

Atividade antitumoral e caracterização estrutural de ciclopaladados contendo piridinas *para*-substituídas

Rodrigo A. de Souza^{1*} (PG), Antonio E. Mauro¹ (PQ), Djamil C. de Matos² (PG), Iracilda Z. Carlos² (PQ)

* rodrigoalves@iq.unesp.br

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

² UNESP, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, 14801-902, Araraquara-SP.

Palavras Chave: Ciclopaladados, ligantes piridínicos, linhagem LM3.

Introdução

Com a descoberta dos ciclopaladados na década de 1960, muitas aplicações destas espécies organometálicas foram investigadas. Inicialmente foram aplicados em processos catalíticos homogêneos e, nas últimas décadas, suas potencialidades líquido-cristalinas, fotoluminescentes e antitumorais foram relatadas¹.

Recentemente, ciclopaladados contendo tioureias exibiram ação antiproliferativa comparável à cisplatina frente à células tumorais de mama². Em um artigo de 2010, compostos de Pd(II) contendo a isonicotinamida mostraram promissora ação tuberculostática³.

Diante disto, são apresentados, neste trabalho, ciclopaladados com uma série de piridinas *para*-substituídas. A ação antitumoral destes compostos foi avaliada contra a linhagem LM3.

Resultados e Discussão

Os compostos foram preparados pela reação entre [Pd(dmba)(μ -Cl)]₂ e o ligante piridínico, na razão 1:2, respectivamente. Os produtos, de acordo com os resultados de microanálises, são do tipo [Pd(dmba)Cl(L)] {L= 4-cianopiridina (4CNpy), **1**; 4-aminopiridina (4Ampy), **2** e ácido isonicotínico (4Acidpy), **3**}.

Os espectros no IV dos complexos exibem bandas típicas do fragmento ciclopaladado, tais como $\nu_{\text{CH}}[\text{N}-\text{CH}_3]$ 2975-2912 cm⁻¹. Quanto aos derivados piridínicos, tem-se o modo $\phi_{(\text{respiração do anel})}$ deslocado para frequências mais elevadas em relação aos ligantes livres. Em **1**, para 1053 (990 cm⁻¹ ligante livre); **2**, para 1065 (991 cm⁻¹ ligante livre) e em **3**, para 1045 (1028 cm⁻¹ ligante livre). Constata-se, com isso, a coordenação destes pelo *N*-piridínico.

Ainda, em **1**, o grupo nitrila apresenta seu modo vibracional ν_{CN} ligeiramente alterado, 2236 cm⁻¹, em relação ao ligante não-coordenado (2242 cm⁻¹). O mesmo ocorre para o modo ν_{NH_2} em **2**, cujas bandas apresentam-se em 3455-3305 cm⁻¹. Em **3**, o modo $\nu_{\text{C=O}}$ do grupo COOH tem valor 9 cm⁻¹ maior que o ligante livre, cuja banda é alargada e centrada em 1714 cm⁻¹. Essas diferenças espectrais envolvendo os grupos substituintes das piridinas decor-

rem, provavelmente, de interações fracas envolvendo tais grupos no retículo.

Ensaio antiproliferativo frente linhagens celulares tumorais mamárias de murinos (LM3), foram realizados. Desses ensaios, obtiveram-se os índices de citotoxicidade (IC₅₀) segundo protocolos presentes na literatura^{2,3}. Os dados seguem na tabela 1.

Tabela 1. IC₅₀ dos compostos frente linhagens LM3.

Composto	IC ₅₀ (μmol L ⁻¹)
[Pd(dmba)Cl(4CNpy)] (1)	71,57 ± 1,34
[Pd(dmba)Cl(4Ampy)] (2)	69,72 ± 4,24
[Pd(dmba)Cl(4Acidpy)] (3)	62,45 ± 2,23
Cisplatina†	30,26 ± 3,72

† Valor extraído das referências 2 e 3.

Os resultados mostraram-se inferiores ao da cisplatina. Comparando-se os grupos nitrila (em **1**) e amina (em **2**), fica difícil apontar alguma relação entre a atividade biológica e as estruturas, já que os valores de IC₅₀ são muito próximos. Mas, provavelmente em **3** – composto mais ativo –, a atividade estaria atrelada à capacidade do grupo COOH reagir mais facilmente com o meio biológico.

Conclusões

Três compostos inéditos foram preparados e caracterizados por microanálise e IV. Os resultados indicam monômeros ciclopaladados, contendo os derivados piridínicos coordenados via *N*-heterociclo.

Os compostos são menos antiproliferativos que a cisplatina (cerca de duas vezes). Contudo, são mais efetivos que a espécie [Pd(dmba)Cl(tu)] {tu= tioureia} (IC₅₀= 72,4 μmol L⁻¹)². Dentre os compostos obtidos, **3** apresenta atividade mais expressiva.

Espera-se, em breve, obter análogos com pseudo-haletos, com o intuito de se alcançar melhores resultados biológicos.

Agradecimentos

Ao CNPq* e FAPESP pelo suporte financeiro.

¹ Dupont, J.; et al., *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2527–2572.

² Moro, A. C.; et al., *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 4611–4615.

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