marciela Scarpellini

UFRJ

Prof. Nicolás Adrián Rey

Departamento de Química – PUC-Rio

Prof. José Eugenio Leal

Coordenador Setorial de Pós-Graduação do
Centro Técnico Científico - PUC-Rio

Rio de Janeiro, 9 de fevereiro de 2010

Todos os direitos reservados. É proibida a reprodução total ou parcial do trabalho sem autorização da universidade, do autor e do orientador.

Leonardo Viana de Freitas

Graduou-se em Licenciatura Química no Centro Federal de Educação Tecnológica de Química de Nilópolis (atual IFRJ) em fevereiro de 2008. Ingressou no Mestrado em Química na PUC-Rio em março do mesmo ano.

Ficha Catalográfica

Freitas, Leonardo Viana de

Síntese e caracterização de compostos formados entre a cisplatina e os ligantes glutathione ou penicilamina / Leonardo Viana de Freitas ; orientadora: Judith Felcman. – 2010.

103 f. : il. (color) ; 30 cm

Dissertação (Mestrado)–Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Departamento de Química, Rio de Janeiro, 2010.

Inclui bibliografia

1. Química – Teses. 2. Cisplatina. 3. Glutathione. 4. Penicilamina. 5. Complexos. I. Felcman, Judith. II. Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro. Departamento de Química. III. Título.

CDD: 540

À minha ex-professora de Química Inorgânica e amiga,
Andréa de Moraes, por ter sido instrumento para o meu
despertar para essa área da química e por todo
profissionalismo e dedicação dispensados a mim.

Agradecimentos

Ao Senhor Jesus, o meu Deus, pelo seu amor por mim, pela renovação de forças e por suas misericórdias, que não têm fim. Sem Ti, nada posso.

Aos meus pais e familiares que tanto me apoiam. Agradeço, em especial, a meus pais, Raimundo e Maria das Graças, à minha avó, Maria José, e a meus tios, Mário e Sonia.

À professora Judith Felcman pelo suporte em toda a pesquisa e em momentos difíceis que enfrentei.

À Aline, minha querida amiga. Sua companhia é algo privilegiado para mim. Por todo conhecimento compartilhado comigo, por ser tão prestativa, por suas orações, pelo seu apoio. De fato, há amigos mais chegados que irmãos.

À Maria Stella, minha querida amiga. Por todos os belos momentos de conversas, troca de ideias, fortificação, compreensão. És grande companheira.

Aos meus amigos Rafaela, Vanessa, Pablo, Marcelo e Dayse pelo constante incentivo e interesse pelo meu bem estar.

À Luciana, por sua bondade, por sua alegria contagiante e pela sua disposição a ajudar.

À professora Andréa, pelo seu exemplo para mim. Continuo dizendo que você é minha inspiração sobre o que é ser um professor.

Ao professor Tiago, meu professor de Físico-Química na graduação, que agora, mesmo um pouco distante, sempre esteve aberto para bons momentos de conversa e incentivo.

À professora Barbara, por toda ajuda prestada durante seu momento de convívio comigo no laboratório.

Às colegas de laboratório Luciene, Natalie e Thaís pela ajuda prestada em tantos momentos.

À Fátima, secretária da pós-graduação, por sua gentileza e atenção.

Ao Rodrigo, do laboratório de Absorção Atômica, por sua gentileza e disposição a ajudar.

Ao Maurício, do laboratório de ICPOES, pela realização da análise de platina e ao professor Norbert Miekeley, pela concessão da análise.

Ao Caio, Jorge, Thiago, Cristiane, Elaine e Débora, pertencentes à equipe técnica dos laboratórios da professora Judith, pelas suas análises e prestação.

Aos funcionários da biblioteca do CTC Guilherme, Bernadete e Sandra.

Aos professores que participaram da comissão examinadora.

À Quiral Química do Brasil pelo fornecimento da cisplatina.

À PUC-Rio, pela oportunidade e suporte para realizar esses estudos.

Ao CNPq e à FAPERJ pelo apoio financeiro, indispensável para minha manutenção e confecção da pesquisa.

Resumo

Viana de Freitas, Leonardo; Felcman, Judith. **Síntese e caracterização de compostos formados entre a cisplatina e a glutatona ou penicilamina.** PUC-Rio, 2010. 103p. Dissertação de Mestrado – Departamento de Química, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro.

