



Síntese, Caracterização E Ensaios Biológicos De Um Complexo Metálicos De Cobre(II) Contendo Alizarina E Bipiridina Como Possível Agente Antitumoral

Eloah B. C. Oliveira ^{1*} (G), Willian X. C. Oliveira ² (PQ), Ívina P. Souza ¹ (PQ)

¹ CEFET-MG, Departamento de Química, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 30510-000.

² UFMG, ICEx, Departamento de Química, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 31270-901

*e-mail: eloahbie@yahoo.com, ivinapauladesouza@cefetmg.br

RESUMO

RESUMO

Complexos metálicos vêm sendo amplamente estudados na Química Bioinorgânica devido ao seu potencial terapêutico, especialmente contra o câncer, principal problema de saúde pública mundial. Neste trabalho, foi sintetizado um complexo inédito de cobre(II), **1** – $[\text{Cu}(\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2)(\text{C}_{14}\text{H}_7\text{O}_4)(\text{ClO}_4)] \cdot 1,5 \text{ H}_2\text{O}$ com alizarina e bipiridina, rendimento de 79,36%. Monocristais foram obtidos a partir da recristalização de **1**. O complexo foi caracterizado por CHN, AA, IV, UV-Vis, TGA, DRX, condutimetria e sua interação com DNA foi estudada. Os resultados indicam forte afinidade biológica, justificando testes futuros de citotoxicidade em células tumorais e não tumorais.

Palavras-chave: Complexos Metálicos, Antraquinonas, Antitumorais, Bioinorgânica, Íons de Cobre.

Introdução

O câncer representa um desafio global, sendo uma das principais causas de mortes prematuras. Nesse cenário, a Química Bioinorgânica tem se mostrado fundamental na busca por tratamentos mais eficazes e seletivos, especialmente por meio do estudo de complexos metálicos com potencial atividade antitumoral (1). Embora tenha sido revolucionária no tratamento de diversos tipos de câncer, a cisplatina apresenta efeitos colaterais severos e pode induzir resistência celular, limitando sua aplicação clínica (2,3).

Por esse motivo, o cobre surge como uma alternativa promissora. Desde a Antiguidade, é conhecido por suas propriedades medicinais, além de apresentar biocompatibilidade e seletividade preferencial por células tumorais (4-6). Além disso, as antraquinonas, já reconhecidas por sua ação antitumoral (7), quando coordenadas a íons cobre(II), podem ter sua atividade potencializada. Assim, a combinação entre cobre(II), antraquinonas e bipiridina justifica o desenvolvimento de novos complexos que busquem maior eficácia, menor toxicidade e a superação de mecanismos de resistência observados em terapias convencionais, como a utilização da cisplatina (5,6).

Dessa forma, o objetivo geral da pesquisa foi sintetizar um complexo ternário de cobre(II) com antraquinona e um ligante N,N-doador, bem como caracterizá-lo por diversas técnicas físico-químicas e avaliar sua atividade biológica. Espera-se, com isso, que esse complexo apresente atividade antitumoral eficaz e seletiva, com baixa toxicidade às células não tumorais.

Experimental

Síntese do Complexo.

O complexo **1** ($[\text{Cu}(\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2)(\text{C}_{14}\text{H}_7\text{O}_4)(\text{ClO}_4)] \cdot 1,5 \text{ H}_2\text{O}$) foi obtido pela adição lenta de uma solução de $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0,6 mmol) em etanol (5,0 mL) a uma solução de 2,2-bipiridina (bpy, 0,4 mmol) em etanol (5,0 mL), sob agitação e refluxo por 2 h. Seguido da

adição de alizarina ($\text{H}_2\text{L1}$, 0,4 mmol) dissolvida em CHCl_3 (12,0 mL), e refluxo por mais 4 h. Após refrigeração por alguns dias, o sólido roxo obtido foi filtrado, lavado com EtOH, CHCl_3 e éter, seco no dessecador e armazenado. Rendimento: 79,36%.

Caracterização do Complexo.

O complexo foi caracterizado por análise elementar (CHN), espectroscopia de absorção atômica (AA), condutimetria em DMF, na concentração $10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$, espectroscopias na região do infravermelho (IV) e ultravioleta e visível (UV-Vis), análise termogravimétrica (TGA) e difração de raios X (DRX) em pó e em monocristais. Também foram realizados testes de solubilidade e cristalização. Pretende-se ainda fazer a espectrometria de massas. As análises foram conduzidas em laboratórios do CEFET-MG e da UFMG.

