



**Denise Oliveira da Rosa**

Estudo de 6-aminopurinas e seus complexos de platina (II)  
como potenciais leishmanicidas

**Tese de Doutorado**

Tese apresentada como requisito parcial para obtenção  
do título de Doutor pelo Programa de Pós-Graduação em  
Química da PUC-Rio.

Orientadora: Judith Felcman  
Co-Orientador: José Daniel Figueiroa Villar

Rio de Janeiro  
Março de 2007



**Denise Oliveira da Rosa**

**Estudo de 6-aminopurinas e seus complexos de platina (II) como potenciais leishmanicidas**

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

**Profa. Judith Felcman**

Orientadora  
Departamento de Química – PUC-Rio

**Prof. José Daniel Figueroa Villar**

Co-Orientador  
Departamento de Química – IME

**Profa. Luzineide Wanderley Tinoco**

Núcleo de Pesquisa de Produtos Naturais - UFRJ

**Profa. Jussara Lopes de Miranda**

Instituto de Química – UFRJ

**Profa. Joana Mara Teixeira Santos**

Instituto de Química - UERJ

**Profa. Letícia Regina de Souza Teixeira**

Departamento de Química – PUC - Rio

**Prof. José Eugenio leal**

Coordenador (a) Setorial do Centro Técnico Científico - PUC-Rio

Rio de Janeiro, 12 de março de 2007

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

### **Denise Oliveira da Rosa**

Graduou-se em Química industrial, Bacharelado em Química e Química Licenciatura na Universidade Federal de Fluminense 1998. Mestrado em Química Orgânica na Universidade Federal Fluminense em 2001. Ingressou no Doutorado em Química Analítica na PUC-rio em 2001.

### Ficha Catalográfica

Rosa, Denise Oliveira da

Estudo de 6-aminopurinas e seus complexos de platina (II) como potenciais leishmanicidas / Denise Oliveira da Rosa ; orientadora: Judith Felcman, co-orientador: José Daniel Figueroa Villar. – 2007.

143f.. ; 30 cm

Tese (Doutorado em Química)–Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2007.

Inclui bibliografia referencia bibliográficas

1. Química – Teses. 2. Cisplatina. 3. Complexos. 4. 6-aminopurinas. 5. Antileishmaniose. I. Felcman, Judith. II. Villar, José Daniel Figueroa. III. Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro.

CDD: 540

Aos meus pais, Joel e Vilma, pelas  
oportunidades, amor, dedicação e  
discernimento para compreender que cada  
conquista é fruto de trabalho, determinação  
e coragem e aos meus irmãos, Marcelo e  
Alexandre, pelo carinho força.

## Agradecimentos

Aos professores Dra. Orientadora Judith Felcman e Dr. Co-Orientador José Daniel Figueroa Villar por toda dedicação, carinho e confiança depositados em mim e neste trabalho e por esta oportunidade de crescimento profissional e pessoal.

À Professora Dra. Luzineide Wanderley Tinoco pela ajuda na elaboração do projeto.

À Professora Dra. Marilene Marcuzza do Departamento de Bioquímica da Fiocruz, pelos testes biológicos realizados na Fiocruz.

As amigas Christiane Portella, Jacqueline e Luciana, agradeço-as pela amizade, e também pelas análises de CHN, TGA e IV.

Aos demais amigos de laboratório Ilfran, Sinai, Pedro, José Arthur, Mônica, Christiane, Pedro, Marcelo, Felipe, Bárbara.

À Dra. Cássia pela análise de espectrometria de massa realizadas no departamento de física da PUC.

Ao Professor Gilberto, do instituto de química da UFF, pela doação de reagentes químicos.

À amiga irmã Cláudia pelo carinho, garra e sua força de vontade que serviram de exemplo.

À Quiral Química do Brasil que nos forneceu a cisplatina para a pesquisa.

À técnica Alessandra (IME) pela realização das análises de RMN.

À minha família fundamental em todo este processo.

Aos meus pais, por todo seu amor e dedicação em toda minha trajetória.

Aos meus irmãos Marcelo e Alexandre pelo incentivo.

Especialmente a Deus por seu cuidado com a minha vida e por me capacitar a todo instante.

Aos Professores do Departamento de Química da PUC–Rio, pela contribuição na minha formação.

Aos Professores que participaram da banca examinadora.

