

Dos éteres-coroa à terapia do cancro

Três décadas de química dos macrociclos

RITA DELGADO *

Desde o início deste século que se conhecem compostos de coordenação contendo ligandos macrocíclicos. No entanto, poucos foram os macrociclos obtidos por via sintética antes dos anos sessenta e, quando isso aconteceu, não era o estudo da química de coordenação destes compostos o objectivo principal da pesquisa. Assim, o macrociclo 1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano (Figura 1) foi sintetizado pela primeira vez em 1936 [1], acidentalmente e em pequeníssimas quantidades, mas só quase trinta anos depois se estudaram os seus complexos de cobalto e níquel.

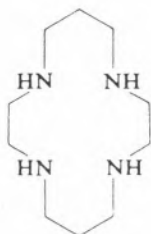


Figura 1 - 1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano

ÉTERES-COROA

Foi com Pedersen [2], em 1967, que os compostos macrocíclicos sintéticos tiveram o primeiro grande impulso, através da divulgação de uma nova série, os *poliéteres cíclicos* ou *éteres-coroa*, que foram então sintetizados numa enorme variedade de tamanhos, de número de átomos de oxigénio e de substituintes (ver alguns exemplos na Figura 2). As propriedades especiais de coordenação dos éteres-coroa com iões alcalinos e alcalino-terrosos constituíram o grande foco de interesse. Seguiu-se um rápido desenvolvimento destes compostos e caracterização dos seus complexos, na procura de macrociclos selectivos para certos iões metálicos, adequados a aplicações específicas [3].

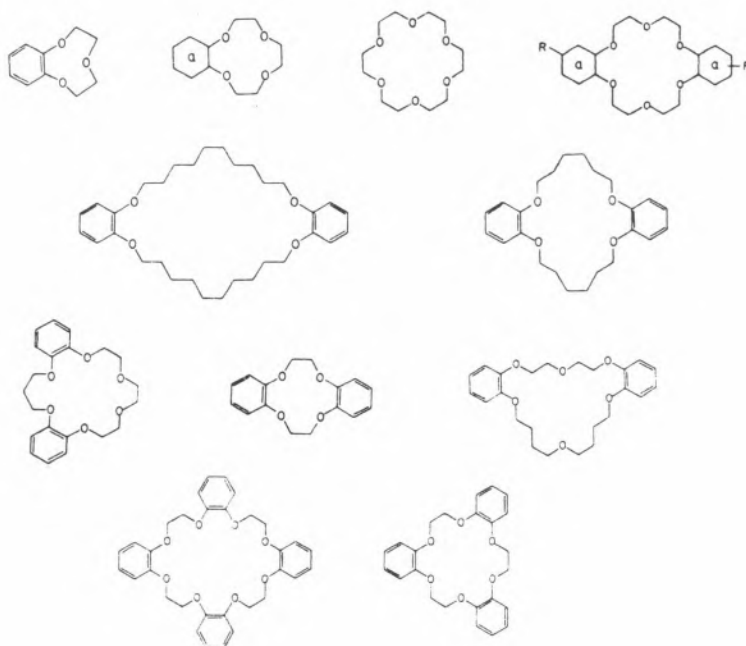


Figura 2 - Alguns exemplos de éteres-coroa sintetizados por Pedersen [2].

a = Benzo ou ciclohexilo; R = H ou t-butilo.

A estabilidade dos complexos formados pelos éteres-coroa com os iões alcalinos e alcalino-terrosos parecia depender de um bom ajuste entre o tamanho do ião metálico e a dimensão da cavidade do macrociclo. Este facto suscitou um enorme interesse dos químicos de coordenação pelos ligandos macrocíclicos, com uma consequente procura de compostos com outros átomos doadores, susceptíveis de serem selectivos para outros tipos de iões metálicos. Assim, foram aparecendo macrociclos contendo átomos de azoto, enxofre ou fósforo ou uma qualquer combinação destes.