A cisplatina é um dos mais importantes agentes quimioterápicos usados no tratamento de diversos tipos de câncer. Entretanto, seu uso ocasiona efeitos colaterais, como ototoxicidade, neurotoxicidade e, em especial, a nefrotoxicidade, que é um dos mais significativos. Isso tem sido relacionado à interação da cisplatina com biomoléculas sulfuradas, como proteínas e aminoácidos. De modo a reduzir esses efeitos, tem-se sugerido a co-administração de certos compostos químicos sulfurados, denominados agentes salvadores, junto à cisplatina, o que poderia impedir sua interação com as moléculas sulfuradas no organismo e, por sua vez, a redução dos efeitos colaterais. Dentre esses agentes, sugere-se o tripeptídeo glutatona e o aminoácido penicilamina. A glutatona é o principal agente desintoxicante e antioxidante do organismo, sendo indispensável à homeostase celular, e a penicilamina é utilizada como medicamento no tratamento da doença de Wilson e artrite reumatoide. Dessa forma, visou-se, com este trabalho, a síntese e caracterização de dois complexos entre a cisplatina e os mesmos. A partir das técnicas de caracterização, que foram análise elementar, análise termogravimétrica e espectroscopias no infravermelho e Raman, foi possível sugerir uma estrutura para cada um dos complexos em que os ligantes se comportam de forma monodentada, sendo o enxofre o átomo doador. Isso ratificou o que é predito pelo conceito de ácidos e bases duros e macios, que comenta que ácidos de Lewis macios, que é o caso de Pt^{2+} presente na cisplatina, têm grande afinidade química por bases de Lewis macias, que é o caso do enxofre presente no grupo tiolato dos ligantes desprotonados. O uso de cálculos teóricos, baseados nas estruturas propostas, como uma técnica recurso complementar de caracterização, foi de grande utilidade, já que, através dos mesmos, foi possível atribuir com maior segurança certas bandas presentes nos espectros de infravermelho e Raman experimentais.

Palavras-chave

Cisplatina; glutatona; penicilamina; complexos.

Abstract

Viana de Freitas, Leonardo; Felcman, Judith (Advisor). **Synthesis and characterization of compounds formed between cisplatin and glutathione or penicillamine ligands.** PUC-Rio, 2010. 103p. MSc. Dissertation – Departamento de Química, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro.

Cisplatin is considered an important chemotherapeutic drug used against some kinds of cancer. However, the use of this drug may cause side effects such as ototoxicity, neurotoxicity and, mainly, nephrotoxicity. This fact has been related to the interaction of cisplatin with biomolecules containing sulfur, such as proteins and amino acids. To promote the reduction of these effects, the coadministration of some compounds, called rescue agents, has been suggested in an attempt to prevent the interaction between cisplatin and those biomolecules. Glutathione, a tripeptide, and the amino acid penicillamine could be used for this purpose. The former is the most important antioxidant in the human body and acts in cell homeostasis, and the latter is used in the treatment of Wilson's disease and rheumatoid arthritis. Thus, considering the possibilities of interaction between cisplatin and these sulfur agents, this work intended to synthesize and characterize the compounds formed by them. Using characterization techniques such as elementary analysis, thermogravimetry, and infrared and Raman spectroscopies, it was possible to suggest the structure of each compound, in which the ligands behaved as monodentate, bonding through the sulfur atom. This agrees with the theory of soft and hard acids and bases, which predicts the affinity between platinum (Lewis acid) and sulfur (Lewis base). The use of theoretical calculations based on the structures proposed was very useful because it was possible to attribute some bands in the infrared and Raman spectra with more certainty.

Keywords

Cisplatin; glutathione; penicillamine; complexes.

Sumário

1 Introdução	18
2 Cisplatina	21
2.1. Aspectos Gerais	21
2.2. Histórico	21
2.3. Mecanismo de Ação	23
2.3.1. Captação celular e hidrólise da cisplatina	23
2.3.2. Interação da cisplatina com o DNA	24
2.3.3. Ação Antitumoral	24
2.3.4. Toxicidade	26
3 Ligantes	28
3.1. Penicilamina	28
3.1.1. Aplicações	29
3.1.2. Toxicidade	30
3.2 Glutathiona	31
3.2.1. Aplicações	32
3.2.2. Interação entre glutathiona e cisplatina	35
4 Experimental	37
4.1. Reagentes	37
4.2. Equipamentos	37
4.3.1. Análise Elementar	38
4.3.2. Análise Termogravimétrica	38
4.3.3. Espectroscopia de Infravermelho (IV)	39
4.3.4. Espectroscopia Raman	39
4.3.5. Ensaio qualitativo para a determinação de cloreto	39
4.3.6. Síntese dos compostos	40

