

2-piridinoformamida tiossemicarbazonas e seus complexos de ferro(III): estudos eletroquímicos e atividade citotóxica

Angelica E. Graminha (IC)^{1*}, Felipe S. Vilhena (PG)^{2*}, Isolda Mendes (PG)³, Sônia R. W. Louro (PQ)⁴, Roberta L. Zioli (PQ)², Alzir A. Batista (PQ)¹, Leticia R. Teixeira (PQ)², Heloisa Beraldo (PQ)³, angelicagraminha@yahoo.com.br, felipevilhena1975@hotmail.com

¹Departamento de Química, Universidade Federal de São Carlos, UFSCar, São Carlos – SP

²Departamento de Química, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, PUC-Rio, Rio de Janeiro - RJ

³Departamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais, UFMG, Belo Horizonte – MG

⁴Departamento de Física, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, PUC-Rio, Rio de Janeiro - RJ

Palavras Chave: 2-piridinoformamida tiossemicarbazonas, complexos de Fe(III), atividade citotóxica

Introdução

Tiossemicarbazonas e seus complexos metálicos apresentam um amplo perfil farmacológico¹. Tiossemicarbazonas derivadas de 2formil, 2acetil e 2-benzoilpiridina possuem atividade *in vitro* contra várias linhagens de células tumorais humanas². No entanto, por tratar-se de compostos insolúveis em água, essas tiossemicarbazonas e seus complexos são menos promissores para testes *in vivo*. Com o objetivo de melhorar a solubilidade em água, preparamos tiossemicarbazonas derivadas de 2-piridinoformamida (H2Am4R, Figura 1), nas quais um grupo amino substitui um alquil ou aril em C(7), e seus complexos de Fe(III), a partir de FeCl₃·6H₂O.

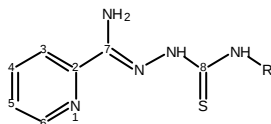


Figura 1 Estrutura de 2-piridinoformamida tiossemicarbazonas (H2Am4R, R = H, Me, Et ou Ph)

Resultados e Discussão

Resultados de microanálises e de condutividade molar sugerem a formação de [Fe(2Am4DH)₂]Cl (**1**), [Fe(2Am4Me)₂]Cl (**2**), [Fe(2Am4Et)₂]Cl (**3**) e [Fe(HAm4Ph)Cl₃] (**4**).

Nos voltamogramas cíclicos de (**1**)-(**3**) observam-se dois processos quasi-reversíveis, atribuídos às oxidações Fe^{II}/Fe^{III} e Fe^{III}/Fe^{IV} e suas sucessivas reduções (Tabela 1). Para o complexo (**4**) apenas um processo é observado, atribuído à oxidação Fe^{II}/Fe^{III} e sua sucessiva redução.

Tabela 1: Dados de voltametria cíclica (V) para os complexos (**1**)-(**4**), em solução aquosa, 0,1 mol·L⁻¹ de KCl, 0,100 Vs⁻¹

	Fe ^{II} /Fe ^{III}	Fe ^{III} /Fe ^{IV}	Fe ^{III} /Fe ^{IV}	Fe ^{IV} /Fe ^{III}
[Fe(2Am4DH) ₂]Cl (1)	-0.17	-0.24	0.66	0.54
[Fe(2Am4M) ₂]Cl (2)	-0.19	-0.27	0.55	0.48
[Fe(2Am4Et) ₂]Cl (3)	-0.17	-0.27	0.58	0.47
[Fe(H2Am4Ph)Cl ₃] (4)	-0.39	-0.62	-	-

Espectros de RPE de (**1**)-(**4**) obtidos no estado sólido (77 K) são característicos de Fe(III), baixo spin

(Figura 2A), com diferentes graus de alargamento de linha e de distorção da simetria octaédrica. Já em solução congelada de MeOH (77 K), os espectros de (**1**)-(**3**) apresentam-se idênticos (Figura 2B), com simetria rômica ($g_1 = 2,22$; $g_2 = 2,15$; $g_3 = 1,99$), mas o complexo (**4**) mostra-se silencioso, sugerindo dimerização e interação antiferromagnética.

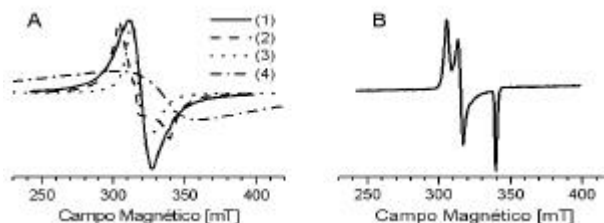


Figura 2: Espectros de RPE (77K) dos complexos (**1**) a (**4**) no estado sólido (A) e em solução de MeOH (B)

A atividade citotóxica dos complexos (**1**)-(**3**) e de seus respectivos ligantes foi testada utilizando-se *Artemia salina*. Os testes foram feitos em triplicata. Para os ligantes, os valores de LD₅₀ encontrados variam entre 26,2 e 28,7 μM (5,5 a 7,1 ppm). Para os complexos (**1**)-(**3**) os valores de LD₅₀ variam entre 24,4 e 30,6 μM (12,4 a 14,7 ppm). Todos os compostos estudados mostraram atividade significativa. Os testes para o complexo (**4**) e seu respectivo ligante estão em andamento assim como novos testes em células tumorais.

Conclusões

2-piridinoformamida tiossemicarbazonas formam complexos octaédricos de Fe(III), baixo spin, solúveis em água, do tipo [Fe(2Am4R)₂]Cl (R = H, Me ou Et) e [Fe(HAm4Ph)Cl₃]. Testes preliminares utilizando *Artemia salina* indicam que as tiossemicarbazonas e seus complexos de ferro(III) têm atividade citotóxica, sugerindo que poderiam igualmente apresentar ação antitumoral.

Agradecimentos

CNPq, FAPESP

¹Beraldo, H.; Gambino, D. *Mini Reviews Med. Chem.* **2004**, 4, 31.

²West, D. X.; Swearing, J. K.; Martínez, J. V.; Ortega, S. H.; Sawaf, A. K.; Merus, F. V.; Castiñeiras, A.; Garcia, I.; Bermejo, E. *Polyhedron*. **1999**, 18, 2919.