

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Instituto de Ciências Exatas – ICEX

Departamento de Química

Larissa Ribeiro Fernandes Vivas

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE COMPLEXOS TERNÁRIOS DE GÁLIO(III)
COM 1,4-DIHIIDROXIANTRAQUINONA E LIGANTES N,N-DOADORES COMO
POTENCIAIS COMPOSTOS ANTITUMORAIS**

Belo Horizonte

2024

UFMG/ICEx/DQ. 1.614

D. 875

Larissa Ribeiro Fernandes Vivas

Dissertação apresentada ao Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Química.

Orientadora: Profa. Elene Cristina Pereira-Maia

Belo Horizonte

2024

Ficha Catalográfica

Vivas, Larissa Ribeiro Fernandes.
V856s Síntese e caracterização de complexos ternários de gálio(III) com 1,4-
2024 dihidroxiantraquinona e ligantes n,n-doadores como potenciais compostos antitumorais
D [manuscrito] / Larissa Ribeiro Fernandes Vivas. 2024.
57 f. : il., gráfs., tabs.

Orientadora: Elene Cristina Pereira Maia.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais – Departamento de Química.

Bibliografia: f. 50-57.

1. Química inorgânica – Teses. 2. Química bioinorgânica – Teses. 3. Complexos metálicos – Teses. 4. Gálio – Teses. 5. Antraquinonas – Teses. 6. Ligantes (Bioquímica) – Teses. 7. Câncer – Tratamento – Teses. 8. Agentes antineoplásicos – Teses. 9. Células cancerosas – Crescimento – Teses. 10. Raios X – Difração – Teses. 11. Espectroscopia de infravermelho – Teses. 12. Espectrometria de massa – Teses. I. Maia, Elene Cristina Pereira, Orientadora. II. Título.

CDU 043



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



"Síntese e Caracterização de Complexos Ternários de Gálio(III) com 1,4-dihidroxi-antraquinona e ligantes N,N-Doadores como Potenciais Compostos Antitumorais"

Larissa Ribeiro Fernandes Vivas

Dissertação aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:

Profa. Elene Cristina Pereira Maia - Orientadora UFMG

Profa. Priscila Pereira Silva Caldeira CEFET-MG

Prof. Guilherme Ferreira de Lima UFMG

Belo Horizonte, 26 de junho de 2024.



Documento assinado eletronicamente por **Guilherme Ferreira de Lima, Professor do Magistério Superior**, em 26/06/2024, às 10:54, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Priscila Pereira Silva Caldeira, Usuário Externo**, em 26/06/2024, às 11:00, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Elene Cristina Pereira Maia, Professora do Magistério Superior**, em 26/06/2024, às 15:02, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **3321418** e o código CRC **3E2CB7E3**.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus por ter me concedido tantas bênçãos e tantas coisas boas no último ano.

Agradeço a minha família por sempre estar do meu lado, me dando todo apoio e amor incondicional. Principalmente ao meu noivo, Juan David, que tem sido meu porto seguro e meu suporte emocional, além de ser meu companheiro nos meus momentos mais difíceis e ter sido meu melhor amigo nas minhas conquistas e adversidades. Amo você.

Também agradeço a todos os meus amigos que me apoiaram e não me deixaram desistir dessa etapa da minha vida, por mais difícil e demorada que ela possa ter se tornado. Um agradecimento especial ao Hélio Milito, por ter me dado soluções quando pensei que tudo estava perdido.

Agradeço à professora Elene e aos meus colegas de laboratório durante toda minha jornada como integrante do grupo. Acredito que aprendemos muito uns com os outros durante todo o percurso, este que se iniciou em 2018, quando eu comecei minha iniciação científica.

Agradeço também ao colegiado do curso de pós graduação em Química da UFMG, em especial a professora Dayse, por ter me dado a oportunidade de poder concluir este trabalho. Também, agradeço aos membros do Dpto. de Química que me auxiliaram na realização deste projeto, seja nas análises dos meus resultados, seja nos ensinamentos.

E não poderia deixar de agradecer a todos que fizeram parte da minha jornada estudantil, independente se já não estão mais presentes na minha vida, pois acredito que cada um me ensinou algo importante durante toda minha trajetória. Um agradecimento à UFMG por ter me capacitado, além de todos os ensinamentos obtidos ao longo dos anos.

RESUMO

Complexos metálicos têm um papel de destaque no tratamento do câncer. A busca por novos compostos, de maior eficácia e que causem menos efeitos adversos nos pacientes é de fundamental importância para o desenvolvimento de novos tratamentos. Baseando-se nesta visão, neste trabalho foram sintetizados e caracterizados dois complexos ternários de gálio(III) com os ligantes 1,4-dihidroxi-antraquinona (qnz) e a 2,2'-bipiridina (bpy) ou a 1,10-fenantrolina (phen). Os complexos $[Ga_2(qnz)(bpy)_2](NO_3)_4$, complexo **1**, e $[Ga_2(qnz)(phen)_2](NO_3)_4$, complexo **2**, foram caracterizados por análise elementar, espectroscopia de absorção na região do infravermelho, espectrometria de massas (ESI-MS) e análises de difração de raios X de monocristal, no caso do complexo **1**. Os dois complexos são dinucleares e apresentam estrutura similar, onde a antraquinona está ligada em ponte, de modo bidentado, aos dois íons metálicos e cada Ga(III) está ligado ainda a dois nitrogênios das α,α -diiminas. Como compostos de gálio apresentam conhecida atividade antitumoral, o efeito dos compostos sintetizados no crescimento de células de leucemia mielóide crônica foi estudado. Os dois complexos inibem o crescimento de células cancerosas em baixas concentrações.

Palavras-chave: complexos metálicos; gálio(III); antraquinonas; química bioinorgânica; quimioterápicos.

ABSTRACT

Metal complexes play a prominent role in the treatment of cancer. The search for new compounds that are more effective and cause fewer adverse effects on patients is of fundamental importance for the development of new treatments. Based on this vision, in this work two ternary gallium(III) complexes were synthesized and characterized with the ligands 1,4-dihydroxyanthraquinone (qnz) and 2,2'-bipyridine (bpy) or 1,10-phenanthroline (phen). The complexes $[\text{Ga}_2(\text{qnz})(\text{bpy})_2](\text{NO}_3)_4$, complex **1**, and $[\text{Ga}_2(\text{qnz})(\text{phen})_2](\text{NO}_3)_4$, complex **2**, were characterized by elemental analysis, infrared absorption spectroscopy, mass spectrometry (ESI-MS) and single-crystal X-ray diffraction, in the case of complex **1**. The two complexes are dinuclear and have a similar structure, where the anthracene ligand bridges two metal ions, which are also coordinated to two nitrogens of the α,α -diimines. As gallium compounds have known antitumor activity, the effect of the synthesized compounds on the growth of chronic myeloid leukemia cells was studied. The two complexes inhibit the growth of cancer cells at low concentrations.

Keywords: metal complexes; gallium(III); anthraquinones; bioinorganic chemistry; chemotherapeutics.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Esquematização do processo de divisão celular para uma célula saudável e uma célula cancerosa, gerando tecidos e órgãos	14
Figura 2: Estrutura dos complexos hexacloroplatano de amônio (1), <i>cis</i> -[diaminodicloroplatona (II)] (2), <i>trans</i> -[diaminodicloroplatona (II)] (3) e <i>cis</i> -[diamintetracloridoplatina(IV)].....	18
Figura 3: Reação de substituição de ligantes na cisplatina no meio intracelular	19
Figura 4: Estrutura molecular dos aminoácidos cisteína (a) e metionina (b).....	19
Figura 5: Estrutura das bases púricas adenina (a) e guanina (b); Estrutura das bases pirimídicas timina (c) e citosina (d)	20
Figura 6: Adutos cisplatina-DNA em 1,2-intrafita em (a) e 1,4-intrafita em (b)	21
Figura 7: Estruturas de drogas de platina aprovadas para uso clínico. Carboplatina em (1), oxaplatina em (2), nedaplatina em (3), loboplatina em (4), heptaplatina em (5) e miriplatina em (6).....	23
Figura 8: Complexos não tradicionais de platina que estão em testes clínicos. São eles: BBR3464 (a), o complexo catiônico não-covalente Pt56MSS (b), <i>trans</i> -[PtCl ₂ (piridina) ₂] (c), etacraplatina (d) e fenantriplatina (f)	24
Figura 9: estruturas do citrato de radiogálio-67 (a) e nitrato de gálio (b)	27
Figura 10: Maltolato de gálio em (a), KP46 em (b), complexo de Ga(III) com tiossemicarbazonas em (c) e [Ga ^{III} (L ^X) ₂]ClO ₄ em (d). No canto inferior direito, um exemplo do complexo (d)-5	28
Figura 11: Estrutura da antraquinona (a) e de seus derivados hidroxilados (b1 e b2)	29
Figura 12: Representação para a síntese do complexo 1	34
Figura 13: Representação proposta para a síntese do complexo 2.....	34
Figura 14: Representação estrutural do complexo 1	35

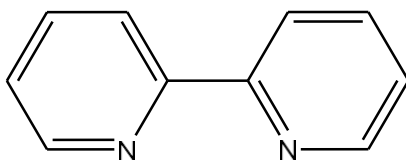
Figura 15. a) Unidade assimétrica do complexo 1 e b) a estrutura das ligações de hidrogênio que estabilizam o sólido. Legenda: vermelho – O, azul – N, cinza – C, cinza mais claro – H.....	39
Figura 16: Espectro vibracional na região do infravermelho do complexo 1	39
Figura 17: Espectro de massas do complexo 1	41
Figura 18: Fragmento do espectro ESI-MS do complexo 1 à esquerda, atribuído a espécie $[\text{Ga}(\text{byp})(\text{qnz})(\text{CH}_3\text{OH})]^+$ em MeOH e distribuição isotópica calculada para a espécie $[\text{Ga}(\text{byp})(\text{qnz})(\text{CH}_3\text{OH})]^+$ à direita	42
Figura 19: Proposta estrutural do complexo 2	43
Figura 20: Espectro vibracional na região do infravermelho do complexo 2	44
Figura 21: Espectro de massas do complexo 2	45
Figura 22: Fragmento do espectro ESI-MS do complexo 2 à esquerda, atribuído a $[\text{Ga}(\text{phen})(\text{qnz})]^+$ em MeOH e distribuição isotópica simulada para a espécie $[\text{Ga}(\text{phen})(\text{qnz})]^+$ à direita	45
Figura 23: Efeito do complexo 1 no crescimento de células cancerosas	47
Figura 24: Efeito do complexo 2 no crescimento de células cancerosas	48

LISTA DE TABELAS

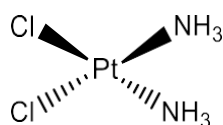
Tabela 1: Dados sobre os compostos que foram utilizados durante as sínteses	31
Tabela 2: Dados experimentais e calculados da análise elementar para o complexo 1	35
Tabela 3: Dados cristalográficos do complexo 1	36
Tabela 4: Parâmetros geométricos dos sítios de coordenação dos íons Ga^{3+} do complexo 1	37
Tabela 5: Dados experimentais e calculados da análise elementar para o complexo 2	43
Tabela 6: Valores de IC_{50} para os complexos (1 e 2) e dos ligantes livres, obtidos na literatura. Para fins comparativos, o valor de IC_{50} da cisplatina foi disponibilizado na tabela acima	48

LISTA DE ABREVIÇÕES E ESTRUTURA

Byp – 2,2'-bipiridina



cis-DDP – Cisplatina



CHN – Análise elementar de carbono, hidrogênio e nitrogênio

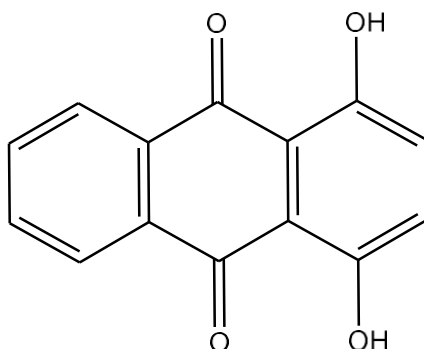
DNA – Ácido desoxirribonucleico

ESI – Espectrometria de massas com ionização por electrospray

IV – Infravermelho

IC₅₀ – Concentração inibitória média

H₂qnz - 1,4-dihidroxi-antraceno-9,10-diona (quinizarina)



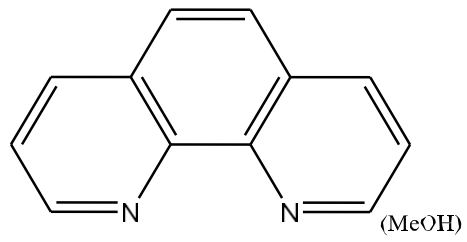
K562 – linhagem de células de leucemia mieloide crônica

MeOH – Metanol

OPAS - Organização Pan-Americana de saúde

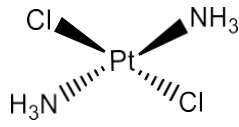
PET-CT - Tomografia por emissão de pósitrons computadorizada

Phen – 1,10-fenantrolina



RMN – Ressonância Magnética Nuclear

trans-DDP – Transplatina



SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. OBJETIVOS	16
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	17
3.1. A química inorgânica no tratamento de câncer	17
3.1.1. A descoberta da cisplatina	17
3.1.2. Mecanismo de ação da cisplatina	18
3.1.3. Desenvolvimento de novos quimioterápicos	21
3.2. O gálio como agente antineoplásico	25
3.2.1. Mecanismo de ação e similaridade ao Fe(III).....	26
3.2.2. Compostos de gálio como candidatos quimioterápicos.....	27
3.3. Antraquinonas e sua atividade biológica.....	29
4. PARTE EXPERIMENTAL	30
4.1. Reagentes e solventes	30
4.2. Métodos de análise.....	30
4.2.1. Análise elementar	30
4.2.2. Difração de raios X de monocristal.....	31
4.2.3. Espectroscopia vibracional da região do infravermelho	32
4.2.4. Espectrometria de massas.....	32
4.2.5. Efeito dos compostos em células cancerosas.....	33
4.3. Sínteses.....	33
4.3.1. Complexo ternário de gálio(III) contendo ligantes 2,2-bipiridina e 1,4-diidroxiantraceno-9,10-diona – Complexo 1	33
4.3.2. Complexo ternário de gálio(III) contendo ligantes 1,10-fenantrolina e 1,4-diidroxiantraceno-9,10-diona – Complexo 2	34

5. CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DO COMPLEXO TERNÁRIO DE GÁLIO(III) CONTENDO LIGANTES 2,2'-BIPIRIDINA e 1,4-DIHIIDROXIANTRACENO-9,10-DIONA	35
5.1. Análise elementar	35
5.2. Difração de raios X de monocristal	35
5.3. Espectroscopia vibracional da região do infravermelho	39
5.4. Espectrometria de massas	40
6. CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DO COMPLEXO TERNÁRIO DE GÁLIO(III) CONTENDO 1,4-DIHIIDROXIANTRACENO-9,10-DIONA E 1,10-FENANTROLINA LIGANTES.....	43
6.1. Análise elementar	43
6.2. Espectroscopia vibracional da região do infravermelho	43
6.3. Espectrometria de massas	44
7. EFEITO DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS NO CRESCIMENTO DE CÉLULAS CANCEROSAS.....	47
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES	49
REFERÊNCIAS.....	50

1. INTRODUÇÃO

Segundo a OPAS (Organização Pan-Americana de saúde), o câncer é o termo utilizado para um grupo de doenças que podem atingir diferentes partes do corpo, onde a principal característica em comum é o crescimento rápido e desordenado de células anormais, formando aglomerados celulares (OPAS/OMS, 2020). Este aglomerado é chamado de tumor ou neoplasia. O câncer está entre as principais causas de mortes no mundo, sendo mais frequente entre o sexo masculino.(INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (BRASIL), 2011; INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER - INCA, 2022)

Durante o processo de divisão celular, podem ocorrer mutações genéticas ao longo da replicação do DNA. Erros nesta etapa podem levar à morte programada dessa célula (apoptose), realizada pelo próprio organismo de um indivíduo. Caso a apoptose celular não ocorra, esta mesma célula continuará se replicando de forma rápida e desordenada, promovendo a construção de vasos sanguíneos e invadindo tecidos adjacentes, como mostrado na **Figura 1**.(INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER - INCA, 2022) Este processo é conhecido como metástase.(OPAS/OMS, 2020) O surgimento do câncer pode ocorrer em qualquer parte do corpo, sendo alguns órgão mais acometidos que outros.(INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER - INCA, 2022) O pulmão e as mamas, por exemplo, são os órgãos com maiores índices da doença.(OPAS/OMS, 2020)

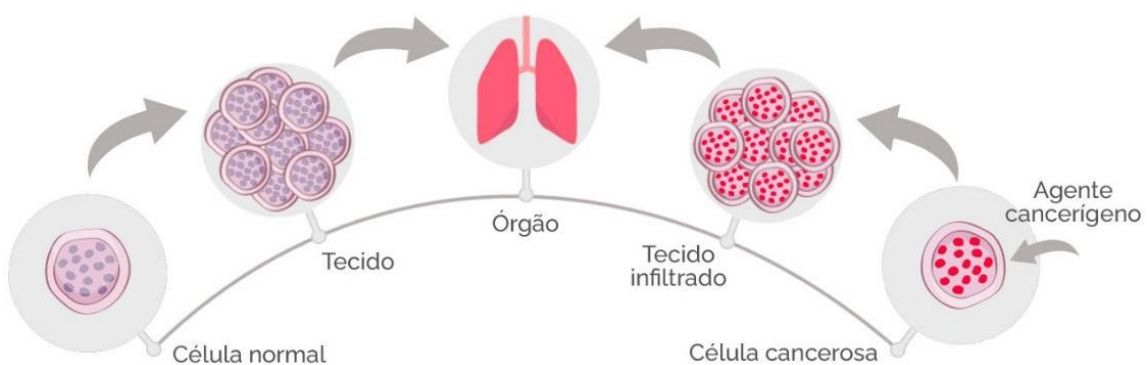


Figura 1: Esquematização do processo de divisão celular para uma célula saudável e uma célula cancerosa, gerando tecidos e órgãos.(INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER - INCA, 2022)

Há vários fatores que podem induzir à mutação genética, como hereditariedade, uso de produtos químicos, dieta e sedentarismo, radiação, tabagismo, infecções, consumo de álcool, entre outros. Estudos também apontam que o envelhecimento está diretamente ligado com o desenvolvimento do câncer, visto a longa exposição a determinados carcinógenos e a diminuição de reparo da estrutura de DNA.(VIEIRA; SANTOS-SILVA, 2021) Estima-se que entre 30 e 50% dos casos de desenvolvimento de câncer podem ser evitados.(OPAS/OMS, 2020) Mudar certos hábitos, buscar por um estilo de vida mais saudável, exercer atividades físicas e se vacinar corretamente são algumas das inúmeras formas de prevenção à doença.(MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022)

Existem quatro formas de tratamentos contra o câncer, podendo ser utilizados de forma isolada ou combinados. São eles: a cirurgia (consiste na retirada do tumor por meio de operações); a radioterapia (utilizam radiações ionizantes para impedir a proliferação do tumor); a quimioterapia (através do uso de medicamentos); e o transplante de medula óssea (voltado para doenças que afetam células sanguíneas).(INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER - INCA, 2022) Com o intuito de buscar novos medicamentos mais eficientes para o tratamento quimioterápico, o desenvolvimento e uso de novos compostos antineoplásicos serão o assunto deste trabalho.

