

Interação de ligantes selecionados e complexos de zinco(II) com biomoléculas de interesse medicinal na doença de Alzheimer

Wictor Gabriel da Silva Leal

Ana Paula Araujo de Oliveira

Ana Maria da Costa Ferreira

Universidade de São Paulo

wictor_sleal@usp.br

Objetivos

O objetivo principal deste trabalho é sintetizar 5 ligantes derivados da isatina e da 8-hidroxiquinolina, preparar compostos de coordenação a partir desses ligantes usando zinco(II). Esses compostos foram caracterizados por diversas técnicas espectroscópicas a fim de determinar as possíveis estruturas. Adicionalmente, o estudo da interação desses compostos com biomoléculas de interesse, como os peptídeos β -amiloides, relacionados à doença de Alzheimer [1], [2]. Também foram estudadas interações com o DNA usando brometo de etídio como intercalador [3].

Este projeto dá continuidade aos estudos realizados anteriormente pelo nosso laboratório, que mostraram que compostos que contêm grupos imina e hidrazona possuem a capacidade de inibir a agregação e formação de fibrilas de peptídeos β -amiloides. Agregados desses peptídeos estão associados a doenças neurodegenerativas como a doença de Alzheimer [1], [2].

A caracterização desses compostos foi feita principalmente por espectroscopia IV, UV/Vis, RMN e também por análise elementar, levando a prováveis características estruturais dos ligantes e correspondentes complexos de zinco.

Materiais e Métodos

Os ligantes foram sintetizados por reações de condensação em etanol de isatina ou 8-hidroxiquinolina com compostos nitrogenados sob aquecimento e agitação, seguidos da metalação dos ligantes com cloreto ou perclorato de zinco(II).

A partir dos espectros IV, os picos de transmitância dos ligantes livres e dos complexos foram comparados a fim de verificar se houve alterações. Modificações nos picos podem dar indícios de quais grupamentos participaram no processo de complexação [4], [5].

Com base em dados adicionais de espectroscopia UV/Vis e ressonância magnética nuclear (RMN) foi possível propor prováveis estruturas dos compostos estudados [5]. Um estudo de condutividade em solução de DMF permitiu detectar contra-íons, confirmando as estruturas indicadas [6].

As constantes de estabilidade dos complexos de zinco(II) foram estimadas por espectroscopia UV/Vis, monitorando alterações da absorbância em soluções tamponadas (fosfato, pH 7,4) de cada ligante causadas pela adição de quantidades crescentes de íons zinco [7].

Resultados

Até o momento 6 compostos foram sintetizados a partir dos ligantes imínicos e hidrazonas, para os quais foram propostas possíveis estruturas a

partir dos dados de espectroscopia. Na Figura 1, tem-se a estrutura proposta para o complexo de zinco(II) com o ligante de n° 4. Estudos da estabilidade em pH biológico demonstraram que todos os compostos possuem boa estabilidade, com $\log K_{\text{estab}}$ entre 3 e 5, semelhantes a compostos análogos já caracterizados em nosso laboratório [1].

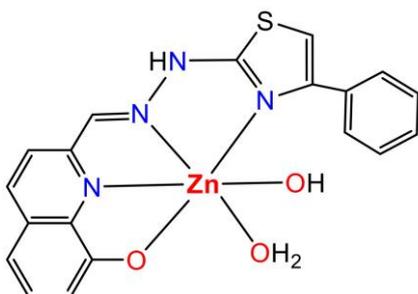


Figura 1: Estrutura proposta do complexo de zinco com o ligante N°4.

A análise das interações de cada complexo com DNA ligado ao brometo de etídio mostrou que 5 dos 6 compostos de coordenação se intercalam com as bases do DNA causando diminuição da fluorescência. Isso indica substituição do brometo de etídio ligado ao DNA [3]. Um deles, inclusive, causou adicionalmente aumento da fluorescência observada com concentrações crescentes.

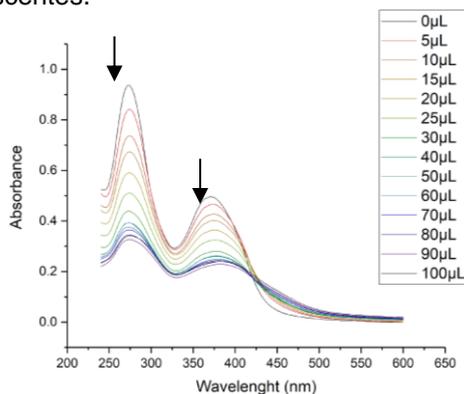


Figura 2: Mudanças no espectro UV/VIS durante a titulação do ligante N°4 com íons zinco(II).

Conclusões

A síntese e a caracterização dos seis compostos de coordenação de zinco(II) foram realizadas.

As estruturas e fórmulas foram propostas a partir dos dados analíticos e espectroscópicos. Estudos adicionais da reatividade biológica destes compostos estão em andamento.

Agradecimentos

Agradecemos às instituições de fomento FAPESP, CNPq e CEPID-Redoxoma pelo suporte financeiro, e ao Instituto de Química da Universidade de São Paulo e à Central Analítica do IQ-USP, pelos dados analíticos.

Referências

1. C.A. Wegermann et al., Interaction studies of oxindole-derivatives with β -amyloid peptides inhibiting its aggregation induced by metal ions, *J. Inorg. Biochem.* 245 (2023) 112227.
2. M. Rahman et al., Insights into the promising prospect of medicinal chemistry studies against neurodegenerative disorders. *Chem.-Biol. Interactions* 373 (2023) 110375].
3. M.J. Waring, Complex formation between ethidium bromide and nucleic acids, *Journal of Molecular Biology* vol. 13, no. 1, 1965, p. 269-282.
4. C.A. Wegermann et al., Unveiling geometrical isomers and tautomers of isatin-hydrazone by NMR spectroscopy, *J. Mol. Struct.* 1250 (2022) 131633.
5. PAVIA, Donald L.; LAMPMAN, Gary M.; KRIZ, George S.; VYVYAN, James R., *Introduction to Spectroscopy*, 4th Edition. United States of America: CENGAGE Learning.
6. W.J. GEARY, The use of conductivity measurements in organic solvents for the characterization of coordination compounds, *Coordination Chemistry Reviews*, Elsevier Publishing Company, Amsterdam - Printed in the Netherlands
7. TOMA, H. E., *Química de Coordenação, Organometálica e Catálise* (2013), Coleção Química Conceitual vol. 4. São Paulo: Editora Edgar Blucher Ltda.