

Salette Linhares Queiroz

Departamento de Química Geral e Inorgânica - UNESP - CP 355 - 14800-900 Araraquara - SP

Alzir Azevedo Batista*

Departamento de Química - Universidade Federal de São Carlos - CP 676 - 13565-905 - São Carlos - SP

Recebido em 29/9/95; aceito em 4/1/96

PHOSPHINE COMPLEXES AND THEIR APPLICATIONS IN MEDICINE. Phosphines are well known to chemists. The ligands themselves are widely used in organic synthesis (e.g. the Wittig reaction) and transition metal phosphine complexes have been studied extensively primarily for their applications as hydrogenation catalysts (e.g. Wilkinson's catalyst). In this article attention is focused on the biological properties of phosphines and metal phosphine complexes since the triethylphosphine Au(I) complex, auranofin, has been used as antiarthritic drug for clinical use. This fact has provided a stimulus for exploration of the biological chemistry of phosphines and their metal complexes. Metal phosphine complexes also offer potential as heart-imaging agents and anticancer drugs.

Keywords: phosphines; complexes; biological properties.

INTRODUÇÃO

Os complexos fosfínicos de metais de transição têm despertado grande interesse nos últimos trinta anos devido, principalmente, ao fato de que muitos deles funcionam como eficientes e seletivos catalisadores homogêneos em processos, tais como: hidrogenação, hidroformilação e polimerização de substratos orgânicos. Por esta razão a química das fosfinas e de seus respectivos complexos de metais de transição tem sido intensivamente estudada, sendo expressivo o número de compostos envolvendo-as como ligante¹⁻⁵.

Apesar de algumas fosfinas e mesmo alguns de seus complexos com metais de transição funcionarem como agentes antitumorais, no campo biológico esta classe de compostos não encontrou ainda o mesmo grau de receptividade que a tenha feito merecer um estudo mais amplo de suas aplicações nesta área, quando comparado com aquele desenvolvido com objetivo catalítico⁶. Isto se deve, provavelmente, ao fato de que as propriedades dos compostos inorgânicos em meio biológico são muito diversas, o que torna difícil seu controle ou mesmo seu monitoramento quando ingeridos; além da toxicidade de algumas fosfinas. É verdade que a quimioterapia usa a toxicidade a serviço do homem, inclusive podendo exigir até mesmo ação drástica, irreversível, que é a própria morte das células malignas. Entretanto, este processo deve ser o mais seletivo possível, o que não é propriamente o caso de algumas fosfinas, as quais são letais para as células, indistintamente⁷. Aliás, seguramente a forma de atuação de um determinado agente no organismo é que distingue o quimioterápico do farmacológico, pois enquanto o primeiro é radical em sua ação, o segundo age de forma mais amena, modificando a resposta biológica do organismo hospedeiro ou alterando a sua reversibilidade bioquímica, sem, contudo, necessariamente, matar as células⁸.

Neste artigo objetiva-se a divulgação do papel de compostos fosfínicos na medicina, uma vez que grande impulso recebeu o estudo da aplicação dos mesmos na quimioterapia, principalmente a partir da descoberta da atividade antiartrítica exibida pelo complexo Auranofina, [(2,3,4,6,-tetra-O-acetil-1-tio-β-D-glucopiranosato)(trietilfosfina)ouro(I)] (nome comercial, "Ridaura"), aprovado para uso clínico em 1985⁷, que se encontra ilustrado na figura 1. Alguns complexos fosfínicos apresentam-

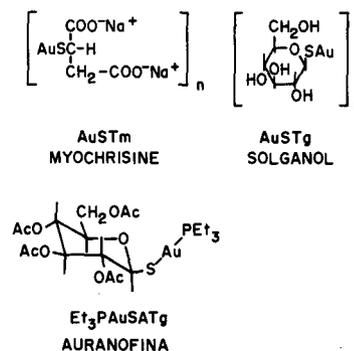


Figura 1. Estruturas do Myochrisine, Solganol e Auranofina.

-se, também, como potenciais radiofármacos, de grande interesse na medicina nuclear⁹. Por estas razões os estudos de complexos fosfínicos objetivando suas aplicações quimioterápicas têm crescido notadamente nas duas últimas décadas e mostram-se bastante promissores.

PROPRIEDADES GERAIS DAS FOSFINAS

As fosfinas do tipo PR_3 e as bifosfinas $\text{R}_2\text{P}(\text{CH}_2)_n\text{PR}_2$ e $\text{R}_2\text{PCH}=\text{CHPR}_2$ onde R = alquila ou arila e n = 2,3, figura 2, são possuidoras de algumas características que tornam a sua química ímpar. Algumas destas características são:

- (a) são extremamente versáteis na sua capacidade de estabilizar metais em diversos estados formais de oxidação. Assim, é sabido que fosfinas, notadamente a trifenilfosfina, estabiliza complexos onde os centros metálicos encontram-se tanto em altos, quanto em baixos estados formais de oxidação. Esta habilidade é de primordial importância uma vez que, em alguns ciclos catalíticos, o metal envolvido tem o seu estado formal de oxidação alterado diversas vezes durante o processo. Em reações de hidrogenação catalisadas por $\text{HRuCl}(\text{PPh}_3)_3$, por exemplo, o mecanismo proposto envolve o rutênio passando por um ciclo de oxidação/redução $\text{II} \rightarrow \text{IV} \rightarrow \text{II}$. Esta característica é consequência da alta força de campo ligante das fosfinas, podendo estas formarem ligações tanto σ quanto π com o centro metálico^{1-6,10}.

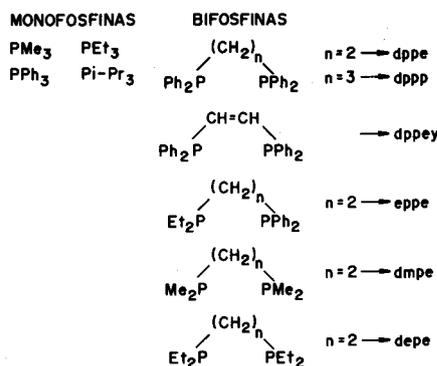


Figura 2. Estruturas de algumas mono e bifosfinas, onde, *dppe* = 1,2-bis(difenilfosfina)etano; *dppp* = 1,3-bis(difenilfosfina)propano; *dppey* = *cis*-1,2-bis(difenilfosfina)etileno; *eppe* = 1-(dietilfosfina)-2-(difenilfosfina)etano; *dmpe* = 1,2-bis(dimetilfosfina)etano; *depe* = 1,2-bis(dietilfosfina)etano.

- (b) possuem efeito *trans* razoavelmente acentuado, que aliado a efeitos estéricos, usualmente leva à formação de complexos facilmente dissociáveis, capazes de gerar um sítio vago de coordenação, condição esta indispensável em catalisadores homogêneos e também de interesse na citotoxicidade de complexos fosfínicos, como será discutido adiante^{1-6,10}.
- (c) mudanças nos substituintes R, alteram a habilidade da fosfina em influenciar a atividade, seletividade e estabilidade de sistemas catalíticos, uma vez que a extensão tanto da ligação σ quanto π depende da natureza de R. Assim, para PH_3 e PR_3 ; R = alquila, suas habilidades π receptoras são muito baixas, tornando-se mais acentuadas se R for grupo mais eletronegativo. Desta forma o substituinte mais eletronegativo, F no PF_3 reduz substancialmente o caráter σ doador do fósforo e a transferência de elétrons $\text{P} \rightarrow \text{M}$ será menor, enquanto a transferência $\text{M}d\pi \rightarrow \text{P}d\pi$ será aumentada. Por esta razão resulta que PF_3 e CO são comparáveis em suas capacidades π receptoras. Além disto, variações em R podem também influenciar nas propriedades de um complexo metálico, tornando-o, por exemplo, mais ou menos solúvel no meio desejado, o que é importante quando se tem em vista processos catalíticos ou biológicos^{1-6,10}.

O entendimento das propriedades exibidas pelas fosfinas, quando livres ou coordenadas ao metal, é relevante do ponto de vista catalítico e da química medicinal, pois pode conduzir a tentativas de modelagens racionais, tanto de um catalisador, quanto de uma droga envolvendo estas espécies. Esta racionalidade está estreitamente relacionada com a perfeita compreensão de algumas das características impostas pelas fosfinas aos seus respectivos complexos metálicos^{6,11}. Assim, é sabido que no mecanismo de ação do catalisador de Wilkinson, $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$, o tipo de fosfina presente no complexo influencia na velocidade de hidrogenação de alcenos (o complexo contendo PPh_3 atua mais rapidamente que o seu análogo contendo $\text{P}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$), mostrando que também a reatividade de complexos metálicos pode ser alterada a partir da modificação de um grupo R no ligante coordenado ao metal⁷. Ademais, as fosfinas com um dado substituinte R quando coordenadas ao metal podem conferir a um certo catalisador solubilidade desejada, geralmente maior, em solventes orgânicos¹⁰. Por outro lado, no caso da droga Auranofina, que se discute adiante, a presença do ligante PEt_3 na sua estrutura confere a esta a capacidade de ser absorvida quando administrada por via oral, justamente por ser apenas ligeiramente solúvel em água¹². Por estas razões, entre outras, o planejamento de drogas e de catalisadores contendo fosfinas em suas estruturas encontra, no conhecimento das propriedades destas moléculas, um dos mais necessários suportes para o seu sucesso.

