

Síntese e caracterização de Aroilhidrazonas e seus complexos de Platina(II): Estudo da citotoxicidade em linhagens de glioblastoma

Milena Murucci Janeti (IC)¹, Anayive Pérez-Rebolledo (PQ)^{*1,4}, Angel Amado Recio Despaigne (PG)², Jeferson G. da Silva (PG)², Nivaldo L. Speziali (PG)³, Heloisa Beraldo (PQ)², Raquel Gouvêa dos Santos (PQ)^{1,4}, apr@cdtn.br

¹ Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear, CDTN, 31270-901 Belo Horizonte, MG, Brasil

² Departamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais, 31270-901, Belo Horizonte, MG, Brasil

³ Departamento de Física, Universidade Federal de Minas Gerais, 31270-901, Belo Horizonte, MG, Brasil

⁴ Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Medicina Molecular (INCT-MM)

Palavras Chave: aroilhidrazonas, complexos de platina(II), citotóxicidade.

Introdução

As hidrazonas e seus derivados têm despertado um interesse crescente devido suas diversas aplicações farmacológicas, inclusive como antitumorais¹.

Neste trabalho foi realizada a investigação do efeito da coordenação à Platina(II) sobre o perfil citotóxico de aroilhidrazonas. Foram caracterizadas 2-piridina-carboxamida 4-aminobenzoil hidrazona (H₂APNH₂), 2-piridinacarboxamida isonicotinoil hidrazona (H₂APP), 2-acetilpiridina benzoil hidrazona (H₂AcPh), 2-benzoilpiridina benzoil hidrazona (H₂BzPh) e seus complexos de platina(II), através do ponto de fusão, análise elementar, condutividade molar, espectroscopia no infravermelho (IV) e ressonância magnética nuclear (RMN). A ação citotóxica *in vitro* frente às linhagens de glioblastoma multiforme humano U87 e T98 na concentração de 1 μM, foi avaliada pelo método colorimétrico MTT.

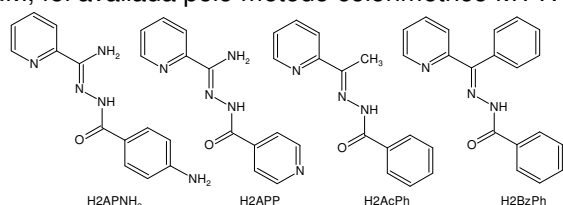


Figura 1. Representação estrutural de H₂APNH₂, H₂APP, H₂AcPh e H₂BzPh.

Resultados e Discussão

Resultados de microanálises e condutividade molar sugerem a formação de [Pt(HL)Cl₂] (HL= H₂APNH₂), para o complexo (1), onde o ligante protonado se coordena ao metal de forma bidentada, e [Pt(L)Cl] (L= 2APP, 2AcPh, 2BzPh) para os complexos (2), (3), (4), em que o ligante aniônico se coordena de forma tridentada, as outras posições são ocupadas por íons cloreto. Os complexos foram não eletrólitos. Nos espectros de IV dos complexos (2), (3), (4), as bandas de estiramentos ν(N-H) e ν(C=O) não são observadas, indicando que os ligantes são aniônicos e se coordenam ao metal pelo oxigênio. Estas bandas permanecem no espectro do complexo (1), indicando que o ligante encontra-se protonado e não se coordena pelo oxigênio. As bandas atribuídas às vibrações ν(C=N) e δ(py) sofrem deslocamentos em todos os casos sugerindo, portanto, a coordenação

ao metal através do sistema N_{py}-N(1)-O para (2), (3), (4) e pelo sistema N_{py}-N(1) para (1).

Os espectros de RMN confirmam a ausência do hidrogênio em N(3)-H e deslocamento considerável do sinal atribuído a C=O para (2), (3) e (4). Em (1), revelam a presença do sinal de N(3)-H e que o sinal de C=O sofre uma pequena alteração em relação ao ligante livre. Além do deslocamento dos sinais da piridina e do C=N em todos os casos. Confirmando as estruturas propostas.

A recristalização de (3) em etanol levou a formação de monocristais com geometria aproximadamente quadrática ao redor do átomo de Pt(II), sugerindo a mesma geometria para complexos (2) e (4) (Fig. 2).

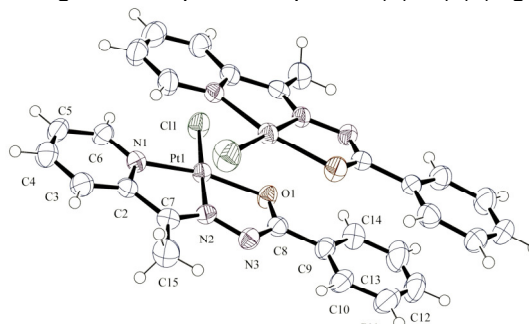


Figura 2. Desenho ORTEP do complexo (3).

A viabilidade celular das linhagens U87 e T98 foi avaliada frente aos compostos sintetizados. As aroilhidrazonas H₂AcPh e H₂BzPh foram citotóxicas para os gliomas avaliados. Observou-se que a coordenação à platina(II) não potencializa significativamente a atividade antitumoral na concentração de 1 μM. As alterações morfológicas provocadas pelos compostos sugerem que as aroilhidrazonas atuam através da indução da apoptose.

Conclusões

De maneira geral, a coordenação à platina(II) não melhorou a atividade citotóxica dos ligantes livres. Estudos mais aprofundados devem ser realizados para elucidar o mecanismo de ação dos compostos.

Agradecimentos

CNPq, CAPES, CDTN/CNEN, Fapemig, INCT-MM.

¹ Rollas, S., Küçüküzgel, G., *Molecules*, 2007, 12, 1910.