AMINAS CÍCLICAS E CRIPTANDOS

O grupo de macrociclos mais estudado nas décadas seguintes foi o das aminas cíclicas, contendo azotos

como átomos doadores, entre as quais se destacam as *triaminas* e as *tetraaminas cíclicas*. Na Figura 3 mostram-se alguns exemplos. A investigação não se limitou a ciclos simples e em breve se passou aos *biciclos*, dos quais os *criptandos* sintetizados por Jean-Marie Lehn e colaboradores constituíram os primeiros exemplos [4]. Estes compostos podem acomodar um ião metálico de tamanho adequado, formando complexos de inclusão. Hoje em dia conhece-se uma grande variedade de *polimacrociclos*, com três e mais ciclos, entrelaçados ou não [5]. Nos últimos anos desenvolveu-se, ainda, o interesse pelas associações destes ligandos com variadas moléculas neutras ou iónicas, por constituírem modelos atraentes para a química bioinorgânica [6].

O que torna os macrociclos alicíclicos para um químico de coordenação é a facilidade com que se pode alterar o tamanho do anel; modificar a posição e o número dos átomos doadores; alterar a dimensão das cadeias carbonadas

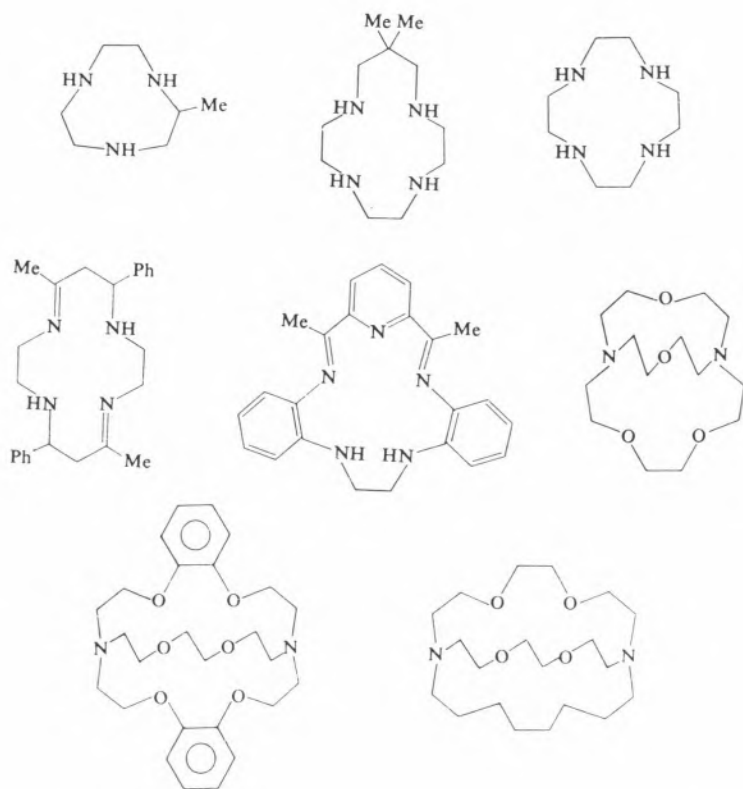


Figura 3 - Algumas aminas cíclicas e criptandos.

entre os átomos doadores; combinar mais de um ciclo ou mesmo o introduzir substituintes diversos nas cadeias do anel ou nos átomos de azoto - alterando assim as suas propriedades complexantes.

A expansão espectacular dos compostos macrocíclicos deu novo fôlego à química de coordenação e ficou assinalada na história da química pela atribuição do prémio Nobel da Química de 1987 a três destacados químicos pelos seus trabalhos nesta área: Jean-Marie Lehn, da Universidade de Strasbourg (França), C. J. Pedersen, investigador da du Pont de Nemours & Co. (EUA) e D. J. Cram, da Universidade da Califórnia, em Los Angeles (EUA).

É claro que é mais fácil conceber estes compostos do que obtê-los no laboratório. Na prática, e na maior parte dos casos, há que contar com vários passos de síntese, alguns de rendimento baixo... Os problemas de síntese são mais dramáticos ainda quando se pretende derivatizar o esqueleto do macrociclo ou introduzir substituintes de tipo diferente nos vários átomos, equivalentes, de azoto.

