

Síntese e avaliação da atividade antitumoral de complexos de platina

Rachel L. M. Freire¹(PG)^{*}, Patrícia R. Brito³(IC), Elaine Maria de Souza Fagundes²(PQ), Renata B. de Oliveira¹(PQ), Ricardo J. Alves¹(PQ)

racluzia@yahoo.com.br

¹Depto. de Produtos Farmacêuticos, Faculdade de Farmácia da UFMG. Av. Antônio Carlos 6627 – Campus Pampulha, CEP 31270-901 – Belo Horizonte; ²Depto. de Fisiologia, Instituto de Ciências Biológicas da UFMG; ³Universidade José do Rosário Vellano Rua Boaventura, 50 – Bairro Universitário CEP: 31270-020

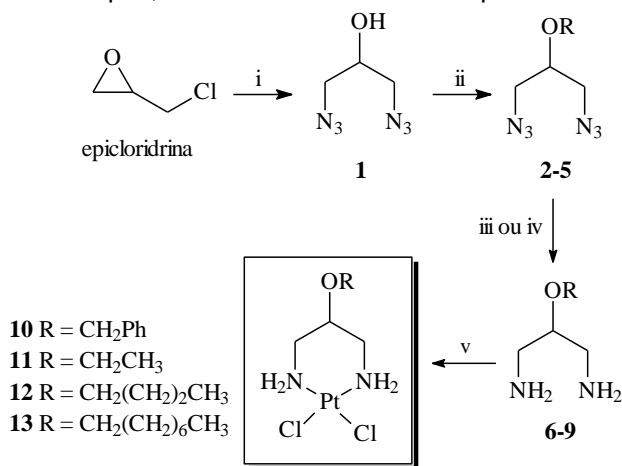
Palavras Chave: complexos de platina, síntese orgânica, antitumoral

Introdução

Complexos de platina tais como a cisplatina e carboplatina, têm sido utilizados como agentes quimioterápicos no tratamento de vários tipos de câncer. Apesar de sua importância terapêutica, ainda existem algumas limitações quanto ao uso desses fármacos, como toxicidade, efeitos gastrintestinais e existência de células resistentes¹. Visando obter novos compostos ativos, foi proposta a síntese de complexos análogos à cisplatina.

Resultados e Discussão

Os complexos de platina **10-13** foram sintetizados em 4 etapas, conforme mostrado no Esquema 1.



Esquema 1: i = NaN₃, ACN/H₂O (74%); ii = RX, NaOH 50%, éter; n-Bu₄N⁺Br⁻ (35-63%); iii = Ph₃P, THF (80%) ou iv = H₂ (90%), Pd/C; v = K₂PtCl₄, H₂O. RX = BnBr, EtOMs, n-BuBr ou CH₃(CH₂)₇Br.

O derivado diazido **1** foi sintetizado a partir da epicloridrina, utilizando NaN₃ como nucleófilo. Em seguida, os diazido-éteres **2 a 5** foram sintetizados por catálise de transferência de fase, variando-se a estrutura de RX. Os derivados diazido foram, então, reduzidos por hidrogenação catalítica, exceto o derivado benzilado (R = CH₂Ph) que foi reduzido utilizando trifenilfosfina em THF, para evitar a

desproteção do grupo benzila. Os complexos de platina foram obtidos reação entre os derivados diamino **6 a 9** e K₂PtCl₄ em água.

A atividade citotóxica dos complexos de platina **10 a 13** foi avaliada *in vitro*, utilizando-se 2 linhagens de células tumorais humanas: JURKAT (linfoma) e HCT-116 (tumor de cólon) (**Tabela**).

Tabela – Resultados da avaliação da atividade citotóxica dos complexos de platina **10 a 13**.

Complexos de platina*	% de proliferação	
	JURKAT	HCT116
10	83,0 ± 31,3	99,0
11	82,0 ± 22,8	84,6
12	62,8 ± 15,7	85,1 ± 4,5
13	26,9 ± 15,2	32,6 ± 3,3
Controle de células	100,3	105,8 ± 8,5
Cisplatina	41,3 ± 13,4	74,2 ± 3,0

*Compostos foram testados na concentração de 50 μM. Cisplatina, na concentração de 50 μM foi utilizada como controle positivo.

Com base nos resultados apresentados na **Tabela**, o complexo de platina **13** apresenta um grande potencial, sendo mais ativo do que a cisplatina. Foi realizado o ensaio de CI₅₀ para o complexo **13** para estas duas linhagens e os resultados foram de 51,15 μM para JURKAT e 27,31 μM para HCT116, sendo os resultados referentes à cisplatina respectivamente: 11,67 μM e 12,62 μM.

Conclusões

Complexos de platina foram sintetizados com bons rendimentos, utilizando-se uma rota de síntese rápida e materiais de partida de baixo custo. Dentre os complexos sintetizados, o complexo **13** apresentou resultados promissores e estudos adicionais *in vivo* estão em andamento.

Agradecimentos

CAPES, FAPEMIG, CNPq.

¹Fontes, A. P. S.; Almeida, S. G. *Quím Nova* 1997, 20(4), 398.