



Estudo de ligante trivalente e tetradentado na formação de complexo de boro com potencial para captação de ligante fluoreto, visando aplicação na medicina nuclear

Mariana Almeida Figueira¹

Victor Marcelo Deflon¹

¹Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo

E-mail: marianafigueira@usp.br

Objetivos

Sintetizar um ligante trivalente e tetradentado e investigar sua capacidade para formar um complexo de boro, para posteriormente estudar sua habilidade de incorporação de um ligante fluoreto adicional, visando sua potencial aplicação na medicina nuclear para o exame diagnóstico PET, por radiomarcagem com flúor-18.

Métodos e Procedimentos

Um ligante trivalente e tetradentado, nomeado 3-((bis-(2-hydroxyethyl)amino)methyl)-2-hydroxy-5 methylbenzaldehyde (abreviado por H₃L), foi sintetizado partindo do composto 2-hidroxi-3-clorometil-5-metilbenzaldeído, previamente preparado conforme já descrito [1], pela sua reação com dietanolamina, na presença de carbonato de sódio, como base de suporte. Posteriormente, reagiu-se o ligante H₃L com o ácido bórico (na proporção ligante:ácido bórico 1:1,5) em uma mistura de acetonitrila e água, em condições de refluxo por 24 horas.

O produto [BL] foi isolado e purificado por recristalização em DCM/Hexano, sendo obtido na forma de cristais incolores, com rendimento de 69 %.

Os estudos visando a reação de adição de ligante fluoreto ao complexo [BL], partindo de diferentes sais precursores contendo o íon

fluoreto, como NaF, KF ou N(Bu)₄F levaram à formação de misturas, na forma de sólido amarelo, cujas análises foram inconclusivas, porém com indícios de formação de espécies contendo boro e fluoreto.

Resultados

O ligante H₃L foi obtido na forma de um óleo amarelo, com 98% de rendimento na reação de alquilação. Sua pureza foi confirmada por caracterizações envolvendo métodos espectroscópicos. O ligante apresenta três átomos de hidrogênio ionizáveis e quatro átomos doadores, sendo um de nitrogênio e três de oxigênio, se caracterizando por ser trivalente e tetradentado.

O complexo [BL] foi obtido na forma de um sólido cristalino branco, com elevada pureza e bom rendimento, após a recristalização. O átomo de boro apresenta-se tetracoordenado, numa geometria de coordenação tetraédrica distorcida, se posicionando mais próximo do plano formado pelos três átomos doadores de oxigênio e um pouco mais distante do átomo doador de nitrogênio.

Os compostos sintetizados, H₃L e [BL], foram caracterizados por diversas técnicas, incluindo as espectroscopias FTIR, UV-Vis, RMN ¹H, ¹³C e ¹¹B, espectrometria de massas e difração de raios X por monocristal. A formação do complexo de boro foi verificada, confirmando a estrutura proposta inicialmente e sua estrutura,

determinada por difração de raios X, pode ser observada na **figura 1**.

A formação do complexo [BLF]⁻ é suportada por cálculos teóricos de DFT e as estruturas teóricas calculadas para os complexos [BL] e [BLF]⁻ são apresentadas na **figura 2**.

Na radiomarcagem do complexo [BL] com ¹⁸F⁻, os resultados obtidos variaram de 2-40% de marcação, indicando que as condições experimentais ainda precisam ser ajustadas.

O complexo de boro mostrou-se relativamente estável nas condições ambientais e sob altas temperaturas.

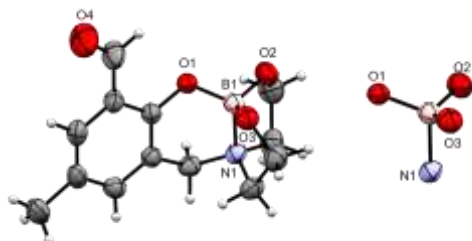


Figura 1: Difração de Raios X de monocristal do complexo [BL].

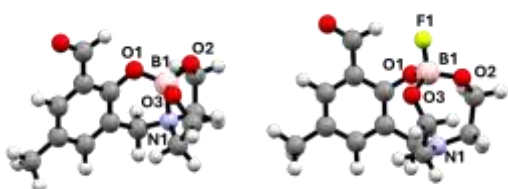


Figura 2: Estruturas calculadas para os complexos [BL] e [BLF]⁻, pelo método DFT.

Conclusões

De acordo com os dados obtidos neste estudo, ambos, o ligante H₃L e o complexo [BL] foram sintetizados e caracterizados com sucesso, o que confirmou que o ligante é apropriado para complexação com boro, com formação de complexo, que foi devidamente caracterizado quanto à sua estrutura. O complexo [BL] tende a formar novas espécies na presença do íon fluoreto, porém as condições reacionais ainda precisam ser otimizadas.

Dada a alta estabilidade do complexo de boro e a facilidade da complexação, estudos futuros serão realizados acerca da possibilidade do uso deste complexo para a Terapia por Captura de Prótons (Protonterapia), que surgiu como uma nova alternativa do seu uso na medicina nuclear, visto sua estabilidade e possibilidade de captação tumoral, por bioconjugação através de reação envolvendo a função aldeído disponível na sua estrutura.

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Mariana A. Figueira sintetizou e caracterizou os compostos.

Agradecimentos

Agradecimento às agências de fomento CNPQ e FAPESP.

Referências

[1] PRADO, V. S. Obtenção de complexos de GaIII e InIII com interesse em medicina nuclear a partir do desenvolvimento de ligantes multidentados. 2017. Tese (Doutorado em Química Analítica e Inorgânica) - Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2017.