2. OBJETIVOS

Este trabalho tem como principal objetivo a síntese, caracterização e estudo da atividade citotóxica de dois complexos ternários de gálio(III) tendo como ligante principal a 1,4-diidroxi-antraceno-9,10-diona (1,4-diidroxi-antraquinona). Para o primeiro complexo, objetivou-se uma síntese contendo a 2,2'-bipiridina como ligante secundário, com o intuito de obter um composto inédito. Para o segundo complexo, objetivou-se desenvolver uma rota de síntese alternativa, contendo a 1,10-fenantrolina como ligante secundário, eliminando o solvente clorofórmio, inicialmente utilizado para dissolver a quinizarina (SOUZA, 2018), pois este apresenta alto nível de toxicidade. (HALEVAS *et al.*, 2020)

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. A química inorgânica no tratamento de câncer

3.1.1 A descoberta da cisplatina

A cisplatina, *cis*-diaminodicloroplatina(II), ou *cis*-DDP, é um composto antineoplásico e desempenha um grande papel no tratamento de diversos tipos de câncer. Foi sintetizado pela primeira vez em 1844, por Michel Peyrone, ficando conhecido como cloreto de Peyrone, em homenagem ao químico italiano.(KAUFFMAN *et al.*, 2010) Em 1893, a estrutura deste composto foi resolvida pelo químico suíço Alfred Werner, ao propor a teoria dos compostos de coordenação e a existência de isômeros *cis* e *trans*.(KAUFFMAN, 2023; SANTOS *et al.*, 2014) Porém, seus efeitos citotóxicos só foram descobertos posteriormente.

Em 1965, estudos do efeito de campo elétrico em uma cultura de bactérias *Escherichia coli*, realizados por Barnett Rosenberg e seus colaboradores, acabaram por descobrir os efeitos biológicos de sais de platina. O estudo consistia na imersão de um eletrodo de platina em um meio de cultura. Uma pequena quantidade de produto derivado da eletrólise do eletrodo na presença de cloreto de amônio foi formada (entre 1-10ppm), causando a inibição do processo divisão celular, porém sem afetar o crescimento de filamentos bacterianos. Inicialmente, foi proposto que sais de platina, como o hexacloroplatinato de amônio, $(\text{NH}_4)_2[\text{PtCl}_6]$, em solução, eram os causadores dos efeitos observados. Também, neste mesmo estudo, constatou-se que outros metais também poderiam causar inibição do crescimento celular, sendo o ródio tão efetivo quanto a platina.(ROSENBERG, B., VAN CAMP, L., & KRIGAS, 1965)

Partindo de soluções do sal hexacloroplatinato de amônio, um novo estudo foi realizado em 1966, também por Rosenberg e colaboradores. Ao expor as soluções à luz, foi observado uma maior eficácia nos efeitos de inibição e crescimento celular. O composto $(\text{NH}_4)_2[\text{PtCl}_6]$ em solução forma o íon $[\text{PtCl}_6]^{2-}$, que, ao ser irradiado pela luz, tem dois de seus ligantes cloreto substituídos por NH_3 , formando uma espécie neutra e estável de conformação *cis*, o isômero *cis*-[diaminotetracloroplatina(IV)]. Neste mesmo estudo, constatou-se que isômero *trans*-[diaminodicloroplatina(II)], ou *trans*-DDP, não obteve efeitos visíveis no processo de crescimento e divisão celular.(APPLETON *et al.*, 1989)(ROSENBERG, B. *et al.*, 1967) Através de estudos posteriores, realizados em 1969 e 1970, Rosenberg postulou que sais de platina

(Figura 2) seriam bons agentes antitumorais (B ROSENBERG, L VANCAMP, J E TROSKO, 1969; ROSENBERG, BARNETT; VANCAMP, 1970), sendo o *cis*-[diaminodicloroplatina(II)], [Pt(NH₃)₂Cl₂], o mais eficaz na regressão de sarcomas.

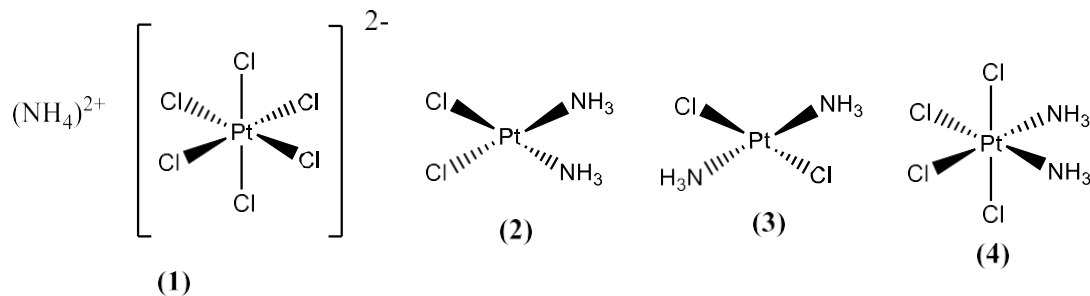


Figura 2: Estrutura dos complexos hexacloroplatinato de amônio (1), *cis*-[diaminodicloroplatina(II)] (2), *trans*-[diaminodicloroplatina(II)] (3) e *cis*-[diaminotetracloroplatina(IV)] (4).

Em 1971, a cisplatina entrou em testes clínicos de fase 1 e, em 1978, foi aprovada para o tratamento de câncer de ovário e testículos. (HIGBY *et al.*, 1974; SMITH, D. B.; NEWLANDS, E. S.; RUSTIN, G. J. S.; BEGENT; HOWELLS, N.; MCQUADE, B.; BAGSHAW, 1991) Hoje, é um medicamento utilizado no tratamento de diversos tipos de câncer. Porém, como alguns tumores possuem resistência natural ao complexo ou a adquirem ao longo do tratamento, a cisplatina possui aplicabilidade limitada. Por ser pouco solúvel em água, a *cis*-DDP deve ser aplicada via intravenosa. (BARNAD, C. F. J.; CLEARE, M. J.; HYDES, 1986; WONG; GIANDOMENICO, 1999)

3.1.2 Mecanismo de ação da cisplatina

A cisplatina, ao ser administrada por via intravenosa, pode entrar no meio celular por duas maneiras:

- a) Difusão passiva: a *cis*-DDP permanece em sua forma neutra no plasma sanguíneo, visto a alta concentração de íons Cl⁻ (na ordem de 100mM), impedindo que ocorra a liberação dos grupos abandonadores (cloreto) ligados ao composto. (KLEIN; HAMBLEY, 2009) Ao entrar na célula, meio onde a concentração de íons Cl⁻ é inferior (na ordem de 3 a 20mM), ocorre a liberação dos cloretos ligados à platina, originando dois aqua-complexos catiônicos, representado na **Figura 3**. (BOZTEPE;

CASTRO; LEÓN, 2021; CEPEDA *et al.*, 2008) A difusão passiva é a principal forma de entrada da *cis*-DDP no meio intracelular.(SCHOEBERL *et al.*, 2022)

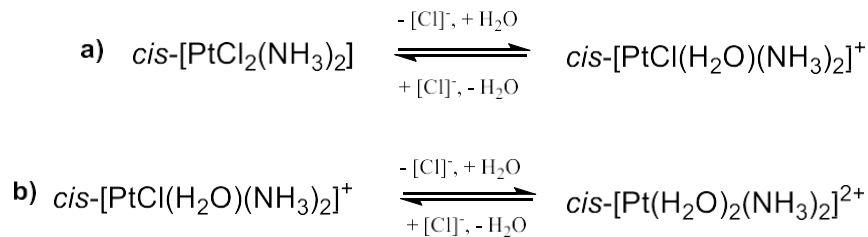


Figura 3: Reação de substituição de ligantes na cisplatina no meio intracelular.

b) Transporte ativo: por meio do transportador de cobre CTR1, a cisplatina pode adentrar o meio celular. O transporte da platina pelo CTR1, assim como o cobre, recebe influência direta do pH extracelular, concentrações de íons potássio no meio intracelular e pela temperatura. A *cis*-DDP e seus análogos se ligam através do terminal deste transportador, por meio de interações com os aminoácidos cisteína e metionina (**Figura 4**), bons coordenantes de platina devido ao enxofre em sua composição.(SAFAEI; HOWELL, 2005; SCHOEBERL *et al.*, 2022; YASUHIRO NOSE, 2006)

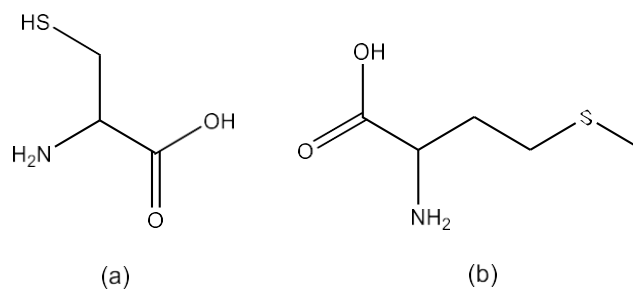


Figura 4: Estrutura molecular dos aminoácidos cisteína (a) e metionina (b).

No meio intracelular, o principal alvo da cisplatina é o DNA, macromolécula que carrega toda a informação genética de um organismo.(GOLD JM, 2023) Uma base nitrogenada, um grupo fosfato e uma molécula de açúcar desoxirribose constituem os blocos sequenciais formando “fitas”, que se ligam umas às outras formando uma conformação chamada de “dupla hélice”. Ao todo, são quatro bases nitrogenadas

(Figura 5) que compõem o DNA, sendo elas divididas em dois grupos: as púricas (adenina e guanina) e as pirimídicas (citosina e timina).(BATES, 2024)

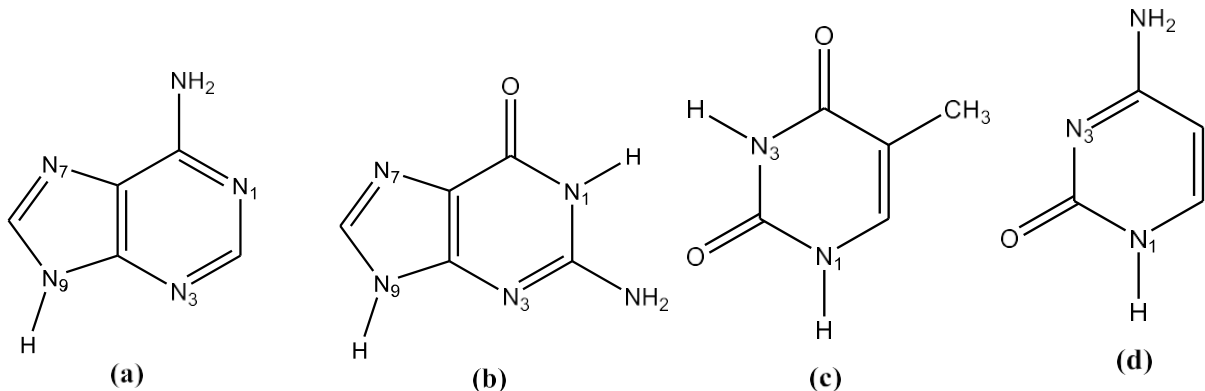


Figura 5: Estrutura das bases púricas adenina (a) e guanina (b); Estrutura das bases pirimídicas timina (c) e citosina (d).

Estudos apontam que a interação entre a platina e o DNA ocorre, principalmente, entre os átomos de N-7 das bases púricas, visto que são mais nucleofílicos e menos impedidos, comparados aos das outras bases nitrogenadas.(CEPEDA *et al.*, 2008; JOHNSTONE; SUNTHARALINGAM; LIPPARD, 2015) A ligação mais estável, de caráter covalente, ocorre entre a cisplatina e a guanina, devido à possível ligação de hidrogênio entre o oxigênio desta base e o grupo NH₃ ligado à platina .(JAMIESON; LIPPARD, 1999) Estas ligações, também chamadas de adutos, entre *cis*-DDP e o DNA podem ser feitas de quatro formas:

- a) Monofuncionais: a platina se liga à uma única base nitrogenada. Tanto a *cis*-DDP, quanto a *trans*-DDP realizam este tipo de ligação. Porém, a atividade biológica não está relacionada com este tipo de aduto, visto que este seria um intermediário dos demais;(DEANS; WEST, 2011; PINTO; LIPPARD, 1985)
- b) Intermolecular: formada através da ligação do átomo de platina com uma base nitrogenada e com uma proteína ou um aminoácido. Esta interação também pode ser realizada pelo isômero *trans*. Por interagir com certas proteínas e peptídeos, este tipo de aduto pode impedir o processo de transcrição e replicação do DNA, causando alguns dos efeitos citotóxicos já citados;(EASTMAN, 1987; SALERNO *et al.*, 2016)

- c) Interfita: a platina realiza duas ligações com bases nitrogenadas localizadas em fitas opostas do DNA, formando um arranjo 1,3-interfita;(GONZALEZ *et al.*, 2001; WANG; LIPPARD, 2005)
- d) Intrafita: a platina realiza duas ligações com bases nitrogenadas presentes em uma mesma fita de DNA. Podem ser formados adutos de conformação 1,2-intrafita e 1,4-intrafita, sendo o primeiro o principal aduto formado por bases adjacentes.(LIPPARD, 2007) A **Figura 6** representa os adutos intrafita que podem ser formados.

