

SÍNTESE E ATIVIDADE ANTITUMORAL E ANTIFÚNGICA DE TIOSSEMICARBAZONAS E DOS SEUS COMPLEXOS DE Cu(II) e Pt(II).

PIRES, Ludmila Bringel (PG)^{1*}; OLIVEIRA, Cecília Maria Alves de (PQ)¹; SILVA, Cleuza Conceição da (PQ)²; GOMES, Danielle Cangussu de Castro (PQ)¹.

[*ludmila.quimica@gmail.com](mailto:ludmila.quimica@gmail.com)

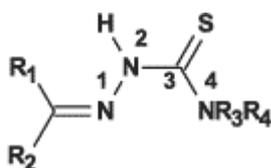
1-Instituto de Química/UFG, Campus II – Samambaia, CEP 74001-970, Goiânia – GO

2-Departamento de Química/UEM, Avenida Colombo, 5790, CEP: 87020-900, Maringá – PR

Palavras-chave: tiossemicarbazonas, complexos de cobre, atividade antifúngica.

INTRODUÇÃO

As tiossemicarbazonas (**1**) são compostos de relevante interesse científico, devido as suas importantes propriedades químicas e biológicas, tais como antitumoral¹, antibacteriana², antiviral³, antiprotozoária⁴, citotóxica⁵, entre outras. Sendo assim, esses compostos e seus complexos metálicos têm sido vastamente estudados na Química Medicinal devido a capacidade quelante e o papel da coordenação no mecanismo bioquímico de ação do mesmo⁶.



R₁, R₂, R₃ e R₄ = H, Alquil e aril

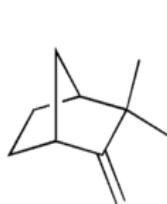
(1)

Tiossemicarbazonas podem ser sintetizadas tanto na forma livre quanto complexadas com metais de transição e apresentam modificações estruturais principalmente nos grupos R¹ e R². Variações em R³ não são muito usuais e quando ocorrem geralmente são por grupos arila ou alquila. Modificações na natureza de R¹, R² e R³ podem gerar compostos com distintas atividades biológicas tais como antimicrobiana, antiviral e antiparasitária⁷.

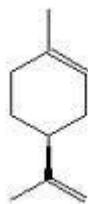
Em função do reconhecido potencial farmacológico de tiossemicarbazonas e seus complexos metálicos, a associação deste importante grupo farmacofórico com

bioprodutos, tais como os monoterpenos com suas características de evolução bioquímica especializada, emerge como estratégia promissora no desenvolvimento de novos protótipos⁸.

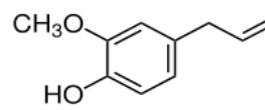
Neste contexto, este trabalho tem como objetivo a síntese de uma série de tiossemicarbazonas do (-)-canfeno **(2)**, R-(+)-limoneno **(3)** e do eugenol **(4)**, além do complexo de Cu(II) da tiossemicarbazida e complexos de Pt(II) das tiossemicarbazonas, ambas derivadas do (-)-canfeno.



(2)



(3)



(4)

