

Complexos de Sb(III) com tiossemicarbazonas derivadas de 2-benzoipiridina: citotoxicidade contra células de leucemia humana

Débora Costa Reis^a (PG), Mauro Cunha Xavier Pinto^b (PG), Elaine M. Souza-Fagundes^b (PQ), Solange M.S.V Wardell^c (PQ), James L. Wardell^a (PQ) and Heloisa Beraldo^a (PQ)*

^a Departamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais, 31270-901, Belo Horizonte, MG, Brazil

^b Departamento de Fisiologia, Universidade Federal de Minas Gerais, 31270-901, Belo Horizonte, MG, Brazil

^c Departamento de Síntese Orgânica, Farmanguinhos – Fiocruz, Instituto de Tecnologia em Fármacos, Far-Manguinhos, FIOCRUZ, CEP 21041-250 Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

* hberaldo@ufmg.br

Palavras Chave: Tiossemicarbazonas, complexos de Sb(III), citotoxicidade, leucemia.

Introdução

Tiossemicarbazonas e seus complexos metálicos apresentam um amplo espectro de atividades farmacológicas¹. Complexos de antimônio(III) são utilizados na clínica para o tratamento de leishmanioses; entretanto, a atividade antitumoral de antimoniais vem sendo estudada na literatura².

Neste trabalho foram preparados complexos de Sb(III) de 2-benzoipiridina tiossemicarbazona (H2Bz4DH) e seus derivados *N*-(4)-metil (H2Bz4M) e *N*-(4)-fenil (H2Bz4Ph) substituídos. Os complexos foram obtidos pela reação entre a tiossemicarbazona desejada e SbCl₃, na proporção M:L 1:1, e foram caracterizados por microanálises e por seus espectros de RMN e infravermelho. A atividade citotóxica dos compostos contra células tumorais Jurkat (leucemia de linfócitos T do adulto), e HL60 (leucemia mielóide aguda). Foram também usadas as linhagens HL60.Bcl2, HL60.Bcl-X_L (que apresentam proteínas anti-apoptóticas) e a linhagem HL60.BcrAbl, que expressa um gem anti-apoptótico. A proliferação celular foi avaliada pelo ensaio MTT.

Resultados e Discussão

Os resultados sugerem a formação de [Sb(2Bz4DH)Cl₂] (1), [Sb(H2Bz4M)Cl₃].2H₂O (2) e [Sb(H2Bz4PH)Cl₂] (3). A presença das moléculas de água no complexo (2) foi confirmada por termogravimetria que apresenta uma perda de massa de 6,7% (teórico: 7,2 %). Nos espectros de infravermelho dos complexos as bandas atribuídas aos estiramentos ν (C=N), ν (C=S) e ρ (py) sofrem deslocamentos com relação às suas posições nas bases livres, indicando a coordenação do metal através do sistema N_{py}-N-S. Nos espectros de ¹H RMN de (1) e (3), a ausência do sinal de N(3)-H, indica que os ligantes são aniônicos. 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.

[Sb(H2Bz4PH)Cl₂] (3) (Fig. 1A) cristaliza-se no sistema monoclinico P2(1)/c; *a* = 7,8608(2) Å ; *b* = 22,6092(9) Å; *c* = 11,6130(5) Å ; $\alpha = \delta = 90^\circ$ e $\beta = 93,948(2)^\circ$. A geometria do em torno do antimônio na molécula é "pseudo" octaédrica devido ao par de elétrons não ligantes. O fragmento da molécula que corresponde ao sistema quelante e o átomo de Sb é essencialmente planar.

A Tabela 1 apresenta os dados de proliferação celular de células HL60 e Jurkat. Os dados representam pelo menos três experimentos independentes feitos em duplicata.

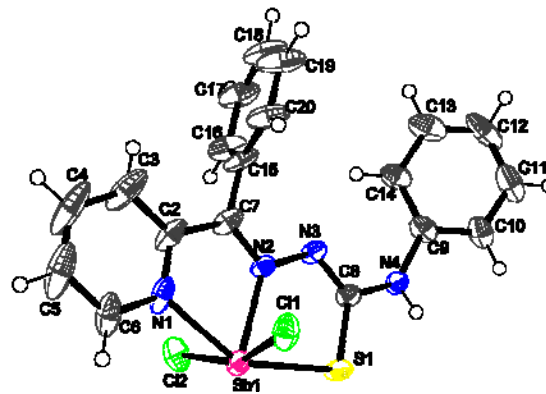


Fig. 1. Diagrama ORTEP de [Sb(H2Bz4PH)Cl₂] (3).

Tabela1. Inibição da proliferação de células HL60 e Jurkat por 2-benzoipiridina tiossemicarbazonas e seus complexos de Sb(III).

Composto	HL 60	Jurkat
H2Bz4DH	7.55 ± 2.41	2.61 ± 0.99
H2Bz4Me	> 100	> 100
H2Bz4Ph	0.1609 ± 0,062	7.95 ± 2.54
[Sb(2Bz4DH)Cl ₂] (1)	8.97 ± 1.52	10.71 ± 2.65
[Sb(H2Bz4M)Cl ₃] (2)	0.07496 ± 0.021	1.43 ± 0.33
[Sb(H2Bz4PH)Cl ₂] (3)	0.05 ± 0.024	0.26 ± 0.2
cisplatina	1,69 ± 0,44	1,26 ± 0,35

Conclusões

A inibição das linhagens HL60.Bcl-XL, HL60.Bcl2 e HL60.BcrAbl que expressam proteínas anti-apoptóticas foi ≤ 50% 10 μM. Os compostos foram mais ativos contra células Jurkat e HL60. Assim mecanismos envolvendo apoptose devem ocorrer. H2Bz4DH foi a tiossemicarbazona mais ativa contra células Jurkat e H2Bz4Ph o mais ativo contra células HL60. Pela coordenação a citotoxicidade aumenta consideravelmente nos complexos (2) (IC₅₀ < cisplatina) e (3).

Agradecimentos

CNPq, Fapemig, INCT-INOVAR

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

² Edward R.T. Tiekink, *Critical Reviews in Oncology/Hematology* **42** (2002) 217–224.