Aos funcionários do Departamento de Química da PUC–Rio, em especial a Fátima e Noberto.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico (CNPq), pelo curso e a PUC–Rio pela bolsa de isenção.

## Resumo

Rosa, Denise Oliveira da; Felcman, Judith. **Estudo de 6-aminopurina e seus complexos de platina (II) como potenciais leishmanicidas.** PUC-Rio, 2007. 143p. Tese de Doutorado – Departamento de Química, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro.

A cisplatina é um quimioterápico amplamente utilizado no tratamento de uma grande variedade de tumores sólidos. Porém, o desenvolvimento de resistência a este fármaco e os severos efeitos colaterais, como nefrotoxicidade têm sido grandes obstáculos para um tratamento mais eficaz. A cisplatina é também usada no tratamento da leishmaniose. Neste trabalho desenvolveu-se uma metodologia para sintetizar análogos da cisplatina com ligantes derivados de aminopurinas, visando obter um produto com atividade leishmanicida mas que apresente menor toxicidade. Foram feitos estudos para chegar à melhor rota sintética de obtenção dos ligantes e complexos representadas. A síntese do ligante consiste em duas etapas, a primeira envolve a oxidação da 6-metilmercaptapurina até 6-metilsulfonilpurina, a segunda etapa leva a obtenção das respectivas 6-aminopurinas. Nesta segunda etapa foi feito um estudo relacionado ao caráter nucleofílico das amins aromáticas. Na etapa de formação do complexo, isto é na interação entre as 6-aminopurinas e cisplatina foram analisados alguns parâmetros como temperatura, tempo de reação, pH e solubilidade no solvente. A escolha das 6-aminopurinas como ligantes foi fundamental, pois na literatura<sup>1,7</sup> é citado a grande atividade biológica desses compostos e os protozoário da *leishmania* necessitam de purina do meio para sobreviver. Todas as substâncias sintetizadas foram caracterizadas através das seguintes técnicas, CHN, TGA, IV, RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>13</sup>C e espectrometria de massa (LDI). Os testes biológicos efetuados demonstram que alguns compostos têm atividade leishmanicida.

## Palavras-chave

Cisplatina, complexos, 6 - Aminopurinas, leishmanicida

## Abstract

Rosa, Denise Oliveira da. **The 6-aminopurine study and its platinum (III) complexes as leishmanicids potentials**. Rio de Janeiro, 2007. 143p  
Tese de Doutorado - Departamento de Química, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro.

Cisplatin is a widely used chemotherapeutic drug in the treatment of several solid tumors. However, the resistance developed to the drug together with its severe side effects, such as nephrotoxicity, have been obstacles to a more efficient treatment. Cisplatin is also used in the treatment of leishmaniose. In this study, a methodology was developed to synthesize cisplatin with ligands derived from aminopurines, with the aim of obtaining products with antineoplastic potential and biological activity, but presenting a reduction of its toxicity. The synthesis of the ligand consists of two stages, the first involves the oxidation of the 6-methylmercaptapurine to 6-methylsulphonilpurine and is followed by the aminolysis of the latter to respective 6-aminopurines. In this second stage a study was made of the nucleofilic character of these aromatic amines. In the complex formation stage, that is, in the interaction between the 6-aminopurines and cisplatin, parameters such as temperature, time of reaction, pH and solvent solubility were analyzed. The relationship between the group in the position 6 of these 6-aminopurines and their reactivity with cisplatin was also studied. The choice of 6-aminopurines as ligands was fundamental, the literature<sup>1,7</sup> shows a huge biological activity of these compounds and the leishmania protozoary needs the purine media to survive. All synthesized substances were characterized using the following techniques: CHN, TGA, IR, NMR-<sup>1</sup>H, NMR-<sup>13</sup>C and Mass Spectrometry (LDI). Biological activity tests showed that one of the compounds has leishmanicide

