

Síntese, caracterização e atividade antitumoral de complexos de cobre contendo o grupo 7-hidroxycumarina

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

As cumarinas são lactonas do ácido o-hidroxicinâmico (2H-1-benzopirana-2-onas), sendo o seu representante mais simples a 1,2-benzopirona (cumarina). A 4-hidroxycumarina foi o primeiro fármaco administrado por via oral com ação anticoagulante; a cumarina e a 7-hidroxycumarina apresentam atividades contra o câncer de pulmão¹. Neste sentido, o presente trabalho relata a síntese, caracterização e o efeito da inserção de unidades cumarínicas na atividade antitumoral de novos compostos de coordenação de cobre. Relações entre a estrutura e atividades dos complexos são propostas, comparando-se complexos que possuem grupos cumarínicos em suas estruturas com aqueles que não a possuem, obtidos anteriormente pelo grupo de pesquisa.

Resultados e Discussão

Os ligantes **L1** e **L2** (Figura 1) foram caracterizados por ¹H RMN e ¹³C RMN. Os complexos **C1** e **C2** (Figura 1) foram caracterizados por análise elementar, espectroscopias de infravermelho e eletrônica, voltametria cíclica, condutividade, ESI(+)-MS e ESI(+)-MS/MS.

A viabilidade celular dos ligantes e complexos foi determinada por meio do microensaio colorimétrico MTT utilizando as linhagens celulares U937 e THP-1 (incubação de 36 h).

Os resultados apresentados na Tabela 1 indicam que o complexo **C2** é mais ativo frente a linhagem U937 enquanto que o complexo **C1** é mais ativo frente a linhagem THP-1. Isto sugere que a substituição de uma piridina por um fenol no ligante **L1** resulta em complexos com diferentes atividades. O ligante **L1** foi ativo frente a linhagem U937, sendo mais ativo que o respectivo complexo, entretanto foi pouco ativo frente a linhagem THP-1. O ligante **L2** não foi ativo frente a ambas as linhagens.

Comparando-se os resultados de atividade antitumoral com os obtidos para os complexos que não possuem grupos cumarínicos em suas estruturas, constata-se que em geral, o grupo cumarínico leva a aumento da atividade biológica. Todos os compostos investigado induziram morte celular pelo processo de apoptose, o que é desejado

no planejamento de novos compostos com futuras aplicações.

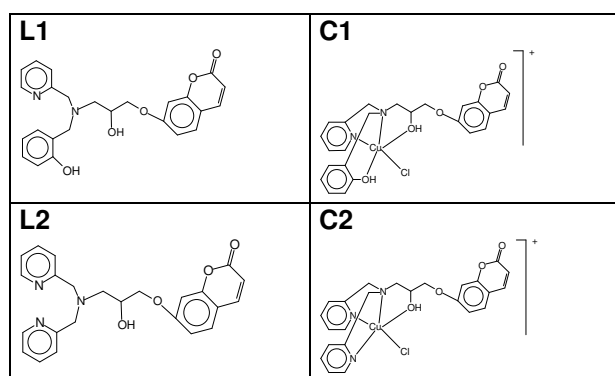


Figura 1: Ligantes e complexos sintetizados derivados da 7-hidroxycumarina: **L1:** 7-[2-hidroxi-3-[(2-hidroxibenzil)(piridina-2-ilmetil)amino]propoxi]-2H-croman-2-ona; **L2:** 7-[3-[bis(piridin-2-ilmetil)amino]-2-hidroxipropoxi]-2H-croman-2-ona; **C1:** [Cu(L1)Cl]Cl.2H₂O.CH₃OH ; **C2:** [Cu(L2)Cl]Cl.2,5H₂O.CH₃OH.

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

Compostos	U937 IC ₅₀ (μM)	THP-1 IC ₅₀ (μM)
L1	67,09±1,10	136,10±1,21
C1	87,60±1,20	97,75±1,15
L2	>160	>160
C2	72,05±,12	125,40±1,55
Cisplatina	15,67±1,04	28,65±1,11

Conclusões

O complexo **C2**, dentre os compostos investigados, mostrou-se o mais promissor, indicando potencialização do ligante **L2** após complexação com sal de cobre.

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**, 250, 128-139.