

## Síntese, caracterização e atividade antitumoral de complexos de Paládio(II) contendo o ligante 2,2'-bis(4,5-dimetilimidazol)

Silmar J. S. Franchi<sup>1</sup> (PG)\*, Adelino V. Godoy Netto<sup>1</sup> (PQ), Rodrigo A. de Souza<sup>1</sup> (PG), Antonio E. Mauro<sup>1</sup> (PQ), Lívia C. A. Ribeiro<sup>2</sup> (PG), Iracilda Z. Carlos<sup>2</sup> (PQ), Eduardo T. de Almeida<sup>3</sup> (PQ).

\* [silmar\\_franchi@yahoo.com.br](mailto:silmar_franchi@yahoo.com.br)

<sup>1</sup> UNESP, Instituto de Química de Araraquara – R.Prof. Francisco Degni, s/n, Quitandinha, 14081-400, Araraquara-SP.

<sup>2</sup> UNESP, Faculdade de Ciências Farmacêuticas - 14081-902, Araraquara-SP.

<sup>3</sup> UNIFAL, Universidade Federal de Alfenas - 37130-000, Alfenas-MG.

Palavras Chave: complexos de Pd(II), imidazóis, LM3.

### Introdução

Os imidazóis representam uma alternativa interessante no design de compostos biologicamente ativos, pois muitos deles ocorrem naturalmente em sistemas biológicos<sup>1</sup>. Há também um número significativo de imidazóis sintéticos que desempenham papéis importantes no combate à agentes patogênicos<sup>2</sup>.

Dando continuidade aos nossos estudos sobre a atividade antitumoral de complexos de Pd(II)<sup>3</sup>, descrevemos nesse trabalho a síntese, caracterização e ensaios antitumorais *in vitro* dos complexos [PdCl<sub>2</sub>L] (**1**) e [Pd(tu)<sub>2</sub>L]Cl<sub>2</sub>·3H<sub>2</sub>O (**2**), sendo L= 2,2'-bis(4,5-dimetilimidazol) e tu= tiouréia.

### Resultados e Discussão

O composto [PdCl<sub>2</sub>L] (**1**) foi obtido a partir da reação entre [PdCl<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>] (19,3 mmol) e L (19,3 mmol) em meio ácido. Já o composto [Pd(tu)<sub>2</sub>L]Cl<sub>2</sub>·3H<sub>2</sub>O (**2**) foi obtido pela reação entre o composto **1** (13,6 mmol) e a tiouréia (27,2 mmol). Ambas as reações foram executadas em MeOH.

A análise elementar (C, H e N) dos compostos **1** e **2** foi realizada na Central Analítica do Instituto de Química da USP-SP: Obtido para **1**: C, 30,9; H, 4,1; N, 14,1%. Calculado para [PdCl<sub>2</sub>L]: C, 32,7; H, 3,8; N, 14,2%. Obtido para **2**: C, 23,2; H, 4,4; N, 19,7%. Calculado para [Pd(tu)<sub>2</sub>L]Cl<sub>2</sub>·3H<sub>2</sub>O: C, 25,1; H, 4,9; N, 19,5%, apresentando boa concordância com as estequiometrias propostas.

A presença do ligante 2,2'-bis(4,5-dimetilimidazol) neutro ligado ao Pd(II) foi diagnosticada pelo aparecimento de suas bandas típicas em: (**1**) 3485-3237 cm<sup>-1</sup> (νN-H), 1389 cm<sup>-1</sup> (δC-H) e 644 cm<sup>-1</sup> (γN-H); (**2**) 3278-3128 cm<sup>-1</sup> (νN-H), 1396 cm<sup>-1</sup> (δC-H), 903 cm<sup>-1</sup> (νC=S), e 633 cm<sup>-1</sup> (γN-H).

Em **1** e **2**, uma molécula de 2,2'-bis(4,5-dimetilimidazol) coordena-se de modo quelante ao Pd(II); especificamente em **2**, duas moléculas de tu completam a esfera de coordenação, com dois ânions Cl<sup>-</sup> como contra-íons (Fig. 1).

Ensaio antiproliferativos frente linhagens celulares tumorais mamárias de murinos (LM3), foram realizados no Laboratório de Imunologia Clínica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas (FCF-

UNESP). Obtiveram-se os índices de citotoxicidade 50% (IC<sub>50</sub>) segundo protocolos descritos na literatura<sup>3</sup>. Os dados seguem na **tabela 1**.

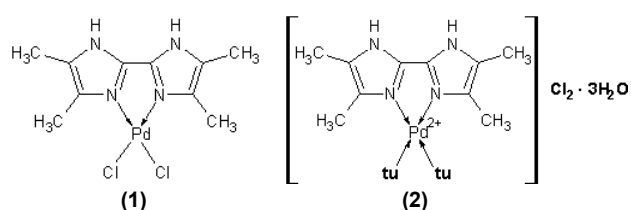


Figura 1. Estruturas sugeridas para compostos **1** e **2**.

**Tabela 1.** IC<sub>50</sub> dos compostos frente linhagens LM3.

Composto	IC <sub>50</sub> (μmol L <sup>-1</sup> )
[PdCl <sub>2</sub> (L)] ( <b>1</b> )	289,63 ± 17,21
{[Pd(tu) <sub>2</sub> (L)]Cl <sub>2</sub> }·3H <sub>2</sub> O ( <b>2</b> )	278,18 ± 13,58
tu <sup>†</sup>	> 140
Cisplatina <sup>†</sup>	30,6 ± 3,72

<sup>†</sup>valores extraídos da referência<sup>3</sup>.

Os valores de IC<sub>50</sub> obtidos para **1** e **2** mostraram-se muito inferiores ao da cisplatina, indicando que os compostos **1** e **2** são muito menos citotóxicos que a droga padrão.

### Conclusões

Dois compostos inéditos foram preparados e caracterizados por microanálise e IV. Os resultados indicam monômeros com configuração *cis*, contendo o ligante 2,2'-bis(4,5-dimetilimidazol) e Cl (**1**) e tu (**2**). Os compostos apresentam valores de IC<sub>50</sub> dez vezes maior que o da cisplatina, indicando que a coordenação do ligante 2,2'-bis(4,5-dimetilimidazol) não potencializou a citotoxicidade do composto na linhagem testada.

### Agradecimentos

CNPq, FAPESP e FAPEMIG.

<sup>1</sup> Szulmanowicz, M. S. et al. *Inorg. Chim. Acta* **2010**, *363*, 4346–4354.

<sup>2</sup> Atencio, R. et al. *Inorg. Chim. Acta* **2005**, *358*, 520–526.

<sup>3</sup> Moro, A. C.; et al., *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 4611-4615.