



Universidade Federal Rural de Pernambuco
Departamento de Química

Raiane Alves da Silva

**DESENVOLVIMENTO DE COMPOSTOS DE COORDENAÇÃO
PLATÍNICOS COM ATIVIDADE BIOLÓGICA**

Recife
Fevereiro/2023

RAIANE ALVES DA SILVA

**DESENVOLVIMENTO DE COMPOSTOS DE COORDENAÇÃO
PLATÍNICOS COM ATIVIDADE BIOLÓGICA**

Monografia apresentada a coordenação do curso de Licenciatura em Química da Universidade Federal Rural de Pernambuco, como parte dos requisitos para obtenção do título de Licenciado (a) em Química.

Orientadores: Prof.^a Dr.^a Mônica Freire Belian
Prof. Dr. Wagner Eduardo da Silva

Recife

Fevereiro/2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal Rural de Pernambuco
Sistema Integrado de Bibliotecas
Gerada automaticamente, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- D111d da Silva, Raiane Alves
Desenvolvimento de compostos de coordenação platínicos com atividade biológica / Raiane Alves da Silva. - 2023.
47 f. : il.
- Orientadora: Monica Freire Belian.
Coorientador: Wagner Eduardo da Silva.
Inclui referências.
- Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal Rural de Pernambuco,
Licenciatura em Química, Recife, 2023.
1. Câncer. 2. Cisplatina. 3. Oxaliplatina. 4. Levana. I. Belian, Monica Freire, orient. II. Silva, Wagner Eduardo da, coorient. III. Título

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
CURSO DE LICENCIATURA EM QUÍMICA

FOLHA DE APROVAÇÃO
RAIANE ALVES DA SILVA

DESENVOLVIMENTO DE COMPOSTOS DE COORDENAÇÃO
PLATÍNICOS COM ATIVIDADE BIOLÓGICA

Aprovado em: 09 de Fevereiro de 2023.

Banca Examinadora

Prof.^a Dr.^a Mônica Freire Belian – Orientadora
Departamento de Química - Universidade Federal Rural de Pernambuco

Prof. Dr. Wagner Eduardo da Silva – Orientador
Departamento de Química - Universidade Federal Rural de Pernambuco

Prof. Dr. Alex Souza Moraes – 1º avaliador
Departamento de Química - Universidade Federal Rural de Pernambuco

Prof. Dr. João Rufino de Freitas Filho – 2º avaliador
Departamento de Química - Universidade Federal Rural de Pernambuco

Dedico este trabalho à minha família e meus amigos,
pelo apoio nos momentos mais difíceis dessa
trajetória.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer primeiramente à Deus por ter me sustentado, e por ter me dado graça ao longo de toda a graduação me dando motivos para continuar quando eu pensei em desistir.

Agradeço também à minha mãe por tudo que ela tem feito por mim e por ter sido a minha maior apoiadora durante todo esse percurso, assim como Toby que me ajudou como pôde.

A minha orientadora, a Prof.^a Dra. Mônica Freire Belian, pelo voto de confiança que me deu ao aceitar ser minha orientadora na construção deste trabalho, se dedicando a me ensinar e contribuir com todo o seu conhecimento, assim como também o Prof. Dr. Wagner Eduardo por ter sido tão paciente ao tirar as minhas dúvidas todas as vezes que eu o perguntei.

A todo o grupo de pesquisa do LaMTESA por todas as contribuições, aprendizado e ajuda no desenvolvimento deste trabalho.

Ao CNPq e FACEPE pelo financiamento da pesquisa e pelas bolsas do PIBIC.

A todos os professores que eu tive o prazer de conhecer ao longo da graduação, em especial Helaine Sivini, Euzébio Simões, Giselle Maria, Thiago Veras, André Lavorante e Luciano de Azevedo, por todo o aprendizado.

Aos amigos da UFRPE que estiveram ao meu lado durante todo esse trajeto, Ana Beatriz, Helter Souza, Severino Neto, Alane Conceição, Brenda Miranda, Carla Jasmine, e Rebeca Rosa, sem vocês em minha vida eu não teria conseguido, vocês fizeram tudo ficar mais leve.

Aos meus amigos John Emerson, Deyid Nunes e Nolberto Nicolas que mesmo distantes se fizeram presentes e me deram motivação para finalizar mais essa etapa da minha vida.

EPÍGRAFE

“Ora, a fé é o firme fundamento das
coisas que se esperam e a prova das
coisas que se não veem.”

Hebreus 11:1

RESUMO

O câncer é uma das doenças que mais causam mortes no mundo, e existem diversos tratamentos que podem ser aplicados dependendo do estado de avanço em que essa doença se encontra. Um desses tratamentos se dá através da administração de quimioterápicos antineoplásicos, sendo um dos mais conhecidos a cisplatina, o primeiro quimioterápico a base de platina sintetizado e aprovado como um fármaco antitumoral. Contudo a cisplatina causa nos pacientes diversos efeitos colaterais como náuseas, vômitos, resistência celular, entre outros. Com isso se faz necessário o estudo para o desenvolvimento de fármacos que apresentem menos efeitos colaterais, visando a melhoria da qualidade de vida dos pacientes pré e pós-tratamento. Sendo assim, neste trabalho fez-se necessário a recuperação de rejeitos de platina provenientes de sínteses feitas no laboratório, de modo que foi possível sintetizar o hexacloroplatinato de potássio com rendimento de 71% e o tetracloroplatinato de potássio com rendimento de 89%, que são os precursores para a síntese de diversos compostos de coordenação de platina, evitando-se o descarte de metais pesados no meio ambiente e diminuindo os custos da síntese desses fármacos, visto que atualmente cada grama do tetracloroplatinato de potássio tem o custo de em média 160 dólares. A partir desses complexos foi possível sintetizar a Cisplatina com rendimento de 81% e a Oxaliplatina com rendimento de 75,51%, ambos mundialmente utilizados atualmente, devido a suas ações antitumorais, e foram também caracterizados através da difratometria de raio-X, espectroscopia na região do infravermelho e espectroscopia de absorção eletrônica. Esses compostos foram incorporados em uma matriz de levana (polissacarídeo) que também apresenta funções antitumorais, de modo que fosse alcançado um efeito sinérgico, diminuindo assim os efeitos colaterais causados pelos compostos de platina em pacientes em tratamento contra o câncer, os compostos resultantes foram caracterizados através de espectroscopia na região do infravermelho, espectroscopia de absorção eletrônica e RMN, que mostrou a eficiência das técnicas utilizadas para sintetizar, contudo não foi possível realizar os ensaios biológicos com os complexos sintetizados.

Palavras-chave: Câncer, Cisplatina, Oxaliplatina, Levana.

ABSTRACT

Cancer is one of the diseases that cause the most deaths in the world, and there are several treatments that can be applied depending on the state of advancement in which this disease is found. One of these treatments is through the administration of antineoplastic chemotherapeutics, one of the best known being cisplatin, the first platinum-based chemotherapeutic synthesized and approved as an antitumor drug. However, cisplatin causes several side effects in patients, such as nausea, vomiting, cellular resistance, among others. With this, it is necessary to study for the development of drugs that have fewer side effects, aiming at improving the quality of life of patients before and after treatment. Therefore, in this work it was necessary to recover platinum waste from syntheses made in the laboratory, so that it was possible to synthesize potassium hexachloroplatinate with a yield of 71% and potassium tetrachloroplatinate with a yield of 89%, which are precursors for the synthesis of various platinum coordination compounds, avoiding the disposal of heavy metals in the environment and reducing the costs of synthesizing these drugs, since currently each gram of potassium tetrachloroplatinate costs an average of 160 dollars . From these complexes it was possible to synthesize Cisplatin with a yield of 81% and Oxaliplatin with a yield of 75.51%, both currently used worldwide due to their antitumor actions, and were also characterized through X-ray diffraction, spectroscopy in the infrared region and electron absorption spectroscopy. These compounds were incorporated into a matrix of levan (polysaccharide) that also has antitumor functions, so that a synergistic effect was achieved, thus reducing the side effects caused by platinum compounds in patients undergoing cancer treatment, the resulting compounds were characterized through infrared spectroscopy, electronic absorption spectroscopy and NMR, which showed the efficiency of the techniques used to synthesize, however it was not possible to perform biological assays with the synthesized complexes.

Keywords: Cancer, Cisplatin, Oxaliplatin, Levan.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Estágios do processo de carcinogênese. (A) Estágio de iniciação; (B) Estágio de promoção; (C) Estágio de progressão. 15
- Figura 2.** Compostos de coordenação de platina apresentando número de oxidação 2 e 4. (A) Cisplatina; (B) Transplatina; (C) *cis*-[diaminotetracloro) platina(IV); (D) *trans*-[(diaminotetracloro) platina(IV)]. 17
- Figura 3.** a) Microfotografia eletrônica de varredura de *E. coli* normal (bastonetes Gram-negativos). b) Microfotografia eletrônica de varredura de *E. coli* cultivada em meio contendo algumas partes por milhão de *cis*-diclorodiaminaplata(II). Mesma ampliação nas duas fotos. A droga de platina inibiu a divisão celular, mas não o crescimento, levando a filamentos longos. 19
- Figura 4.** Ilustração esquemática do acúmulo celular de cisplatina, processo de aquação intracelular, ativação de vias de sinalização celular por dano ao DNA nuclear induzido por platina e a morte celular resultante. 20
- Figura 5.** Possíveis interações da cisplatina com o DNA e a frequência com que ocorrem. 20
- Figura 6.** Estrutura química da levana. 23
- Figura 7.** Equações químicas do processo de recuperação de rejeitos de platina, até a formação do $K_2[PtCl_4]$. 29
- Figura 8.** Esquema de síntese da Cisplatina. 30
- Figura 9.** Síntese do Oxalato de prata. 31
- Figura 10.** Síntese da oxaliplatina. 32
- Figura 11.** Esquema de recuperação de resíduos platínicos. 34
- Figura 12.** (a) Aspecto físico do tetracloroplatinato de potássio obtido e (b) espectro de RMN de ^{195}Pt do complexo $K_2[Pt(Cl)_4]$. 35
- Figura 13.** Esquema da síntese da cisplatina. 36
- Figura 14.** (a) Cristais de cisplatina obtidos e (b) difratogramas de raios-X da cisplatina sintetizada e referência. 36
- Figura 15.** Espectro na região do infravermelho da cisplatina. 37
- Figura 16.** Espectro de absorção na região do UV-Vis da cisplatina e dos conjugados, A) concentração de 10^{-3} B) concentração 10^{-4} . 38

Figura 17. Espectro do infravermelho da levana juntamente com os conjugados sobrepostos.	39
Figura 18. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em D_2O , do conjugado da cisplatina na matriz da levana.	40
Figura 19. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz), do conjugado de cisplatina e levana.	40
Figura 20. Difractogramas de raios-X da oxaliplatina sintetizada e referência.	41
Figura 21. Espectro na região do infravermelho da oxaliplatina.	42

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 Tipos de cânceres e seus respectivos tecidos de origem	14
Quadro 2 Antitumorais baseados em platina que foram aprovados e seus usos clínicos.....	22
Quadro 3 Reagentes e solventes utilizados na síntese dos complexos, conjugados e nas medidas experimentais.....	26

LISTA DE ABREVIações

IARC -	International Agency for research on Cancer
OMS -	Organização Mundial de Saúde
DNA -	Ácido Desoxirribonucleico
FTIR -	Infravermelho por Transformada de Fourier
RMN -	Ressonância Magnética Nuclear
CDDP -	Cis-Diaminocloroplatina (II)
OXA -	Oxaliplatina
DACH -	Oxalato- (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> - Diaminociclohexano) Platina (II)
LAMTESA -	Laboratório de Medicamentos, Tecnologias, Energias e Soluções Ambientais

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	14
2.1. CÂNCER	14
2.2. COMPOSTOS DE COORDENAÇÃO	16
2.3. USOS DE COMPOSTOS INORGÂNICOS NA MEDICINA	17
2.4. RECUPERAÇÃO DE REJEITOS DE PLATINA	18
2.5. A UTILIZAÇÃO DE COMPOSTOS A BASE DE PLATINA NOS TRATAMENTOS QUIMIOTERÁPICOS	18
2.6. LEVANA	24
3. OBJETIVOS	26
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	26
4. MATERIAIS E MÉTODOS	27
4.1. ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO (FTIR)	27
4.2. ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO ELETRÔNICA - UV-VIS	28
4.3. RMN	28
4.4. RECUPERAÇÃO DE REJEITOS	29
4.5. SÍNTESE DE TETRACLOROPLATINATO DE POTÁSSIO	29
4.6. SÍNTESE DA <i>CIS</i> -DIAMINODICLOROPLATINA(II)	31
4.7. SÍNTESE DA OXALIPLATINA	32
4.8. SÍNTESE DO CONJUGADO 1	34
4.9. SÍNTESE DO CONJUGADO 2	34
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	35
5.1. HEXACLOROPLATINATO DE POTÁSSIO (K_2PtCl_6)	35
5.2. TETRACLOROPLATINATO DE POTÁSSIO (K_2PtCl_4)	36
5.3. SÍNTESE DA CISPLATINA - $[Pt(NH_3)_2(CL)_2]$	36
5.4. SÍNTESE DA OXALIPLATINA – <i>CIS</i> - $[Pt(OXA)(DACH)]$	42
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	44
6.1. PERSPECTIVAS	45
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	46

1. INTRODUÇÃO

O câncer é uma das doenças que mais causa mortes no mundo, segundo os dados do *International Agency for Research on Cancer (IARC)* mais de duzentas e sessenta mil pessoas morreram de câncer no Brasil no ano de 2020, e os números são ainda mais alarmantes quando olhamos para a quantidade de novos casos até 2040, passando de novecentas e noventa e cinco mil pessoas diagnosticadas com algum tipo de câncer (IARC, 2022).

