

INFLUÊNCIA QUÍMICA E ESTRUTURAL DE LIGANTES BIFOSFÍNICOS NA AÇÃO ANTITUMORAL DE CICLOPALADADOS DERIVADOS DE TRIAZÓIS.

Thaís Neves de Almeida Silveira¹; Durvanei Augusto Maria²;
Antonio Carlos Fávero Caires³

Estudante do curso de Ciências Biológicas; e-mail: thaa.bio@gmail.com¹

Pesquisador do Laboratório de Biofísica e Bioquímica/Instituto Butantan; e-mail: durvanei@butantan.gov.br²

Professor do CIIB/Universidade de Mogi das Cruzes; e-mail: caires@umc.br³

Área do Conhecimento: Química de Compostos Organometálicos

Palavras-chaves: ciclopaladados, triazóis, ação antitumoral.

INTRODUÇÃO

Paladacilos constituem-se em uma classe promissora de compostos de combate ao câncer. (CAIRES *et. al.*, 1999) Em um dos trabalhos de nosso grupo de pesquisas, (RODRIGUES *et. al.*, 2003) utilizou ciclopaladados obtidos por meio de reações de ciclometalação e constatou que a que continha o agente N, N-dimetil-1-fenetilamina (dmpa) com o ligante 1, 2- etanobis (difenilfosfina) (dppe) no qual apresentava a capacidade de inibição celular com concentrações abaixo de 1,25 μmol , apresentando também maior atividade *in vivo* inibindo o crescimento tumoral e prolongou a sobrevivência dos animais. *In vitro* o complexo resultou no colapso da atividade respiratória, acompanhado com um decréscimo na acidificação celular, seguido pela degradação do DNA. Em um estudo mais recente utilizando novos ciclopaladados iônicos derivados do ligante 1-Propargil-1-piridinil-Benzotriazol (ppbtz) o IC₅₀ desse complexo foi maior em relação ao seu análogo derivado de agentes de ciclometalação N, N-dimetil-1-fenetilamina (dmpa) para a mesma linhagem de células tumorais. Pela análise dos resultados apresentados até aqui podemos concluir que o agente de ciclometalação exerce um enorme papel no efeito biológico dos complexos paladacilos. O projeto proposto visou a continuidade desta linha de raciocínio para que então pudessemos estabelecer regras entre a estrutura química e atividade biológica dos diferentes complexos paladacilos análogos utilizados.

OBJETIVO

O presente trabalho teve como objetivo analisar a influência das diferenças geométricas e espaciais de paladacilos bifosfínicos binucleados moleculares derivados do agente de ciclometalação 1-Propargil-1-piridinil-Benzotriazol (ppbtz) em comparação com os seus análogos derivados de N, N-dimetil-1-fenetilamina (dmpa), aqui representados por SE11, SF11, RE11 e RF11 na ação antitumoral de células da linhagem de Adenocarcinoma de mama.

METODOLOGIA

O trabalho foi conduzido utilizando-se técnicas e reações que são fortemente de solventes e de estequiometria empregada. Para a síntese do agente de ciclometalação, o triazol funcionalizado com piridina (**ppbtz**) foi sintetizado por reação entre por reação 12 em dietilamina a temperatura ambiente e catalisada por Pd Cl₂(PPh₃)₂/ CuI. O

