

Síntese e avaliação da atividade citotóxica de ciclopaladados contendo acetofenonaoxima.

Ronan F. F. de Souza^{1*} (PG), Adelino V. G. Netto¹ (PQ), Antonio E. Mauro¹ (PQ), José C. M. Pereira¹ (PQ), Renata N. Goto² (PG), Andreia M. Leopoldino² (PQ), Eduardo T. de Almeida³ (PQ).

¹ Instituto de Química de Araraquara, UNESP, Araraquara-SP *ronan_faria@hotmail.com

² Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, USP, Ribeirão Preto-SP

³ Instituto de Química da Universidade Federal de Alfenas, UNIFAL, Alfenas-Mg

Palavras Chave: ciclopaladados, tiouréias e carcinoma adenoescamoso.

Introdução

A incorporação de tiouréias na estrutura molecular de ciclopaladados tem se mostrado uma estratégia promissora no design de novos compostos organometálicos com potencialidades terapêuticas frente a linhagens tumorais e microorganismos patogênicos¹⁻². Dessa forma, foram sintetizados e caracterizados os complexos do tipo $[PdCl(C^2,N\text{-afox})L]$, em que, L = tiouréia (1), N-metiltiouréia (2), N,N'-dimetiltiouréia (3) e tiacetamida (4) e afox = acetofenonaoxima.

Resultados e Discussão

Os compostos (1-4) foram sintetizados através da reação entre o dímero precursor $[PdCl(C^2,N\text{-afox})]_2$ e os ligantes tiocarbonilados na proporção de 1:2 respectivamente.

Os resultados da análise elementar estão em concordância com a estequiometria proposta para os compostos.

Os espectros de IV exibem uma banda muito intensa na região de 740 cm^{-1} , correspondente ao modo vibracional $\nu(C-H)$ de sistemas aromáticos orto-substituídos. As bandas do estiramento $C=S$, dos complexos, aparecem em frequências vibracionais menores, quando comparadas às dos ligantes livres, devido a interação entre paládio e enxofre ser capaz de reduzir o caráter da dupla ligação $C=S$.^{2,3}

Os espectros de RMN de 1H dos compostos 1-4 mostram que os átomos de H dos grupos aminos presentes na tiouréia e derivados aparecem com sinais deslocados para campos mais baixos quando comparados com os dos ligantes livres, o que pode ser atribuído a uma diminuição da densidade eletrônica em torno do átomo de N. Os sinais $C=S$, observados nos espectros de ^{13}C , apresentam-se deslocados, entre 3,40 e 6,10 ppm, para campos mais altos quando comparados aos ligantes livres, de modo que o conjunto de fatores observados sugere a coordenação dos ligantes via átomo de enxofre.^{3,4} Assim, a proposta estrutural dos compostos é dada na figura 1.

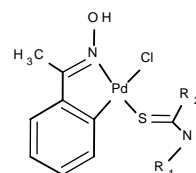


Figura 1. Proposta estrutural para os compostos (1) $R_1 = H$, $R_2 = NH_2$; (2) $R_1 = CH_3$, $R_2 = NH_2$; (3) $R_1 = CH_3$, $R_2 = NHCH_3$; (4) $R_1 = H$, $R_2 = CH_3$.

A atividade citotóxica dos complexos (1-4) foi avaliada em células de carcinoma espinocelular oral (Cal27), e os complexos apresentaram diferentes valores de IC_{50} (Tabela 1).

Tabela 1. Valores de IC_{50} para os compostos 1-4 frente a linhagem celular Cal27.

Composto	IC_{50} ($\mu\text{mol L}^{-1}$)	Composto	IC_{50} ($\mu\text{mol L}^{-1}$)
(1)	73,14	(3)	29,21
(2)	51,66	(4)	77,20

Observa-se que os compostos contendo tiouréias substituídas tendem a ser mais ativos. O composto 3 foi o mais citotóxico, sugerindo que a introdução de duas metilas resulta em um efeito positivo na atividade. Por outro lado, complexos contendo tiacetamidas como ligantes tendem a ser menos ativos que seus análogos contendo tiouréias.

Conclusões

Os resultados obtidos indicam a formação de compostos ciclopaladados mononucleares a partir de reações de clivagem entre o dímero precursor e o ligante sulfurado apropriado. A atividade citotóxica na linhagem celular de carcinoma oral Cal27 indica que a inserção de grupos metilas à tiouréia favorece a citotoxicidade dos compostos.

Agradecimentos

Os autores agradecem a CAPES e FAPESP processo 2012-15486-3.

¹Matesanz, A. I.; Souza, P. J. *Inorg. Biochem.* **2007**, 101, 1354.

²Moro, A. C.; et. al. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 4611.

³Nadeem S.; et. al. *Inorg. Chimica Acta* **2010**, 363, 3261.

⁴Kaboudin, B.; Malekzadeh, L. *Synlet.* **2011**, 19, 2807.