

## Busca por Novos Complexos Ditópicos com Potencial Atividade Citotóxica

por Luana da Silva Magalhães Forezi

Data de publicação na Web: 11 de Fevereiro de 2011

Recebido em 08 de Fevereiro de 2011

Aceito para publicação em 10 de Fevereiro de 2011

DOI: [10.5935/1984-6835.20100028](https://doi.org/10.5935/1984-6835.20100028)

As naftoquinonas são consideradas estruturas privilegiadas na química medicinal devido às suas atividades biológicas.<sup>1</sup> São encontradas em uma variedade de produtos sintéticos e naturais e exibem uma gama de atividades farmacológicas, como tripanocida,<sup>2</sup> anticâncer,<sup>3</sup> antibacteriana,<sup>4</sup> antifúngica,<sup>5</sup> leishmanicida<sup>6</sup> e antimicrobiana.<sup>7</sup> O fundamental na química das naftoquinonas é a sua facilidade de redução e, portanto, a sua capacidade de atuar como um agente oxidante ou desidrogenante. De fato, as atividades biológicas destes compostos estão, em geral, diretamente relacionadas à sua capacidade de induzir o estresse oxidativo nas células.<sup>8</sup> Aminonaftoquinonas são importantes derivados naftoquinônicos com distintas atividades, como atividade anti-câncer,<sup>9</sup> antimalarial e moluscicida.<sup>10</sup> Em especial as bases de Mannich derivadas da lausona, 3-[(R<sup>1</sup>-amino)(R<sup>2</sup>)metil]-2-hidroxi-1,4-naftoquinonas, vêm sendo investigadas por sua capacidade de coordenação com metais de transição e, portanto, potencial geração de novas moléculas com atividades diferenciadas.<sup>11</sup>

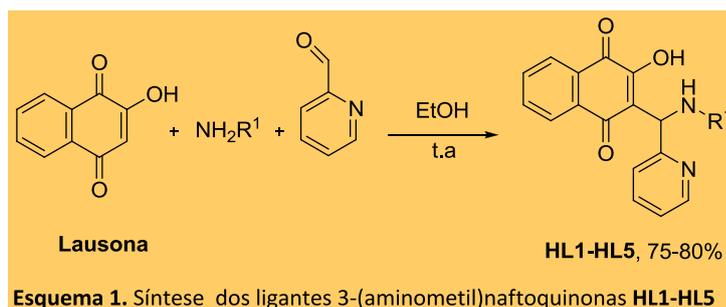
A *cisplatina* (*cis*-diaminodichloroplatina(II)) **1** (Figura 2) é um agente antineoplásico, citotóxico, à base de platina(II). É atualmente um dos fármacos mais empregados na

quimioterapia de cânceres (testículo, ovário, garganta, bexiga, esôfago, melanoma e mama, entre outros), em combinação com uma variedade de outros fármacos.<sup>12</sup> Entretanto, a *cisplatina* apresenta nefro e neurotoxicidade,<sup>13</sup> além de resistência celular, o que vem motivando a busca por fármacos de platina com efeitos colaterais mais toleráveis e que sejam capazes de superar os mecanismos de resistência à *cisplatina*. Apesar dos intensos esforços, até hoje somente dois outros fármacos de platina foram aprovados para serem usados mundialmente: a carboplatina

**2** (Diamino[1,1-ciclobutanodicarboxilato(2-)-O,O']platina(II), menos tóxica que a *cisplatina*, e a oxalilplatina **3** [Oxalato(2-)-O,O'] [1R,2R-ciclohexanodiamino-N,N']platina(II), que exibe atividade contra tumores resistentes à *cisplatina*. Entretanto, vários outros complexos com estas características se encontram em testes clínicos, como a picoplatina **4** (*cis*-aminodichloro(2-

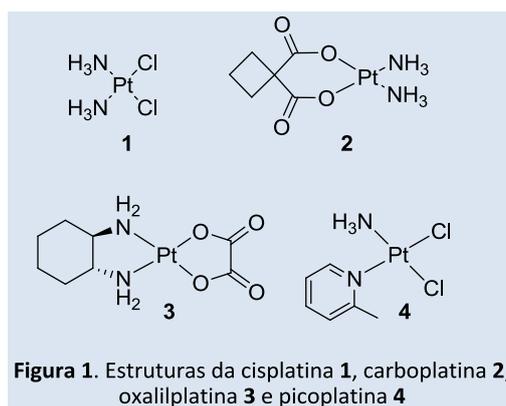
atividade superior aos componentes que lhes deram origem.