De entre os muitos macrociclos estudados recentemente que poderia destacar, vou apenas referir um grupo, que tem sido especialmente utilizado em medicina e farmacologia. Trata-se de derivados de macrociclos do tipo tri- ou tetra-aza de pequena dimensão, 9 a 14 átomos no anel. Na Figura 4 estão representados os derivados com substituintes acetato em todos os átomos de azoto, que se popularizaram com as designações de **NOTA** (ácido 1,4,7-triazaciclodecano- N,N',N'' -triácético), **DOTA** (ácido 1,4,7,10-tetraazaciclodecano- N,N',N'',N''' -tetraacético) e **TETA** (ácido 1,4,8,11-tetraazaciclodecano- N,N',N'',N''' -tetraacético).

APLICAÇÕES À MEDICINA

Estes ligandos podem formar complexos com estabilidade muito elevada. Por exemplo, o **DOTA** forma os complexos mais estáveis que se conhecem com o Ca^{2+} , o Mg^{2+} [7] e os lantanídeos trivalentes [8]. O **NOTA** forma complexos muito estáveis com alguns iões metálicos trivalentes, nomeadamente o Ga^{3+} e o In^{3+} [9]. A elevada estabilidade que exibem os complexos destes ligandos, juntamente com a sua elevada inércia

química (os seus complexos não se dissociam mesmo a pHs muito baixos), tornam-nos atraentes para uma grande variedade de aplicações no campo do diagnóstico de tumores em órgãos e tecidos, terapia de certas doenças e, mesmo, de tumores.

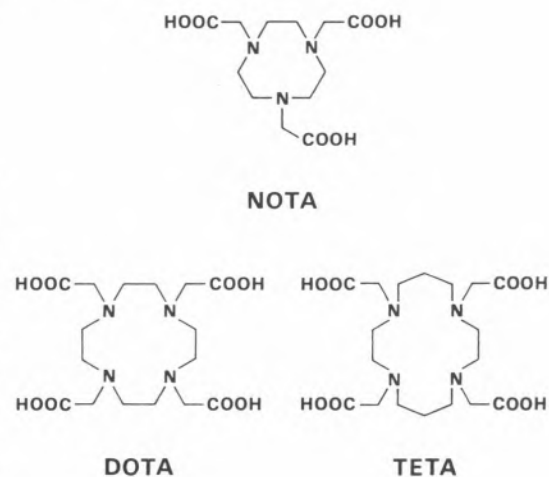
Em diagnóstico

A nível de diagnóstico são utilizados em espectroscopia de ressonância magnética à imagem (RMI), para a qual são especialmente usados complexos de Gd^{3+} [10]. O complexo do **DOTA** com o Gd^{3+} existe já comercializado há alguns anos e é usado como agente de contraste em MRI, por exemplo na detecção de tumores no cérebro. Em radiodiagnóstico, aqueles ligandos, e alguns dos seus derivados, têm sido utilizados como agentes de contraste na forma de complexos com radionuclídeos apropriados, nomeadamente o ^{67}Ga (emissão γ $t_{1/2}$ de 80 h, 184 keV), ^{68}Ga (β^+ , $t_{1/2}$ de 68 min.), o ^{111}In (emissão γ $t_{1/2}$ de 68 h, 171 keV), o ^{99m}Tc (emissão γ $t_{1/2}$ de 6,02 h, 141 keV) e o ^{57}Co (emissão γ $t_{1/2}$ de 270,9 dias, 122,1 keV) [11].

Em terapia

Em terapia, aqueles compostos têm sido testados para retirar dos organismos certos iões tóxicos, como o Fe^{3+} , o Al^{3+} ou o Pb^{2+} . A primeira condição necessária para que possam ser úteis para esta função é formarem complexos de elevada estabilidade com os metais

Figura 4 - Alguns dos mais divulgados derivados acetato de aminas cíclicas.



que se pretendem remover. Estes complexos uma vez formados têm de manter a sua integridade em competição com receptores metálicos naturais existentes nos sistemas biológicos. No entanto, para que os metais possam ser removidos dos meios biológicos, requerem muitas outras condições algumas delas não totalmente compreendidas ou controladas, tais como a permeabilidade membranar ou a rápida excreção por via urinária ou fecal.

