

Síntese, caracterização e avaliação da citotoxicidade de complexos de Paládio(II) contendo o ligante 2,2'-bis(4,5-dimetilimidazol)

Silmar J. S. Franchi¹ (PG)*, Adelino V. Godoy Netto¹ (PQ), Rodrigo A. de Souza¹ (PG), Antonio E. Mauro¹ (PQ), Livia C. A. Ribeiro² (PG), Iracilda Z. Carlos² (PQ).

* silmar_franchi@yahoo.com.br

¹ UNESP, Instituto de Química de Araraquara – R. Prof. Francisco Degni 55, Quitandinha, 14081-400, Araraquara-SP.

² UNESP, Faculdade de Ciências Farmacêuticas - 14081-902, Araraquara-SP

Palavras Chave: complexos de Pd(II), imidazóis, L929.

Introdução

Complexos imidazólicos e biimidazólicos têm apresentado relativo sucesso como agentes anticancerígenos. Nesse contexto, pode-se citar NAMI-A, KP1019 entre outros^{1,2}, visto que o NAMI-A, atualmente, é o único composto não baseado em Pt(II) que está sendo testado *in vivo*³.

Dessa forma, descrevemos a síntese, caracterização e avaliação da citotoxicidade *in vitro* dos complexos [Pd(metu)₂LH₂](Cl₂)·4,5H₂O (**1**) e [Pd(ftu)₂LH₂](Cl₂)·5H₂O (**2**), sendo LH₂= 2,2'-bis(4,5-dimetilimidazol), metu= *N*-metiltiouréia e ftu= *N*-feniltiouréia.

Resultados e Discussão

[Pd(metu)₂LH₂](Cl₂)·4,5H₂O (**1**): adição de 1 mol de metu a uma suspensão de 1 mol de [PdCl₂(LH₂)] em MeOH, à temperatura ambiente, por 3h, formando um composto laranja escuro. Rendimento: 84%. Obtido para **1**: C, 26,3; H, 5,0; N, 18,2%; calculado para [Pd(metu)₂LH₂](Cl₂)·4,5H₂O: C, 26,7; H, 5,6; N, 17,8%. IV: 3279-3163 cm⁻¹ (νNH, νNH₂), 2978-2671 cm⁻¹ (νCH), 1393 cm⁻¹ (δNH₂, νNCN, νCS), 767 cm⁻¹ (νCS) e 484 cm⁻¹ (γNH). RMN-¹H em D₂O: δ= 2,19 ppm (-CH₃) referente ao ligante LH₂, δ= 2,78 ppm (-CH₃) referente ao ligante metu.

[Pd(ftu)₂LH₂](Cl₂)·5H₂O (**2**): preparado similarmente a (**1**), formando um composto marrom escuro. Rendimento: 75%. Obtido para **2**: C, 37,8; H, 5,3; N, 14,7%; calculado para [Pd(ftu)₂LH₂](Cl₂)·5H₂O: C, 37,6; H, 4,5; N, 14,2%. IV: 3399-3150 cm⁻¹ (νNH, νNH₂), 1361 cm⁻¹ (δNH₂, νNCN, νCS), 794 cm⁻¹ (νCS), 693 cm⁻¹ (γCH) e 498 cm⁻¹ (γNH). RMN-¹H em DMSO-*d*₆: δ= 7,35 ppm, 7,25 ppm e 7,15 ppm (NH) e δ= 2,20 ppm (-CH₃) referentes ao ligante LH₂, δ= 7,40 ppm (H_{orto}), 7,28 ppm (H_{meta}) e 7,18 ppm (H_{para}), referentes ao ligante ftu.

A análise elementar (C, H e N) dos compostos **1** e **2** foi realizada na Central Analítica do Instituto de Química da USP-SP.

Ensaio de citotoxicidade frente a fibroblastos murinos L929 foram realizados no Laboratório de Imunologia Clínica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas (FCF-UNESP). Obtiveram-se os índices de citotoxicidade 50% (IC₅₀) segundo

protocolos descritos na literatura⁴. Os dados seguem na **tabela 1**.

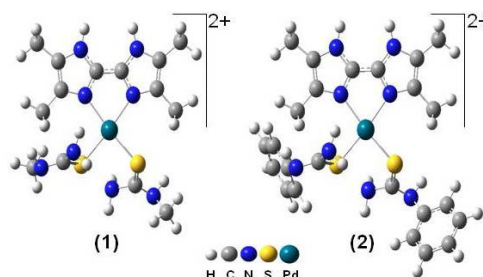


Figura 1. Proposta estrutural para **1** e **2**.

Tabela 1. IC₅₀ dos compostos frente linhagens L929.

Composto	IC ₅₀ (μg mL ⁻¹)
[Pd(metu) ₂ (LH ₂)]Cl ₂ ·4,5H ₂ O (1)	87,72 ± 4,20
[Pd(ftu) ₂ (LH ₂)]Cl ₂ ·5H ₂ O (2)	57,46 ± 8,39
Cisplatina ⁵	15

Os valores de IC₅₀ obtidos para **1** e **2** mostraram-se inferiores ao da cisplatina, indicando que os compostos **1** e **2** são menos citotóxicos que a droga padrão frente a essa linhagem celular.

Conclusões

Dois compostos inéditos foram preparados e caracterizados por microanálise, IV e RMN. Os resultados indicam monômeros com configuração *cis*, solúveis em água, contendo o ligante 2,2'-bis(4,5-dimetilimidazol), metu (**1**) e ftu (**2**). Os compostos apresentam valores de IC₅₀ quatro a seis vezes maiores que o da cisplatina, sendo menos citotóxicos que a droga padrão.

Agradecimentos

Ao CNPq e FAPESP pelo suporte financeiro.

¹ Tan, C. et al., *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 1555-1563.

² Casas, J. S. et al., *Polyhedron* **2003**, 22, 1113-1121.

³ Abu-Surrah, A. S.; Kettunun, M., *Curr. Med. Chem.* **2006**, 13, 1337-1357.

⁴ Moro, A. C. et al., *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 4611-4615.

⁵ Kaludjerović, G. N. et al., *Int. J. Cancer* **2005**, 116, 479-486.