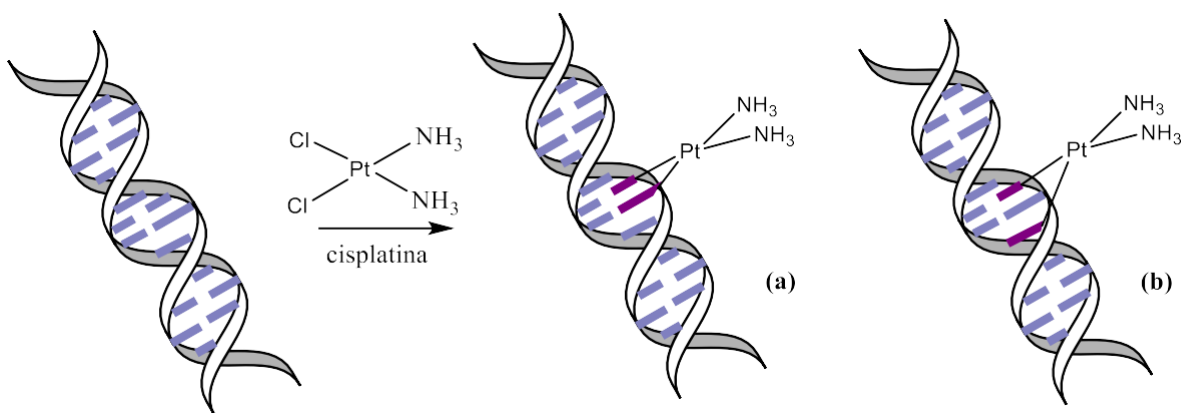


Figura 6: Adutos cisplatina-DNA em 1,2-intrafita em (a) e 1,4-intrafita em (b).(VIVAS, 2020, p.22)

As ligações entre complexo-DNA levam a uma torção e desnivelamento na estrutura helicoidal do DNA, causando danos impedindo que a molécula realize processos, como a transcrição e replicação. Estes danos, por consequência, levam à morte celular, podendo ser via necrose ou apoptose.(DE ALMEIDA *et al.*, 2014; PAULA *et al.*, 2011)

3.1.3. Desenvolvimento de novos quimioterápicos

Um grande obstáculo para o uso da cisplatina no tratamento de câncer é devido à resistência celular, seja por reparo nas estruturas de DNA ou por mecanismos de tolerância desenvolvidos ao longo do tratamento.(BRABEC; KASPARKOVA, 2002; KELLAND, 2007) Outro fator limitante da cisplatina no tratamento antitumoral seria seus severos efeitos adversos. Os principais efeitos seriam: toxicidade renal, redução

da atividade da medula óssea (mielossupressão) e alteração da atividade do sistema nervoso, levando o paciente a quadros de vômitos e náuseas.(CUBEDDU LX, HOFFMAN IS, FUENMAYOR NT, 1990; KOCIBA; SLEIGHT, 1971) Estes efeitos podem ser reduzidos por meio de fracionamento na dosagem do fármaco ou por hidratação por manitol, que induz a diurese e diminui os efeitos nefrotóxicos no paciente.(SOUSA, 2021)

Com o intuito de aumentar a eficácia do tratamento e diminuir os efeitos adversos provenientes do tratamento por *cis*-DDP, foram propostos novos complexos de platina. Estima-se que, até os anos 2000, cerca de 28 compostos análogos à cisplatina foram sintetizados e enviados para a fase 1 de testes clínicos.(LEBWOHL; CANETTA, 1998; WEISS; CHRISTIAN, 1993) Tomando como modelo a estrutura da cisplatina e no fato de que complexos de Pt(II) são quadrado-planares, estes novos compostos tinham como base dois pré-requisitos: os ligantes (mono ou bidentados) devem ser aminas e os grupos abandonadores devem apresentar labilidade moderada, ou seja, uma força de ligação intermediária com a platina.(FICHTINGER-SCHEPMAN *et al.*, 1985) Chamados de fármacos de segunda e terceira geração análogos da cisplatina, ao todo cinco compostos foram aprovados para uso clínico, alguns destes restritos em algumas partes do mundo. São eles a carboplatina e a oxaliplatina de segunda geração; a nedaplatina, a lobaplatina, a heptaplatina de terceira geração. A estrutura destes compostos são representadas na **Figura 7**.(OUN; MOUSSA; WHEATE, 2018; WHEATE *et al.*, 2010)

Em 1985, Maeda e colaboradores sintetizaram dezessete complexos lipossolúveis de platina, sendo estes testados em células de leucemia L1210, utilizando lipiodol (óleo iodado utilizado como um agente de contraste em investigações radiológicas).(MAEDA; UCHIDA; SASAKI, 1986) Porém, somente em 2009, através de um estudo realizado por Hanada e colaboradores, que um destes compostos, denominado miriplatina (**Figura 7**), foi aprovado para uso no tratamento de carcinoma hepatocelular. Assim como a *cis*-DDP, este fármaco inibe o crescimento celular, formando adutos platina-DNA e levando à apoptose.(HANADA *et al.*, 2009)

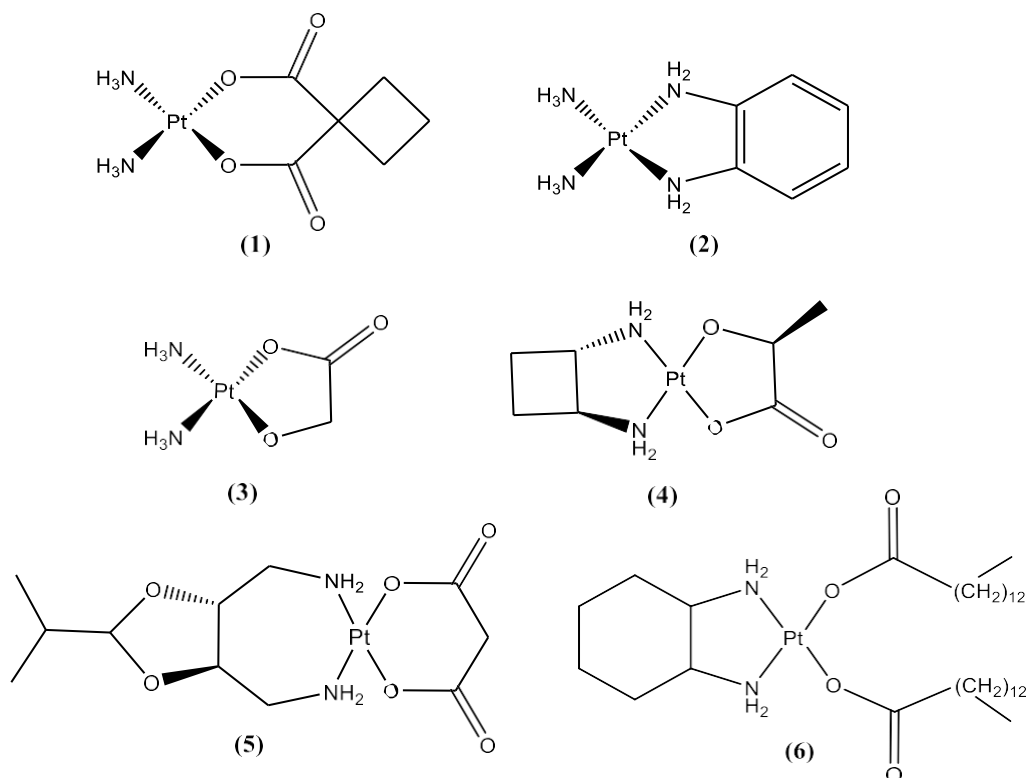


Figura 7: Estruturas de drogas de platina aprovadas para uso clínico. Carboplatina em (1), oxaplatina em (2), nedaplatina em (3), loboplatina em (4), heptaplatina em (5) e miriplatina em (6).

Outros complexos de platina, chamados de não tradicionais, também estão sendo amplamente estudados (**Figura 8**). Assim foram denominados por não seguirem os requisitos básicos propostos anteriormente. Estes podem apresentar conformação *trans* monofuncional, estrutura não-covalente e/ou polinuclear, podendo, também, ter Pt(IV) como núcleo metálico. (GIBSON, 2019) O objetivo do desenvolvimento destes compostos é aumentar a eficácia do tratamento, diminuindo a possibilidade de interação da platina com outros nucleófilos, e, como consequência, a redução dos efeitos adversos e da tolerância ao fármaco. (JOHNSTONE; SUNTHARALINGAM; LIPPARD, 2016) Ainda que não aprovados para uso como medicamentos, alguns destes compostos estão em teste de fase clínica, devido ao seu alto grau de funcionalidade. Entre eles, destacam-se os compostos multinucleares sintetizados por Nichollas Farrell e seus colaboradores (Universidade de Virgínia dos EUA), principalmente o complexo trinuclear conhecido como BBR3464. Este composto apresentou, em seus testes clínicos para osteosarcomas, uma eficácia superior à cisplatina, mesmo em dosagens mais baixas. (PEREGO *et al.*, 1999) Acredita-se que

a atividade destes complexos polinucleares está relacionada com a capacidade de formação de diferentes tipos de adutos, que distorcem a conformação de dupla hélice do DNA, levando à apoptose celular. (BANERJEE; DUBEY; MUKHOPADHYAY, 2012; SALERNO *et al.*, 2016)

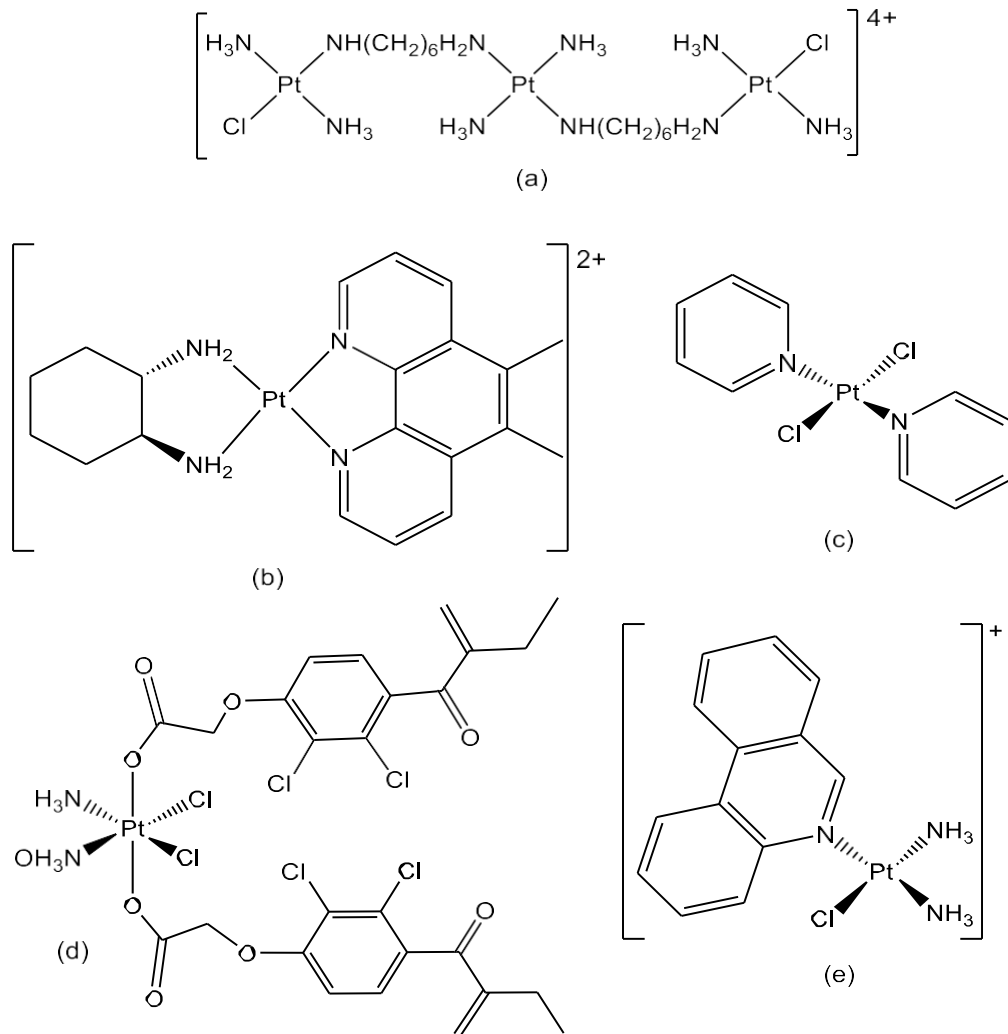


Figura 8: Complexos não tradicionais de platina que estão em testes clínicos. São eles: BBR3464 (a), o complexo catiônico não-covalente Pt56MSS (b), (JOHNSTONE; SUNTHARALINGAM; LIPPARD, 2016) *trans*-[PtCl₂(piridina)₂] (c), (QUIROGA, 2012) etacraplatina (d) (LI *et al.*, 2017) e fenantriplatina (e). (MONROE *et al.*, 2021)

Diversos grupos de pesquisa também vêm se empenhando no estudo de outros metais como possíveis candidatos ao tratamento de câncer. Estudos apontam que metais como gálio, rutênio, cobre, ouro, irídio, ósmio e diversos complexos de

lantanídeos (conhecidos como terras-raras) são potenciais antineoplásicos.(MJOS; ORVIG, 2014) Por ter características físico-químicas distintas e diferentes configurações eletrônicas, podendo apresentar diversos números de valência e conformações, diversos metais podem se ligar a ligantes bioativos. Ao apresentarem baixa toxicidade, alta seletividade para células cancerosas e capacidade de superar a resistência celular, compostos metálicos (com núcleos diferentes da platina) se mostram promissores agentes antitumorais.(ADHIKARI *et al.*, 2024)

3.2. O gálio como agente antineoplásico

A descoberta das propriedades terapêuticas do metal gálio começaram no ano de 1950, quando Dudley e seus colaboradores estudaram os efeitos do citrato de radiogálio (^{72}Ga) em osteosarcomas. Como resultado, foi possível observar o depósito em altas concentrações do isótopo em áreas adjacentes ao tumor, tornando o composto um forte candidato para diagnóstico de tumores e uso terapêutico.(CHITAMBAR, 2012; H. C. DUDLEY, PH.D., G. W. IMIRIE, JR., B.S., 1950) Posteriormente, estudos envolvendo radionuclídeos de gálio, apontaram o radioisótopo ^{67}Ga como uma ferramenta de diagnóstico por imagem de câncer, tanto para tumores ósseos quanto para outros tipos de tecido.(EDWARDS, C. L.; HAYES, 1970; EDWARDS CL, 1969) Este isótopo é amplamente utilizado nos dias atuais em exames do tipo PET-CT (tomografia por emissão de pósitrons computadorizada). O radioisótopo ^{68}Ga também possui grande eficácia como radiomarcador em tecidos tumorais e, por ter tempo de meia-vida curto, permite que os exames sejam realizados repetidas vezes, sendo de extrema importância para um diagnóstico de imagem preciso do paciente.(AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA, 2021; DUAN; IAGARU, 2022)

Na década de 1970, um estudo sobre a atividade biológica de metais do grupo 13 (IIIA) mostrou que sais de gálio (**Figura 9**), quando administrados via intravenosa, apresentavam capacidade terapêutica em modelos tumorais em animais.(ADAMSON; CANELLOS; SIEBER, 1975; HART; ADAMSON, 1971) Ao final desta mesma década, o nitrato de gálio entrou em fase de testes clínicos, sendo aprovado para tratamento de neoplasias.(FOSTER *et al.*, 1986) O gálio é o segundo metal, depois da platina, a ser utilizado no tratamento de câncer, principalmente linfomas, câncer de bexiga e

osteosarcomas.(CHITAMBAR, 2018) Porém, por ter uma baixa biodisponibilidade via oral, seu uso clínico é limitado, o que leva a busca por novos compostos de gálio em combinação com ligantes bioativos.

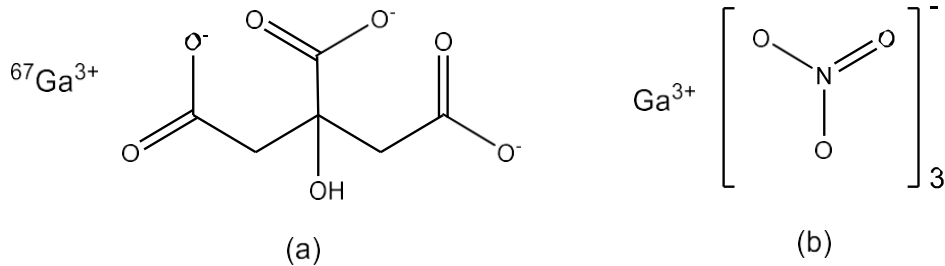


Figura 9: estruturas do citrato de radiogálio-67 (a) e nitrato de gálio (b).