Segundo os dados de 2022 da Organização mundial de saúde (OMS), essa doença é a segunda maior causa de mortes no mundo, tendo sido a causa de pelo menos 1 a cada 6 mortes ao redor do mundo em 2018. São diversas as nomenclaturas para esta doença, podendo ser chamada também de neoplasia e tumores malignos visto que os tumores benignos não migram para outros tecidos. Os tipos de cânceres são diferenciados através dos tecidos e órgãos aos quais se originam, podendo invadir outros órgãos, causando assim a chamada metástase. (OMS, 2022)

No Brasil, o câncer é monitorado através da vigilância epidemiológica, que visa analisar a ocorrência, distribuição e a evolução das doenças (MS, INCA, 2021), com as últimas atualizações datadas de 2020, é possível saber que nos homens os maiores número de casos novos são de doenças localizadas na próstata, cólon e reto, vias respiratórias, estômago, entre outros. Enquanto nas mulheres os maiores números de novos casos são das doenças que se originam na mama, no cólon e reto, colo do útero, vias respiratórias, glândula tireoide, entre outros tecidos e órgãos.

O câncer é uma doença que surge através de mutações genéticas, contudo as mortes por câncer poderiam ser evitadas se os indivíduos seguissem algumas medidas de prevenção, como: evitar o uso de tabaco, manter um peso e alimentação saudáveis e a prática de exercícios físicos, fazer exames médicos com frequência, entre outras medidas (INCA, 2022).

A quimioterapia antineoplásica é uma das formas de tratamentos mais utilizadas e mais eficientes no mundo, podendo ser utilizada em conjunto com outras formas

de tratamento como cirurgia e/ou radioterapia dependendo da evolução da doença (ONCOGUIA, 2017).

A quimioterapia consiste na administração de medicamentos e tem o objetivo de curar, controlar ou fazer um paliativo quando o quadro da doença já está muito evoluído.

Os agentes anticancerígenos baseados em platina representam uma grande evolução na química inorgânica medicinal, três deles são aprovados para serem utilizados como antineoplásicos mundialmente, sendo eles a cisplatina, carboplatina e a oxaliplatina, sendo a cisplatina e a oxaliplatina objetivos de estudo deste presente trabalho.

Embora as taxas de cura tenham aumentado para pacientes com cânceres de testículo (em torno de 95% após a utilização da cisplatina) (JOHNSTONE; SUNTHARALINGAM; LIPPARD, 2016), são altos também os efeitos colaterais causados pelo fármaco, sendo eles: náuseas, vômitos, ototoxicidade, neurotoxicidade, problemas nos rins, alopecia, resistência celular, entre outros, o que pode gerar uma diminuição da eficácia do tratamento. Assim, ainda se fazem necessários estudos que ajudem a aumentar a qualidade de vida dos pacientes pré e pós-tratamento.

Neste trabalho foram reaproveitados os rejeitos de platina provenientes de sínteses realizadas no laboratório e sintetizados alguns complexos de platina que possibilitaram a síntese da cisplatina e da oxaliplatina. A cisplatina foi conjugada em uma matriz polimérica de levana, visto que a última também apresenta efeitos antitumorais, podendo produzir assim um efeito sinérgico e conseqüentemente a diminuição da necessidade de utilização de altas doses de compostos de platina nos pacientes, diminuindo a resistência celular e os efeitos colaterais causados pelo tratamento.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1. CÂNCER

O câncer é o termo que abrange mais de 200 tipos de doenças que têm em comum o crescimento desordenado das células. Também conhecidos como tumores malignos, eles se diferem dos tumores benignos pelo fato de ter a capacidade de invadir tecidos diferentes dos quais se originaram.

Quadro 1. Tipos de cânceres e seus respectivos tecidos de origem

Tipo	Origem
Carcinoma	Tecidos epiteliais
Sarcoma	Tecidos conjuntivos
Leucemia	Medula óssea
Linfoma	Linfócitos
Mieloma	Plasmócitos
Melanoma	Melanócitos
Gliomas	Sistema nervoso central

Fonte: Autor (2022)

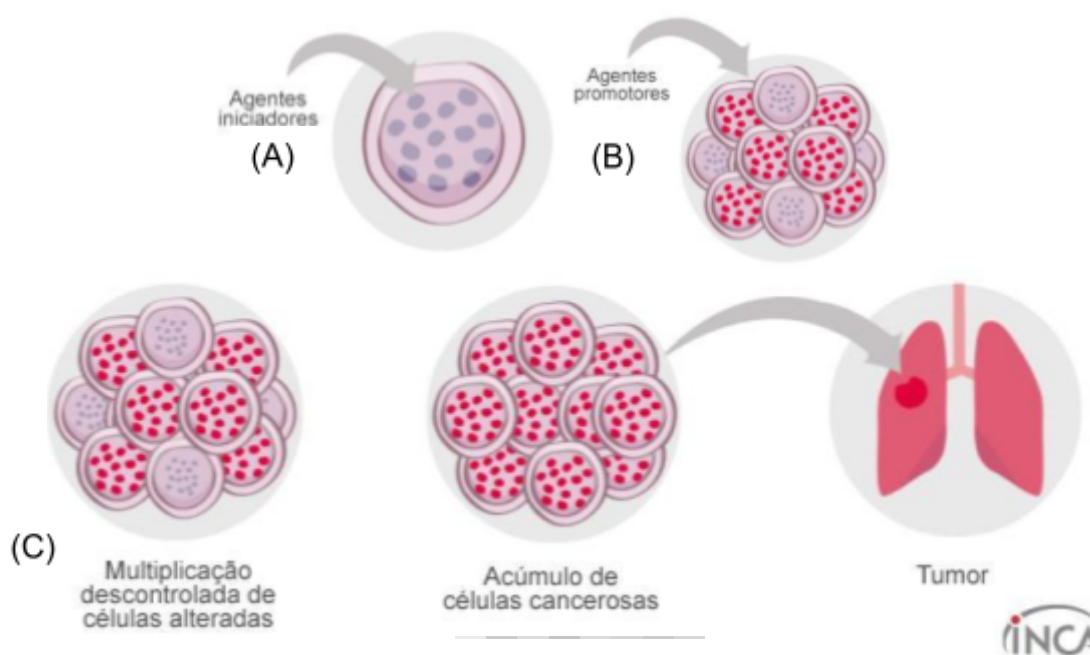
Os tumores são formados a partir de uma mutação genética que surge quando o DNA das células passa as informações erradas para serem executadas. As células normais de um corpo crescem, se dividem e morrem, e na fase adulta de um indivíduo as células só crescem para substituir células desgastadas, que morreram ou para reparar algum dano, o que não ocorre com as células que sofreram algum tipo de mutação genética, essas continuam se multiplicando, o que as leva a formarem agrupamentos produzindo os tumores. (ONCOGUIA, 2017)

O processo de formação do câncer é chamado de carcinogênese ou oncogênese e pode levar vários anos de exposição a agentes cancerígenos para que um tumor visível se forme (INCA, 2022). Assim, existem vários tipos de agentes cancerígenos, sendo eles intrínsecos e extrínsecos. Segundo o próprio Barnett Rosenberg (1999), muitos pesquisadores têm se afastado da concepção de que os maiores causadores de cânceres em humanos são os agentes ambientais, e apontam para os agentes intrínsecos como os principais causadores o que contradiz

com as informações mais recentes que dizem que apenas 20% dos cânceres são desenvolvidos a partir de causadores intrínsecos ou genéticos (INCA, 2022). Os agentes intrínsecos estão relacionados com a hereditariedade do indivíduo, hormônios, e a capacidade do organismo de se defender dos fatores externos, já os extrínsecos estão relacionados com a qualidade de vida do indivíduo, seus hábitos e comportamentos. Independentemente do tipo de agente cancerígeno que o indivíduo está sendo exposto e da frequência que essa exposição ocorre, a formação do câncer irá depender das características individuais que poderão facilitar ou dificultar o estabelecimento dos danos celulares.

O processo de carcinogênese é dividido em três estágios (Figura 1). O **estágio de iniciação** ocorre quando as células são expostas a agentes cancerígenos e sofrem alterações em alguns de seus genes, de modo que ainda não é possível detectar tumores na fase de iniciação. No **Estágio de promoção** as células já iniciadas continuam a ser expostas pelos agentes cancerígenos e se transformam em células malignas. O **Estágio de progressão** é quando as células começam a se dividir descontroladamente e já é possível detectar o tumor.

Figura 1. Estágios do processo de carcinogênese. (A) Estágio de iniciação; (B) Estágio de promoção; (C) Estágio de progressão.



Para evitar que o tumor se espalhe ou prejudique o funcionamento normal do corpo é necessário definir o tratamento ideal para o paciente de acordo com o estágio da doença. Existem diversos tipos de tratamentos, onde os mais conhecidos são: a cirurgia, radioterapia, hormonioterapia, imunoterapia, terapia alvo, e a quimioterapia antineoplásica que será o objetivo deste trabalho. (ONCOLOGIA D'OR)

A quimioterapia é a administração de medicamentos que pode ser via oral, intravenosa, intramuscular, subcutânea, intracranial ou tópica (INCA, 2022) e também pode ser combinada com outros tratamentos, visando à cura, controle ou paliativo da doença para aqueles casos mais avançados quando o câncer já está em estágio metastático e onde o objetivo é melhorar a qualidade de vida que resta ao paciente.

2.2. COMPOSTOS DE COORDENAÇÃO

Compostos de coordenação são compostos constituídos de um metal de transição que atua como um ácido de Lewis (receptor de elétrons) se ligando à íons que apresentam pares de elétrons livres, assim podendo atuar como uma base de Lewis (doador de elétrons), formando uma ligação covalente com o metal (PFENNIG, 2015). Esses compostos de coordenação apresentam o número de coordenação do átomo central (metal) maior do que o seu número de oxidação, apresentando mais ligantes do que o seu número de oxidação permitiria.

O número de ligantes que um metal poderá se ligar, vai depender além do número de coordenação do íon metálico, do tamanho do raio atômico do íon metálico e, também do volume e do tipo dos ligantes, sendo os ligantes monodentados (que apresentam uma única base de Lewis) ou polidentados (que apresentam mais de uma base de Lewis). Assim, a depender do número de ligantes que um metal pode se ligar os compostos de coordenação apresentarão diferentes geometrias, sendo elas linear, trigonal plana, quadrado plano, octaédrica, entre outras.

A platina é um metal de transição de número atômico 78, massa molar de 195,08 g/mol e está localizada no grupo 10 da 6ª família da tabela periódica, e apresenta configuração eletrônica d^8 . Quando combinado, esse metal pode exibir

Esses compostos podem sofrer muitas alterações em suas estruturas químicas quando entram em contato com os fluidos corporais, por isso a dificuldade e a necessidade de terem seus mecanismos bem estudados antes de sua aprovação como um fármaco (BENITE, 2007).

2.4. RECUPERAÇÃO DE REJEITOS DE PLATINA

A platina apresenta uma alta demanda no mercado, pela sua grande escala de utilização na fabricação de joias, nos conversores catalíticos automotivos, em diversas áreas da saúde etc. Essa elevada demanda faz com que o custo da mineração desse elemento seja aumentado, dificultando assim a utilização dos compostos de platina em laboratórios de pesquisa de pequeno e médio porte.