Em recente trabalho publicado no periódico Dalton Transactions,<sup>15</sup> Maria D. Vargas e colaboradores descreveram a síntese, estrutura cristalina e atividade citotóxica de uma série de bases de Mannich 3-[(R<sup>1</sup>-amino)(piridin-2-il)metil]-2-hidroxi-1,4-naftoquinonas e dos seus complexos de platina(II) aminados e clorados cuja esfera de coordenação lembra a da picoplatina **4**.



As 3-[(R<sup>1</sup>-amino)(piridin-2-il)metil]-2-hidroxi-1,4-naftoquinonas (**HL1-HL5**) a partir das reações da 2-hidroxi-1,4-naftoquinona (lausona) com as respectivas aminas primárias e 2-piridinocarboxialdeído, em etanol (**Esquema 1**).

As reações dos ligantes **HL1-HL5** e *cis*-[Pt(DMSO)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>], em DMF, levam aos complexos *cis*-[Pt(**HL1-HL5**)Cl<sub>2</sub>] **1a-5a**, obtidos na forma de sólidos amarelos (**Esquema 2**). Os complexos *cis*-[Pt(**HL1-HL5**)(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]NO<sub>3</sub> **1b-5b** foram obtidos sob a forma de pó com coloração laranja, a partir da reação dos ligantes **HL1-HL5** com solução de *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(DMF)<sub>2</sub>](NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> em DMF (**Esquema 2**). Todos os ligantes e complexos foram caracterizados por IV, UV-vis, e espectroscopia de RMN de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, e Pt. As estruturas **1a** e **3b**, foram determinadas por análises de difração de raios X.



methylpiridino) platina (II).<sup>12</sup>

Complexos ditópicos, que apresentam duas porções biologicamente ativas,<sup>14</sup> têm sido investigados na tentativa de se obter novos fármacos com

O comportamento eletroquímico dos ligantes **HL1-HL5** e de seus respectivos complexos de platina **1a-5a** e **1b-5b** foi investigado em metanol e encontra-se resumido na figura 3.

Estudos espectroscópicos e voltamétricos evidenciam que, em solução, o ligante 3-(aminometil)naftoquinona está presente na forma protonada nos complexos clorados e na forma desprotonada nos amino complexos, como no estado sólido, de acordo com os estudos de difração de raios X. Em todos os casos, a platina(II) apresenta geometria quadrática plana.

As citotoxicidades de **HL1-HL5**, **1a-5a**, **1b-5b** e da *cisplatina* foram investigadas empregando-se seis linhagens de células tumorais: MDA-MB-435 (melanoma), HL-60 (leucemia), HCT-8 (cólon), SF-295 (mama), OVCAR-8 (ovário) e PC-3 (próstata), sendo a dextrorubicina usada como padrão.

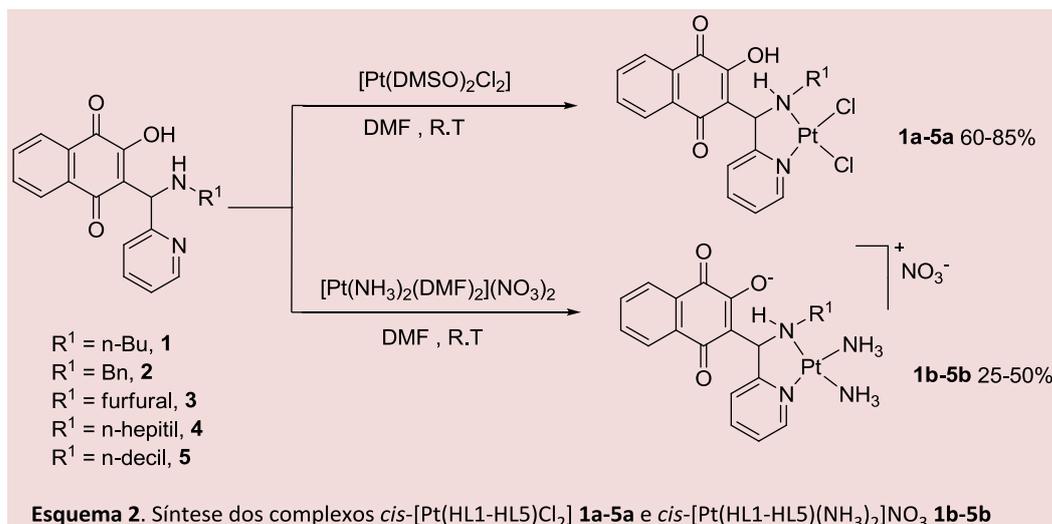
Constatou-se que a atividade citotóxica dos ligantes **HL1-HL5** (e dos seus respectivos complexos clorados) depende fortemente da natureza do grupo  $R^1$ , tendo maior atividade, em todos os casos, os derivados contendo longas cadeias carbônicas. Especulou-se que uma longa cadeia carbônica facilite a migração das substâncias, através da membrana celular.