3.2.1. Mecanismo de ação e similaridade ao Fe(III)

O gálio(III) possui características semelhantes ao ferro(III), como número de coordenação, carga, configuração eletrônica e raio iônico (0,620 e 0,645 Å, respectivamente).(BERNSTEIN, 1986) Ambos os metais podem formar complexos de conformação octaédrica e/ou tetraédrica, além de terem razão carga/raio semelhantes, o que leva ao Ga^{3+} a mimetizar o Fe^{3+} em diversas reações biológicas, sendo está a principal razão das propriedades terapêuticas do gálio.(CRUMBLISS; BANERJEE, 2021)

Por sua similaridade ao ferro(III), o gálio(III) pode substituir o cátion Fe^{3+} em interações com diversas proteínas, como a transferrina, responsável por levar o Fe(III) para o meio intracelular.(SUN *et al.*, 2023) Porém, por não ser capaz de reduzir para um estado divalente, o Ga(III) não pode participar de reações de redução, e, conseqüentemente, inibe a atividade dessas proteínas, interferindo na incorporação do Fe(III) pelas células.(FIRMINO *et al.*, 2019)

O gálio, também, pode inibir a duplicação do DNA por meio da substituição do Fe^{3+} em um radical tirosila presente na subunidade R2 da ribonucleotídeo redutase (RDR), enzima que participa no processo de formação de dextrribonucleotídeos (constituintes do DNA) a partir de ribonucleotídeos (estrutura básica do DNA e RNA).(CHITAMBAR, 2012) Como as células cancerosas tem um grande grau de

proliferação, a enzima RDR está altamente ativa nestas células, o que a torna um alvo potencial na terapia tumoral.(CHITAMBAR; NARASIMHAN, 1991; NARASIMHAN; ANTHOLINE; CHITAMBAR, 1992) Acredita-se que o gálio, ainda, pode causar alterações em outros diversos processos celulares, incluindo apoptose em algumas linhagens celulares, possuindo, também, ação anti-inflamatória e atividade antibacteriana.(SUN *et al.*, 2023) Diferente de diversos fármacos, os compostos de gálio não causam mielossupressão (redução da atividade da medula óssea), podendo ser administrados em pacientes com leucemia, onde o índice de glóbulos brancos e plaquetas estão reduzidos.(CHITAMBAR, 2010)

3.2.2. Compostos de gálio como candidatos quimioterápicos

Assim como $\text{Ga}(\text{NO}_3)_3$, o cloreto de gálio apresentou atividade antitumoral eficaz por via intravenosa. Porém, se administrado via oral, apresenta baixa atividade antitumoral, sendo necessária a combinação deste com outros fármacos quimioterápicos para potencializar seu mecanismo de ação.(COLLERY *et al.*, 2002) Esse empecilho se dá pelo fato de que o gálio possui uma grande tendência a formar hidróxidos em meio aquoso, inviabilizando sua absorção pelo trato intestinal.(BERNSTEIN *et al.*, 2000)

Diversos compostos foram sintetizados, contendo ligantes quelados, com o intuito de aumentar a biodisponibilidade oral do gálio no organismo vivo (**Figura 10**). Dessa forma, o tratamento quimioterápico poderia ser mais confortável, seguro e reduziria custos, se comparado aos fármacos administrados via intravenosa.(BERNSTEIN *et al.*, 2000) Ainda que em testes de triagem clínica, alguns complexos já se mostraram bastante promissores. São eles: *tris*(3-hidróxi-2-metil-4H-piran-4-onato)gálio(III), conhecido como maltolato de gálio; *tris*(8-quinolinolato)gálio(III), conhecido como KP46); complexos de gálio coordenados com tiossemicarbazonas, compostos que apresentam diversas atividades biológicas, principalmente antitumoral; $[\text{Ga}^{\text{III}}(\text{L}^{\text{X}})_2]\text{ClO}_4$, onde L^{X} é um ligante de carga negativa contendo 2-metilpiridina e 2-metilfenolato ligados a uma amina secundária.(BERNSTEIN *et al.*, 2000; CHITAMBAR, 2012; CHUA *et al.*, 2006; SILVA, THAYS S., 2007; WILKE *et al.*, 2022)

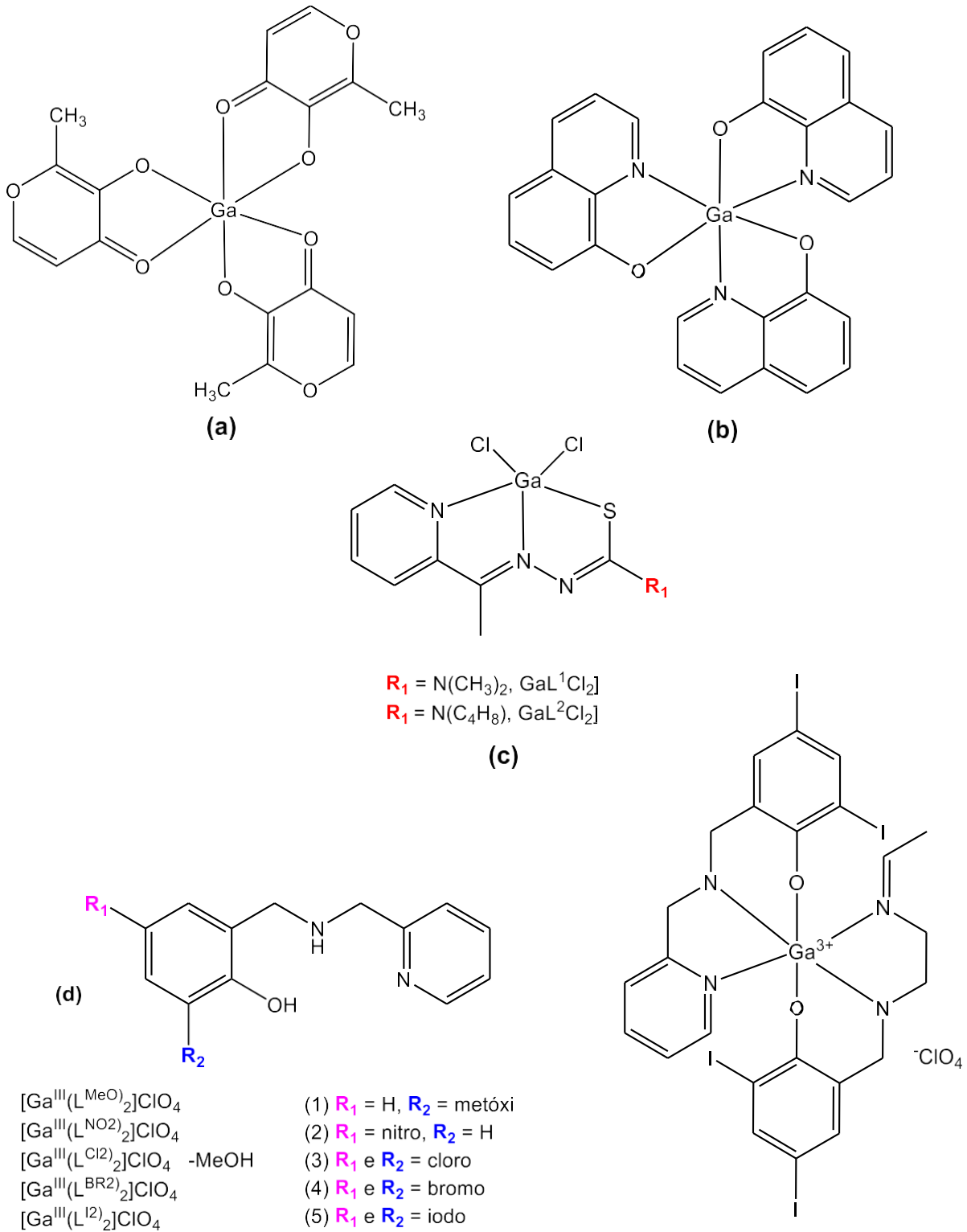


Figura 10: *Tris*(maltolato)gálio(III) em (a), *tris*(8-quinolinolato)gálio(III) em (b), complexo de Ga(III) com tiosemicabazonas em (c) e $[Ga^{III}(L^X)_2]ClO_4$ em (d). No canto inferior direito, um exemplo do complexo (d)-5. (VIVAS, 2020, p.33)

3.3. As antraquinonas e sua atividade biológica

Antraquinona ou dioxoantraceno é um composto aromático de fórmula $C_{14}H_8O_2$. Seus isômeros podem ser amplamente encontrados na natureza e sua forma cristalina apresenta diversas colorações, entre amarelo e laranja.(UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ, 2015) Por essa propriedade físico-química, as antraquinonas (**Figura 11**) são amplamente utilizadas na indústria como corantes naturais.(CÔRREA, 2014)

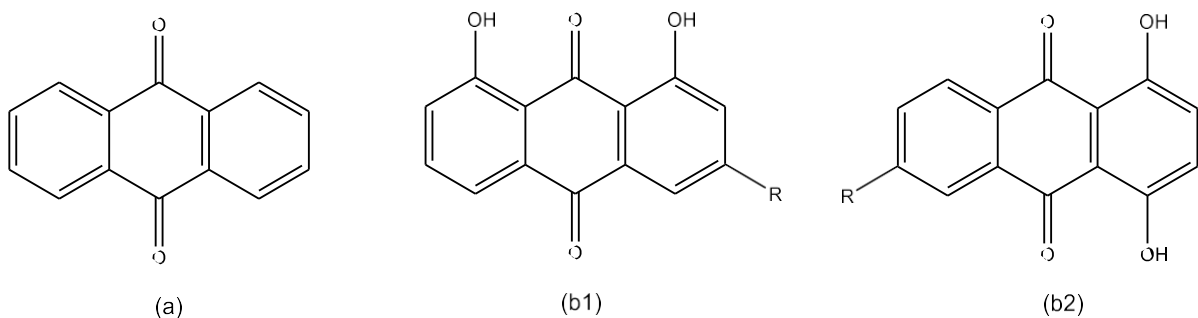


Figura 11: Estrutura da antraquinona (a) e de seus derivados hidroxilados (b1 e b2).

De forma terapêutica, as antraquinonas são empregadas como laxantes naturais, além de terem efeito catártico, pois possuem capacidade de aumentar a motilidade intestinal, diminuindo a reabsorção de água pelo intestino grosso. Tal propriedade é devido aos grupos hidroxila presentes na posição C-1 e C-8 (MALIK; MÜLLER, 2016) Segundo diversos estudos, também apresentam ação antiprotozoária, sendo uma alternativa promissora no tratamento de malária, (OSMAN; ISMAIL, 2018) antifúngica, (WUTHI-UDOMLERT; KUPITTAYANANT; GRITSANAPAN, 2018) antimicrobiana e antiviral, (PREET *et al.*, 2022) além de seus efeitos anti-inflamatórios e analgésicos, (PREET *et al.*, 2023) características que tornam estes compostos de grande interesse em diversas áreas médicas.

Uma outra ação biológica descoberta e de grande interesse e importância consiste na citotoxicidade das antraquinonas como agentes antineoplásicos.(JIN; JIN; JIN, 2011) A estrutura geral deste composto consiste em um sistema planar de antraceno, com três anéis aromáticos, com duas carbonilas localizadas nas posições C-9 e C-10. Acredita-se que o núcleo planar deste composto se intercala na dupla hélice do DNA

das células cancerosas, inibindo a ação da enzima topoisomerase.(TIAN W; WANG C; LI D & HOU H, 2020)

As dihidroxiantraquinonas constituem o grupo mais importante das antraquinonas, devido ao seu amplo uso industrial na indústria de corantes e como princípio ativo de diversos medicamentos.(CHEUK et al., 2015) A 1,4-dihidroxiantraquinona, também conhecida como quinizarina, é utilizada como estrutura do “esqueleto” de diversos medicamentos antitumorais, como a doxorubicina, daunorrubicina e adriamicina. (VEREBOVÁ et al., 2014) Por seu efeito citotóxico e seletividade, a quinizarina e seus derivados continuam amplamente estudados, visando uma melhoria contínua no tratamento antineoplásico e visando uma futura otimização de seus mecanismos de ação.(LIU et al., 2019)

Apesar das diversas atividades biológicas, o uso das antraquinonas para efeitos terapêuticos deve ser feito com bastante cautela, visto que está possui efeitos tóxicos agudos, como nefrotoxicidade e hepatotoxicidade.(MA *et al.*, 2015) Derivados de antraquinonas vem sendo estudados com o intuito de diminuir os efeitos toxicológicos gerados em humanos.(SENDELBACH, 1989; ZHAO; ZHENG, 2023)

A coordenação destes compostos com íons metálicos que, também, apresentam atividade antitumoral seria uma estratégia para formar compostos de grande ação citotóxica contra células cancerosas, podendo gerar melhorias no tratamento de pacientes com câncer. Baseando-se nesta visão, este trabalho foi desenvolvido com o intuito de aliar as atividades antineoplásicas da 1,4-dihidroxiantraquinona e do cátion gálio(III), formando compostos mais biodisponíveis e com grandes efeitos terapêuticos.

4. PARTE EXPERIMENTAL

4.1. Reagentes e solventes

Todos os solventes e reagentes utilizados nas sínteses são de grau analítico e nenhum deles passou por purificação prévia. Abaixo, na **Tabela 1**, estão listadas algumas informações sobre cada composto.

Tabela 1: Dados sobre os compostos que foram utilizados durante as sínteses.

Reagente/solvente	Fórmula Química	Marca/CAS
1,10-fenantrolina	$C_{12}H_8N_2$ MM = 180,21 g mol ⁻¹	Aldrich
1,4-dihidroxi-antraceno-9,10-diona (quinizarina)	$C_{14}H_8O_4$ MM = 240,21 g mol ⁻¹	Fluka
2,2'-bipiridina	$C_{10}H_8N_2$ MM = 156,18 g mol ⁻¹	Vetec
Éter etílico	$(C_2H_5)_2O$ MM = 74,12 g mol ⁻¹	Neon / CAS N° 60-29-7
Metanol	CH_3OH MM = 32,04 g mol ⁻¹	J.T.Baker®
Nitrato de gálio(III) hidratado	$Ga(NO_3)_3 \cdot xH_2O$ MM = 255,74 g mol ⁻¹	Aldrich

4.2. Métodos de análise

4.2.1. Análise elementar

Para a determinação do teor de carbono, hidrogênio e nitrogênio dos compostos sintetizados foi realizada a caracterização por análise elementar. O equipamento utilizado foi o analisador elementar CHN PerkinElmer 2400, presente no Departamento de Química da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

4.2.2. Difração de raios X de monocristal

A determinação da estrutura por difração de raios X foi efetuada em colaboração com o grupo de pesquisa da profa. Renata Diniz do Departamento de Química da

Universidade Federal de Minas Gerais. As medidas de raios X de monocristal foram realizadas pela pós-doutoranda Jennifer Tavares Jacon Freitas no difratômetro Rigaku Sinergy-S, utilizando como fonte de radiação o tubo de cobre ($\lambda = 1,24025$ Å), à temperatura ambiente. Este equipamento está localizado no LabCri do Departamento de Física da Universidade Federal de Minas Gerais. Os dados coletados foram previamente tratados por meio do software CryAlisPro (Rigaku Oxford Diffraction), para determinação do grupo espacial, integração e redução dos dados, eventuais correções por absorção e geração de arquivos para o refinamento das estruturas.

As medidas cristalográficas e o refinamento da estrutura obtida foram resolvidos pela Dra. Renata Diniz. Foi utilizado o software Olex2,(DOLOMANOV *et al.*, 2009) para resolução da estrutura, juntamente com o pacote de programas cristalográficos SHELX.(SHELDRICK, 2015) Para a obtenção das figuras, foi utilizado o software Mercury.(MACRAE *et al.*, 2020)

4.2.3. Espectroscopia vibracional na região do infravermelho

Para determinar a composição de uma amostra, um feixe de radiação infravermelha passa pela mesma e a energia transmitida (chamada de transmitância) durante o processo é registrada.

As amostras foram preparadas em formas de pastilha com brometo de potássio (KBr), com o auxílio de uma prensa hidráulica, e introduzidas no equipamento para leitura de seu percentual de transmitância. O equipamento utilizado foi o espectrômetro PerkinElmer FTIR BX, localizado no Departamento de Química da Universidade Federal de Minas Gerais.

4.2.4. Espectrometria de massas

As análises por espectrometria de massas com ionização por electrospray (ESI-MS) foram realizadas no Laboratório de Cromatografia e Espectrometria de Massas Departamento de Química em um espectrômetro de massas IT-TOF da Shimadzu. Foram feitas, previamente, soluções dos complexos em metanol (MeOH). Cinco

microlitros da amostra foram inseridos no instrumento por infusão direta e os espectros realizados em modo de ionização positivo na faixa de m/z 100 – 2000.

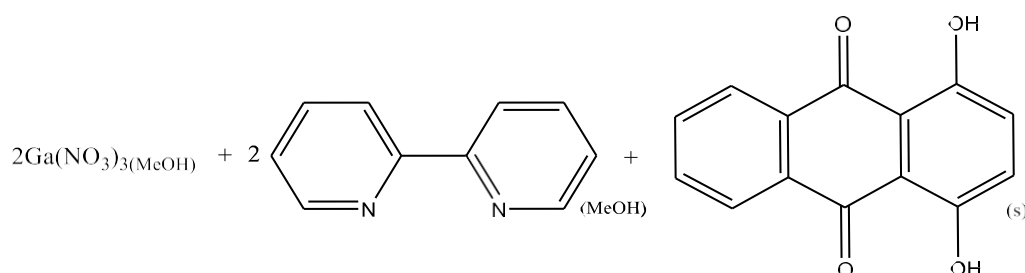
4.2.5. Efeito dos compostos em células cancerosas

Os experimentos foram realizados em parceria com a aluna de graduação Amanda Costa. Utilizando uma placa de microtitulação de 96 poços, foram adicionadas diferentes concentrações dos complexos sintetizados em um meio de cultura contendo células leucemia mieloide crônica, linhagem K562. As células passam por um processo de incubação de 72 horas com o intuito de verificar os efeitos citotóxicos dos compostos utilizados.

4.3. Sínteses

4.3.1 Complexo ternário de gálio(III) contendo ligantes 2,2-bipiridina e 1,4-dihidroxiantraceno-9,10-diona – Complexo 1

O complexo **1** foi preparado pela adição de 0,24g de quinizarina (H_2qnz) a uma solução de $Ga(NO_3)_3 \cdot xH_2O$ (0,28g, 1mmol, dissolvido em 10mL de metanol), que foi mantida sob agitação e refluxo por 2 horas. Posteriormente, a mistura heterogênea, foi adicionada uma solução de byp (0,16g, 1mmol, dissolvido em 5mL de metanol) agitação e refluxo por mais 2 horas. Após o período, a solução final foi levada para resfriamento a 4°C e mantida em repouso, com a formação de precipitado rosa carmesim (Figura 12). Após 2 semanas, foi possível notar a formação de pequenos cristais em solução. Por serem opacos e frágeis fora de solução, foi realizada uma recristalização, também em metanol, gerando cristais alongados e mais resistentes. Após a separação dos cristais, o precipitado foi filtrado e enviado para caracterização.



