

Tiossemicarbazonas derivadas de 2-benzoilpiridina e 2-acetilpiridina e seus complexos de Pd(II): ação contra células tumorais resistentes a quimioterápicos

Karina Silva de Oliveira Ferraz (PG)¹, Nivaldo Speziali (PQ)², Bráulio Henrique Bastos Peluso (IC)³, Elaine Maria de Souza-Fagundes (PQ)³, Heloisa Beraldo (PQ)^{1*} hberaldo@ufmg.br

1. Departamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais, 31270-901, Belo Horizonte, MG, Brasil.

2. Departamento de Física, Universidade Federal de Minas Gerais, 31270-901, Belo Horizonte, MG, Brasil.

3. Departamento de Fisiologia e Biofísica, ICB, Universidade Federal de Minas Gerais, 31270-901, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Palavras Chave: tiossemicarbazonas, complexos de paládio(II), atividade antitumoral.

Introdução

Tiossemicarbazonas e seus complexos metálicos apresentam um amplo espectro de atividades farmacológicas¹. Complexos de paládio desses ligantes mostraram-se bons agentes citotóxicos contra diferentes linhagens de células tumorais humanas².

Neste trabalho foram preparados complexos de Pd(II) de *N*-(4)-*o*-toluil, *N*-(4)-*m*-toluil, *N*-(4)-*p*-toluil tiossemicarbazonas derivadas de 2-benzoilpiridina e 2-acetilpiridina. Os complexos foram obtidos através da reação entre a tiossemicarbazona desejada e K₂PdCl₄ em etanol, na proporção M:L 1:1. Os compostos foram caracterizados por microanálises, medidas de condutimetria e por meio de seus espectros de RMN ¹H e ¹³C e infravermelho. Foram determinadas as estruturas cristalográficas de três dos complexos. A atividade citotóxica dos compostos contra células tumorais HepG2 (hepatoma humano) e HL60.bcl2 (leucemia humana, resistente a quimioterápicos). A proliferação celular foi avaliada pelo ensaio MTT.

Resultados e Discussão

Os resultados sugerem a formação de [Pd(2Ac4oT)Cl] (1) [Pd(2Ac4mT)Cl] (2), [Pd(2Ac4pT)Cl] (3), [Pd(2Bz4oT)Cl] (4), [Pd(2Bz4mT)Cl] (5) e [Pd(2Bz4pT)Cl] (6). Nos espectros de infravermelho dos complexos as bandas atribuídas aos estiramentos $\nu(\text{C}=\text{N})$, $\nu(\text{C}=\text{S})$ e $\rho(\text{py})$ sofrem deslocamentos com relação às suas posições nas bases livres, indicando a coordenação do metal através do sistema N_{py}-N-S. Além disso, novas bandas em 381-373 cm⁻¹, em 343-334 cm⁻¹ e em 322-297 cm⁻¹ foram atribuídas aos modos $\nu(\text{Pd}-\text{N})$, $\nu(\text{Pd}-\text{S})$ e $\nu(\text{Pd}-\text{Cl})$ respectivamente. Verificam-se, nos espectros de ¹H RMN dos complexos, a ausência do sinal de N3-H, indicando que os ligantes encontram-se na forma desprotonada. Nos espectros de ¹³C RMN as posições dos sinais de C7, C8 e dos carbonos da piridina sofrem alterações com relação às bases livres, de acordo com a coordenação através do sistema N_{py}-N-S.

[Pd(2Bz4oT)Cl].DMSO (Fig. 1A) cristaliza-se no sistema monoclinico P2(1)/c; a = 11.7840(10) Å ; b = 16.619(2) Å ; c = 13.2450(10) Å ; $\alpha = \gamma = 90^\circ$ e $\beta = 114.380(10)^\circ$. [Pd(2Bz4mT)Cl].DMSO (Fig. 1B) cristaliza-se no sistema monoclinico P2(1)/n; a = 11.9120(10) Å ; b = 17.6230(10) Å ; c = 12.666(2); $\alpha = \gamma = 90^\circ$ e $\beta = 115.720(10)^\circ$. A molécula é praticamente plana.

Fig. 1. Diagrama ORTEP de [Pd(2Bz4oT)Cl].DMSO (A) e [Pd(2Bz4mT)Cl].DMSO (B).

Entre as 12 substâncias testadas a 50µM, H2Ac4oT, H2Ac4pT, H2Bz4mT e o complexo 4 inibiram a proliferação de células HepG2 (48 horas de incubação). H2Ac4pT, H2Bz4mT e o complexo 4 mostraram-se os mais ativos, com inibição de 52±9%, 55±19% e 57±12% da proliferação celular, respectivamente. Em células HL60 super-expressando a proteína anti-apoptótica Bcl2, H2Bz4oT e os complexos 4 e 5 inibiram respectivamente 40±16%, 55±19% e 51±16% da proliferação celular.

Conclusões

Estes resultados parecem sugerir que os derivados de benzoilpiridina seriam os mais ativos. H2Bz4oT e o complexo 5 inibem seletivamente as células resistentes, sugerindo a possibilidade de tais compostos serem utilizados na quimioterapia de tumores resistentes. O mecanismo pelo qual estes compostos induzem morte celular (por apoptose ou não) está sendo atualmente investigado.

Agradecimentos

CAPES, CNPq e Fapesp.

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

² A. P. Rebolledo, M. Vieites , D. Gambino , O. E. Piro,
E. E. Castellano, C. L. Zani, E. M. Souza-Fagundes ,
L. R. Teixeira, A. A. Batista , H. Beraldo *J. Inorg. Biochem.* **2005**,
99, 698