O fato de os complexos clorados **1a-5a** serem ativos enquanto os

aminados **1b-5b** não o são resulta das suas químicas distintas. Enquanto os análogos da *cisplatina* **1a-5a** interagem com o DNA através de

citotoxicidade destes compostos resultasse somente do estresse oxidativo, seria esperado que os análogos da *cisplatina* **1a-5a** fossem

mais ativos que **HL1-HL5**, já que, de acordo com os dados da voltametria a cíclica, os complexos são mais facilmente reduzidos que as respectivas bases de Mannich.

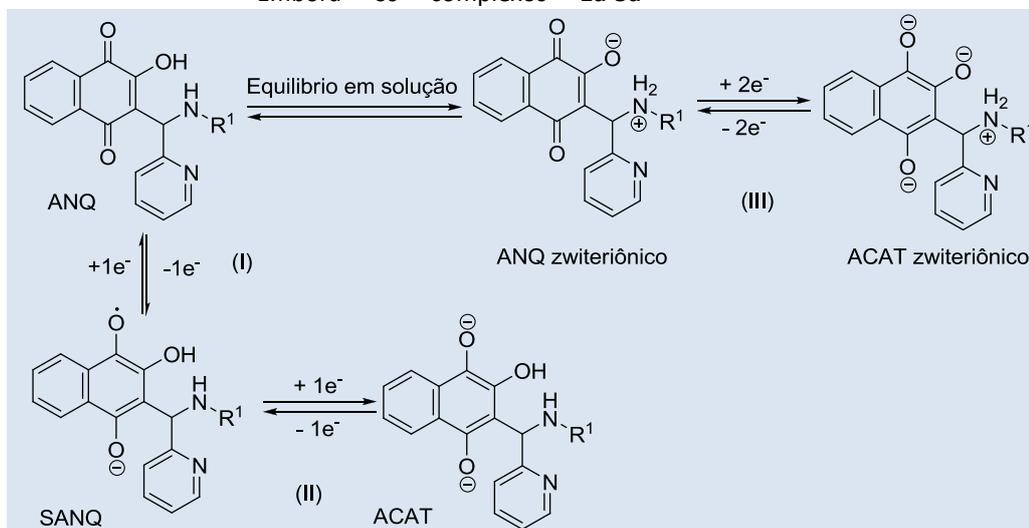


Esquema 2. Síntese dos complexos *cis*-[Pt(HL1-HL5)Cl<sub>2</sub>] **1a-5a** e *cis*-[Pt(HL1-HL5)(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]NO<sub>3</sub> **1b-5b**

ligações covalentes, após substituição dos íons cloreto, os complexos aminados possivelmente interagem com o DNA através de interações eletrostáticas e ligações de hidrogênio que são mais fracas do que as ligações covalentes exibidas pelos análogos da *cisplatina*.

Embora os complexos **1a-5a**

Desta forma, ficou claro neste trabalho que outros fatores relacionados com a absorção dos compostos (lipofilicidade, passagem pela membrana) e a reatividade dos complexos com o DNA deverão ser investigados para uma melhor compreensão dos resultados.



Esquema 3. Comportamento redutor da 3-(aminometil)naftoquinona ANQ em solventes próticos: processo I - conversão da 3-(aminometil)naftoquinona (ANQ) em semi-3-(aminometil)naftoquinona (SANQ); processo II - conversão do SANQ em aminometil-catecol (ACAT); processo III: conversão do ANQ zwitteriônico em ACAT zwitteriônico

tenham se mostrado mais ativos contra o melanoma do que os ligantes **HL1-HL5**, em geral os complexos clorados exibiram menor atividade quando comparados com os respectivos ligantes, contrariamente ao antecipado (maior atividade devido à ação conjunta da interação da platina(II) com o DNA) e do estresse oxidativo da quinona). De fato, se a

