



Camila Maria Inacio de Assis

**Novos complexos binucleares de Zn(II), Cu(II) e
Ni(II) do ligante 2,2'-{(2-hidroxi-5-metilbenzeno
1,3-diil)bis[(*E*)-metililideno-(*E*)-azanililideno]}
dietanossulfonato: potenciais agentes
antineoplásicos**

Dissertação de Mestrado

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

Orientador: Prof. Nicolás Adrián Rey

Rio de Janeiro
Fevereiro de 2012



Camila Maria Inacio de Assis

**Novos complexos binucleares de Zn(II), Cu(II) e
Ni(II) do ligante 2,2'-{(2-hidroxi-5-metilbenzeno
1,3-diil)bis[(E)-metililideno-(E)-azanililideno]}
dietanossulfonato: potenciais agentes
antineoplásicos**

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

Prof. Nicolás Adrián Rey

Orientador

Departamento de Química – PUC-Rio

Profa. Maryene Alves Camargo

UFPE

Profa. Camilla Djenne. Buarque Muller

Departamento de Química – PUC-Rio

Dra. Luciana Dornelas Pinto

Sem vínculo

Prof. José Eugenio Leal

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

Rio de Janeiro, 29 de fevereiro de 2012.

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

Camila Maria Inacio de Assis

Graduou-se em Licenciatura em Química na Universidade do Grande Rio em 2010. Ingressou no Mestrado em Química Inorgânica na PUC-Rio em 2010.

Ficha Catalográfica

Assis, Camila Maria Inacio de

Novos complexos binucleares de Zn(II), Cu(II) e Ni(II) do ligante 2,2'-{(2-hidroxi-5-metilbenzeno-1,3-diil)bis[(E)-metililideno-(E)-azanililideno]}dietanossulfonato: potenciais agentes antineoplásicos / Camila Maria Inácio de Assis ; orientador: Nicolás Adrián Rey. – 2012.

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

Dissertação (mestrado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Departamento de Química, 2012.

Inclui bibliografia

CDD: 540

Dedico este trabalho aos meus pais,
Juciara e Reginaldo.

Agradecimentos

Aos meus pais, obrigada pelo apoio, suporte, pelo que sou hoje, tudo devo a vocês e com nenhum valor mensurável poderei pagar por tudo que recebi nestes 23 anos; agradeço ao meu irmão Fred, pela companhia e descontração; e à minha família, pelo incentivo e por sempre me encaminharem pelo melhor caminho que possam conhecer.

À PUC – Rio, pelos auxílios concedidos, sem os quais este trabalho não poderia ter sido realizado.

Ao Hebert Segal, por estar sempre ao meu lado, pela compreensão, por me dar força pra “sonhar e perceber, que a estrada vai além do que se vê”.

Ao Prof. Nicolás por superar todas as expectativas que um aluno possa ter em relação a seu orientador. Pela dedicação, paciência, ensinamentos, por sempre “estar cansado de estar certo”, assim permitindo-me concluir esse passo na minha vida. Obrigada por tudo.

Aos meus grandes amigos, presentes no meu dia-a-dia, por todo interesse demonstrado, apoio, palavras amigas, gargalhadas e lágrimas, obrigada Diego, Danielle, Raphaela, Carla, Romildo, Joyce, Mara, estou aqui pra vocês, pois sempre estarão pra mim.

A todos do laboratório, LABSO-BIO, pelas conversas, convivência, risos, apoio, ajuda. Aprendi e aprendo muito com vocês. Em especial ao Wellington, grande pessoa, detentora de tamanho conhecimento, obrigada pelo companheirismo e amizade, que venha o doutorado!

Aos amigos e a todos que conheci na PUC-Rio, começamos juntos nessa jornada a 2 anos, que mais parece que foi ontem e ao mesmo instante a muito e muito tempo atrás, passou rápido e temos a impressão que estamos juntos a séculos, obrigada por estarem sempre comigo.

À Prof. Judith Felcman pelo suporte a nós oferecido.

À Dra. Tatiana Santana Ribeiro, pelas medidas de RMN.

Ao Prof. Odivaldo Cambraia (CBPF), pelas medidas de EPR.

À Prof. Roberta L. Zioli (IBIO), pelo ensaio de toxicidade em *A. salina*.

Ao Prof. Ricardo Aucélio, pela gentileza em ajudar.

Aos funcionários Fátima, por toda ajuda e Oto, pelas oportunidades.

A todos que contribuíram e me ajudaram neste período.

Ao departamento de química, pelos ensinamentos, ajuda e oportunidade.

