

Estudos em Solução, Citotoxicidade e Clivagem do DNA Promovida pelo Complexo $[Cu^{II}((S)-L^{bz})Cl_2] \cdot CH_3CN$

José Antonio F. de Oliveira (PG)¹*, Eduardo Luiz Schilling¹ (IC), Geovana G. Terra¹ (PG), Tiago Bortolotto¹ (PG), Verônica M. Angerer¹ (IC), Helene P. Maia² (PQ), Hernán F. Terenzi¹ (PQ) e Adailton J. Bortoluzzi¹ (PQ).

¹ Universidade Federal de Santa Catarina

² Universidade Federal de Minas Gerais

Palavras Chave: Complexo de Cu^{II} , citotoxicidade, clivagem oxidativa do DNA.

Introdução

Diversos íons metálicos como Cu^{2+} , Mn^{2+} , Ca^{2+} e Zn^{2+} desempenham papel fundamental no organismo, por exemplo, participando da coordenação de sítios-ativos de metaloenzimas e atuando de maneira estrutural em proteínas [1]. Dentro do contexto da química bioinorgânica, complexos de cobre(II) têm sido amplamente estudados pela versatilidade na catálise de transformações químicas como: oxidação de álcoois e *orto*-catecois, hidrólise de ligações de ésteres de fosfato e DNA, peptídeos, etc. Por essas características muitos complexos de cobre ativos na clivagem do DNA tem sido testados para o desenvolvimento de fármacos com atividade antitumoral e, às vezes, tem sua atividade intensificada pelo uso de agentes exógenos, como H_2O_2 , TFA, luz vermelha, etc [2]. Aqui serão descritos estudos de citotoxicidade e clivagem do DNA promovida por um raro complexo de $Cu(II)$ capaz de modificar seu ligante de partida estereoespecificamente.

Resultados e Discussão

O complexo $[Cu^{II}((S)-L^{bz})Cl_2] \cdot CH_3CN$, **1**, foi sintetizado a partir de uma solução CH_3CN/CH_3OH (3:1) com adição do ligante de partida L (L = 2,2'-(2-(piridin-2-il)imidazolidina-1,3-diil)bis(metileno)difenol) sob agitação, a 60°C por 30 min. O complexo foi recristalizado em CH_3CN gerando cristais de coloração verde-esmeralda. O complexo cristaliza no sistema monoclinico, grupo espacial C 2/c.

O centro de Cu^{II} no complexo **1** encontra-se em um arranjo do tipo N_3Cl_2 , com geometria piramidal quadrática distorcida ($\tau = 0,34$), com um dos cloretos em posição apical (Cu-Cl, 2,459 Å), mais longa devido à distorção Jahn-Teller. A análise por difração de raios X também mostrou a formação de um anel, uma benzoxazina ($\nu_{ass} C_{Ar}-O-C$ em 1059 cm^{-1}), formada pela nova ligação do fenolato ao carbono adjacente à piridina, possivelmente catalisado pelo ácido de Lewis, formando um centro

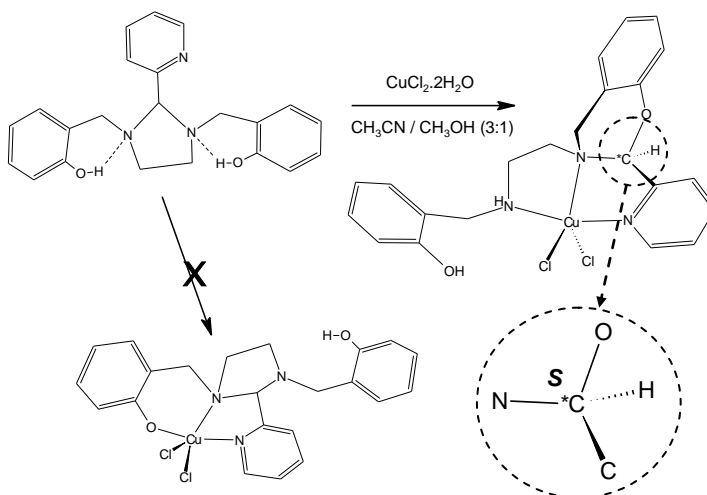


Figura 1. Síntese do complexo **1**.

assimétrico de conformação S. No estado sólido, o fenol encontra-se protonado porém, em água, surge uma banda de transferência de carga típica fenolato $\rightarrow Cu^{II}$ (λ , nm/ ϵ , $L mol^{-1} cm^{-1}$: 422/ 1530), confirmada também pela titulação potenciométrica ($pK_a = 4,15$). A habilidade de clivagem do DNA plasmidial pBSK-II em sua forma super-enovelada para a forma linear foi acompanhada em pH 9 a baixas concentrações e sem adição de co-reagentes. Depois de 4h de incubação a 37°C verificou-se que o complexo atua por um mecanismo oxidativo, gerando espécies reativas de oxigênio. Foi investigado também o efeito citotóxico em células cancerosas K562, obtendo-se significativa inibição com $IC_{50} [\mu mol L^{-1}] = 17,3$.

Conclusões

Em geral, foi apresentada aqui a síntese, caracterização e citotoxicidade e clivagem do DNA do complexo $[Cu^{II}((S)-L^{bz})Cl_2] \cdot CH_3CN$.

Agradecimentos

CNPq, CAPES, INCT-Catálise, Fapesc.

¹ Beinert, H. J. *Biological Chemistry*. **2002**, 277, 37967.

² Maheswari, P. U. *et al. Inorg. Chem.* **2008**, 47, 3719.