#### Referências bibliográficas

- Thompson, R. H.; *Naturally Occurring Quinones IV: Recent Advances*, Chapman & Hall: London, 1997.
- Silva Jr., E. N.; Menna-Barreto, R. F. S.; Pinto, M. C. F. R.; Silva, R. S. F.; Teixeira, D. V.; Souza, M. C. B. V.; Simone, C. A.; Castro, S. L.; Ferreira, V. F.; Pinto, A. V. *Eur.*

*J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 1774. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

<sup>3</sup> Júnior, E. N. S.; Souza, M. C. B. V.; Pinto, A. V.; Pinto, M. C. F. R.; Goulart, M. O. F.; Barros, F. W. A.; Pessoa, C.; Costa-Lotufo, L. V.; Montenegro, R. C.; Moraes, M. O.; Ferreira, V. F. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 7035. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

<sup>4</sup> Tandon, V. K.; Yadav, D. B.; Singh, R. V.; Chatuverdi, A. K.; Shukla, P. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 5324. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

<sup>5</sup> Tandon, V. K.; Maurya, H. K.; Yadav, D. B.; Tripathi, A.; Kumar, M.; Shukla, P. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 5883. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

<sup>6</sup> Teixeira, M. J.; Almeida, Y. M.; Viana, J. R.; Holanda, J. G.; Rodrigues, T. P.; Prata-Jr, J. R. C.; Coêlho, I. C. B.; Rao, V. S.; Pompeu, M. M. *Phytother. Res.* **2001**, *15*, 44. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

<sup>7</sup> Nicolaidis, D. N.; Gautam, D. R.; Litinas, K. E.; Litina, D. J. H.; Fylaktakidou, K. C. *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, *39*, 323. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

<sup>8</sup> Ferraz, P. A. L.; de Abreu, F. C.; Pinto, A. V.; Glezer, V.; Tonholo, J. Goulart, M. O. F. *J. Electroanal. Chem.* **2001**, *507*, 275. [[CrossRef](#)]

<sup>9</sup> Cunha, A. S.; Lima, E. L. S.; Pinto, A. C.; Souza, A. E.; Echevarria, A.; Câmara, C. A.; Vargas, M. D.; Torres, J. C. *J. Braz. Chem. Soc.* **2006**, *17*, 439. [[CrossRef](#)]

<sup>10</sup> Silva, T. M. S.; Camara, C. A.; Barbosa, T. P.; Soares, A. Z.; Cunha, L. C. Pinto, A. C.; Vargas, M. D. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 193. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

<sup>11</sup> Neves, A. P.; Barbosa, C. C.; Greco, S. J.; Vargas, M. D.; Visentin, L. C.; Pinheiro, C. B.; Mangrich, A. S.; Barbosa, J. P.; Costa, G. L. *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20*, 712. [[CrossRef](#)]

<sup>12</sup> Wheate, N. J.; Walker, S.; Craig, G. E.; Oun, R. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 8113. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

<sup>13</sup> Ravindra, P.; Bhiwade, D. A.; Kulkarni, S.; Rataboli, P. R.; Dhume, C. Y. *J. Cell Animal Biol.* **2010**, *4*, 105.

<sup>14</sup> a) Temple, M. D.; McFadyen, W. D.; Holmes, R. J.; Denny, W. A.; Murray, V. *Biochemistry* **2000**, *39*, 5593; [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] b) Hoog, P.; Boldron, C.; Gamez P.; Sliedregt-Bol, K.; Roland, I.; Pitié, M.; Kiss, R.; Meunier, B.; Reedijk, J. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 3148. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

<sup>15</sup> Neves, A. P.; Silva, G. B.; Vargas, M. D.; Pinheiro, C. B.; Visentin, L. C.; Filho, J. D. B.

M.; Araújo, A. J.; Costa-Lotufo, L. V.; Pessoa, C.; Moraes, M. O. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 10203. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