ATIVIDADE ANTIARTRÍTICA DE COMPLEXOS FOSFÍNICOS DE Au(I)

A crisoterapia (chrysos = ouro, em grego), o tratamento da artrite reumatóide empregando compostos de ouro, é uma forma antiga de terapia para esta doença. Desde 1890, quando Koch¹³ descreveu a inibição *in vitro* do bacilo da tuberculose por cianetos de ouro, até o início deste século, complexos contendo este metal foram usados para o tratamento da tuberculose pulmonar. Seu leque de aplicações foi estendido ao tratamento da artrite reumatóide em 1929, quando Forestier¹⁴ observou, serem os mesmos mais eficazes na terapia desta doença, do que na da tuberculose. Desde então a eficácia de complexos de ouro, principalmente tiolatos, no tratamento da artrite reumatóide vem sendo comprovada. Atualmente as drogas desta classe de compostos mais comumente usadas são o Myochrisine e o Solganol, figura 1, que apresentam ouro em estado de oxidação +1 e cujas estruturas são poliméricas¹⁵⁻¹⁷.

Como sugerem as propriedades físicas dos seus ligantes, o Solganol (com ligante tioglucose) e o Myochrisine (com ligante tiomalato) são extremamente solúveis em água, e são ativos apenas quando injetados intramuscularmente^{18,19}. Aliada a esta desvantagem, soma-se o fato de que uma consequência da crisoterapia é o acúmulo de ouro nos rins, fígado e outros tecidos²⁰, podendo o uso prolongado do Myochrisine e do Solganol, por exemplo, originar efeitos adversos como nefrotoxicidade e proteinúria^{21,22}.

Diante de tais constatações, alguns pesquisadores, entre eles Sutton e colaboradores¹², passaram a buscar uma droga alternativa para o tratamento da artrite reumatóide que apresentasse atividade pela via oral. Desta forma, além de se reduzir o desconforto dos pacientes e facilitar a administração da droga, esperava-se que desta maneira os níveis de ouro no sangue fossem mantidos por uma dose diária baixa, prevenindo-se o acúmulo do metal nos tecidos. Como resultado deste trabalho, iniciado em meados de 1960 nos laboratórios Smith Klein & French (SKF), chegou-se a uma segunda geração de agentes crisoterapêuticos com a introdução do complexo Auranofina, figura 1, que, em contraste com os seus antecessores, é um complexo monomérico com ligantes trietilfosfina e 2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-tioglucose^{12,23}.

O ligante fosfínico no Auranofina diferencia-o substancialmente do Myochrisine e do Solganol e altera suas propriedades físico-químicas e farmacológicas, tornando-o oralmente administrável e aumentando sua solubilidade lipídica²⁴. Ademais, a presença do ligante PEt_3 também possibilita o estudo das reações químicas deste complexo em sistemas biológicos por espectroscopia de RMN ³¹P, o que é vantajoso uma vez que esta é uma técnica usual em muitos laboratórios^{25,26}.

Os estudos das drogas crisoterapêuticas de primeira geração eram dificultados devido à impossibilidade do uso de técnicas clássicas como ressonância magnética nuclear e ressonância paramagnética eletrônica, já que o único isótopo estável, ¹⁹⁷Au (I = 3/2; 100% de abundância) não produz espectros de ressonância magnética nuclear utilizáveis e os principais estados de oxidação em solução do metal, Au(I) e Au(III), têm configuração eletrônica d^{10} e d^8 , respectivamente, e não são ativos na ressonância paramagnética eletrônica. Também a técnica de espectroscopia de absorção na região do ultravioleta/visível não se mostra de grande utilidade na investigação destes compostos, uma vez que complexos de ouro apresentam poucas bandas distintas nesta região e, especialmente em complexos coordenados a proteínas, as bandas de absorção destas encobrem as bandas dos complexos²⁷.

Os resultados de testes com o Auranofina levaram à aprovação desta droga para uso clínico nos Estados Unidos, em maio de 1985, e mostraram ser este novo composto similar em eficácia àqueles injetáveis. Verificou-se no entanto que, vantajosamente, a absorção oral do Auranofina é de cerca de

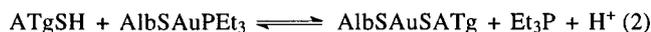
25%, enquanto a do Myochrisine é inferior a 1% e a retenção de uma dose após seis meses é menor que 1% para o Auranofina e entre 25 e 42% para o Myochrisine. Além disso, não se verifica acúmulo apreciável de ouro na pele ou olhos após o uso prolongado de Auranofina^{6,20}.

Os agentes crioterapêuticos, aqui mencionados, estão entre as poucas drogas antireumatóides que aliviam os sintomas e impedem o curso progressivo da doença. Porém, devido ao fato dos mesmos apresentarem um certo grau de toxicidade e serem efetivos apenas em torno de 50% dos pacientes²⁸, ainda persiste a necessidade de uma terapia mais específica e eficaz baseada em complexos de ouro. Consequentemente, o estudo do(s) mecanismo(s) de ação dos mesmos, não esclarecido(s) até o momento, é de grande interesse²⁹⁻³². Por esta razão, progressos na quimioterapia ou farmacologia molecular das drogas de ouro vem sendo buscados por vários grupos de pesquisas, tendo sido alcançados, na maioria das vezes, a partir do entendimento das suas propriedades químicas e da bioquímica de suas reações com várias proteínas^{33,34}. Estudos demonstraram que, *in vivo*, o Au na corrente sanguínea é transportado pela soro albumina, sendo a cisteína-34 da albumina o principal sítio de ligação do ouro^{35,36}. Considerando estes estudos prévios, trabalhos desenvolvidos durante a década passada, notadamente por Sadler, Elder, Frank Shaw III e colaboradores^{24,27,37-43}, tentaram esclarecer o metabolismo das drogas crioterapêuticas, na esperança de que os conhecimentos daí provenientes pudessem conduzir a avanços nas investigações do(s) mecanismo(s) de ação da crioterapia e na modelagem de drogas de terceira geração.

O metabolismo de complexos metálicos não é semelhante à modificação enzimática, degradação e excreção de drogas orgânicas. Estes complexos podem trocar alguns, ou todos, seus ligantes em contato com fluidos biológicos, podendo também ocorrer reações redox no centro metálico. Drogas antiartríticas baseadas em ouro apresentam-se como um desafio especial, uma vez que ouro(I) forma complexos extremamente lábeis, propiciando reações de troca de ligantes, podendo estes e o íon metálico apresentarem destinos metabólicos diferentes^{38,44}. De fato, no metabolismo do Auranofina, verifica-se, a perda dos ligantes trietilfosfina e tioglicose, via reações de troca de ligantes³³. O Auranofina (Et₃PAuSATg) reage rapidamente com a albumina (AlbSH) para formar o complexo AlbSAuPEt₃, com o ouro ligando-se à cisteína-34 (eq. (1)):



Após a liberação da ATgSH verifica-se o deslocamento da fosfina pela acetiltioglicose e a oxidação da mesma, conforme ilustram as equações (2) e (3), respectivamente.



A formação do complexo AlbSAuPEt₃ e da fosfina oxidada foi sugerida observando-se a presença de singletos a δ 61,7 e δ 38,8 (deslocamentos químicos em relação ao OP(OCH₃)₃) no espectro de RMN ³¹P, atribuídos à fosfina oxidada e ao complexo, respectivamente. Assim, no ciclo metabólico do Auranofina, o ligante fosfínico possibilita a absorção oral da droga e é posteriormente oxidado e excretado como Et₃PO, um metabolito não tóxico e solúvel em água^{24,39}.

Com o auxílio de técnicas menos usuais como EXAFS/XANES e Mössbauer, um esquema metabólico para as drogas injetáveis havia sido anteriormente sugerido e, semelhantemente ao esquema proposto para o Auranofina, indicava a ocorrência de reação de troca de ligantes²⁷. O Myochrisine (AuSTm) ou o Solganol (AuSTg) reagem com a albumina para formar os complexos correspondentes AlbSAuSTm e AlbSAuSTg, com o ouro ligando-se à cisteína-34. A equação (4) ilustra esta reação para a droga Myochrisine.



