UM COMPLEXO DE COBRE(II) BIOINSPIRADO CONTENDO UM LIGANTE POLIPIRIDÍNICO DE CADEIA LONGA ALQUÍLICA E SEUS ESTUDOS DE INTERAÇÃO COM DNA

Matheus dos Santos Sartori Paqui [1], Maiara Ignes Nascimento dos Santos [2], Fernando Roberto Xavier [3]

[1] Acadêmico do Curso de Licenciatura em Química - CCT - bolsista PIBIC/CNPq
[2] Acadêmico(a) do Programa de Pós-Graduação em Química – CCT
[3] Orientador, Departamento de Química – CCT – fernando.xavier@udesc.br

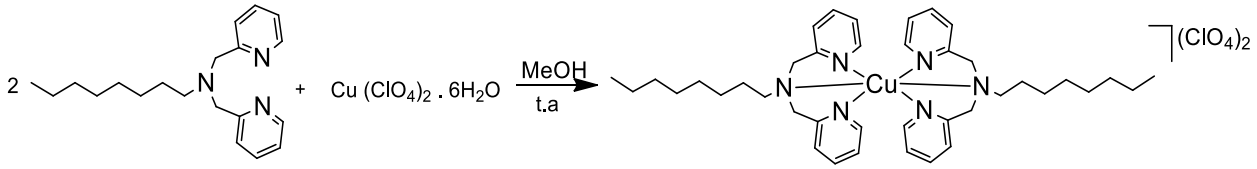
Palavras-chave: Cadeias longas alquílicas. Complexos de cobre(II). Interação com DNA.

Complexos de diferentes metais de transição estão sendo estudados como classes alternativas de quimioterápicos devido aos efeitos colaterais de medicamentos contendo complexos de Pt^{II} como a cisplatina.[1] Tendo isto em vista, complexos de cobre são uma opção atraente baseando-se na perspectiva de que resultem em efeitos colaterais menos tóxicos ao organismo humano e potencialmente evitem a quimiorresistência associada aos tratamentos com complexos de Pt^{II}.[2]

A janela de interações droga-DNA varia de interações eletroestáticas até ligações covalentes fortes. Tais interações são importantes para fins medicinais, podendo bloquear ou reduzir a capacidade de reprodução do DNA quando a droga se liga ou cliva a estrutura do ácido nucleico.[3] Um exemplo de molécula capaz de interagir com a estrutura do DNA é a bis(2-picolil)amina (BPMA), um ligante tridentado de alta versatilidade que pode ser funcionalizado com grupos pendentes durante sua síntese.[3]

Baseando-se nisto, o composto BPMA foi funcionalizado com um grupamento alquílico de cadeia longa formando o ligante *N*-octil-*N*-(2-piridinilmetil)-2-piridinometanamina (L^{C8}) (CAS 223519-70-8) a fim de sintetizar um novo complexo de Cu^{II} contendo este ligante. O ligante foi caracterizado por RMN, IV e CG-EM e o complexo foi sintetizado pela adição de 10 mL de uma solução metanólica de L^{C8} (1 mmol) em uma solução de 10 mL $Cu(ClO_4)_2.6H_2O$ (0,5 mmol) em metanol à temperatura ambiente, como mostra o esquema da Figura 1. Ao decorrer da reação a solução adquiriu coloração verde e formou-se um precipitado azul, sendo este o complexo $[Cu(L^{C8})_2](ClO_4)_2$.