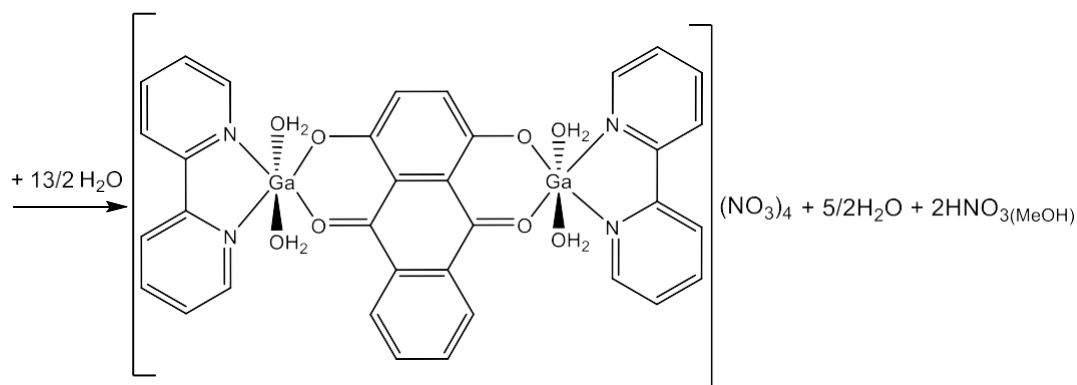


Figura 12: Representação para a síntese do complexo 1.

4.3.2. Complexo ternário de gálio(III) contendo ligantes 1,10-fenantrolina e 1,4-diidroxiantraceno-9,10-diona – Complexo 2

O complexo **2** foi preparado pela adição de 0,24g de H₂qnz a uma solução de Ga(NO₃).xH₂O (0,28g, 1mmol, dissolvido em 10mL de metanol), sob agitação e refluxo por 2 horas. Posteriormente, à mistura heterogênea, foi adicionada uma solução de phen (0,36g, 2mmol, dissolvido em 5mL de metanol) e colocado sob agitação e refluxo por mais 2 horas. Após o período de 2h, a solução foi resfriada a 4°C e mantida em repouso. Após uma semana, o sólido foi filtrado e enviado para a caracterização (Figura 13). Infelizmente, não foram obtidos cristais de qualidade suficiente para a determinação da estrutura por difração de raios X.

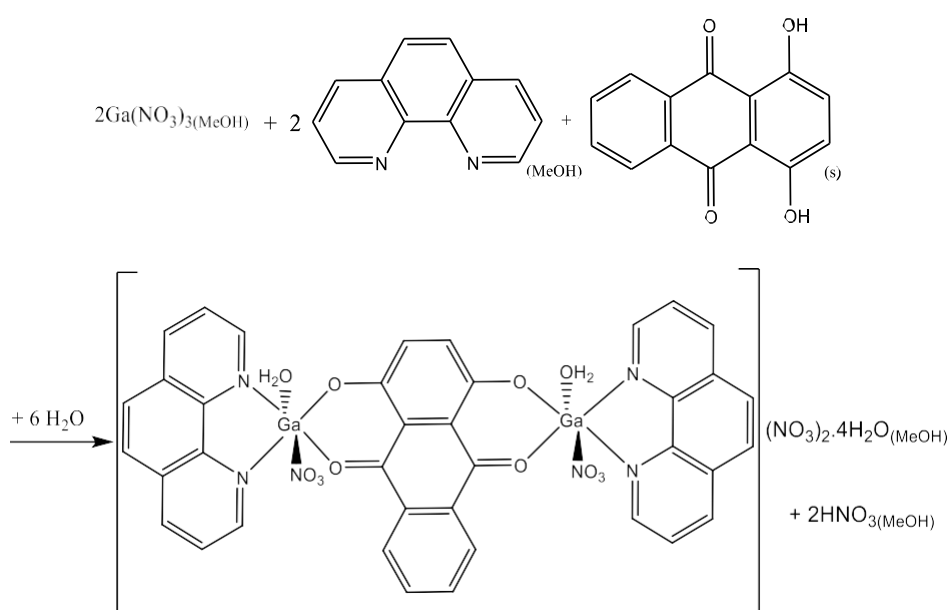


Figura 13: Representação proposta para a síntese do complexo 2.

5. CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DO COMPLEXO TERNÁRIO DE GÁLIO(III) CONTENDO LIGANTES 2,2'-BIPIRIDINA E 1,4-DIIDROXIANTRACENO-9,10-DIONA

5.1. Análise Elementar

A **Tabela 2** apresenta os valores teóricos e experimentais obtidos para o complexo **1**, representado na **Figura 14**. Os dados para CHN obtidos estão de acordo com a fórmula mínima $\text{Ga}_2\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{O}_{20}\text{N}_8$ e apresentam desvios de até 5%.

Tabela 2: Dados experimentais e calculados da análise elementar para o complexo 1.

$[\text{Ga}_2(\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2)_2(\text{C}_{14}\text{H}_6\text{O}_4)(\text{H}_2\text{O})_4](\text{NO}_3)_4$	%C Exp. (Calc.)	%H Exp. (Calc.)	%N Exp. (Calc.)
MM = 1010.04 g mol^{-1}	42,84 (40,43)	3,07 (2,99)	11,36 (11,09)

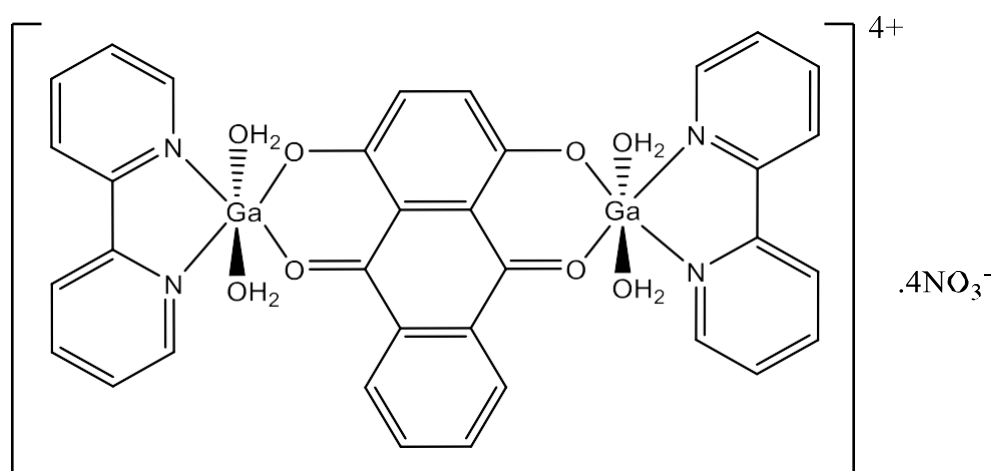


Figura 14: Representação estrutural do complexo 1.

5.2. Difração de raios X de monocristal

A evaporação lenta do solvente em uma solução do complexo **1** em metanol, possibilitou a formação de monocristais de coloração rosa carmesim. Segundo as medidas realizadas por difração de raios X, estes cristais possuem sistema ortorrômbico, de grupo espacial $P2_12_12_1$. Este sistema é caracterizado por três eixos

cristalográficos mutuamente perpendiculares, porém de comprimentos diferentes. Também, foi observada uma unidade assimétrica para o complexo.

Os dados cristalográficos obtidos e o refinamento dos mesmos são mostrados na **Tabela 2**. A **Tabela 3** apresenta os comprimentos e os ângulos de ligação dos sítios de coordenação dos íons Ga^{3+} no cristal.

O composto refinado é um complexo bimetálico, com um ligante central desprotonado, sendo este a quinizarina, coordenado em ponte aos dois sítios metálicos. Cada íon Ga^{3+} adota uma geometria octaédrica distorcida pela coordenação com dois átomos de nitrogênio do ligante 2,2'-bipiridina, dois átomos de oxigênio presentes no ligante central e dois átomos de oxigênio de duas moléculas de água.

Em sua rede cristalina, também foi possível notar a presença de quatro contra-íons nitrato, responsáveis pela neutralização do complexo. Também, foi observada a presença de duas moléculas e meia de água de cristalização. Estas, juntamente com a presença dos íons nitrato, são responsáveis pela estabilização do cristal por meio de ligações de hidrogênio. Na **Figura 15** estão mostradas a unidade assimétrica e parte do sólido cristalino.

Tabela 3: Dados cristalográficos do complexo 1.

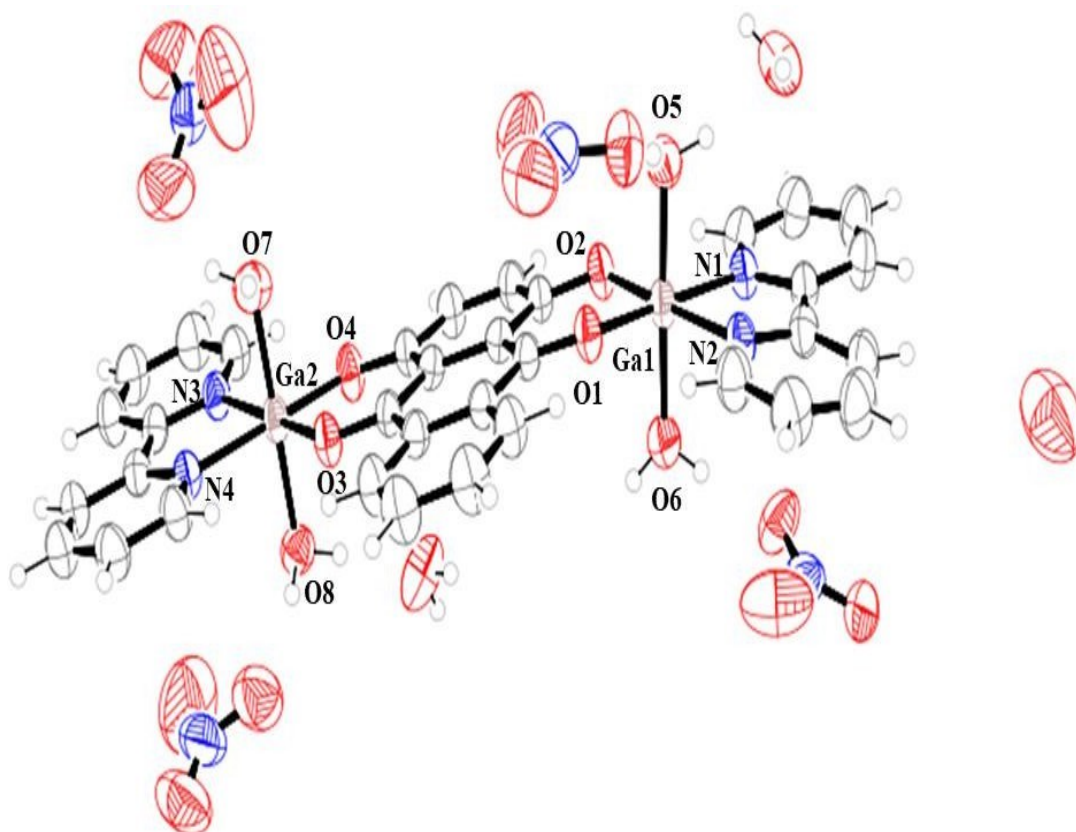
Complexo 1	
Fórmula	$\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{N}_8\text{O}_{23}\text{Ga}_2$
MM / g mol^{-1}	1062,13
Sistema cristalino	Ortorrômbico
Grupo espacial	$\text{P2}_1\text{2}_1\text{2}_1$
a / Å	13,025(1)
b / Å	14,5181(1)
c / Å	22,7234(1)
$\alpha / ^\circ$	90,000
$\beta / ^\circ$	90,000
$\gamma / ^\circ$	90,000
V / Å ³	4296,96(5)

Temperatura / K	300(2)
Z	4
$D_{\text{calc}} / \text{g cm}^{-3}$	1,642
$\mu(\text{Mo K}\alpha) / \text{cm}^{-1}$	2,405
Reflexões medidas / únicas	144988 / 9307
R_{int}	0,076
Reflexões observadas [$F_o^2 > 2\sigma(F_o^2)$]	8600
Parâmetros refinados	640
$R_{\text{obs}} [F_o > 2\sigma(F_o)]$	0,0385
R_{all}	0,0417
$wR_{\text{obs}} [F_o^2 > 2\sigma(F_o^2)]$	0,1083
wR_{all}	0,1112
S	1,103
RMS / e \AA^{-3}	0,070
Flack	0,043(9)

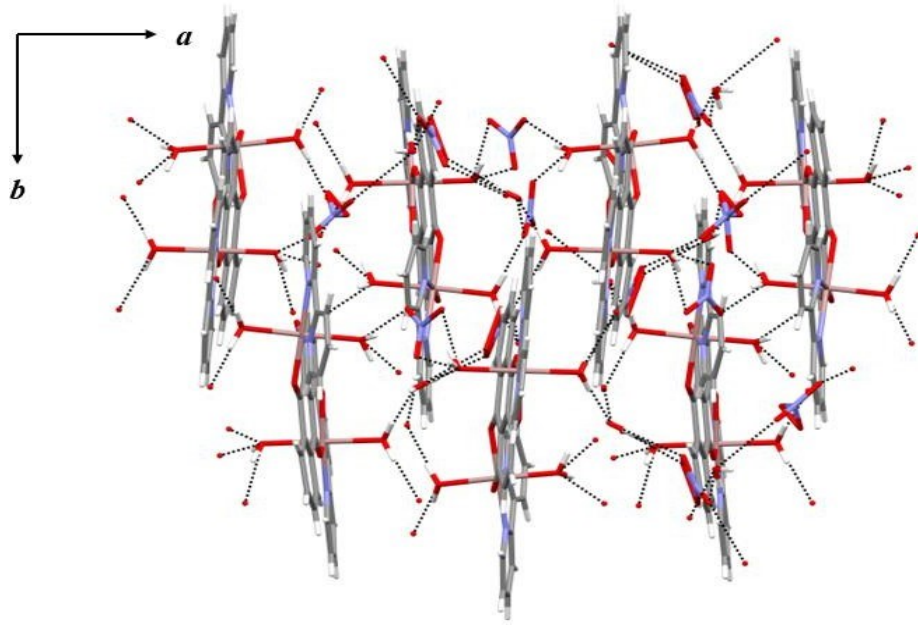
Tabela 4: Parâmetros geométricos dos sítios de coordenação dos íons Ga^{3+} do complexo 1.

Distância de ligação / \AA	
Ga1(2)-O1(3)	1,927(3)
Ga1(2)-O2(4)	1,898(3)
Ga1(2)-O5(7)	2,008(3)
Ga1(2)-O6(8)	1,996(4)
Ga1(2)-N1(N3)	2,048(4)
Ga1(2)-N2(N4)	2,043(4)
Ângulo de ligação / $^\circ$	
O1(3)-Ga1(2)-O2(4)	90,53(13)
O1(3)-Ga1(2)-O5(7)	91,32(14)
O1(3)-Ga1(2)-O6(8)	90,53(17)
O1(3)-Ga1(2)-N1(3)	95,86(14)

O1(3)-Ga1(2)-N2(4)	175,88(14)
O2(4)-Ga1(2)-O5(7)	89,61(15)
O2(4)-Ga1(2)-O6(8)	90,38(16)
O2(4)-Ga1(2)-N1(3)	173,38(14)
O2(4)-Ga1(2)-N2(4)	93,51(14)
O5(7)-Ga1(2)-O6(8)	178,15(17)
O5(7)-Ga1(2)-N1(3)	91,98(15)
O5(7)-Ga1(2)-N2(4)	87,91(15)
O6(8)-Ga1(2)-N1(3)	87,83(16)
O6(8)-Ga1(2)-N2(4)	90,24(17)
N1(3)-Ga1(2)-N2(4)	80,12(15)



(a)



(b)

Figura 15. a) Unidade assimétrica do complexo **1** e **b)** a estrutura das ligações de hidrogênio que estabilizam o sólido. Legenda: vermelho – O, azul – N, cinza – C, cinza mais claro – H.

5.3. Espectroscopia vibracional da região do infravermelho

Com o intuito de verificar os sítios de ligação dos ligantes quinizarina e byp, o complexo **1** foi analisado por espectroscopia vibracional na região do infravermelho, entre 4000 cm^{-1} e 400 cm^{-1} , sendo o espectro obtido representado na **Figura 16**.

