

## Estrutura cristalina, análise espectrométrica em solução e avaliação do potencial antitumoral de complexos de Níquel (II) e Cobre (II)

Wagner da S. Terra<sup>1,2</sup> (PG)\*, Érika S. Bull<sup>1,2</sup> (PG), Samila R. Morcelli<sup>2</sup> (PG), Rafaela O. Moreira<sup>2</sup> (PG), Milton M. Kanashiro<sup>3</sup> (PQ), Adailton J. Bortoluzzi<sup>4</sup> (PQ), Christiane Fernandes<sup>2</sup> (PQ), Adolfo Horn Jr.<sup>2</sup> (PQ) \* wagnerdasilvaterra@yahoo.com.br

<sup>1</sup>IFF, Campus Cabo Frio, RJ; <sup>2</sup>LCQUI e <sup>3</sup>LBR, Universidade Estadual do Norte Fluminense, UENF, Campos dos Goytacazes, RJ; <sup>4</sup>Departamento de Química - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC.

Palavras Chave: Cobre, níquel, ligante BPAH

### Introdução

Atualmente muitos compostos de coordenação têm sido sintetizados com o objetivo de mimetizarem a ação de nucleases naturais. Sendo este um dos principais mecanismos de ação terapêutica dos metalofármacos associados ao tratamento dos diferentes tipos de câncer<sup>1</sup>. Além disso, muitos elementos metálicos desempenham papéis cruciais em processos biológicos<sup>2</sup>. Sendo assim, este trabalho visa apresentar a síntese e avaliação antitumoral de quatro compostos de coordenação.

### Resultados e Discussão

O ligante 1,4-bis(propanamida)homopiperazina (BPAH) (Figura 1) foi obtido a partir da reação de condensação entre a acrilamida (3,4 g, 48 mmol) e a homopiperazina (2,0 g, 20 mmol), em 50 mL de metanol, levando a um rendimento de 92,8 %.

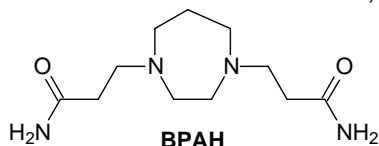


Figura 1. Ligante N,O-doador utilizado.

Após caracterização do ligante por espectroscopia no IV e de RMN-<sup>1</sup>H os complexos foram sintetizados por reações de quantidades equimolares do ligante com os sais: CuCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O, Cu(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>O, NiCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O e Ni(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>O. Os resultados de CHN e IV dos complexos condizem com as fórmulas propostas. O espectro de ESI(+)-MS para o composto [Cu(BPAH)(H<sub>2</sub>O)]Cl<sub>2</sub> apresentou uma espécie em solução com m/z 340,1 atribuído ao íon [Cu(BPAH)Cl]<sup>+</sup>, enquanto o espectro do complexo [Cu(BPAH)(H<sub>2</sub>O)](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> indicou a presença de quatro sinais com m/z 404,1; 909,1; 1161,1 e 1414,1, atribuídos as espécies [Cu(BPAH)(ClO<sub>4</sub>)]<sup>+</sup>, [Cu<sub>2</sub>(BPAH)<sub>2</sub>(ClO<sub>4</sub>)<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, [Cu<sub>3</sub>(BPAH)<sub>2</sub>(ClO<sub>4</sub>)<sub>5</sub>]<sup>+</sup> e [Cu<sub>3</sub>(BPAH)<sub>3</sub>(ClO<sub>4</sub>)<sub>5</sub>]<sup>+</sup>. O espectro para o complexo [Ni(BPAH)(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>]Cl<sub>2</sub> apresentou três sinais com m/z 335,1; 577,3 e 707,1, atribuídos as espécies: [Ni(BPAH)Cl]<sup>+</sup>, [Ni(BPAH)<sub>2</sub>Cl]<sup>+</sup> e [Ni<sub>2</sub>(BPAH)<sub>2</sub>Cl<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, enquanto o espectro do complexo [Ni(BPAH)(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> apresentou três sinais com m/z 399,1; 641,2 e 899,1, referentes as espécies [NiBPAHClO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, Ni(BPAH)<sub>2</sub>ClO<sub>4</sub><sup>+</sup> e [Ni<sub>2</sub>(BPAH)<sub>2</sub>(ClO<sub>4</sub>)<sub>3</sub>]<sup>+</sup>. Os compostos [Cu(BPAH)(H<sub>2</sub>O)]Cl<sub>2</sub> e [Ni(BPAH)(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> também tiveram suas estruturas moleculares

caracterizadas por difração de raios x de monocristal confirmando a estrutura pentacoordenada para o complexo de cobre e hexacoordenada para o complexo de níquel (Figura 2).

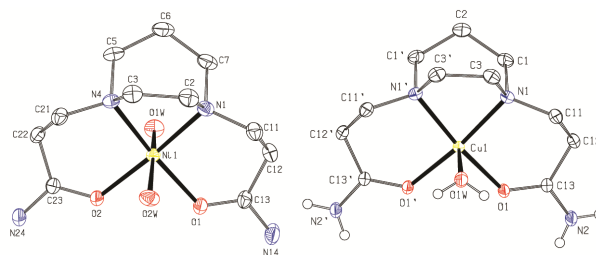


Figura 2. Estruturas dos complexos [Ni(BPAH)(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> e [Cu(BPAH)(H<sub>2</sub>O)]Cl<sub>2</sub>.

Os complexos foram testados frente a três linhagens de células leucêmicas (MOLT-04, U937 e THP1) e duas linhagens de tumores sólidos (H460 e Colo-205) pelo método de metabolização do MTT. No entanto, somente os complexos de cobre apresentaram valores de IC<sub>50</sub> inferiores a 200 μmol.L<sup>-1</sup> para os tumores sólidos (Tabela 1). Sendo assim os complexos de cobre apresentaram-se de forma específica para essa classe de tumores, com destaque para a linhagem de pulmão (H460). Além disso, foi observado que a presença do íon cloreto aumenta significativamente a atividade antitumoral do complexo de cobre.

Tabela 1. Resultados de IC<sub>50</sub> para tumores sólidos.

Complexos	IC <sub>50</sub> (μmol.dm <sup>-3</sup> )	
	H460	Colo-205
[Cu(BPAH)(H <sub>2</sub> O)]Cl <sub>2</sub>	53,5	76,6
[Cu(BPAH)(H <sub>2</sub> O)](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	111,6	92,7
Cisplatina	194,8	102,0

### Conclusões

Os dados aqui apresentados indicam que a alteração do centro metálico de níquel para cobre altera significativamente a atividade antitumoral dos complexos sintetizados.

### Agradecimentos

IFF, CNPq, CAPES, FAPERJ

<sup>1</sup> Sreedhara, A. e Cowan, J.A. *J. Bio. Inorg. Chem.* **2001**,6, 337-347.

<sup>1</sup> Fernandes, C. *et al. J. Inorg. Biochem.*, **2010**, 104, 1214-1223.