5 Resultados e discussão	41
5.1. Análise Elementar	41
5.2. Faixa de decomposição	42
5.3. Análise Termogravimétrica	43
5.4. Ensaio analítico qualitativo para testar a presença de cloreto	44
5.5. Infravermelho e Raman	44
5.6. Propostas de Estrutura	45
5.7. Determinação estrutural e parâmetros geométricos	46
5.7.1. Atribuições vibracionais	51
5.7.1.1. Estiramentos OH	51
5.7.1.2. Estiramentos NH	52
5.7.1.3. Estiramentos CH	54
5.7.1.4. Estiramentos C=O	56
5.7.1.5. Deformações NH_3 e NH_3^+	56
5.7.1.6. Amida I e amida II	57
5.7.1.7. Deformações CH_3	57
5.7.1.8. Variações angulares HCH	57
5.7.1.9. Estiramentos PtN, PtS e PtCl	58
5.7.1.10. Principais atribuições para os compostos estudados	60
6 Conclusão	69
7 Referências Bibliográficas	70
8 Anexos	73

Lista de Figuras

Figura 1- Estrutura da Cisplatina	21
Figura 2- Efeito da droga <i>cis</i> -diaminodicloroplatina(II) sobre a divisão da bactéria <i>Escherichia coli</i>	22
Figura 3 - Três possíveis espécies hidrolisadas de cisplatina	23
Figura 4 - Principais adutos formados na interação da cisplatina com o DNA	25
Figura 5 - Estrutura da penicilamina	28
Figura 6 - Estrutura da glutatona	31
Figura 7 - Esquema da síntese biológica da glutatona	31
Figura 8 - Glutatona oxidada (GSSG)	32
Figura 9 - Interconversão entre GSH e GSSG	32
Figura 10- Esquema mostrando as interrelações das várias funções desempenhadas por GSH na homeostase celular	35
Figura 11 - Estrutura proposta para o composto $[\text{Pt}(\text{Cl})_2(\text{Pen})(\text{NH}_3)_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	45
Figura 12 - Estrutura proposta para o composto $[\text{Pt}(\text{Cl})(\text{GS})(\text{NH}_3)_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$	46
Figura 13 - Esqueleto estrutural do complexo diaminodicloropenicilaminato platina (II) $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{Cl})_2(\text{Pen})]$	49
Figura 14 - Esqueleto estrutural do complexo diaminocloroglutationato platina (II) $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{Cl})(\text{GS})]$	50
Figura 15 - Curva termogravimétrica para a penicilamina	73
Figura 16 - Curva termogravimétrica para a glutatona	73
Figura 17 - Curva termogravimétrica para o composto de cisplatina e glutatona	74
Figura 18 - Curva termogravimétrica para o composto de cisplatina e penicilamina	74

Figura 19 - Espectro de infravermelho para a cisplatina obtido com pastilha de KBr	75
Figura 20 - Espectro de infravermelho para a cisplatina obtido com pastilha de polietileno	76
Figura 21 - Espectro de infravermelho para a glutathione obtido com pastilha de KBr	77
Figura 22 - Espectro de infravermelho para a glutathione obtido com pastilha de polietileno	78
Figura 23 - Espectro de infravermelho para a penicilamina obtido com pastilha de KBr	79
Figura 24 - Espectro de infravermelho para a penicilamina obtido com pastilha de polietileno	80
Figura 25 - Espectro de infravermelho para o composto de cisplatina e glutathione obtido com pastilha de KBr	81
Figura 26 - Espectro de infravermelho para o composto de cisplatina e glutathione obtido com pastilha de polietileno	82
Figura 27 - Espectro de infravermelho para o composto de cisplatina e penicilamina obtido com pastilha de KBr	83
Figura 28 - Espectro de infravermelho para o composto de cisplatina e penicilamina obtido com pastilha de polietileno	84
Figura 29 - Segunda derivada do espectro de infravermelho do composto de glutathione e cisplatina comparada com o espectro original	85
Figura 30- Segunda derivada do espectro de infravermelho do composto de glutathione e cisplatina comparada com o espectro original	86
Figura 31 - Segunda derivada do espectro de infravermelho do composto de glutathione e cisplatina comparada com o espectro original	87
Figura 32 - Segunda derivada do espectro de infravermelho do composto de glutathione e cisplatina comparada com o espectro original	88

