

SÍNTSE, CARACTERIZAÇÃO E INTERAÇÃO COM MACROMOLÉCULAS DE UM NOVO COMPLEXO DE Cu(II) COM LIGANTES BASE DE SCHIFF E FENANTROLINA

JULIA MARQUES DE SOUZA ALVARENGA MOTTA¹; ALECIA FERREIRA DA SILVA²; ADRYO NOBRE TAVARES³; ADRIANA CASTRO PINHEIRO⁴

¹*Universidade Federal de Pelotas – juliamarquesmotta24@gmail.com*

²*Universidade Federal de Pelotas – alecia.spo@gmail.com*

³*Universidade Federal de Pelotas – adryo.nobre.tavares12@gmail.com*

⁴*Universidade Federal de Pelotas –acpinheiro@ufpel.edu.br*

1. INTRODUÇÃO

A química bioinorgânica investiga o papel dos metais nos sistemas biológicos, sendo os complexos de Cu(II) amplamente estudados devido ao seu potencial antifúngico, antibacteriano e antitumoral. A atividade desses complexos é diretamente influenciada pela natureza dos seus ligantes, que modulam suas características químicas e biológicas (PINHEIRO et al., 2023). Duas classes de ligantes são de particular interesse: as bases de Schiff, resultantes da condensação de cetonas ou aldeídos, que possuem alta adaptabilidade e um amplo espectro de atividade biológica; e a fenantrolina, um ligante bidentado com estrutura rígida característica dos intercaladores de DNA, que se coordena fortemente ao íon metálico formando um quelato estável. Complexos de cobre contendo esses ligantes demonstram potente atividade citotóxica, em alguns casos superando medicamentos convencionais como a cisplatina (AHMAD et al., 2022).

Os metalointercaladores são uma classe de compostos que possuem um metal de transição, como o cobre, e ao menos um ligante intercalador. Eles atuam através da atração dos cátions metálicos pela estrutura negativamente carregada do DNA, facilitando a inserção (intercalação) dos anéis aromáticos do ligante entre as bases nitrogenadas. Essa interação altera a estrutura helicoidal regular do DNA, inibindo a replicação celular e podendo levar à inibição do crescimento tumoral ou à morte celular. Após a administração, a distribuição desses compostos no organismo é crucial. As albuminas, as proteínas mais importantes do plasma sanguíneo, são responsáveis pelo transporte de compostos endógenos e exógenos no organismo (GÖKTÜRK et al., 2023). Portanto, é fundamental analisar a interação entre o metalointercalador e proteínas como a Albumina Sérica Humana (HSA) ou bovina (BSA), já que muitas drogas se ligam a elas e são transportadas aos seus alvos na forma de adutos (DEHNAYEBI, 2022).

Neste trabalho descrevemos a síntese e a caracterização de um novo complexo de Cu(II) contendo ligantes base de Schiff e o coligante fenantrolina. Investigamos suas interações com biomoléculas de relevância biológica, o ct-DNA e albuminas com o objetivo de avaliar seu potencial mecanismo de ação como intercalador, bem como sua afinidade pela albumina sérica humana e bovina.

2. METODOLOGIA

2.1 Síntese do pré-ligante 1

Para síntese do pré-ligante 1 foi realizada uma otimização da rota sintética previamente utilizada por Oliveira, et al. Al. (2018).

2.2 Síntese do Complexo de Cu(II) (1a)

O complexo **1a** foi obtido pela reação equimolar entre $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0,1241 g, 0,3351 mmol) e 1,10-fenantrolina (0,0604 g, 0,3351 mmol) em THF, sob agitação à temperatura ambiente por 30 min, originando na primeira etapa reacional o respectivo aduto metálico. Em seguida, adicionou-se o ligante **1** (0,1000 g, 0,3351 mmol), mantendo a agitação sob as mesmas condições por 3 h. Após evaporação do solvente sob pressão reduzida e purificação do resíduo com hexano, obteve-se um sólido preto em rendimento de 54,5% (0,1202 g, 0,1825 mmol).

2.3 Caracterização por UV-Vis do Complexo 1a

A caracterização do complexo foi realizada por espectroscopia no ultravioleta visível. As varreduras ocorreram na região de 200 a 1100 nm, com concentrações entre $1,0 \times 10^{-3}$ e $1,0 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹ do complexo, em DMSO. Todas as análises foram realizadas imediatamente após o preparo das amostras para evitar decomposição.

UV-vis (DMSO) $\lambda_{\text{máx}}$ (nm): 267, 297, 328, 365, 456, 482.

2.4 Estabilidade em Solução

Foi avaliada a estabilidade em solução do complexo de Cu(II) utilizando o método de espectrofotometria eletrônica UV-Vis em DMSO e PBS.