O FERRO

O ferro, quando acumulado no organismo humano para além de uma certa quantidade, pode levar à morte. Esta acumulação pode resultar de uma excessiva absorção de ferro por via gastrointestinal (devido a defeito genético) ou por anemia (β -talassémia ou anemia de Cooley) ou devido a repetidas transfusões de sangue (nos pacientes com talassémia ou submetidos a hemodíálises crónicas). Esta doença afecta milhões de indivíduos, especialmente das regiões do Mediterrâneo Norte, da Índia, do Médio Oriente e do Sudeste Asiático. O único tratamento para combater este excesso de ferro e a respectiva anemia, é a remoção daquele elemento com agentes quelantes com especial afinidade para o ferro. O melhor composto até hoje encontrado para este fim é um sideróforo hidroxamato, natural, a desferrioxamina B (DFB), Figura 5. Mas, sendo a DFB um óptimo ligando para o ferro, é, no entanto, ineficaz quando tomado por via oral. Por ser metabolizado no plasma e outros tecidos e não ser absorvido através dos intestinos, tem de ser administrado lentamente e durante um longo período de tempo para ser efectivo, o que constitui um sério problema no tratamento de crianças, que são a quase totalidade dos pacientes com esta doença. Por estas razões, muitos outros ligandos têm sido testados nos últimos anos, nomeadamente um grande número de tri- e tetra-aminas cíclicas, com diversos grupos funcionais nos átomos de azoto, tais como grupos acetato, hidroxamato ou catecolato, sem que se tenha encontrado até hoje o ligando ideal. Na realidade, este terá que reunir características especiais de solubilidade e de tolerância fisiológicas, de baixa toxicidade e, ainda, de elevada estabilidade termodinâmica para evitar a transferência do ferro

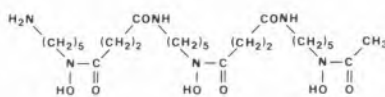


Figura 5 - Desferrioxamina B (DFB), composto usado no tratamento de excessos de ferro e alumínio dos organismos.

para a apotransferrina ou a apoferritina existentes no organismo [12].

O ALUMÍNIO

O alumínio, polarizou as atenções de químicos e médicos, quando se verificou que havia uma excessiva dose daquele elemento nos indivíduos com doença de Alzheimer, embora continue sem se saber se é o alumínio a causa da doença ou se ele aparece como efeito lateral. A DFB, que forma complexos muito estáveis com o Al^{3+} , parece ser também uma droga adequada para o tratamento de intoxicações de alumínio. Em geral, os ligandos adequados para remover o Fe^{3+} também o serão para o Al^{3+} e as investigações têm decorrido em paralelo [13].

O CHUMBO

O chumbo, em organismos intoxicados, foi dos primeiros metais a ser removido por tratamento clínico com compostos de coordenação. No início, o tratamento que consistia na administração do sal dissódico de EDTA (ácido etilenodiaminatetraacético), levava a sérias doenças musculares e à morte do paciente, devido à simultânea remoção do cálcio. Este problema foi ultrapassado com a administração do complexo de cálcio de EDTA. No entanto, o EDTA tem também elevada afinidade para outros metais de transição existentes no organismo, em muito pequenas quantidades, e que são igualmente removidos por aquele ligando. Interessava encontrar ligandos bastante mais selectivos para o chumbo e mais uma vez os ligandos macrocíclicos, especialmente os que contêm átomos de oxigénio e azoto no anel, têm sido testados [14].