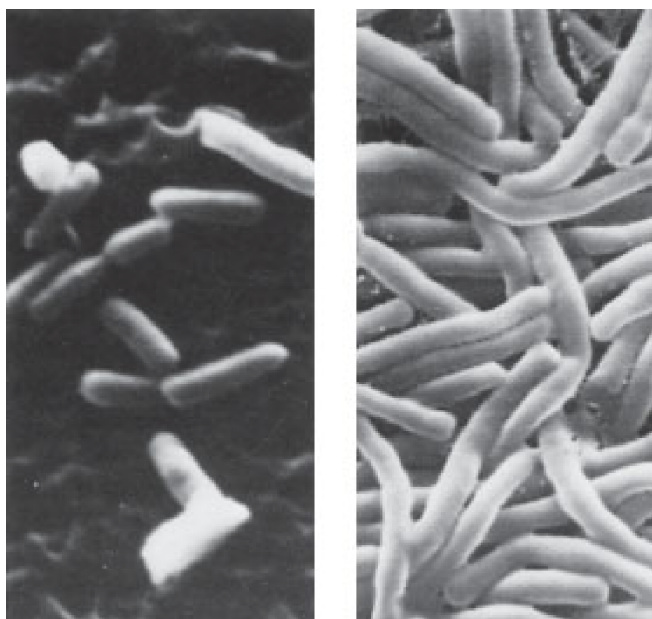
Assim se faz mais do que necessário o conhecimento químico para a recuperação de rejeitos de platina para a obtenção do Tetracloroplatinato(II) de potássio - $K_2[PtCl_4]$, um dos principais precursores para o desenvolvimento de compostos de coordenação de platina, que apresenta um custo de aproximadamente US\$163,82/g (cento e sessenta e três e oitenta e dois centavos), valor bastante elevado comparado a compostos de outros metais (da Silva et al., 2020).

2.5. A UTILIZAÇÃO DE COMPOSTOS A BASE DE PLATINA NOS TRATAMENTOS QUIMIOTERÁPICOS

O primeiro composto de coordenação a base de platina utilizado nos tratamentos quimioterápicos foi a cisplatina, que teve sua descoberta por volta de 1966 pelo químico Barnett Rosenberg, quando o mesmo estava estudando os efeitos de um campo elétrico sobre uma cultura de bactérias do tipo *Escherichia Coli*, o campo elétrico possuía eletrodos de platina que eram utilizados pelo fato do metal platina ser um composto considerado inerte, o que por sua vez sofreu reações com os sais de amônio do meio utilizado formando a cisplatina. Rosemberg e sua equipe perceberam uma inibição da divisão celular das bactérias, as quais continuavam a

crescer formando longos filamentos, mas não se dividiam conforme a **figura 3**. (Lippert, 1999).

Figura 3. a) Microfotografia eletrônica de varredura de *E. coli* normal (bastonetes Gram-negativos). b) Microfotografia eletrônica de varredura de *E. coli* cultivada em meio contendo algumas partes por milhão de cis-diclorodiaminaplatina(II). Mesma ampliação nas duas fotos. A droga de platina inibiu a divisão celular, mas não o crescimento, levando a filamentos longos.



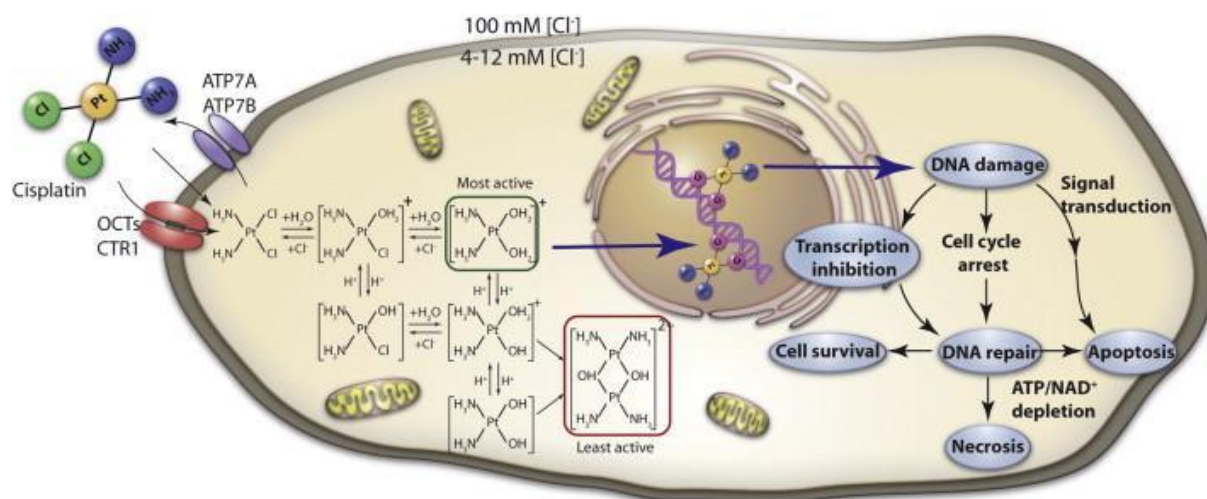
Fonte: Lippert (1999)

A cisplatina teve seus benefícios descobertos e comprovados no tratamento quimioterápico de câncer atuando na indução de apoptose da célula cancerígena (Wheate et al., 2010). Aprovada em 1978 para ser usada como um antineoplásico, tem sido utilizada desde então para o tratamento de cânceres de testículo, ovário, bexiga, melanomas, pulmões, entre outros. Contudo, são diversos os efeitos colaterais causados por esse medicamento sendo eles a alopecia, náuseas, vômito, ototoxicidade, neurotoxicidade, problemas nos rins, entre outros. Isso se dá pela resistência ao fármaco que o corpo adquire como forma de tentar se desintoxicar através das enzimas de desintoxicação celular presentes no corpo do indivíduo (LI et al., 2017), o que por sua vez acarreta também na diminuição da efetividade do fármaco nas células tumorais acarretando o enfraquecimento do tratamento e diminuindo ainda mais as chances de cura do paciente.

A cisplatina faz parte de uma primeira geração de agentes antineoplásicos baseados em platina, quando esta entra em contato com plasma do indivíduo a mesma permanece uma espécie neutra devido às altas concentrações de Cl^- no

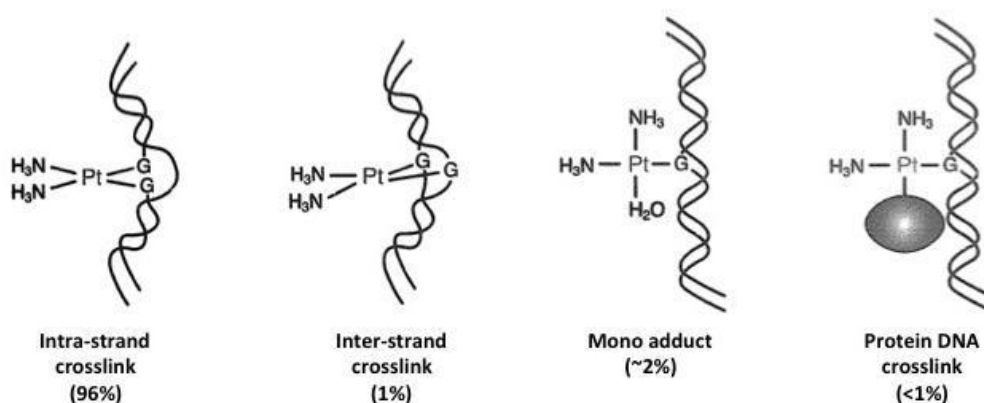
meio. A partir do momento que a cisplatina é levada para dentro da célula cancerígena, tem seus ligantes Cl^- substituídos por H_2O . Esse processo é chamado de aquação, e resulta numa espécie catiônica que se aproxima eletrostaticamente do DNA nuclear se ligando aos átomos de nitrogênio das bases nucleotídicas (Figura 4 e 5). Essa coordenação com o DNA faz com que a dupla hélice sofra dobras e/ou torções em direção ao seu sulco principal e se desenrole parcialmente, impedindo a sua replicação e reparação, provocando assim a apoptose da célula.

Figura 4. Ilustração esquemática do acúmulo celular de cisplatina, processo de aquação intracelular, ativação de vias de sinalização celular por dano ao DNA nuclear induzido por platina e a morte celular resultante.



Fonte: OBEROI et al. (2013).

Figura 5. Possíveis interações da cisplatina com o DNA e a frequência com que ocorrem.



Fonte: Adaptado de

<http://www.conconilab.ca/wp-content/uploads/2013/05/image-cisplatin-3.jpg> (acesso em 16/04/2022).

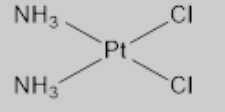
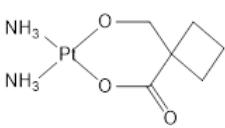
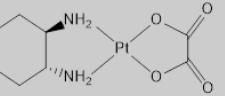
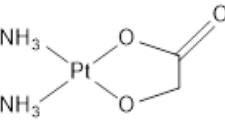
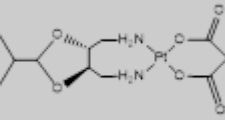
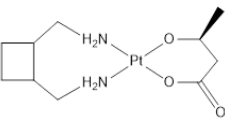
Devido à alta toxicidade e a resistência celular causada pela cisplatina, outras gerações de compostos baseados em platina e diferentes métodos de nanodistribuição vêm sendo desenvolvidos e estudados para contornar esses problemas. Alguns dos compostos já aprovados para uso como antineoplásico além da cisplatina são a carboplatina e a oxaliplatina, utilizados em nível mundial, e a nedaplatina, heptaliplatina e a lobaplatina utilizados em países específicos como é mostrado no quadro 2.

A segunda geração de compostos baseados em platina foi desenvolvida para aumentar o tempo da reação de aquação dos compostos dentro do corpo e tinha como objetivo diminuir a toxicidade dos compostos, dessa forma os cloretos presentes na cisplatina foram substituídos por ligante bidentado (OBEROI et al., 2013). Os compostos que fazem parte da segunda geração são a carboplatina e a nedaplatina, apresentando vantagens na sua utilização sobre a platina, devido aos seus menores efeitos colaterais.

A terceira geração de compostos foi desenvolvida para contornar a resistência celular causada pela cisplatina e pela carboplatina (WHEATE et al., 2010), logo apresenta modificações nos ligantes não abandonadores (A_2). A oxaliplatina, nome comercial para o *cis*-[dicloro(1,2-diaminociclohexanoplatina(II) oxalato)] aprovado para uso no tratamento de câncer colorretal (JOHNSTONE; SUNTHARALINGAM; LIPPARD, 2016) é o resultado dessa modificação a partir do *cis*-[dicloro(1,2-diaminociclohexano)platina(II)] ou DACHPt que apresenta grandes potenciais como um antineoplásico. Com amplo espectro de utilização, esse composto não apresenta resistência cruzada à cisplatina, contudo, não apresenta boa solubilidade, necessitando de modificações nos ligantes aniônicos ou abandonadores.

Uma nova geração de compostos baseados em cisplatina apresenta a utilização de compostos orgânicos como facilitadores no transporte e na entrada do fármaco nas células cancerígenas, aumentando também a seletividade das células. Devido ao alto peso molecular dessas cadeias orgânicas, esses compostos permanecem mais tempo no corpo humano (OBEROI et al., 2013), diminuindo suas doses utilizadas e promovendo menores efeitos colaterais do que os quimioterápicos padrões.

Quadro 2: Antitumorais baseados em platina que foram aprovados e seus usos clínicos.

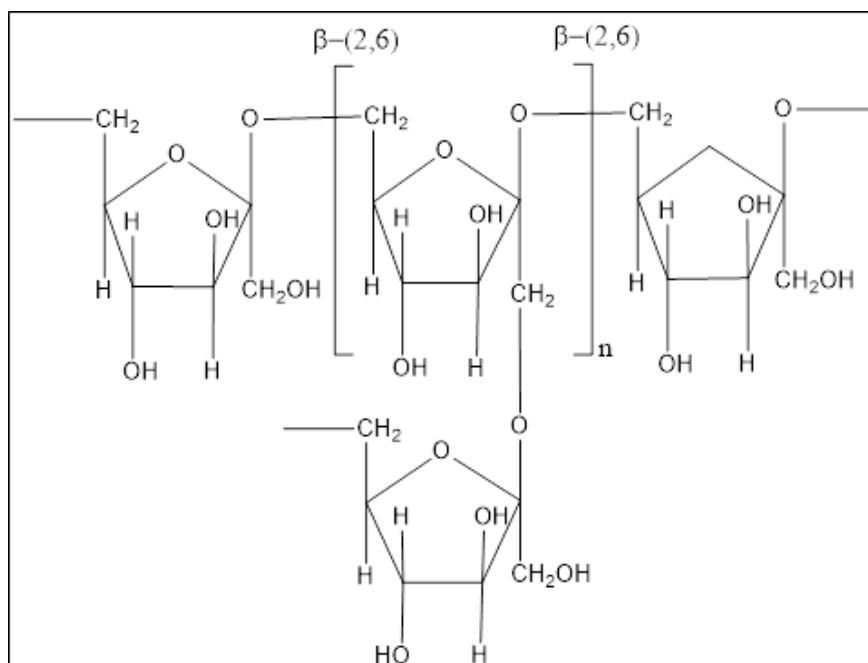
Complexo	Nomes de marcas/sinônimos	Ano de aprovação	Estrutura	Ligantes abandonadores, não A ₂ (número de ligantes)	Ligantes abandonadores, X ₂ (número de ligantes)	Status de utilização	Uso clínico
Cisplatina	Abiplatin® Platinex® Platiblastin® Plastosin® Briplatin® Randa®	1979		NH ₃ (2)	Cl (2)	Mundial	Tumores de testículo e ovário metastático, câncer avançado de bexiga.
Carboplatina	Cisplamerck® Platinol® Carbomerck® Paraplatin®	1989		NH ₃ (2)	1,1-ciclobutanodicarboxilato (1)	Mundial	Carcinoma avançado de ovário
Oxaliplatina	Dacotin® Eloxatin®	2002		1,2- ciclohexadiamino (1)	Oxalato (1)	Mundial	Câncer colorretal metastático
Nedaplatina	Aqupra®	1996		NH ₃ (2)	Glicolato (1)	Japão	Câncer de pulmão, tumores de cabeça, pescoço, tumores esofágicos e de bexiga
Heptaplatina	Sunpla Eptaplatin	2005		2-(1-metil etil)-1,3-dioxolano-4,5-dim etanamina (1)	Diatopropanoato (1)	Coreia do Sul	Câncer gástrico
Lobaplatina	Miboplatin	2004		1,2-Ciclodimetanoamina (1)	2-hidroxi-propanoato (1)	China	Carcinomas de mama, testículo, ovário, pulmão e gástricos, leucemia mieloide crônica

Fonte: OBEROI et al. (2013).