## Keywords

Cisplatin, complex, 6-Aminopurines, antileishmaniosis



# Sumário

1. INTRODUÇÃO	18
2. OBJETIVOS	20
3. LIGANTES – (6-AMINOPURINAS)	21
3.1.Considerações Gerais	21
3.2. Anel Purínico	21
3.3. Rotas sintéticas para obtenção de 6-aminopurinas	26
4. CISPLATINA	36
4.1.Cisplatina	36
Advento da cisplatina	37
4.1.2 Derivado da Cisplatina	40
4.1.3.Resistência ao fármaco	41
4.1.4.Toxicidade	41
4.1.5 Aplicações de cisplatina	43
5 EXPERIMENTAL	46
5.1 Considerações Gerais	46
5.1.1 Reagentes	46
5.1.2. Equipamentos	47
5.1.3 Síntese	47
5.1.3.1 Procedimentos Geral da Síntese Orgânica	47
5.1.3.2 Síntese do 6-metilsulfonilpurina	47
5.1.3.3. Síntese das 6-aminopurina	47
5.1.4 Procedimento Geral da Síntese Inorgânica	48
5.1.4.1. Síntese do complexo	48
5.2. Técnicas Analíticas	53
5.2.1 Análise elementar (CHN)	53
5.2.2. Espectrofotometria de Absorção Atômica (AA)	54

5.2.3. Análise termogravimétrica (TGA)	54
5.2.4. Análise por Espectrometria de Massas	54
5.2.5. RMN $^1\text{H}$ e RMN $^{13}\text{C}$	55
5.2.6. Espectroscopia de Infravermelho (IV)	56
 6 SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E PROPOSTAS DAS ESTRUTURAS DAS 6-AMINOPURINAS E DOS COMPLEXOS	 57
6.1 Síntese dos Compostos Orgânicos	57
6.1.1. Síntese da 6-metilsulfonilpurina	57
6.1.2. Síntese das 6-aminopurinas	64
6.1.2.1. Síntese da 6-(2-cloro-anilino)-purina	64
6.1.2.2. Síntese da 6-(naftilamina)-purina	65
6.1.2.3. Síntese da 6-(3-metil-anilino)-purina	66
6.1.2.4. Síntese da 6-(3-trifluorometilamino)-purina	66
6.1.2.5. Síntese da 6-(2-nitro-anilino)-purina	67
6.1.2.6. Síntese da 6-(2-iodo-anilino)-purina	67
6.2. Caracterização e proposta e proposta das estruturas das 6-aminopurinas	 71
6.2.1. Análise elementar	71
6.2.2. Análise termogravimétrica	71
6.2.3. Infravermelho	73
6.2.3.1. Espectrometria de Massas	74
6.2.3.1.1. Espectrometria de massa do composto I	74
6.2.3.1.2. Espectrometria de massa do composto II	75
6.2.3.1.3. Espectrometria de massa do composto III	75
6.2.3.4. Espectrometria de massa do composto IV	76
6.2.3.2. RMN- $^1\text{H}$	77
6.2.3.3. RMN $^{13}\text{C}$	82
6.3. Síntese dos Complexos	86
6.3.1. Síntese do complexo: 6-(2-cloro-anilino)purina e cisplatina	86
6.3.2. Síntese do complexo: 6-(naftilamino)-purina e cisplatina	87
6.3.3. Síntese do complexo: 6-(3-hidroxi-anilino)-purina e cisplatina	88
6.3.4. Síntese do complexo: 6-(3-trifluorometilamino)-purina e cisplatina	89
6.4. Caracterização e proposta da estrutura dos complexos	90
6.4.1. Análise de CHN e Absorção Atômica	90
6.4.2. Análise Termogravimétrica	91

6.4.3. Infravermelho	93
6.4.4. Espectrometria de Massas	94
6.4.4.1. Análise por espectrometria de massas do complexo 1.	95
6.4.4.2. Análise por espectrometria de massas do complexo 2.	96
6.4.4.3. Análise por espectrometria de massas do complexo 3	97
6.4.4.4. Análise por espectrometria de massas do complexo 4	98
6.5. Propostas de Estruturas	99
6.5.1. Estrutura proposta para o complexo 1	99
6.5.2. Estrutura proposta para o complexo 2	99
6.5.3. Estrutura proposta para o complexo 3	100
6.5.4. Estrutura proposta para o complexo 4	101
 7 ATIVIDADE LEISHMANICIDA	 102
7.1. Atividade Anti-leishmaniose dos composto I, II, III e IV	102
7.2. Atividade anti-leishmaniose dos complexos 1, 2, 3 e 4	103
 8 CONCLUSÕES	 105
 9 REFERÊNCIAS	 107
 ANEXO A	 112
 ANEXO B	 116
 ANEXO C	 127
 ANEXO D	 101

