

Preparação, caracterização e atividade anti-*T. cruzi* de ciclopaladados contendo derivados piridínicos

Rodrigo A. de Souza ^{*1} (PG), Antonio E. Mauro ¹ (PQ), Isabel Martinez ² (PQ), João A. da Rosa ² (PQ)

* rodrigoalves@iq.unesp.br

¹ Unesp, Instituto de Química de Araraquara – Rua Prof. Francisco Degni, 55, Quitandinha – Araraquara, SP.

² Unesp, Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Rodovia Araraquara/ Jaú, Km 1 – Araraquara, SP.

Palavras Chave: ciclopaladados, piridinas, Chagas.

Introdução

A doença de Chagas é uma das principais causas de mortalidade cardiovascular na América Latina [1]. Endêmica em 18 países, com 10 milhões de infectados e pelo menos 25 milhões em risco de contrai-la, ela é considerada uma das mais sérias infecções causadas por parasitas [1].

No tratamento, fármacos como o benzonidazol são efetivos na fase aguda da doença, contudo, possuem pouca ou nenhuma atividade na fase crônica; além disso, apresentam toxicidade elevada [2]. Assim, é imperativa a busca por novas drogas mais eficazes, o que nos motivou a empregar, para esse fim, compostos organometálicos de paládio(II).

Resultados e Discussão

Compostos do tipo $[Pd(dmba)Cl(4-Xpy)]$ {X= CN (**2**), NH₂ (**3**) e COOH (**4**); dmba= *N,N*-dimetilbenzilamina; py= piridina} foram obtidos pela reação entre $[Pd(dmba)(\mu-Cl)]_2$ (**1**) e 4-Xpy, na razão 1:2. Análise elementar. %Obtida(%calculada). **1**, C: 39,4(39,1), H: 4,2(4,3), N: 5,0(5,1); **2**, C: 47,3(47,4), H: 4,4(4,2), N: 11,2(11,1); **3**, C: 45,4(45,4), H: 4,9(4,9), N: 11,3(11,4); **4**, C: 45,0(45,1), H: 4,4(4,3), N: 7,2(7,0). Pela espectroscopia no IV, infere-se a coordenação destes ligantes ao Pd pelo *N*-piridínico, devido ao deslocamento para frequências mais elevadas, em relação aos ligantes livres, do modo ϕ (respiração do anel). Em **2**, $\phi = 1053\text{ cm}^{-1}$ ($\Delta = 63\text{ cm}^{-1}$); **3**, $\phi = 1065\text{ cm}^{-1}$ ($\Delta = 74\text{ cm}^{-1}$) e em **4**, $\phi = 1045\text{ cm}^{-1}$ ($\Delta = 17\text{ cm}^{-1}$). A espectroscopia de RMN de ¹H e de ¹³C{¹H}, em solução, foi essencial para a proposição estrutural dos compostos, figura 1.

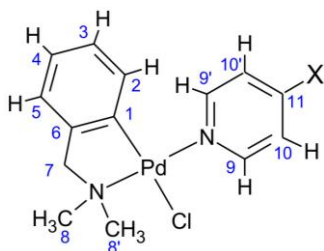


Figura 1. Representação estrutural dos compostos {X= –CN (**2**), –NH₂ (**3**) e –COOH (**4**)} e numeração para atribuição dos sinais de RMN.

Particularmente, o experimento de NOESY 1D indicou a estereoquímica dos ciclopaladados obtidos, a partir das interações espaciais entre os H² e H⁹.

Testes com culturas de *Trypanosoma cruzi* na forma epimastigotas (cepa Y) foram conduzidos seguindo o protocolo presente na literatura [3]. Esses resultados são apresentados na tabela 1.

Tabela 1. Índice de citotoxicidade (IC₅₀) dos compostos frente à cepa Y de *T. cruzi*.

COMPOSTO	IC ₅₀ (μg mL ⁻¹)
[Pd(dmba)(μ-Cl)] ₂ (1)	3,90
[Pd(dmba)Cl(4-CNpy)] (2)	7,20
[Pd(dmba)Cl(4-NH ₂ py)] (3)	3,06
[Pd(dmba)Cl(4-COOHpy)] (4)	5,74
Benzonidazol	† 2,00

†Extraído da referência 2.

Ligantes livres não foram ativos.

Todos os compostos apresentaram boa atividade frente à cepa Y. Em comparação com o IC₅₀ do benzonidazol, os compostos possuem valores até 3,6 vezes maiores que o da droga padrão. O composto **3** – IC₅₀ 1,5 vezes maior que o benzonidazol – é o que possui melhor atividade.

Conclusões

Ciclopaladados contendo derivados piridínicos foram preparados e caracterizados por análise elementar, IV e RMN de ¹H e de ¹³C{¹H} em solução. Todos possuem boa ação anti-*T. cruzi*, sendo 1,5 a 3,6 vezes menos agressivos que o benzonidazol.

Pretende-se avaliar a toxicidade destes compostos, especialmente o **3** (mais ativo), frente macrófagos, para então verificar a viabilidade de outros testes.

Agradecimentos

Ao CNPq.

¹ Chagas disease (American trypanosomiasis). Acesso em 10 jan. 2012. <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs340/en/index.html>>.

² Tonin, L. T. D.; et al. *Biomed.Pharmacother.* **2010**, *64*, 386.

³ Muelas-Serrano, S.; Nogal-Ruiz, J. J.; Gómez-Barrio, A. *Parasitol. Res.* **2000**, *86*, 999.