

## Síntese e Estrutura Cristalina de um Complexo de Cobre (II) – Potencial Inibidor de Proteasoma.

Luiz Everson da Silva<sup>1,2\*</sup>(PG), Carla R. Andrighetti-Fröhner<sup>1</sup>(PG), Antonio C. Joussef<sup>1</sup>(PQ), Boris Schmidt<sup>2</sup>(PQ), Sabine Foro<sup>2</sup>(PQ), Ricardo José Nunes<sup>1</sup>(PQ). \*[luiz\\_everson@yahoo.de](mailto:luiz_everson@yahoo.de)

<sup>1</sup>Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC, <sup>2</sup> Clemens Schöpf-Institut für Organische Chemie und Biochemie, Technische Universität Darmstadt, Germany.

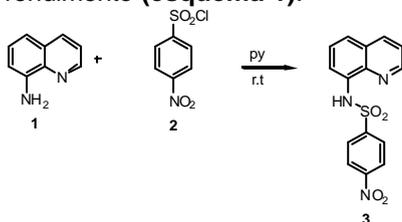
Palavras Chave: proteasoma, cobre, quinolina.

### Introdução

Proteasoma é uma protease multicatalítica responsável pela degradação de um grande número de proteínas celulares. Em uma ampla faixa de modelos de cultura celulares, os inibidores de proteasoma induzem rapidamente a apoptose da célula tumoral. Neste contexto, o cobre é um cofator essencial para o processo de angiogênese tumoral e que altos níveis de cobre tem sido encontrados em muitos tipos de câncer. Sabe-se que este elemento estimula a proliferação e migração de células endoteliais e que uma quantidade específica de cobre é requerida para ocorrer a angiogênese. Baseado nesta informação, muitos testes clínicos têm sido feitos para avaliar o efeito antiangiogênico de fármacos complexados com cobre em células tumorais, porém a relação entre o cobre e o proteasoma permanece desconhecida. A literatura relata que complexos de cobre baseados em fenantrolinas e quinolinas são potenciais inibidores de quimiotripsina proteasomal. Estes complexos podem inibir a atividade do proteasoma e induzir a apoptose<sup>1</sup>. Sendo assim neste trabalho descrevemos a síntese e estrutura cristalina de um novo complexo de cobre(II) baseado no anel quinolínico como substância potencial para a inibição de proteasoma e apoptose celular.

### Resultados e Discussão

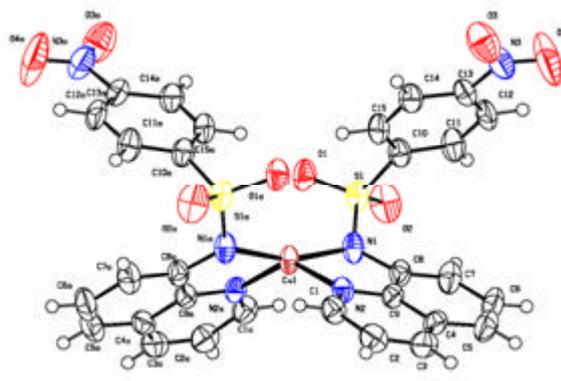
O ligante (**3**) foi preparado conforme procedimento descrito previamente<sup>2</sup> a partir da 8-aminoquinolina (**1**) e o cloreto derivado (**2**) em piridina em 80% de rendimento (**esquema 1**).



O complexo de cobre (II) foi obtido a partir da reação do ligante (**3**) com acetato de cobre em metanol (2:1). O material precipitou após um dia na forma de cristais verdes escuros, adequados à resolução da estrutura por difração de raios-X. Dados Cristalográficos: (C<sub>30</sub>H<sub>20</sub>CuN<sub>6</sub>O<sub>8</sub>S<sub>2</sub>). Monoclínico, C2/c, a=14,101(2), b=16,823(2), c=13,172(2)Å, β=102,35(7), V=3052,4(7)Å<sup>3</sup>, Z=4, dx=1,567 mg.m<sup>-3</sup>, 5582 reflexões medidas. Os índices de discordâncias

29ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

finais encontrados foram: R1=0,0707 e wR2=0,2023. Coleta de dados: CAD4; Solução e refinamento: SHELX97. A estrutura do complexo Cu(L)<sub>2</sub> (**Figura 1**).



**Figura 1.** ORTEP do complexo Cobre-quinolinabenzenosulfonamida.

O cobre é tetracoordenado com o nitrogênio sulfonamídico do ligante e com o nitrogênio quinolínico. A distância Cu-O é maior que 2,9 Å, o que impede a interação cobre-oxigênio. O ligante é bidentado, formando com o cátion metálico um anel de cinco membros. O ambiente local do cátion cobre(II) corresponde a um tetraedro distorcido. A distância Cu-N(sulfonamídico) 1,943 Å, é ligeiramente menor que a distância Cu-N(quinolínico) que é de 1,996 Å. Ambos estão na faixa observada em sistemas semelhantes<sup>3</sup>.

### Conclusões

Neste trabalho foi apresentada a síntese e a caracterização de um complexo de cobre baseado na 8-aminoquinolinabenzenosulfonamida. Os ensaios de inibição do proteasoma *in vitro* bem como os de apoptose induzida estão em curso em nosso laboratório.

### Agradecimentos

CAPES/UFSC – DAAD – Departamento de Ciência dos Materiais da Technische Universität Darmstadt - Alemanha.

<sup>1</sup> Daniel, K.G.; Gupta, P.; Harbach, R.H.; Guida, W.C.; Dou, P.Q. *Bioch. Pharm.* **2002**, 67, 1139.

<sup>2</sup> Xue, G., Bradshaw, J. S.; Dalley, N. K.; Savage, P. B.; Izatt, R. M.; Prodi, L. e Zaccheroni, N. *Tetrahedron.* **2000**, 58, 4809.

*Sociedade Brasileira de Química ( SBQ)*

<sup>3</sup> Macías, B.; Garcías, I.; Villa, M.V.; Borrás,J.; Castineiras, A.; Sanz, F. *J. Inorg. Biochem.* **2002**, 101-107.