2.6. LEVANA

A levana é um exopolissacarídeo formado por resíduos de frutose que se unem em sua cadeia principal através de ligações glicosídicas β -(2-6) e podem apresentar ramificações unidas através de ligações β -(2-1) conforme na **figura 6**. A levana pode ser produzida através de diversas fontes naturais como plantas e microrganismos, e apresenta grandes potenciais na utilização dentro do campo biotecnológico. Esse polissacarídeo é largamente utilizado em alimentos, cosméticos e produtos farmacêuticos devido às suas propriedades de retenção de água e sua baixa toxicidade (DE SIQUEIRA et al., 2020). A levana também apresenta propriedades probióticas, o que torna sua utilização interessante como suplemento em comidas de animais e em fórmulas de cosméticos. Na medicina a levana é usada como antitumoral (KÜÇÜKAŞIK et al., 2011), substituto do plasma e prolongador de atividade de fármacos assim como hipocolesterolêmicos, imunomodulador, proliferação celular, hidratação, entre outras propriedades (SEZER et al., 2011).

Figura 6. Estrutura química da levana.



Fonte: Autor (2022)

Devido à alta afinidade dos tumores à carboidratos (Gabriela Bezerra, 2018) é de grande interesse introduzir a levana aos estudos contendo a cisplatina, podendo

futuramente facilitar no desenvolvimento de fármacos que apresentem mais baixas toxicidades e resultados notáveis nos tratamentos quimioterápicos diminuindo assim os efeitos colaterais e os quadros de resistência celular dos pacientes.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

Desenvolver conjugados biocompatibilizados com compostos de coordenação de platina reutilizada através de rejeitos encontrados no laboratório e a levana como matriz inócua.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Recuperar e purificar a Pt encontrada nos rejeitos encontrados no laboratório;
- Sintetizar complexos de Pt(IV) e Pt(II);
- Caracterizar os complexos de platina precursores na síntese dos complexos;
- Sintetizar e caracterizar a cisplatina;
- Sintetizar e caracterizar a oxaliplatina;
- Biocompatibilizar os complexos, cisplatina e oxaliplatina com a levana;
- Caracterizar os bioconjugados platínicos produzidos.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

Os reagentes e solventes utilizados nas sínteses dos complexos e conjugados, como também nas medidas experimentais estão apresentados no Quadro 3.

Quadro 3. Reagentes e solventes utilizados na síntese dos complexos, conjugados e nas medidas experimentais.

Produto	Marca
Ácido clorídrico P.A.	F. Maia
Água destilada	Obtida no laboratório
Cloreto de potássio	Vetec
Etanol P.A.	F. Maia
Éter Etilico P.A.	F. Maia
Hidróxido de sódio	Neon
Iodeto de potássio	Dinâmica
Nitrato de Prata	Dinâmica
Ácido oxálico dihidratado	Alphatec
(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,2-diaminociclohexano (dach)	Aldrich

Fonte: Autor (2022)

4.1. ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO (FTIR)

A espectroscopia no infravermelho é um tipo de espectroscopia de absorção a qual usa a região do infravermelho do espectro eletromagnético e que apresenta maior seletividade devido à região de impressão digital (“fingerprint”). Compreendendo a região de 4000 a 200 cm^{-1} , o IV baseia-se no fato de que as ligações químicas das substâncias possuem frequências de vibrações específicas, as quais correspondem a níveis de vibrações do composto.

Instrumentos com transformada de Fourier (FTIR) são padrão, permitindo além de varreduras rápidas, uma alta precisão e baixo ruído. Permitindo que se faça múltiplas leituras de uma mesma amostra e se tire a média delas, aumentando assim a sensibilidade da análise.

O equipamento utilizado foi um espectrofotômetro com transformada de Fourier modelo IRTracer-100 da Shimadzu® que abrange a região de 4000 a 600 cm^{-1} . A resolução espectral foi de 4 cm^{-1} e a composição do cristal das análises de ATR é de diamante e seleneto de zinco.

4.2. ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO ELETRÔNICA - UV-VIS

A espectroscopia de absorção eletrônica (UV-Vis) baseia-se em transições eletrônicas intra-atômicas ou moleculares, responsáveis pela absorção de radiação na região do ultravioleta (200-400nm) e no visível (400-800 nm). O instrumento usado na espectroscopia UV/VIS é chamado de espectrofotômetro. Para obter informação sobre a absorção de uma amostra, esta é inserida no caminho óptico do aparelho. Então, a radiação UV e/ou visível em um determinado comprimento de onda (ou uma faixa de comprimentos de ondas) é passada pela amostra. O espectrofotômetro mede o quanto de radiação foi absorvida pela amostra, através da análise da radiação que chega ao detector.

Para a preparação das amostras realizou-se uma solução de 10mL de água destilada solubilizando os complexos 1, 2 e 3. As medidas espectrofotométricas foram realizadas empregando espectrofotômetro UV-Vis, modelo 8453 da Agilent, localizado no Laboratório de Eletroquímica e Bioeletroquímica (LEB), na UFRPE.

4.3. RMN

A espectroscopia por ressonância magnética nuclear (RMN) é uma técnica analítica usada para determinar a estrutura química de uma amostra. O RMN atua analisando a interação dos núcleos em rotação em um forte campo magnético. Na espectroscopia por RMN, um campo magnético externo estacionário faz com que determinados núcleos em uma molécula absorvam radiofrequências seletivas. A

energia absorvida induz uma transição nos spins nucleares, que se observa em um espectro de RMN.

As análises de RMN foram feitas no equipamento VARIAN UNMRS com frequência de 400 MHz para ^1H e 100 Mz para ^{13}C . Os deslocamentos químicos estão expressos em partes por milhão (ppm) em relação aos picos residuais de D_2O .

4.4. RECUPERAÇÃO DE REJEITOS

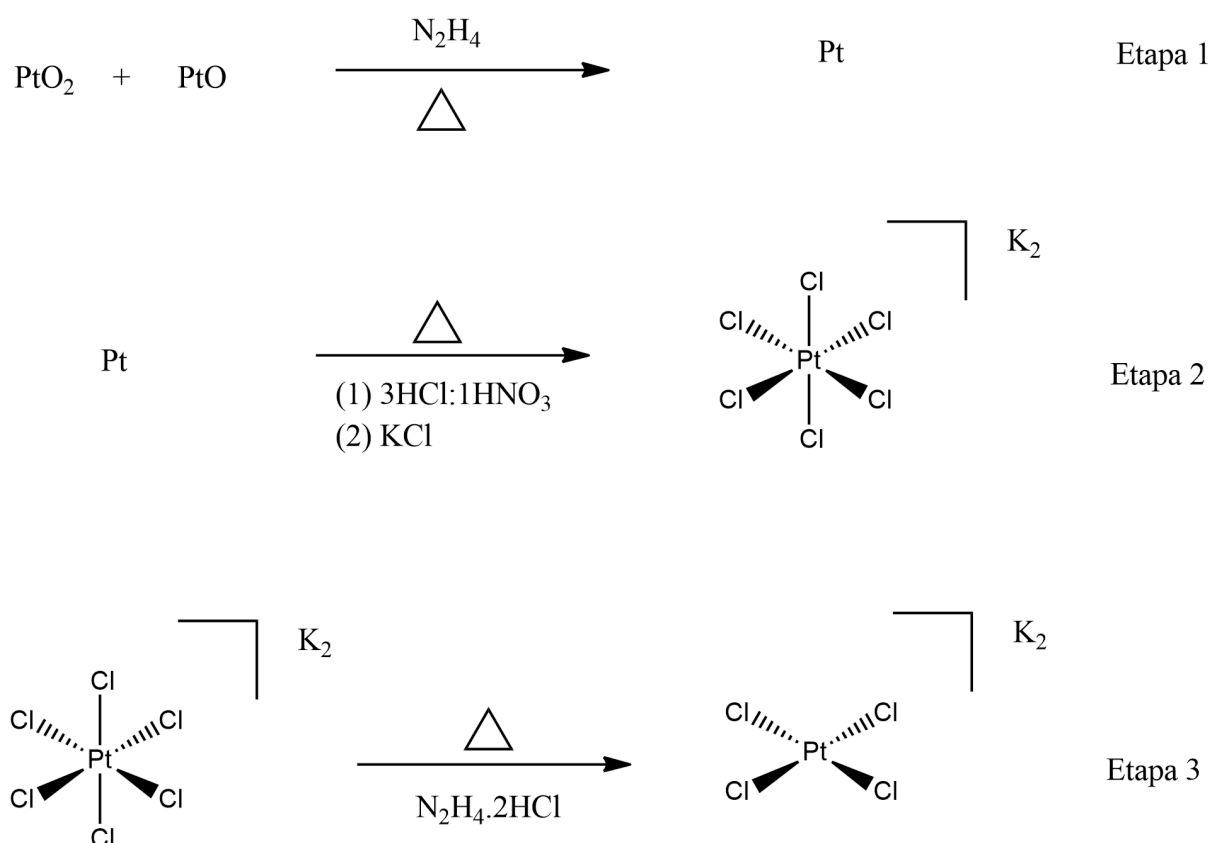
Para o procedimento de recuperação dos resíduos laboratoriais de platina foram diferenciados 2 (dois) tipos de rejeitos laboratoriais, codificados como A, B. O rejeito A consistiu em resíduos aquosos contendo platina, oriundos de lavagens de vidrarias e soluções que não seriam mais utilizadas, e o rejeito B que consistiu em resíduos contendo solventes orgânicos provenientes de testes de solubilidade e lavagem de compostos a base de platina. Em um béquer de 500 mL foi adicionado separadamente cerca de 200 mL dos resíduos (A e B) contendo platina e aquecidos até cerca de $100\text{ }^\circ\text{C}$ de modo a evaporar todo solvente até aproximadamente a secura. A temperatura foi controlada através de um termômetro digital. Repetiu-se a adição de mais 200 mL dos resíduos até que fossem completamente evaporados. Ao final da evaporação foi verificada a formação de sólidos de coloração cinza, os quais foram aquecidos por mais 1h e transferidos para um cadinho de porcelana. A partir desta etapa, foram usados os mesmos procedimentos para os resíduos A e B. Ao cadinho contendo o resíduo (A e B) adicionou-se 20 mL de etanol e então as amostras foram incineradas, dentro de uma capela de exaustão, de modo a eliminar parte da matéria orgânica. O procedimento de incineração foi repetido por 5 (cinco) vezes a fim de garantir toda a queima da matéria orgânica. Ao todo foram obtidos 1,7432 g de sólidos. Após o procedimento de incineração, todos os resíduos foram calcinados duas vezes por 5h a $550\text{ }^\circ\text{C}$. Os sólidos resultantes foram armazenados para tratamento posterior.

4.5. SÍNTESE DE TETRACLOROPLATINATO DE POTÁSSIO

Em um béquer de 500 mL, adiciona-se 10 mL de água destilada, cerca de 1,7432g (8,935 mmol) de $\text{PtO}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ e 20 mL de uma solução de hidrato de hidrazina

(25%). Após decantação de platina metálica, lava-se o sistema cinco vezes com água destilada. Em seguida, adicionou-se 60 mL de água régia (15 mL HNO₃:45 mL HCl), deixando-se sob aquecimento até ponto de quase secura. Obtendo-se o ácido hexacloroplatínico, foi feita a precipitação do ânion através de adição de uma solução saturada de KCl, e posterior resfriamento. O complexo obtido, K₂[Pt(Cl)₆], filtrou-se, lavou-se com água gelada, e secou-se a vácuo. Para a síntese do tetracloroplatinato de potássio utilizou-se um béquer de 250 mL, ao qual adicionou-se 1,6268 g (3,346 mmol) de K₂[Pt(Cl)₆] e 0,18 g (1,67 mmol) de cloridrato de hidrazina, em meio aquoso. O sistema foi mantido em aquecimento (50 - 60°C) durante 2 horas; ao término deste período, elevou-se a temperatura para 90°C, deixando-se por 30 minutos, as etapas do procedimento estão descritas na figura 7.