## Lista de figuras

<b>Figura 1</b> – Estrutura dos anéis heterocíclicos	21
<b>Figura 2</b> – Estrutura do ácido Úrico.	22
<b>Figura 3</b> – Equilíbrio tautomérico de algumas derivados purínicos.	23
<b>Figura 4</b> – Estruturas das base anormal e base correta da Guanina.	24
<b>Figura 5</b> – Produção de subprodutos decorrentes das formas tautoméricas	25
<b>Figura 6</b> – Reação seletiva da adenina	25
<b>Figura 7</b> - Síntese de 6-aminopurina desenvolvida por Elion e Colaboradores	27
<b>Figura 8</b> - Síntese de 6-furfurilaminopurina desenvolvida por Hishinuma e Colaboradores	27
<b>Figura 9</b> - Síntese de furfurilaminopurina desenvolvida por Hull e Colaboradores	28
<b>Figura 10</b> - Síntese de furfurilaminopurina desenvolvida por nishimata	29
<b>Figura 11</b> - Síntese de 6-BAP desenvolvida por Nishimata e Colaboradores	30
<b>Figura 12</b> - Síntese de 6-aminopurina desenvolvida por Bullock e Colaboradores	30
<b>Figura 13</b> - Síntese de 6-cloropurina desenvolvida por Bendich e Colaboradores	31
<b>Figura 14</b> – Síntese de 6-BAP desenvolvida por Bullock e Colaboradores	32
<b>Figura 15</b> - Síntese de 6-BAP desenvolvida por Seng e colaboradores	32
<b>Figura 16</b> – Síntese de 6-BAP desenvolvida por Misktais	33
<b>Figura 17</b> - Síntese de 6-BAP e derivados desenvolvida por Tatsugi e colaboradores	34
<b>Figura 18</b> - Síntese de 6-BAP desenvolvida por Wang e Colaboradores	35
<b>Figura 19</b> - Síntese de 6-BAP desenvolvida por Koeszegi Schriffert e colaboradores	35
<b>Figura 20</b> - Estrutura da cisplatina e da caboplatina respectivamente.	36
<b>Figura 21</b> - Estrutura do derivado da cisplatina	40
<b>Figura 22</b> – Derivado da Cisplatina que atua na enzima	

glutathiona do <i>Trypanossoma cruzi</i> .	40
<b>Figura 23</b> - Modelos de ligações cruzadas entre um agente alquilante bifuncional e o DNA.	45
<b>Figura 24</b> - Reação de obtenção da 6-metilsulfonilpurina	58
<b>Figura 25</b> – Mecanismo proposto de reação para obter a 6-metilsulfonilpurina.	60
<b>Figura 26</b> - Mecanismo de reação proposto para a reação de aminólise do composto (6-metilsulfonilpurina).	68
<b>Figura 27</b> – Estrutura de ressonância da anilina.	69
<b>Figura 28</b> – Provável estrutura do fragmento do composto I.	74
<b>Figura 29</b> - Prováveis estruturas dos fragmentos do composto I.	75
<b>Figura 30</b> - Provável estrutura do fragmento do composto III.	76
<b>Figura 31</b> - Provável estrutura do fragmento do composto IV.	76
<b>Figura 32</b> - Anel purínico numerado segundo a IUPAC.	77
<b>Figura 33</b> - Prováveis estruturas dos fragmentos do complexo 1.	95
<b>Figura 34</b> - Prováveis estruturas dos fragmentos do complexo 2.	96
<b>Figura 35</b> - Prováveis estruturas dos fragmentos do complexo 3.	97
<b>Figura 36</b> - Prováveis estruturas dos fragmentos do complexo IV.	98
<b>Figura 37</b> - Estrutura proposta para o complexo 1.	99
<b>Figura 38</b> - Estrutura proposta para o complexo 2	100
<b>Figura 39</b> - Estrutura proposta para o complexo 3.	100
<b>Figura 40</b> - Estrutura proposta para o complexo 4.	101