Figura 33 - Segunda derivada do espectro de infravermelho do composto de penicilamina e cisplatina comparada com o espectro original	89
Figura 34 - Segunda derivada do espectro de infravermelho do composto de penicilamina e cisplatina comparada com o espectro original	90
Figura 35 - Segunda derivada do espectro de infravermelho do composto de penicilamina e cisplatina comparada com o espectro original	91
Figura 36- Segunda derivada do espectro de infravermelho do composto de penicilamina e cisplatina comparada com o espectro original	92
Figura 37 - Espectro de deconvolução de bandas comparada com o espectro de infravermelho do composto entre cisplatina e glutathione	93
Figura 38 - Espectro de deconvolução de bandas comparada com o espectro de infravermelho do composto entre cisplatina e glutathione	94
Figura 39 - Espectro de deconvolução de bandas comparada com o espectro de infravermelho do composto entre cisplatina e penicilamina	95
Figura 40 - Espectro de deconvolução de bandas comparada com o espectro de infravermelho do composto entre cisplatina e penicilamina	96
Figura 41 - Espectro de Raman para a cisplatina	97
Figura 42 - Espectro de Raman para a glutathione	98
Figura 43 - Espectro de Raman para a penicilamina	99
Figura 44 - Espectro de Raman para o composto entre cisplatina e glutathione	100
Figura 45 - Espectro de Raman para o composto entre cisplatina e penicilamina	101
Figura 46 - Espectro de infravermelho teórico para o composto entre cisplatina e glutathione	102
Figura 47 - Espectro de infravermelho teórico para o composto entre cisplatina e penicilamina	103

Lista de tabelas

Tabela 1 - Dados de análise elementar	41
Tabela 2 - Fórmula empírica e massa molar para os compostos sintetizados	42
Tabela 3 - Faixa de decomposição para os compostos sintetizados	42
Tabela 4 - Dados obtidos a partir da curva de decomposição térmica dos compostos	43
Tabela 5 - Distâncias interatômicas calculadas para o esqueleto estrutural do composto PtPen - $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{Cl})(\text{Pen})]$ - a partir do procedimento DFT:B3LYP/SDD comparadas com valores obtidos por cristalografia de raios-X	47
Tabela 6 - Distâncias interatômicas calculadas para o esqueleto estrutural do composto PtGlut - $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{Cl})(\text{GS})]$ - a partir do procedimento DFT:B3LYP/SDD comparadas com valores obtidos por cristalografia de raios-X	48
Tabela 7- Ângulos de ligação calculados para o esqueleto estrutural do PtPen - $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{Cl})(\text{Pen})]$ - a partir do procedimento DFT:B3LYP/SDD	49
Tabela 8 - Ângulos de ligação calculados para o esqueleto estrutural do PtGlut - $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{Cl})(\text{GS})]$ - a partir do procedimento DFT:B3LYP/SDD	49
Tabela 9 - Energias mínimas em Hartree e em Joule calculadas para os compostos PtGlut e PtPen	50
Tabela 10 - Atribuição vibracional para os modos de estiramento NH_3 do composto PtPen	52
Tabela 11 Atribuição vibracional para os modos de estiramento NH_3 do composto PtGlut	53
Tabela 12 - Atribuição vibracional para os modos de estiramento NH_3^+ do composto PtPen	53

Tabela 13 - Atribuição vibracional para os modos de estiramento NH_3^+ e NH_{amida} do composto PtGlut	54
Tabela 14 - Atribuição vibracional para os modos de estiramento CH_3 e CH do composto PtPen	55
Tabela 15 - Atribuição vibracional para os modos de estiramento CH_2 e CH do composto PtGlut	56
Tabela 16 - Atribuição vibracional para os modos de estiramento $\text{C}=\text{O}$ para os compostos PtGlut e PtPen	56
Tabela 17 - Atribuição vibracional para os modos de variações angulares HCH do PtGlut	58
Tabela 18 - Atribuição vibracional para os modos de estiramento PtN dos compostos PtGlut e PtPen	58
Tabela 19 - Atribuição vibracional para os modos de estiramento PtS e PtCl dos compostos PtGlut e PtPen	58
Tabela 20 - Principais atribuições para o composto PtPen	60
Tabela 21 - Principais atribuições para o composto PtGlut	63

Lista de Símbolos

GSH - Glutathione

IV - infravermelho

R - Raman

ν - estiramento

δ - deformação

δ_s - deformação simétrica

δ_d - deformação degenerada

ρ_r - oscilação pendular (rocking)

ρ_t - giro alternado (twisting)

ρ_w - balanceio (wagg)

_s - simétrico

_{as} - assimétrico

“Sim, todo amor é sagrado e o fruto do trabalho é mais que sagrado, meu amor. A massa que faz o pão vale a luz do seu suor. Lembra que o sono é sagrado e alimenta de horizontes o tempo acordado de viver.”

Beto Guedes e Ronaldo Bastos, *Amor de Índio*