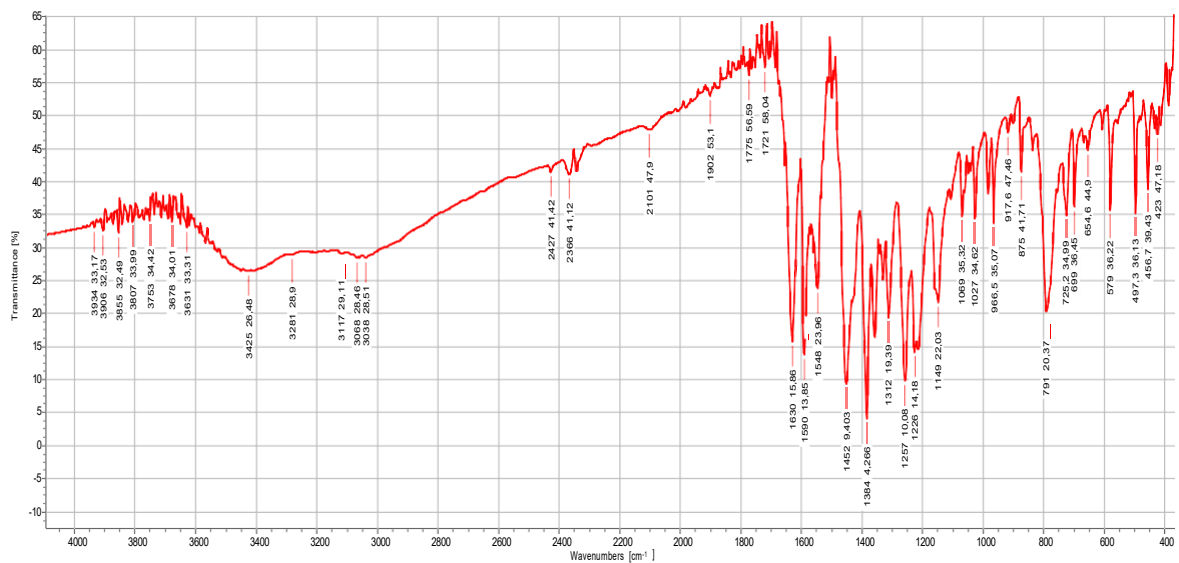


Figura 16: Espectro vibracional na região do infravermelho do complexo **1**.

No espectro infravermelho da 1,4-dihidroxi-antraquinona livre, o estiramento do grupo C=O aparece em frequência relativamente baixa, pois as carbonilas formam ligação de hidrogênio com os grupos OH presentes em C1 e C4. Ao observar o espectro de IV do complexo **1**, pode-se notar uma banda correspondente ao estiramento C=O em 1630cm^{-1} . As bandas presentes entre 1590 e 1400cm^{-1} estão relacionadas às vibrações de estiramento dos anéis piridínicos e antracênicos presentes nos ligantes. Há uma banda em 1257cm^{-1} que pode ser atribuída à ligação C-O presente no ligante quinizarina, ligada ao centro metálico.

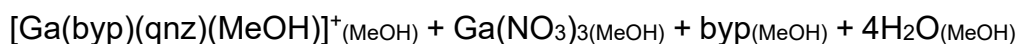
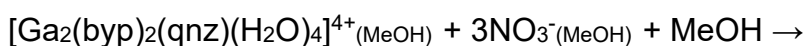
A presença da banda intensa e alargada centrada em 3425cm^{-1} confirma a presença de moléculas de água no complexo. Em torno de 3030cm^{-1} aparecem os estiramentos dos grupos C-H presentes no ligante. O íon NO_3^- livre apresenta uma banda simétrica em 1355cm^{-1} (KLOPROGGE et al., 2002). A presença de uma banda simétrica em 1384cm^{-1} pode ser atribuída aos íons NO_3^- livres, presentes como contra-íons do complexo.

5.4. Espectrometria de massas

De acordo com a estrutura obtida por difração de raios X, o composto teria uma massa molar equivalente a $1010,04\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$. Subtraindo os contra-íons NO_3^- presentes, a massa resultante para o cátion tetravalente $[\text{Ga}_2(\text{byp})_2(\text{L})(\text{H}_2\text{O})_4]^{4+}$ é de $762,03\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$. Entretanto, não foram encontrados picos em $m/z = 762,03$ e 190 .

O pico em $m/z = 495$ foi atribuído à seguinte espécie complexa acrescida de uma molécula de metanol $[\text{Ga}(\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2)(\text{C}_{14}\text{H}_6\text{O}_4)(\text{CH}_3\text{OH})]^+$.

Essa espécie seria formada no processo de ionização pela fragmentação do complexo, como representado abaixo:



Podemos observar na **Figura 17** que o espectro experimental coincide com a distribuição isotópica calculada para a espécie $[\text{Ga}(\text{byp})(\text{qnz})(\text{MeOH})]^+$ pelo programa computacional Isotope Distribution Calculator and Mass Spec Plotter, representada na **Figura 18**.(SOLUTIONS, 2016)

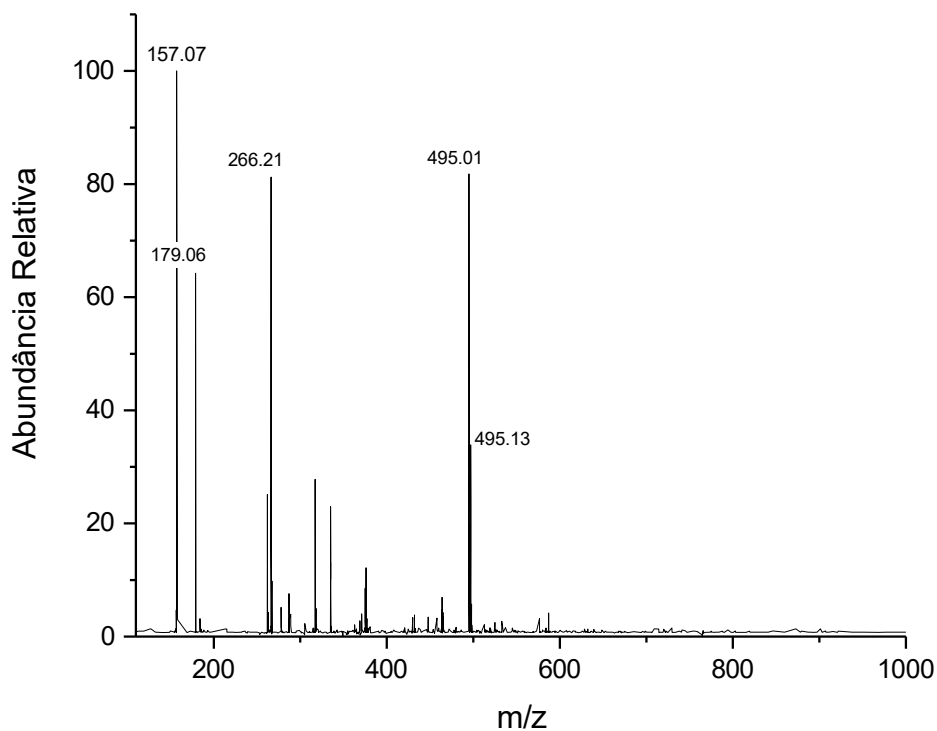


Figura 17: Espectro de massas do complexo 1.

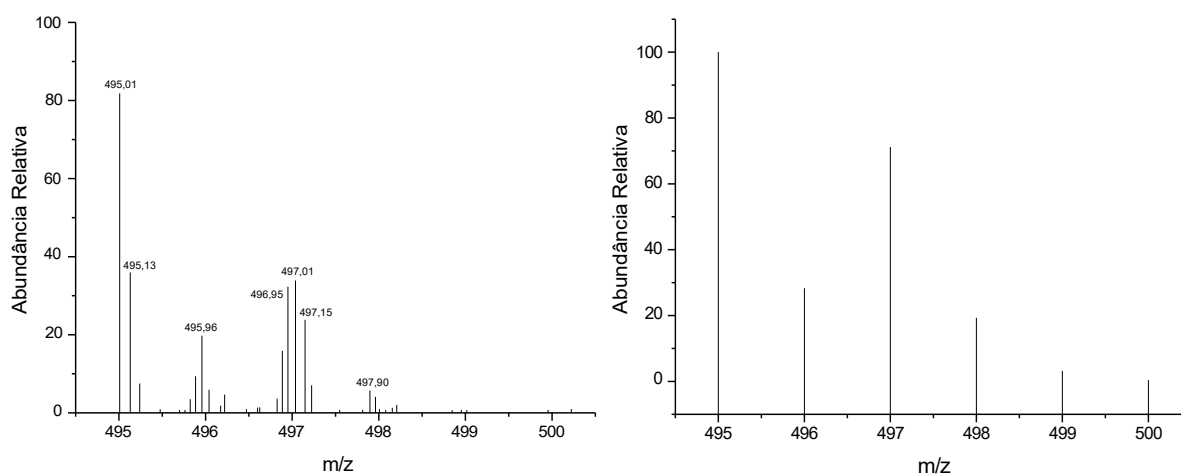


Figura 18: Fragmento do espectro ESI-MS do complexo 1 à esquerda, atribuído a espécie $[\text{Ga}(\text{byp})(\text{qnz})(\text{CH}_3\text{OH})]^+$ em MeOH e distribuição isotópica calculada para a espécie $[\text{Ga}(\text{byp})(\text{qnz})(\text{CH}_3\text{OH})]^+$ à direita.

O pico em $m/z = 157.07$ pode ser atribuído ao ligante *byp* com a adição de um próton $[C_{10}H_8N_2 + H]^+$. Já o pico em $m/z = 266,21$ e os demais próximos a $m/z = 300$ não foram compatíveis com a distribuição isotópica de $^{69}Ga/^{71}Ga$ e podem estar relacionados com a fragmentação dos ligantes do complexo e/ou serem atribuídos à formação de adutos com o solvente.

6. CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DO COMPLEXO TERNÁRIO DE GÁLIO(III) CONTENDO 1,4-DIHIIDROXIANTRAQUINONA E FENANTROLINA COMO LIGANTES

6.1. Análise Elementar

Os percentuais, calculados e experimentais, de CHN do complexo **2** se encontram registrados na **Tabela 5**. Os dados para CHN obtidos estão de acordo com a fórmula mínima $C_{38}H_{35}Ga_2N_8O_{22}$, e apresentam desvios de até 4%. Na **Figura 19** está representada a proposta de estrutura para o complexo **2**.

Tabela 5: Dados experimentais e calculados da análise elementar para o complexo **2**.

$[Ga_2(C_{12}H_8N_2)_2(C_{14}H_6O_4)(NO_3)_2(H_2O)_2]$ $(NO_3)_2 \cdot 4(H_2O)$	%C Exp. (Calc.)	%H Exp. (Calc.)	%N Exp. (Calc.)
MM = 1094,11 $gmol^{-1}$	41,48 (41,71)	3,22 (3,13)	10,79 (10,24)

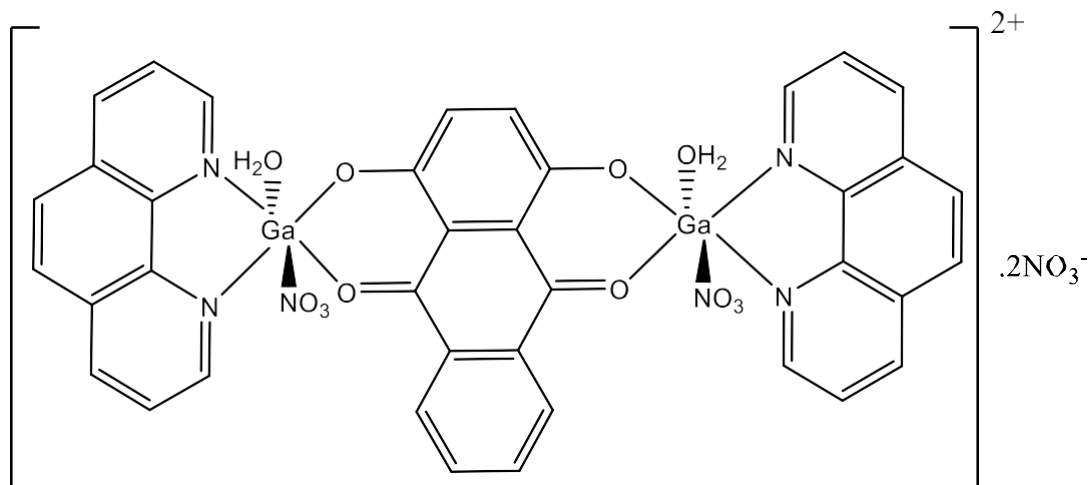


Figura 19: Proposta estrutural do complexo **2**.

6.2. Espectroscopia vibracional da região do infravermelho

O complexo **2** foi analisado por espectroscopia vibracional na região do infravermelho, entre $4000cm^{-1}$ a $400cm^{-1}$, sendo o espectro obtido representado na **Figura 20**.

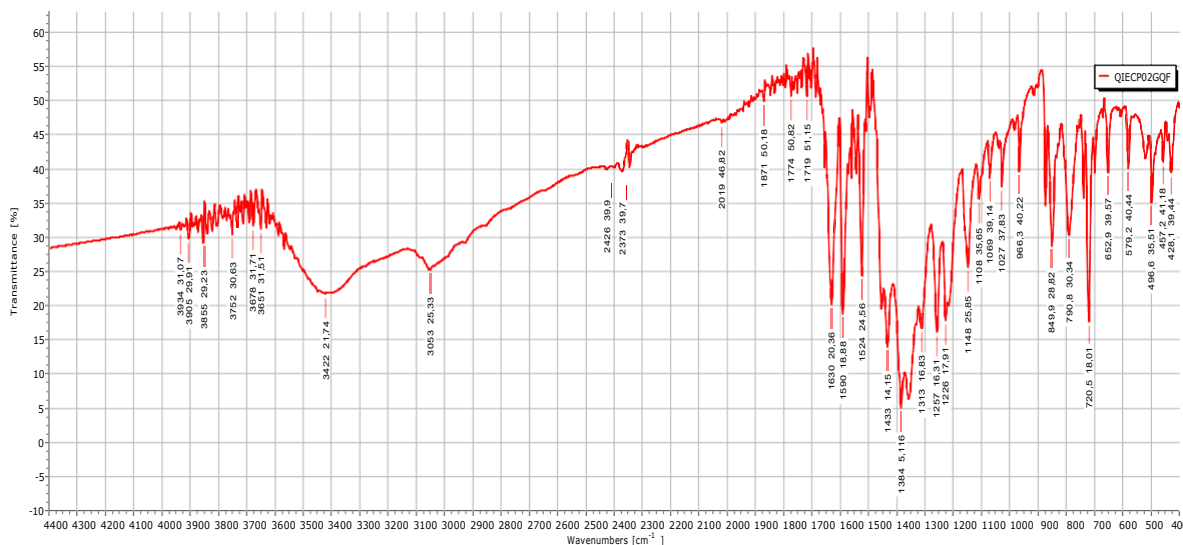
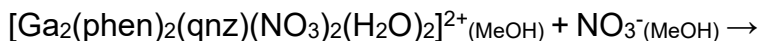


Figura 20: Espectro vibracional na região do infravermelho do complexo **2**.

A presença de água no complexo pode ser evidenciada pela vibração ν OH em 3422 cm^{-1} . No complexo **2**, como os átomos de gálio ocupam dois sítios equivalentes pela molécula de quinizarina (O1/O9 e O4/O10), uma banda ν C=O é observada em 1630 cm^{-1} . Na região de $1590\text{-}1300\text{ cm}^{-1}$ aparecem os estiramentos dos anéis antracênicos sobrepostos aos dos anéis da fenantrolina. Há uma banda intensa em 1257 cm^{-1} , que pode ser atribuída ao grupo C-O ligado ao átomo de gálio do complexo. O íon NO_3^- livre apresenta uma banda simétrica em 1355 cm^{-1} (KLOPROGGE et al., 2002). A coordenação desse íon a um centro metálico leva a uma perda de simetria e, como consequência, o desdobramento da banda. No espectro do complexo **2**, duas bandas intensas em 1384 e 1359 cm^{-1} podem ser atribuídas à presença de dois íons NO_3^- coordenados ao gálio e dois livres.

6.3. Espectrometria de massas

Na **Figura 21** está representado o espectro de massas do complexo **2**. Segundo a estrutura proposta por análise elementar e subtraindo os contra-íons NO_3^- e as águas de solvatação, o composto teria uma massa molar de $898,4\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. Porém, nenhum pico pode detectado em $m/z = 898$ ou 449 . O pico em $m/z = 487$ poderia ser associado à fragmentação do complexo, como proposta abaixo:



A fragmentação demonstrada acima leva à formação do cátion $[\text{Ga}(\text{phen})(\text{qnz})]^+$, associado ao pico $m/z = 487$. Na **Figura 22** encontram-se representados o fragmento do espectro para a região do pico mencionado e a distribuição isotópica simulada do íon formado, pelo programa computacional Isotope Distribution Calculator and Mass Spec Plotter. A dissociação do ligante 1,10-fenantrolina, também demonstrada anteriormente, está caracterizada pelo pico em $m/z = 180,07$.

