Toxidez de complexos de paládio(II) de 2-piridinoformamida tiossemicarbazonas frente a *Artemia salina*

Jeferson Gomes da Silva[1](PG), Heloisa Beraldo[1*](PQ)

*** hberaldo@ufmg.br**

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

Palavras Chave: *2-piridinoformamida tiossemicarbazonas, Artemia salina, Paládio(II).*

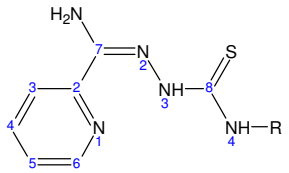
Introdução

Tiossemicarbazonas e seus complexos exibem uma ampla faixa de aplicações farmacológicas[1]. Tiossemicarbazonas derivadas de 2-piridinoformamida apresentam-se como uma inovação estrutural, pela presença de um grupo amino em C7 (Figura 1).

Em trabalhos anteriores de nosso grupo já foi demonstrado que tiossemicarbazonas e seus complexos de paládio(II) apresentam atividade citotóxica contra linhagens de células tumorais humanas[2].

Por outro lado, bio-ensaios de toxidez em *Artemia salina* por apresentarem baixo custo e fácil execução têm sido utilizados como um pré "screening", uma vez que apresentam boa correlação com alterações mitóticas em culturas de células. Os resultados servem como indicadores no estudo de compostos com potencial atividade citotóxica[3].

Nesta parte do trabalho foram obtidos os complexos de paládio(II) de 2-piridinoformamida tiossemicarbazona (H2Am4DH) e de seus derivados *N*(4)-metil (H2Am4Me) e *N*(4)-etil (H2Am4Et) substituídos (Fig. 1). Os complexos foram caracterizados por microanálises, medidas de condutimetria, espectroscopia eletrônica e na região do infravermelho, e RMN de ^{1}H, ^{13}C, Dept 135, e HMQC. Foi determinada a toxidez destes compostos frente a *Artemia salina.*



R = H (H2Am4DH); R = CH_3 (H2Am4Me); R = CH_2CH_3 (H2Am4Et)

Figura 1. Representação estrutural para H2Am4DH, H2Am4Me e H2Am4Et.

Resultados e Discussão

Os resultados de microanálises e da medida de condutividade molar sugerem a formação dos complexos [Pd(2Am4DH)Cl]·½H_2O (**1**), [Pd(2Am4Me)Cl]·H_2O (**2**) e [Pd(2Am4Et)Cl]·H_2O (**3**), onde a tiossemicarbazona encontra-se ligada ao centro metálico na sua forma aniônica.

Nos espectros de IV foram observadas alterações nos modos ν(C=N), ν(C=S) e ρ(py) pela coordenação, indicando ligação da tiossemicarbazona ao metal de modo tridentado para todos os complexos. Novas bandas foram observadas em 421-418, 322-310, 261-255 cm^{-1} atribuídas às vibrações Pd-$N_{(imínico)}$, Pd-S e Pd-N_{py}, respectivamente.

Nos espectros eletrônicos dos complexos, foram observadas as transições n → π* referentes às funções tioamida e azometínica e novas bandas entre 22676-20576 cm^{-1}, associadas às transições de transferência de carga L → M [S→ Pd(II) e Npy→ Pd(II)] e de campo ligante.

Nos espectros de RMN de ^{1}H dos complexos observa-se o desaparecimento do sinal de N3-H, confirmando a desprotonação da tiossemicarbazona com a coordenação. Nos espectros de RMN de ^{13}C foi observado que os sinais de carbonos da piridina, C8 e C7 sofrem deslocamentos significativos com relação às bases livres, indicando a coordenação através do sistema N_{py}-N-S.

A tabela 1 mostra os valores de toxidez frente a *A. salina* das tiossemicarbazonas e seus complexos de paládio(II).

Tabela 1. Toxidez frente a *A. salina* de 2-piridinoformamida tiosemicarbazonas e seus complexos de paládio(II).

Composto	DL_{50}, μmol L^{-1}	Composto	DL_{50}, μmol L^{-1}
H2Am4DH	36,6 ± 4,4[1]	(**1**)	**4,74 ± 0,49**
H2Am4Me	50,0 ± 3,8	(**2**)	**3,32 ± 0,32**
H2Am4Et	26,0 ± 5,3	(**3**)	**1,98 ± 0,16**
Lapachol	281	K_2PdCl_4	7,73 ± 0,64

* DL_{50}, dose que causa a morte de 50% do grupo de animais testados; 1, desvio padrão.

Conclusões

Pela coordenação foi observado um aumento significativo na toxidez, provavelmente por uma ação sinergística metal-ligante. Os resultados sugerem que os compostos estudados seriam potenciais agentes antineoplásicos.

Agradecimentos

CAPES, CNPq

[1] Beraldo, H. e Gambino, D. *Mini. Rev. Med. Chem.* **2004**, *4*, 31.
[2] Ferraz, K.S.O. Ferandes, L. Carrilho, D. Pinto, M.C.X. Leite, M.F. Souza–Fagundes, E.M. Speziali, N.L. Mendes, I.C. e Beraldo, H. *Bioorg. & Med. Chem.* **2009**, *17*, 7138.
[3] Siqueira, J.M. Bomm, M.D. Pereira, N.F.G. Garcez, W.S. e Boaventura, M.A.D. *Quím. Nova* **1998**, *21*, 557.