

Síntese e avaliação da citotoxicidade de ciclopaladados contendo o ligante 2,6-lutidina contra linhagens de glioblastoma.

Gislaine A. da Cunha¹ (PG), Antonio E. Mauro¹ (PQ), Adelino V. de Godoy Netto^{1*} (PQ), Paulo R. D. V. de Godoy² (PQ), María S. Brassesco² (PQ) e Eduardo T. de Almeida³ (PQ)

¹Instituto de Química de Araraquara, UNESP, Araraquara-SP; ²Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras USP-Ribeirão Preto; ³Instituto de Química, UNIFAL - MG, Alfenas-MG

Palavras Chave: Ciclopaladados, S₍₋₎-N,N-dimetil-1-feniletilamina, 2,6-lutidina, anticâncer. .

Introdução

Os ciclopaladados suscitam cada vez mais interesse por suas potenciais aplicações como agentes antineoplásicos, pois são complexos suficientemente estáveis em solução e apresentam ação citotóxica frente a linhagens sensíveis e resistentes à cisplatina. Neste trabalho, portanto, apresentam-se os resultados obtidos frente a linhagens de glioblastomas das espécies ciclopaladadas do tipo [Pd(X)(dmpa)(luti)] (X = Cl (1), N₃ (2), NCO (3) e I (4); dmpa = S₍₋₎-N,N-dimetil-1-feniletilamina; luti = 2,6-lutidina).

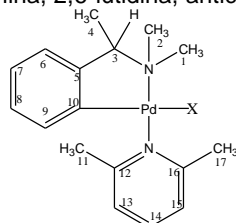
Resultados e Discussão

Os complexos de 1 - 4 foram preparados mediante reação na proporção de 1: 2 de [Pd(μ-X)(dmpa)]₂ (X = Cl, N₃, NCO e I) e luti, respectivamente em solução de acetona. Os resultados de análise elementar C/H/N estão em concordância com as fórmulas propostas. Os dímeros precursores [Pd(μ-X)(dmpa)]₂ (X = Cl, N₃, NCO e I) foram obtidos de acordo com os métodos publicados por Crociani *et al.*, 1970³.

Nos espectros no IV destes compostos observam-se bandas em 3050 cm⁻¹ (νC-H_{ar}) e 2975 – 2835 cm⁻¹ (νC-H_{alif}) dos ligantes dmpa e luti. A presença de três bandas entre 785 e 729 cm⁻¹ atribuídas a γC-H sugerem a presença de dois padrões de substituição do anel aromático, orto e meta, do dmpa e da luti, respectivamente. A banda em 1470 cm⁻¹ nos espectros é atribuída ao νCN do ligante piridínico, sugerindo a sua coordenação e conseqüentemente a quebra do dímero.

Os dados de RMN (CDCl₃) também suportam fortemente a quebra dos dímeros [Pd(μ-X)(dmpa)]₂ (X = Cl, N₃, NCO e I) nos monômeros 1 a 4 representados na Figura 1.

Os espectros de RMN desses compostos apresentam várias características em comum como: um dubleto em 1,65 ppm referente a metila indicada como 4 na Figura 1, dois singletos em 2,82 e 3,03 ppm atribuídos às metilas 1 e 2, dois singletos em 3,18 e 3,25 ppm das metilas 11 e 17, um quarteto em 3,82 ppm do hidrogênio 3. Os Hidrogênios aromáticos situam-se na região de 7,66 a 5,66 ppm. As constantes de acoplamento concordam com os padrões de substituição dos anéis fornecidos pela espectroscopia no IV, justificando a proposta estrutural para os complexos na Figura 1.



X = Cl (1), N₃ (2), NCO (3), I (4)

Figura 1. Estrutura proposta para os complexos 1 - 4.

A citotoxicidade dos compostos frente às linhagens celulares T98G e U251 de glioblastomas foram determinadas pelo método de coloração de Giemsa de colônias de células⁴. O IC₅₀ (concentração necessária para inibir 50% do crescimento celular) foi definido com a média de três experimentos independentes utilizando uma regressão não-linear (curve -fit) obtida com o programa graphpad prisma.

Para a avaliação *in vitro* da inibição da proliferação celular contra glioblastomas T98G e U251, utilizou-se a cisplatina como controle positivo. Os resultados de IC₅₀ são mostrados na Tabela 1.

Tabela 1. IC₅₀ dos complexos 1- 4 em μM para as linhagens U251 e T98G.

	1	2	3	4	cisplatina
U251	3,1	1,0	1,2	1,0	1,1
T98G	0,9	1,7	1,5	1,8	1,7

Observa-se que para ambas as linhagens tumorais os compostos mostram resultados comparáveis aos da cisplatina, exceto 1 para a linhagem U251. Já para a linhagem T98G o composto 1 é duas vezes mais ativo que o controle.

Conclusões

A caracterização dos complexos 1 - 4 indica estruturas monoméricas bem definidas, as quais apresentaram resultados promissores frente a linhagens de glioblastoma cerebrais, destacando os compostos 2 e 3, que se mostraram mais ativos para ambas as linhagens, U251 e T98G.

Agradecimentos

Os autores agradecem à CAPES, CNPq e FAPESP (proc. 2012-15486-3) pelo apoio fornecido.

¹ Thompson, H. K.; Orvig, C. *Science*, **2003**, 300, 936.

² Caires, A. C. F. et al. *Quim. Nova*. **1999**, 22, 329.

³ Crociani B. et al. *J Chem Soc A Inorg Phys Theor*. **1970**, 531.

⁴ Galfi P. et al. *Cancer Detect Prev*. **2005**, 29, 276.