



## ATIVIDADE ANTITUMORAL DE COMPLEXOS BENZOXAZOIS DE COBALTO

Cristiano Wiederkehr (Curso de Química – ULBRA)  
Taís Fagundes (Curso de Química – ULBRA)  
Dione Silva Corrêa (PPGGTA – Curso de Química – ULBRA)

### INTRODUÇÃO

O câncer é caracterizado como um conjunto de doenças, que tem como sua principal característica, o crescimento celular descontrolado ou inadequado das células, causado pela desregulação dos processos bioquímicos normais, originando um novo tecido designado neoplásico. Compostos para substituir a cisplatina, um dos compostos usados na quimioterapia, vem sendo estudados desde que se descobriu os efeitos colaterais severos causados ao organismo humano. Benzoxazóis substituídos na posição 2 e seus derivados fazem parte de uma classe de compostos biológicos ativos, possuindo um amplo espectro de atividades, tal como antifúngicas, antibacteriana, anticâncer, antiviral, anti-inflamatória. O presente trabalho traz a proposta da síntese de complexos de cobalto de derivados 2-(2'-hidroxifenil)benzoxazol e a análise prévia da citotoxicidade em células tumorais.

### OBJETIVO

Sintetizar complexos metálicos de cobalto com ligantes da família 2-(2'-hidroxifenil)benzoxazol a fim de avaliar o efeito dos ligantes benzoxazóis sobre a atividade contra linhas de células cancerosas, correlacionando a ligação do metal com a citotoxicidade dos compostos.

### METODOLOGIA

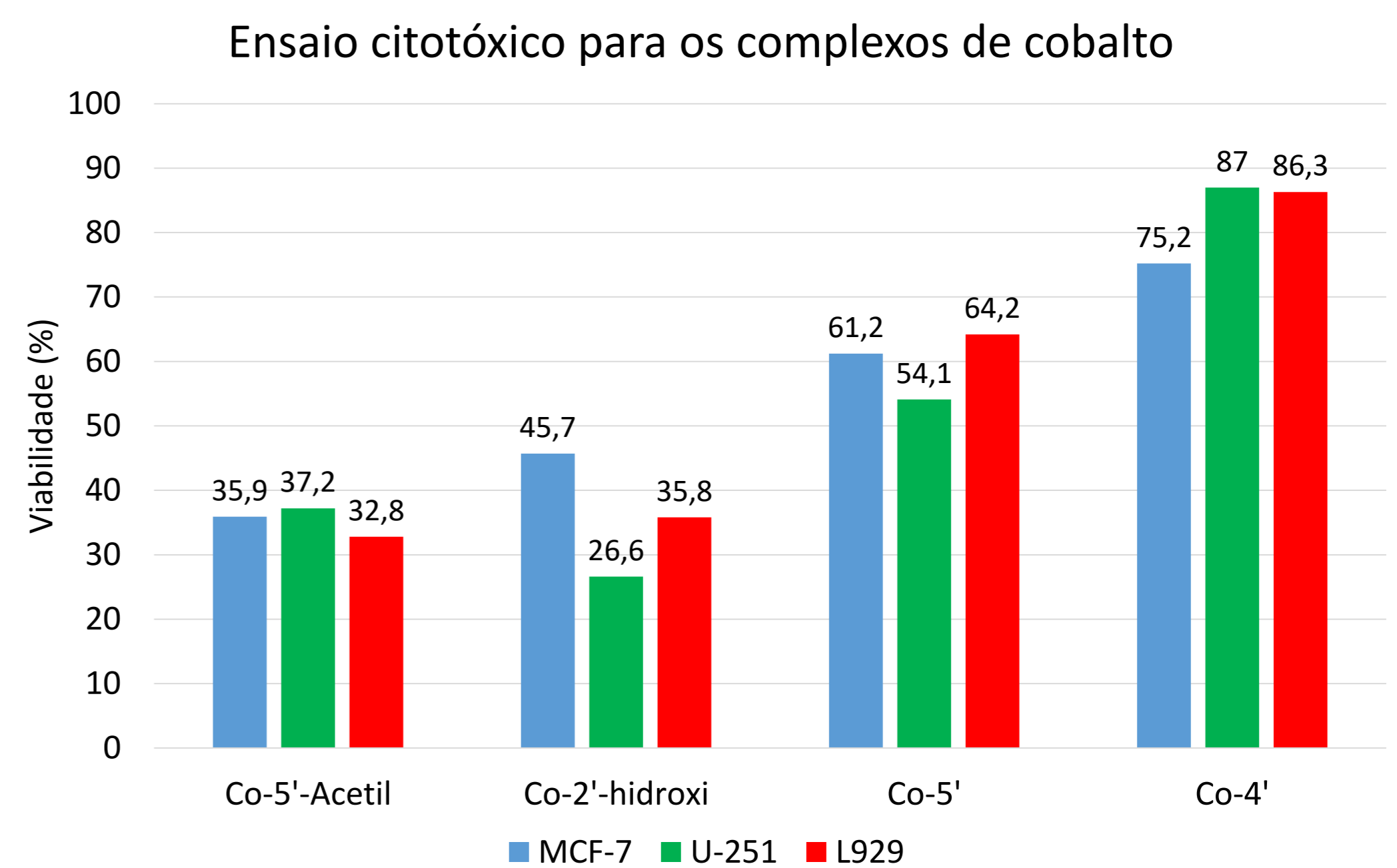
Os compostos benzazólicos foram sintetizados através de reações de condensação entre derivados carboxílicos aromáticos substituídos com anilinas orto substituídas em presença de um agente de desidratação. A complexação com os metais consistiu na reação do ligante benzazólico com um sal de cobalto, resultando no complexo metálico M(HBO)<sub>2</sub>. Os complexos foram caracterizados pelo emprego de técnicas espectroscópicas. Os quatro complexos de cobalto obtidos foram submetidos a experimentos de citotoxicidade em diferentes linhas de células tumorais. As células foram incubadas com os compostos em diferentes concentrações.

