

COMPLEXOS DE Fe(III) DE TOLUILTIOSSEMICARBAZONAS: ESTUDOS ELETROQUÍMICOS E TESTES DE ATIVIDADE

Alunos: Thays S. Silva, Mariana Milani, Josineide Antônio

Orientadores: Leticia R. Teixeira, Roberta Ziolli, Alzir A. Batista, Heloisa Beraldo

Introdução

Tiossemicarbazonas são compostos que apresentam um amplo perfil farmacológico e constituem uma importante classe cujas propriedades têm sido extensivamente estudadas na Química Medicinal e, particularmente, na Química Medicinal Inorgânica [1]. Tiossemicarbazonas apresentam, entre outras, atividades como agentes antitumorais, antivirais, antifúngicos, antibacterianos e antimaláricos, sendo hoje a segunda classe mais importante de compostos antitumorais depois dos derivados do cisplatina [1].

O mecanismo de ação biológica das tiossemicarbazonas, em muitos casos, envolve os complexos metálicos destes compostos, o que torna o estudo destes tão, ou mais importante que o estudo dos ligantes livres [2].

Neste trabalho preparamos complexos de Fe(III) de N(4)-para-toluiltiossemicarbazonas derivadas de 2-formilpiridina (H2FopT), 2-acetilpiridina (H2AcpT) e 2-benzoilpiridina (H2BzpT) (Figura 1) a partir de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. Os complexos foram caracterizados por diversas técnicas e o comportamento eletroquímico dos mesmos foi estudado. A atividade citotóxica de ligantes e complexos foi testada utilizando *Artemia salina*.

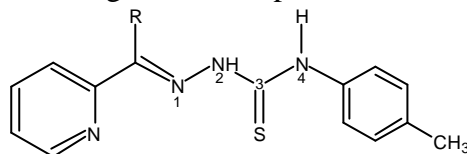


Figura 1: N(4)-para-toluiltiossemicarbazonas derivadas de 2-formilpiridina (R = H, H2FopT), 2-acetilpiridina (R = CH₃, H2AcpT) e 2-benzoilpiridina (R = C₆H₅, H2BzpT).

Objetivos

Obter e caracterizar complexos inéditos de N(4)-para-toluiltiossemicarbazonas, estudar o comportamento eletroquímico dos complexos obtidos e comparar a toxicidade dos ligantes e de seus respectivos complexos frente à *Artemia salina*.

Metodologia

Os ligantes foram cedidos pela professora Heloisa Beraldo do Departamento de Química da UFMG. Os complexos foram obtidos pela adição de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ e o respectivo ligante, em acetona, na proporção M:L 1:1. A mistura permaneceu sob refluxo por 3 horas. Os sólidos marrons obtidos foram filtrados e lavados com éter.

As medidas de eletroquímica (voltametria cíclica e voltametria de pulso diferencial) foram feitas utilizando-se o potenciostato/galvanostato Electrochemical Analyzer, modelo BAS 100B. Utilizou-se eletrodos de trabalho e auxiliar de Pt e Ag/AgCl como eletrodo de referência. Perclorato de tetrabutilamônio (PTBA) foi usado como eletrólito suporte (10^{-3} mol L⁻¹ em CH₂Cl₂).

Os testes de atividade de toxicidade frente a *Artemia salina* foram feitos de acordo com metodologia baseada em Meyer et al. [3] e Nascimento et al [4].

Resultados e Discussão

Medidas de condutividade mostram a formação de complexos neutros. Dados de C,H,N indicam a obtenção de complexos do tipo $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{Fo}_4\text{pT})\text{C}_3]$ (**1**), $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{Ac}_4\text{pT})\text{C}_3]$ (**2**), $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{Bz}_4\text{pT})\text{C}_3]$ (**3**). Dados de susceptibilidade magnética indicam tratar-se de complexos de Fe^{3+} , octaédricos, alto spin ($\mu \approx 5,0$ B.M. para todos os complexos).