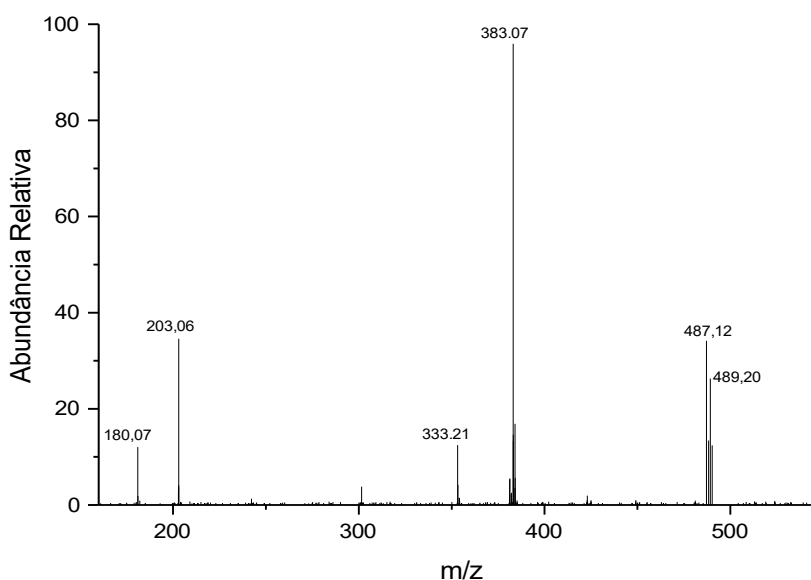


Figura 21: Espectro de massas do complexo **2**.

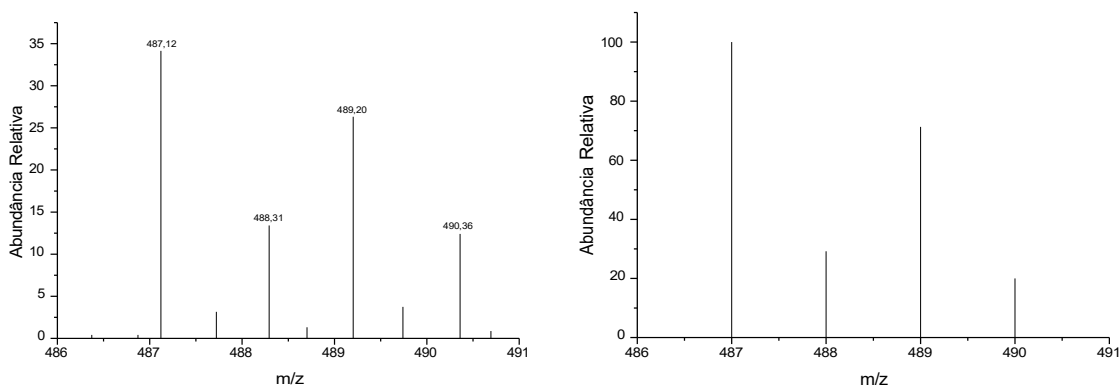


Figura 22: Fragmento do espectro ESI-MS do complexo **2** à esquerda, atribuído a $[\text{Ga}(\text{phen})(\text{qnz})]^+$ em MeOH e distribuição isotópica simulada para a espécie $[\text{Ga}(\text{phen})(\text{qnz})]^+$ à direita.

O pico representado em $m/z = 203,06$ está associado a somatória do ligante phen ao cátion Na^+ , amplamente encontrado em análises de espectrometria de massas. Por não ter nenhum pico característico em $m/z = 240$, estima-se que o ligante quinizarina não sofreu dissociação do complexo. Os picos em $m/z = 333,21$ e $383,07$ podem estar atribuídos à fragmentação do complexo e/ou com a formação de adutos com o solvente.

7. EFEITO DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS NO CRESCIMENTO DE CÉLULAS CANCEROSAS

Foi realizado, para ambos os complexos, o estudo do seu efeito na viabilidade celular. Este estudo teve como objetivo observar os efeitos citotóxicos destes compostos e sua capacidade de levar células cancerosas à morte. Para tal feito, foram utilizadas células de leucemia mieloide crônica, linhagem K562.

Na **Figura 23** está representado o efeito do complexo **1** na viabilidade das células de linhagem K562. Pode-se observar que a viabilidade celular decai com o aumento da concentração de complexo adicionado ao meio. Na concentração de $1,04\mu\text{M}$, o complexo inibe 50% do crescimento celular, a IC_{50} .

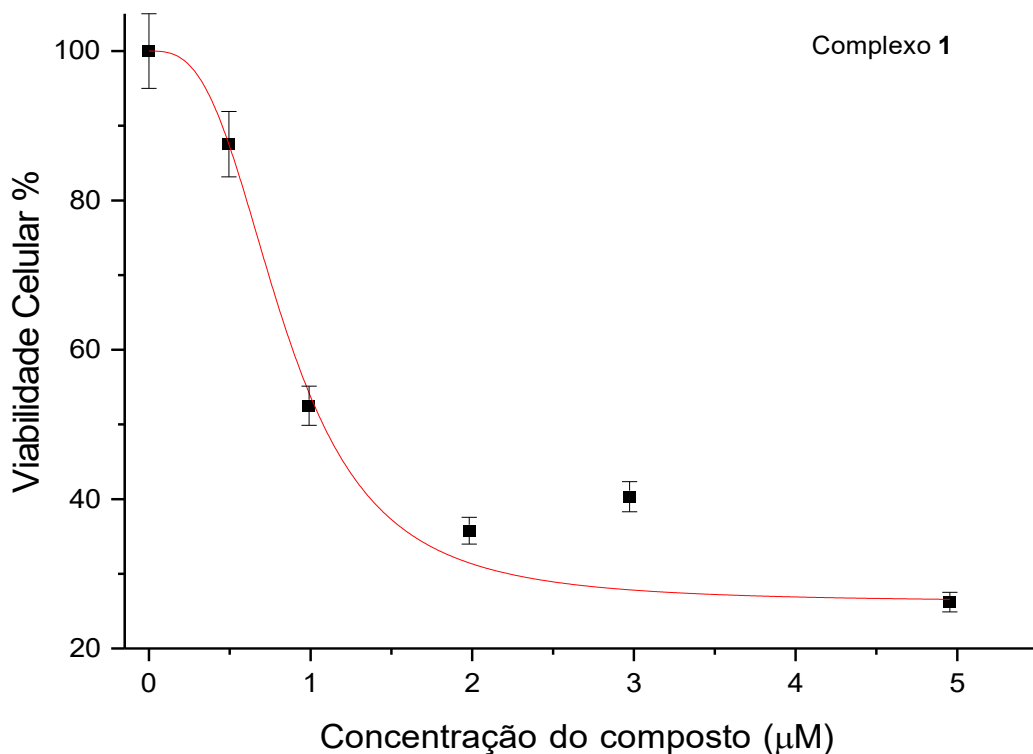


Figura 23: Efeito do complexo **1** no crescimento de células cancerosas

O mesmo efeito pode ser observado na **Figura 24** para o complexo **2**. Através da curva dose-resposta, pode-se observar que a atividade citotóxica é dependente da concentração do composto. A sensibilidade das células ao complexo foi avaliada pela concentração que inibe 50% do crescimento, a IC_{50} , que no caso foi $1,14\mu\text{M}$.

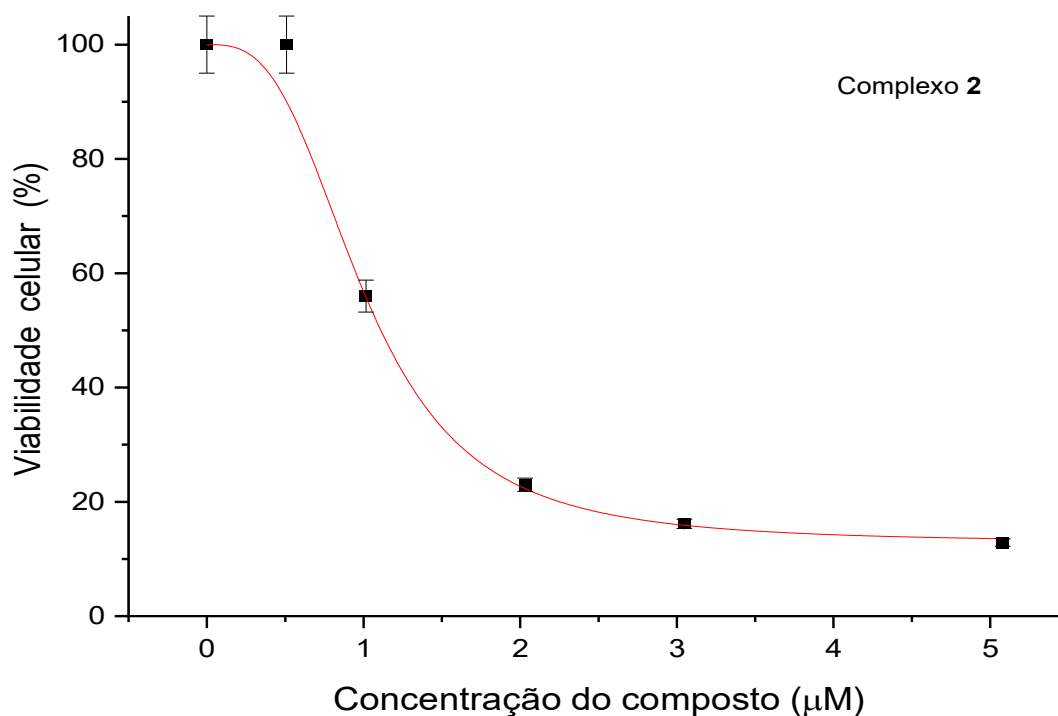


Figura 24: Efeito do complexo 2 no crescimento de células cancerosas

Estes dados foram obtidos a partir de três experimentos independentes, realizado em replicatas, para os dois complexos, e apresentaram um desvio padrão de 10%. A **Tabela 6** faz um comparativo da IC_{50} de ambos os complexos e de seus ligantes livres.

Tabela 6: Valores de IC_{50} para os complexos (1 e 2) e dos ligantes livres, obtidos na literatura. Para fins comparativos, o valor de IC_{50} da cisplatina foi disponibilizado na tabela acima. (SILVA, PRISCILA P *et al.*, 2011; SOUZA, 2011, 2018)

Composto	IC_{50} ($\mu\text{mol.L}^{-1}$)
H ₂ qnz	2,1 ± 0,2
byp	30 ± 3
phen	3,17 ± 0,05
Complexo 1	1,04 ± 0,1
Complexo 2	1,14 ± 0,1
Cisplatina	1,0 ± 0,1

8. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foram sintetizados e caracterizados dois complexos heterolépticos de Ga(III) com a 1,4-dihidroxi-antraquinona e um ligante N,N-heterocíclico (2,2'-bipiridina ou 1,10-fenantrolina), através de uma rota sintética relativamente simples envolvendo duas etapas em um mesmo solvente. Os complexos foram caracterizados por análise elementar, espectroscopia vibracional na região do infravermelho e espectrometria de massas com ionização por electrospray. O complexo contendo a bipiridina teve sua estrutura determinada por difração de raios X de monocristal. Os dois complexos são dinucleares e contêm uma molécula de dihidroxi-antraquinona fazendo uma ponte entre os dois íons metálicos. Cada íon Ga(III) está coordenado a dois nitrogênios das duas α - α diiminas e a dois oxigênios da antraquinona. Moléculas de água ou íons nitratos completam a esfera de coordenação octaédrica.

Os resultados obtidos por meio da interação dos complexos com células da linhagem K562 demonstram o potencial farmacológico dos dois novos compostos de gálio sintetizados. Ambos os compostos apresentaram uma atividade citotóxica significativa em células de leucemia mielóide crônica, com IC₅₀ semelhantes, dentro do desvio padrão de dez por cento. A atividade citotóxica dos completos não é afetada pela substituição do ligante 1,10-fenantrolina pela 2,2'-bipiridina.

Como perspectivas futuras e considerando a promissora atividade dos compostos sintetizados neste trabalho, estima-se estudar a atividade citotóxica destes complexos em outras linhagens celulares. Também, o estudo de complexos de gálio com diferentes antraquinonas se mostra promissor.

REFERÊNCIAS

- ADAMSON, R H; CANELLOS, G P; SIEBER, S M. Studies on the antitumor activity of gallium nitrate (NSC-15200) and other group IIIa metal salts. *Cancer chemotherapy reports*, v. 59, n. 3, p. 599–610, 1975.
- ADHIKARI, Suman *et al.* A review on metal complexes and its anti-cancer activities: Recent updates from in vivo studies. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 171, p. 116211, 2024. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332224000921>>.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA. *Galliapharm - Eluato de Cloreto de Gálio (Ga68): novo registro*. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/galliapharm-eluato-de-cloreto-de-galio-ga68-novo-registro>>. Acesso em: 15 abr. 2024.
- APPLETON, Trevor G. *et al.* NMR study of acid-base equilibria and other reactions of ammineplatinum complexes with aqua and hydroxo ligands. *Inorganic Chemistry*, v. 28, n. 10, p. 1989–1993, 1989.
- B ROSENBERG, L VANCAMP, J E TROSKO, V H Mansour. Platinum compounds: A new class of potent antitumour agents. *Nature*, v. 222, p. 385–386, 1969.
- BANERJEE, T; DUBEY, P; MUKHOPADHYAY, R. DNA compaction by mononuclear platinum cancer drug cisplatin and the trisplatinum anticancer agent BBR3464: Differences and similarities. *Biochimie*, v. 94, n. 2, p. 494–502, 2012. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300908411003336>>.
- BARNAD, C. F. J.; CLEARE, M. J.; HYDES, P. C. Second generation anticancer platinum compounds. *Chemistry in Britain*, v. 22, p. 1001–1004, 1986.
- BATES, Sarah A. *Deoxyribonucleic Acid (DNA)*. Disponível em: <<https://www.genome.gov/genetics-glossary/Deoxyribonucleic-Acid>>. Acesso em: 7 abr. 2024.
- BERNSTEINS, Lawrence R. Mechanisms of therapeutic activity for gallium. *Pharmacol Rev.* 1998;50(4):665–682.
- BERNSTEIN, Lawrence R. *et al.* Chemistry and pharmacokinetics of gallium maltolate, a compound with high oral gallium bioavailability. *Metal-Based Drugs*, v. 7, n. 1, p. 33–47, 2000.
- BOZTEPE, Tugce; CASTRO, Guillermo R.; LEÓN, Ignacio E. Lipid, polymeric, inorganic-based drug delivery applications for platinum-based anticancer drugs. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 605, n. June, p. 1, 2021.
- BRABEC, Viktor; KASPARKOVA, Jana. Molecular aspects of resistance to antitumor platinum drugs. *Drug Resistance Updates*, v. 5, n. 3–4, p. 147–161, 2002.
- CEPEDA, Victoria *et al.* Biochemical mechanisms of cisplatin cytotoxicity. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, v. 7, n. 1, p. 3–18, 2008.

CHEUK, Dominic et al. Investigation into solid and solution properties of quinizarin. *CrystEngComm*, v. 17, n. 21, p. 3985–3997, 2015.

CHITAMBAR, Christopher R. Gallium-containing anticancer compounds. *Future Medicinal Chemistry*, v. 4, n. 10, p. 1257–1272, 2012.

CHITAMBAR, Christopher R. Gallium complexes as anticancer drugs. *Metal Ions in Life Sciences*, v. 18, p. 281–301, 2018.

CHITAMBAR, Christopher R. Medical applications and toxicities of gallium compounds. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 7, n. 5, p. 2337–2361, 2010.

CHITAMBAR, Christopher R.; NARASIMHAN, Jana. Targeting iron-dependent DNA synthesis with gallium and transferrin-gallium. *Pathobiology*, v. 59, n. 1, p. 3–10, 1991.

CHUA, Mei Sze et al. Gallium maltolate is a promising chemotherapeutic agent for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Anticancer Research*, v. 26, n. 3 A, p. 1739–1743, 2006.

COLLERY, Philippe et al. Gallium in cancer treatment. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, v. 42, n. 3, p. 283–296, 2002. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1040842801002256>>.

CÔRREA, Taís Arthur. *Planejamento, síntese e avaliação imunossupressora e anti-inflamatória de derivados antraquinônicos.*, p. 1–230 Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora, 2014.

CRUMBLISS, Alvin L; BANERJEE, Sambuddha. A perspective essay on the use of Ga³⁺ as a proxy for Fe³⁺ in bioinorganic model studies and its successful use for therapeutic purposes. *Journal of Inorganic Biochemistry*, v. 219, p. 111411, 2021. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0162013421000581>>.

CUBEDDU LX, HOFFMAN IS, FUENMAYOR NT, Finn AL. Efficacy of ondansetron (GR38032F) in cisplatin induced nausea and vomiting. *The New England Journal of Medicine*, p. 810–816, 1990.

DE ALMEIDA, Sinara Mônica Vitalino et al. Compostos Coordenados Híbridos de Platina no Tratamento do Câncer. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, v. 35, n. 3, p. 337–345, 2014.

DEANS, Andrew J.; WEST, Stephen C. DNA Interstrand Crosslink Repair and Cancer. *Nature Reviews Cancer*, v. 11, n. 7, p. 467–480, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrc3088>>.

DOLOMANOV, Oleg V. et al. OLEX2: A complete structure solution, refinement and analysis program. *Journal of Applied Crystallography*, v. 42, n. 2, p. 339–341, 2009.

DUAN, Heying; IAGARU, Andrei. PET Imaging Using Gallium-68 (68Ga) RM2. *PET Clinics*, Prostate Cancer, v. 17, n. 4, p. 621–629, 2022. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1556859822000463>>.

