

## Atividade tuberculostática e caracterização estrutural de complexos dinucleares de Pd(II) e isonicotinamida

Rodrigo A. de Souza<sup>1\*</sup> (PG), Antonio E. Mauro<sup>1</sup> (PQ), Fernando R. Pavan<sup>2</sup> (PG), Clarice Q. F. Leite<sup>2</sup> (PQ)

\* [rodrigoalves@iq.unesp.br](mailto:rodrigoalves@iq.unesp.br)

<sup>1</sup> UNESP, Instituto de Química de Araraquara – R. Prof. Francisco Degni, s/n, Quitandinha, 14800-900, Araraquara-SP.

<sup>2</sup> UNESP, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, 14801-902, Araraquara-SP.

Palavras Chave: Pd(II)-complexos, isonicotinamida, tuberculose.

### Introdução

A tuberculose (TB) foi responsável por 1/4 das mortes na Europa no século XIX e foi tida, como controlada, na década de 1960<sup>1</sup>. No entanto, nos anos oitenta a TB ressurgiu principalmente pela grande mobilidade social, atrelada ao aumento da urbanização e ao descaso dos sistemas de saúde com a doença<sup>2</sup>.

Recentemente, compostos *trans*-[PdX<sub>2</sub>(isn)<sub>2</sub>] {X= Cl, N<sub>3</sub>, SCN e NCO; isn= isonicotinamida} se apresentaram promissores frente a *M. tuberculosis*<sup>3</sup>. Na tentativa de se conhecer a ação de outras espécies contra a TB, empregou-se, neste trabalho, ligantes lineares nitrogenados ditópicos, a fim de se obter complexos binucleares de Pd(II). A síntese, a caracterização estrutural e a ação tuberculostática dos mesmos foram investigadas.

### Resultados e Discussão

A uma suspensão de [PdCl<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>] em acetona adicionou-se, concomitantemente, isn e o ligante linear (também em acetona) e, em seguida, o sal do pseudo-haleto previamente dissolvido em H<sub>2</sub>O/acetona (1:1), respeitando-se a proporção 2:2:1:4, respectivamente. As microanálises são compatíveis para complexos de fórmulas: [Pd(SCN)<sub>4</sub>(μ-ted)(isn)<sub>2</sub>] (**1**), [Pd(SCN)<sub>4</sub>(μ-bipy)(isn)<sub>2</sub>] (**2**), [Pd(N<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(μ-ted)(isn)<sub>2</sub>]·H<sub>2</sub>O (**3**) e [Pd(N<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(μ-bipy)(isn)<sub>2</sub>]·H<sub>2</sub>O (**4**) {ted= trietilenodiamina; bipy= 4,4'-bipiridina}.

A coordenação da isn nos complexos ocorre pelo *N*-piridínico, constatada pelo deslocamento para frequências mais elevadas de 65-74 cm<sup>-1</sup>, do modo φ<sub>(respiração do anel)</sub> (ligante livre 993 cm<sup>-1</sup>). Os pseudo-haletos apresentam bandas em 2113 e 2105 cm<sup>-1</sup>, ν<sub>as</sub>SCN, respectivamente para **1** e **2** e em 2016 e 2011 cm<sup>-1</sup>, ν<sub>as</sub>N<sub>3</sub>, para **3** e **4**, respectivamente. Estes valores indicam coordenação dos pseudo-haletos de modo terminal, via *N*-azida e *S*-tiocianato.

Tanto os complexos obtidos como os ligantes presentes na composição deles, foram submetidos aos ensaios tuberculostáticos frente aos bacilos *Mycobacterium tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv ATCC 27294 (tabela 1). Os testes foram conduzidos segundo protocolos descritos na literatura<sup>3</sup>.

Tabela 1. Avaliação das concentrações inibitórias mínimas (CIM) frente ao bacilo *Mycobacterium tuberculosis*.

Composto	MM (g mol <sup>-1</sup> )	CIM (μmol L <sup>-1</sup> )
[Pd(SCN) <sub>4</sub> (μ-ted)(isn) <sub>2</sub> ] ( <b>1</b> )	801,59	155,9
[Pd(SCN) <sub>4</sub> (μ-bipy)(isn) <sub>2</sub> ] ( <b>2</b> )	845,60	147,8
[Pd(N <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (μ-ted)(isn) <sub>2</sub> ]·H <sub>2</sub> O ( <b>3</b> )	755,36	82,7
[Pd(N <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (μ-bipy)(isn) <sub>2</sub> ]·H <sub>2</sub> O ( <b>4</b> )	799,37	78,2
ted	112,17	2229
bipy	156,18	800,3
isn†	122,12	> 2047
NaN <sub>3</sub> †	65,01	599,9
NaSCN†	81,08	> 1542

MM= massa molecular; †Valores extraídos da referência 3.

Os resultados mostram que os azido-complexos são mais eficazes, sendo aquele com o ligante linear bipy (**4**) o mais eficiente deles. No entanto, a presença de dois átomos de paládio na estrutura não ofereceu resultados mais expressivos que aqueles apresentados pelo complexo *trans*-[Pd(N<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(isn)]<sup>3</sup>. Porém, todos os complexos deste trabalho são mais agressivos aos bacilos do que a pirazinamida<sup>3</sup> – droga usada no tratamento da TB (CIM= 406,1-812,2 μmol L<sup>-1</sup>).

### Conclusões

Quatro novos compostos foram preparados e caracterizados por análise elementar e IV. A coordenação dos pseudo-haletos ocorreu de modo terminal, e os ligantes lineares em ponte entre os metais.

Constatou-se que os azido-complexos são potencialmente mais eficazes, quando comparados àqueles contendo tiocianato. Dentre estes, o composto **4** (contendo 4,4'-bipiridina) mostrou-se mais eficaz frente às micobactérias.

### Agradecimentos

Ao CNPq\* e FAPESP pelo suporte financeiro.

<sup>1</sup> World Health Organization (WHO), 2008, Geneva, Switzerland. [http://www.who.int/tb/publications/2008/factsheet\\_april08.pdf](http://www.who.int/tb/publications/2008/factsheet_april08.pdf).

<sup>2</sup> Dye, C., *Lancet* 2006, 367, 938–940.

<sup>3</sup> de Souza, R. A.; et al., *Eur. J. Med. Chem.* 2010, 45, 4863–4868.