### Entrevista com o autor do artigo original

**Luana Forezi:** Quantos alunos e pesquisadores fazem parte do seu grupo de pesquisas?

**Maria Vargas:** Atualmente tenho 3 alunos de doutorado, 2 de mestrado e 3 de Iniciação Científica.

**Luana Forezi:** Fale um pouco de suas linhas de pesquisa. Como e porque começou a trabalhar com complexos de platina?

**Maria Vargas:** Meu interesse pela química de platina teve início quando cursava a graduação na UFMG, no final dos anos setenta. Tive a sorte de fazer uma Iniciação Científica sob a orientação do Prof. Nicolas Farrell, recém contratado como professor no Departamento de Química, vindo de um pós-doutorado no Canadá. Já naquela época seu interesse eram os complexos metálicos (de ródio, cobalto e platina) com atividade biológica. Envolvi-me com a síntese de complexos de platina(II) com berenil, um agente intercalante de DNA, e principalmente, aprendi muita química com ele. Depois de formada, logo consegui uma bolsa do CNPq para fazer o doutoramento em Cambridge na Inglaterra, e resolvi me dedicar à química de organometálicos, mais especificamente a uma área de ponta na época, clusters metálicos carbonilados, no grupo dos professores Jack Lewis e Brian Johnson, um dos mais conceituados na área. Interessei-me durante muitos anos pelos vários aspectos da química destes compostos, desde a síntese e a caracterização, especialmente por estudos de difração de raios X, até a reatividade e a atividade catalítica, enquanto na Inglaterra, também como pós-doc e, em seguida, no Instituto de Química da UNICAMP, onde fui docente durante 15 anos. Mas foi lá que tiveram início minhas primeiras incursões na química das naftoquinonas, por acaso: construímos uma casa com ipê e me pareceu um desperdício não extrair o lapachol daquela serragem... A ideia era estudar seus derivados aminados, especialmente aqueles ativos biologicamente, em química de coordenação. Esta química e os estudos de complexação de 2-hidroxi-1,4-naftoquinonas vêm sendo desenvolvidos aqui, no Instituto de Química da UFF, nos últimos anos em parceria com meu colega Maurício Lanznaster, com quem divido laboratório. Temos tido bastante sucesso na obtenção de complexos de metais de transição - cobre(II), zinco(II) e platina(II) e (IV) - de aminonaftoquinonas, especialmente de bases de Mannich derivadas da lausona e também de derivados organometálicos contendo o grupo ferrocenil, sintetizados por meu aluno de doutorado Acácio Francisco. Nos últimos três anos, meus alunos, a doutoranda Amanda Neves, cujo trabalho você resumiu nesta resenha, e o mestrando Gustavo Silva, vêm se dedicando à síntese de complexos de platina. Amanda acaba de retornar de um estágio sanduíche na Virginia Commonwealth University, sob a orientação do Prof. Nicolas Farrell, atualmente um dos papas na área de fármacos de platina(II) – fechamos o ciclo – para estudar os modos de interação com DNA e o mecanismo de ação destes complexos. Nossos estudos vêm sendo financiados pelo PRONEX-naftoquinonas (FAPERJ-CNPq) que reúne vários pesquisadores da UFF, UFRJ e FIOCRUZ, no projeto “Planejamento, síntese, avaliação biológica, modelagem e eletroquímica de compostos bioativos relacionados com tumores e doenças parasitárias”, coordenado pelo Prof. Vitor F. Ferreira. Tenho me interessado também pela fabricação de sistemas de veiculação de fármacos compostos de nanopartículas de sílica mesoporosas modificadas, seja com naftoquinonas, moléculas fotosensibilizadoras que podem ser utilizadas na terapia fotodinâmica (PDT), ou com nanoválvulas capazes de liberar o conteúdo transportado no interior dos poros da sílica sob o efeito de um comando externo, por exemplo, reação redox na presença de oxigênio. Este trabalho vem sendo feito em colaboração com minha colega Profa. Célia Ronconi com quem co-oriento a doutoranda Gleiciani Silveira.

### Search for Novel Ditopic Complexes with Potential Cytotoxic Activity

**Abstract:** This communication overviews the synthesis of novel platinum(II) complexes of 3-(aminomethyl)naftoquinones Mannich bases which presented important cytotoxic activity. This paper was recently published by Prof. Maria D. Vargas' research group in *Dalton Transactions* (Royal Society of Chemistry).

**Keywords:** Ditopic complexes; Aminomethylnaftoquinones; Cisplatin; Cancer.

**Resumo:** Esta resenha está relacionada à síntese de uma nova série de complexos de platina(II) com bases de Mannich 3-(aminometil)naftoquinonas que apresentaram importante atividade citotóxica. Este trabalho foi publicado recentemente pelo grupo de pesquisas da professora Maria D. Vargas na revista *Dalton Transactions* (Royal Society of Chemistry).

**palavras-chave:** Complexos ditópicos; Aminometilnaftoquinonas; Cisplatina; Câncer.

*... continuação da entrevista*

**Luana Forezi:** Quais são as suas metas científicas para este ano de 2011?

**Maria Vargas:** Retorno *full time* ao laboratório, após dois anos como Coordenadora de Pesquisa na PROPPi. Há muito que escrever para publicar. Desejo também investir na linha de pesquisa de sistemas de veiculação de fármacos, que vem dando resultados bastante interessantes.