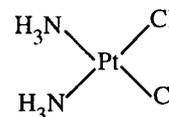
Assim, a ocorrência de troca de ligantes a partir das drogas Myochrisine, Solganol e Auranofina sugere que os metabolitos circulantes no organismo, após a ingestão das mesmas, serão os mesmos tanto para as drogas injetáveis quanto para a droga de absorção via oral^{27,33,43}.

Apesar das várias investigações realizadas na década passada objetivando o esclarecimento do metabolismo das drogas antiartríticas, informações adicionais a este respeito são ainda buscadas. Estudos recentes sobre reações da albumina com complexos de ouro, análogos ao Auranofina, porém contendo triisopropilfosfina (i-Pr₃PAuX, X = Cl, SATg), que apresenta maior ângulo de cone e é também mais básica que a PEt₃, foram divulgados⁴⁴. Os resultados deste estudo são promissores uma vez que modificações das propriedades estéricas e eletrônicas dos ligantes (acidez/basicidade, habilidade de ligação π), alteram as características dos complexos e modificam suas reatividades, sendo uma estratégia efetiva para o entendimento dos fatores que controlam reações químicas específicas⁴⁰.

A divulgação de um número considerável de trabalhos realizados nos últimos vinte anos⁴⁵⁻⁵⁵, demasiadamente diversos e numerosos para serem aqui abordados em sua totalidade, buscando caminhos que conduzam ao esclarecimento do mecanismo de ação das drogas antiartríticas, deixam claro a sua importância no aspecto prático e teórico e abrem novos caminhos para o uso das mesmas em outras aplicações na medicina; como é o caso do complexo fosfínico Auranofina, que se mostrou ativo como agente antitumoral⁵⁶.

CITOTOXICIDADE *IN VITRO* E ATIVIDADE ANTITUMORAL *IN VIVO* DE COMPLEXOS FOSFÍNICOS DE METAIS DE TRANSIÇÃO

O sucesso da cisplatina, *cis*-[PtCl₂(NH₃)₂] (A), no tratamento do câncer testicular e ovariano⁸, somado às evidências das atividades antitumorais de vários complexos metálicos⁵⁷, impulsionaram as pesquisas sobre o emprego de compostos de metais de transição como agentes terapêuticos no tratamento clínico de doenças neoplásicas.



(A)

Seguindo esta tendência e considerando-se a observação, de Lorber e colaboradores, que concentrações micromoleculares do Auranofina eram capazes de destruir células cancerosas em culturas⁵⁸ e aumentar o tempo de sobrevivência de ratos com leucemia ip P388⁵⁶, iniciaram-se, na década passada, investigações sobre a citotoxicidade e atividade antitumoral de complexos fosfínicos de metais de transição.

A motivação resultante destas primeiras observações relacionadas ao Auranofina teve, no entanto, um curto período de duração, pois estudos posteriores mostraram que apesar de ser o mesmo citotóxico para diferentes células cancerosas em culturas, era ativo *in vivo* apenas contra um único modelo de tumor, leucemia ip P338, e somente quando administrado intraperitonealmente⁵⁹. No entanto, na tentativa de melhor explorar estas propriedades promissoras dos compostos fosfínicos de ouro, Mirabelli e colaboradores⁶⁰ desenvolveram estudos buscando definir relações estrutura-atividade para os mesmos. Os resultados provenientes indicaram que mudanças dos tipos de ligantes coordenados ao átomo de ouro eram capazes de promover alterações profundas na citotoxicidade (potência citotóxica *in vitro*) e na atividade antitumoral de

vários compostos, como se pode observar na tabela 1. A remoção do grupamento trietilfosfina, PEt_3 , no complexo Auranofina (1), por exemplo, reduziu o potencial citotóxico do complexo resultante (2) em aproximadamente 150 vezes, deixando claro que a alta citotoxicidade, *in vitro*, e atividade antitumoral, *in vivo*, do Auranofina são devidas principalmente à presença do ligante fosfínico na sua estrutura.

Verificou-se também que, de uma maneira geral, complexos de ouro contendo fosfinas são mais potentes *in vitro* que os seus similares com substituintes não fosfínicos. A lipofilicidade introduzida nos complexos de ouro, através da coordenação de uma alquil ou fenilfosfina, parece ser responsável por esta maior citotoxicidade dos complexos fosfínicos na medida em que confere aos mesmos a propriedade necessária para a penetração na membrana celular, que é de natureza lipoprotéica. Dados de RMN ^{31}P e ^1H , por exemplo, mostraram que o Auranofina, quando adicionado ao plasma sanguíneo, penetra prontamente nas células vermelhas^{61,42}, enquanto o ourotiomalato (7), que não apresenta potência citotóxica, apenas "cobre" a superfície dos eritrócitos. Assim, Et_3PAuCl (3), Me_3PAuCl (4), Ph_3PAuCl (5) e Auranofina (1) são significativamente mais lipofílicos que ouro tioglucose (6) e ourotiomalato (7) e também apresentam maior citotoxicidade, conforme ilustra a tabela 1.

A citotoxicidade, *in vitro*, e atividade antitumoral, *in vivo*, de compostos com a mesma estrutura básica do Auranofina (1), porém com ligantes PR_3 distintos (8-16), foram também investigadas, tabela 1, e verificou-se que todos apresentavam citotoxicidade *in vitro*; porém, mudanças no substituinte PR_3 conduziam a uma maior ou menor atividade antitumoral *in vivo*. De fato, conforme ilustra a tabela 1, pode-se verificar que alguns complexos mostram-se ativos contra o modelo de tumor ip P388 (8-12), enquanto outros apresentam uma atividade apenas marginal (30-50% ILS) contra o mesmo tipo de tumor

(13-16). Considerando-se a relação estrutura-atividade (aumento na lipofilicidade : aumento na potência citotóxica), estas diferentes atividades observadas a partir da alteração do substituinte fosfínico podem ser indicativas de distintas capacidades de associação celular de cada complexo⁶.

O fato do Auranofina apresentar tão baixa potencialidade *in vivo* sendo ativa apenas contra um tipo de tumor, conforme mencionado anteriormente, foi também motivo de estudo para Mirabelli e colaboradores⁵⁹, que verificaram ser a citotoxicidade da droga reduzida, *in vitro*, em aproximadamente dez vezes a partir de um aumento na concentração de soro proteínas no meio de cultura. Este resultado foi atribuído à rápida ligação do ouro derivado do Auranofina a soro proteínas. Processo análogo ocorre provavelmente *in vivo*, quando a atividade do complexo é perdida devido à formação de ligações do ouro com soro proteínas presentes no meio biológico, através de reações de troca de ligantes via um mecanismo associativo com estado de transição de três membros, conforme ilustra a figura 3⁷.

A pronta ocorrência destas reações com tióis provavelmente desempenha um importante papel na atividade antiartrítica de muitos compostos de ouro(I), mas, aparentemente, provoca uma redução do potencial citotóxico deste mesmo tipo de complexos, pois impede que alcancem os sítios críticos das células cancerosas. A atividade anticancerígena de complexos fosfínicos

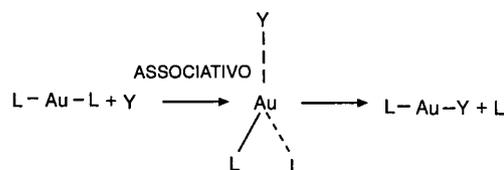


Figura 3. Cinética associativa do Auranofina no plasma sanguíneo, onde Y = moléculas reativas com Au(I), tais como tióis⁷.

Tabela 1. Avaliação biológica de complexos de ouro⁶⁰.

nº	complexos ^a	B16 ^b , IC50, µM	MTD ^c , µmol/Kg	P388 ^d , ILS _{max} , %
1	$\text{Et}_3\text{PAuSGlu}(\text{Ac})_4$	1,5	18	70
2	$\text{AuSGlu}(\text{Ac})_4$	150	110	14
3	Et_3PAuCl	1	14	36
4	Me_3PAuCl	6	16	34
5	Ph_3PAuCl	12	20	36
6	AuSGlu	166	> 300	15
7	$\text{AuSCH}(\text{COOH})\text{CH}_2\text{COOH}$	60	350	24
8	$\text{Et}_2\text{-i-ProPAuSGlu}(\text{Ac})_4$	2	17	90
9	$\text{Et}_2\text{EtOPAuSGlu}(\text{Ac})_4$	1	14	70
10	$(\text{Me}_2\text{N})_3\text{PAuSGlu}(\text{Ac})_4$	2	8	60
11	$\text{Et}_2\text{HOBuPAuSGlu}(\text{Ac})_4$	8	17	58
12	$\text{Et}_2\text{PhPAuSGlu}(\text{Ac})_4$	2	13	55
13	$\text{i-Pr}_3\text{PAuSGlu}(\text{Ac})_4$	4	14	46
14	$\text{Me}_3\text{PAuSGlu}(\text{Ac})_4$	2	9	45
15	$\text{Ph}_3\text{PAuSGlu}(\text{Ac})_4$	4	7	36
16	$\text{EtPh}_2\text{PAuSGlu}(\text{Ac})_4$	4	6	32

^a Abreviações usadas: Et, etil; Me, metil; Glu, glucose; Ac, acetato; i-Pr, isopropil; Bu, butil; Ph, fenil. ^b A potência citotóxica *in vitro* foi determinada em ensaio clonogênico com células de melanoma B16. IC₅₀ é a concentração requerida para reduzir o número de colônias formadas de 50% após exposição de 2 horas ao composto; ^c Dose máxima tolerada em ratos com leucemia ip P388.