Figura 7. Etapas químicas do processo de recuperação de rejeitos de platina, até a formação do K₂[PtCl₄].

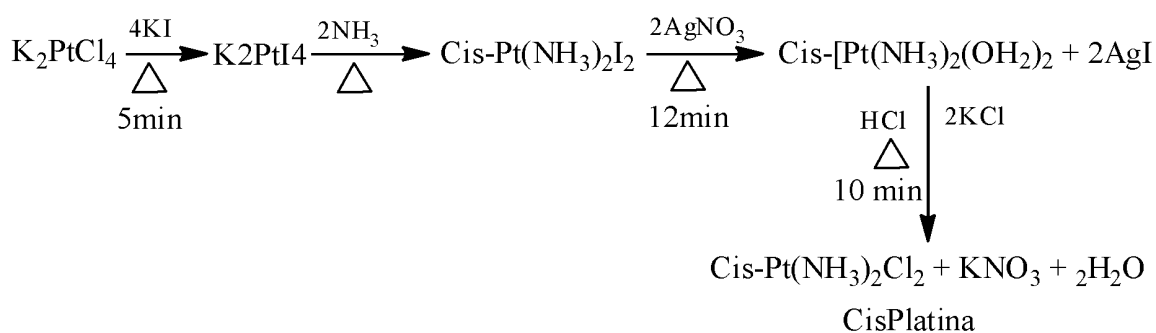


Fonte: Autor (2022)

4.6. SÍNTESE DA CIS-DIAMINODICLOROPLATINA(II)

Em um béquer de 500 mL adicionou-se 0,532g (1,280 mmol) de K_2PtCl_4 e aproximadamente 10mL de água destilada, à uma temperatura de $50^\circ C$ a $60^\circ C$, até total solubilização do composto. Em seguida, adicionou-se 0,8499g (5,120 mmol) de iodeto de potássio (KI); ficando o sistema com uma coloração preta. Após 5 minutos, adicionaram-se 372 μL (2,560 mmol) de Hidróxido de amônio (NH_2OH), verificando assim a precipitação de um sólido de coloração amarelo-escuro, o qual consiste em $cis-[Pt(NH_3)_2I_2]$; sendo este último, filtrado e seco sob vácuo. Em um béquer de 500 mL contendo $cis-[Pt(NH_3)_2I_2]$, adicionou-se 0,435 g (2,558 mmol) de nitrato de prata ($AgNO_3$) e deixou reagir por aproximadamente 20 minutos, em seguida filtrou-se a vácuo, tomando-se o produto solúvel, ou seja, a solução aquosa livre do sólido precipitado (AgI). Transferiu-se a solução aquosa contendo $cis-[Pt(NH_3)_2(H_2O)_2]$ para um béquer de 500 mL, adicionaram-se 10 gotas de ácido clorídrico ($1,0 \text{ mol L}^{-1}$) com o intuito de eliminar qualquer vestígio de prata. Por fim, adicionou-se cloreto de potássio 0,191g (2,5634mmol), elevando-se a temperatura entre $80^\circ C$ a $90^\circ C$ até que houvesse uma diminuição considerável do volume de água. Após algum tempo, observou-se a precipitação de cristais amarelos, os quais foram lavados com 20 gotas de ácido clorídrico ($0,1 \text{ mol L}^{-1}$). Por fim, filtrou-se o produto sólido amarelado $cis-[Pt(NH_3)_2Cl_2]$ conforme a **figura 8**, seguindo para lavagens com 50 mL de éter etílico P.A e etanol P.A, e transferidos para um recipiente ao abrigo da luz.

Figura 8. Esquema de síntese da Cisplatina.

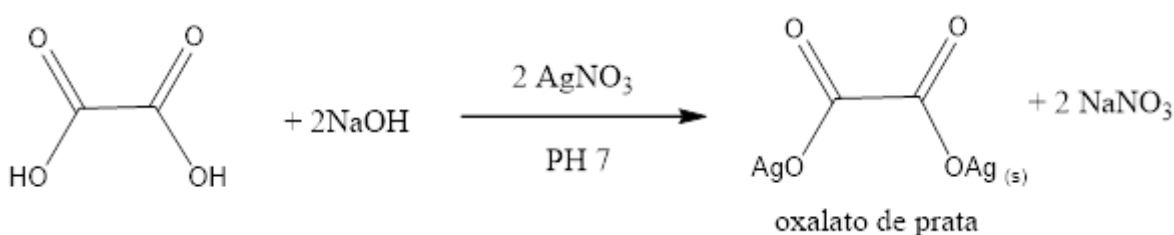


Fonte: Autor (2022)

4.7. SÍNTESE DA OXALIPLATINA

Em um béquer com capacidade de 50 mL foram adicionados 315 mg (2,5 mmol) de ácido oxálico dihidratado – $C_2H_2O_4 \cdot 2H_2O$ e o mesmo foi dissolvido em aproximadamente 10 mL de água ultrapura. Após total dissolução foram adicionados 200 mg (5 mmol) de NaOH e o pH da solução foi ajustado para 7. Prosseguiu-se então com a adição de 849 mg (5 mmol) de $AgNO_3$ onde foi observada a formação instantânea de um precipitado branco e o sistema foi mantido em agitação constante por 30 min conforme a etapa sintética mostrada na **figura 9**. O sólido foi então filtrado e lavado respectivamente com água, etanol e éter etílico e seco sob atmosfera de baixa pressão (dessecador) para obter um sólido branco com rendimento de 96,78%.

Figura 9. Síntese do Oxalato de prata.

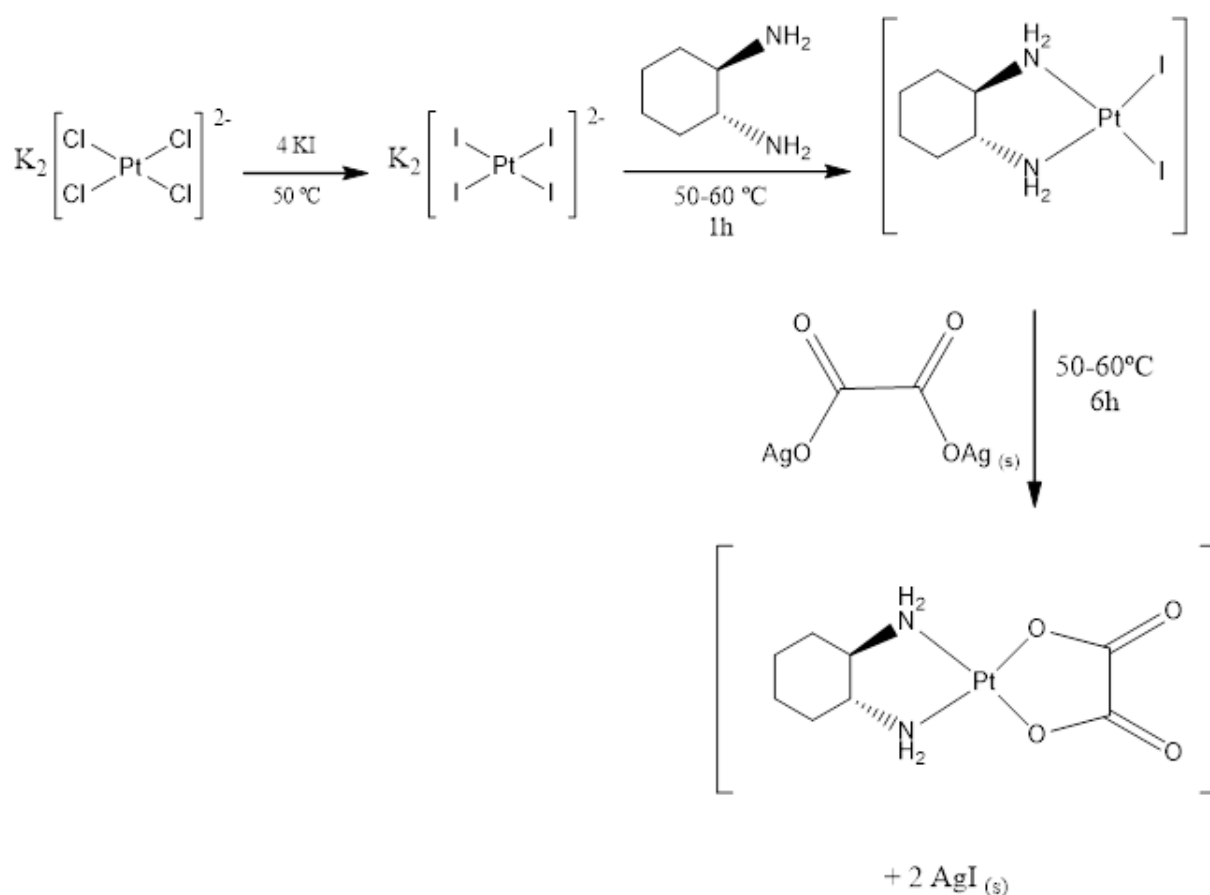


Fonte: Autor (2022)

Em um frasco de vidro com capacidade de 10 mL (frasco do tipo penicilina) foram adicionados 207,54 mg (0,5 mmol) de $K_2[Pt(Cl)_4]$ e o mesmo foi solubilizado em cerca de 1mL de água ultrapura. O sistema foi colocado em agitação magnética e aquecimento de 50-60°C e ao frasco foram adicionados 332,00 + 33,2 mg (2,0 mmol + 10% de excesso) de KI, mantendo a mistura reacional nas condições descritas por 5 minutos quando há uma mudança de coloração de vermelho à vermelho-castanho intenso, e então são adicionados 57,09 mg (1,0 mmol) de (1*R*,2*R*)-(-)-1,2-diaminociclohexano (dach) observando-se a precipitação imediata de um sólido amarelo. Após o tempo reacional de 1h, aguardou-se a decantação do sólido e o sobrenadante foi desprezado com auxílio de uma pipeta de Pasteur, lavando-se o sólido respectivamente com pequenas porções de água, etanol e éter gelados. O sólido foi então transferido para um dessecador a vácuo onde foi mantido por 12h até total secagem, sendo pesado em seguida para obter 197,1 mg de um

sólido amarelo de *cis*-[Pt(I)₂(dach)] com rendimento de 70,04%. De posse do *cis*-[Pt(I)₂(dach)] foram separados 168,86 mg (0,3 mmol) do sólido e transferidos para um frasco de vidro com capacidade de 10 mL e foram adicionados 2 mL de água ultrapura para formar uma dispersão que foi colocada em agitação magnética e aquecimento entre 50-60°C. Logo em seguida adicionou-se 91,12 mg (0,3 mmol) de oxalato de prata e procedeu-se a reação nas condições descritas por 6 horas onde foi observada a formação de um sólido amarelo escuro de AgI demonstrado na etapa sintética da **figura 10**. O sistema foi filtrado com uma pipeta de Pasteur com algodão e lavado com água quente (60°C), reservando-se em um frasco o filtrado correspondente que foi congelado e liofilizado para obter 38,3 mg um sólido branco que corresponde à oxaliplatina - [oxalato(1*R*,2*R*-diaminociclohexano)platina(II)] - *cis*-[Pt(oxa)(dach)] com rendimento de 75,51%.

Figura 10. Síntese da oxaliplatina.



Fonte: Autor (2022)

4.8. SÍNTESE DO CONJUGADO 1

Em um becker de 20mL adicionou-se 161,4mg de Levana e 0,375mg de CDDP ($1,25 \times 10^{-4}$ mol de CDDP), aproximadamente 0,0025mg de CDDP/mg de Levana, e solubilizou com 5mL de soro fisiológico a 9%, deixando-se reagir por aproximadamente 24 horas em agitação e ao abrigo de luz. Passando-se o tempo de reação, a solução que apresentou coloração amarelo muito claro foi levada para o congelador, para posteriormente ser liofilizada.