Resumo

Assis, Camila Maria Inacio de; Rey, Nicolás Adrián. **Novos complexos binucleares de Zn(II), Cu(II) e Ni(II) do ligante 2,2'-{(2-hidroxi-5-metilbenzeno-1,3-diil)-bis[(E)-metililideno-(E)-azanililideno]}dietanos-sulfonato: potenciais agentes antineoplásicos.** Rio de Janeiro, 2012. 100p. Dissertação de Mestrado – Departamento de Química, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro

Câncer é o nome dado a um conjunto de mais de 100 doenças e entre as possibilidades de tratamento está a quimioterapia. Após a descoberta das propriedades antitumorais do complexo de coordenação comumente chamado “cisplatina”, um dos compostos mais utilizados em neoplasias malignas, o estudo dos complexos metálicos teve um grande impulso e alguns compostos promissores de cobre(II) já foram desenvolvidos. Por outro lado, bases de Schiff derivadas de aminas e aldeídos aromáticos têm apresentado uma ampla aplicação em muitas áreas de pesquisa, sendo que algumas são farmacologicamente utilizadas na terapia anti-hipertensiva, hipnótica e antineoplásica. Neste contexto, no presente trabalho, foi sintetizado e caracterizado um ligante imínico binucleante sulfonado derivado da taurina, já conhecido na literatura: 2,2'-{(2-hidroxi-5-metilbenzeno-1,3-diil)bis[(E)-metililideno-(E)-azanililideno]}dietanos-sulfonato de potássio (LIT) e, a partir deste, seus complexos inéditos de Zn(II), Cu(II) e Ni(II), que foram caracterizados pelas seguintes técnicas: espectroscopia vibracional e eletrônica, análise elementar de CHNS, análise termogravimétrica, espectroscopia de ressonância paramagnética eletrônica (EPR) e modelagem molecular computacional. Os novos compostos obtidos neste trabalho são, a saber: $[Zn_2(\mu\text{-CH}_3\text{COO})(\text{LIT})] \cdot 3 \text{ H}_2\text{O}$ (**1**), $[Cu_2(\mu\text{-CH}_3\text{COO})(\text{LIT})] \cdot \frac{1}{2} \text{ CH}_3\text{OH}$ (**2**) e $[Ni_2(\text{H}_2\text{O})_2(\text{LIT}^*)_2] \cdot 2 \text{ H}_2\text{O}$ (**3**), em que LIT* representa uma forma parcialmente hidrolisada de LIT. Os complexos **1** e **2** são os primeiros compostos binucleares do ligante LIT descritos. Neles, os centros metálicos são tetracoordenados e apresentam uma ponte exógena acetato coordenada nas formas bidentada, para o composto **1**, e monodentada, para **2**. Esta diferença na coordenação da ponte se dá,

provavelmente, devido aos distintos arranjos geométricos em torno dos metais: enquanto o zinco apresenta um arranjo tetraédrico, o cobre mostra um do tipo quadrático. O complexo **3** é binuclear, composto por um dímero altamente simétrico envolvendo, como dito acima, uma forma parcialmente hidrolisada de LIT. Os centros metálicos são hexacoordenados, ligados por pontes endógenas fenólicas. Tanto **2** quanto **3** são silenciosos ao EPR. Foi realizado também um ensaio de toxicidade aguda em *Artemia salina* para as espécies hidrossolúveis LIT e complexo **1**. Este ensaio mostra boa correlação com a atividade citotóxica para alguns tumores sólidos humanos.

Palavras-chave

Taurina; base de Schiff; zinco(II); cobre(II); níquel(II)

Abstract

Assis, Camila Maria Inacio de; Rey, Nicolás Adrián (advisor) **New dinuclear Zn(II), Cu(II) and Ni(II) complexes of the 2,2'-{(2-hydroxy-5-methylbenzene-1,3-diyl)bis[(E)-methylylidene-(E)-azanylylidene]} diethanesulfonate ligand: potential antineoplastic agents.** Rio de Janeiro, 2012. 100p. MSc. Dissertation - Departamento de Química, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro.