^d A atividade foi expressa como um aumento na vida média (ILS) relativo aos ratos de controle. Um valor de ILS ≥ 40% representa suficiente células mortas para resultar em uma redução líquida nas células cancerosas no final da terapia.

poderia então ser ampliada reduzindo-se a reatividade de ouro(I) com relação a componentes do soro, tal como a albumina⁶.

A possibilidade de complexos bifosfínicos quelatos de ouro (I), tetracoordenados, serem detentores desta característica foi aventada devido à expectativa de que os mesmos deveriam ser mais estáveis com relação à troca de ligantes, já que precisariam reagir via um mecanismo de abertura de anel, e espécies pentacoordenadas de ouro(I) não são conhecidas¹⁰. Conseqüentemente, as tentativas de obtenção e o estudo da química destes compostos quelatos bifosfínicos de ouro(I), pouco exploradas até então, receberam um grande impulso e conduziram à síntese do complexo tetraédrico bifosfínico de ouro, $[\text{Au}(\text{dppe})_2]\text{Cl}$ a partir da adição da bifosfina dppe ao complexo binuclear $[\text{ClAu}(\text{dppe})\text{AuCl}]$ ^{25, 62}.

O $[\text{Au}(\text{dppe})_2]\text{Cl}$ apresentou atividade antitumoral *in vivo* contra vários modelos de tumores transplantáveis, incluindo leucemias P388 e L1210, sarcoma de células reticulares M5076, melanoma B16 e adenocarcinoma mamário 16/C e inibiu, *in vitro*, o crescimento em células B16 e P388⁶³ apresentando, portanto, um perfil farmacológico contrastante com relação ao Auranofina. Os fatores responsáveis por tão distintos comportamentos, bem como os prováveis mecanismos de atuação de cada um dos complexos em questão, conduziu ao desenvolvimento de muitos trabalhos de pesquisa, alguns dos quais serão comentados a seguir.

A observação, baseada em dados espectroscópicos de RMN ³¹P, que o complexo bifosfínico era estável na presença de soro proteínas, tióis ou dissulfetos tendo, portanto, sua atividade citotóxica significativamente menos afetada pela adição de soro proteínas ao meio de cultura do que o Auranofina⁶³, foi de grande relevância. Este fato, aliado a resultados prévios que indicavam o ligante dppe como citotóxico *in vitro* e ativo antitumoralmente *in vivo*⁶⁴, permitiram sugerir que a atividade farmacológica do complexo $[\text{Au}(\text{dppe})_2]\text{Cl}$ é decorrente da liberação da bifosfina dppe, a qual deve ser o próprio agente citotóxico, no alvo biológico apropriado. Assim, a baixa reatividade do $[\text{Au}(\text{dppe})_2]\text{Cl}$ frente a tióis permitiria que o Au(I) liberasse a bifosfina tóxica no alvo crítico, ou seja, no interior da célula cancerosa^{6,7}. Dentro deste contexto, o metal no complexo $[\text{Au}(\text{dppe})_2]\text{Cl}$ estaria desempenhando um papel importante, protegendo o ligante de oxidação *in vitro* e *in vivo* antes que o mesmo tivesse a oportunidade de interagir com o alvo celular crítico^{6,7}. Esta propriedade é significativa uma vez que bifosfinas oxidadas não são usualmente citotóxicas⁶⁵. Sugeriu-se, inclusive, que o fato do complexo $[\text{Au}(\text{dppe})_2]\text{Cl}$ ser mais estável em solução que o ligante dppe, o qual vagorosamente passa por um processo de oxidação, seria uma das razões do seu maior potencial citotóxico *in vitro* e *in vivo* com relação ao próprio dppe⁶³.

Outros complexos bifosfínicos bisquelatos de Au(I) tiveram também suas atividade testada em ratos com leucemia ip P388, sarcoma de células reticulares M5076 e melanoma ip 316 e sua citotoxicidade *in vitro* testada em células de melanoma B16 (Tabela 2), fazendo-se possível, desta maneira, avaliar os efeitos provocados por variações no tamanho do anel quelato (n), nos substituintes fosfínicos (R e R') e no contra íon (X)^{6,63,66-68}.

A alta atividade antitumoral (alto ILS) e potência (baixo MTD e IC₅₀) observadas para o $[\text{Au}(\text{dppe})_2]\text{Cl}$ (1) estão também presentes em todos os complexos de Au(I) contendo anéis quelatos de 5 ou 6 membros (n = 2,3 ou cis -CH=CH-) com substituintes fenilas (1-4). A mudança no contra ânion X teve pouco efeito na atividade antitumoral (1,2), o que era esperado, considerando-se ser o cátion $[\text{Au}(\text{dppe})_2]^+$ a espécie ativa.

A troca de substituintes fenilas por etilas reduziu tanto o potencial citotóxico quanto a atividade contra leucemia ip P388. O $[\text{Au}(\text{depe})_2]\text{PF}_6$ ((6) é inativo contra leucemia ip P 388 e 4 vezes menos tóxico *in vitro* para melanoma B16 que o $[\text{Au}(\text{dppe})_2]\text{Cl}$. Uma tendência similar é observada para os próprios ligantes^{65,69}. Em contraste com o dppe,

$\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_2\text{PPh}_2$, o depe, $\text{Et}_2\text{P}(\text{CH}_2)_2\text{PEt}_2$, não exibe atividade antitumoral e é relativamente pouco tóxico com relação a ratos^{65,69}. Isto pode ser relacionado com a facilidade com que o depe oxida-se em meio aquoso em comparação com bifosfina fenil substituída⁷⁰. Embora a coordenação ao Au(I) proteja o ligante fosfínico da oxidação, $[\text{Au}^I(\text{depe})_2]^+$ tem uma menor estabilidade termodinâmica que $[\text{Au}^I(\text{dppe})_2]^+$ e decompõe-se prontamente em presença de íons Cl^- , levando à formação do complexo $\text{Au}_2(\text{depe})_2\text{Cl}_2$ e da bifosfina oxidada^{62,71}.

O complexo misto com substituintes fenila e etila, $[\text{Au}(\text{eppe})_2]\text{Cl}$ (5), é ligeiramente menos ativo contra leucemia ip P388 que aqueles contendo apenas substituintes fenilas (1-4) em doses comparáveis. Sabendo-se que o $[\text{Au}(\text{eppe})_2]\text{Cl}$ (5) reage vagorosamente com componentes do soro bovino e com a albumina, enquanto o $[\text{Au}(\text{dppe})_2]\text{Cl}$, que possui apenas substituintes fenila, tem baixa reatividade com relação a ligações dissulfetos em sistemas modelos e no plasma, era esperado que o complexo passasse por reações paralelas oxidativas, *in vivo*, mais prontamente que o complexo com substituintes fosfínicos, sendo esta, provavelmente, uma das razões da sua atividade antitumoral reduzida⁶⁸.

Uma ampla avaliação decorrente dos dados experimentais aqui reportados, indica, que entre as características apresentadas pelo complexo $[\text{Au}(\text{dppe})_2]\text{Cl}$, que lhe conferem a propriedade de citotoxicidade *in vitro* e atividade antitumoral *in vivo*, destacam-se a sua alta lipofilicidade, que permite a sua penetração nas células, bem como suas altas estabilidades termodinâmica e cinética, que previnem a ocorrência de reações paralelas não desejadas *in vivo*. Além disso, suficiente labilidade na ligação Au - P se faz necessária para que se verifique a abertura do anel quelato com possibilidade de atuação da extremidade livre da bifosfina como agente atacante, figura 4, conforme proposto por Sadler e colaboradores^{6,7}.

