

## Complexos de Pd(II): Síntese, caracterização e estudo de reatividade dos complexos com biomoléculas.

Lucas C. Lammoglia\*, Catherine M. Teles, Camilla Abbehausen

### Resumo

Neste trabalho apresenta-se a síntese, caracterização e estudo de reatividade do complexo cloro bis(2-picolil)glicinato de paládio(II)(PdBPG). O complexo tem um potencial uso para terapia de câncer, com a possibilidade de modular sua seletividade por conjugação peptídica com o carboxilato presente no ligante, e por se tratar de um complexo inédito diversos ensaios com biomoléculas e estudos cinéticos foram realizados.

### Palavras-chave:

Câncer, metalodrogas, paládio.

### Introdução

O câncer apresenta alta letalidade no Brasil e são previstos 600 mil novos casos para 2018. Os principais tratamentos clínicos consistem em cirurgia, radioterapia e quimioterapia. O complexo  $[Pt(Cl)_2(NH_3)_2]$  (cisplatina) foi o composto que impulsionou o uso de metalodrogas para o tratamento de câncer e diversos novos complexos de platina e outros metais foram desenvolvidos como possíveis novos agentes antitumorais. Um dos principais problemas com os metalofarmacos empregados atualmente é sua falta de seletividade e uma solução que tem se mostrado promissora é a funcionalização de complexos que possuem grupos adequados para bioconjugação com, por exemplo, peptídeos carreadores. Com isso em mente, propusemos o desenvolvimento de um complexo de Pd(II) inédito contendo o ligante bis(2-picolil)glicinato (BPG) coordenado (Figura 1) que oferece a possibilidade de aumentar a seletividade do complexo pela conjugação de um peptídeo em seu grupo carboxilato. Compostos de Paládio tem sido subestimados para esse uso devido a sua alta reatividade em meio fisiológico, mas estudos mostraram que ligantes multiquelantes podem modular essas reatividade e a atividade dos complexos desenvolvidos tem se mostrado igual ou superior aos análogos de platina e com efeitos adversos mais brandos. O projeto visa a síntese e caracterização de uma molécula inédita e estudar a reatividade com moléculas biológicas.

### Resultados e Discussão

A rota sintética utilizada para obtenção do complexo PdBPG está descrita a seguir:

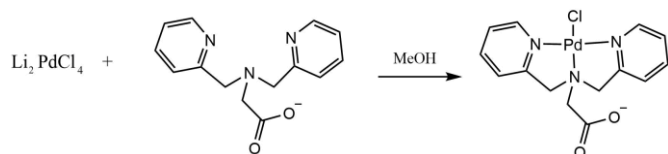


Figura 1. Rota sintética do PdBPG

A obtenção do complexo foi confirmada por RMN de  $^1H$  e  $^{13}C$ , espectrometria de massas e difração de raios-x. RMN  $H^1$ (250MHz,  $H_2O$ ):  $\delta$ (ppm) 8,55; 8,17; 7,77; 7,62; 5,54; 4,82; 4,22 RMN  $C^{13}$ (250 MHz,  $H_2O$ ):  $\delta$ (ppm) 165,2; 150,6; 141,7; 125,3; 124,2; 65,78. EM  $[Pd(BPG)]^+$   $m/z$  =404.

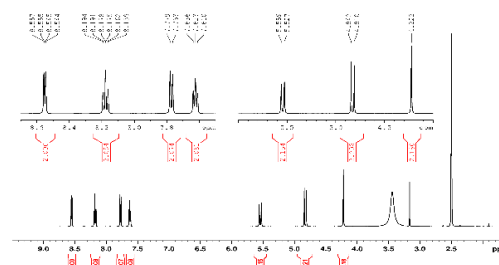


Figura 2. RMN  $^1H$  do PdBPG.

O estudo de hidrólise do frupo Cl lábil foi acompanhado por RMN de  $H^1$ . Em 15 minutos todo composto  $[PdCl(BPG)]$  havia se convertido com compostos hidrolizado  $[Pd(BPG)(OH_2)]^+$ .

A constante de ligação com complexo com a albumina de serum bovino (BSA) (Kb) foi avaliada por fluorescência. A alta constante de ligação do complexo PdBPG ( $K_b=1,14 \times 10^6$ ) mostra que esse complexo poderia ser transportado na corrente sanguínea ligado a albumina, com a troca do ligante lábil. Também foram realizados ensaios de interação com o DNA, como possível alvo intracelular, mas não foi possível observar interação significativa por titulação do CT DNA acompanhada por dicróismo circular e eletroforese em gel de agarose com DNA plasmidial, demonstrando que este complexo deve apresentar outro alvo molecular.

### Conclusões

Técnicas de caracterização confirmam a estrutura química do complexo inédito e ensaios com biomoléculas direcionam possíveis comportamentos da molécula no meio biológico.

### Agradecimentos

Os autores agradecem o PIBIC e a FAPESP 2017/12719-0.

1.(INCA)Estimativa 2018. Disponível em:

<http://www.inca.gov.br/estimativa/2018/casos-taxas-brasil.asp>. Acesso em: 05/07/2018

2. RUBINO, S. BUSÀ, R. ATTANZIO, A. et al. Synthesis, properties, antitumor and antibacterial activity of new Pt(II) and Pd(II) complexes with 2,20 - dithiobis(benzothiazole) ligand. Bioorganic & Medicinal Chemistry, v. 2013, Article ID 549549, 8 pages, 4 February 2013.