Cancer is a name given to a set of more than 100 diseases and among the possibilities of treatment is chemotherapy. After the discovery of the antitumor properties of the coordination complex commonly called “cisplatin”, it is one of the compounds most used in malignancies. The study of metal complexes had a big boost and some promising copper(II) compounds have been developed. Furthermore, the Schiff bases derived from aromatic aldehydes and amines present a wide range of applications in many areas of research, some of which are pharmacologically used in antihypertensive, hypnotic, and antineoplastic therapy. In this context, in the present study, we synthesized and characterized a binucleating imine ligand, derivative of taurine, already known in the literature: 2,2'-{(2-hydroxy-5-methylbenzene-1,3-diyl)bis[(E)-methylylidene-(E)-azanylylidene]}diethanesulfonate (LIT). New dinuclear Zn(II), Cu(II) and Ni(II) complexes of this ligand were synthesized, and were characterized by the following techniques: vibrational and electronic spectroscopies, CHNS elemental analysis, thermogravimetric analysis, electron paramagnetic resonance (EPR) and computational molecular modeling. The new compounds obtained in this work are: $[\text{Zn}_2(\mu\text{-CH}_3\text{COO})(\text{LIT})]\cdot 3 \text{ H}_2\text{O}$ (**1**), $[\text{Cu}_2(\mu\text{-CH}_3\text{COO})(\text{LIT})]\cdot \frac{1}{2} \text{ CH}_3\text{OH}$ (**2**) and $[\text{Ni}_2(\text{H}_2\text{O})_2(\text{LIT}^*)_2]\cdot 2 \text{ H}_2\text{O}$ (**3**), where LIT* represents a LIT partially hydrolyzed form. Complexes **1** and **2** are the first dinuclear compounds of the LIT ligand described. In these, metal centers are tetracoordinated, with the presence of an exogenous acetate bridge, which shows a bidentate coordination mode for compound **1** and a monodentate coordination pattern for **2**. This difference occurs probably due to different geometrical arrangements around the metal centers:

while zinc has a tetrahedral coordination geometry, copper shows one of the square planar type. On the other hand, compound **3** a dinuclear complex, which is composed of a highly symmetric dimer involving, as mentioned above, a partially hydrolyzed form of LIT. The hexacoordinated metal centers are connected by two endogenous phenolic bridges. Both **2** and **3** are EPR silent. An acute toxicity test on *Artemia salina* shrimp was also carried out for the hydro-soluble species LIT and **1**. This assay shows good correlation with cytotoxic activity for some human solid tumors.

Key words

Taurine; Schiff base; zinc(II); copper(II); nickel(II)

Sumário

1 Introdução	22
1.1 História do câncer	22
1.2 O câncer: definições e estatísticas	23
1.3 Tumores sólidos	29
1.4 Tratamentos	30
1.5 Compostos de coordenação de platina	31
1.6 Outros compostos como potenciais fármacos antitumorais	33
1.7 Uso e importância das bases de Schiff	36
1.8 Taurina e compostos sulfonados	38
1.9 Proposta de trabalho – o ligante binucleante derivado de taurina 2,2'-{(2-hidroxi-5-metilbenzeno-1,3-diil)bis[(<i>E</i>)-metililideno-(<i>E</i>)-azanililideno]}dietanossulfonato e seus complexos metálicos	38
2 Objetivos	41
3 Parte Experimental	42
3.1 Reagentes e instrumentação	42
3.1.1 Reagentes utilizados	42
3.1.2 Instrumentação e metodologia	42
3.2 Procedimentos sintéticos	45

3.2.1 Síntese do ligante binucleante 2,2'-{(2-hidroxi-5-metilbenzeno-1,3-diil)bis[(<i>E</i>)metililideno(<i>E</i>)azanililideno]} dietanossulfonato de potássio (LIT) e de seu precursor sintético	45
3.2.1.1 Síntese do centro precursor Hdfmp	46
3.2.1.2 Síntese do ligante binucleante 2,2'-{(2-hidroxi-5-metilbenzeno-1,3-diil)bis[(<i>E</i>)metililideno(<i>E</i>)azanililideno]} dietanossulfonato de potássio (LIT)	47
3.2.2 Síntese dos complexos metálicos	48
3.2.2.1 Síntese de $[\text{Zn}_2(\mu\text{-CH}_3\text{COO})(\text{LIT})]\cdot 3 \text{ H}_2\text{O}$, composto 1	48
3.2.2.2 Síntese de $[\text{Cu}_2(\mu\text{-CH}_3\text{COO})(\text{LIT})]\cdot \frac{1}{2} \text{ CH}_3\text{OH}$, composto 2	49
3.2.2.3 Síntese de $[\text{Ni}_2(\text{H}_2\text{O})_2(\text{LIT}^*)_2]\cdot 2 \text{ H}_2\text{O}$, composto 3	50
4 Resultados e discussão	51
4.1 Caracterização do ligante binucleante 2,2'-{(2-hidroxi-5-metilbenzeno-1,3-diil)bis[(<i>E</i>)metililideno(<i>E</i>)azanililideno]} dietanossulfonato de potássio (LIT)	51
4.1.1 Espectroscopia vibracional (IV)	52
4.1.2 Análise termogravimétrica (TG/DTG)	53
4.1.3 Ressonância magnética nuclear de ^1H (RMN de ^1H)	55
4.1.4 Espectroscopia eletrônica (UV-Vis)	56
4.1.5 Cálculos de modelagem computacional	57
4.2 Caracterização dos complexos binucleares de Zn(II), Cu(II) e Ni(II)	62
4.2.1 Espectroscopia vibracional (IV)	64
4.2.2 Análise termogravimétrica (TG/DTG)	68
4.2.3 Espectroscopia eletrônica (UV-Vis)	73
4.2.4 Espectroscopia de ressonância paramagnética eletrônica (EPR)	76
4.2.5 Cálculos de modelagem computacional	77