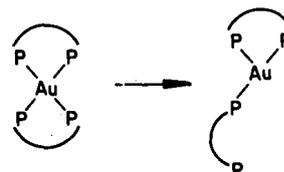


Figura 4. Abertura do anel quelato, com possibilidade de atuação da extremidade livre da bifosfina como agente citotóxico⁷.

O mecanismo de ação deste complexo não está completamente esclarecido, mas sabe-se que difere daquele apresentado pela cisplatina, *cis*- $[\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2]$, onde as principais lesões responsáveis pela citotoxicidade parecem ser decorrentes de ligações cruzadas DNA-proteína⁷². Evidências para este fato são fornecidas pela ação sinérgica da cisplatina e $[\text{Au}(\text{dppe})_2]\text{Cl}$ contra leucemia P388 e pela atividade do $[\text{Au}(\text{dppe})_2]\text{Cl}$ contra uma linha de célula resistente a platina⁶³.

A investigação das propriedades farmacológicas dos complexos bifosfínicos de cobre(I) e prata(I)^{66,67}, tabela 2, mostrou que $[\text{Cu}(\text{dppe})_2]\text{Cl}$ (10), $[\text{Cu}(\text{dppp})_2]$ (11), $(\text{CuCl}_2)(\text{dppe})_2$ (12) e $[\text{Ag}(\text{dppe})_2]\text{NO}_3$ (7) também apresentam as características desejáveis mencionadas para o $[\text{Au}(\text{dppe})_2]\text{Cl}$, conforme pode-se ver pela semelhança entre os dados ilustrados na tabela. O mesmo não se aplica aos complexos bifosfínicos de Ni^{II}, Pd^{II} e Pt^{II}. Reportou-se^{69,73} que $[\text{Pt}(\text{dppe})_2]\text{Cl}_2$ é inativo, provavelmente devido ao fato das ligações Pt -P serem muito inertes não permitindo a liberação do ligante bifosfínico tóxico no sítio alvo. Complexos de Ni^{II} são usualmente mais lábeis que aqueles de Pd^{II} ou Pt^{II}, tão mais lábeis que o $[\text{Ni}(\text{dppe})_2]\text{Cl}_2$ é inativo, provavelmente porque reage rapidamente com células no meio de cultura, produzindo o ligante oxidado⁷⁴.

Testes clínicos com estes complexos tetraédricos não têm sido executados devido ao fato do $[\text{Au}(\text{dppe})_2]\text{Cl}$ ser um

Tabela 2. Atividade de complexos bifosfínicos de Au(I), Ag(I) e Cu(I) em ratos portadores de leucemia ip P388, sarcoma de células reticulares ip M 5076 e melanoma ip B16 e atividade citotóxica *in vitro* para células melanoma B16^{6,63,66-68}.

fórmulas (n°)	MTD ^a , mmol/Kg/dia	P388	M5076 ILS ^b %	B16	IC ₅₀ ^c , μM
[Au(dppe) ₂]Cl (1)	3	83±24 ^d	57±15	38±9 ^c	4,5
[Au(dppe) ₂]NO ₃ (2)	3	90±17	i	i	4
[Au(dppp) ₂]Cl (3)	3	89±28 ^h	116	34±6 ^h	0,6
[Au(dppey) ₂]Cl (4)	1,5	92±26 ^f	69	35	2
[Au(eppe) ₂]NO ₃ (5)	4	54±16 ^g	46	i	5
[Au(depe) ₂]NO ₃ (6)	4	40/30	i	i	17
[Ag(dppe) ₂]NO ₃ (7)	3	89/90	48	i	4
[Ag(depe) ₂]NO ₃ (8)	1	50/40	i	i	4
[Ag(dppey) ₂]NO ₃ (9)	5	60/40	i	i	i
[Cu(dppey) ₂]Cl (10)	3	66±20	40	42	i
[Cu(dppp) ₂]Cl (11)	2	89±149	i	32/47	i
[(CuCl ₂)(dppe) ₃] (12)	2	100/115	60	54	3
cisplatina	6	125	i	i	0,9

^a Dose máxima tolerada em rato; ^b Aumento da vida média de ratos portadores de tumores ip.; dados separados por / representam dados gerados em experimentos distintos. Uma droga é considerada ativa se produz > 50% ILS em leucemia P388 e > 25% ILS nos outros dois sistemas de tumores; ^c IC₅₀ é a concentração requerida para reduzir o número de colônias formadas de 50% após exposição de 2 horas ao composto; ^d Baseado em 33 experimentos diferentes; ^e 5 experimentos; ^f 7 experimentos; ^g 4 experimentos; ^h 3 experimentos; ⁱ não foi reportado.

potente desacoplador da fosforilação oxidativa e aumentar a permeabilidade da membrana mitocondrial externa com relação a prótons e cátions metálicos. Tais reações são responsáveis por efeitos indesejáveis, como a cardiotoxicidade⁶⁸.

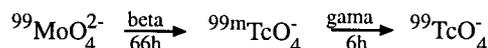
Embora os complexos bifosfínicos tetraédricos de Au(I), Ag(I) e Cu(I) avaliados sejam menos ativos do que a cisplatina nos modelos de tumores estudados, tabela 2, a diferença no mecanismo de ação e um melhor resultado no aumento da vida média (ILS) a partir da administração concomitante da cisplatina e do [Au(dppe)₂]Cl, torna estes complexos bifosfínicos agentes promissores para uso em terapia combinada com a cisplatina, o que é desejável. Assim, a busca de complexos deste tipo, apropriados para testes clínicos, continua intensa, levando muito recentemente à síntese de compostos com ligantes bidentados mistos, contendo tanto arsina quanto fosfina em suas estruturas^{76,77}. Complexos com ligantes fosfínicos monodentados onde ouro(I) coordena-se a triarilfosfinas e a nucleobase tioladas, como 6-tioguanina, 2,6-ditioxantina e 2,4-ditiouracila⁷⁸, que possuem atividade antitumoral por si próprias, foram também obtidos com o mesmo objetivo.

COMPLEXOS FOSFÍNICOS DE METAIS DE TRANSIÇÃO NA MEDICINA NUCLEAR

O diagnóstico de doenças recebe atualmente um considerável auxílio das técnicas de imagem, que são classificadas basicamente em dois tipos; o primeiro envolve um radio-fármaco: alguma forma química de um isótopo que emite raios gama é injetada no paciente e a sua biodistribuição é monitorada com uma câmara de raios gama (cintilógrafo), produzindo assim uma imagem. O segundo envolve a interação de ondas de mais baixa energia com tecidos e órgãos do corpo. Este último tipo inclui a tomografia computadorizada de raios-X, imagens de ultrassom e imagens de ressonância magnética, que fornecem excelente resolução das características anatômicas, mas apenas informações limitadas da função biológica. Por outro lado, com

o emprego de radiofármacos pode-se monitorar as funções bioquímicas e fisiológicas do corpo mais facilmente, o que torna a obtenção e a investigação deste tipo de droga de particular importância^{79,80}.

Entre os radiofármacos empregados na medicina nuclear destacam-se aqueles baseados no isótopo ^{99m}Tc que está envolvido em mais de 80% dos milhões de exames de diagnóstico, realizados a partir de imagem, anualmente nos Estados Unidos⁸¹. Este dado expressivo encontra justificativa nas propriedades nucleares do mesmo (t_{1/2} = 6 horas, γ = 140 keV, não existência de emissão α ou β⁻, etc) que são ideais para a medicina nuclear de diagnóstico, sendo também relevante o seu custo relativamente baixo e a sua disponibilidade a partir do uso do gerador ⁹⁹Mo/^{99m}Tc, que foi desenvolvido no Laboratório Nacional de Brookhaven (EUA) nos últimos anos da década de 50 e impulsionou notavelmente o crescimento da medicina nuclear de diagnóstico, tornando possível a produção em hospitais do ^{99m}Tc, a partir do decaimento β do ⁹⁹Mo, conforme ilustra o esquema seguinte⁸²:



O gerador de tecnécio contém [⁹⁹MoO₄]²⁻ adsorvido em uma coluna de alumina de troca iônica, conforme ilustra a figura 5. Decaimentos β⁻ contínuos geram [^{99m}TcO₄]⁻, os quais passam relativamente rápido por decaimento γ para [⁹⁹TcO₄]⁻; ambas as formas de pertecnetato são eluídas da coluna com NaCl 0,1M, enquanto o [⁹⁹MoO₄]²⁻, mais altamente carregado, é retido na alumina, providenciando um constante suplemento de ^{99m}Tc, que fica então disponível para a preparação de radiofármacos baseados neste isótopo^{9,83}. Além disto, os vários estados de oxidação possíveis para o tecnécio tornam a sua química diversa e permite que o ^{99m}Tc seja incorporado em uma variedade de formulações específicas para diferentes órgãos. De fato, uma grande variedade de tecidos pode ser visualizada com radiofármacos contendo ^{99m}Tc, incluindo rins, cérebro, ossos, pulmões, fígado e tireóides⁸¹.