4.9. SÍNTESE DO CONJUGADO 2

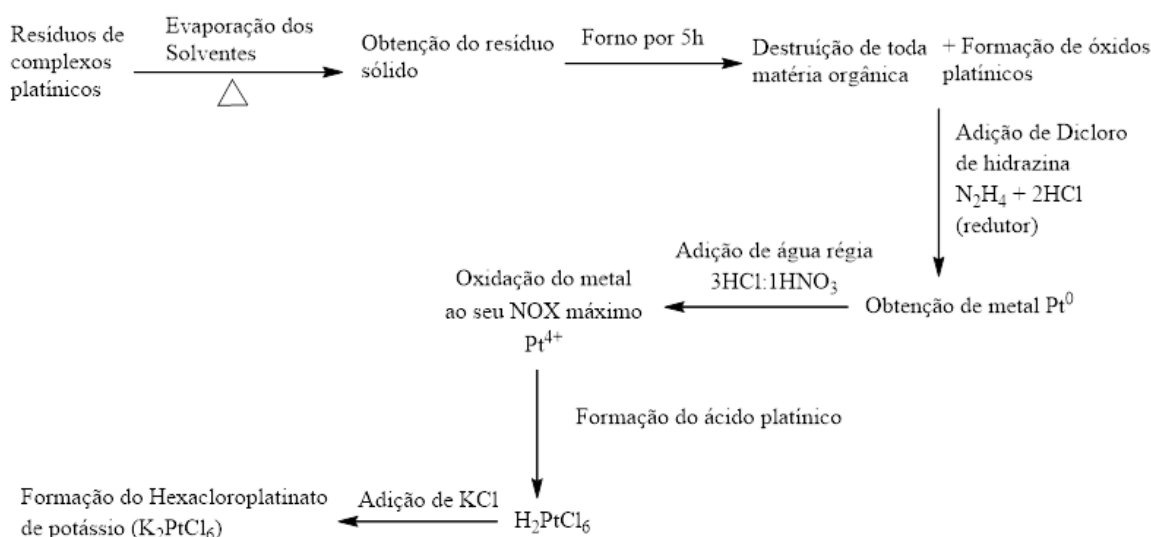
Em um becker de 20mL adicionou-se 151,8mg de levana e a esta adicionou-se 0,75mg de CDDP ($2,5 \times 10^{-4}$ mol), aproximadamente 0,005mg de CDDP/mg de levana, solubilizando-a com 5mL de soro fisiológico à 9% e deixando-se reagir por aproximadamente 24 horas em agitação e ao abrigo de luz. Passando-se o tempo de reação, a solução de coloração amarelo claro foi levada para o congelador, para posteriormente ser liofilizada.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. HEXACLOROPLATINATO DE POTÁSSIO (K_2PtCl_6)

A síntese do hexacloroplatinato de potássio (K_2PtCl_6), composto de coordenação precursor para a síntese dos demais compostos foi produzido com sucesso a partir dos rejeitos de platina provenientes das sínteses no laboratório. O precipitado apresentou coloração amarelo vivo e rendimento de 71%. O esquema do procedimento é apresentado na figura 11.

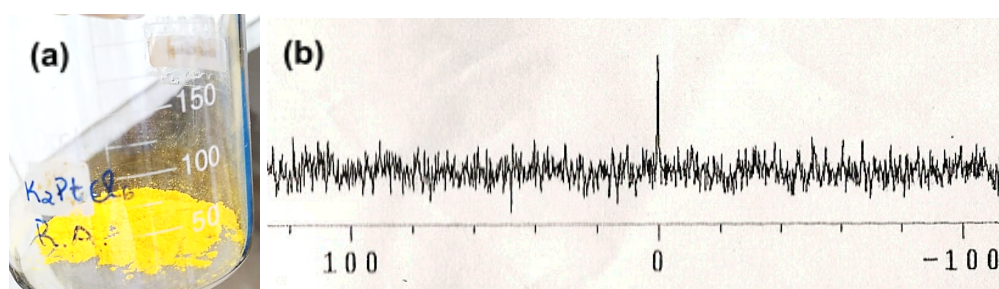
Figura 11. Esquema de recuperação de resíduos platínicos.



Fonte: Autor (2022).

Os dados de RMN ^{195}Pt (Figura 12) apresentam deslocamento químico em 0 ppm característicos de platina(IV) ligada a seis cloretos, confirmando assim a estrutura do complexo.

Figura 12. (a) Aspecto físico do hexacloroplatinato de potássio obtido e (b) espectro de RMN de ^{195}Pt do complexo $K_2[Pt(Cl)_6]$.



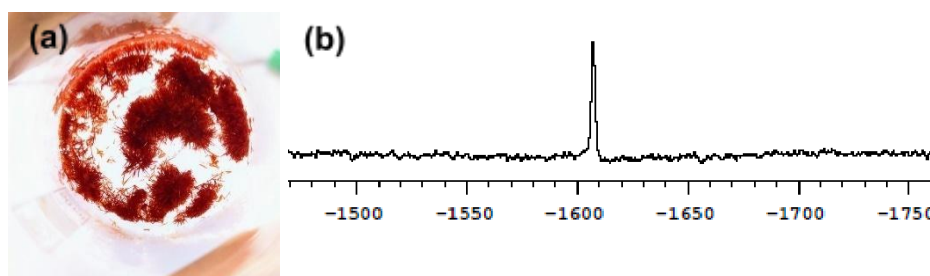
Fonte: Autor (2022)

5.2. TETRACLOROPLATINATO DE POTÁSSIO (K_2PtCl_4)

A síntese do tetracloroplatinato(II) de potássio partiu do hexacloroplatinato(IV) de potássio através da redução controlada com cloridrato de hidrazina. O precipitado obtido tinha formato de agulhas e coloração vermelho é apresentado na Figura 13 (a). O rendimento para a obtenção do tetracloroplatinato(II) de potássio foi de 89%.

Na Figura 13(b) é apresentado o espectro de RMN ^{195}Pt para o composto com deslocamento químico em -1607 ppm característicos de platina ligada a quatro cloretos, confirmando assim a estrutura do complexo.

Figura 13. (a) Aspecto físico do tetracloroplatinato de potássio obtido e (b) espectro de RMN de ^{195}Pt do complexo $K_2[Pt(Cl)_4]$.

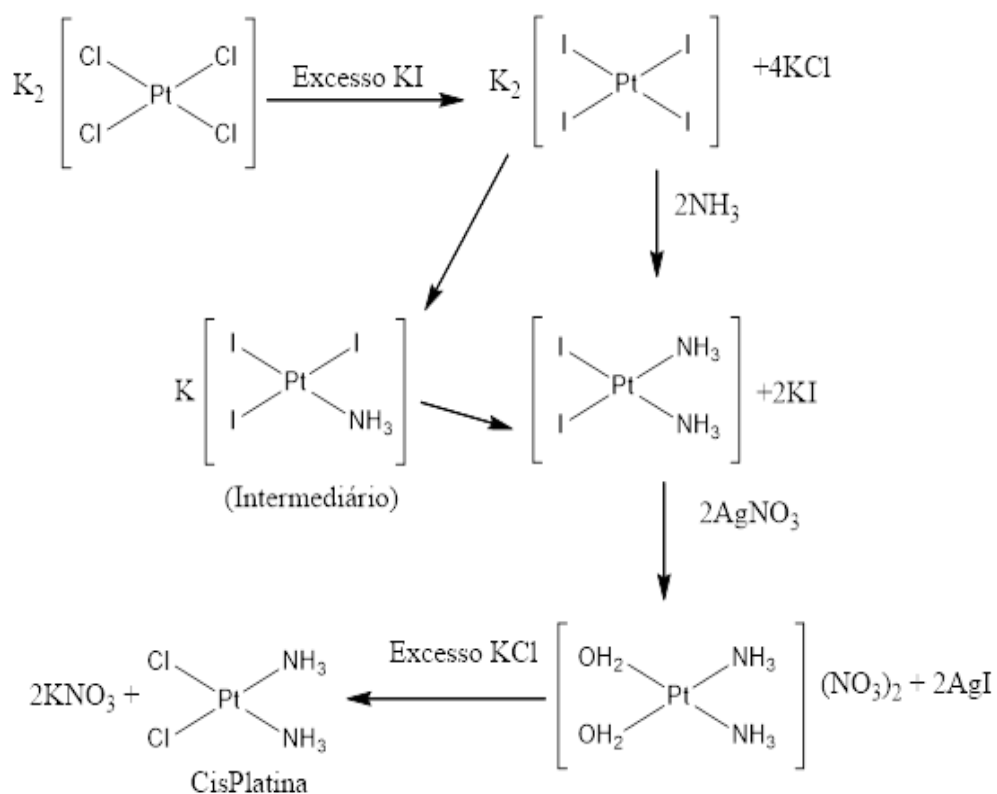


Fonte: Autor (2022)

5.3. SÍNTESE DA CISPLATINA - $[Pt(NH_3)_2(Cl)_2]$

A síntese da cisplatina foi através do K_2PtCl_4 . Na Figura 14 são apresentadas as etapas de síntese para a obtenção da cisplatina, pelo fato dos iodetos serem trans direcionadores mais fortes, estes substituem os cloretos, desse modo as amônias podem entrar na primeira esfera de coordenação com mais facilidade. Após a entrada das amônias é adicionado o nitrato de prata para que os iodetos sejam precipitados em forma de iodeto de prata (insolúvel em solução aquosa), formando o intermediário com dois H_2O na primeira esfera de coordenação. Neste momento, as amônias são os trans direcionadores mais fortes, e com isso os cloretos são adicionados, substituindo assim moléculas de H_2O *trans* às amônias formando o nosso produto desejado, o isômero *cis*-diaminodicloroplatina(II), obtendo-se um rendimento de 81%.

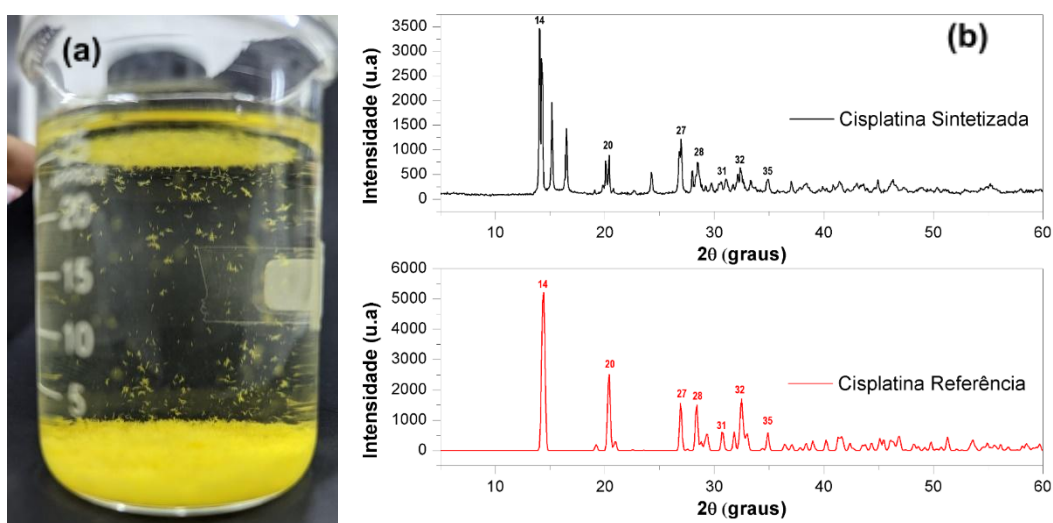
Figura 14. Esquema da síntese da cisplatina.



Fonte: Autor (2022)

A análise dos difratogramas de raio-X da cisplatina sintetizada e da cisplatina de referência (Figura 15) obtida de banco de dados permite concluir que houve de fato a formação da espécie de interesse tendo em vista a concordância na maioria dos picos apresentados, o que corrobora para a formação da cisplatina.

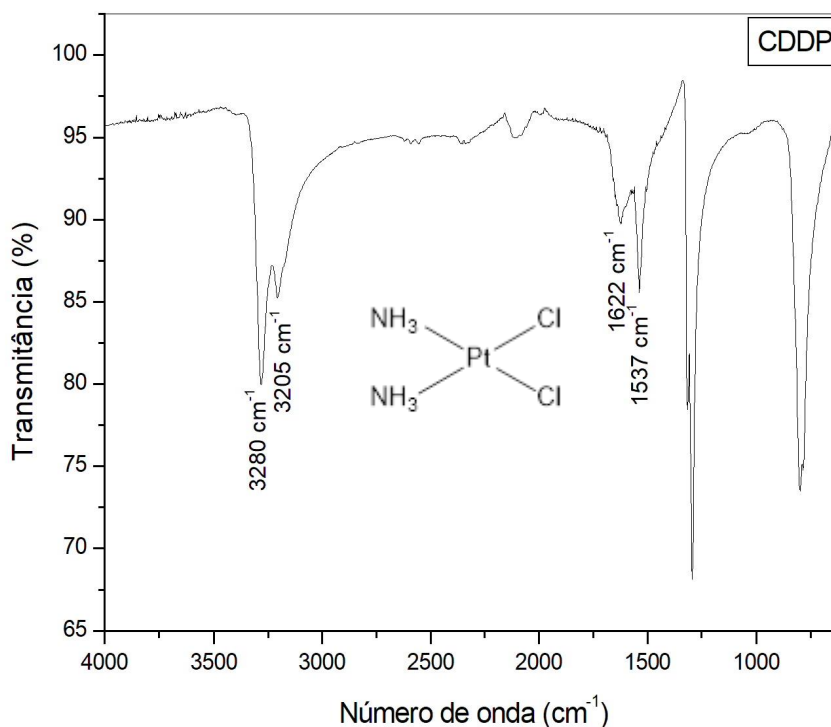
Figura 15. (a) Cristais de cisplatina obtidos e (b) difratogramas de raios-X da cisplatina sintetizada e referência.