Fig. 1 *Esquema da síntese do complexo partindo do ligante L^{C8}.*

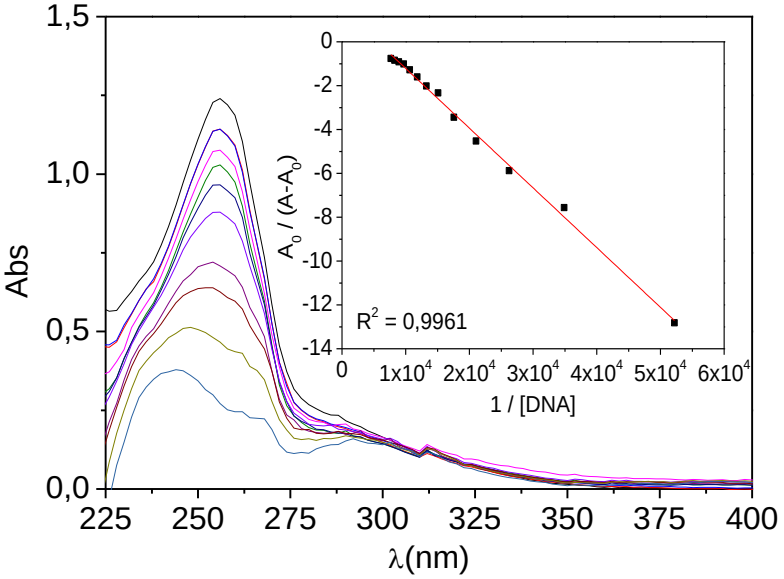


A condutividade molar do complexo foi medida em acetonitrila (Λ_M= 242,1 µS) e confirmou a relação eletrolítica 2:1 indicada pela literatura (220-300 µS).[4] Os espectros de IV resultantes do ligante L^{C8} e do complexo sintetizado foram comparados e majoritariamente sobrepostos, indiciando a presença do ligante L^{C8} no complexo. A forte banda de absorção do contraíon ClO_4^- também pôde ser observada em $\nu_{(Cl-O)}$=1051 cm^{-1}.

A análise de espectroscopia eletrônica de UV-Vis foi realizada para o complexo, resultando em duas bandas de absorção em λ_{max}= 258 nm {ε= 13660 M^{-1} cm^{-1}} e λ_{max}= 200 nm {ε= 29190 M^{-1} cm^{-1}}. Estas transições estão relacionadas com processos de trânsferência de carga intraligante (ILCT). Além disso, foi realizado um teste de estabilidade do complexo no espectrofotômetro de UV-Vis em tampão acetonitrila/HEPES 50% v/v. Após duas horas, não foi observada variação espectral do complexo em solução, indicando que o composto é estável em meio biológico.

Testes de interação de DNA de esperma de salmão (ssDNA) com o complexo $[Cu\ (L^{C8})_2](ClO_4)_2$ foram performados em um espectrofotômetro de UV-Vis, resultando em uma constante de ligação K_b= 7.3x10^3 M^{-1}. Hipocromismo e batocromismo das bandas de absorção do complexo podem ser observados na Figura 2, indicando que o complexo de cobre(II) interage com o DNA através de intercalação parcial e ligação no sulco maior, respectivamente.

Fig. 2 *Gráfico do teste de interação de DNA performado em espectrofotômetro de UV-Vis. Condições: $[\{Cu\ (L^{C8})_2\}(ClO_4)_2]$=1x$10^{-4}$ M. Cada banda de absorção representa a adição de uma alíquota de 5 µL de DNA ([DNA] = 1x10^{-3} M).*



O complexo pôde ser sintetizado, caracterizado e preliminarmente testado sua interação em meio biológico. Futuramente, se faz necessária a caracterização do complexo por demais técnicas de análise e testes de interação droga-DNA mais aprofundados a fim de validar o complexo como uma potencial droga antitumoral.

[1]J.J. Martínez Medina *et al*. **Biomed. Pharmacot**. 111 (2019) 414–426;

[2]T.J.P. McGivern *et al*. **Inorg. Chim. Acta**. 472 (2018) 12-39;

[3]C. Wende, *et. al*. **Eur. J. Inorg. Chem**. 16, (2014) 2585;

[4]Geary, W. J. **Coord. Chem. Rev**. 1971. 7, 81.