**Luana:** O que a levou a escolher a profissão de química e cientista?

**Maria Vargas:** Desde criança sentia fascínio pelo funcionamento do mundo ao meu redor. Minha curiosidade ilimitada era alimentada pelas explicações generosas de meu pai, físico-químico, professor na UFMG. Lia muito, de tudo. Estudar era um prazer. Fiquei fascinada quando, aos 15 anos li a biografia de Marie Curie escrita por sua filha Ève: que perseverança! Fui me interessar pela química quando ingressei no Colégio Técnico da UFMG, principalmente em decorrência do entusiasmo contagiante das minhas mestras, professoras Ana Maria Pimenta e Lilavate I. Romanelli. Ainda me recordo do sentimento de prazer diante do experimento de destilação de petróleo! Guardo desta época a sensação sempre presente da química ser um jogo bem divertido... Porém foi quando assisti à Aula Inaugural da Profa. Joana Döbereiner sobre Fixação de Nitrogênio, no ano em que ingressei na UFMG, que decidi que queria ser uma cientista – como ela (veja a importância do modelo)!

**Luana Forezi:** Temos acompanhado o seu trabalho na Pró-reitoria de pesquisa, pós graduação e inovação (PROPPi) da UFF, e como esta vem incentivando os Jovens Pesquisadores. Que conselhos a Sra. daria para nós, futuros mestres e doutores, construímos uma carreira científica produtiva?

**Maria Vargas:** Sinto-me muito tentada a sugerir que leiam “Conselho a um Jovem Cientista” de P. B. Medawar (Ed. Universidade de Brasília, 1982), livro de cabeceira durante meus anos de doutorado. Continua atualíssimo e imbatível.

Além do que está lá sugiro o seguinte: dedique-se a um assunto de pesquisa que o apaixone, isto é essencial. Para os que pretendem fazer um doutorado: escolha um orientador, cujo trabalho admire e que tenha infraestrutura adequada de trabalho e projetos de pesquisa financiados. Além disto, observe se este orientador é um mentor de seus alunos, importando-se com sua formação e não somente com sua produção.



**Resumo da biografia da Prof.ª Maria Domingues Vargas**

Graduada em Química (bacharel) pela Universidade Federal de Minas Gerais (1979) e PhD em Química - University of Cambridge (1983). Foi professora nesta Universidade (1986-87) e na Universidade Estadual de Campinas (1988-2003); atualmente é professor titular da Universidade Federal Fluminense no Departamento de Química Inorgânica. Tem experiência na área de Química Inorgânica, com ênfase em compostos de coordenação e organometálicos, atuando principalmente nos seguintes temas: síntese e reatividade de clusters (carbonilas metálicas polinucleares), síntese e avaliação farmacológica de naftoquinonas contendo o grupo ferrocenil e de complexos de metais de transição com aminonaftoquinonas. Atua no Programa de Pós-graduação em Química da UFF, onde orienta alunos de Mestrado e Doutorado. Atuou na Sociedade Brasileira de Química como Tesoureira (1994-1995), Vice-presidente (1996-1997) e Membro do Conselho Consultivo (1998-1999). Foi homenageada com a Medalha Simão Mathias da SBQ em 2009. Foi Editora do Journal of the Brazilian Chemical Society (1998-2008) e homenageada pelo seu trabalho na editoria deste periódico em 2010. Foi Membro do Comitê Assessor de Química do CNPq (2006-2008). Atualmente é Coordenadora da área de Química da FAPERJ (desde 2008) e Coordenadora da Pesquisa na Pró-reitoria de Pesquisa, Pós-graduação e Inovação da UFF (desde 2009). É membro da Academia Brasileira de Ciências (eleita em 2006) e Comendador da Ordem Nacional do Mérito Científico (2010).



Universidade Federal Fluminense, Instituto de Química, Pós-Graduação em Química Outeiro de São João Batista, s/nº Campus Valonguinho, 24020-150, Niterói-RJ, Brasil.

**Luana da Silva Maqalhães Forezi** é mestranda do Programa de Pós-Graduação em Química da UFF, sob orientação das professoras Maria Cecília Bastos Vieira de Souza (IQ-UFF) e Fernanda da Costa Santos (IQ-UFF). Seu trabalho envolve a síntese de nucleosídeos citidínicos e de seus análogos quinolônicos candidatos a compostos antivirais frente ao vírus da dengue.



luaneforezi@hotmail.com