MATERIAIS E MÉTODOS

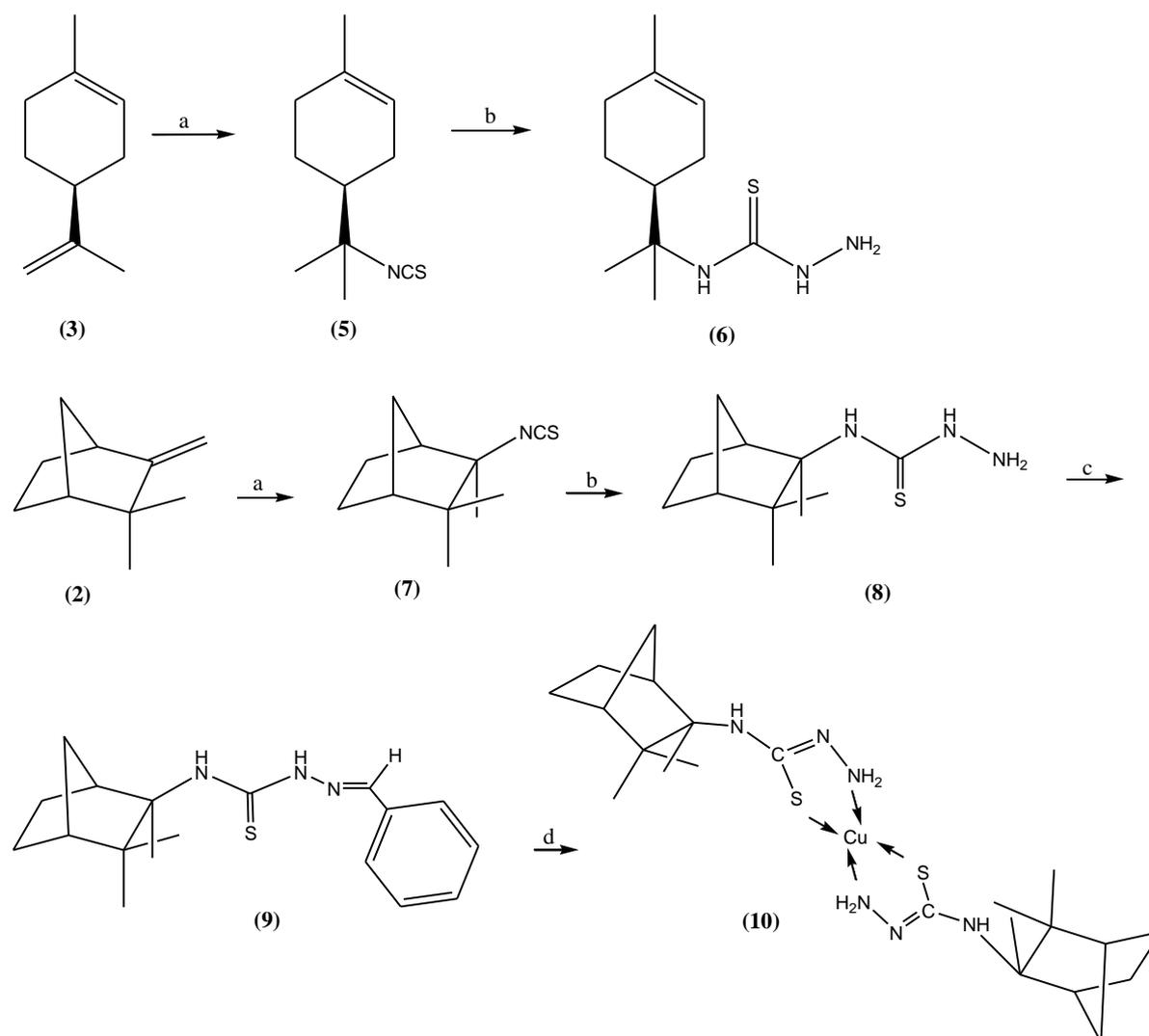
As tiossemicarbazonas foram obtidas com bons rendimentos seguindo metodologia já descrita na literatura⁹. Para a reação de formação dos isotiocianatos, o tiocianato de potássio (KSCN) e bissulfato de potássio (KHSO₄) 1:1 foram triturados e em seguida o ácido isotiocianico (HSCN) foi extraído com o clorofórmio. A solução de HSCN-CHCl₃ foi filtrada sobre algodão e adicionada ao balão já contendo o monoterpene. A reação foi mantida na ausência de luz e umidade durante 24 horas sob agitação. O progresso da síntese foi acompanhado por CCD usando hexano:acetato de etila 30%. Após o término da reação, o produto foi lavado com solução de bicarbonato de sódio 5%, filtrado, concentrado em rotaevaporador, e purificado em coluna cromatográfica utilizando hexano como eluente.

