

## SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE UM NOVO COMPLEXO MONODENTADO DE Cu(II) CONTENDO LIGANTE BIS(PIRAZOL-SELÊNIO)

IANKA JACONDINO NUNES<sup>1</sup>; DANIELLE TAPIA BUENO<sup>2</sup>; TAMARA DOS SANTOS MACHADO<sup>2</sup>; THALITA FERNANDA BORGES DE AQUINO<sup>2</sup>; DANIELA HARTWIG DE OLIVEIRA<sup>2</sup>; ADRIANA CASTRO PINHEIRO<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de Pelotas – iankajacondinonunes@gmail.com

<sup>2</sup>Universidade Federal de Pelotas – danibueno693@gmail.com

<sup>2</sup>Universidade Federal de Pelotas – tamara\_dsantos@hotmail.com.br

<sup>2</sup>Universidade Federal de Pelotas – dani.hartwig@gmail.com

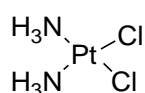
<sup>2</sup>Universidade Federal de Pelotas – thalitafer10@hotmail.com

<sup>3</sup>Universidade Federal de Pelotas – adrianacastropinheiro@gmail.com

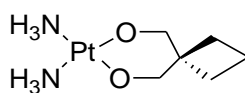
### 1. INTRODUÇÃO

O câncer é um dos maiores problemas de saúde pública e uma das principais causas de morte no mundo (FERLAY, SOERJOMATARAM, DIKSHIT, ESER, MATHERS, REBELO, PARKIN, FORMAN, BRAY, 2015). Conhecido por ser uma doença caracterizada pelo aumento descontrolado de células em um determinado tecido, o câncer se desenvolve a partir do surgimento de uma única célula anormal, que perdeu o seu mecanismo de regulação do crescimento e da multiplicação celular, geralmente, devido a danos no DNA (HANAHAN, WEINBERG, 2011).

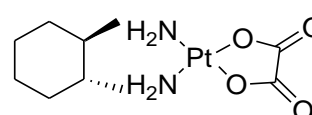
O sucesso da cisplatina no tratamento clínico de vários tipos de neoplasias colocou a química de coordenação à base de metais de transição na linha de frente na luta contra o câncer (ARNESANO, NATILE, 2009). O cis(diaminodicloro)platina(II), “cisplatina” (Figura 1), entrou no mercado nos Estados Unidos em 1978 e, desde então, o câncer de testículo, que matava cerca de 80 % dos pacientes, passou a ser curável em 95% dos casos (ROSEMBERG, VANCAMP, KRIGAS, 1965). Outros complexos de platina como a carboplatina e oxaliplatina são hoje utilizados no tratamento de tumores e estima-se que 50 a 70% dos pacientes com câncer recebam tratamento com complexos de platina (RAJESWARAM, TROJAN, GIANNELLI, 2008).



cisplatina



carboplatina



oxaliplatina

Figura 1. Metalodrogas de platina anticâncer aprovadas.

No entanto, a terapia com compostos de platina apresenta problemas como a ocorrência de sérios efeitos colaterais e o aparecimento de resistência. Esses problemas estimularam extensa pesquisa, as quais levaram ao desenvolvimento de estratégias alternativas, baseadas em diferentes metais, com melhores propriedades farmacológicas e visando diferentes alvos biológicos (HAMBLEY, 2007).

Nesse campo, os complexos de cobre mostraram perspectivas encorajadoras (TISATO, MARZANO, PORCHIA, PELLEI, SANTINI, 2010). O cobre é um elemento essencial para a maioria dos organismos aeróbicos, empregado como cofator estrutural e catalítico, e consequentemente, está envolvido em muitas vias biológicas.