EASTMAN, Alan. Cross-linking of glutathione to DNA by cancer chemotherapeutic platinum coordination complexes. *Chemico-Biological Interactions*, v. 61, n. 3, p.

241–248, 1987.

EDWARDS, C. L.; HAYES, R. L. Scanning Malignant Neoplasms with Gallium 67. *J. Amer. Med. Ass.*, v. 212, p. 1182–1190, 1970.

EDWARDS CL, Hayes RL: Tumor scanning with Ga-67 citrate. *Nucl Med*, v. 10, n. 2, p. 103–106, 1969.

FICHTINGER-SCHEPMAN, Anne Marie J. *et al.* Adducts of the Antitumor Drug cis-Diamminedichloroplatinum(II) with DNA: Formation, Identification, and Quantitation. *Biochemistry*, v. 24, n. 3, p. 707–713, 1985.

FIRMINO, Gisele dos S.S. *et al.* In vitro assessment of the cytotoxicity of Gallium(III) complexes with Isoniazid-Derived Hydrazones: Effects on clonogenic survival of HCT-116 cells. *Inorganica Chimica Acta*, v. 497, n. August, p. 119079, 2019.

FOSTER, B J *et al.* Gallium nitrate: the second metal with clinical activity. *Cancer treatment reports*, v. 70, n. 11, p. 1311–1319, nov. 1986.

GIBSON, Dan. Multi-action Pt(IV) anticancer agents; do we understand how they work? *Journal of Inorganic Biochemistry*, v. 191, p. 77–84, 2019.

GOLD JM, Raja A. *Cisplatin*. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547695/>>. Acesso em: 7 abr. 2024.

GONZALEZ, Victor M. *et al.* Is cisplatin-induced cell death always produced by apoptosis? *Molecular Pharmacology*, v. 59, n. 4, p. 657–663, 2001.

H. C. DUDLEY, PH.D., G. W. IMIRIE, JR., B.S., And J. T. ISTOCK. Deposition of radiogallium (Ga72) in proliferating tissues. *Radiology*, v. 55, p. 571–578, 1950.

HALEVAS, ELEFThERIOS *et al.* Structurally characterized gallium-chrysin complexes with anticancer potential. *The Royal Society of Chemistry*, p. 1–13, 2020.

HANADA, Mitsuharu *et al.* Intra-hepatic arterial administration with miriplatin suspended in an oily lymphographic agent inhibits the growth of tumors implanted in rat livers by inducing platinum-DNA adducts to form and massive apoptosis. *Cancer Chemother Pharmacol*, v. 64, p. 473–483, 2009.

HART, M. M.; ADAMSON, R. H. Antitumor activity and toxicity of salts of inorganic group 3a metals: aluminum, gallium, indium, and thallium. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 68, n. 7, p. 1623–1626, 1971.

HIGBY, Donald J. *et al.* Diaminodichloroplatinum: A phase I study showing responses in testicular and other tumors. *Cancer*, v. 33, n. 5, p. 1219–1225, 1974.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER - INCA. *Como surge o câncer?* Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/como-surge-o-cancer>>. Acesso em: 19 mar. 2024.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER - INCA. *Tipos de Câncer*. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos>>. Acesso em: 1 abr. 2024.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (BRASIL). *ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer*. 1ª ed. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer/ Ministério da Saúde. Todos, 2011. v. 81. Disponível em:

<http://bvsms.saude.gov.br/bvs/controle_cancer>.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER - INCA. *O que é câncer?* Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/o-que-e-cancer>>. Acesso em: 20 mar. 2024.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER - INCA. *Tratamento de câncer.* Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tratamento/>>. Acesso em: 29 mar. 2024.

JAMIESON, Elizabeth R.; LIPPARD, Stephen J. Structure, recognition, and processing of cisplatin-DNA adducts. *Chemical Reviews*, v. 99, n. 9, p. 2467–2498, 1999.

JIN, Guang Zhu; JIN, Hai Shan; JIN, Li Li. Synthesis and antiproliferative activity of 1,4-bis(dimethylamino)-9,10- anthraquinone derivatives against P388 mouse leukemic tumor cells. *Archives of Pharmacal Research*, v. 34, n. 7, p. 1071–1076, 2011.

JOHNSTONE, Timothy C.; SUNTHARALINGAM, Kogularamanan; LIPPARD, Stephen J. The Next Generation of Platinum Drugs: Targeted Pt(II) Agents, Nanoparticle Delivery, and Pt(IV) Prodrugs. *Chemical Reviews*, v. 116, n. 5, p. 3436–3486, 2016.

JOHNSTONE, Timothy C; SUNTHARALINGAM, Kogularamanan; LIPPARD, Stephen J. Third row transition metals for the treatment of cancer Subject Areas : Author for correspondence : *Philosophical Transactions of the Royal Society A*, v. 373, p. 1–12, 2015.

KAUFFMAN, George B. *Alfred Wanner*. Disponível em: <<https://www.britannica.com/biography/Alfred-Werner>>. Acesso em: 26 mar. 2024.

KAUFFMAN, George B. *et al.* Michele Peyrone (1813-1883), discoverer of Cisplatin. *Platinum Metals Review*, v. 54, n. 4, p. 250–256, 2010.

KELLAND, Lloyd. The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy. *Nature Reviews Cancer*, v. 7, n. 8, p. 573–584, 2007.

KLEIN, Alice V; HAMBLEY, Trevor W. Platinum drug distribution in cancer cells and tumors. *Chemical Reviews*, v. 109, p. 4911–4920, 2009.

KOCIBA, R J; SLEIGHT, S D. Acute toxicologic and pathologic effects of cis-diamminedichloroplatinum (NSC-119875) in the male rat. *Cancer chemotherapy reports*, v. 55, n. 1, p. 1–8, 1971.

LEBWOHL, D.; CANETTA, R. Clinical development of platinum complexes in cancer therapy: An historical perspective and an update. *European Journal of Cancer*, v. 34, n. 10, p. 1522–1534, 1998.

LI, Shuyi *et al.* Overcoming resistance to cisplatin by inhibition of glutathione S-transferases (GSTs) with ethacraplatin micelles in vitro and in vivo. *Biomaterials*, v. 144, p. 119–129, nov. 2017.

LIPPARD, Yongwon Jung and Stephen J. Direct cellular responses to platinum-induced DNA damage. *Chem. Rev.*, v. 107, n. 5, p. 1387–1407, 2007.

LIU, Yanghou *et al.* Design, synthesis and biological evaluation of 1,4-

dihydroxyanthraquinone derivatives as anticancer agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 29, n. 9, p. 1120–1126, 2019. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960894X19301106>>.

MA, Jiang *et al.* Hepatotoxic assessment of Polygoni Multiflori Radix extract and toxicokinetic study of stilbene glucoside and anthraquinones in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 162, p. 61–68, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2014.12.045>>.

MACRAE, Clare F. *et al.* Mercury 4.0: From visualization to analysis, design and prediction. *Journal of Applied Crystallography*, v. 53, p. 226–235, 2020.

MAEDA, M; UCHIDA, N A; SASAKI, T. Liposoluble platinum(II) complexes with antitumor activity. *Japanese journal of cancer research : Gann*, v. 77, n. 6, p. 523–525, jun. 1986.

MALIK, Enas M; MÜLLER, Christa E. Anthraquinones As Pharmacological Tools and Drugs. *Medicinal research reviews*, v. 36, n. 4, p. 705–748, jul. 2016.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, Governo Federal. *12 dicas para prevenir o câncer*. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-brasil/prevencao-ao-cancer/12-dicas-para-prevenir-o-cancer>>. Acesso em: 25 mar. 2024.

MJOS, Katja Dralle; ORVIG, Chris. Metallodrugs in Medicinal Inorganic Chemistry. *Chemical Reviews*, v. 114, n. 8, p. 4540–4563, 23 abr. 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/cr400460s>>.

MONROE, Jerry D *et al.* Cisplatin and phenanthriplatin modulate long-noncoding RNA expression in A549 and IMR90 cells revealing regulation of microRNAs, Wnt/ β -catenin and TGF- β signaling. *Scientific Reports*, v. 11, n. 1, p. 10408, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41598-021-89911-z>>.

NARASIMHAN, Jana; ANTHOLINE, William E.; CHITAMBAR, Christopher R. Effect of gallium on the tyrosyl radical of the iron-dependent M2 subunit of ribonucleotide reductase. *Biochemical Pharmacology*, v. 44, n. 12, p. 2403–2408, 1992.

OPAS/OMS. *Folha Informativa - Câncer*. Disponível em: <https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5588:folha-informativa-cancer&Itemid=1094>. Acesso em: 12 mar. 2024.

OSMAN, Che; ISMAIL, Nor. Antiplasmodial Anthraquinones from Medicinal Plants: The Chemistry and Possible Mode of Actions. *Natural Product Communications*, v. 13, p. 1591–1597, 2018.

OUN, Rabbab; MOUSSA, Yvonne E.; WHEATE, Nial J. The side effects of platinum-based chemotherapy drugs: A review for chemists. *Dalton Transactions*, v. 47, n. 19, p. 1–29, 2018.

NEVES, A; VARGAS, MD. Complexos de Platina(II) na Terapia do Câncer. *Revista Virtual de Química*, v. 3, n. 3, p. 196–209, 2011. Disponível em: <www.chemcases.com/cisplat>.

PEREGO, P *et al.* A novel trinuclear platinum complex overcomes cisplatin resistance in an osteosarcoma cell system. *Molecular pharmacology*, v. 55, n. 3, p. 528–534, 1999.

PINTO, Ann L; LIPPARD, Stephen J. Sequence-dependent termination of in vitro DNA synthesis by cis and trans-diamminedichloroplatinum(II). *Proc. Natl. Acad. Sci.*, v. 82, p. 4616–4619, 1985.

PREET, Gagan *et al.* A structure-activity relationship analysis of anthraquinones with antifouling activity against marine biofilm-forming bacteria. *Frontiers in Natural Products*, v. 1, p. 1–14, 2022.

PREET, Gagan *et al.* Virtual Screening of a Library of Naturally Occurring Anthraquinones for Potential Anti-Fouling Agents. *Molecules (Basel, Switzerland)*, v. 28, n. 3, 2023.

QUIROGA, A G. Understanding trans platinum complexes as potential antitumor drugs beyond targeting DNA. *Journal of Inorganic Biochemistry*, v. 114, p. 106–112, 2012. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0162013412001894>>.

ROSENBERG, B., VAN CAMP, L., & KRIGAS, T. Inhibition of Cell Division in *Escheria coli* by Electrolysis Products from a Platinum Electrode. *Nature*, n. 205, p. 698-699, 1965.

ROSENBERG, B. *et al.* The inhibition of growth or cell division in *Escherichia coli* by different ionic species of platinum(IV) complexes. *Journal of Biological Chemistry*, v. 242, n. 6, p. 1347–1352, 1967.

ROSENBERG, Barnett; VANCAMP, Loretta. The Successful Regression of Large Solid Sarcoma 180 Tumors by Platinum Compounds. *Cancer Research*, v. 30, n. 6, p. 1799–1802, 1970.

SAFAEI, Roohangiz; HOWELL, Stephen B. Copper transporters regulate the cellular pharmacology and sensitivity to Pt drugs. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, v. 53, n. 1, p. 13–23, 2005.

SALERNO, Domenico *et al.* Platinum-Based Drugs and DNA Interactions Studied by Single-Molecule and Bulk Measurements. *Biophysical Journal*, v. 110, n. 10, p. 2151–2161, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bpj.2016.02.030>>.

SANTOS, Leandro Marcos *et al.* Coordination chemistry: An audacious dream of Alfred Werner. *Revista Virtual de Química*, v. 6, n. 5, p. 1260–1281, 2014.

SCHOEBERL, Anna *et al.* The copper transporter CTR1 and cisplatin accumulation at the single-cell level by LA-ICP-TOFMS. *Frontiers in Molecular Biosciences*, v. 9, n. November, p. 1–14, 2022.

SENDELBACH, L E. A review of the toxicity and carcinogenicity of anthraquinone derivatives. *Toxicology*, v. 57, n. 3, p. 227–240, 1989.

SHELDRIK, George M. Crystal structure refinement with SHELXL. *Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry*, v. 71, n. Md, p. 3–8, 2015.

SILVA, Priscila P *et al.* Two new ternary complexes of copper(II) with tetracycline or doxycycline and 1,10-phenanthroline and their potential as antitumoral: cytotoxicity and DNA cleavage. *Inorganic chemistry*, v. 50, n. 14, p. 6414–6424, 2011.

SILVA, Thays S. *Tiossemicarbazonas E Seus Complexos Metálicos Com Atividade Farmacológica : Estudos No Estado Sólido E Testes De Atividade*. 2007. 4–9 f. PUC

Rio, Rio de Janeiro, 2007.

SMITH, D. B.; NEULANDS, E. S.; RUSTIN, G. J. S.; BEGENT, R. H. J.; HOWELLS, N.; MCQUADE, B.; BAGSHAW, K. D. Comparison of ondansetron and ondansetron plus dexamethasone as antiemetic prophylaxis during cisplatin-containing chemotherapy. *The Lancet*, v. 338, p. 487–490, 1991.

SOLUTIONS, Adapta. *Isotope Distribution Calculator and Mass Spec Plotter*. Disponível em: <<https://www.sisweb.com/mstools/isotope.htm>>.

SOUSA, Vanessa Marcílio De. O uso do manitol na prevenção de nefrotoxicidade induzida por cisplatina: Uma revisão sistemática. *Faculdade de Ciências Farmacêuticas da UniCamp*, v. 7, n. 3, p. 6, 2021.

SOUZA, Ívina Paula De. *Estudo do Potencial Antitumoral de Alguns Complexos de Pt(II), Cu(II) e Ga(III)*, p. 1–113. Universidade Federal de Minas Gerais, 2011.

SOUZA, Ívina Paula De. *Síntese e caracterização de complexos de cobre, gálio e nióbio, estudos de suas citotoxicidades, e interações com alvos celulares*, p.1–182. Universidade Federal de Minas Gerais, 2018.

SUN, Wenyue *et al.* Gallium and gallium compounds: New insights into the “Trojan horse” strategy in medical applications. *Materials & Design*, v. 227, p. 111704, 2023. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264127523001193>>.

TIAN W; WANG C; LI D & HOU H. Novel anthraquinone compounds as anticancer agents and their potential mechanism. *Future Med. Chem*, v. 12, n. 7, p. 627–644, 2020.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ. Drogas com Antraquinonas. *Farmacognosia 1*, p. 55–60, 2015. Disponível em: <https://docs.ufpr.br/~cid/farmacognosia_/Apostila/antraquinonas.pdf>.

VEREBOVÁ, Valéria *et al.* Anthraquinones quinizarin and danthron unwind negatively supercoiled DNA and lengthen linear DNA. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, v. 444, n. 1, p. 50–55, 2014.

VIEIRA, Daniella Serafin Couto; SANTOS-SILVA, Maria Cláudia. Câncer no idoso: reflexões sobre o ônus da idade. *Arquivos Catarinenses de Medicina*, v. 50, n. 3, p. 123–132, 2021.

VIVAS, Larissa Ribeiro Fernandes. *Complexos metálicos na Inorgânica Medicinal: platina e gálio como agentes contra o câncer*. p. 1–37. Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2020.

WANG, Dong; LIPPARD, Stephen J. Cellular processing of platinum anticancer drugs. *Nature Reviews Drug Discovery*, v. 4, n. 4, p. 307–320, 2005.

WEISS, Raymond B; CHRISTIAN, Michael C. New Cisplatin Analogues in Development. *Drugs*, v. 46, n. 3, p. 360–377, 1993.

WHEATE, Nial J. *et al.* The status of platinum anticancer drugs in the clinic and in clinical trials. *Dalton Transactions*, v. 39, n. 35, p. 8113–8127, 2010.

WILKE, Nicola L *et al.* The gallium complex KP46 sensitizes resistant leukemia cells and overcomes Bcl-2-induced multidrug resistance in lymphoma cells via

upregulation of Harakiri and downregulation of XIAP in vitro. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 156, p. 113974, 2022. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332222013634>>.

WONG, Ernest; GIANDOMENICO, Christen M. Current status of platinum-based antitumor drugs. *Chemical Reviews*, v. 99, p. 2451–2466, 1999.

WUTHI-UDOMLERT, Mansuang; KUPITTAYANANT, Pavena; GRITSANAPAN, Wandee. In Vitro Evaluation of Antifungal Activity of Anthraquinone Derivatives of *Senna alata*. *Journal of Health Research*, v. 24, n. 3, p. 117–122, 2018. Disponível em: <<https://he01.tci-thaijo.org/index.php/jhealthres/article/view/156816>>.

YASUHIRO NOSE, Erin M. Rees and Dennis J. Thiele. Structure of the Ctr1 copper trans'PORE'ter reveals novel architecture. *Trends in Biochemical Sciences*, v. 31, n. 11, p. 604–607, 2006.

ZHAO, Lihua; ZHENG, Lin. A Review on Bioactive Anthraquinone and Derivatives as the Regulators for ROS. *Molecules*, v. 28, n. 24, 8139, 2023.