4.3 Ensaio preliminar de toxicidade aguda em <i>Artemia salina</i>	92
5 Conclusão	94
6 Referências bibliográficas	97

Lista de figuras

Figura 1. Histórico do câncer	22
Figura 2. Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2012 por sexo, exceto pele não melanoma	25
Figura 3. Transformação de uma célula normal em cancerosa	27
Figura 4. Esquema de multiplicação de células cancerosas	27
Figura 5. Estatística sobre as principais causas do câncer	29
Figura 6. Secção transversal de um tumor sólido, mostrando a diminuição da concentração de oxigênio em relação à distância capilar	30
Figura 7. Estruturas representativas dos complexos <i>trans</i> -[Pt(NH ₃) ₂ Cl ₂] e <i>cis</i> -[Pt(NH ₃) ₂ Cl ₂]	32
Figura 8. Estrutura dos complexos de platina utilizados como medicamentos neoplásicos	33
Figura 9. Outros complexos metálicos com atividade antitumoral	34
Figura 10. Casiopeína® III	35
Figura 11. Estrutura do complexo [Cu ₂ (μ-OH)(L1)] ²⁺	36
Figura 12. Estrutura do complexo [Cu ₂ (μ-OH)(L2(ClO ₄))]⁺	36
Figura 13. Esquema de obtenção para uma base de Schiff	37
Figura 14. Tioguanina (a) e camptotecina (b)	37
Figura 15. Taurina	38
Figura 16. Estrutura cristalina para [Co(C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₇ S ₂)(H ₂ O) ₃].H ₂ O	39
Figura 17. Estrutura cristalina para [Cu ₂ (C ₁₁ H ₁₁ NO ₅ S) ₂ (H ₂ O) ₄].5 H ₂ O	40

Figura 18. Estrutura cristalina para $[\text{Ni}_2(\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_5\text{S})_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$	40
Figura 19. Síntese do dialdeído precursor Hdfmp	46
Figura 20. Síntese de 2,2'-{(2-hidroxi-5-metilbenzeno-1,3-diil)bis[(<i>E</i>)metililideno(<i>E</i>)azanililideno]}dietanossulfonato de potássio	47
Figura 21. Síntese do composto 1	48
Figura 22. Síntese do composto 2	49
Figura 23. Síntese do composto 3	50
Figura 24. Estrutura do ligante 2,2'-{(2-hidroxi-5-metilbenzeno-1,3-diil)bis[(<i>E</i>)metililideno(<i>E</i>)-azanililideno]}dietanossulfonato de potássio (LIT)	51
Figura 25. Espectro vibracional do ligante binucleante LIT	52
Figura 26. Curva termogravimétrica (TG, vermelho) e primeira derivada (DTG, azul) do ligante binucleante LIT	54
Figura 27. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) para o ligante LIT em solução de DMSO, à temperatura ambiente	55
Figura 28. Espectro eletrônico do ligante em solução de DMSO, $[\text{LIT}] = 8,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$	56
Figura 29. Estrutura em fase gasosa otimizada para o ligante binucleante LIT	58
Figura 30. Estrutura proposta para o composto 1	62
Figura 31. Estrutura proposta para o composto 2	62
Figura 32. Estrutura proposta para o composto 3	63
Figura 33. Espectro vibracional do complexo binuclear 1	65
Figura 34. Espectro vibracional do complexo binuclear 2	65
Figura 35. Espectro vibracional do complexo binuclear 3	66
Figura 36. Curva termogravimétrica (TG, vermelho) e primeira derivada (DTG, azul) para 1	69
Figura 37. Curva termogravimétrica (TG, vermelho) e primeira derivada (DTG, azul) para 2	70