produto foi purificado por extração com hexano. O dímero de partida foi sintetizado por reação estequiométrica do (**ppbtz**) com o sal de paládio Li_2PdCl_4 por dissolução de PdCl_2 na presença de metanol. A reação foi realizada em atmosfera inerte e o produto foi purificado por técnicas de filtração e extração com solvente. Em seguida foram sintetizados complexos derivados com as bifosfinas 1,2 etanobis (difenílfosfina) **dppe** e **dppf**, empregando-se estequiometria 1:1 entre bifosfinas e complexo de partida, utilizando para a sua obtenção, solventes tanto polares como apolares. Todos os compostos sintetizados serão caracterizados por técnicas espectroscópicas de IV, RMN (^1H , ^{13}C , DEPT e ^{31}P) e análise elementar (C, H, N). Posteriormente foi determinado o IC_{50} dos complexos sintetizados quando aplicados na linhagem de Adenocarcinoma Ascítico de Erlich pelo método de MTT, como também o potencial elétrico transmembrana mitocondrial ($\Delta\psi$), utilizando o marcador rodamina 123 (Rho123). As células ficaram encubadas em placa de Pétri estéril, mantidas em estufa a 37°C e em CO_2 a 5% e tratadas com os complexos durante 24 horas, sendo a fluorescência avaliada por citômetro de fluxo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados de $\text{IC}_{50}\%$ obtidos para a linhagem de células de adenocarcinoma de mama foram: $24,11\mu\text{mol}$ para SE11; $15,59\mu\text{mol}$ para SF11; $15,27\mu\text{mol}$ para RE11; $14,03\mu\text{mol}$ para RF11; $49,24\mu\text{mol}$ para $[(\text{Pd-ppbtz})_2(\text{dppf})\text{Cl}_2]$ e $24,34\mu\text{mol}$ para $[(\text{Pd-ppbtz})_2(\text{dppe})\text{Cl}_2]$. De acordo com os resultados obtidos, foi possível observar que os complexos que contêm em sua estrutura o agente de ciclometalação N, N-dimetil-1-fenetilamina (dmpa) apresentam uma concentração inibitória ($\text{IC}_{50}\%$) menor que o seu análogo (ppbtz). Em experimentos anteriores utilizando o complexo paladaciclo iônico $[(\text{Pd-dmpa})(\text{dppf})\text{Cl}]$ a concentração inibitória foi de $4,1\mu\text{mol}$ enquanto que o complexo $[(\text{Pd-ppbtz})(\text{dppf})\text{Cl}]$, para a mesma linhagem ensaiada, apresentou um $\text{IC}_{50}\%$ de $38,3\mu\text{mol}$. Esses resultados corroboram com a hipótese inicial de que as diferenças geométricas e espaciais do ligante ppbtz influenciam no efeito biológico das linhagens de células estudadas. Dentre os outros resultados obtidos pelos complexos estudados, foi possível observar que aqueles que possuem o enantiômero R(+) apresentaram melhor ação biológica em relação aos complexos que apresentam o enantiômero S(-). Entretanto em experimentos realizados por (RODRIGUES *et. al.*, 2003) utilizando o complexo paladaciclos iônico $[(\text{Pd-dmpa})(\text{dppe})\text{Cl}]$ demonstrou que o enantiômero S(-) apresenta uma atividade antitumoral, no qual impediu significativamente a formação de tumor *in vitro* enquanto que o enantiômero R(+) mostrou-se inativo nas mesmas condições. Essa enantioseletividade pode ser explicada por possíveis diferenças no modo de ação biológica dos complexos e por apresentarem diferenças estruturais, uma vez que essa ação pode ser modificada de acordo com as características morfológicas e moleculares das linhagens de células tumorais.

CONCLUSÃO

Os resultados até aqui obtidos confirmam que as diferenças conformacionais dos anéis de ciclometalação possuem importante papel no efeito biológico das células da linhagem ensaiada. Entretanto existe uma enantioseletividade na atividade antitumoral, onde os complexos que apresentam o enantiômero R(+) apresentaram, *in vitro*, uma menor viabilidade das células tumorais estudadas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CAIRES, A. C. F.; ALMEIDA, E. T.; HEMERLY, J. P.; VALENTINI, S. R.; Synthesis and cytotoxicity of some cyclometallated palladium(II) complexes containing coordinated azide and diphosphines. *Quimica Nova* - 22:329, 1999.

RODRIGUES, E. G.; SILVA, L. S.; FAUSTO D. M.; HAYASHI, M S.; DREHER, S. SANTOS E. L.; PESQUEIRO, J. B; TRAVASSOS, L. R.; CAIRES, A. C. F. Cyclopalladated compounds as chemotherapeutic agents: antitumor activity against a murine melanoma cell line. *Internacional Journal Câncer*: 107, 498, 2003.