Fonte: Autor (2022)

Através do espectro no infravermelho da cisplatina, pode-se observar um pico com duas bandas em aproximadamente 3280 cm^{-1} , que está associado com os estiramentos das ligações N-H, e um pico em aproximadamente 1500 cm^{-1} associados com os dobramentos de ligações N-H. O espectro de infravermelho da cisplatina está apresentado na Figura 16.

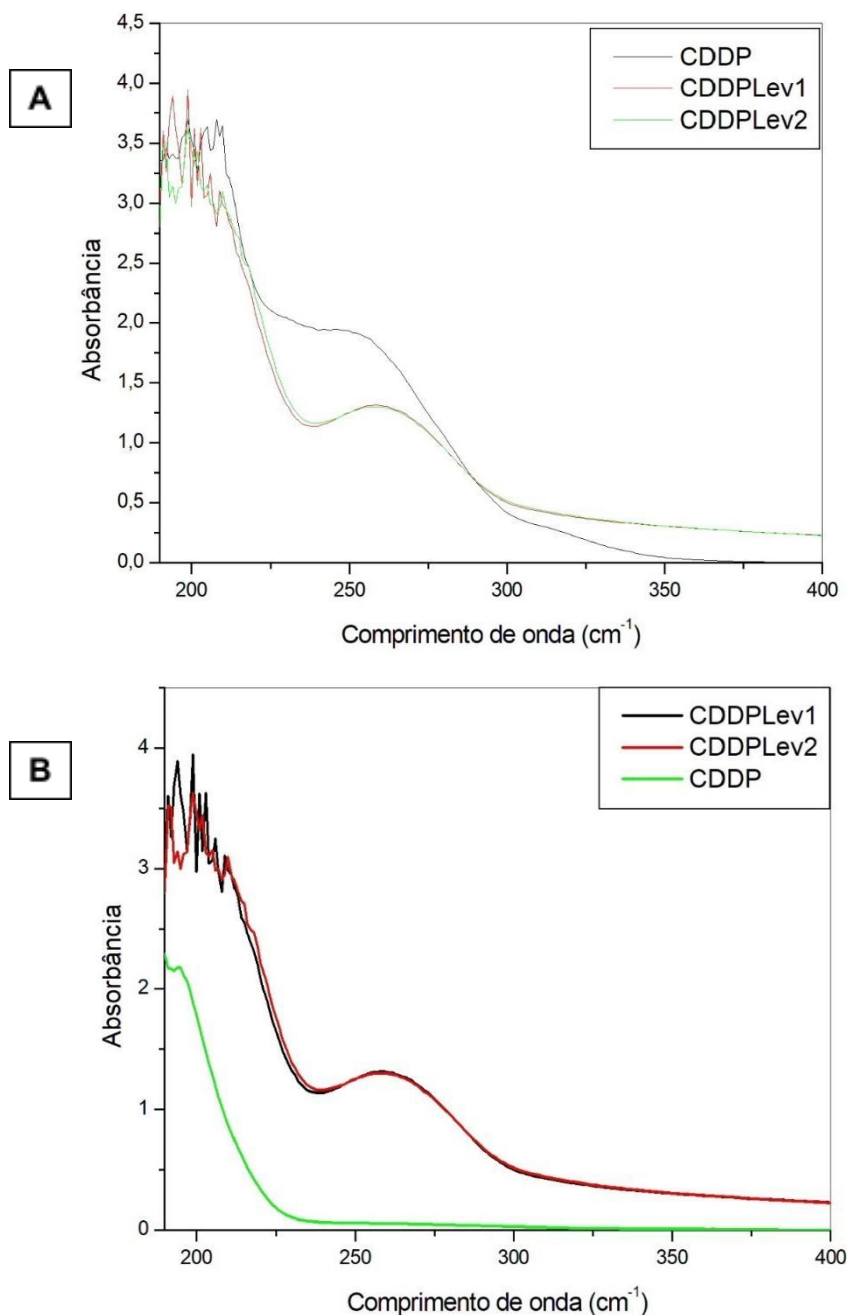
Figura 16. Espectro na região do infravermelho da cisplatina.



Fonte: Autor (2022)

A espectroscopia de absorção eletrônica (UV-Vis) da cisplatina e dos conjugados foi utilizada com a finalidade de verificar se haveria possíveis interações entre a matriz do polissacarídeo e a cisplatina. Na **Figura 17** é possível observar os espectros dos conjugados sobrepostos ao espectro da cisplatina, onde ambas as medidas foram realizadas em solução aquosa de concentração de $10^{-3}\text{ mol L}^{-1}$ e $10^{-4}\text{ mol L}^{-1}$. A levana pura não apresenta absorção na região do UV-Vis sendo desnecessária a superposição do seu espectro.

Figura 17. Espectro de absorção na região do UV-Vis da cisplatina e dos conjugados, A) concentração de 10^{-3} B) concentração 10^{-4} .

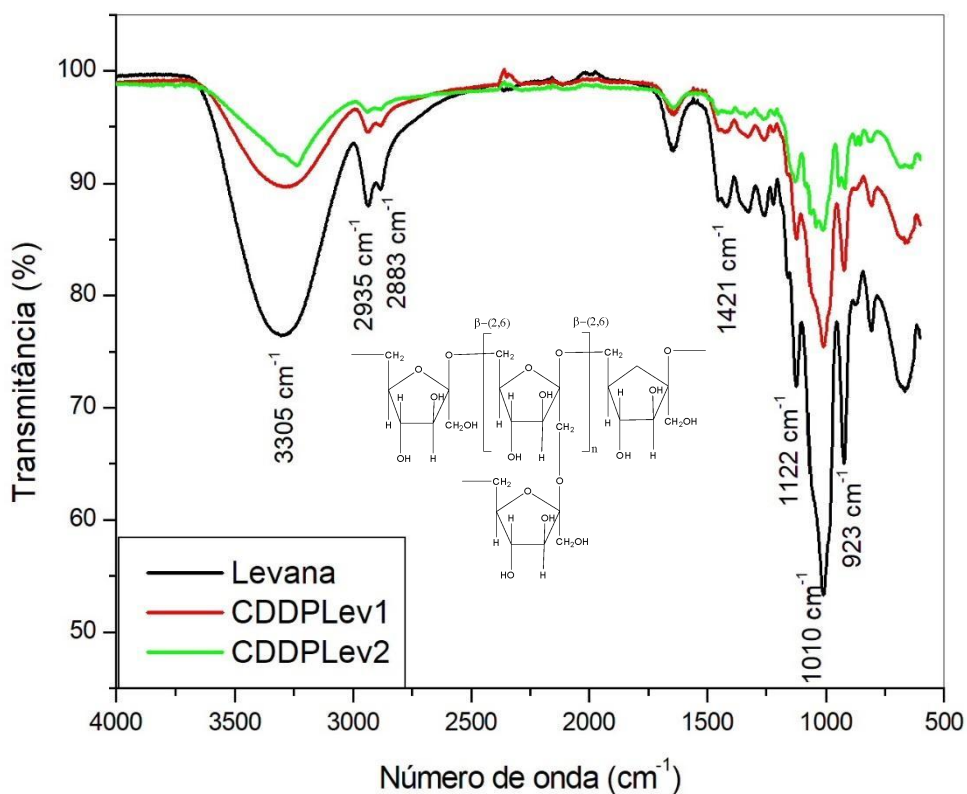


Fonte: Autor (2022)

Através dos espectros do infravermelho da levana juntamente com os conjugados, foi possível observar os picos característicos da levana em 3309 cm^{-1} correspondentes às ligações O-H, em 2935 cm^{-1} correspondentes ao estiramento vibracional C-H, como também as vibrações de estiramento pertencentes às ligações glicosídicas C-O-C entre $1122\text{-}923\text{ cm}^{-1}$, sendo o de maior frequência atribuído ao grupo éter do anel furanosídico, e o de menor frequência referindo-se ao da ligação glicosídica demonstrado na **Figura 18**. Através disso podemos

perceber com o espectro dos conjugados que quanto maior a quantidade de CDDP na matriz, mais essas energias são abaixadas, demonstrando que o conjugado foi formado.

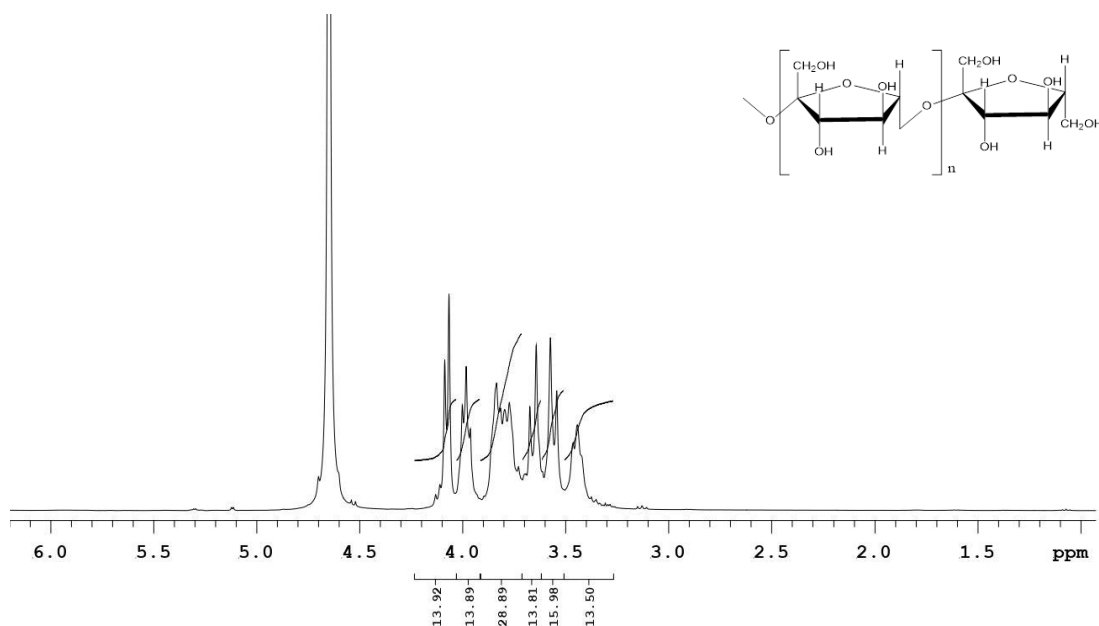
Figura 18. Espectro do infravermelho da levana juntamente com os conjugados sobrepostos.



Fonte: Autor (2022)

Para uma completa caracterização do conjugado foram realizados ensaios de ressonância magnética nuclear de ¹H e ¹³C. As **Figuras 19** e **20** apresentam os espectros de ressonância magnética nuclear do conjugado que tem como matriz o polissacarídeo levana, que apresenta massa molecular viscosimétrica de 170100 g.mol⁻¹ em média (DA SILVA, 2010).

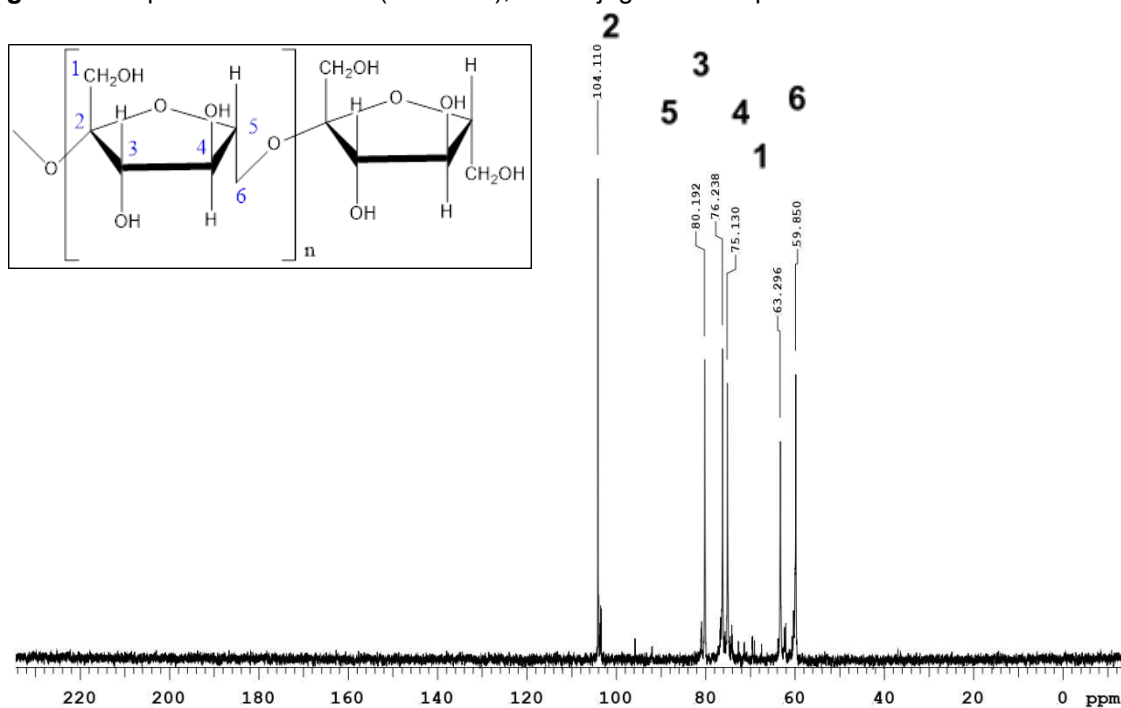
Figura 19. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em D_2O , do conjugado da cisplatina na matriz da levana.