Ensaios Biológicos.

A interação de **1** com DNA de timo de bezerro (ct-DNA) foi avaliada por espectroscopia UV-Vis, por meio de titulação com ct-DNA em tampão HEPES. A constante de afinidade foi determinada a partir da variação espectral observada. Ainda pretende-se realizar testes de citotoxicidade do complexo.

Resultados e Discussão

A partir da análise dos espectros na região do IV (**Figura 1**) pode-se confirmar a coordenação dos ligantes ao íon cobre devido ao deslocamento das bandas para menor número de onda. $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ exibe uma banda estreita e intensa em 1057 cm^{-1} , atribuída ao íon ClO_4^- , de simetria T_d . No complexo ela se desdobra ($1089\text{--}1062 \text{ cm}^{-1}$), indicando a redução da simetria e, portanto, participação do íon na esfera de coordenação do centro metálico. No monocristal, ela não aparece, indicando ausência do perclorato coordenado. A bpy livre exibe bandas em $1451\text{--}1415 \text{ cm}^{-1}$ ($\text{C}=\text{N}$), que são ligeiramente deslocadas para $1449\text{--}1402 \text{ cm}^{-1}$ em **1** e para $1446\text{--}1423 \text{ cm}^{-1}$ no monocristal. $\text{H}_2\text{L1}$ livre apresenta bandas em

em 1661 e 1632 cm^{-1} (C=O), que se deslocam para 1629–1612 cm^{-1} no complexo e para 1630–1611 cm^{-1} no monocristal, sugerindo coordenação via oxigênio das carbonilas.

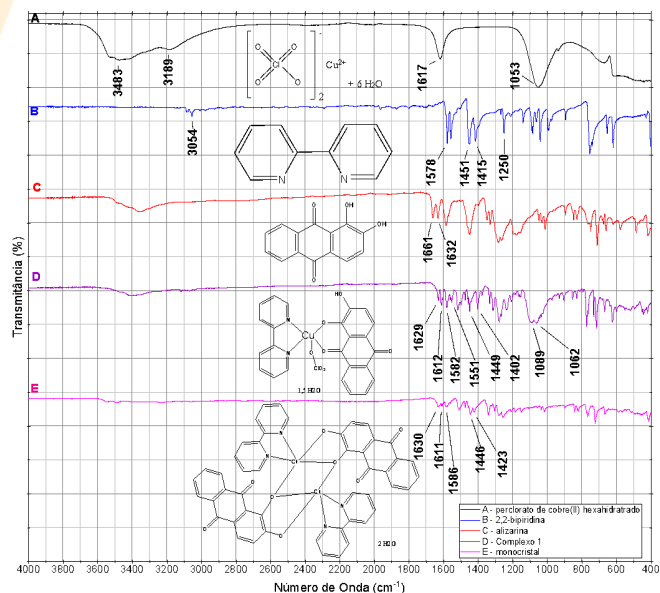


Figura 1. Espectros na região do IV dos ligantes, complexo e monocristal em pastilha de KBr.

A análise de CHN (**Tabela 1**) de **1** mostra boa concordância entre os valores experimentais e calculados, corroborando com a proposta de estrutura. A condutividade de $78 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ sugere um eletrólito 1:1, compatível com a presença de perclorato como contra-íon (8).

Tabela 1. Dados obtidos para as análises de CHN, AA e condutimetria (Δ) de complexo $[\text{Cu}(\text{bpy})(\text{HL1})(\text{ClO}_4)]\cdot 1,5 \text{H}_2\text{O}$

Complexo	%C Exp. ** (Calc. *)	%H Exp. ** (Calc. *)	%N Exp. ** (Calc. *)	%Cu Exp. ** (Calc. *)	Δ ($\mu\text{S cm}^{-1}$)
1 585,40 g mol ⁻¹	49,20 (49,24)	2,28 (3,10)	4,71 (4,79)	11,01 (10,84)	78

*Calculado ** Experimental

O espectro UV-Vis (**Figura 2**) mostra bandas deslocadas em relação aos ligantes livres, indicando formação de espécies coordenadas. O aumento da absorvância e o deslocamento batocrômico confirmam interações metal-ligantes.