O emprego de complexos de cobre na química medicinal parte do entendimento que metais endógenos podem ser menos tóxicos para as células

normais em relação às cancerígenas. O metabolismo alterado das células cancerígenas e a resposta diferencial entre células normais e tumorais para o cobre são a base para o desenvolvimento de complexos dotados de características antineoplásicas. Ao contrário das drogas clássicas anticâncer que mostram uma alta seletividade para seu alvo molecular, os complexos de cobre afetam o DNA e proteínas para induzir um quadro de toxicidade geral que é letal para as células cancerígenas. Devido à sua capacidade de participar em reações redox, o cobre é capaz de produzir grandes quantidades de espécies reativas de oxigênio através de uma reação *Fenton-like* para danificar o DNA e proteínas (SANTINI, PELLEI, GANDIN, PORCHIA, TISATO, 2014). Além disso, o íon cobre pode interagir com o DNA via associação de superfície ou intercalação, especificamente ligando-se ao resíduo de guanina N7 do DNA. Desta forma, a síntese, o design e desenvolvimento de complexos de cobre como agentes anticâncer vem sendo apresentados em diversos trabalhos de revisão. Destes vários agentes anticancerígenos à base de cobre apresentam mecanismos distintos dos fármacos atuais de platina e podem superar a resistência a esses medicamentos.

Estruturalmente complexos de Cu(II) exibindo atividade citotóxica incluem uma variedade de moléculas aromáticas como ligantes, as quais podem ser coordenadas ao centro metálico por átomos doadores N, S e O. Os pirazóis são compostos heterocíclicos de cinco membros constituídos pela associação de três átomos de carbono e dois átomos de nitrogênio em posições adjacentes. Pirazóis e os compostos organocalcogênicos são substâncias orgânicas que apresentam um amplo potencial sintético e farmacológico. Nos últimos anos, esta classe de moléculas tem despertado o interesse acadêmico em função das propriedades biológicas a que lhe são atribuídas, bem como em função do grande número de compostos derivados que podem ser obtidos a partir destas moléculas.

Tendo em vista as características da química de coordenação do cobre, descrevemos a síntese e caracterização de um novo complexo de Cu(II) contendo o ligante pirazol-selênio. O novo complexo de Cu(II) foi caracterizado por difração de raios X de monocristal. Testes para avaliar a atividade antioxidante total do novo complexo pela captura do radical livre ABTS (2, 2' radical-azinobis-3-etilbenzotiazolino-6-sulfônico) e radical DPPH (1,1-difenil-2-picrilhidrazilo), assim como estudos de potenciais atividades citotóxicas, genotóxicas e antígeno-tóxicas em culturas de células de fibroblastos de hamster chinês (V79) estão em andamento.

## 2. METODOLOGIA

### 2.1 Procedimentos gerais

As reações foram conduzidas sem controle de atmosfera inerte e os procedimentos de cristalização foram realizados através da evaporação lenta do solvente. Os solventes utilizados na síntese do pré-ligante e complexo foram adquiridos de forma comercial, com grau de pureza compatível com o uso, sem necessidade de purificação prévia. Reagentes comerciais foram adquiridos da Sigma-Aldrich e usados sem purificação. O pré-ligante [3,5-Dimetil-1-fenil-4-(fenilselanil)-1H-pirazol] **1a** foi preparado seguindo procedimentos descritos na literatura (OLIVEIRA, AQUINO, EDMILSON, PERIN, JACOB, ALVES, 2015).

A coleta de dados de difração de raios X do composto **2a** foi realizada em um difratômetro Bruker D8 Venture Photon10, utilizando a radiação de Mo K( $\alpha$ ) (0,71073 Å) e sistema óptico de monocromatização, pertencente ao Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Maria. A estrutura foi solucionada empregando-se métodos diretos, através do programa SHELXS.

Os refinamentos foram realizados com o pacote de programas SHELXL através do método de matriz completa/mínimos quadrados dos fatores estruturais  $F^2$ , com os parâmetros de deslocamento térmicos anisotrópicos para todos os átomos não hidrogenóides. Exceto para os átomos de hidrogênio ligados ao nitrogênio, que foram introduzidos no modelo estrutural através de análises por mapas diferenciais de Fourier, os átomos de hidrogênios foram finalmente incluídos nas suas posições calculadas.