Fonte: Autor (2022)

Segundo a análise do espectro do conjugado de platina em uma matriz de levana pode-se observar sinais entre 4,2-3,2 ppm, muito similares com os sinais do espectro da levana, que se referem aos prótons presentes na estrutura do referido polissacarídeo.

Figura 20. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz), do conjugado de cisplatina e levana.



Fonte: Autor (2022)

O espectro do RMN de ^{13}C também apresentou os seguintes picos: (DA SILVA, 2010)

C1 → 59,85; referentes ao carbono que apresenta maior blindagem, sendo deslocado para a direita.

C2 → 104,11; referente ao carbono anomérico (ligado diretamente a dois átomos de oxigênio).

C3, C4 e C5 → 76,23; 75,13; 80,19; referentes aos carbonos do anel furanosídico.

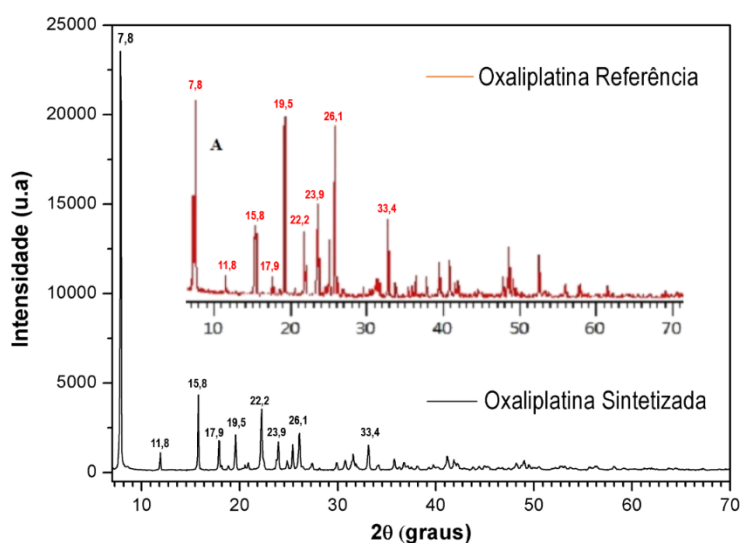
C6 → 63,29; referente ao carbono lateral que forma a ligação glicosídica.

Os picos se mostraram bastante semelhantes àqueles encontrados no espectro de RMN da levana.

5.4. SÍNTESE DA OXALIPLATINA – *Cis*-[Pt(oxa)(dach)]

A síntese da oxaliplatina apresentou bons rendimentos, 75,51%, e foi caracterizada através da difratometria de raio-X. A análise dos difratogramas de raio-X da oxaliplatina sintetizada e da oxaliplatina de referência (Figura 21) obtida de banco de dados permite concluir que houve de fato a formação da espécie de interesse tendo em vista a concordância na maioria dos picos apresentados, o que corrobora para o fato de que houve a formação da oxaliplatina.

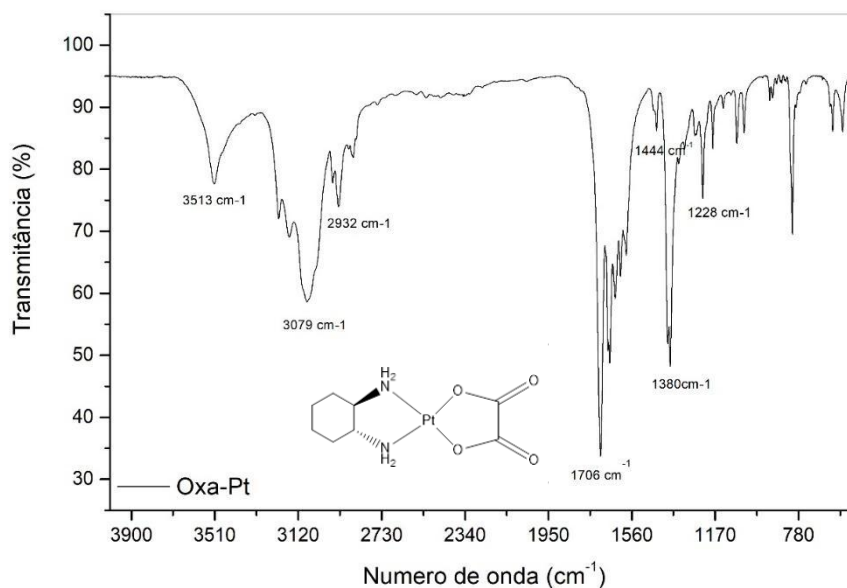
Figura 21. Difratogramas de raios-X da oxaliplatina sintetizada e referência.



Fonte: Autor (2022)

Na Figura 22 é apresentado o espectro de infravermelho da oxaliplatina.

Figura 22. Espectro na região do infravermelho da oxaliplatina.



Fonte: Autor (2022)

Através do espectro na região do Infravermelho da oxaliplatina pode-se perceber uma banda de absorção aproximadamente em 3513 cm^{-1} que corresponde ao estiramento das ligações N-H de amina secundária, também é possível observar alguns picos em aproximadamente 3079 cm^{-1} e 2932 cm^{-1} que indicam estiramento de ligações C-H. O espectro também apresenta um pico de alta intensidade em aproximadamente 1706 cm^{-1} que está associado com o estiramento de ligações de C=O presentes no oxalato, apresentando também um pico em aproximadamente 1308 cm^{-1} que pode estar associado com o estiramento das ligações C-O. Em 1444 cm^{-1} podemos observar um pequeno pico que associamos com o dobramento das ligações de C-H, e aproximadamente em 1228 cm^{-1} é possível notar uma banda que podemos associar ao estiramento das ligações C-N. (PAVIA et al, 2010)

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foram sintetizados 2 (dois) complexos de platina (hexacloroplatinato de potássio e tetracloroplatinato de potássio) a partir do reaproveitamento dos rejeitos de platina encontrados no Laboratório de Medicamentos, Tecnologias, Energias e Soluções Ambientais (LaMTESA) na Universidade Federal Rural de Pernambuco, que serviram como precursores para a síntese da cisplatina e da oxaliplatina utilizadas na formulação dos conjugados. Os complexos da cisplatina e da oxaliplatina foram caracterizados através da técnica de difratometria de raio-X e espectroscopia no infravermelho, que mostram bandas associadas aos grupos funcionais presentes nos complexos e comprovam as estruturas obtidas.

A levana utilizada já havia sido previamente sintetizada pelo grupo do laboratório, a mesma apresenta uma massa molar média viscosimétrica em torno de $170100\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$, possuindo em sua estrutura cerca de 1050 unidades furanosídicas, tendo sido caracterizada previamente pelas técnicas de espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C , e pela espectroscopia na região do infravermelho.

A formulação dos conjugados 1 e 2 foram caracterizados através da espectroscopia no infravermelho, espectroscopia de absorção eletrônica (UV-Vis) e espectroscopia de ressonância magnética de ^1H e ^{13}C , os quais confirmaram a formação do conjugado cisplatina com a matriz do polissacarídeo.

6.1. PERSPECTIVAS

- Realizar os ensaios biológicos *in vitro* e *in vivo* do conjugado contendo a cisplatina na matriz da levana;
- Caracterizar os conjugados contendo a oxaliplatina na matriz da levana;
- Comparar a efetividade da atividade biológica entre os conjugados contendo cisplatina e aqueles contendo oxaliplatina.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Como surge o câncer? Instituto nacional de câncer INCA, 2022. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/como-surge-o-cancer>>. Acesso em: 7 de Jul. de 2022.

DA SILVA, R. G., DA SILVA, A. K. J. P. F., LAGRANGE, C. E. M., DA SILVA, W. E., & BELIAN, M. F. (2020). Recovery of platinum laboratory rejects: A simple, economic and high-performance alternative. *Revista Virtual de Química*, 12(3), 693–702. <https://doi.org/10.21577/1984-6835.20200055>

DA SILVA, W. E. *Nova Geração de Agentes Antineoplásicos Conjugados*. Tese de Doutorado - Universidade Federal de Pernambuco, p. 96. 2010.

DE SIQUEIRA, E. C., REBOUÇAS, J. DE S., PINHEIRO, I. O., & FORMIGA, F. R. (2020). Levan-based nanostructured systems: An overview. In *International Journal of Pharmaceutics* (Vol. 580). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119242>

DHARA, S. C. INDIAN J. Chem. 1970, 8, 193–134.

Formas de tratamento. Oncologia D'or. Disponível em: <<https://www.rededorsaoluz.com.br/onco/oncologiadador/tratamentos/formas-de-tratamento>> acesso em 28 de ago. de 2022.

BEZERRA, A.G.S. AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTINEOPLÁSICA E ANTIMICROBIANA DE LEVANAS MODIFICADAS. Tese (Doutorado em ciências de materiais) - Universidade Federal de Pernambuco. Recife, p. 91. 2018.

JOHNSTONE, T. C.; SUNTHARALINGAM, K.; LIPPARD, S. J. The Next Generation of Platinum Drugs: Targeted Pt(II) Agents, Nanoparticle Delivery, and Pt(IV) Prodrugs. *Chemical Reviews*American Chemical Society. 2016.

KÜÇÜKAŞIK, F., KAZAK, H., GÜNEY, D., FINORE, I., POLI, A., YENIGÜN, O., NICOLAUS, B., & ÖNER, E. T. (2011). Molasses as fermentation substrate for levan production by *Halomonas* sp. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 89(6), 1729–1740. <https://doi.org/10.1007/s00253-010-3055-8>

LI, S. et al. Overcoming resistance to cisplatin by inhibition of glutathione S-transferases (GSTs) with ethacraplatin micelles in vitro and in vivo. *Biomaterials*, v. 144, p. 119–129. 2017.

LIPPERT, B. (1999). *Cisplatin: chemistry and biochemistry of a leading anticancer drug*. Verlag Helvetica Chimica Acta.

M. C. Benite, Anna. "CONSIDERAÇÕES SOBRE A QUÍMICA BIOINORGÂNICA MEDICINAL." *Revista Eletrônica De Farmácia* 4.2 (2007): *Revista Eletrônica De Farmácia*, 2007, Vol.4 (2). Web.

O câncer. oncoguia, 2017. disponível em: <<http://www.oncoguia.org.br/conteudo/o-cancer/12/1/>> acesso em: 8 de jul. de 2022.

OBEROI, H. S., NUKOLOVA, N. V., KABANOV, A. V., & BRONICH, T. K. (2013). Nanocarriers for delivery of platinum anticancer drugs. In *Advanced Drug Delivery Reviews* (Vol. 65, Issues 13–14, pp. 1667–1685). <https://doi.org/10.1016/j.addr.2013.09.014>

PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S.; VYVYAN, J. R.. INTRODUÇÃO À ESPECTROSCOPIA. TRADUÇÃO DA 4ª EDIÇÃO NORTE-AMERICANA. CENGAGE LEARNING, 2010.

PEREIRA S.W.G.P. (2010). *PLATINA* (Vol. 32, Issue 2). <http://icce2010.gise.ntnu.edu.tw>

PFENNIG, W. B. PRINCIPLES OF INORGANIC CHEMISTRY. 1st. ed. New Jersey: Wiley, 2015. v. 1

Quimioterapia. Instituto nacional de câncer INCA, 2022. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/acesso-a-informacao/perguntas-frequentes/quimioterapia#:~:text=Quimioterapia%20%C3%A9%20um%20tratamento%20que,elas%20se%20espalhem%20pelo%20corpo>>. Acesso em 6 de set. de 2022.

ROSENBERG, B. "Platinum Complexes for the Treatment of Cancer: Why the Search Goes On." *Cisplatin*. Zürich: Verlag Helvetica Chimica Acta, 1999. 1-27. Web.

SEZER, A. D. et al. Levan-based nanocarrier system for peptide and protein drug delivery: Optimization and influence of experimental parameters on the nanoparticle characteristics. *Carbohydrate Polymers*, v. 84, n. 1, p. 358–363, 11 fev. 2011.

WELLER, Mark; OVERTON, Tina; ROURKE, Jonathan; ARMSTRONG, Fraser. Química Inorgânica. [Porto Alegre]: Grupo A, 2017. E-book. ISBN 9788582604410. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788582604410/>. Acesso em: 20 fev. 2023.

Wheate, N. J., Walker, S., Craig, G. E., & Oun, R. (2010). The status of platinum anticancer drugs in the clinic and in clinical trials. *Dalton Transactions*, 39(35), 8113–8127. <https://doi.org/10.1039/c0dt00292e>