As tiossemicarbazidas foram preparadas pela reação do isotiocianato com hidrazina (1:1), em solução etanólica, sob refluxo (90°C). Em seguida, a solução de tiossemicarbazida e o benzaldeído (1:1) em etanol e 1 gota de H₂SO₄ 25%, a temperatura ambiente foi deixada por 3 horas sob agitação para fornecer a tiossemicarbazona **(9)**. O complexo de cobre (II) de tiossemicarbazida derivado do (-)-canfeno foi sintetizado através da reação do ligante com nitrato de cobre (II) em metanol (1:2). Observa-se uma mudança na coloração da reação, passando a ser esverdeada.

Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C foram obtidos em espectrômetro Bruker, operando em 500MHz para ^1H e 1,72 tesla (T) para ^{13}C , tendo como referência interna o tetrametilsilano (TMS) ou o próprio solvente. Os deslocamentos químicos foram dados em ppm. Os espectros de infravermelho foram obtidos em espectrômetro de modelo ADP 440.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As rotas propostas para a síntese da tiossemicarbazona derivada do (-)-canfeno, da tiossemicarbazida derivada do R-(+)-limoneno e para o complexo metálico de Cu (II) estão apresentadas no **Esquema 1**.



Esquema 1: Rotas de síntese para a tiossemicarbazona derivada do (-)-canfeno, da tiossemicarbazida derivada do R-(+)-limoneno e para o complexo metálico de Cu(II). a) HSCN/CHCl₃ b) NH₂NH₂/EtOH-H₂O c) RPhCHO/EtOH-H⁺ d) Cu(NO₃)₂/MeOH.

O isotiocianato do (-)-canfeno (**7**) foi obtido como um sólido incolor. O espectro de ^{13}C evidenciou sinais para nove carbonos, sendo três metilênicos (δ 22,5; 23,8 e 35,5), três metílicos (δ 28,2; 22,9; e 21,0), dois metínico (δ 49,3 e 52,0), e um carbono quaternário do tipo sp^3 (δ 44,7). A ausência dos sinais dos carbonos vinílicos e o surgimento do sinal de uma metila em δ 21,0 confirmam a obtenção do composto (**7**). A análise do espectro de ^1H RMN indicou a presença de três hidrogênios metílicos (δ 0,92; 1,12 e 1,36). A ausência de sinais na região dos hidrogênios vinílicos do monoterpene e o aparecimento de um singlete com integração para três hidrogênios em δ 1,35 evidenciam a formação do produto. Os hidrogênios diastereotópicos mostraram-se como um duplo tripleto em δ 1,24 ($J = 10,5$ Hz).

A tiossemicarbazida do (-)-canfeno (**8**) foi obtida como um sólido incolor após purificação com hexano. No espectro de ^{13}C observa-se a presença de onze carbonos, sendo que os sinais referentes aos carbonos da unidade terpênica mostraram-se com pequenas variações quando comparados com os do isotiocianato. Entretanto, houve o aparecimento de um novo sinal em δ 181,2 indicando a presença de um carbono da tiocarbonila. No espectro de ^1H RMN surgiram sinais δ 7,92 (NH) e δ 3,75 (NH₂).

O benzaldeído-tiossemicarbazona derivado do (-)-canfeno (**9**) foi obtido como cristais incolores. A formação desse composto foi confirmada pelos dados de RMN de ^{13}C e ^1H , sendo observado o surgimento de sinais correspondentes aos hidrogênios do grupo benzaldeído, do grupo imínico e do hidrogênio hidrazínico em δ 7,6, δ 7,9 e δ 10,6, respectivamente. No espectro de ^{13}C observou-se sinais referentes ao carbono da tiocarbonila na região de δ 176,0, e aos carbonos do grupo imínico em δ 141,8.

O isotiocianato do R-(+)-limoneno (**5**) foi obtido como um líquido incolor. Os dados de RMN de ^{13}C e ^1H para o composto (**5**) estão de acordo com a literatura¹⁰.