### Síntese dos Complexos de Cu(II)

Cu[Bis{3,5-Dimetil-1-fenil-4-(fenilselanil)-1H-pirazol}Cl<sub>2</sub>] (2a): A uma solução de CuCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O (0,104 g, 0,61 mmol) em metanol (5 mL), mantida sob agitação constante, foi adicionada gota a gota uma solução do pré-ligante 1a (0,100 g, 0,61 mmol) em metanol (10 mL). A mistura reacional foi deixada sob agitação constante em temperatura ambiente por 24 h. Decorrido o tempo reacional, a solução foi concentrada (2 mL) e filtrada por cânula filtro. Monocristais de coloração verde foram obtidos dessa solução em temperatura ambiente e foram analisados por difração de raios X de monocristal. O complexo foi obtido como um sólido de cor verde com rendimento de 61,5%.

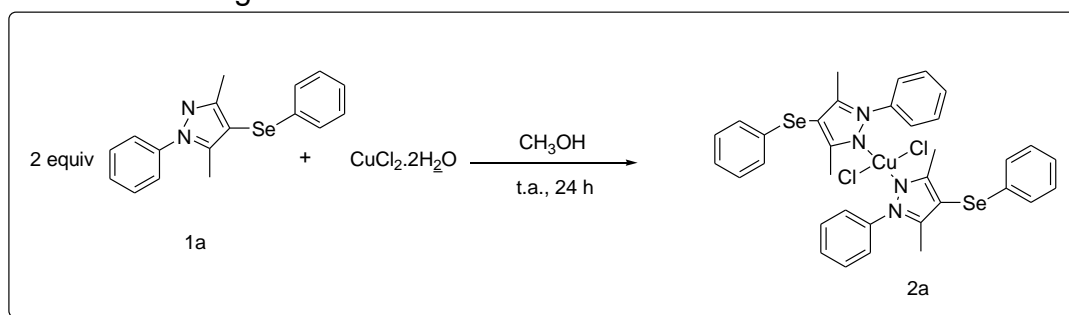
## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O pré-ligante nomeado 1a foi obtido seguindo procedimentos da literatura (OLIVEIRA, AQUINO, EDMILSON, PERIN, JACOB, ALVES, 2015), por meio de um sistema catalítico (sal de cobre e bipyridina), utilizando DMSO como solvente em reações multicomponentes, sendo caracterizado por ressonância magnética nuclear (RMN) de <sup>1</sup>H e {<sup>1</sup>H}<sup>13</sup>C.

A rota geral de síntese para o novo complexo de Cu(II), 2a, a partir do pré-ligante pirazol-selênio é apresentada no esquema 1.

A reação CuCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O com 2 equiv. de 1a em metanol, à temperatura ambiente levou a formação do complexo 2a como um sólido de coloração verde.

O complexo 2a foi isolado com bom rendimento, sendo caracterizado por difração de raios X de monocristal. A estrutura cristalina e molecular desse complexo juntamente com os principais ângulos e distâncias de ligação são apresentados na Figura 1.



Esquema 1. Rota geral de síntese do complexo de Cu(II).

O complexo 2a cristaliza no sistema monoclinico com grupo espacial P21/n, e apresenta-se de forma monomérica no estado sólido com coordenação do átomo doador N do anel pirazolil frente ao átomo de Cu(II). A cela unitária apresentou uma única molécula. Coordenação de dois átomos de N<sub>pirazol</sub> e dois átomos de cloro frente ao átomo de Cu(II) determinam o número de coordenação quatro. A estrutura cristalina e molecular apresenta ângulos de ligação N1-Cu1-N1' = 180,00(14) Å, Cl1-Cu1-Cl1' = 180,00 Å, N1-Cu1-Cl1 = 89,42(8) Å e N1'-Cu1-Cl1 = 90,58(8) Å que determinam a formação de uma geometria quadrática ao redor do centro metálico.