EM RADIOTERAPIA

Mais recentemente tem-se desenvolvido um novo domínio que tem entusiasmado equipas de químicos e biólogos empenhados na *terapia de cancro*. Neste campo têm-se utilizado complexos bifuncionais de ^{90}Y , ^{67}Cu e ^{212}Bi , ou seja, radioisótopos com radiações não-penetrantes, β^- e α , de vida-média curta. O complexo diz-se bifuncional porque o ligando portador do radionuclídeo, na forma do seu complexo, está, também, ligado covalentemente a um anticorpo monoclonal, que dirige o agregado assim formado para o correspondente antígeno (o tumor), com considerável selectividade. Avanços de engenharia genética permitiram não só gerar anticorpos para antígenos específicos, mas também incorporar aminoácidos ou sequências de aminoácidos nesses anticorpos que permitem a ligação de um radionuclídeo. A elevada selectividade do anticorpo para um dado antígeno só se consegue se o anticorpo se ligar rápida e fortemente ao tumor-associado, e tenha sido irreversivelmente marcado com o radionuclídeo apropriado. A selecção do anticorpo está condicionada pelo tipo de doença e é um trabalho para equipas de biologia molecular. A selecção do complexo que contém o radionuclídeo compete a químicos, orgânicos e inorgânicos - cabe-lhes sintetizar e ligar ao anticorpo um ligando funcionalizado, com estrutura adequada ao radionuclídeo, que com ele forme complexos com estabilidade (termodinâmica e cinética) adequada nas condições fisiológicas, para que atinja o alvo desejado, sem se perder no percurso. Na realidade, o radiofármaco tem de atravessar regiões de baixo pH, como o estômago e o fígado e no soro a concentração de alguns metais é elevada (por exemplo, $[Ca^{2+}] = 1,25 \text{ mM}$ e $[Zn^{2+}] = 10^{-5} \text{ M}$) [11]. Os primeiros trabalhos nesta área começaram por usar derivados de ligandos lineares, como do EDTA e do DTPA (ácido dietilenotriaminapentaacético) [15]; estes ligandos formam complexos bastante estáveis, ao pH fisiológico, mas os seus complexos de cobre, índio e ítrio são protonados a pHs mais baixos, sofrendo dissociação catalisada por ácidos ou outros catiões. Mais recentemente, têm sido testados derivados do **NOTA**, **DOTA**, e **TETA** (ver alguns exemplos na Figura 6) [16];

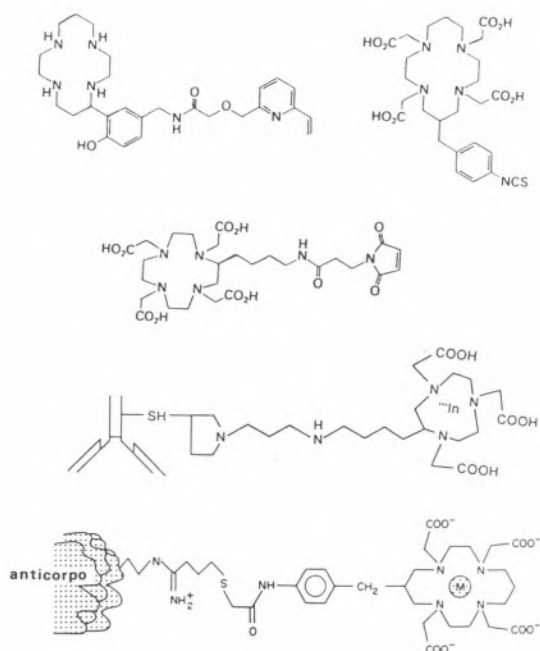


Figura 6 - Alguns dos compostos bifuncionais que têm sido usados em radioterapia de tumores. Nos três primeiros exemplos, representam-se só os ligandos macrocíclicos [16d], e nos últimos dois os complexos ligados a anticorpos monoclonais [16e], [18].

embora continuem algumas experiências com derivados lineares [17]. Em todos os casos estudados o íon metálico fica basicamente encapsulado pelo ligando e, portanto, impedido de se complexar com os potentes ligandos biológicos existentes *in vivo*; o complexo tem grande inércia química e os níveis de toxicidade são baixos. Os ligandos macrocíclicos parecem, assim, mostrar-se promissores para o radiodiagnóstico e para a radioterapia de certos tumores. O campo está em aberto, muito há ainda a investigar...