Figura 38. Curva termogravimétrica (TG, vermelho) e primeira derivada (DTG, azul) para 3	71
Figura 39. Espectros eletrônicos de LIT (preto, $8,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) e do composto 1 (vermelho, $9,1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) em solução de DMSO	74
Figura 41. Espectros eletrônicos de LIT (preto, $8,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) e do composto 2 (vermelho, $9,7 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) em solução de DMSO	75
Figura 40. Espectros eletrônicos de LIT (preto, $8,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) e do composto 3 (vermelho, $7,6 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) em solução de DMSO	76
Figura 42. Estrutura otimizada para 1 em fase gás (nível de teoria usado: B3LYP/6-31G)	78
Figura 43. Estrutura otimizada para 2 em fase gás (nível de teoria usado: B3LYP/6-31G)	81
Figura 44. Estrutura otimizada para 3 em fase gás (nível de teoria usado: B3LYP/6-31G)	84
Figura 45. Visão poliédrica mostrando a geometria tetraédrica em torno dos centros metálicos de 1	89
Figura 46. Visão poliédrica mostrando a geometria octaédrica em torno dos centros metálicos de 3	90
Figura 47. Ensaio de toxicidade aguda em <i>Artemia salina</i> para 1	92

Lista de tabelas

Tabela 1. Estimativas para o ano de 2012 de número de casos novos de câncer, por região	24
Tabela 2. Análise termogravimétrica do ligante binucleante LIT	54
Tabela 3. Principais bandas no IV, experimentais e teóricas, para o ligante binucleante LIT	58
Tabela 4. Principais distâncias de ligação calculadas para o ligante binucleante LIT	60
Tabela 5. Principais ângulos de ligação calculados para o ligante binucleante LIT	61
Tabela 6. Análise termogravimétrica do composto 1	69
Tabela 7. Análise termogravimétrica do composto 2	70
Tabela 8. Análise termogravimétrica do composto 3	72
Tabela 9. Principais bandas no IV, experimentais e teóricas, para o composto 1	78
Tabela 10. Principais distâncias de ligação calculadas para o composto 1	79
Tabela 11. Principais ângulos de ligação calculados para a esfera de coordenação de 1	80
Tabela 12. Principais bandas no IV, experimentais e teóricas, para o composto 2	81
Tabela 13. Principais distâncias de ligação calculadas para o composto 2	82
Tabela 14. Principais ângulos de ligação calculados para a esfera de coordenação de 2	83
Tabela 15. Principais distâncias de ligação calculadas para o composto 3	85

Tabela 16. Principais ângulos de ligação calculados para a esfera de coordenação de **3** 87

Lista de siglas e abreviações

Å	Angstrom
B3LYP	Becke, three-parameter, Lee-Yang-Parr
CHNS	Análise elementar de carbono, hidrogênio, nitrogênio e enxofre
$[\text{Cu}_2(\mu\text{-CH}_3\text{COO})(\text{LIT})] \cdot \frac{1}{2} \text{CH}_3\text{OH}$	Composto 2
DFT	Teoria do funcional de densidade
DMSO	Dimetilsulfóxido
DNA	Ácido desoxirribonucléico
DSC	Calorimetria diferencial de varredura
EGA-FTIR	Análise de gases acoplada à espectroscopia de infravermelho com conversão de Fourier
EGA-MS	Análise de gases acoplada ao espectrômetro de massas
EPR	Espectroscopia de ressonância paramagnética
HDFMP	2-hidroxi-5-metilsoftaldeído
INCA	Instituto Nacional do Câncer

IV	Infravermelho
LD ₅₀	Quantidade de uma substância que provoca a morte de 50% de um grupo de animais-teste.
LIT	2,2'-{(2-hidroxi-5-metilbenzeno-1,3-diil)bis[(<i>E</i>)metililideno(<i>E</i>)azanililideno]}
	dietanossulfonato e seus complexos metálicos
LIT*	Forma parcialmente hidrolisada de LIT.
[Ni ₂ (H ₂ O) ₂ (LIT*) ₂]·2 H ₂ O	Composto 3
OMS	Organização mundial da saúde
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RNA	Ácido ribonucléico
TG/DTG	Termogravimetria/termogravimetria diferencial
UV-Vis	Ultravioleta - visível
[Zn ₂ (μ-CH ₃ COO)(LIT)]·3 H ₂ O	Composto 1
δ	Vibração angular no plano assimétrica
ν	Vibração de estiramento

E todo impulso é cego, exceto quando há saber.
E todo saber é vão, exceto quando há trabalho.
E todo o trabalho é vazio, exceto quando há amor.
E quando trabalhais com amor, vós vos unis a
vós próprios e uns aos outros, e a Deus.

Gibran Khalil Gibran