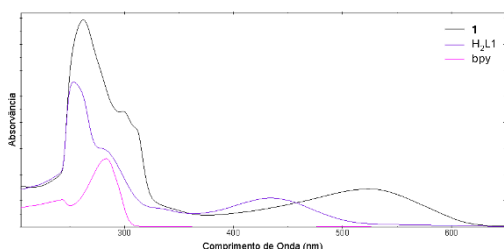


Figura 2. Espectro na região do UV-vis de **1**, $\text{H}_2\text{L1}$ e bpy.

A análise termogravimétrica indicou a eliminação de $1,5 \text{H}_2\text{O}$ de hidratação, por mol de **1** abaixo de 150°C , seguida da decomposição dos ligantes e formação do resíduo metálico. Esse resultado, juntamente com as análises de IV, CHN e condutimetria, corroboram com a estrutura proposta. Além disso, os resultados de DRX do monocristal (**Figura 3**) e do pó estão em análise para verificar a presença ou não das duas estruturas.

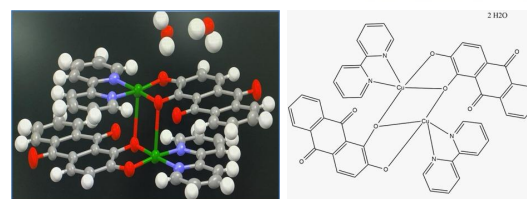


Figura 3. Estrutura do monocristal obtida por DRX

A interação entre **1** e DNA foi analisada por UV-vis e o espectro registrado (**Figura 4**). A diminuição da absorvância com o acréscimo de soluções de DNA indica interação **1**:[DNA]. O valor da constante de ligação ($K = 4,52 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$) sugere forte afinidade, compatível com intercalação.

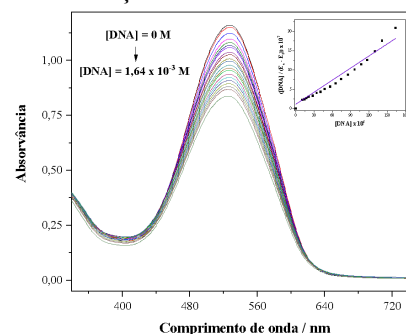


Figura 4. Gráfico interação **1**:DNA

Conclusões

O complexo foi caracterizado por diferentes técnicas que corroboram para a estrutura proposta – $[\text{Cu}(\text{bpy})(\text{HL1})(\text{ClO}_4)]\cdot 1,5 \text{H}_2\text{O}$. titulação espectrofotométrica indicou forte interação com DNA, com constante de afinidade $4,52 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$. Estudos complementares estão em andamento para possibilitar obter a relação estrutural do pó (**1**) e dos monocristais. Espera-se ainda verificar a citotoxicidade do complexo em células tumorais e não tumorais.

Agradecimentos

Agradeço ao Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais (CEFET-MG) pela estrutura e suporte técnico e a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) pelo financiamento.

Referências

1. P. Yates; D. C. Cañon; M. R. T. McConigley; M. Aranda; I. F. Charalambous; C. C. Eicher; J. A. Tishelman, *Eur. J. Oncol. Nurs.* **2021**, *50*, 101891.
2. B. Rosenberg; L. VanCamp; J. Trosko; V. Mousour, *Nature* **1969**, *222*, 385–386.
3. E. Wiltshaw, *Plat. Met. Rev.* **1979**, *23*, 90–98.
4. D. Denoyer; S. Masaldan; S. La Fontaine; M. A. Cater, *Metallomics* **2015**, *7*, 1459–1476.
5. Í. P. de Souza; F. J. S. Almeida; M. N. A. Ribeiro; R. F. dos Santos, *J. Inorg. Biochem.* **2023**, *241*, 112121.
6. Í. P. de Souza; F. J. S. Almeida; M. N. A. Ribeiro; R. F. dos Santos, *Inorganics* **2023**, *11*, 445.
7. J. P. Shrestha; B. Bhattarai; H. Cho; J. Yoo, *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *77*, 96–102.
8. W. J. Geary, *Coord. Chem. Rev.* **1971**, *7*, 81–122.