[5] Em número anterior do *Química*, nesta mesma secção, já se referiram alguns destes macrociclos em forma de laços e nós, sintetizados por Sauvage e colaboradores: M.E. Minas da Piedade, *Química*, **49** (1983) 46.

[6] R. M. Izatt, K. Pawlak, J. S. Bradshaw e R. L. Bruening, *Chem. Rev.*, **91** (1991) 1721.

[7] R. Delgado e J. J. R. Fraústo da Silva, *Talanta*, **29** (1982) 815; S. Chaves, R. Delgado e J. J. R. Fraústo da Silva, *Talanta*, **39** (1990) 249.

[8] M. F. Loncin, J. F. Desreux e M. Merciny, *Inorg. Chem.*, **25** (1986) 2646, W. P. Cacheris, S. K. Nickle e A. D. Sherry, *Inorg. Chem.*, **26** (1987) 958.

[9] E. T. Clarke e A.E. Martell, *Inorg. Chim. Acta*, **181** (1991) 273.

[10] R. B. Lauffer, *Chem. Rev.*, **87** (1987) 901.

[11] S. Jurisson, D. Berning, W. Jia e D. Ma, *Chem. Rev.*, **93** (1993) 1137.

[12] A. E. Martell, R. J. Motekaitis, I. Murase, L. F. Sala, R. Stoldt, C. Y. Ng, H. Rosenkrantz e J. J. Metterville, *Inorg. Chim. Acta*, **138** (1987) 215.

[13] A. E. Martell, *Biol. Trace Elem. Research*, **21** (1989) 295.

[14] K. V. Damu, M. S. Saikjee, J. P. Michael, A. S. Howard e R. D. Hancock, *Inorg. Chem.*, **25** (1986) 3879.

[15] a) M. W. Brechbiel, O. A. Gansow, R. W. Archer, J. Schlom, J. Esteban, D. E. Simpson e D. Colcher, *Inorg. Chem.*, **25** (1986) 2772; b) C. F. Meares, *Acc. Chem. Res.*, **17** (1984) 202.

[16] a) S. V. Deshpande, S. J. DeNardo, C. F. Meares, M. J. McCall, G. P. Adams, M. K. Moi, e G. L. DeNardo, *J. Nucl. Med.*, **29** (1988) 217; b) J. R. Morphy, D. Parker, R. Alexander, A. Bains, A. F. Carne, M. A. W. Eaton, A. Harrison, A. Millican, A. Phipps, S. K. Rhind, R. Titmas e D. Weatherby, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1988) 156; c) D. Parker, J. P. L. Cox, J. R. Morphy e K. J. Jankowski, *Pure Appl. Chem.*, **61** (1989) 1637; d) D. Parker, *Chem. in Britain*, (1990) 942; e) P. J. Marsden, F. A. Smith e S. Mather, *Appl. Radiat. Isot.*, **42** (1991) 815; f) A. Harrison, C. A. Walker, D. Parker, K. Jankowski, J. P. L. Cox, A. S. Craig, J. M. Sansom, N. R. A. Beeley, R. A. Boyce, L. Chaplin, M. A. W. Eaton, A. P. H. Farnsworth, K. Millar, A. T. Millican, A. M. Randall, S. K. Rhind, D. S. Secher e A. Turner, *Nucl. Med. Biol.*, **18** (1991) 469.

[17] M. W. Brechbiel e O. A. Gansow, *Bioconjugate Chem.*, **2** (1991) 187.

[18] C. F. Meares, *Nucl. Med. Biol.*, **13** (1986) 311.

[1] J. van Alphen, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, **55** (1936) 835.

[2] C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.*, **89** (1967) 2495, 7017.

[3] J. J. Christensen, D. J. Eatough e R. M. Izatt, *Chem. Rev.*, **74** (1974) 351.

[4] B. Dietrich, J.-M. Lehn e J.-P. Sauvage, *Tetrahedron Lett.*, (1969) 2885, 2889.

*Centro de Química Estrutural
Instituto Superior Técnico