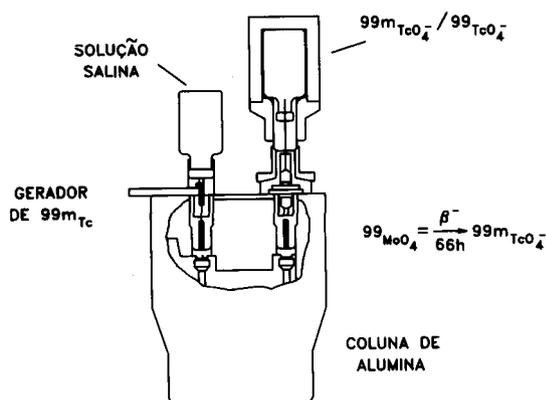
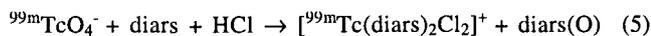


Figura 5. Gerador de Tecnécio⁸¹.

Um órgão para o qual não existe radiofármaco de tecnécio disponível é o coração, embora as imagens do miocárdio sejam altamente desejáveis uma vez que complementam e confirmam informações obtidas a partir de outras técnicas não invasivas, tais como eletrocardiograma e ultrassom, e ajudam na detecção de doenças das artérias coronárias, mostrando as regiões de ocorrência de isquemia ou de tecido infartado^{9,43}. Na realidade, o ²⁰¹Tl tem sido o nuclídeo amplamente usado para a obtenção deste tipo de imagem, apesar das desvantagens por ele apresentadas, entre elas, um alto custo. Assim, a substituição deste radiofármaco por um outro baseado no isótopo ^{99m}Tc tem sido buscada persistentemente⁸¹.

Na tentativa de obtenção de agentes miocárdiais de perfusão baseados no isótopo ^{99m}Tc, Deutsch e colaboradores⁸⁴ observaram que vários isótopos de cátions monovalentes K⁺, Rb⁺, Cs⁺ acumulam-se no miocárdio através da ação do sistema Na⁺/K⁺ ATPase, o mesmo também ocorrendo para Tl⁺, no entanto, não através deste sistema enzimático. Esta observação sugeriu que espécies catiônicas seriam capazes de se concentrarem no coração e levava a crer que espécies deste mesmo tipo de ^{99m}Tc, preferencialmente com carga formal +1, também passariam por este mesmo processo. Neste contexto, a reconhecida propriedade de ligantes quelatos fosfínicos e arsínicos de estabilizar metais de transição em baixos estados de oxidação foi decisiva para o desenvolvimento do trabalho pioneiro de Deutsch e colaboradores⁸⁴, divulgado em 1981, que buscava analisar a veracidade desta hipótese, através da síntese de dezenove complexos catiônicos de ^{99m}Tc. A maioria deles apresenta apenas pequenas variações na estrutura básica [^{99m}TcD₂X₂]⁺, onde D = arsínios ou fosfínicos diterciários e X = F, Cl, Br, I, e foram obtidos de acordo com a equação 5, que sumariza a química fundamental envolvida na síntese dos mesmos. Na equação abaixo usa-se o [^{99m}Tc(diars)₂Cl₂]⁺, onde diars = o-fenilenobis(dimetilarsina) como exemplo.



De todos os dezenove complexos analisados, apenas [^{99m}Tc(diars)₂X₂]⁺, onde X = F, Cl, Br, I, forneceram imagens detectáveis do miocárdio. No entanto, até mesmo entre estes quatro complexos halogenados verificou-se significantes diferenças na qualidade das imagens obtidas e na distribuição biológica, com o complexo de bromo, [^{99m}Tc(diars)₂Br₂]⁺, levando a uma melhor imagem miocárdial em cachorros. Desta maneira, concluiu-se que complexos catiônicos de ^{99m}Tc podem se acumular no músculo miocárdio, fornecendo imagens de raios gamma. No entanto, o caráter catiônico por si só não é suficiente para assegurar a captura miocárdial, o que foi evidenciado pelo fato de que a maioria dos complexos catiônicos investigados não se acumularam no miocárdio⁸⁴.

Apesar da significativa captura miocárdial exibida pelo

complexo [^{99m}Tc(diars)₂Br₂]⁺ em animais, conforme mencionado anteriormente, a sua extrema lipofilicidade, que o torna praticamente insolúvel em água, limitou grandemente seu potencial como radiofármaco e levou à busca de complexos similares, porém mais solúveis em água⁸⁴.

Um segundo complexo, [^{99m}Tc(dmpe)₂Cl₂]⁺⁸⁵⁻⁸⁸, empregando o ligante bifosfínico dmpe (dmpe = 1,2-bis(dimetilfosfina)etano), similar ao diars, porém mais hidrofílico, foi sintetizado e mostrou-se solúvel em água e injetável em solução salina^{86,87}. Ademais, mostrou-se capaz de simular o comportamento do ²⁰¹Tl e também acumular-se no coração de animais. Estes resultados favoráveis deram impulso às tentativas de obtenção de imagens miocárdiais também em seres humanos. Infelizmente, neste caso, a captura miocárdial deste complexo não foi tão efetiva quanto a observada em animais, com o agravante de que o mesmo exibiu também captura pelo fígado, a qual interfere desvantajosamente nas imagens do coração^{88,89}. Um estudo semelhante com o análogo depe (depe = 1,2-bis(dietilfosfina)etano), [^{99m}Tc(depe)₂Cl₂]⁺⁸⁹ foi posteriormente realizado, apresentando excelentes resultados em estudos preliminares com animais; no entanto, não se observou captura miocárdial em seres humanos.

A suspeita de que a redução do complexo catiônico Tc(III), inicialmente administrado, a um complexo neutro Tc(II), posteriormente formado no sistema biológico, seria capaz de influenciar a sua biodistribuição e conseqüentemente a obtenção das imagens miocárdicas conduziu ao desenvolvimento de esclarecedoras pesquisas, entre as quais destaca-se a comparação das propriedades químicas e biológicas do *trans*-[^{99m}Tc(dmpe)₂Cl₂]⁺ e do seu análogo *trans*-[Re(dmpe)₂Cl₂]⁺⁹⁰. Curiosamente, o complexo de rênio mostrou maior captura miocárdial e menor captura hepática em ratos do que o complexo com o tecnécio. Uma vez que as estruturas dos dois íons são essencialmente idênticas, concluiu-se que esta variação na biodistribuição era devida à diferença de 0,19V entre os potenciais redox dos complexos. O potencial de redução do complexo com o tecnécio é 0,19V mais positivo que aquele para a espécie correspondente de rênio sendo, por conseguinte, mais facilmente reduzido *in vivo*. Assim, a redução do Tc(III) para Tc(II) é biologicamente acessível, mas a redução do rênio (III), não⁹⁰.

A redução *in vivo* do *trans*-[^{99m}Tc(dmpe)₂Cl₂]⁺ para o mais lipofílico *trans*-[^{99m}Tc(dmpe)₂Cl₂]⁰ muda a carga do complexo e, de fato, altera sua distribuição reduzindo a utilidade do primeiro, uma vez que apenas espécies catiônicas são reconhecidas como capazes de se acumularem no miocárdio⁹⁰.

Modificações nos ligantes coordenados ao metal que conduzem a uma diminuição na habilidade receptora π do complexo [^{99m}Tc(dmpe)₂Cl₂]⁺ podem resultar em uma estabilização suficiente do Tc(III), levando à obtenção de um análogo clinicamente utilizável. Esforços neste sentido vem sendo dispendidos por vários pesquisadores⁹¹⁻¹⁰¹.

CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

A diversidade estrutural e a riqueza das fosfínicos e de seus complexos podem conduzir a uma aplicação ampla dos mesmos na farmacologia e na medicina. Além das várias possibilidades de síntese de drogas desta classe de compostos com potencial antiartrítico e antitumoral que permitam ampliar os estudos já realizados até então, pode-se esperar também outros empregos para os complexos fosfínicos. Assim, por exemplo, complexos bifosfínicos de Cu(I) têm se apresentado como relevantes para a medicina nuclear, em parte devido ao recente desenvolvimento de um gerador para o isótopo ⁶²Cu¹⁰². Este isótopo apresenta propriedades nucleares muito favoráveis para imagens PET (tomografia por emissão pósitron), e, por isto, espera-se que complexos fosfínicos catiônicos de Cu(I) possam efetivamente ser empregados como análogos radiofarmacêuticos para o ^{99m}Tc

usado em SPECT (tomografia computadorizada por emissão de monofóton)^{82,85}. Assim, pode-se concluir resumidamente que:

- As fosfinas formam uma fantástica variedade de complexos, com atividade bastante variadas, tanto em processos catalíticos, como em sistemas biológicos;
- Em geral os conceitos básicos obtidos nos laboratórios de pesquisa da área de inorgânica são de extrema valia quando se tem em vista a aplicação de complexos metálicos em sistemas biológicos, quer quanto ao aspecto citotóxico, quer quanto ao aspecto de atividades antitumorais ou mesmo antifúngicas ou antibactérias;
- A completa caracterização dos compostos de coordenação, usando as mais diversificadas técnicas, ou mesmo no que tange às solubilidades nos mais variados solventes, pode ser de grande valia no que se refere às suas possíveis aplicabilidades;
- Os conhecimentos acima podem permitir uma modelagem racional de novas drogas onde suas solubilidades, seus potenciais redox ou mesmo a labilidade de seus ligantes em sistemas biológicos podem ser determinantes e indicativos da viabilidade ou não do uso das mesmas como fármacos ou quimioterápicos;
- A linguagem de determinados pesquisadores da área de medicina pode ser a mesma do químico e em especial, do químico inorgânico.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a CAPES, CNPq, FAPESP, FINEP pelo apoio financeiro e aos Profs. Carlos Alberto Filgueiras (ICEx-UFMG) e Sérgio R. de A. Leite (IQ-UNESP/Araraquara) pelas sugestões.

REFERÊNCIAS

1. James, B. R.; *Homogeneous Hydrogenation*; John Wiley & Sons: New York, 1973.
2. Parshall, G. W.; *Homogeneous Catalysis*; John Wiley & Sons: New York, 1980.
3. Pignolet, L. H.; *Homogeneous Catalysis With Metal Phosphine Complexes*; Plenum Press: New York, 1983.
4. Yamamoto, A.; *Organotransition Metal Chemistry*; Plenum Press: New York, 1986.
5. Crabtree, R. H.; *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*; John Wiley & Sons: New York, 1988.
6. Berners-Price, S. J.; Sadler, P. J.; *Struct. Bonding (Berlin)* **1988**, *70*, 27.
7. Berners-Price, S. J.; Sadler, P. J.; *Chem. Br.* **1987**, *23*, 541.
8. Farrel, N.; *Transition Metal Complexes as Drug and Chemotherapeutic Agents*, Kluwer, Dordrecht, 1989.
9. Clarke, M. J.; Podbielski, L.; *Coord. Chem. Rev.* **1987**, *78*, 253.
10. Cotton, F. A., Wilkinson, G.; *Advanced Inorganic Chemistry*; John Wiley & Sons: New York, 1980.
11. Sadler, P. J.; *Adv. Inorg. Chem.* **1991**, *36*, 1.
12. Sutton, B. M.; McGusty, E.; Walz, D. T.; Di Martino, M. J.; *J. Med. Chem.* **1972**, *15*, 1095.
13. Koch, R.; *Deutsche med. Wochenschr.* **1890**, *16*, 756.
14. Forestier, J.; *Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris* **1929**, *53*, 323.
15. Mazid, M. A.; Razi, M. T.; Sadler, P. J.; Greaves, G. N.; Gurman, S. J.; Koch, M. H. J.; Phillips, J. C.; *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1980**, 1261.
16. Elder, R. C.; Ludwig, R.; Cooper, J. N.; Eidness, M. K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5024.
17. Isab, A. A.; Sadler, P. J.; *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1981**, 1657.
18. Sadler, P. J.; *Struct. Bonding (Berlin)* **1976**, *29*, 171.
19. Ecker, D. J.; Hempel, J. C.; Sutton, B. M.; Kirsch, R.; Crooke, S.T.; *Inorg. Chem.* **1986**, *25*, 3139.
20. Abruzzo, J. L.; *Ann. of Intern. Med.* **1986**, *105*, 274.
21. Schattenkirchner, M.; Muller, W.; *Modern Aspects of Gold Therapy*; Karger; Basel, 1983.
22. Davis, P.; Harth, M.; Eds., *J. Rheumatol* **1982**, *9*, 8.
23. Hill, D. T.; Sutton, B. M.; *Cryst. Struct. Commun.* **1980**, *9*, 679.
24. Coffey, M.T.; Shaw III, C. F.; Eidness, M. K.; Watkins, J. M.; Elder, R. C.; *Inorg. Chem.* **1986**, *25*, 333.
25. Berners-Price, S. J.; Mazid, M. A.; Sadler, P. J.; *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1984**, 969.
26. Hormann-Arendt, A. L.; Shaw III, C. F.; *Inorg. Chem.* **1990**, *29*, 4683.
27. Shaw III, C. F.; Schaeffer, N. A.; Elder, R. C.; Eidness, M. K.; Trooster, J. M.; Calis, G. H. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3511.
28. Srinivasan, R.; Miller, B.; Paulus, H.; *Arth. Rheum.* **1979**, *22*, 105.
29. Zhang, Y.; Hess, E. V.; Pryhuber, K. G.; Dorsey, J. G.; Tepperman, K.; Elder, R. C.; *Inorg. Chim. Acta* **1995**, *229*, 271.
30. Smith, W. E.; Reglinki, J.; Hoey, S.; Brown, D. H.; Sturrock, R. D.; *Inorg. Chem.* **1990**, *29*, 5190.
31. Kean, W. F.; Lock, C. J. L.; Howard-Lock, H.; *Inflammopharm.* **1991**, *1*, 103.
32. Egila, J.; Littlejohn, D.; Smith, W. E.; Sturrock, R. D.; *J. Pharm. Biomed. Anal.* **1992**, *10*, 639.
33. Shaw III, C. F.; *Comments Inorg. Chem.* **1989**, *8*, 233.
34. Brown, D. H.; Smith, W. E.; *Chem. Soc. Rev.* **1980**, *9*, 217.
35. Shaw III, C. F.; *Inorg. Perspect. Biol. Med.* **1979**, *2*, 287.
36. Danpure, C. J.; Fyfe, D. A.; Gumpel, J. M.; *Ann. Rheum. Dis.* **1979**, *38*, 364.
37. Hill, D. T.; Sutton, B. M.; Isab, A. A.; Razi, T.; Sadler, P. J.; Trooster, J. M.; Calis, G. H. M.; *Inorg. Chem.* **1983**, *22*, 2936.
38. Hormann, A. L.; Shaw III, C. F.; Bennett, D. W.; Reiff, W. M.; *Inorg. Chem.* **1986**, *25*, 3953.
39. Isab, A. A.; Shaw III, C. F.; Locke, J.; *Inorg. Chem.* **1988**, *27*, 3406.
40. Isab, A. A.; Shaw III, C. F.; Hoeschele, J. D.; Locke, J.; *Inorg. Chem.* **1988**, *27*, 3588.
41. Shaw III, C. F.; Coffey, M. T.; Klingbeil, J.; Mirabelli, C. K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 729.
42. Razi, M. T.; Otioko, G.; Sadler, P. J.; *Am. Chem. Soc., Symp. Ser.*, **1983**, *209*, 371.
43. Elder, R. C.; Eidness, M. K.; *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 1027.
44. Shaw III, C. F.; Isab, A. A.; Hoeschele, J. D.; Starich, M.; Schuties, P.; Xiao, J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2254.
45. Cini, R.; Giorgi, G.; Cinquantini, A.; Rossi, C.; Sabat, M.; *Inorg. Chem.* **1990**, *29*, 5197.
46. Nakamura, H.; Igarashi, M.; *Ann. Rheum. Dis.* **1977**, *36*, 209.
47. Ghadially, F. N.; Oryschak, A. F.; Mitchell, D. M.; *Ann. Rheum. Dis.* **1976**, *35*, 67.
48. Graham, G. G.; Haavisto, T. M.; Jones, H. M.; Champion, G. D.; *Biochem Pharmacol.* **1984**, *33*, 1257.
49. Graham, G. G.; Bales, J. R.; Grootveld, M. C.; Sadler, P. J.; *J. Inorg. Biochem.* **1985**, *25*, 163.
50. Snyder, R. M.; Mirabelli, C. K.; Crooke, S. T.; *Biochem. Pharmacol.* **1986**, *35*, 923.
51. Herrlinger, J. D.; Alsen, C.; Beress, R.; Hecker, U.; Weikert, W.; *J. Rheumatol.* **1982**, *9*, 81.
52. Smith, W. E.; Reglinski, J.; *Perspect. Bioinorg. Chem.* **1991**, *1*, 183.
53. Elder, R. C.; Zhao, Z.; Zhang, Y.; Dorsey, J. G.; Hess, E. V.; Tepperman, K.; *J. Rheumatol.* **1993**, *17*, 373.
54. Elder, R. C.; Tepperman, K.; Matz, S.; Jones, W. B.; Hess, E. V.; *J. Liq. Chromatogr.* **1990**, *13*, 1191.
55. Rhodes, M. D.; Sadler, P. J.; Scawen, M. D.; Silver, S.; *J. Inorg. Biochem.* **1992**, *46*, 129.

