XXV Congresso de Iniciação Científica da Unicamp

18 a 20 Outubro Campinas | Brasil

2017

Complexos Metálicos com Cicloserina: Preparação, Caracterização e Estudo das Atividades Antimicrobianas e Antitumorais

Mariana Rosolen Ciol*, Carlos Marrote Manzano, Alexandre Cuin, Fernando Rogério Pavan, Camila Maríngolo Ribeiro, Ana Lúcia Tasca Gois Ruiz, Ellen Cristina Souza de Oliveira, Pedro P. Corbi

Resumo

Complexos de Pd(II), Pt(II) e Ag(I) com o ligante cicloserina (CIC), um antibiótico de segunda linha no tratamento da tuberculose, foram sintetizados e caracterizados por análises químicas e espectroscópicas. O complexo de Ag(I) teve sua estrutura cristalina resolvida por difração de raios X de pó. Os compostos foram avaliados frente a diferentes linhagens de células tumorais e bacterianas. O complexo AgCIC apresentou atividade antimicrobiana sobre o *Mycobacterium tuberculosis*, com valor de CIM90 de 79,1 $\mu\text{mol/L}$, bem como atividade sobre células tumorais, com valores de 4,7 $\mu\text{mol/L}$ para as linhagens tumorais de melanoma, próstata e leucemia.

Palavras-chave:

Complexos metálicos, Cicloserina, Agentes antimicrobianos.

Introdução

A preparação de complexos metálicos e suas aplicações medicinais tem experimentado um crescimento considerável nas últimas décadas¹. Destaca-se o uso na clínica médica de complexos de platina, como a cisplatina e seus derivados, os quais são aplicados no tratamento do câncer². Complexos de prata também são utilizados clinicamente contra infecções bacterianas, como é o caso da sulfadiazina de prata, a qual possui atividade sobre microrganismos causadores de infecções de pele³.

A cicloserina, por sua vez, é um antibiótico utilizado no tratamento da tuberculose e seu mecanismo de ação está relacionado à inibição da síntese da parede bacteriana⁴. Tendo em vista as propriedades antibacterianas da cicloserina e a relevância dos íons Pd(II), Pt(II) e Ag(I) em medicina, este trabalho teve como objetivos a síntese e caracterização de novos complexos metálicos com cicloserina, e o estudo das suas atividades antimicrobianas e antitumorais.

Resultados e Discussão

Os complexos de Pd(II), Pt(II) e Ag(I) foram preparados pela reação em solução aquosa dos sais dos metais de interesse, a saber $\text{K}_2[\text{PdCl}_4]$, $\text{K}_2[\text{PtCl}_4]$ e AgNO_3 , com cicloserina (CIC). Os sólidos obtidos após agitação constante por tempos variáveis, dependendo do metal, foram lavados e secos sob P_4O_{10} . As análises elementares e termogravimétricas sugerem para o complexo de Pd(II) a composição $\text{PdC}_6\text{H}_{11}\text{N}_4\text{O}_4\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}$. Anal. Calc. (%): C, 19,9; H, 3,61; N, 15,4. Exp. (%): C, 19,9; H, 3,76; N, 15,6. Para o complexo de Pt(II) a composição proposta foi $\text{PtC}_6\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_4\text{Cl}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$. Anal. Calc. (%): C, 14,8; H, 2,89; N, 11,5. Exp. (%): C, 13,9; H, 2,77; N, 10,5. Os resultados das análises por infravermelho (IV) e ressonância magnética nuclear (RMN) de ^{13}C e ^{15}N sugerem a coordenação da CIC ao Pd(II) pelos átomos de nitrogênio do ligante. Os estudos dos sítios de coordenação da CIC à Pt(II) estão em andamento.

Para o complexo AgCIC, os resultados de análise elementar indicaram a seguinte fórmula mínima: $\text{AgC}_3\text{H}_4\text{N}_2\text{O}_2$. Anal. Calc. (%): C, 17,2; H, 2,4; N, 13,4. Exp. (%): C, 17,3; H, 2,1; N, 13,3. A estrutura do complexo AgCIC foi determinada pela técnica de difração de raios X (DRX) de pó (método de Rietveld) e confirmada pelas análises por espectroscopia no infravermelho, RMN de

^{13}C e ^{15}N e espectrometria de massas. Como apresentado na Figura 1, observa-se que a coordenação da CIC à prata ocorre pelos dois átomos de nitrogênio e pelo átomo de oxigênio carbonílico do ligante, originando uma estrutura polimérica na proporção 1:1 Ag:CIC.

Figura 1. (A) Complexo AgCIC (B) Cicloserina.

O complexo AgCIC mostrou atividade antiproliferativa sobre várias linhagens tumorais, com TGI (Total Growth Inhibition) de 4,7 $\mu\text{mol/L}$ para as linhagens de melanoma, próstata e leucemia e 87,1 $\mu\text{mol/L}$ para linhagem HaCat (não tumoral). Além disso, o complexo AgCIC foi ativo sobre o *Mycobacterium tuberculosis* com CIM90 de 79,1 $\mu\text{mol/L}$, determinado pela técnica de microdiluição. Os complexos de Pd(II) e Pt(II) não apresentaram atividades sobre as mesmas células tumorais nas mesmas condições experimentais.

Conclusões

Foram obtidos novos complexos de Pt(II), Pd(II) e Ag(I) com cicloserina. Os resultados das análises químicas e espectroscópicas permitiram propor as composições e, no caso do complexo de Pd(II), os sítios de coordenação do ligante ao metal. O complexo de Ag(I), por sua vez, teve sua estrutura resolvida por DRX. Observa-se a formação de um complexo polimérico. O complexo AgCIC mostrou atividade antimicrobiana sobre o *Mycobacterium tuberculosis*, com valor de CIM90 de 79,1 $\mu\text{mol/L}$, bem como atividade sobre células tumorais, com valores de 4,7 $\mu\text{mol/L}$ para as linhagens tumorais de melanoma, próstata e leucemia.

Agradecimentos

Os autores agradecem à FAPESP (2015/25114-4) e ao CNPq (PIBIC e proc. AUXPE 442123/2014-0) pelo auxílio.

¹Medici, S.; Peana, M.; Nurchi, V. M.; Lachowicz, J. I.; Crisponi, G. e Zoroddu, M. A. *Coord. Chem. Rev.* **2015**, 284, 329.

²Fanelli, M.; Formica, M.; Fusi, V.; Giorgi, L.; Micheloni, M. e Paoli, P. *Coord. Chem. Rev.* **2016**, 310, 41.

³Mijnendonckx, K.; Leys, N.; Mahillon, J.; Silver, S. e Van Houdt, R. *BioMetals* **2013**, 26, 609.

⁴Prosser, G. A. e de Carvalho, L. P. S. *ACS Med. Chem. Lett.* **2013**, 4, 1777-1787.