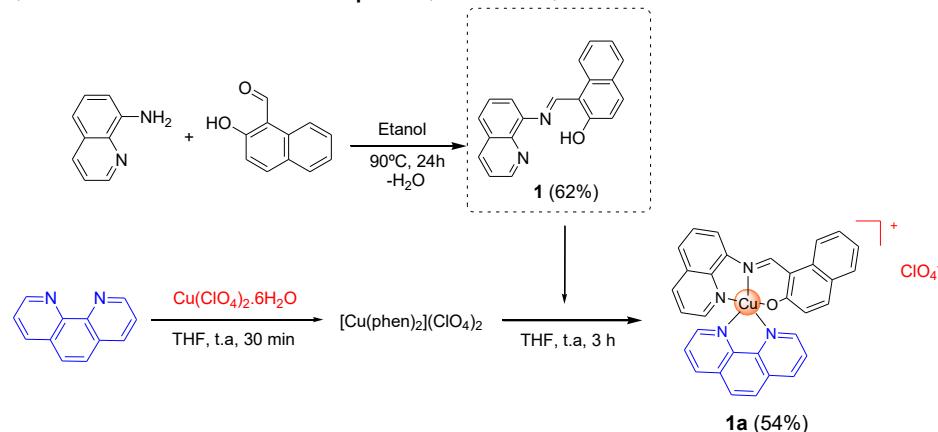
2.5 Interação com HSA e BSA

Ensaios das interações do complexo **1a** com a albumina sérica humana e bovina foram realizados utilizando a técnica de espectrofotometria eletrônica UV-vis, onde o complexo **1a** foi mantido em concentração $1,0 \times 10^{-2}$ mol L⁻¹ em solução de DMSO e PBS, enquanto as concentrações de HSA e BSA se mantiveram em 0,14uM e 0,1uM, respectivamente, sendo adicionadas alíquotas de 10 a 170 μ L, os espectros foram medidos com espaços de 10 minutos de tempo.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Síntese e Caracterização

O complexo de Cu(II) contendo o ligante **1** e coligante fenantrolina foi sintetizado seguindo a rota geral descrita no **Esquema 1**. A reação equimolar entre os componentes, iniciando-se pela formação do aduto entre o metal e a fenantrolina, resultou em um sólido preto, com 54,5% de rendimento.



Esquema 1. Rota sintética do Complexo **1a**.

O complexo **1a** e o ligante **1** foram caracterizados por espectroscopia de absorção na região do ultravioleta-visível, utilizando DMSO como solvente para avaliação do efeito da polaridade e da capacidade de coordenação do solvente nas transições eletrônicas. Ao analisar os espectros, para ligante **1**, observa-se bandas de absorção na área de 236-326 nm (transição $\pi \rightarrow \pi^*$) e de 340-478 nm (transição $n \rightarrow \pi^*$). Em comparação com o espectro do complexo **1a**, é perceptível um efeito batocrômico e hipocrômico de todo o espectro, apresentando bandas na área de 267-328nm, possivelmente referentes a transição $\pi \rightarrow \pi^*$ do ligante, além da faixa de 365–456nm, onde os baixos valores de absorbância podem indicar sobreposição das bandas de transferência de carga do coligante fenatrolina, também é possível observar a bandas MLCT (transferência de carga do metal para o ligante) em 482 nm. Diferentes técnicas de caracterização estão sendo empregadas para melhor determinar a estrutura e propriedades do novo complexo.

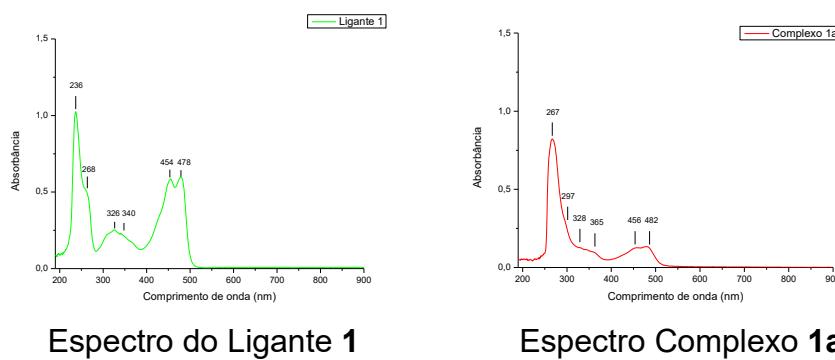


Figura 2. Espectros de UV-Vis de em DMSO.

3.2 Estudos de estabilidade em solução

Analisando as curvas de absorbância obtidas como resultados dos testes de estabilidade realizados em DMSO e PBS, pode-se observar nas **Figuras 3a e 3b** um leve efeito hipocrômico ao longo do tempo em ambas as soluções, provavelmente devido à precipitação não observável a olho nu. Além disso, na banda referente ao ligante, a aproximadamente 260 nm, apenas na solução de DMSO, há um leve efeito hipsocrômico.