### RESULTADOS

Os quatro derivados 2-(2'-hidroxifenil)benzoxazol foram obtidos com rendimentos na faixa de 70%. As propriedades físicas e espectroscópicas (PF, UV, RMN) destes compostos foram avaliadas, confirmando a estrutura. Através da reação de complexação com cobalto com o ligante benzazólico obtive-se os seguintes complexos metálicos:

- cobalto-bis-2-(4'-amino-2'-hidroxifenil)benzoxazol foi obtido com rendimento de 73 % e com ponto de fusão em 227°C.
- cobalto-bis-2-(5'-acetamida- 2'-hidroxifenil)benzoxazol foi obtido com rendimento de 84 % e com ponto de fusão em 374°C.
- cobalto-bis-2-(5'-acetamida-2'-hidroxifenil)benzoxazol foi obtido com rendimento de 32 % e com ponto de fusão em 258-260 °C.
- cobalto-bis-2-(2'-hidroxifenil)benzoxazol foi obtido com rendimento de 49% e com ponto de fusão em 120 °C.

Conforme a International Standarts (ISO10993-6), considera-se como um produto de potencial citotóxico, os compostos que reduzem a viabilidade celular para valores inferiores a 70%. Nos testes realizados foram utilizadas doses de 50 umol/mL. A figura a seguir mostra os valores de viabilidade celular (%) para os 4 complexos estudados.



O Cobalto-bis-2-(4'-amino-2'-hidroxifenil)benzoxazol não mostrou potencial citotóxico dentro das condições avaliadas. No entanto, empregando dosagens maiores o complexo apresenta potencial para ser usado como agente antitumoral. O Cobalto-bis-2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzoxazol mostrou potencial para ser usado como agente antitumoral, visto que reduziu a viabilidade celular para valores menores que 70%.

O Cobalto-bis-2-(2'-hidroxifenil)benzoxazol mostrou o melhor potencial como agente antitumoral frente a linhagem celular U-251. Enquanto o Cobalto-bis-2-(5'-acetamida-2'-hidroxifenil)benzoxazol mostrou similaridade para as diferentes linhagens celulares estudadas. Os complexos diminuíram a viabilidade celular para valores menores que 46 %, mostrando assim a eficiência dos compostos contra células tumorais. Porém, observa-se também, que a viabilidade de células normais L929, diminuíram tanto quanto as linhagens celulares tumorais MCF-7 e U-251.

### CONCLUSÃO

A metodologia empregada para a síntese dos complexos de cobalto da família 2-(2'-hidroxifenil)benzoxazol mostrou-se eficiente. Os ensaios preliminares dos complexos metálicos de cobalto do 2-(2'-hidroxifenil)benzoxazol indicam que os compostos apresentam potencial para serem empregados como agentes antitumorais, visto que a ISO10993-6 diz que para ser considerado um agente antitumoral ele precisa diminuir a viabilidade celular para números abaixo de 70%, e os complexos sintetizados nessa pesquisa alcançaram resultados abaixo de 46 % na viabilidade celular de células linhagens celulares MCF-7 do câncer de mama e U-251 da linhagem de células de cérebro.

### REFERÊNCIAS

BERG, JEREMY M.; TYMOCZKO, JOHN L.; STRYER, LUBERT. 6. Ed. Bioquímica, Guanabara Koogan, (2008).

McKEE, MIREYA L.; KERWIN, SEAN M. Synthesis, metal ion binding, and biological evaluation of anticancer 2-(2'-hydroxyphenyl)benzoxazole analogs of UK-1. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, p. 1775-1783 (2008)

MABIED, AHMED F. et al. Crystal Structure and Stereochemistry Study of 2Substituted Benzoxazole Derivatives. *ISRN Organic Chemistry*. (2014)