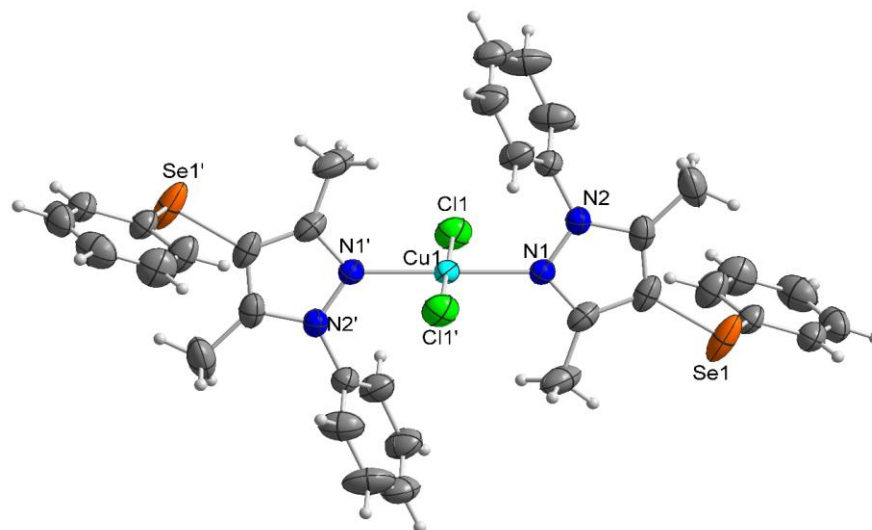


Figura 1. Estrutura cristalina e molecular do complexo 2a.

#### 4. CONCLUSÕES

Um novo complexo de cobre (II) contendo ligante do tipo pirazol-selênio foi sintetizado e caracterizado por difração de raios X de monocristal. Estudos das potenciais atividades farmacológicas desse novo complexo estão em andamento.

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARNESANO, F.; NATILE, G. Mechanistic insight into the cellular uptake and processing of cisplatin 30 years after its approval by FDA. **Elsevier**, v. 253, p. 2070-2081, 2009.
- FERLAY, J.; SOERJOMATARAM, I.; DIKSHIT, R.; ESER, S.; MATHERS, C.; REBELO, M.; PARKIN, D.M.; FORMAN, D.; BRAY, F. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012, **International Journal of Cancer**, USA, v.136, p. E359, 2015.
- HAMBLEY, T.W. Metal-Based Therapeutics. **Science**, USA, v. 318, p.1392, 2007.
- HANAHAHAN, D.; WEINBERG, R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. **Cell**, USA v. 144, p. 646, 2011.
- OLIVEIRA, D.; AQUINO, T.; EDMILSON, J.; PERIN, G.; JACOB, R.; ALVES, D. Direct Synthesis of 4-Organylselanylpurazoles by CopperCatalyzed One-Pot Cyclocondensation and C-H Bond Selenylation Reactions. **Advanced Synthesis and Catalysis**, v. 357, p. 4041-4049, 2015.
- ROSEMBERG, B.; VANCAMP, L.; KRIGAS, T. Inhibition of Cell Division in *Escherichia coli* by Electrolysis Products from a Platinum Electrode. **Nature**, USA, v. 205, p. 698-699, 1965.
- RAJESWARAN, A.; TROJAN, B.; GIANNELLI, M. Efficacy and side effects of cisplatin- and carboplatin-based doublet chemotherapeutic regimens versus non-platinum-based doublet chemotherapeutic regimens as first line treatment of metastatic non-small cell lung carcinoma: a systematic review of randomized controlled trials. **Lung Cancer**, Suíça, v.1 p. 59, 2018.
- TISATO, F.; MARZANO, C.; PORCHIA, M.; PELLEI, M.; SANTINI, C. Copper in diseases and treatments, and copper-based anticancer strategies. **Medicinal Research Reviews**, Itália, v. 30, p. 708, 2010.