## Lista de tabelas

<b>Tabela 1</b> - Atividades biológicas de algumas 6-aminopurinas	26
	45
<b>Tabela 2</b> - Dados da caracterização do metilsulfonilpurina	58
<b>Tabela 3</b> - Dados do espectro de IV da 6-metilsulfonilpurina.	61
<b>Tabela 4</b> - Dados dos espectros de RMN-H1 dos compostos 1a e 2a, em DMSO, d <sub>6</sub> .	61
<b>Tabela 5</b> - Deslocamento Químico de RMN- <sup>13</sup> C da 6-metilmercaptapurina.	62
<b>Tabela 6</b> - Deslocamento Químico de RMN- <sup>13</sup> C da 6-metilsulfonilpurina.	63
<b>Tabela 7</b> - Dados da caracterização do composto 1	65
<b>Tabela 8</b> - Dados da caracterização do composto 2	65
<b>Tabela 9</b> - Dados da caracterização do composto 3	66
<b>Tabela 10</b> - Dados da caracterização do composto 4	67
<b>Tabela 11</b> - Resultados das reações de aminólise da 6-metilsulfonilpurina.	69
<b>Tabela 12</b> - Análise Elementar dos compostos I, II, III e IV.	71
<b>Tabela 13</b> - Valores obtidos na curva de decomposição térmico dos compostos I, II, III e IV.	72
<b>Tabela 14</b> - Principais bandas de infravermelho para os compostos I, II, III e IV.	73
<b>Tabela 15</b> - Dados de espectrometria de massa do composto I.	74
<b>Tabela 16</b> - Dados de espectrometria de massa do composto II.	75
	75
<b>Tabela 17</b> - Dados de espectrometria de massa do composto III	75
<b>Tabela 18</b> - Dados de espectrometria de massa do composto IV.	76
	76
<b>Tabela 19</b> - Dados dos espectros de RMN- <sup>1</sup> H dos compostos I	78
<b>Tabela 20</b> - Dados dos espectros de RMN- <sup>1</sup> H dos compostos II	79
<b>Tabela 21</b> - Dados dos espectros de RMN- <sup>1</sup> H dos compostos III	80
<b>Tabela 22</b> - Dados dos espectros de RMN- <sup>1</sup> H dos compostos IV	81
<b>Tabela 23</b> - Dados dos espectros de RMN <sup>13</sup> C do composto I	82
<b>Tabela 24</b> - Dados dos espectros de RMN <sup>13</sup> C do composto II	83

<b>Tabela 25</b> - Dados dos espectros de RMN <sup>13</sup> C do composto III	84
<b>Tabela 26</b> - Dados dos espectros de RMN <sup>13</sup> C do composto IV	85
<b>Tabela 27</b> - Dados da caracterização do complexo 1	87
<b>Tabela 28</b> - Dados da caracterização do complexo 2	88
<b>Tabela 29</b> - Dados da caracterização do complexo 3	89
<b>Tabela 30</b> – Dados da caracterização do complexo 4	90
<b>Tabela 31</b> - Dados da análise elementar (CHN) e absorção atômica	91
<b>Tabela 32</b> - Massa molecular e fórmula empírica para os complexos	91
<b>Tabela 33</b> - Valores obtidos na curva de decomposição dos complexos	92
<b>Tabela 34</b> - Principais bandas de infravermelho para os complexos	93
<b>Tabela 35</b> - Dados de espectrometria de massas do complexo 1.	95
<b>Tabela 36</b> - Dados de espectrometria de massas do complexo 2.	96
<b>Tabela 37</b> - Dados de espectrometria de massas do complexo 3.	97
<b>Tabela 38</b> - Dados de espectrometria de massas do complexo 4.	98
<b>Tabela 39</b> - Dados da atividade anti-leishmaniose dos compostos	103
<b>Tabela 40</b> - Dados da atividade anti-leishmaniose dos complexos	103

## Lista de símbolos

6-BAP – 6-benzilamina

CCF – cromatografia de camada fina

IV – infravermelho

RMN – ressonância magnética nuclear

RMN –  $^1\text{H}$  – ressonância magnética nuclear de hidrogênio

RMN –  $^{13}\text{C}$  - ressonância magnética nuclear de carbono

PF – ponto de fusão

$\text{cm}^{-1}$  número de onda

$\delta$  – deslocamento químico

mult – multiplicidade

s – sinpleto

d- duplete

t – tripleto

dd – duplo duplete

dt – duplo tripleto

td – triplo duplete

m – multiplete

DMF – dimetilformamida

DMSO – dimetilsulfóxido

Me – grupo metila



**“O rio atinge os objetivos porque aprendeu a contornar os  
obstáculos”**

**André Luiz.**