

Síntese, caracterização e atividade antitumoral de novos complexos de cobre contendo grupos cumarínicos

Bruna F. Lopes^{1*}(PG), Christiane Fernandes¹(PQ), Adolfo Horn Jr.¹(PQ), Franz V. Borges²(PG), Milton M. Kanashiro²(PQ), David H. Rusesli³(PQ), figbruna@yahoo.com.br

¹LCQUI - Universidade Estadual do Norte Fluminense (UENF), Campos dos Goytacazes/RJ,

²LBR - Universidade Estadual do Norte Fluminense (UENF), Campos dos Goytacazes/RJ,

³Texas A&M University, College Station/TX, United States.

Palavras Chave: Complexos de cobre, atividade antitumoral, células leucêmicas.

Introdução

A química medicinal inorgânica é uma área multidisciplinar que engloba a química inorgânica, a bioquímica, a farmacologia, a biologia e a química medicinal. Tem como meta o desenvolvimento de novos metalofármacos com reduzidos efeitos colaterais e com amplo espectro de ação¹. Neste sentido, o presente trabalho tem como objetivo sintetizar, caracterizar e avaliar o efeito da inserção de unidades cumarínicas na atividade antitumoral de novos compostos de coordenação de cobre.

Resultados e Discussão

A viabilidade celular dos ligantes, do sal metálico e complexos foi determinada por meio do microensaio colorimétrico MTT utilizando as linhagens celulares U937 e THP-1 (incubação de 36 h). Todos os compostos testados foram capazes de reduzir a viabilidade celular das linhagens U937 e THP-1 (Tabela 1), exceto os ligantes **L2** e **L4**. O complexo **C1** (possui uma piridina e um fenol em sua estrutura) foi o mais ativo dentre os testados. A reação de complexação com cobre foi eficiente para o complexo **C1** uma vez que este foi mais ativo do que o seu respectivo ligante (**L1**), para todas as linhagens testadas. O complexo **C3**, isômero do complexo **C1**, apresentou-se mais ativo do que o ligante **L3** para a linhagem celular THP-1 (Tabela 1), em contrapartida, foi menos ativo do que o seu respectivo ligante para a linhagem celular U937. Apesar da semelhança estrutural entre os complexos **C1** e **C3** estes apresentaram um perfil de atividade diferente. Os ligantes **L2** e **L4**, que possuem duas piridinas em sua estrutura, apresentaram atividade tão baixa que não foi possível quantificar a IC₅₀. Em contrapartida, tanto o complexo **C2** quanto o **C4** apresentaram atividades biológicas frente às células testadas, o que indica elevada eficiência para a reação de complexação com cobre, em virtude da baixa atividade dos seus respectivos ligantes. Não foi observado diferenças significativas entre as atividades biológicas dos complexos **C2** e **C4** para a linhagem THP-1, entretanto, o complexo **C2** foi mais ativo do que o complexo **C4** para a linhagem U937.

Os compostos testados promoveram a morte celular pelo processo de apoptose, o que é desejado

quando se buscam novos fármacos com atividade antitumoral.

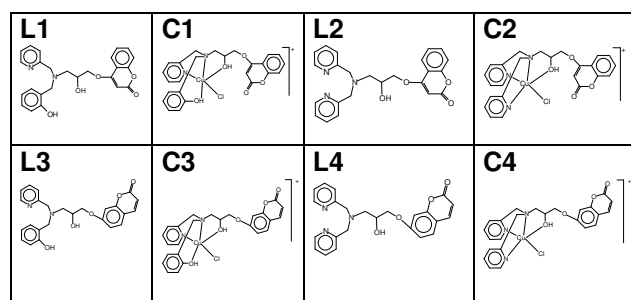


Figura 1: Ligantes e complexos sintetizados: **L1:** 4-{2-hidroxi-3-[(2-hidroxibenzil)(piridina-2-ilmetil)amino]propoxi}-2H-croman-2-ona; **L2:** 4-{3-[bis(piridina-2-ilmetil)amino]-2-hidroxipropoxi}-2H-croman-2-ona; **L3:** 7-{2-hidroxi-3-[(2-hidroxibenzil)(piridina-2-ilmetil)amino]propoxi}-2H-croman-2-ona; **L4:** 7-{3-[bis(piridina-2-ilmetil)amino]-2-hidroxipropoxi}-2H-croman-2-ona; **C1:** [Cu(L1)Cl]Cl.2,5H₂O; **C2:** [Cu(L2)Cl].4H₂O; **C3:** [Cu(L3)Cl]Cl.2H₂O.CH₃OH; **C4:** [Cu(L4)Cl]Cl.2,5H₂O.CH₃OH.

Tabela 1: Viabilidade celular dos compostos avaliados após 36 h de incubação.

Compostos	U937 IC ₅₀ (μM)	THP-1 IC ₅₀ (μM)
L1	88,83±1,16	112,7±1,16
C1	40,32±1,05	37,64±1,09
L2	>160	>160
C2	56,14 ±1,14	127,2±1,12
L3	67,09±1,10	136,10±1,21
C3	87,60±1,20	97,75±1,15
L4	>160	>160
C4	72,05±1,12	125,40±1,55
Cisplatina	15,67±1,04	28,65±1,11

Conclusões

O complexo **C1** foi o composto mais ativo, frente ambas as linhagens testadas. A reação de complexação com cobre foi muito eficiente para os ligantes **L2** e **L4**.

Agradecimentos

FAPERJ, CNPq, CAPES/PROCAD.

¹Thati, B.; Noble, A.; Creaven, B. S.; Walsh, M.; McCann, M.; Kavanagh, K.; Devereux, M. e Egan, D. A., *Cancer Letters*, **2007**, 248, 321-331.