Os espectros de infravermelho dos ligantes e dos complexos foram obtidos na região entre $4000 - 280 \text{ cm}^{-1}$. No espectro dos ligantes as bandas características das vibrações $\nu(\text{C}=\text{N})$, $\nu(\text{C}=\text{S})$ e $\nu(\text{py})$ foram observadas em torno de 1590 , 790 e 610 cm^{-1} , respectivamente. No espectro dos complexos, observa-se um deslocamento dessas bandas para regiões de mais baixa frequência indicando a coordenação do ferro ao nitrogênio imínico, ao enxofre e ao nitrogênio da piridina. As bandas características das vibrações $\nu(\text{N}-\text{H})$, simétrica e assimétrica, são observadas em torno de 3050 e 2900 cm^{-1} nos espectros dos ligantes. Nos espectros dos complexos essas bandas permanecem, confirmando que as tiossemicarbazonas coordenam-se ao ferro de forma protonada em N(2). Novas bandas surgem pela coordenação na região de $502 - 280 \text{ cm}^{-1}$ atribuídas a $\nu(\text{Fe} - \text{N})$, $\nu(\text{Fe} - \text{S})$ e $\nu(\text{Fe} - \text{N}_{\text{py}})$.

Nos voltamogramas dos complexos (CH_2Cl_2 , $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ PTBA, $0,100 \text{ Vs}^{-1}$) observa-se um processo quasi-reversível atribuído à oxidação $\text{Fe}^{\text{II}}/\text{Fe}^{\text{III}}$ em $-0,053$; $-0,174$ e $-0,076 \text{ V}$ e sua sucessiva redução $\text{Fe}^{\text{III}}/\text{Fe}^{\text{II}}$ em $0,073$; $0,002$ e $0,045 \text{ V}$ para (**1**), (**2**) e (**3**), respectivamente. Os valores de potenciais redox indicam uma tendência à maior estabilidade da molécula ao longo da série: (**2**), (**3**) e (**1**). Os demais processos são atribuídos ao ligante.

A atividade citotóxica dos complexos (**1**)-(**3**) e de seus respectivos ligantes foi testada utilizando-se *Artemia salina*. Os testes foram feitos em triplicata. Para os ligantes, os valores de LD_{50} encontrados estão em torno de 10 ppm . Para os complexos (**1**)-(**3**) os valores de LD_{50} variam entre $0,7$ e $2,6 \text{ ppm}$. Todos os compostos estudados apresentam significativa toxicidade aguda frente à *Artemia salina*, em baixas concentrações, quando comparados ao Lapachol que é a droga de referência ($\text{DL}_{50}=68 \text{ ppm}$).

Conclusão

N(4)-para-toluiltiossemicarbazonas formam complexos octaédricos de $\text{Fe}(\text{III})$, alto spin, do tipo $[\text{Fe}(\text{HL})_2\text{C}_3]$ ($\text{HL} = \text{H}_2\text{FopT}$, H_2AcpT e H_2BzpT). Testes preliminares indicam que as tiossemicarbazonas e seus complexos de $\text{Fe}(\text{III})$ têm atividade citotóxica, sugerindo que poderiam igualmente apresentar ação antitumoral.

Referências

- 1 - BERALDO, Heloisa, GAMBINO, Dinorah. The wide pharmacological versatility of semicarbazones, thiosemicarbazones and their metal complexes. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry.**, v.4, n.1, p. 31-39, 2004.
- 2 - RIGOL, Carolina, OLEA-AZAR, C., MENDIZÁBAL, Fernando, OTERO, Lucía, GAMBINO, Dinorah, GONZÁLEZ, Mercedes, CERECETTO, Hugo. Electrochemical and ESR study of 5-nitrofuryl-containing thiosemicarbazones antiprotozoal drugs. **Spectrochimica Acta Part A.**, v.61, n.13-14, p. 2933-2938, 2005.
- 3 - MEYER, B. N., FERRIGNI, R., PUTNAM J. E., JACOBSEN L. B., NICHOLS D.E., MCLAUGHLIN, J. L. Brine Shrimp: A Convenient General Bioassay for Active Plant Constituents. **Journal of Medicinal Plant Research**, v.45, p. 31-34, 1982.
- 4- NASCIMENTO, I. A., ARAÚJO, M. M. S. Testes Ecotoxicológicos Marinhos: Análise de Sensibilidade. **Ecotoxicology and Environmental Restoration**, v.2, n. 1, p. 41-47, 1999.