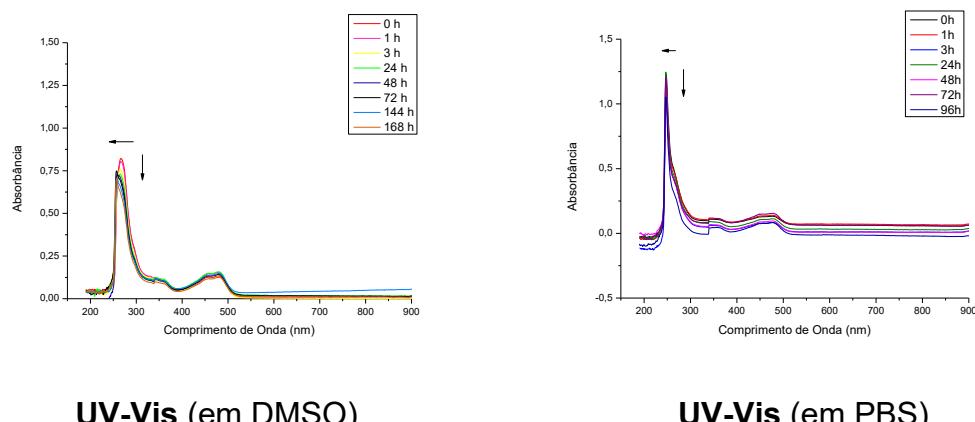


Figura 3. Variação dos espectros de UV-Vis do **complexo 1** durante 168h.

3.3 Interações com Macromoléculas

A albumina sérica bovina (BSA) possui cerca de 76% de similaridade estrutural com a humana (HSA) e é frequentemente usada como modelo experimental por ser economicamente mais viável. A interação do **complexo 1** com a BSA foi realizada por espectroscopia de UV-vis, onde foi possível observar um deslocamento hipocrômico do espectro, demonstrado na **Figura 4**, o que sugere uma interação com a superfície da proteína (Koundal et al., 2025).

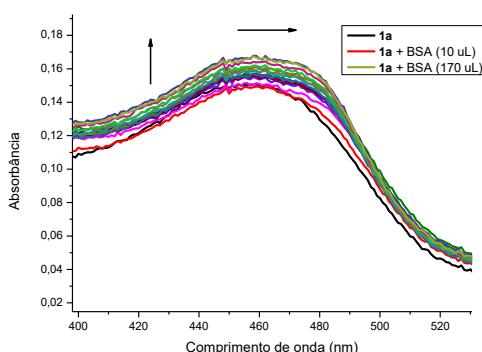


Figura 4. Variação dos espectros de UV-vis do **complexo 1** x BSA (10–170 μ M)

4. CONCLUSÕES

Um novo complexo de Cu(II) foi sintetizado obtendo moderado rendimento. A caracterização por UV-vis indicou a presença de bandas características dos ligantes, bem como a banda MLCT. Estudos de estabilidade em solução em até 168h mostraram que esse composto é estável em solução de DMSO. O complexo **1** interage com a BSA, provavelmente por meio de associações na superfície da proteína, conforme evidenciado pelo efeito hipocrômico observado no espectro UV-vis. Estudos de interação com ct-DNA estão em andamento.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GÖKTÜRK, T.; et al. Synthesis, Structural Investigations, DNA/BSA Interactions, Molecular Docking Studies, and Anticancer Activity of a New 1,4-Disubstituted 1,2,3-Triazole Derivative. **ACS Omega**, [S.I.], v.8, n.35, p.31839-31856, 2023.
2. FEIZI-DEHNAYEBI, M.; et al.. Probing the biomolecular (DNA/BSA) interaction by new Pd(II) complex via in-depth experimental and computational perspectives: synthesis, characterization, cytotoxicity, and DFT approach. **Journal of the Iranian Chemical Society**, [S.I.], v.19, p.3155-3175, 2022.
3. PINHEIRO, A.C.; et al. Antioxidant and Anticancer Potential of the New Cu(II) Complexes Bearing Imine-Phenolate Ligands with Pendant Amine N-Donor Groups. **Pharmaceutics**, [S.I.], v.15, n.2, p.376, 2023.
4. JUNAID, A.; et al. Synthesis and Characterization of the Nanogold-Bound Ternary Copper(II) Complex of Phenanthroline and Cysteine as Potential Anticancer Agents. **ACS Omega**, [S.I.], v.7, n.30, p.26190-26200, 2022.
5. KOUNDAL, S.; et al. Molecular interaction study of L-Ornithine with bovine serum albumin using spectroscopic and molecular docking methods. **Sci Rep**. v. 15 2025.