A tiossemicarbazida derivada do R-(+)-limoneno (**6**) foi obtida como um sólido incolor após purificação com hexano. Os dados de de RMN de ^{13}C e ^1H para tal composto também estão de acordo com a literatura¹⁰.

Os complexos de Cu(II) da tiossemicarbazida derivada do canfeno foram obtidos após recristalização como cristais esverdeados. O espectro de IV destes cristais mostrou uma banda mais alargada nas regiões de $3350\text{-}3320\text{ cm}^{-1}$ e 1130-

1075 cm⁻¹ referentes às ligações N-H e C=S respectivamente, caracterizada pela coordenação com o metal.

CONCLUSÕES

Neste trabalho os monoterpenos (-)-canfeno e R-(+)-limoneno foram utilizados para obtenção de novas tiossemicarbazonas. Até o momento foram sintetizados os isotiocianatos do (-)-canfeno e do R-(+)-limoneno; as tiossemicarbazidas do (-)-canfeno, R-(+)-limoneno; o benzaldeído-tiossemicarbazona do (-)-canfeno; e o complexo de Cu(II) da tiossemicarbazida derivada do (-)-canfeno. As sínteses da série de tiossemicarbazona derivado do eugenol e os complexos de Pt(II) do benzaldeído-tiossemicarbazona derivado do (-)-canfeno estão em andamento.

AGRADECIMENTOS

Ao IQ/UFG, ao Departamento de Química/UEM e a Capes pela bolsa concedida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Feun, L.; Modiano, M.; Lee, K.; Mao, J.; Marini, A.; Savaraj, N.; Plezia, P.; Almassian, B.; Colacino, E.; Fischer, J.; Macdonald, S.; *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2002**, *50*, 223.
2. Kasuga, N. C.; Sekino, K.; Ishikawa, M.; Honda, A.; Yokoyama, M.; Nakano, S.; Shimada, N.; Koumo, C.; Nomiya, K.; *J. Inorg. Biochem.* **2003**, *96*, 298.
3. Teitz, Y.; Ronen, D.; Vansover, A.; Stematsky, T.; Riggs, J. L.; *Antiviral Res.* **1994**, *24*, 305.
4. Bharti, N.; Husain, K.; Garza, M. T. G.; Vega, D. E. C.; Garza, J. C.; Cardenas, B. D. M.; Naqvi, F.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 3475.
5. Karah, N.; *Eur. J. Med. Chem.* **2002**, *37*, 909.
6. Beraldo, H.; *Quím. Nova*, **2004**, *27*, 461-471.
7. Rosenthal, P. J.; McKerrow, J. H.; Chibale, K.; *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 3212.
8. Li, M. X.; et al; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 2704.

9. Silva, A. P. da.; Martini, M. v.; Oliveira, C. A. de; Cunha, S.; Carvalho, J. de.; Ruiz, A. L. T. G.; Silva, C. C. da.; *European Journal of Medicinal Chemistry* – **2010**, *45*, 2987-2993.
10. Silva, C. C.; *Tese de Doutorado*, Universidade de Campinas – UNICAMP/SP, **1995**.
11. Tenório, R. P.; Góes, A. J. S.; et al; *Quim. Nova*, **2005**, *28*, 1030-1037.
12. Dewick, P. M.; *Medicinal Natural Products – A Biosynthetic Approach*. 2° ed. John Wiley & Sons, LTD.
13. Silva, A. P. B. da; *Tese de Doutorado*; Universidade Estadual de Maringá – Departamento de Química, **2010**.
14. Soares, P. R. O.; *Dissertação de Mestrado*; Univerdidade Federal De Goiás – Instituto De Ciências Biológicas, **2008**.
15. Ferraz, K. S. de O.; *Dissertação de Mestrado*; Universidade Federal de Minas Gerais – Departamento de Química, **2008**.