

## [Cu(phen)(vanilina)<sub>2</sub>]: síntese, caracterização e atividade antitumoral

Wendy M. T. Q. de Medeiros<sup>1</sup> (PG), Mayara J. C. de Medeiros<sup>1</sup> (IC), Ana C. F. de Brito<sup>1</sup> (PQ), Francisco O. N. da Silva<sup>1</sup> (PQ), Hugo A. de O. Rocha<sup>1</sup> (PQ), Edinilton M. Carvalho<sup>2</sup> (PG), Eduardo H. S. de Sousa<sup>2</sup> (PQ), Javier A. Ellena<sup>3</sup> (PQ), Daniel de L. Pontes<sup>1</sup> (PQ)\*. [pontesdl@yahoo.com](mailto:pontesdl@yahoo.com)

<sup>1</sup>Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Instituto de Química, Natal-RN. <sup>2</sup>Universidade Federal do Ceará, Dep. De Química Orgânica e Inorgânica, Fortaleza-CE. <sup>3</sup>Universidade de São Paulo, Instituto de Física, São Carlos-SP.

Palavras Chave: cobre, fenantrolina, vanilina, complexos bioativos.

### Abstract

[Cu(phen)(vanillin)<sub>2</sub>]: synthesis, characterization and antitumor activity. The chemical and biological results indicated that the obtained complex is a potential chemotherapeutic agent.

### Introdução

Complexos do sistema cobre(II)-phen tem ganhado particular atenção nos últimos anos devido sua potencial atividade antitumoral. Tal característica está relacionada à possibilidade de intercalação da phen ao DNA e atividade redox do cobre(II/I), podendo levar a produção de ROS e morte celular<sup>1</sup>.

A vanilina (van), além de amplamente utilizada na indústria, tem sido identificado como um importante componente bioativo, apresentando atividade antimicrobiana e de proteção contra o câncer<sup>2</sup>.

Assim, este trabalho tem como objetivo a obtenção e estudo do novo complexo [Cu(phen)(van)<sub>2</sub>] (1), aliando as características do sistema cobre-phen com o ligante vanilina, e avaliação da sua atividade biológica (clivagem de DNA, geração de superóxido, citotoxicidade e rota de morte celular).

### Resultados e Discussão

O complexo 1 foi sintetizado a partir da reação em meio básico entre o precursor *cis*-[Cu(phen)Cl<sub>2</sub>] e vanilina. Cristais do composto foram obtidos a partir da recristalização em metanol.

A análise estrutural do complexo revela um sistema cristalino triclinico (P-1) com duas moléculas na unidade assimétrica. O cobre(II) está coordenado a phen (Cu-N<sub>médio</sub> = 2,020Å) e dois íons vanilina em uma estrutura octaédrica distorcida (Figura 1).

A assimetria dos oxigênios doadores no íon vanilina (fenol e -OCH<sub>3</sub>) possibilita até 3 diferentes arranjos dos ligantes. Em (1) os oxigênios dos metóxidos estão *trans* um ao outro (Cu-O<sub>(metóxido)</sub> = 2,418Å) enquanto que os oxigênios fenólicos (Cu-O<sub>(fenólico)</sub> = 1,932Å) estão *trans* aos N da phen, gerando uma estrutura com eixo z alongado (Parâmetro T = 0,817). Tal organização estrutural é incomum entre compostos com ligantes vanilídeos e diferentes metais. Apenas 2 dentre 13 compostos com estruturas elucidadas apresentam essa isomeria. A distorção axial foi também confirmada por EPR (g<sub>||</sub>(2,30) > g<sub>⊥</sub>(2,06) > 2,0023).

O espectro Uv-Vis em meio aquoso apresentou bandas características da phen e da vanilina desprotonada (312 e 345 nm). Observa-se ainda três bandas d-d do Cu(II) em 469 (<sup>2</sup>B<sub>1g</sub> → <sup>2</sup>E<sub>g</sub>), 650 (<sup>2</sup>B<sub>1g</sub> → <sup>2</sup>B<sub>2g</sub>) e 775 nm (<sup>2</sup>B<sub>1g</sub> → <sup>2</sup>A<sub>1g</sub>). O voltamograma

cíclico do complexo (KCl 0,1M, pH= 7,0) apresentou o par redox Cu<sup>2+/1+</sup> com E<sub>1/2</sub> = -81,5 mV (vs Ag/AgCl) e ainda processos de oxidação da vanilina.

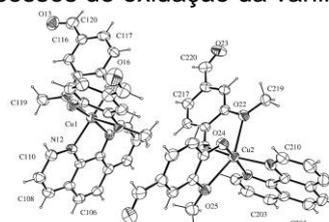


Figura 1. Representação ORTEP do complexo 1.

O composto mostrou-se ativo quanto a clivagem de DNA na presença dos ativadores glutatona e H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Com GSH (10mM), a completa degradação de FI para FII é atingida com 40µM de (1) enquanto na presença de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (1mM) 10µM de (1) promoveram a degradação total de FI em FII e FIII. Adicionalmente, ensaios com NBT indicaram que o composto (1) gera íon superóxido na presença de GSH, portanto, a fragmentação do DNA deve ocorrer por via oxidativa.

Estudos de viabilidade celular (MTT) indicaram que o complexo é fortemente citotóxico frente a diferentes linhagens celulares tumorais: B16-F10 (IC<sub>50</sub> = 3,39 ± 0,61µM), HUH-7 (IC<sub>50</sub> = 4,22 ± 0,31µM) e 786-0 (IC<sub>50</sub> = 10,38 ± 0,91µM). Entretanto, phen, CuCl<sub>2</sub> e vanilina não são citotóxicos (IC<sub>50</sub> > 150 µM).

Resultados de citometria de fluxo, realizados com a linhagem 786-0 e 10 µM (~IC<sub>50</sub>) e 100 µM (~10 x IC<sub>50</sub>) do complexo confirmaram a elevada citotoxicidade e indicaram que a morte celular ocorre por apoptose (Figura 2).

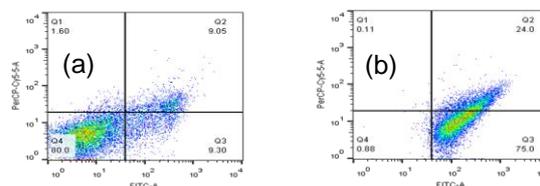


Figura 2. Resultados de citometria de fluxo: (a) 10 µM (~IC<sub>50</sub>) e 100 µM (~10 x IC<sub>50</sub>). Linhagem: 786-0)

### Conclusões

Os resultados evidenciaram a obtenção do novo complexo [Cu(phen)(van)<sub>2</sub>], bem como seu elevado potencial como agente quimioterápico.

### Agradecimentos

CAPES, UFRN, Lab.Bioinorgânica e catálise-UFPR.

<sup>1</sup> Medici, S.; Peana, M.; Nurchi, V. M.; Lachowicz, J. I. e Zoroddu, M. A. *Coordination Chemistry Reviews*. **2015**, 284, 342.

<sup>2</sup> Sorna, V. e Sreeramulu, J. *Journal of Modern Medicinal Chemistry*. **2013**, 1, 78.