

## Novo complexo de cobre(II) com ligante oxindolímínico: caracterização espectroscópica e reatividade pró-oxidante.

Maurício Cavicchioli<sup>1\*</sup> (PQ), Ana Maria da Costa Ferreira<sup>1\*</sup> (PQ)

<sup>1</sup>Departamento de Química Fundamental, Instituto de Química da Universidade de São Paulo, Av. Prof. Lineu Prestes, 748 – 05508-900, São Paulo, SP, Brasil. [mauriciocavicchioli@gmail.com](mailto:mauriciocavicchioli@gmail.com)

Palavras Chave: cobre, oxindolimina, EPR, CD, danos oxidativos, espécies reativas.

### Introdução

Complexos de cobre com ligantes derivados de oxindóis têm sido estudados em nosso laboratório já há alguns anos<sup>1</sup>. Vários deles apresentaram boa atividade pró-oxidante em presença de biomoléculas, como albumina e DNA, e mostraram ser promissores agentes apoptóticos, constituindo potenciais metalofármacos<sup>2,3</sup>. Um novo composto,  $[\text{Cu}(\text{isambz})_2]^{2+}$ , derivado de isatina e benzimidazol, com estrutura semelhante ao do composto mais ativo até agora estudado, foi recentemente sintetizado e caracterizado por técnicas espectroscópicas (UV/Vis, IV, EPR). Similarmente ao verificado anteriormente com complexos desta série, este composto mostrou também reatividade frente a biomoléculas, especialmente em presença de peróxido de hidrogênio.

Danos oxidativos à albumina humana (HSA) foram estimados pela formação de grupos carbonil, monitorados através da obtenção das correspondentes dinitrofenilhidrazonas (banda característica em 380 nm, com absorvidade molar de  $22.000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ )<sup>4</sup>, pela reação com dinitrofenilhidrazina (DNPH).

### Resultados e Discussão

O novo composto,  $[\text{Cu}(\text{isambz})_2]^{2+}$ , isolado na forma de perclorato, segundo método desenvolvido anteriormente, apresentou resultados de análise elementar consistentes com a relação estequiométrica  $\text{CuL}_2$  (Exp.: %C 48,56, %N 14,35, %H 3,05; Calc.: %C 47,16, %N 13,75, %H 2,97). Este composto é bastante insolúvel na maioria dos solventes usuais e espectros UV/Vis registrados em solução de DMSO indicaram bandas características, como a 390 nm (TCLM),  $\epsilon = 7.700 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ . Espectros EPR em diferentes solventes mostraram apenas um sinal largo, com  $g_{\text{iso}}$  2,108 em DMSO; ou  $g_{\perp}$  2,107 e  $g_{\parallel}$  2,450 em DMF, indicando simetria axial ao redor do metal.

O composto é capaz de gerar quantidades significativas de espécies reativas de oxigênio, especialmente radicais hidroxil, em presença de peróxido de hidrogênio, conforme mostrado na Fig. 1. Quando incubado com albumina humana (HSA) por 30 min a 37°C, causou danos oxidativos acentuados à proteína, gerando a formação de

grupos carbonílicos (Fig. 2), semelhantemente ao observado com outros complexos similares.

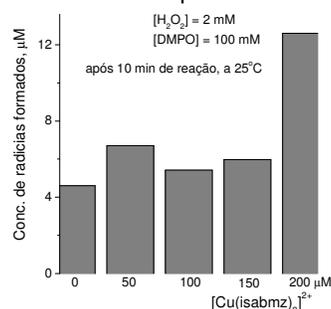


Figura 1. Radicais gerados em presença de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> em função da concentração de  $[\text{Cu}(\text{isambz})_2]^{2+}$ , detectados por EPR, usando DMPO como captador.

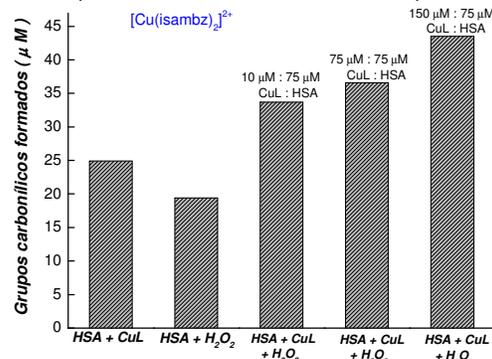


Figura 2. Danos oxidativos à albumina humana induzidos pelo composto  $[\text{Cu}(\text{isambz})_2]^{2+}$  na presença e na ausência de peróxido de hidrogênio, verificados após reação com DNPH.

### Conclusões

Um novo complexo de cobre da série de derivados de oxindóis,  $[\text{Cu}(\text{isambz})_2]^{2+}$ , foi isolado e caracterizado. Sua reatividade frente a processos oxidativos parece ser melhor que o do composto mais ativo até agora, dentro desta série.

### Agradecimentos

À FAPESP e ao CNPq (Milênio Redoxoma).

<sup>1</sup> Cerchiaro, G.; Aquilano, K.; Filomeni, G.; Rotilio, G.; Ciriolo, M. R.; Ferreira, A.M.D.C.; *J. Inorg. Biochem.* **2005**, *99*, 1433.

<sup>2</sup> Filomeni, G.; Cerchiaro, G.; Ferreira, A.M.D.C.; Pedersen, J.Z.; De Martino, A.; Rotilio, G.; Ciriolo, M. R.; *J. Biol. Chem.* **2007**, *282*, 12010.

<sup>3</sup> Silveira, V.C.; Luz, J.S.; Oliveira, C.C.; Graziani, I.; Ciriolo, M.R.; Ferreira, A.M.D.C.; *J. Inorg. Biochem.* **2008**, *102*, 1090.

<sup>4</sup> Levine, R.L.; Garland, D.; Oliver, C.N.; Amici, A.; Climent, I.; Lenz, A.; Ahn, B.; Shaltiel, S.; Stadtman, E.R.; *Methods in Enzymol.* **1990**, *186*, 464.