56. Simon, T. M.; Kunishima, D. H.; Vilbert, G. J.; Lorber, A.; *Cancer (Phila.)* **1981**, *41*, 94.
57. Haiduc, I.; Silvestru, C.; *Coord. Chem. Rev.* **1990**, *99*, 253.
58. Simon, T. M.; Kunishima, D. H.; Vibert, G. J.; Lorber, A.; *Cancer (Phila.)* **1979**, *44*, 1965.
59. Mirabelli, C. K.; Johnson, R. K.; Sung, C. M.; Faucette, L.; Muirhead, K.; Crooke, S. T.; *Cancer Res.* **1985**, *45*, 32.
60. Mirabelli, C. K.; Johnson, R. K.; Hill, D. T.; Faucette, L. F.; Girard, G. R.; Kuo, G. Y.; Sung, C. M.; Stanley, S. T.; *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 218.
61. Otiko, G.; Razi, M. T.; Sadler, P. J.; *J. Inorg. Biochem.* **1983**, *19*, 227.
62. Berners-Price, S. J.; Mazid, M. A.; Sadler, P. J.; *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1984**, *5*, 969.
63. Berners-Price, S. J.; Mirabelli, C. K.; Johnson, R. K.; Mattern, M. R.; McCabe, F. L.; Faucette, L. F.; Sung, C. M.; Mong, S. M.; Sadler, P. J.; Crooke, S. T.; *Cancer Res.* **1986**, *46*, 5486.
64. Struck, R. F.; Shealey, Y. F.; *J. Med. Chem.* **1966**, *9*, 414.
65. Johnson, R. K.; Mirabelli, C. K.; Faucette, L. F.; McCabe, F. L.; Sutton, B. M.; Bryan, D. L.; Girard, G. R.; Hill, D. T.; *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.* **1985**, *26*, 254.
66. Berners-Price, S. J.; Mirabelli, C. K.; Johnson, R. K.; Faucette, L. F.; McCabe, F. L.; Sadler, P. J.; *Inorg. Chem.* **1987**, *26*, 3383.
67. Berners-Price, S. J.; Johnson, R. K.; Giovenella, A. J.; Faucette, L. F.; Mirabelli, C. K.; Sadler, P. J.; *J. Inorg. Biochem.* **1988**, *33*, 285.
68. Berners-Price, S. J.; Girard, G. R.; Hill, D. T.; Sutton, B. M.; Jarrett, P. S.; Faucette, L. F.; Johnson, R. K.; Mirabelli, C. K.; Sadler, P. J.; *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1386.
69. Mirabelli, C. K.; Hill, D. T.; Faucette, L. F.; McCabe, F. L.; Girard, G. R.; Bryan, D. B.; Sutton, B. M.; Bartus, J. O. L.; Crooke, S. T.; Johnson, R. K.; *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 2181.
70. Berners-Price, S. J.; Norman, R. E.; Sadler, P. J.; *J. Inorg. Biochem.* **1987**, *31*, 197.
71. Berners-Price, S. J.; Sadler, P. J.; *Inorg. Chem.* **1986**, *25*, 3822.
72. Mirabelli, C. K.; Johnson, R. K.; Crooke, S. T.; Mattern, M. R.; Mong, S. M.; Sung, C. M.; Rush, G.; Berners-Price, S. J.; Jarrett, P. S.; Sadler, P. J.; *5th International Symposium on Platinum and Other Metal Coordination Compounds in Cancer Therapy*, Padua, eds M. Nicolini e G. Bandoli, 1987, p. 319.
73. Khokhar, A. R.; Xu, Q.; Siddik, Z. H.; *J. Inorg. Biochem.* **1990**, *39*, 117.
74. Jarrett, P. S.; Sadler, P. J.; *J. Inorg. Biochem.* **1991**, *43*, 598.
75. Rush, G. F.; Alberts, D. W.; Meunier, P.; Leffer, K.; Smith, P. F.; *Toxicologist*, **1987**, *7*, 59.
76. Jarrett, P. S.; Dhuhghaill, O. M. N.; Sadler, P. J.; *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1993**, 1863.
77. Dhuhghaill, O. M. N.; Sadler, P. J.; Kuroda, R.; *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1990**, 2913.
78. Stocco, G.; Gattuso, F.; Isab, A. A.; Shaw III, C. F.; *Inorg. Chim. Acta* **1993**, *209*, 129.
79. Parker, D.; *Chem. Brit.* **1994**, *30*, 818.
80. Jurisson, S.; Berning, D.; Jia, W.; Ma, D.; *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1137.
81. Pinkerton, T. C.; Desilets, C. P.; Hoch, D. J.; Mikelsons, M. V.; Wilson, G. M.; *J. Chem. Educ.* **1985**, *62*, 965.
82. Deutsch, E.; Libson, K.; Jurisson, S.; *Prog. Inorg. Chem.* **1983**, *30*, 75.
83. Richards, P.; Tucker, W. D.; Srivastava, S.; *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* **1982**, *33*, 793.
84. Deutsch, E.; Glavan, K. A.; Sodd, V. J.; Hiroshi, N.; Ferguson, D. L.; Lukes, S. J.; *J. Nucl. Med.* **1981**, *22*, 897.
85. Deutsch, E.; Bushong, W.; Klavan, K. A.; Elder, R. C.; Sodd, V. J.; Fortman, D. L.; Lukes, S. J.; *Science* **1981**, *214*, 85.
86. Nishiyama, H.; Adolph, R. J.; Deutsch, E.; Sodd, V. S.; Libson, K.; Gerson, M. C.; Saenger, E. L.; Lukes, S. J.; Gabel, M.; Vanderheyden, J.; Fortman, D. L.; *J. Nucl. Med.* **1982**, *23*, 1093.
87. Vanderheyden, J.; Libson, K.; Nosco, D. L.; Ketring, A. R.; Deutsch, E.; *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* **1983**, 1611.
88. Nishiyama, H.; Adolph, R. J.; Deutsch, E.; Sodd, V. J.; Libson, K.; Gerson, M. C.; Saenger, E. L.; Lukes, S. J.; Gabel, M.; Vanderheyden, J.; Fortman, D. L.; *J. Nucl. Med.* **1982**, *23*, 1102.
89. Thakur, M. L.; Park, C. H.; Fazio, F.; Gerundini, P.; Margonato, A.; Vicedomini, G.; Colombo, R.; Colombo, F.; Gilardi, M.; Fregoso, F.; Bencivelli, R.; Taddei, G.; *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* **1984**, *35*, 507.
90. Vanderheyden, J.; Heeg, M. J.; Deutsch, E.; *Inorg. Chem.* **1985**, *24*, 1666.
91. Wilcox, B. E.; Deutsch, E.; *Inorg. Chem.* **1991**, *30*, 688.
92. Chang, L. S.; Aizawa, S.; Heeg, M. J.; Deutsch, E.; *Inorg. Chem.* **1991**, *30*, 4920.
93. Münze, R.; Ulrich, A.; Stach, J.; Hiller, W.; *Inorg. Chim. Acta* **1991**, 151.
94. Konno, T.; Heeg, M. J.; Stuckey, J. A.; Kirchhoff, J. R.; Heineman, W. R.; Deutsch, E.; *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 1173.
95. Konno, Takumi; Kirchhoff, J. R.; Heeg, M. J.; Heineman, W. R.; Deutsch, E.; *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1992**, 3069.
96. Rochon, F. D.; Melanson, R.; Kong, P.; *Inorg. Chim. Acta* **1992**, *194*, 43.
97. Chen, B.; Heeg, M. J.; Deutsch, E.; *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 4683.
98. Okamoto, K.; Kirchhoff, J. R.; Heineman, W. R.; Deutsch, E.; *Polyhedron* **1993**, *12*, 749.
99. Okamoto, K.; Chen, B.; Kirchhoff, J. R.; Ho, D. M.; Elder, R. C.; Heineman, W. R.; Deutsch, E.; *Polyhedron* **1993**, *12*, 1559.
100. Rochon, F. D.; Melanson, R.; Kong, P.; *Can. J. Chem.* **1994**, *72*, 2183.
101. Chang, L.; Heeg, M. J.; Deutsch, E.; *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 1614.
102. Mohr, B.; Brooks, E. E.; Rath, N.; Deutsch, E.; *Inorg. Chem.* **1991**, *30*, 4541.